



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0004054
(43) 공개일자 2022년01월11일

- | | |
|---|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G01N 33/94 (2006.01) A61P 31/18 (2006.01)
G01N 30/88 (2006.01) G01N 33/569 (2017.01)
G01N 33/68 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
G01N 33/94 (2013.01)
A61K 31/675 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2021-7035294</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2020년03월31일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2021년10월28일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2020/026042</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2020/205897
국제공개일자 2020년10월08일</p> <p>(30) 우선권주장
62/827,342 2019년04월01일 미국(US)
62/925,543 2019년10월24일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
오리슈어 테크놀로지스, 인코포레이티드
미합중국, 펜실베이아 18015, 베들레햄, 이. 퍼
스트 스트리트 220</p> <p>(72) 발명자
카도스, 케이스
미국, 펜실베이니아 18015, 베들레햄, 1535 하이
랜드 드라이브
다우그트리지, 기핀
미국, 매사추세츠 02138, 캠브리지, 유닛2, 367
하버드 스트리트</p> <p>(74) 대리인
특허법인(유)화우</p> |
|---|---|

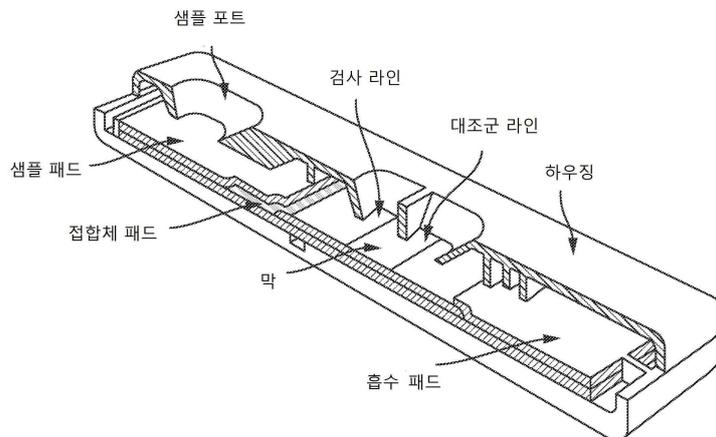
전체 청구항 수 : 총 29 항

(54) 발명의 명칭 치료 요법에 대한 순응도를 모니터링하기 위해 치료제를 검출하기 위한 시스템 및 방법

(57) 요약

본 개시내용은 대상체로부터 얻은 생물학적 샘플에서 뉴클레오티드 역전사효소 억제제로부터 대사되는 대사산물을 검출하기 위한 방법, 키트 및 시스템, 및 노출 전 예방요법에 대한 순응도를 모니터링하고 노출 전 예방요법에 참여하거나 또는 이를 처방받은 대상체를 상담하는 데 있어서의 이의 용도를 제공한다. 본 개시내용은 또한 요법에 대한 순응도를 모니터링하고 이에 따라 요법의 투여 일정을 조정 또는 수정하는 것에 의해 감염의 이환 위험이 있는 환자에서 HIV 감염을 예방하는 방법을 제공한다. 대사산물은 비제한적으로 항체 기반 방법, 예컨대 측면 유동 면역분석 또는 실험실 기반 분석 예컨대 반정량적 LC-MS/MS를 포함하는 프로테오믹스 방법 (proteomic method)을 사용하여 검출될 수 있다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61P 31/18 (2018.01)

G01N 33/56988 (2021.08)

G01N 33/6848 (2013.01)

G01N 2030/8813 (2013.01)

G01N 2570/00 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

개인에서 노출 전 예방요법에 대한 순응도를 모니터링하는 방법으로서, 개인의 전혈 또는 혈장 샘플에서 뉴클레오티드 역전사효소 억제제 (NRTI) 화합물로부터 대사되는 테노포비르 (TFV) 및 테노포비르-디포스페이트 (TFV-DP)로부터 선택되는 대사산물의 농도를 측정하는 단계, 및 순응도를 나타내는 TFV의 약 100 ng/mL 이상 또는 TFV-DP의 100 ng/mL 이상의 농도를 확인하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 2

HIV 감염의 이환 위험이 있는 개인을 상담하는 방법으로서, 개인의 전혈 또는 혈장 샘플에서 뉴클레오티드 역전사효소 억제제 (NRTI) 화합물로부터 대사되는 테노포비르 (TFV) 및 테노포비르-디포스페이트 (TFV-DP)로부터 선택되는 대사산물의 농도를 측정하는 단계, 및 HIV의 이환 위험을 나타내는 TFV의 약 100 ng/mL 이하 또는 TFV-DP의 175 ng/mL 이하의 농도를 확인하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 대사산물은 TFV인 방법.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 대사산물은 TFV-DP인 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, NRTI 화합물은 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 (TDF) 및 테노포비르 알라페나미드 (TAF)를 포함하는 군 중 적어도 하나인 방법.

청구항 6

HIV의 이환 위험이 있는 개인에서 HIV 감염을 예방하기 위한 방법으로서,

테노포비르 디소프록실 푸마레이트 (TDF) 및 테노포비르 알라페나미드 (TAF)를 포함하는 군으로부터 선택되는 NRTI 화합물의 용량을 포함하는 치료 요법을 개인에게 투여하는 단계로서, 여기서 치료 요법은 NRTI 화합물의 투여 일정을 포함하는 단계;

개인의 전혈 또는 혈장 샘플에서 TFV 및 TFV-DP로부터 선택되는 대사산물의 농도를 측정하는 단계;

TFV의 약 100 ng/mL 이하 또는 TFV-DP의 175 ng/mL 이하의 농도를 확인하는 단계, 및

치료 요법을 수정하는 단계

를 포함하는 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 치료 요법의 수정 단계는 NRTI 화합물의 투여 일정을 수정하는 것을 포함하는 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 투여 일정의 수정 단계는 사건-기반 투여를 시작하는 것을 포함하는 방법.

청구항 9

제6항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, NRTI 화합물이 정제 또는 캡슐로 제형화되는 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 요법의 수정 단계는 NRTI 화합물의 개인에 의한 소비에 대한 데이터를 기록하는 정제 또는 캡슐 디스펜서를 개인에게 부여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 정제 또는 캡슐 디스펜서는 NRTI 화합물의 개인에 의한 소비에 대한 데이터를 추가로 전송하는 방법.

청구항 12

제6항에 있어서, 치료 요법의 수정 단계는 NNRTI 화합물 또는 INSTI 화합물을 부여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 13

대상체로부터 얻은 생물학적 샘플에서 대사산물을 확인하는 방법으로서, 생물학적 샘플을 시스템에 적용하는 단계를 포함하며, 여기서 시스템은 대사산물 및 대사산물을 특이적으로 결합하는 적어도 하나의 분자의 검출을 위한 적어도 하나의 방법을 포함하고, 추가로 대사산물은 NRTI 화합물로부터 대사되는 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 시스템은 면역분석을 포함하는 방법.

청구항 15

제13항 또는 제14항에 있어서, 시스템은 실험실-기반 방법을 포함하는 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 실험실-기반 방법은 LC-MS/MS인 방법.

청구항 17

제13항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 생물학적 샘플은 소변 샘플, 타액 샘플, 점액 샘플, 전혈 샘플, 혈장 샘플 및 모유 샘플을 포함하는 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 샘플인 방법.

청구항 18

제13항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, HIV의 이환 위험은 NRTI 화합물이 검출되거나 검출되지 않는 경우에 진단되는 방법.

청구항 19

제13항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, NRTI 화합물은 TDF 및 TAF를 포함하는 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 20

대상체로부터 얻은 생물학적 샘플에서 대사산물을 검출하기 위한 시스템을 포함하는 키트로서, 여기서 대사산물은 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 (TDF) 및 테노포비르 알라페나미드 (TAF) 중 적어도 하나로부터 선택되는 NRTI 화합물로부터 대사되는 키트.

청구항 21

제20항에 있어서, 생물학적 샘플은 소변 샘플, 타액 샘플, 점액 샘플, 전혈 샘플, 혈장 샘플 및 모유 샘플을 포함하는 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 샘플인 키트.

청구항 22

제20항 또는 제21항에 있어서, 대사산물을 검출하기 위한 시스템은 면역분석을 포함하는 키트.

청구항 23

제20항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 대사산물을 검출하기 위한 시스템은 현장 진료 장치를 포함하는

키트.

청구항 24

대상체에서 NRTI 화합물의 존재를 모니터링하기 위한 제20항 내지 제23항 중 어느 한 항의 키트의 용도.

청구항 25

대상체에서 치료 요법에 대한 순응도를 모니터링하기 위한 제20항 내지 제23항 중 어느 한 항의 키트의 용도.

청구항 26

대상체에서 예방적 요법에 대한 순응도를 모니터링하기 위한 제20항 내지 제23항 중 어느 한 항의 키트의 용도.

청구항 27

대상체에서 노출 전 예방요법에 대한 순응도를 모니터링하기 위한 제20항 내지 제23항 중 어느 한 항의 키트의 용도.

청구항 28

제24항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체를 상담하기 위한 용도.

청구항 29

제28항에 있어서, 대상체는 HIV의 이환 위험이 있는 용도.

발명의 설명

기술 분야

관련 출원

[0001]

[0002] 본 출원은 2019년 4월 1일에 출원된 미국 가특허출원 제62/827,342호 및 2019년 10월 24일에 출원된 제 62/925,543호의 이익을 주장하며, 이의 각각의 전체 개시내용은 본원에 참조로 편입되어 있다.

배경 기술

[0003]

인간 면역결핍 바이러스 (HIV)는 매년 수백만 명의 사람을 감염시켜 과도한 이환율 및 사망률뿐만 아니라 의료 비용을 초래한다. 이것은 치명적인 그리고 전염성의 질환이지만, 약물 개입은 바이러스가 이미 감염된 환자에서 조절될 수 있는 지점까지 발전하였다. 이러한 목적을 위해 가장 널리 사용되는 약물들 중 2개는 뉴클레오시드 역전사효소 억제제 (NRTI) 테노포비르 디소포록실 푸마레이트 (TDF) 및 엠트리시타빈 (FTC)이고, 이들은 종종 정제 TruvadaTM과 조합된다. 다른 제제, 테노포비르 알라페나미드 (TAF)는 또한 NRTI로서 널리 사용된다. TAF는 정제 DescovyTM에서 FTC와 조합되었고, 이는 2019년에 FDA에 의해 승인되었다.

[0004]

2011년에, TruvadaTM는 또한 노출 전 예방요법 (PrEP)으로서 매일 복용할 경우에 HIV 음성 환자의 HIV를 예방하는 데 99% 효과적이라는 것으로 밝혀졌다. PrEP는 전세계적으로 HIV에 대한 위험이 있는 수백만 명의 사람에 대한 강력한 수단으로서 CDC, 및 세계보건기구에 의해 미국에서 권장되었다. 그러나, 매일의 PrEP에 대한 순응도 (adherence)는 극복과제를 나타낸다. PrEP에 대한 순응도는 새로운 감염의 예방을 위해 중요하지만, 환자 자가-보고 및 정제 수는 순응도를 모니터링하는 데 신뢰할 수 없는 방법이다.

[0005]

차선의 순응도를 정확하게 확인하고 이러한 모집단에서의 PrEP 효과에 필요한 순응도 수준을 유지하기 위한 전략적 개입을 개발하는 방식은 이와 달리 매우 효과적인 예방 요법을 구현하는 데 중요한 장애물이다. 치료 약물 모니터링은 다른 분야에서의 순응도, 특별하게는 정신과 약물, 물질 남용 장애의 치료의 순응도의 평가를 위해 그리고 저항성 고혈압을 갖는 환자에서의 개선된 혈압 조절을 위해 유용하였다. 또한, 수정이 필요한 거동에 근접하게 피드백을 이용가능한 경우에 거동 변화가 극대화된다. PrEP (건조된 혈반, 모발 분석)를 받는 환자에서의 약물 수준을 측정하는 다른 수단은 임상 시험 이외의 환자에게 허용되지 않을 수 있는 침습적 수집 절차를 필요로 하며, 시기적절한 효과적인 개입의 실시를 방해하고, 최근 PrEP 사용을 적절히 반영하지 못할 수 있는

순응도 정보를 제공하는 보고의 지연과 관련된다.

[0006] PrEP에 대한 순응도의 현재 측정은 부적합하다. 자가-보고된 순응도 및 약국 리필 데이터 (pharmacy refill data)만으로는 PREP 시험에서의 실제 순응도와 상관되지 않는다 (Amico, K.R. 2014). 도시 환경에서의 HIV의 이환 위험이 있는 사람에서, 검출가능한 혈장 테노포비르 수준의 비율은 자가-보고된 약물 순응도의 높은 수준에도 불구하고 PrEP의 개시 이후의 4주차에서 63.2%로부터 24주차에서 20%까지의 범위였다 (Hosek 2012). Fem-PrEP 시험과 같은 여성의 관점에서의 시험에서도 이것이 동일하였다: 여성의 95%가 "항상" 또는 "평상시" 상가약을 사용한 것을 보고하고, 알약 수는 연구 약물이 일수의 88%에 걸쳐 복용된 것을 제시하였음에도 연구 대상체의 대표적인 샘플의 40% 미만이 혈장에서 검출가능한 약물을 가졌다 (Amico 2013; Van 2012). 따라서, 환자의 신체에서의 이 약물의 수준을 정확하고 용이하고 일관되게 모니터링할 수 있는 시스템 및 장치에 대한 본 기술 분야에서의 필요성이 존재한다.

발명의 내용

[0007] **본 발명의 요약**

[0008] 본 개시내용은 노출 전 예방 요법과 참여한 개인에 대한 순응도를 모니터링하고 이들을 상담하기 위한 방법, 용도 및 키트를 제공한다. 본 개시내용은 또한 요법에 대한 순응도를 모니터링하고 이에 따라 요법의 투여 일정을 조정 또는 수정하는 것에 의해 감염의 이환 위험이 있는 환자에서의 HIV 감염을 예방하는 방법을 제공한다.

[0009] 본 개시내용은 적어도 부분적으로 PrEP에 대한 순응도를 개선하기 위해 환자 및 PrEP 요법을 처방 및/또는 투여하는 데 책임이 있는 의료 제공자 둘 모두가 환자의 신체에서 약물의 수준을 모니터링하는 권한을 가지는 것이 중요하다는 발견에 기초한다. 모니터링되는 환자는 약물에 대한 더 높은 순응도를 나타내었고, 정보는 또한 표적화된 순응도 상담을 알려주는 데 중요하다. 현재까지 테노포비르 및 엠트리시타빈에 대한 모니터링 방법은 침습적이고, 통증을 동반하고, 고비용인 것으로 나타났으며, 실시간 데이터를 제공하지 않는다. 결과적으로, 이들은 환자에게 잘 받아들여지지 않고 또한 특히 제공자에게 유용하지 않다. 결과적으로, 모니터링은 약물 순응도를 개선하기 위해 널리 채택되는 방법이 아니었다.

[0010] PrEP에 대한 순응도는 HIV 감염의 예방에 있어서의 효과와 밀접하게 상관된다. iPrEX 시험은 TDF/FTC를 복용하는 HIV의 이환 위험이 있는 2499명의 사람은 플라시보를 복용한 사람들과 비교하여 전체적으로 HIV 이환에 있어서 44% 감소되었고, 그에 비해 매일 PrEP를 복용한 사람은 99% 감소되었다 (Grant 2010; Prejean 2011). 백만 개의 말초 혈액 단핵구 (PBMC)당 16 fmol의 세포내 테노포비르-디포스페이트 농도는 플라시보 아암에 비해 HIV 이환에 있어서의 90% 감소와 관련되었다 (Anderson 2012). STRAND 연구에서의 직접적으로 관찰된 투여량은 주당 2 용량의 경우에 76%, 주당 4 용량의 경우에 96%, 주당 7 용량의 경우 99%의 HIV-1 위험 감소와 상관되는 세포내 테노포비르 농도를 산출하였다 (Prejean 2011). 순응도의 중요성은 또한 TDF/FTC의 효능이 전체적으로 63%이고 일관된 사용자에서 78%이었던 이성애자 남성 및 여성의 TDF2 시험 (Thigpen 2012)에서, 그리고 효능이 전체적으로 73%이고 일관된 사용자에서 90%이었던 Partners PrEP 시험 (Baeten 2012)에서 입증되었다. 반면, TDF/FTC는 Fem-PrEP (Van 2012) 및 VOICE 시험에서의 HIV 감염을 예방하는 데 효과적이지 않은 것으로 밝혀졌고, 이에서 순응도는 극히 좋지 않은 것으로 입증되었다.

[0011] 현장 진료 검사 (POCT) 키트 및 장치는 혈당, 감염에 대한 소변 검사, 소변 임신 검사, 분변 잠혈 및 신속한 HIV 검사를 포함하는 다수의 일반적으로 요구되는 검사에 대한 신속한 결과를 임상에게 제공한다. 이러한 검사는 전형적으로 의사소통과 공유 의사 결정을 향상시킴으로써 환자 진료에 대한 결정을 알려주고 임상가와 환자 사이의 관계를 개선하는 것을 지원할 수 있는 환자와의 대면의 과정 동안 정보를 제공하기 위한 클리닉 환경 (clinic setting) 내에서 실시된다 (Jones, C.H. 2013). POCT는 하기 여러 환경에서 사용된다: 병원 병상, 외래 진료 환경 (클리닉 또는 의사 집무실), 대체 진료 (전문 간호 시설) 및 가정 환경. POC 키트 또는 장치가 합법적으로 시판 및 판매될 수 있기 전에 그것의 라벨링은 미국 식품 의약국 (FDA)의 승인을 받아야 한다. POCT는 운반가능한, 이동식 및 휴대용 기기 (예를 들어, 혈당 측정기) 및 검사 키트 (예를 들어, CRP, HbA1c, 호모시스테인, HIV 타액 분석 등)를 사용하여 달성된다. 소형 모바일 벤치 탑 분석기 또는 고정식 장비는 휴대용 장치를 사용할 수 없는 경우에 또한 사용될 수 있다. 현재 이용가능한 POC 검사의 수는 1995년에 이용가능한 10개 미만의 검사로부터 오늘날 이용가능한 대략 110개의 검사로 기하급수적으로 증가하고 있다. POCT의 사용은 몇몇 예를 들면, 당뇨병을 가진 환자에서의 혈당의 모니터링, 불법 물질의 사용 및 남용의 모니터링, 경구 항응고제의 모니터링 및 임신 진단과 같은 임상 의학의 다수의 측면을 변화시켰다. 고려되거나 개발 중인 POCT 응용분야는 개발 도상국의 HIV 질병의 모니터링, AIDS로 진단된 HIV-양성 환자에서의 락테이트, CD4, HIV mRNA 바이러스 부하 및 약물 내성 결핵 균주의 모니터링을 포함한다 (Stevens, 2010). 특히 HIV 분야에서 HIV를 진단하기 위한

POCT는 특별하게는 의료 기반 시설이 열악할 수 있고 적시에 의료 진료에 접근하기 어려운 자원이 제한된 환경에서 환자를 신속하게 진료에 연결하는 능력을 완전하게 변화시켰다 (Arora, D.R. 2013). 또한 데이터는 그것의 HIV 상태를 알고 있는 사람은 그렇지 않은 사람들보다 위험 감소 거동을 채택할 가능성이 더 높다는 것을 제시한다.

- [0012] 치료 약물 모니터링 (TDM)은 의사가 다른 클리닉 환경에서 치료 윈도우 내에서 약물 수준을 모니터링하고 유지하는 것을 지원하기 위해 효과적으로 사용되었다. TDM은 다양한 분야에서 열악한 치료 반응의 원인으로 부적절한 순응도를 확인하기 위해 유용한 것으로 밝혀졌다 (Brunen 2011; Brunen 2011; Hiemke 2008; Brinker 2014). 특히, TDM은 공동-이환 물질 남용 장애를 갖는 정신과 외래환자에서의 정신과 약물에 대한 순응도의 평가를 위한 (Brunen 2011), 부프로피온, 부프레노르핀, 디설피람, 메타돈, 및 날트렉손을 포함하는 특정 참조 약물에 대한 물질 남용 장애의 치료에 있어서 (Brunen 2011), 그리고 저항성 고혈압으로 진단된 환자에서의 개선된 혈압 조절을 위한 (Brinker 2014) 적절한 수단인 것으로 밝혀졌다. 문헌에 언급된 TDM에 대한 추가적인 제한은 TDM의 결과에 완전하게 의존하는 능력을 제한할 수 있는 "백의 순응(white coat compliance)" (클리닉 방문 전 개선된 순응도)(Podsadecki 2008) 및 TDM이 그것의 현재 형태에서의 모든 클리닉 환경에 대해 적절하지 않을 수 있는 우려가 포함된다. 따라서, 또한 클리닉 환경에 또는 클리닉 환경 외부 둘 모두에서 사용될 수 있고, 양호한 환자 의사소통과 결합된 강력한 수단으로서 역할을 할 수 있는 POCT 키트, TDM에 대한 시스템 및 장치에 대한 본 기술분야에 대한 필요성이 존재한다.
- [0013] 본 개시내용은 치료 요법에 대한 순응도를 모니터링하기 위해 치료제를 검출하기 위한 방법, 용도 및 키트를 제공함으로써 이러한 필요성을 다룬다. 일부 양태에서, 본 개시내용은 대상체로부터 얻은 생물학적 샘플에서의 대사산물을 검출하기 위한 시스템을 제공한다. 일부 구현예에서, 개시된 시스템은 치료 요법에 대한 순응도를 모니터링하기 위해 치료제를 검출하는 데 유용하다. 일부 구현예에서, 개시된 시스템은 POCT 시스템 및 키트를 포함한다.
- [0014] 일부 구현예에서, 생물학적 샘플은 대상체로부터 얻은 소변 샘플, 타액 샘플, 점액 샘플, 전혈 샘플, 혈장 샘플 및 모유 샘플을 포함하는 군으로부터 선택된 적어도 하나의 샘플이다. 일부 구현예에서, 대사산물은 치료제로부터 대사된다. 일부 구현예에서, 대사산물은 예방제로부터 대사된다. 일부 구현예에서, 대사산물은 뉴클레오시드 역전사효소 억제제 (NRTI) 화합물로부터 대사되거나, 수득되거나 또는 유도되는 화합물이다. 일부 구현예에서, 대사산물은 NRTI 화합물로부터 대사된다. 일부 구현예에서, NRTI는 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 (TDF) 또는 테노포비르 알라페나미드 (TAF)를 포함하는 군 중 적어도 하나이다.
- [0015] 일부 양태에서, 본 개시내용은 개인에서의 대사산물의 존재를 모니터링하기 위한 방법을 제공한다. 특정 구현예에서, 모니터링하기 위한 개시된 방법은 대사산물, 예컨대 개인에서의 전혈 또는 혈장 샘플에서의 뉴클레오티드 역전사효소 억제제 (NRTI) 화합물로부터 대사되는 테노포비르 (TFV) 및 테노포비르-디포스페이트 (TFV-DP)의 농도를 측정하는 단계, 및 순응도를 나타내는 TFV의 약 100 ng/mL 이상의 농도 또는 TFV-DP의 100 ng/mL 이상의 농도를 확인하는 단계를 포함할 수 있다. 환자로부터 얻은 전혈 또는 혈장 샘플에서 NRTI 화합물로부터 대사되는 대사산물 TFV의 100 ng/mL 이상의 농도는 이 환자를 순응성인 것을 확인하기 위해 사용될 수 있고, 반면 환자로부터의 전혈 또는 혈장 샘플에서의 NRTI 화합물로부터의 TFV의 100 ng/mL 미만의 농도는 환자가 비순응인 것을 확인하기 위해 사용될 수 있다.
- [0016] 일부 양태에서, 본 개시내용은 HIV 감염의 이환 위험이 있는 개인을 상담하기 위한 방법을 제공한다. 이 방법은 대사산물, 예컨대 개인의 전혈 또는 혈장 샘플에서의 NRTI 화합물로부터 대사되는 TFV 및 TFV-DP의 농도를 측정하는 단계, 및 HIV의 이환 위험을 나타내는 TFV의 약 100 ng/mL 이하 또는 TFV-DP의 175 ng/mL 이하의 농도를 확인하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0017] 일부 구현예에서, 본 개시된 방법은 환자로부터 얻은 전혈 또는 혈장 샘플에서의 NRTI로부터의 TFV-DP의 20 ng/mL 이상의 농도를 측정 및 결정하는 단계, 및 이 환자가 적어도 부분적으로 순응성인 것을 확인하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시된 방법은 비순응인 것으로 확인되는 환자로부터의 전혈 또는 혈장 샘플에서의 NRTI로부터의 TFV-DP의 175 ng/mL 미만의 농도를 측정 및 결정하는 것을 포함한다.
- [0018] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 HIV의 이환 위험이 있는 개인을 상담하기 위한 방법을 제공하며, 여기서 환자로부터 얻은 전혈 또는 혈장 샘플에서의 NRTI로부터의 대사산물 TFV-DP의 약 175 ng/mL 이하의 농도는 HIV의 이환 위험으로 확인된다.
- [0019] 다른 양태에서, 본 개시내용은 HIV의 이환 위험이 있는 개인에서 HIV 감염을 예방하기 위한 방법을 제공한다.

HIV 감염을 예방하기 위한 개시된 방법은 개인에게 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 (TDF) 및 테노포비르 알라페나미드 (TAF)로부터 선택된 NRTI 화합물의 출발 용량을 투여하는 단계, 개인의 샘플에서의 TFV 및 TFV-DP로부터 선택되는 대사산물의 농도를 측정하는 단계, 및 TFV의 약 100 ng/mL 이하 또는 TFV-DP의 175 ng/mL 이하의 농도를 확인하는 단계를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 이 방법은 NRTI 화합물 투여의 치료 요법을 수정하는 단계를 추가로 포함한다. 다른 구현예에서, 이 방법은 처방된 투여 일정을 수정하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 처방된 투여 일정을 수정하는 단계는 NRTI 투여의 시점을 변경하는 것, 예를 들어, 투여 일정을 매일 1회 투여로부터 사건-기반 투여 (event-driven dosing)로 투여 일정을 변경하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 이 방법은 제2 NRTI 화합물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 이 방법은 NRTI 화합물, 예컨대 NNRTI 화합물 또는 INSTI 화합물을 포함하지 않는 치료 화합물을 투여하는 것을 포함한다.

[0020] 일부 구현예에서, NRTI 화합물은 정제 또는 캡슐로 제형화된다. 일부 구현예에서, 투여 일정을 수정하는 단계는 NRTI 화합물을 포함하는 정제 또는 캡슐의 개인의 소비에 대한 데이터를 기록하는 정제 또는 캡슐 디스펜서를 개인에게 투여하는 것을 추가로 포함한다. 특정 구현예에서, 디스펜서는 정제 또는 캡슐의 개인의 소비에 대한 데이터를 추가로 전송한다.

[0021] 본 개시내용은 또한 대상체로부터 얻은 생물학적 샘플에서 대사산물을 확인하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 생물학적 샘플은 대상체로부터 얻은 소변 샘플, 타액 샘플, 점액 샘플, 전혈 샘플, 혈장 샘플 및 모유 샘플을 포함하는 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 샘플이다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 대상체로부터 얻은 생물학적 샘플을 시스템에 적용하는 것을 포함하는 샘플에서 대사산물을 확인하는 방법을 제공하며, 여기서 시스템은 대사산물의 검출을 위한 적어도 하나의 방법을 포함한다. 일부 구현예에서, 시스템은 적어도 하나의 대사산물을 특이적으로 결합하는 적어도 하나의 분자를 포함한다. 일부 구현예에서, 시스템은 적어도 하나의 대사산물의 검출을 위한 면역분석을 포함한다. 일부 구현예에서, 시스템은 실험실 기반 방법 (lab based method)을 포함한다. 일부 구현예에서, 실험실 기반 방법은 LC-MS/MS이다.

[0022] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 샘플에서 NRTI로부터의 대사산물을 확인하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, NRTI는 TDF, FTC 및 이들의 임의의 조합을 포함하는 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, NRTI는 TAF를 포함하는 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, HIV의 이환 위험은 NRTI가 검출되거나 검출되지 않는 경우에 진단된다.

[0023] 일 양태에서, 본 개시내용은 대상체로부터 얻은 생물학적 샘플에서 대사산물을 검출하기 위한 시스템을 포함하는 키트를 제공한다. 일부 구현예에서, 생물학적 샘플은 대상체로부터 얻은 소변 샘플, 타액 샘플, 점액 샘플, 전혈 샘플, 혈장 샘플 및 모유 샘플을 포함하는 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 샘플이다.

[0024] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 대상체로부터 얻은 생물학적 샘플에서 대사산물을 검출하기 위한 시스템을 포함하는 키트를 제공하며, 여기서 대사산물은 치료제로부터의 것이다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 키트에 의한 검출을 위한 대사산물은 NRTI로부터의 것이다. 일부 구현예에서, NRTI는 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 (TDF) 또는 테노포비르 알라페나미드 (TAF)를 포함하는 군 중의 적어도 하나이다. 일부 구현예에서, 대사산물을 검출하기 위한 시스템은 면역분석을 포함한다. 일부 구현예에서, 대사산물을 검출하기 위한 시스템은 현장 진료 장치를 포함한다.

[0025] 일 양태에서, 본 개시내용은 개인에서 NRTI를 모니터링하기 위한 대상체로부터 얻은 생물학적 샘플에서 대사산물을 검출하기 위한 시스템을 포함하는 키트의 용도를 제공한다. 일부 구현예에서, 키트의 용도는 개인에서의 치료 요법의 순응도를 모니터링하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 키트의 용도는 개인에서의 예방 요법에 대한 순응도를 모니터링하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 키트의 용도는 개인에서의 노출 전 예방요법의 순응도를 모니터링하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 키트의 용도는 개인을 상담하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 개인은 HIV의 이환 위험을 갖는다.

도면의 간단한 설명

[0026] 도 1은 본 개시내용의 생물학적 샘플에서의 약물 물질의 농도를 측정하기 위한 방법 및 키트와 함께 사용될 수 있는 예시적인 측면 유동 장치의 내부 구조를 나타낸다. 장치의 측면 유동 스트립은 완충 및 샘플 처리 물질을 함유하는 샘플 패드를 함유한다. 샘플 패드는 약물 물질의 유도체와 결합된 표지를 함유하는 접합체 패드와 접촉된다. 접합체 패드는 강성 지지체로서 역할을 하는 이동막과 접촉되고, 그 위의 스트립형 항체 ("검사 라인") 및 표적 약물의 존재와 부재 모두에서 접합체에 결합할 것인 항체 또는 결합 파트너를 갖는 대조군 라인을 갖는다. 예시적인 장치는 장치를 통한 흐름을 용이하게 하는 시험 구역으로부터 하류에 있는 흡수 패드를 가질 수

있다. 장치는 스트립을 함유하고 장치에 대한 샘플의 첨가를 위한 개구를 생성하는 하우징을 가질 수 있다.

도 2는 본 개시내용의 방법 및 키트와 함께 사용될 수 있는 예시적인 측면 유동 장치의 하우징의 측면을 보여준다. 장치에 대한 샘플의 첨가를 위한 개구가 표시된다. 예시적인 소변 샘플은 점적기를 사용하여 첨가되는 것으로 보여진다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0027] 본 개시내용은 편리하게 샘플에서의 치료제의 존재 또는 부재를 검출하는 것뿐만 아니라 치료제의 가변 수준을 결정하는 것을 위한 시스템 및 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 치료제는 예방제이다.
- [0028] 본 개시내용은 하나 이상의 NRTI가 NRTI를 복용하는 환자의 전혈 또는 혈장에 존재한다는 발견과 관련된다. 환자의 전혈 또는 혈장에서의 NRTI의 발생은 환자가 처방된 NRTI를 복용하였다는 지표이다. NRTI의 양은 NRTI의 후속 용량의 부재시에 시간에 따라 감소한다. 따라서, 본 개시내용은 NRTI가 처방된 환자에 대한 처방된 치료 계획에 대한 순응도의 수준을 평가하기 위해 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 개인이 HIV의 이환 위험이 있는 에피소드 이전에 NRTI를 미리 복용한 개인의 NRTI 수준을 평가하기 위해 사용될 수 있다. 따라서, 본 개시내용의 방법은 특정 치료에 대한 순응도 및 반응을 모니터링하기 위한 신규하고 편리한 플랫폼을 제공한다.
- [0029] NRTI는 항레트로바이러스 요법 (ART)의 부류에 속하는 치료제의 하위-부류이다. 항레트로바이러스 요법은 또한 비제한적으로 비-뉴클레오시드 역전사효소 억제제 (NNRTI) 및 인터그라제 염색분체 전달 억제제 (INSTI)를 포함한다. NNRTI의 예는 릴피비린, 에트라비린, 및 에파비렌즈를 포함한다. INSTI의 예는 랄테그라비르 및 돌루테그라비르를 포함한다.
- [0030] 일부 양태에서, 본 개시내용은 환자 샘플에서 치료제의 존재 또는 부재를 편리하게 검출하기 위한 방법을 제공한다. 환자 샘플은 소변 샘플, 타액 샘플, 혈액 샘플 및 혈장 샘플 중 하나 이상일 수 있다. 일부 구현예에서, 샘플은 치료 요법의 일부로서 치료제를 처방받은 환자로부터의 것이다.
- [0031] 일부 구현예에서, 샘플은 HIV로 진단된 환자로부터의 것이다. 일부 경우에서, 샘플은 HIV 감염의 위험이 있는 환자로부터의 것이다. 일부 구현예에서, 샘플은 치료 요법의 일부로서 NRTI를 처방받은 환자로부터의 것이다. 일부 구현예에서, 치료 요법은 예방적이다. 특정 구현예에서, 샘플은 HIV의 치료를 위해 Truvada™를 복용한 환자로부터의 것이다. 특정 구현예에서, 샘플은 200 mg 엠트리시타빈 및 300 mg 테노포비르 디소프록실 푸마레이트의 조합을 복용한 환자로부터의 것이다. 일부 구현예에서, 샘플은 167 mg 엠트리시타빈 및 250 mg 테노포비르 디소프록실 푸마레이트의 조합을 복용한 환자로부터의 것이다. 일부 구현예에서, 샘플은 PrEP로서 Truvada™를 복용한 환자로부터의 것이다.
- [0032] 특정 구현예에서, 샘플은 HIV의 치료를 위해 Descovy™를 복용한 환자로부터의 것이다. 일부 구현예에서, 샘플은 200 mg 엠트리시타빈 및 25 mg 테노포비르 알라페나미드의 조합을 복용한 환자로부터의 것이다. 일부 구현예에서, 샘플은 PrEP로서 Descovy™를 복용한 환자로부터의 것이다.
- [0033] 일부 구현예에서 샘플은 NRTI를 복용한 환자로부터의 것이다. 일부 구현예에서, NRTI는 TDF이다. 일부 구현예에서, NRTI는 FTC이다. 일부 구현예에서, NRTI는 TAF이다. 일부 구현예에서, NRTI는 TDF 및 FTC 둘 모두이다. 일부 구현예에서, NRTI는 TAF 및 FTC 둘 모두이다. 일부 구현예에서, NRTI는 Truvada™이다. 일부 구현예에서, NRTI는 Descovy™이다.
- [0034] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 시편에서 NRTI를 검출하기 위해 사용될 수 있는 장치에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 POCT의 형태에서 NRTI의 검출을 위한 시스템을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 휴대용 장치의 형태에서 NRTI의 검출을 위한 시스템을 제공한다. 일부 구현예에서, 휴대용 장치는 POCT, 예컨대 검사 스트립과 상호작용될 수 있다. 일부 구현예에서, 휴대용 장치는 컴퓨터 소프트웨어, 애플리케이션 (앱(app)), 또는 웹-기반 평가 수단에 접속될 수 있다. 일부 구현예에서, 컴퓨터 소프트웨어, 앱, 또는 웹-기반 평가 수단은 예방적 치료 요법에 대한 순응도를 모니터링하기 위해 의사에게 결과를 제공할 수 있다. 일부 구현예에서, 컴퓨터 소프트웨어와 접속하는 휴대용 장치는 개인에 의한 자가-모니터링을 위해 유용하다.
- [0035] 다른 구현예에서, 본 개시내용의 방법은 샘플에서의 NRTI를 효과적으로 검출하기 위한 본 기술분야에 알려진 임의의 방법을 포함할 수 있다. 적합한 방법은 비제한적으로 면역분석, 효소 분석법, 질량 분석법, 바이오센서,

및 크로마토그래피를 포함한다. 따라서, 본 개시내용의 방법은 NRTI를 검출하기 위한 도구의 임의의 유형의 사용을 포함한다.

- [0036] 본 개시내용은 PrEP 요법에 대한 순응도를 모니터링하기 위한 키트 및 시스템을 제공한다. 본 개시내용의 키트는 사용자 친화적 현장 사용 또는 현장 진료 플랫폼, 예를 들어 샘플 적용 영역 및 NRTI의 존재 또는 부재 또는 NRTI의 가변 수준을 나타내는 판독가능한 검출 영역을 갖는 측면 유동 장치의 형태를 취할 수 있다. 일부 구현예에서, 판독가능한 검출 영역은 검사 라인 및 대조군 라인을 포함하고, 여기서 검사 라인은 NRTI를 검출하고, 대조군 라인은 검사되는 유체에 존재하는 마커의 존재 또는 부재를 검출한다. 바람직하게는, 검사되는 유체는 전혈 또는 혈장이고, 마커는 비제한적으로 IgG, IgD 또는 IgA를 포함한다.
- [0037] 일부 구현예에서, 검사 라인에 대한 대조군 라인의 비교는 시험 결과를 산출한다. 일부 경우에서, 대조군 라인이 검사 라인보다 더 높은 강도 수준으로 검출되는 경우에 유효한 결과가 발생된다. 예를 들어, 대조군 라인이 시험 결과보다 더 짙은 경우에 유효한 결과가 발생된다. 즉, 대조군 라인은 평가되는 샘플이 전혈 또는 혈장인지 확인하기 위한 본 개시내용의 진단 시스템에 대한 내부 대조군을 나타낸다.
- [0038] 일부 구현예에서, 대조군 라인은 검사가 올바르게 실행되었는지 확인하는 기준선이다. 대조군 라인은 또한 판독기가 결과가 양성 또는 음성인지 여부를 결정할 경우에 기준으로서 사용된다. 예를 들어, 본 개시내용의 시스템은 대조군 라인이 검사 라인보다 더 높은 강도로 검출되는 경우에 샘플에서 NRTI를 검출하기 위해 유용하다. 일부 경우에서, 검사 라인이 대조군 라인보다 더 짙은 경우, 검사는 무효한 결과를 가지는 것으로 언급된다. 검사 라인이 대조군 라인보다 옅은 경우, 검사는 유효한 결과를 가지는 것으로 언급된다.
- [0039] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 시스템은 항체 및 다른 시약이 그 위에 적용되는 셀룰로오스 막의 스트립을 이용하는 측면 유동 면역분석에 의해 NRTI를 검출한다. 예를 들어, 검사 샘플은 모세관 작용으로 인해 스트립을 따라 이동하고 스트립에 따라 상이한 지점에서 시약과 반응한다. 최종 결과는 검출가능한 라인 또는 반점의 존재 또는 부재이다. 일부 구현예에서, 측면 유동 장치는 기계에 의해 판독될 수 있는 카트리지의 형태일 수 있다. 바람직하게는, 기계는 자동화된다.
- [0040] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 NRTI는 실험실 시험의 형태, 예를 들어 번호가 매겨진 웰 플레이트 (예를 들어 96 웰 플레이트)의 유형을 취하는 시스템에서 검출될 수 있다.
- [0041] 정의
- [0042] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용되는 모든 기술 및 과학 용어는 본 개시내용이 속하는 기술분야의 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본원에 기재된 것과 유사하거나 동등한 임의의 방법 및 재료가 본 개시내용의 시험을 위한 실시에서 사용될 수 있지만, 바람직한 재료 및 방법이 본원에 기재된다. 본 개시내용을 기술하고 청구함에 있어서 하기 용어가 사용될 것이다.
- [0043] 또한, 본원에 사용되는 용어는 특정 구현예만을 기술하기 위한 목적을 위한 것이며 제한하는 것으로 의도되지 않는 것으로 이해된다.
- [0044] 관사 ("a" 및 "an")는 본원에서 관사의 문법적 대상 중 하나 또는 하나 초과 (즉, 적어도 하나)을 지칭하기 위해 사용된다. 예를 들어, "구성요소"는 하나의 구성요소 또는 하나 초과 구성요소를 의미한다.
- [0045] 측정가능한 값 예컨대 양, 시간적 기간 등을 지칭할 경우에 본원에 사용되는 "약"은 특정 값으로부터의 $\pm 20\%$ 또는 일부 경우에서 $\pm 10\%$, 또는 일부 경우에서 $\pm 5\%$, 또는 일부 경우에서 $\pm 1\%$, 또는 일부 경우에서 $\pm 0.1\%$ 의 변동을 포괄하는 것을 의미하고, 이러한 변동은 개시된 방법을 수행하는 데 적합하다.
- [0046] 유기체, 조직, 세포 또는 이들의 성분의 맥락에서 사용되는 경우에 용어 "비정상적"은 "정상적인" (예상되는) 각각의 특성을 나타내는 유기체, 조직, 세포 또는 이들의 성분으로부터의 것과 적어도 하나의 관찰가능하거나 검출가능한 특성 (예를 들어, 연령, 치료, 시각(time of day) 등)에 있어서 상이한 유기체, 조직, 세포 또는 이들의 성분을 지칭한다. 하나의 세포 또는 조직 유형에 대해 정상이거나 예상되는 특성은 상이한 세포 또는 조직 유형에 비정상일 수 있다.
- [0047] 본원에서 사용되는 바와 같이, "친화성 모이어티"는 검사 샘플에서 검출되는 특정 표적 분자, 예컨대 분석물, 대사산물 또는 다른 표적 분자에 특이적으로 결합하는 결합 분자, 예컨대 항체, 압타머, 펩티드 또는 핵산을 지칭한다.
- [0048] 본원에 사용되는 용어 "항체"는 항원과 특이적으로 결합하는 면역글로불린 분자를 지칭한다. 항체는 천연 공급

원 또는 제조합 공급원으로부터 유래된 온전한 면역글로불린일 수 있고 온전한 면역글로불린의 면역반응성 부분일 수 있다. 항체는 통상적으로 면역글로불린 분자의 사량체이다. 본 개시내용의 항체는 예를 들어, 다클론 항체, 단클론 항체, Fv, Fab 및 F(ab)₂뿐만 아니라 단일 사슬 항체 및 인간화 항체를 포함하는 다양한 형태로 존재할 수 있다 (Harlow et al., 1999, In: Using Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, NY; Harlow et al., 1989, In: Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor, New York; Houston et al., 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883; Bird et al., 1988, Science 242:423-426).

- [0049] 본원에 사용되는 "항체 중쇄"는 자연적으로 발생하는 형태로 모든 항체 분자에 존재하는 두 가지 유형의 폴리펩티드 사슬 중 더 큰 것을 지칭한다.
- [0050] 본원에 사용되는 "항체 경쇄"는 자연 발생 형태로 모든 항체 분자에 존재하는 2가지 유형의 폴리펩티드 사슬 중 더 작은 것을 지칭한다. κ 및 λ 경쇄는 2개의 주요 항체 경쇄 아이소타입을 지칭한다.
- [0051] 본원에 사용되는 용어 "합성 항체"는 예를 들어 본원에 기재된 박테리오파지에 의해 발현되는 항체와 같은 제조합 DNA 기술을 사용하여 생성된 항체를 의미한다. 상기 용어는 또한 항체를 코딩하는 DNA 분자의 합성에 의해 생성되고, 이의 DNA 분자가 항체 단백질, 또는 항체를 특징하는 아미노산 서열을 발현하는 항체를 의미하고, 여기서 DNA 또는 아미노산 서열은 본 기술분야에서 이용가능하고 익히 알려진 합성 DNA 또는 아미노산 서열 기술을 사용하여 수득된다.
- [0052] 항체와 관련하여 본원에 사용되는 용어 "특이적으로 결합하는"는 특정 항원을 인식하지만, 샘플에서의 다른 분자를 실질적으로 인식하거나 또는 이와 결합하지 않는 항체를 의미한다. 예를 들어, 하나의 종으로부터의 항원에 특이적으로 결합하는 항체는 또한 하나 이상의 종으로부터의 항원에 결합될 수 있다. 그러나 이러한 종-교차 반응성 자체가 특이적인 것으로 항체의 분류를 변경하지는 않는다. 다른 예에서, 항원에 특이적으로 결합하는 항체는 또한 항원의 상이한 대립형질 형태에 결합될 수 있다. 그러나, 이러한 교차 반응성은 특이적인 것으로 항체의 분류를 변경하지는 않는다. 일부 경우에서, 용어 "특이적 결합하는" 또는 "특이적으로 결합하는"는 제2 화학 종과 항체, 단백질, 또는 펩티드의 상호작용을 언급하는 경우에 상호작용이 화학 종 상의 특정 구조 (예를 들어, 항원 결정기 또는 에피토프)의 존재에 좌우되는 것을 의미하기 위해 사용될 수 있고; 예를 들어, 항체는 일반적인 단백질보다는 특정 단백질 구조를 인식하고 이에 결합한다. 항체가 에피토프 "A"에 대해 특이적인 경우, 표지된 "A" 및 항체를 함유하는 반응에서의 에피토프 A (또는 유리, 비표지된 A)를 함유하는 분자의 존재는 항체에 결합되는 표지된 A의 양을 감소시킬 것이다.
- [0053] 용어 "애플리케이션"은 상기 용어가 본원에 사용되는 바와 같이 대상체에게 본 개시내용의 조성물을 투여하기 위한 피하 주사기, 피펫, 이온삼투 장치, 패치 등을 포함하는 임의의 장치를 의미하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0054] 본원에 사용되는 바와 같이, 본 개시내용의 맥락에서의 "대사산물" 또는 "마커"는 비제한적으로 분해 생성물, 단백질-리간드 복합체, 성분, 관련 대사산물, 및 다른 분석물 또는 샘플-유래 측정물과 함께 분석물 및 대사산물을 포괄한다. "마커"는 또한 수학적으로 생성된 계산된 지수 또는 시간적 경향 및 차이를 포함하는 하나 이상의 전술한 측정의 조합을 포함한다.
- [0055] 용어 "NRTI로부터 대사되는 대사산물" 및 "NRTI로부터 수득되는 대사산물"은 뉴클레오티드 역전사효소 억제제 화합물로부터 특이적으로 대사되거나 또는 대사된, 예를 들어 대상체에의 화합물의 투여 이후 대상체의 신체에서 대사되거나 또는 대사된 대사산물을 지칭한다. 비제한적인 예로서, 테노포비르 (TFV)는 NRTI 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 (TDF) 및 테노포비르 알라페나미드 (TAF)로부터 대사되는 활성 대사산물이다. 이 용어는 이 화합물의 전구약물로부터 대사되는 활성 NRTI 화합물을 포괄한다.
- [0056] 본원에 사용되는 바와 같은, "바이오센서"는 샘플에서의 분석물의 검출을 위한 분석 장치이다. 바이오센서는 특정 분석물을 인식하거나 또는 포집할 수 있는 인식 부품, 및 분석물의 존재 또는 부재는 검출가능한 신호로 전송하는 트랜스듀서를 포함할 수 있다.
- [0057] 본원에 사용되는 바와 같은, 하나 이상의 대사산물과 관련된 용어 "데이터", 또는 용어 "대사산물 데이터"는 일반적으로 샘플에서의 대사산물의 생성물의 절대적 및/또는 상대적 존재비 (수준)을 반영한 데이터를 지칭한다. 본원에 사용되는 바와 같은, 하나 이상의 대사산물과 관련된 용어 "데이터세트"는 대상체의 참조 모집단에서의 대사산물의 패널의 하나 이상의 대사산물 생성물 각각의 수준을 나타내는 한 세트의 데이터를 지칭한다. 데이터 세트는 본 개시내용의 수식/분류기를 생성하기 위해 사용될 수 있다. 일부 구현예에 따라, 데이터세트는 기준 모집단의 각각의 개인에 대한 패널의 각각의 대사산물 생성물에 대한 데이터를 포함할 필요성이 없다. 예를 들

어, 수식에 적용되는 데이터세트의 맥락에서 사용되는 경우에 "데이터세트"는 하나 이상의 모집단에서의 각각의 개인에 대한 각각의 대사산물의 수준을 나타내는 데이터를 지칭할 수 있으나, 그러나 이해될 수 있는 바와 같이 상기 하나 이상의 모집단의 각각에서의 개인의 99%, 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, 70% 또는 미만에 대한 각각의 대사산물의 수준을 나타내는 데이터를 또한 지칭할 수 있고, 여전히 수식을 적용하기 위한 목적을 위해 유용할 수 있다.

- [0058] 용어 "대조군" 또는 "참조 표준"은 본 개시내용의 마커 (또는 대사산물) 중 어느 것도 포함하지 않거나, 또는 그 중 정상, 낮은, 또는 높은 수준의 어느 하나를 포함하는 물질을 기술하며, 이로써 대조군 또는 참조 표준은 샘플이 비교될 수 있는 비교대상으로서 역할을 할 수 있다.
- [0059] 본원에 사용되는 바와 같은, 용어 "검출 시약"은 샘플에서 검출되는 분석물, 대사산물 또는 다른 표적화된 분자에 특이적으로 결합하는 친화성 모이어티를 포함하는 제제를 지칭한다. 검출 시약은 예를 들어 검출가능한 모이어티, 예컨대 방사성동위원소, 형광 표지, 자성 표지, 및 효소, 또는 화학적 모이어티 예컨대 비오틴 또는 디곡 시제닌을 포함할 수 있다. 검출가능한 모이어티는 검출가능한 모이어티의 표지된 특이적 결합 파트너의 사용에 의해 직접적으로, 또는 간접적으로 검출될 수 있다. 대안적으로, 검출가능한 모이어티의 특이적 결합 파트너는 검출가능한 생성물을 생성하는 효소계 시스템에 커플링될 수 있다.
- [0060] 본원에 사용되는 바와 같은, "검출기 분자 (detector molecule)"는 관심대상의 화합물을 검출하기 위해 사용될 수 있는 분자이다. 검출기 분자의 비제한적인 예는 관심대상의 화합물, 예컨대, 비제한적으로 항체, 동족 수용체, 및 소분자에 대해 특이적으로 결합하는 분자이다.
- [0061] 문구 "마커 (또는 대사산물) 농도의 수준을 결정하는"은 임의의 마커 생성물의 충분한 부분을 검출하기 위해 당업자에게 이용가능한 기술을 사용하여 샘플에서의 마커의 양을 평가하는 것을 의미한다.
- [0062] "질환"은 동물이 항상성을 유지할 수 있고, 질환이 완화되지 않을 경우에 동물의 건강이 악화되는 동물의 건강 상태이다.
- [0063] 본원에 사용되는 바와 같은, "면역분석"은 항체의 그것의 동족 항원에 대한 반응, 예를 들어 항체의 단백질에의 특이적 결합을 사용하여 샘플, 예컨대 생물학적 샘플에서의 물질의 존재 또는 농도를 측정하는 생화학적 검사를 지칭한다. 항원의 존재 또는 존재하는 항원의 양 둘 모두가 측정될 수 있다.
- [0064] 본원에 사용되는 바와 같은, "지침 자료(instructional material)"는 본원에 개시된 대사산물을 검출하기 위한 키트에서의 개시내용의 부품의 사용가능성을 소통하기 위해 사용될 수 있는 발행물, 기록, 도면, 또는 표현의 임의의 다른 매체를 포함한다. 본 개시내용의 키트의 지침 자료는 예를 들어 본 개시내용의 부품을 포함하는 용기에 부착되거나 또는 본 발명의 부품을 포함하는 컨테이너와 함께 배송될 수 있다. 대안적으로, 지침 자료는 수령인에 의해 지침 자료 및 부품이 협동적으로 사용되는 의도로 컨테이너와 별도로 배송될 수 있다.
- [0065] 본원에 사용되는 경우에 용어 "표지"는 "표지된" 프로브를 생성하기 위해 프로브에 직접적으로 또는 간접적으로 접합되는 검출가능한 화합물 또는 조성물을 지칭한다. 표지는 그 자체에 의해 검출가능할 수 있거나 (예를 들어 방사성동위원소 표지 또는 형광 표지), 효소 표지의 경우에 검출가능한 기제 화합물 또는 조성물 (예를 들어, 아비딘-비오틴)의 화학적 변경의 촉매작용을 일으킬 수 있다. 일부 경우에서, 프라이머는 PCR 생성물을 검출하기 위해 표지될 수 있다.
- [0066] 하나 이상의 대사산물의 "수준"은 샘플에서의 대사산물의 절대적 또는 상대적 양 또는 농도를 의미한다.
- [0067] "마커"는, 상기 용어가 본원에 사용되는 바와 같이, 검출될 수 있는 분자를 지칭한다. 따라서, 본 개시내용에 따른 마커는 비제한적으로 핵산, 폴리펩티드, 탄수화물, 지질, 무기 분자, 유기 분자, 분석물, 대사산물 또는 방사성표지를 포함하며, 이들 각각은 크기 및 특성에 있어서 광범위하게 변화될 수 있다. "마커"는 본 기술분야에 알려진 임의의 수단을 사용하여 또는 당업자에 의해 마커의 고려시 유일하게 자명한 이전의 알려지지 않은 수단에 의해 검출될 수 있다. 마커는 직접적 수단을 사용하여 또는 중간 처리 및/또는 검출의 복수의 단계를 포함하는 방법에 의해 검출될 수 있다. 용어 "태그"는 또한 용어 "마커"와 상호교환적으로 사용되지만, 용어 "태그"는 또한 특정 양태에서 하나 이상의 다른 분자와 연관되는 마커를 포함하도록 사용될 수 있다.
- [0068] "측정하는" 또는 "측정" 또는 대안적으로 "검출하는" 또는 "검출"은 이러한 물질의 정성적 또는 정량적 농도 수준의 미분을 포함하는 임상적 또는 대상체-유래 샘플 내의 소정의 물질의 존재, 부재, 수량 또는 양 (이는 유효량일 수 있음)을 평가하는 것, 또는 그렇지 않으면 대상체의 임상 파라미터의 값 또는 범주 (categorization)를 평가하는 것을 의미한다.

- [0069] 본원에 사용되는 바와 같은, 용어 "순응도를 모니터링하는"은 처방된 과정의 치료를 받은 환자의 순응 (compliance)를 결정하는 것을 지칭한다. 순응도는 처방된 과정의 치료의 투여량 및 빈도를 포함하는 측면들을 갖는 순응을 포괄한다.
- [0070] 용어 "환자", "대상체", "사람" 등은 본원에서 상호교환적으로 사용되고, 시험관내 또는 원위치에서 본원에 기재된 방법으로 처리될 수 있는 임의의 동물, 또는 이의 세포를 지칭한다. 특정 비제한적인 구현예에서, 환자, 대상체 또는 개인은 인간이다.
- [0071] 본원에 사용되는 "폴리펩티드"는 단량체가 아미드 결합을 통해 함께 결합되는 아미노산 잔기인 중합체를 지칭한다. 아미노산이 알파-아미노산인 경우, L-광학 이성질체 또는 D-광학 이성질체가 사용될 수 있고, L-이성질체가 바람직하다. 본원에 사용되는 용어 "폴리펩티드" 또는 "단백질" 또는 "펩티드"는 임의의 아미노산 서열을 포괄하고, 변형된 서열 예컨대 당단백질을 포함하는 것으로 의도된다. 용어 "폴리펩티드" 또는 "단백질" 또는 "펩티드"는 구체적으로 자연 발생된 단백질뿐만 아니라 재조합하여 또는 합성하여 생산된 것을 포함하는 것으로 의도된다. 용어 "폴리펩티드" 또는 "단백질"은 단백질의 자연 발생된 변형 형태, 예컨대 글리코실화된 형태를 포함하는 것임을 유의하여야 한다.
- [0072] 본원에 사용되는 바와 같은, 용어 "예후를 제공하는"은 중증도, 기간, 회복의 기회 등의 예측을 포함하는 질환, 장애 또는 병태의 가능한 과정 및 결과의 예측을 제공하는 것을 지칭한다. 상기 방법은 또한 예를 들어 병태가 여전히 초기 단계에 있는지 여부 또는 병태가 공격적인 치료가 효과가 없는 단계로 진행되었는지 여부를 나타냄으로써 적합한 치료 계획을 고안하기 위해 사용될 수 있다.
- [0073] 대사산물의 "기준 수준 (reference level)"은 약물의 치료 수준을 나타내는 대사산물의 수준을 의미한다.
- [0074] 본 개시내용에 따른 용어 "위험"은 현재 HIV로 진단되지 않고, 현재 HIV로 진단된 개인으로부터의 체액에 노출될 수 있거나 또는 그렇지 않으면 HIV에 노출되는 특정 환자를 찾는 것을 포함한다.
- [0075] 본원에서 사용되는 "샘플", "시편" 또는 "생물학적 샘플"은 개인으로부터 단리된 생물학적 물질을 의미한다. 생물학적 샘플은 원하는 대사산물을 검출하는 데 적합한 임의의 생물학적 물질을 함유할 수 있고, 개인으로부터 얻은 세포 및/또는 비-세포 물질을 포함할 수 있다.
- [0076] 본원에 사용되는 용어 "강성 지지체", "지지체" 및 "기재"는 상호교환적으로 사용되고 강성 또는 반-강성 표면 또는 표면들을 갖는 물질 또는 물질의 군을 지칭한다. 일부 구현예에서, 강성 지지체의 적어도 하나의 표면은 실질적으로 평면일 것이고, 한편 일부 구현예에서 예를 들어 벽면, 높아진 영역, 핀, 예칭된 트렌치 등을 갖는 상이한 화합물에 대한 합성 영역을 물리적으로 분리하는 데 바람직할 수 있다. 다른 구현예에 따라, 강성 지지체(들)은 비드, 수지, 겔, 마이크로스피어 또는 기하학적 구조의 형태를 취할 것이다. 예시적인 기재에 대해 미국 특허 제5,744,305호를 참조한다.
- [0077] "치료 농도" 또는 "치료 수준"은 치료 이익이 얻어지는 물질의 농도이다.
- [0078] 본원에 사용되는 용어 "치료 요법"또는 "의료 요법"은 적어도 질병 또는 병태의 치료 또는 예방을 위한 개인이 복용하는 임의의 약제의 빈도 및 투여량에 관한 것이다.
- [0079] 본원에 사용되는 바와 같은, "투여 일정"은 약학적 제제 또는 약학적 조성물과 같은 치료제의 투여의 시기를 의미한다. 본원에 사용되는 바와 같은, "사건-기반 투여"는 주로 또는 단독적으로 사건의 발생 예컨대 성관계의 참여 전 및/또는 후의 치료제의 투여를 지칭한다. 치료제의 투여는 사건의 발생 또는 발생의 예상 직전, 사건의 발생 직후, 및/또는 발생하고 수시간 또는 수일 이후에 실시될 수 있다. 일부 구현예에서, 사건-기반 투여의 일부 구현예에서, 투여는 성관계가 예상되기 1시간 전, 2시간 전, 3시간 전, 4시간 전, 10시간 전, 12시간 전, 18시간 전, 또는 24시간 전에 실시된다. 일부 구현예에서, 투여는 임의의 발생 이후 1시간 내, 2시간 내, 5시간 내, 10시간 내, 24시간 내, 2일 내, 3일 내, 1주일 내, 또는 2주일 내에 실시된다. 일부 구현예에서, 투여는 사건의 발생 이전 및 이후 모두에 실시된다.
- [0080] 정의
- [0081] 본 개시내용은 샘플에서의 NRTI의 존재 또는 부재를 편리하게 모니터링하기 위한 시스템 및 방법에 관한 것이다. 바람직하게는, 샘플은 소변이다. 환자의 전혈 또는 혈장에서의 NRTI의 발생은 환자가 처방된 NRTI를 복용한 지표이다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 NRTI를 처방받은 환자에 대한 처방된 치료 계획에 대한 비-순응도의 수준을 평가하기 위해 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 개인이 HIV의 이환 위험이 있는

에피소드 전에 NRTI를 미리 복용한 개인의 NRTI 수준을 평가하기 위해 사용될 수 있다.

- [0082] 본 개시내용은 전혈 또는 혈장에서 NRTI를 검출하기 위한 방법 및 시스템을 제공하며, 여기서 시스템은 또한 검사 샘플이 실제 소변인지 확인하기 위해 대조군을 포함한다. 전혈 또는 혈장에 대한 NRTI 및 대조군은 임의의 적합한 분석으로 확인될 수 있다. 적합한 분석법은 효소 분석법, 면역분석, 질량 분석법, 크로마토그래피, 전기영동법, 바이오센서, 항체 마이크로어레이, 또는 이들의 임의의 조합 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 면역분석이 사용되는 경우 이는 효소-결합된 면역흡착 면역분석 (ELISA), 샌드위치 분석법, 경쟁 분석법, 방사면역분석 (RIA), 측면 유동 면역분석, 웨스턴 블랏, 바이오센서를 사용하는 면역분석, 면역침강 분석법, 응집 분석법, 탁도 분석법 또는 비탁법 분석법 (nephelometric assay)일 수 있다. 바람직한 방법은 신속 면역분석 플랫폼 예컨대 측면 유동을 이용하는 면역분석이다.
- [0083] 따라서, 본 개시내용은 생물학적 샘플 예컨대 전혈 또는 혈장에서 NRTI를 검출하기 위한 시스템 (예컨대 플랫폼)을 제공한다. 일부 구현예에서, 상기 시스템은 가정 또는 클리닉 환경에서 NRTI의 존재 또는 부재를 빠르게 검출할 수 있는 편리한 현장 진료 장치를 제공한다. 현장 진료 장치의 하나의 비제한적인 예는 측면 유동 면역분석이다. 측면 유동 면역분석은 면역분석을 위한 강성 지지체로서 막, 바람직하게는 셀룰로오스 막 예컨대 니트로셀룰로오스의 스트립을 이용하고, 그 위에 시약 (예를 들어 표적 분석물에 대해 특이적인 항체 또는 항원)의 라인이 적용될 수 있다. 시약의 적용 영역의 위치를 공간적으로 분리하여 복수의 분석물을 분석할 수 있다. 추가의 시약 패드는 다른 중요한 시약 및 샘플 컨디셔닝 물질에 대한 검사 라인(들) 아래에서 사용될 수 있다. 샘플이 검사 장치에 첨가되는 경우, 용액은 검사 라인의 아래의 패드에 걸쳐 유동하고, 샘플 컨디셔닝 화합물 및 분석에 대한 중요 시약을 재수화시키고, 이후 특정 검사 라인을 거쳐 통과하고 시각적 표시될 수 있는 검출 표지 (콜로이드성 금, 착색된 라텍스 또는 당업자에게 알려진 다른 표지) 또는 신호 (형광, 화학발광)를 측정하기 위한 장비를 요구하는 표지를 증착시킬 것이다. 추가의 물질은 검사 라인을 통과하는 유체를 흡수하는 검사 라인 위에 첨가될 수 있다.
- [0084] 최종 결과는 착색된 라인 또는 반점의 외관 또는 부재이고, 이는 대조군 라인과 비교될 수 있다. 일부 경우에서, 대조군 라인은 검사되는 샘플이 실제 전혈 또는 혈장인 것을 보장하기 위해 전혈 또는 혈장의 마커의 검출을 위해 유용하다. 바람직하게는, 전혈 또는 혈장의 마커는 검사되는 샘플이 전혈 또는 혈장임을 입증하기 위해 다른 일반 매트릭스 (즉 소변)에서의 양과 비교하여 전혈 또는 혈장에서 상당히 상이한 농도로 존재한다.
- [0085] 일부 구현예에서, 상기 시스템은 기저 또는 지지 층 및 액체 샘플이 힘에 의해 또는 모세관 작용에 의해 유동 경로를 따라 유동할 수 있는 적어도 하나의 흡수층을 포함하는 흡수 매트릭스를 포함할 수 있다. 기저층은 또한 흡수성일 수 있고 흡수 매트릭스와 유체 연통될 수 있고, 이로써 액체 샘플의 유동 경로는 흡수 매트릭스 및 기저층 모두를 통과한다. 유동 경로는 적어도 2개의 영역을 포함하고, 여기서 제1 영역은 샘플 적용 영역이고, 제2 영역은 검출 영역이다.
- [0086] 일부 구현예에서, 면역분석은 분자에 대해 특이적인 2개의 항체 또는 결합 파트너가 관심대상의 분석물을 고정하고 검출하기 위해 이용될 수 있는 샌드위치 형식으로 구성될 수 있다. 소분자는 단지 하나의 항체 또는 결합 파트너만 이용하여 관심대상의 약물을 검출하는 경쟁 형식을 사용하여 검출할 수 있다. 분석은 약물이 존재하는 경우에 라인이 나타나는 양성 판독, 또는 약물이 존재하는 경우에 라인이 사라지는 음성 판독을 제공하는 방법으로 구성될 수 있다.
- [0087] 본 개시내용의 일부 구현예는 면역분석에서의 이용을 위해 관심대상의 약물 또는 약물 대사산물에 대한 높은 특이성을 갖는 항체 또는 결합 파트너의 생산을 수반한다. 항체는 약물 투여의 순응의 모니터링가능하게 하는 면역분석의 설계가 가능하도록 표적 약물 또는 약물 대사산물에 대한 높은 특이성을 가져야 한다. 항체의 생산은 동물을 면역화하기 위해 이용될 수 있는 유도체의 합성을 필요로 할 것이다. 유도체는 샘플에 존재할 수 있는 다른 물질에 대한 최소 교차 반응성을 갖는 표적 분자의 인식을 최대화하는 방식으로 설계될 것이다. 유도체는 면역 인식을 향상시키고 항체의 생성을 가능하게 하는 캐리어 단백질에 결합된다. 항체는 다클론성 또는 보다 바람직하게는 단클론성 항체일 수 있다. 항체의 설계 및 생산은 본 기술분야에 잘 알려져 있다.
- [0088] 본 개시내용의 일부 구현예에서, 검사 장치는 단일 약물 물질을 측정하는 음성 판독을 갖는 측면 유동 형식을 이용하는 경쟁 면역분석이다. 측면 유동 스트립은 완충 및 샘플 치료 물질을 함유하는 샘플 패드를 갖는다. 샘플 패드는 약물 물질의 유도체와 결합되는 표지를 함유하는 접합체 패드와 접촉된다. 접합체 패드는 그 위에 스트립형 항체를 갖고 또한 표적 약물의 존재 및 부재 둘 모두에서 접합체에 결합할 것인 항체 또는 결합 파트너를 갖는 대조군 라인을 갖는 강성 지지체, 예컨대 니트로셀룰로오스와 접촉된다. 검사 장치는 장치를 통한 유동

을 용이하게 하는 검사 구간으로부터 하류에 흡수 패드를 가질 수 있다. 장치는 선택적으로 스트립을 함유하고 장치에 대한 샘플의 첨가를 위한 개구를 생성하기 위한 장치 하우징을 가질 수 있다. 검사 구간 및 대조군 구간에서의 라인의 존재는 대상체가 일상적으로 표적 약물을 복용하지 않은 것을 나타낼 것이고 라인의 부재는 약물을 복용한 것을 나타낼 것이다.

[0089] 본 개시내용의 일부 구현예에서, 검사 장치는 단일 약물 물질을 측정하는 음성 판독을 갖는 측면 유동 형식을 이용하는 경쟁 면역분석이다. 측면 유동 스트립은 완충 및 샘플 처리 물질을 함유하는 샘플 패드를 갖는다. 샘플 패드는 약물 물질에 대해 제조된 항체에 결합되는 표지를 함유하는 접합체 패드와 접촉된다. 접합체 패드는 그 위에 스트립형 표적 약물의 유도체를 갖고 또한 표적 약물의 존재 및 부재 둘 모두에서 접합체에 결합할 것인 항체 또는 결합 파트너를 갖는 대조군 라인을 갖는 강성 지지체, 예컨대 니트로셀룰로오스와 접촉된다. 검사 장치는 장치를 통한 유동을 용이하게 하는 검사 구간으로부터 하류에 흡수 패드를 가질 수 있다. 장치는 선택적으로 스트립을 함유하고 장치에 대한 샘플의 첨가를 위한 개구를 생성하기 위한 장치 하우징을 가질 수 있다. 검사 구간 및 대조군 구간에서의 라인의 존재는 대상체가 일상적으로 표적 약물을 복용하지 않은 것을 나타낼 것이고 라인의 부재는 약물을 복용한 것을 나타낼 것이다.

[0090] 본 개시내용의 일부 구현예에서, 검사 장치는 단일 약물 물질을 측정하는 양성 판독을 갖는 측면 유동 형식을 이용하는 경쟁 면역분석이다. 측면 유동 스트립은 완충 및 샘플 처리 물질을 함유하는 샘플 패드를 갖는다. 샘플 패드는 약물 물질에 대해 제조된 항체에 결합되는 표지를 함유하는 접합체 패드와 접촉된다. 접합체 패드는 사용자에게 보이지 않는 위치에서 그 위에 스트립형 표적 약물의 유도체 및 검사 라인에서의 약물과 관련되지 않은 접합체에 대한 결합 파트너 (예를 들어 아비딘/비오틴)를 갖는 강성 지지체, 예컨대 니트로셀룰로오스와 접촉된다. 강성 지지체는 또한 장치가 실행된 것을 나타내기 위해 제2 접합체에 결합할 것인 항체 또는 결합 파트너를 갖는 대조군 라인을 갖는다. 검사 장치는 장치를 통한 유동을 용이하게 하는 검사 구간으로부터 하류에 흡수 패드를 가질 수 있다. 장치는 선택적으로 스트립을 함유하고 장치에 대한 샘플의 첨가를 위한 개구를 생성하기 위한 장치 하우징을 가질 수 있다. 검사 구간 및 대조군 구간에서의 라인의 존재는 대상체가 일상적으로 표적 약물을 복용한 것을 나타낼 것이고, 라인의 부재는 이들이 약물을 복용하지 않은 것을 나타낼 것이다.

[0091] 본 개시내용의 일부 구현예에서, 검사 장치는 약물 물질의 조합을 측정하는 음성 판독을 갖는 측면 유동 형식을 이용하는 경쟁 면역분석이다. 측면 유동 스트립은 완충 및 샘플 처리 물질을 함유하는 샘플 패드를 갖는다. 샘플 패드는 약물 물질의 2개 이상의 유도체에 결합된 표지를 함유하는 접합체 패드와 접촉된다. 접합체 패드는 2개 이상의 검사 위치에서 그 위에 스트립형 항체를 갖고 또한 표적 약물의 존재 및 부재 둘 모두에서 접합체에 결합할 것인 항체 또는 결합 파트너를 갖는 대조군 라인을 갖는 강성 지지체, 예컨대 니트로셀룰로오스와 접촉된다. 검사 장치는 장치를 통한 유동을 용이하게 하는 검사 구간으로부터 하류에 흡수 패드를 가질 수 있다. 장치는 선택적으로 스트립을 함유하고 장치에 대한 샘플의 첨가를 위한 개구를 생성하기 위한 장치 하우징을 가질 수 있다. 이러한 구현예에서, 2개 이상의 약물의 반응성의 패턴은 약물에 대한 권장된 투여, 예를 들어 일반 투여 일정 또는 사건-기반 투여 일정에 대한 순응도를 나타낼 수 있다. 하나의 잠재적 결과에서, 2개의 양성 검사 라인 또는 반점의 측면 유동 검사 판독은 샘플을 제공한 개인이 처방된 투여 일정에 따라 NRTI를 복용하고 있음을 나타낼 수 있고, 반면 하나의 양성 검사 라인 또는 반점의 측면 유동 검사 판독은 샘플을 제공한 개인이 처방된 투여 일정에 따르지 않고 NRTI를 복용하고 있음을 나타낼 수 있고, 제로 양성 검사 라인 또는 반점의 측면 유동 검사 판독은 샘플을 제공한 개인이 NRTI를 복용하지 않음을 나타낼 수 있다.

[0092] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 NRTI는 실험실 검사의 형태, 예를 들어 번호가 매겨진 웰 플레이트 (예를 들어 96 웰 플레이트)의 유형을 취하는 시스템에서 검출될 수 있다. 일부 구현예에서, 측면 유동 장치는 기계에 의해 판독될 수 있는 카트리지의 형태일 수 있다. 바람직하게는, 기계는 자동화된다.

[0093] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 시스템은 (i) POCT 장치 및 (ii) 디지털 장치를 포함한다. 일부 구현예에서, 디지털 장치는 POCT 장치와 상호작용한다. 일부 구현예에서, 디지털 장치는 POCT 장치로부터의 결과를 분석한다. 일부 구현예에서, 디지털 장치는 POCT 장치로부터의 결과를 기록한다. 일부 구현예에서, 디지털 장치는 POCT 장치로부터의 결과를 보고한다. 일부 구현예에서, 디지털 장치는 복수의 POCT 장치로부터의 결과를 분석하고, 기록하고 및/또는 보고한다.

[0094] 개시된 본 개시내용은 NRTI 농도를 측정하기 위해 선택된 플랫폼에 제한되지 않는다. 신속 검사는 잘 알려져 있고 측면 유동, 유동형, 모세관, 바이오센서 및 다수의 다른 형식으로 구성될 수 있다.

[0095] 건강 프로파일

- [0096] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 대상체에 대한 건강 프로파일을 생성하기 위해 하나 이상의 의료 요법에 대한 순응도를 포함하는 인자의 확인과 관련된다. 일부 구현예에서, 의료 요법은 예방적 요법이다. 따라서, 본 개시내용은 하나 이상의 예방적 약물이 인자의 검출에 의해 처방되는 병태(들)가 발생할 위험이 있는 대상체를 확인하고, 본원에 기재된 건강 프로파일을 평가하는 방법을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 의료 요법은 치료 요법이다. 이러한 인자 또는 그렇지 않으면 건강 프로파일은 또한 치료 및 요법을 받고 있는 대상체를 모니터링하고, 허용가능한 대안이 이용가능한 경우에 낮은 비율의 순응도를 갖는 대상체에서 효능이 있을 것인 대안으로 요법 및 치료 요법을 선택하거나 수정하기 위해 유용하다.
- [0097] HIV의 발병 위험은 본원에 기재된 인자 중 하나 이상을 측정하고, 기준 또는 지수 값에 대해 인자의 존재 및 값을 비교하는 것에 의해 평가될 수 있다. 이러한 비교는 복수의 개별적 인자 및 다른 파라미터의 결과로부터의 정보를 단일 측정 또는 지수로 조합하기 위해 수학적 알고리즘 또는 수식으로 수행될 수 있다. HIV의 증가된 위험을 갖는 것으로 확인된 대상체는 선택적으로 상담, 모니터링의 증가된 빈도, 또는 치료 요법, 예컨대 치료 화합물의 투여를 받도록 선택될 수 있다. 치료 화합물의 투여는 항레트로바이러스 요법 (ART)의 투여를 포함한다. ART의 투여는 비제한적으로 NRTI의 투여, 비-뉴클레오시드 역전사효소 억제제 (NNRTI)의 투여, 또는 인터그라제 염색분체 전단 억제제 (INSTI)를 포함한다. HIV를 갖는 대상체는 선택적으로 그것의 개개의 건강 프로파일과 관련하여 상담 또는 모니터링의 증가된 빈도를 받도록 선택될 수 있다.
- [0098] 본 개시내용의 인자는 이에 따라 (i) HIV를 가지지 않고 이것이 발병될 것으로 예상되지 않는 대상체 및/또는 (ii) HIV를 가지고 이것이 발병될 것으로 예상되는 대상체의 건강 프로파일 또는 특징을 생성하기 위해 사용될 수 있다. 대상체의 건강 프로파일은 HIV가 발병될 위험이 있는 대상체를 진단하거나 확인하기 위해, 예방적 요법에 대한 순응도를 모니터링하기 위해 그리고 NRTI 또는 다른 예방적 약물의 효능을 모니터링하기 위해 예정된 또는 기준 프로파일과 비교될 수 있다. 본 개시내용의 인자와 관련된 데이터는 또한 다른 데이터 또는 검사 결과 예컨대 비제한적으로 HIV에 대한 임상 파라미터 또는 다른 알고리즘의 측정과 조합되거나 상관될 수 있다.
- [0099] 본원에 개시된 개시내용의 방법으로부터 얻은 정보는 단독으로 또는 대상체로부터 또는 대상체로부터 얻은 생물학적 샘플로부터의 다른 정보 (예를 들어, 연령, 인종, 성적 취향, 활력 징후, 혈액 화학물질 등)와 조합하여 사용될 수 있다.
- [0100] 본 개시내용의 다양한 구현예는 복수의 시점에 개인에서의 예방적 약물의 수준을 모니터링하고, 추적하고 그리고 보고하기 위한 방법 및 시스템을 기술한다. 일부 구현예에서, 본 개시된 방법 및 시스템은 개인으로부터의 복수의 샘플로부터의 예방적 치료 요법과 관련된 대사산물의 농도에 대한 데이터의 수집을 가능하게 한다. 개시된 시스템은 예방적 약물과 관련된 대사산물의 수준의 변화 (즉 증가 또는 감소)가 단일 개인으로부터의 후속 샘플에서 검출되는 경우에 예방제가 처방되는 장애 또는 병태가 발생할 위험의 가능성에 대해 사용자/평가자에게 고지할 수 있다. 예를 들어, 일부 실시에서, 시스템은 사용자/평가자에 의해 시스템으로 유입되는 또는 예방적 약물의 투여 이후 1, 2, 3 및 4일차에 시스템에 의해 자동적으로 기록되는 대사산물의 존재를 기록하고, 개인이 추가적인 예방제의 개입되는 투여가 없는 경우에 장애에 걸릴 위험이 높은 일자를 예측하는 패턴을 인식하기 위해 알고리즘에 적용한다. 알고리즘 분석은 예를 들어 중앙 (예를 들어 클라우드-기반) 시스템에서 실행될 수 있다. 클라우드에 업로드된 데이터는 학습 알고리즘이 모든 환자의 집합적 데이터 세트를 기반으로 분석을 개선하도록 보관되고 수집될 수 있다. 일부 실시에서, 시스템은 수집된 데이터에 기초하여 객관적으로, 조기에, 그리고 적어도 반자동적으로 위험을 진단하는 것을 지원하기 위해 정량화된 임상 특징 및 생리학을 조합한다.
- [0101] 일부 구현예에서, 시스템은 개인적 사용과 개별 대상에 의한 추적을 위한 것이다. 일부 구현예에서, 상기 시스템으로부터의 데이터는 중앙 시스템에 업로드되고, 제공자는 데이터를 평가하여 진단하거나 또는 권장한다. 제공자는 일부 실시에서 POCT 시스템과 원격 평가자 컴퓨팅 시스템 사이에서의 실시간 데이터 제공을 통해 실시간 분석을 수행할 수 있다.
- [0102] 개시된 시스템은 여러 장점을 갖는다. 시스템은 편의를 위해 전자 장치 예컨대 전자 휴대용 장치 또는 심지어 웨어러블 데이터 수집 장치의 맥락에서 키트 또는 애플리케이션의 형태일 수 있다. 시스템은 제공자에게 또한 유리하다. 제공자는 집에서, 통근 과정에서, 또는 그렇지 않으면 진료소로부터 떨어져 있는 동안 치료 요법에 대한 순응도를 평가할 수 있다. 추가로, 제공자는 개인이 처방된 요법을 순응하는 경우 진료소를 방문하지 않고 예방제의 지속적 사용을 승인할 수 있다. 제공자 또는 개인 자체도 또한 개인의 위험이 증가할 수 있음을 시사하는 치료 순응에 있어서의 일시적인 실수로 시스템에 의해 변경될 수 있다.
- [0103] 일부 실시에서, 시스템은 개인의 진행 중인 과정을 추적하기 위해 사용될 수 있다. 이러한 진행 중의 평가가 가능하도록, 일부 구현예에서, 평가를 위한 애플리케이션은 다운로드를 위해 또는 네트워크-접근가능한 콘텐츠 저

장 다른 콘텐츠 저장소, 또는 다른 콘텐츠 수집처를 통한 웨어러블 데이터 수집 장치에서의 스트리밍을 위해 이용될 수 있다. 콘텐츠는 사실상 단순한 텍스트, 이미지, 또는 비디오 콘텐츠 등으로부터 완전하게 정교한 소프트웨어 애플리케이션 ("앱") 또는 앱 제품군까지의 범위일 수 있다. 콘텐츠는 무료로 이용가능하거나 구독 기반일 수 있다. 콘텐츠는 독립 실행형일 수 있고, 콘텐츠를 재생하는 기존 능력 (예를 들어 텍스트, 이미지, 비디오, 앱 등을 표시하고 데이터를 수집하는 내장 기능)을 기반으로 한 웨어러블 데이터-수집 장치에서 재생될 수 있거나, 또는 콘텐츠 제공자로부터의 콘텐츠를 통합하도록 설계된 콘텐츠-지원 프레임워크 또는 플랫폼 애플리케이션 내에서 재생하거나 배포할 수 있다. 콘텐츠 소비자는 또한 HIV의 이환 위험이 있는 개인이나 또는 그 가족뿐만 아니라 시스템 모듈을 그의 전문적인 업무에 통합하고자 하는 임상의, 의사 및/또는 교육자를 포함할 수 있다.

[0104] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 HIV의 이환 위험을 평가하기 위한 시스템은 휴대폰, 태블릿 컴퓨터, 데스크탑 컴퓨터 등에서 실행될 수 있다. 일부 실시예에서, 평가 이외에, 시스템의 하나 이상의 모듈은 HIV 및 그것의 특성에 대한 개인의 대처를 지원하기 위한 훈련 메커니즘, 예컨대 일부 예에서, HIV를 가진 개인에게 최초 도움을 주거나 받을 경우에 취할 수 있는 행동을 돕기 위한 훈련 메커니즘을 제공한다.

[0105] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 시스템은 전자 의료 기록 데이터베이스/소프트웨어에서 화면 뒤에서 자동적으로 작동하는 매체 내에 있을 수 있고 이로써 데이터가 즉각적인 경보를 표시하는 경우에 통지가 자동적으로 발생된다.

[0106] 다른 구현예에서, 본 개시내용의 시스템은 "기계 학습"을 포괄하는 매체 내에 있을 수 있고 이로써 프로세스 및 비교대상이 더 많은 정보가 유입되고 신규한 아날로그가 개발됨에 따라 업데이트되고 개선된다.

[0107] 투여

[0108] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 시스템은 예방법을 받은 환자에 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 개시된 시스템은 노출 전 예방요법을 받는 환자에게 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 시스템은 NRTI 예컨대 TDF 및/또는 FTC 또는 TAF를 복용하는 환자에게 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 시스템은 Truvada™를 복용하는 환자에게 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 임의의 곳에 기재된 시스템은 Descovy™를 복용하는 환자에게 투여될 수 있다.

[0109] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 시스템은 방문 과정에서 클리닉 환경에서 제공자에 의해 환자에게 투여된다. 다른 구현예에서, 시스템은 클리닉 환경의 외부에서 환자에 의해 사용된다. 일부 구현예에서, 클리닉 환경의 외부에서 시스템을 사용하는 환자는 의사에게 결과를 알릴 수 있다. 일부 구현예에서, 클리닉 환경의 외부에서 시스템을 사용하는 환자는 의사에게 결과를 보고하는 것과 독립적으로 그렇게 할 수 있다.

[0110] 생물학적 샘플

[0111] 본 개시내용을 사용하여 분석되는 생물학적 샘플은 NRTI를 함유하는 임의의 생물학적 조직 또는 유체의 것일 수 있다. 빈번하게 샘플은 환자로 부터 유도된 샘플인 "임상적 샘플"일 것이다. 분석을 위한 전형적인 샘플은 비제한적으로 생물학적 유체 샘플 예컨대 가래 (즉 타액), 혈액, 혈장, 모유, 정액 및 소변을 포함한다.

[0112] 환자로 부터의 생물학적 유체의 수집을 위한 방법은 본 기술분야에 잘 알려져 있다. 일부 구현예에서, 측면 유동 급속 시각적 NRTI 검사에서의 사용을 위한 생물학적 유체의 수집은 용기를 사용한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 측면 유동 장치는 생물학적 유체 시편을 함유하는 용기에 삽입된다. 본 개시내용과 함께 사용하기 위해 생물학적 유체 샘플을 수집하는 데 사용하기에 적절한 용기는 반드시 제한되지 않으며 본 기술분야에 잘 알려져 있다. 일부 구현예에서, 환자는 분석을 위한 생물학적 유체를 수집하기 위해 그의 소변 흐름에 본 개시내용의 측면 유동 장치의 흡수 심지(absorbent wick)를 배치한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 측면 유동 장치는 구강 내로 삽입되고 분석을 위해 생물학적 유체를 수집하기 위해 구강 점막과 접촉된다.

[0113] 일부 구현예에서, 생물학적 샘플 또는 생물학적 샘플의 분액 (aliquot)은 실험실 기반 검사를 사용하는 분석을 위해 실험실로 배송된다. 일부 구현예에서, 이러한 생물학적 샘플은 전혈 또는 소변이다. 일부 구현예에서, 생물학적 샘플 또는 생물학적 샘플의 분액은 실험실 기반 검사를 사용하는 분석을 위해 실험실로 배송하기 위해 냉동된다.

[0114] 검사 결과

[0115] 일부 구현예에서, 측면 유동 장치는 1 내지 5분 내에 생물학적 샘플의 분석의 결과를 제공한다. 이러한 구현예

에서, 결과는 환자 또는 제공자에 의해 판독되고 해석될 수 있다. 일부 구현예에서, 환자 샘플은 실험실 기반 검사를 사용하여 분석되고 결과는 기밀 전자 기록에 의해 또는 기밀 팩스에 의해 다시 환자 또는 제공자에게 전송된다. 제공자 및 환자에 결과를 제공하는 다른 방법은 잘 알려져 있다.

[0116] 일부 구현예에서, 생물학적 샘플의 분석으로부터의 검사 결과는 처방된 투여 일정 또는 요법에 대한 환자의 순응도를 모니터링하기 위해 의료 제공자에 의해 사용된다. 특정 구현예에서, 처방된 투여 일정은 NRTI 화합물을 포함하는 치료제, 예컨대 Truvada™ 또는 Descovy™의 치료제의 1 이상의 용량의 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 개시된 투여 일정은 정기적 투여를 포함한다. Truvada™의 예시적인 정기적 투여 일정은 매일 1회 1 정제이다. 마찬가지로, Descovy™의 예시적인 투여 일정은 매일 1회 1 정제이다. 다른 예시적인 투여 일정은 비제한적으로 격일 1회 1 정제 및 매3일 1 정제를 포함한다. 일부 구현예에서, 개시된 투여 일정은 사건-기반 투여를 포함한다. 사건-기반 투여의 예는 비제한적으로 성관계의 참여를 포함하는 사건의 발생 전 및 후의 투여이다. 사건-기반 투여의 일부 구현예에서, NRTI 화합물의 투여는 사건의 발생 (또는 발생의 예상) 전에 및/또는 이의 발생 직후에, 및/또는 임의의 사건이 발생하고 수시간 또는 수일 이후에 실시 (또는 처방)될 수 있다. 사건-기반 투여의 일부 구현예에서, 투여는 성교가 예상되기 1시간 전에, 2시간 전에, 3시간 전에, 4시간 전에, 10시간 전에, 12시간 전에, 18시간 전에, 또는 24시간 전에 실시된다. 일부 구현예에서, 투여는 임의의 발생 후 1시간 내, 2시간 내, 5시간 내, 10시간 내, 24시간 내, 2일 내, 3일 내, 1주일 내, 또는 2주일 내에 실시된다. 일부 구현예에서, 투여는 사건의 발생 전 및 후 둘 모두에서 실시된다. 특정 구현예에서, NRTI 화합물의 이중 투여 (예를 들어 2개의 정제)는 사건의 발생 (또는 발생의 예상) 전 2 내지 24시간 사이에 투여된다. 특정 구현예에서, NRTI 화합물의 제3 투여는 발생의 24시간 내에 추가로 투여된다. 특정 구현예에서, 제4 투여는 발생의 48시간 (2일) 내에 투여된다. 특정 구현예에서, 제3 및 제4 투여는 발생 후개입 투여 없이 48 시간 (2일) 내에 투여된다. NRTI 화합물의 투여는 치료 요법의 과정에서 사건의 모든 발생 이후 또는 사건의 일부 발생에만 실시될 수 있다.

[0117] 일부 구현예에서, 검사 결과는 의료 제공자에 의해 해석되고, 대면으로 또는 전화, 이메일, 문자 메시지 또는 다른 통신 매체에 의해 환자와의 상담 전략을 알려주기 위해 사용된다. 이는 비제한적으로 환자와의 논의, 진료 계획 수립, 보험 범위 적용, 약물 순응도에 대한 방해 해소, 개인에게의 순응에 대한 확인, 순응도 개선을 위한 디지털 해결법 예컨대 문자 메시지 사용, 또는 기계적 해결법 예컨대 약물의 소비 (예를 들어 정제 또는 캡슐의 소비)에 대한 데이터를 기록하고 및/또는 환자에 의한 약물 소비에 대한 데이터를 (예를 들어 제공자에게) 전송하는 정제 또는 캡슐 디스펜서를 포함한다.

[0118] 따라서, 일부 양태에서, 본 개시내용은 대상체에게 NRTI 화합물의 용량을 투여하는 단계, 개인의 전혈 또는 혈장 샘플에서의 NRTI 화합물의 대사산물의 농도를 측정하는 단계, TFV의 약 100 ng/mL 이하 또는 TFV-DP의 175 ng/mL 이하의 농도를 확인하는 단계 및 치료 요법을 수정하는 단계를 포함하는 대상체에서의 HIV 감염을 예방하기 위한 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 대사산물은 TFV이다. 다른 구현예에서, 대사산물은 TFV-DP이다. 치료 요법의 수정 단계는 NRTI 화합물 투여의 투여 일정을 수정하는 것을 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 치료 요법의 수정은 NRTI 화합물 이외의 치료제의 용량을 대상체에게 투여하는 것을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 치료 요법의 수정은 비제한적으로 비-뉴클레오시드 역전사효소 억제제 (NNRTI) 화합물의 1 이상의 용량을 투여하는 것 또는 인터그라제 염색분체 전달 억제제 (INSTI) 화합물의 1 이상의 용량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, NNRTI 화합물 예컨대 릴피비린, 에트라비린, 및/또는 에파비렌트가 투여된다. 다른 구현예에서, INSTI 화합물 예컨대 랄테그라비르 및 돌루테그라비르가 투여된다.

[0119] NRTI 화합물 투여의 투여 일정을 수정하는 단계는 사건-기반 투여의 처방, 또는 정기적 투여에 대한 사건-기반 투여의 대체를 포함할 수 있다. 예를 들어 Truvada™의 투여 일정은 매일 1회 1 정제로부터 성관계의 임의의 발생 후 1 정제로 수정될 수 있다. 예시적인 사건-기반 투여 일정에서, 개인은 성관계 이전 2 내지 24시간 사이에 Truvada™의 이중 투여 (2개의 정제)를 복용하고, 이후 이중 투여 후 24시간에 제3 정제 및 24시간 이후에 제4 정제를 복용한다. 성관계가 수일 연속 발생하는 경우, 마지막 발생 이후 48시간까지 1개의 정제가 매일 복용되어야 한다.

[0120] 일부 구현예에서, 이 방법은 제2 NRTI 화합물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 이 방법은 NRTI 화합물을 포함하지 않는 치료 화합물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, NRTI 화합물은 정제, 예를 들어, Truvada™ 정제로 제형화된다. 일부 구현예에서, 요법의 수정 단계는 개인에 의해 NRTI 화합물을 포함하는 정제의 소비에 대한 데이터를 기록하는 디지털 판독기를 포함하는 정제 디스펜서를 개인에게 투여하는 것을 추

가로 포함한다. 특정 구현예에서, 정제 디스펜서는 개인에 의해 NRTI 화합물을 포함하는 정제의 소비에 대한 데이터를 전송하는 디지털 전송기를 포함한다.

[0121] 추가적으로, 제공자는 소변 검사가 그의 가장 최근의 소변 TFV 수준에 기초하여 HIV 이환으로부터 이들이 보호되지 않거나 (예를 들어 TAF 투여의 경우에 < 10 ng/mL의 혈장 TFV 농도, LC-MS/MS 기반 분석을 사용하는 경우) 또는 불충분하게 보호되는 (예를 들어 TAF 투여의 경우에 10 내지 100 ng/mL의 혈장 TFV 농도, LC-MS/MS 기반 분석을 사용하는 경우) 것을 보였던 환자를 나타내는 이 정보를 사용할 수 있다.

[0122] 일부 구현예에서, 환자는 클리닉 환경 외부에서 시스템을 사용할 수 있다. 일부 구현예에서, 환자는 제공자의 지시에 따라 시스템을 사용할 수 있다. 일부 구현예에서, 환자는 그의 결과를 그것의 제공자에게 알릴 수 있다. 이는 비제한적으로 휴대폰, 메시지, 또는 디지털 앱을 통해 각각의 개인 검사 이후에 제공자에게 알려거나 또는 복수의 검사를 수행하는 것과 간헐적 방문시 제공자에게 결과를 제공하는 것을 포함할 수 있다.

[0123] 다른 구현예에서, 환자는 제공자 감독과 독립적으로 시스템을 사용할 수 있다. 이러한 구현예에서, 결과는 환자가 HIV의 이환 위험이 있는 만남 전에 NRTI의 존재를 확인하기 위해 환자에 의해 사용될 수 있다.

[0124] 일부 구현예에서, 검사는 매일 수행될 수 있다. 일부 구현예에서, 검사는 환자가 HIV 감염될 위험이 있는 고위험 만남 이전에 수행될 수 있다. 일부 구현예에서, 검사는 제공자 또는 연구 책임자에 의해 결정된 빈도로 수행될 수 있다.

[0125] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 POCT 시스템은 휴대용 장치와 함께 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 POCT 시스템과 함께 사용하기 위한 휴대용 장치는 POCT의 결과를 분석한다. 일부 구현예에서, 분석은 휴대용 장치로 통합된 전자 검출 방법을 사용하여 수행된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 휴대용 장치는 컴퓨터 프로그램에 접속된다. 일부 구현예에서, 컴퓨터 프로그램은 애플리케이션 또는 웹-기반 평가 수단이다. 일부 구현예에서, 사용자는 컴퓨터 프로그램에 접근하여 검사 결과를 분석하거나, 추적하거나 또는 시각화한다. 일부 구현예에서, POCT 시스템으로부터의 검사 결과를 분석하거나, 추적하거나 또는 시각화하기 위한 컴퓨터 프로그램은 또한 의사 또는 다른 당사자에게 검사 결과를 보고하는 역할을 한다.

[0126] 대사산물

[0127] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 시스템은 약물과 관련된 하나 이상의 대사산물의 검출을 위한 시스템에 검사 샘플로부터 얻은 생물학적 유체의 적용을 포함한다. 일부 구현예에서, 약물은 질환을 치료하기 위해 사용된다. 일부 구현예에서, 약물은 예방 조치로서 사용된다. 이러한 대사산물은 비제한적으로 하나 이상의 NRTI의 소분자, 대사 생성물, 분해 생성물, 또는 관련 대사산물을 포함한다.

[0128] 일부 구현예에서, 약물은 하나 이상의 NRTI로 구성된다. 일부 구현예에서, 약물은 HIV 감염을 치료하기 위해 사용된다. 일부 구현예에서, 약물은 HIV 감염을 예방하기 위해 사용된다. 이러한 대사산물은 비제한적으로 하나 이상의 NRTI의 소분자, 대사 생성물, 분해 생성물, 또는 관련 대사산물을 포함한다.

[0129] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 검사 샘플에서의 관심대상의 적어도 하나의 NRTI를 평가하기 위한 (예를 들어 검출 또는 정량화를 위한) 면역분석과 관련된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 TFV를 검출하기 위한 면역분석에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 TFV-DP를 검출하기 위한 면역분석에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 TFV 및 TFV-DP 둘 모두를 검출하기 위한 면역분석에 관한 것이다.

[0130] NRTI의 존재 또는 부재 또는 NRTI의 농도와 관련된 대조군은 검사되는 샘플에 풍부한 대사산물일 수 있다. 일부 구현예에서, 대조군은 소변, 타액, 전혈 또는 혈장 중 적어도 하나에 풍부한 마커에 대한 것일 수 있다. 본원에 임의의 곳에 기재된 바와 같이, 검사되는 NRTI의 검사 패턴과 대조군의 것의 비교는 NRTI의 존재를 확인하기 위해 사용될 수 있다. 이러한 맥락에서, 대조군 또는 대조군 군은 본 개시내용의 시스템 및 분석의 적절한 사용 및 기능을 확립하기 위한 목적을 위해 사용된다. 따라서, 대조군 군과의 비교를 필요로 하지 않는 본 개시내용의 NRTI의 단순한 검출은 NRTI의 존재를 확인하기 위해 사용될 수 있다. 이러한 방식으로 본 개시내용에 따른 시스템은 정성적 (예/아니오 응답); 반-정량적 (-/+/+/++/+++) 또는 정량적 응답을 위해 사용될 수 있다.

[0131] 혈장 또는 전혈에서의 NRTI의 농도 수준은 NRTI에 의해 제공되는 노출시 HIV 이환의 증가된 또는 감소된 위험에 대한 지표로서 역할을 한다. 예를 들어, LC-MS/MS 기반 분석을 사용하여, < 10 ng/mL의 혈장 TFV 농도는 환자가 TDF 용량에 대한 노출 사건시 HIV의 이환 위험이 높다는 것을 나타낼 수 있고, 반면 > 100 ng/mL의 혈장 TFV 농도는 환자가 노출 사건시 HIV의 이환 위험이 낮다는 것을 나타낼 수 있다.

- [0132] TFV 컷오프
- [0133] 비-순응
- [0134] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 개인에서의 대사산물의 존재를 모니터링하는 것에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 개인에서의 예방에 대한 순응도를 모니터링하는 것에 관한 것이고, 여기서 환자로부터의 전혈 또는 혈장 샘플에서의 NRTI TDF로부터의 대사산물 TFV의 100 ng/mL 이하의 농도는 비-순응인 것으로 확인된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 개인에서의 예방에 대한 순응도를 모니터링하는 것에 관한 것이고, 여기서 환자로부터의 전혈 또는 혈장 샘플에서의 NRTI TAF로부터의 대사산물 TFV의 10 ng/mL 이하의 농도는 비순응인 것으로 확인된다.
- [0135] 보호 효과
- [0136] 일부 구현예에서, 전혈 또는 혈장에서의 TDF로부터 대사되는 TFV의 500 ng/mL 초과 수의 농도는 NRTI TDF의 보호 수준을 나타낸다. 일부 구현예에서, 전혈 또는 혈장에서의 TAF로부터 대사되는 TFV의 50 ng/mL 초과 수의 농도는 NRTI TAF의 보호 수준을 나타낸다.
- [0137] TFV-DP 컷오프
- [0138] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 개인에서의 대사산물의 존재를 모니터링하는 것에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 개인에서의 예방에 대한 순응도를 모니터링하는 것에 관한 것이다.
- [0139] 비-순응
- [0140] 일부 구현예에서, 대사산물은 TFV-DP이고, 이는 TDF로부터 대사된다. 일부 구현예에서, 16-27 ng/mL 미만의 TFV-DP의 농도는 지난 6주에 걸쳐 주당 1 미만의 용량의 섭취를 나타낸다. 일부 구현예에서, 33-53 ng/mL 미만의 농도는 지난 6주에 걸쳐 주당 2 미만의 용량의 섭취를 나타낸다. 일부 구현예에서, 48-78 ng/mL 미만의 농도는 지난 6주에 걸쳐 주당 3 미만의 용량의 섭취를 나타낸다. 일부 구현예에서, 64-104 ng/mL 미만의 농도는 지난 6주에 걸쳐 주당 4 미만의 용량의 섭취를 나타낸다. 일부 구현예에서, 80-130 ng/mL 미만의 농도는 지난 6주에 걸쳐 주당 5 미만의 용량의 섭취를 나타낸다. 일부 구현예에서, 95-155 ng/mL 미만의 농도는 지난 6주에 걸쳐 주당 6 미만의 용량의 섭취를 나타낸다. 일부 구현예에서, 111-181 ng/mL 미만의 농도는 지난 6주에 걸쳐 주당 7 미만의 용량의 섭취를 나타낸다.
- [0141] 일부 구현예에서, 34-56 ng/mL 미만의 TFV-DP의 농도는 지난 6주에 걸쳐 주당 1 미만의 용량의 섭취를 나타낸다. 일부 구현예에서, 67-112 ng/mL 미만의 농도는 지난 6주에 걸쳐 주당 2 미만의 용량의 섭취를 나타낸다. 일부 구현예에서, 100-163 ng/mL 미만의 농도는 지난 6주에 걸쳐 주당 3 미만의 용량의 섭취를 나타낸다. 일부 구현예에서, 134-219 ng/mL 미만의 농도는 지난 6주에 걸쳐 주당 4 미만의 용량의 섭취를 나타낸다. 일부 구현예에서, 165-272 ng/mL 미만의 농도는 지난 6주에 걸쳐 주당 5 미만의 용량의 섭취를 나타낸다. 일부 구현예에서, 199-324 ng/mL 미만의 농도는 지난 6주에 걸쳐 주당 6 미만의 용량의 섭취를 나타낸다. 일부 구현예에서, 233-380 ng/mL 미만의 농도는 지난 6주에 걸쳐 주당 7 미만의 용량의 섭취를 나타낸다.
- [0142] 일부 구현예에서, 45-71 ng/mL 미만의 TFV-DP의 농도는 지난 6주에 걸쳐 주당 2 미만의 용량의 섭취를 나타낸다. 일부 구현예에서, 92-151 ng/mL 미만의 농도는 지난 6주에 걸쳐 주당 4 미만의 용량의 섭취를 나타낸다. 일부 구현예에서, 170-225 미만의 농도는 지난 6주에 걸쳐 주당 7 미만의 용량의 섭취를 나타낸다. 일부 구현예에서, 9-13 ng/mL 미만의 농도는 지난 6주에 걸쳐 주당 3 미만의 용량의 섭취를 나타낸다. 일부 구현예에서, 17-29 ng/mL 미만의 농도는 지난 6주에 걸쳐 주당 5 미만의 용량의 섭취를 나타낸다. 일부 구현예에서, 32-43 미만의 농도는 지난 6주에 걸쳐 주당 7 미만의 용량의 섭취를 나타낸다.
- [0143] 보호 효과
- [0144] 일부 구현예에서, 16-27 ng/mL 초과 TFV-DP의 농도는 지난 6주에 걸쳐 주당 1 초과 용량의 섭취를 나타낸다. 일부 구현예에서, 33-53 ng/mL 초과 농도는 지난 6주에 걸쳐 주당 2 초과 용량의 섭취를 나타낸다. 일부 구현예에서, 48-78 ng/mL 초과 농도는 지난 6주에 걸쳐 주당 3 초과 용량의 섭취를 나타낸다. 일부 구현예에서, 64-104 ng/mL 초과 농도는 지난 6주에 걸쳐 주당 4 초과 용량의 섭취를 나타낸다. 일부 구현예에서, 80-130 ng/mL 미만의 농도는 지난 6주에 걸쳐 주당 5 미만의 용량의 섭취를 나타낸다. 일부 구현예에서, 95-155 ng/mL 초과 농도는 지난 6주에 걸쳐 주당 6 초과 용량의 섭취를 나타낸다. 일부 구현예에서, 111-181 ng/mL 초과 농도는 지난 6주에 걸쳐 주당 7 초과 용량의 섭취를 나타낸다.

- [0145] 일부 구현예에서, 34-56 ng/mL 초과와 TFV-DP의 농도는 지난 6주에 걸쳐 주당 1 초과와 용량의 섭취를 나타낸다. 일부 구현예에서, 67-112 ng/mL 초과와 농도는 지난 6주에 걸쳐 주당 2 초과와 용량의 섭취를 나타낸다. 일부 구현예에서, 100-163 ng/mL 초과와 농도는 지난 6주에 걸쳐 주당 3 초과와 용량의 섭취를 나타낸다. 일부 구현예에서, 134-219 ng/mL 초과와 농도는 지난 6주에 걸쳐 주당 4 초과와 용량의 섭취를 나타낸다. 일부 구현예에서, 165-272 ng/mL 미만의 농도는 지난 6주에 걸쳐 주당 5 미만의 용량의 섭취를 나타낸다. 일부 구현예에서, 199-324 ng/mL 초과와 농도는 지난 6주에 걸쳐 주당 6 초과와 용량의 섭취를 나타낸다. 일부 구현예에서, 233-380 ng/mL 초과와 농도는 지난 6주에 걸쳐 주당 7 이상의 용량의 섭취를 나타낸다.
- [0146] 일부 구현예에서, 45-71 ng/mL 초과와 TFV-DP의 농도는 지난 6주에 걸쳐 주당 2 초과와 용량의 섭취를 나타낸다. 일부 구현예에서, 92-151 ng/mL 초과와 농도는 지난 6주에 걸쳐 주당 4 초과와 용량의 섭취를 나타낸다. 일부 구현예에서, 170-225 초과와 농도는 지난 6주에 걸쳐 주당 7 이상의 용량의 섭취를 나타낸다. 일부 구현예에서, 9-13 ng/mL 초과와 농도는 지난 6주에 걸쳐 주당 3 초과와 용량의 섭취를 나타낸다. 일부 구현예에서, 17-29 ng/mL 초과와 농도는 지난 6주에 걸쳐 주당 5 초과와 용량의 섭취를 나타낸다. 일부 구현예에서, 32-43 초과와 농도는 지난 6주에 걸쳐 주당 7 이상의 용량의 섭취를 나타낸다.
- [0147] 질환
- [0148] 일부 구현예에서, HIV로 진단된 사람은 HIV의 치료를 위해 하나 이상의 NRTI를 포함하는 약물을 처방받을 수 있다. 일부 구현예에서, HIV의 이환 위험이 있는 개인은 노출 사건으로부터 HIV의 이환 위험을 감소시키기 위해 예방 조치로서 매일 복용되는 하나 이상의 NRTI를 포함하는 약물을 처방받을 수 있다. 이러한 개인은 HIV로 진단된 개인의 친인척일 수 있다. 이러한 개인은 HIV로 진단된 개인에 대한 장기 진료 제공자일 수 있다. 이러한 개인은 HIV로 진단된 개인에 대한 단기 진료 제공자일 수 있다. 이러한 개인은 HIV로 진단된 개인의 거주 또는 비거주 파트너일 수 있다. 특정 경우에서, 이러한 개인은 HIV의 치료 또는 예방을 위한 약제학 또는 HIV 관련 연구에 참여할 수 있다.
- [0149] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 개인이 최근에 (예를 들어 1주 내에) NRTI를 복용하였는지 여부를 신속하게 결정하기 위한 시스템을 제공한다. 일부 구현예에서, 검사 결과는 개인이 제공자 또는 연구 조사 관리자에 의해 처방된 하나 이상의 NRTI를 포함하는 약물을 복용하였는지 여부를 결정하기 위해 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 검사 결과는 개인이 노출 사건시 HIV의 이환 위험이 높은지 여부를 결정하기 위해 사용될 수 있다.
- [0150] 일 양태에서, 본 개시내용은 처방된 보호 또는 치료 계획에의 순응의 개인의 수준의 결정이 개인에 대한 향후 치료 계획에 관한 것으로 의사에게 알려질 수 있기 때문에 유용하다. 일 양태에서, 본 개시내용은 연구 조사에의 순응의 개인의 수준의 결정이 신규한 NRTI 약물의 효능에 대해 수집된 데이터의 유효성에 관한 것으로 조사자에게 알려질 수 있기 때문에 유용하다. 예를 들어, 신규한 NRTI를 시험하는 연구 조사에 참여하는 개인이 본 개시내용을 사용하고 검사 결과가 사람이 처방된 바와 같이 NRTI를 복용한 것을 나타내는 경우, 연구 조사 결과에 대한 신뢰가 제공된다. 대안적으로, 검사 결과가 개인이 처방된 바와 같이 NRTI를 복용하지 않은 것을 나타내는 경우, 조사자는 개인이 진행 중인 연구로부터 제거되어야 하는지 여부를 결정할 수 있다.
- [0151] 일부 구현예에서, 장려 방법은 개인이 NRTI를 포함하는 약물을 복용하는 임의의 방식으로 장려되고 본 개시내용이 처방 계획에 대한 순응도를 모니터링하기 위해 사용되는 처방 계획에 대한 순응도를 개선하기 위해 제공될 수 있다. 장려 방법은 본 기술분야에 잘 알려져 있고, 비제한적으로 금전적 보상 및 게임화 (gamification)를 포함한다.
- [0152] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 예방적 또는 PrEP 제제로서 궁극적으로 사용되는 다른 약물을 포함하는 다른 약물에 대한 소변 분석과 관련된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 예방적 또는 PrEP 제제로서 궁극적으로 사용되는 다른 약물을 포함하는 다른 약물에 대한 현장 진료 분석에 관한 것이다.
- [0153] 분석물 검출
- [0154] 샘플에서의 분석물 또는 대사산물의 농도는 임의의 적합한 분석에 의해 결정될 수 있다. 적합한 분석은 하기 방법, 효소 분석, 면역분석, 질량 분석법, 크로마토그래피, 전기영동법 또는 항체 마이크로어레이, 또는 이들의 임의의 조합 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 따라서, 당업자에게 이해되는 바와 같이, 본 개시내용의 시스템 및 방법은 샘플에서의 대사산물을 검출하기 위한 본 기술분야에 알려진 임의의 방법을 포함할 수 있다.
- [0155] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 샘플은 생물학적 샘플이다. 생물학적 샘플은 고체 또는 유체 샘플로부터 유래될 수 있다. 바람직하게는 샘플은 유체 샘플이다. 본 개시내용의 샘플은 소변, 전혈, 혈액 혈청, 혈액 혈장,

땀, 점액, 타액, 모유, 정액 등을 포함할 수 있다.

면역분석

- [0157] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 시스템 및 방법은 본 기술분야에 잘 알려진 다양한 면역검정 형식의 형태로 수행될 수 있다. 면역분석은 가장 간단하고 직접적인 의미에서 항체와 항원 간의 결합과 관련된 결합 분석법이다. 면역검정의 다수의 유형 및 형식은 알려져 있으며, 이들 모두는 개시된 대사산물을 검출하는 데 적합하다. 면역분석의 예는 효소 결합된 면역흡착 면역분석 (ELISA), 효소 결합된 면역점 분석 (ELISPOT), 방사면역분석 (RIA), 방사면역 침전 분석 (RIPA), 면역비드 포집 분석 (immunobead capture assay), 웨스턴 블랏, 도트 블랏, 겔-시프트법 (gel-shift assay), 유세포 분석, 단백질 분석법, 복합 비드 분석법 (multiplexed bead array), 자성 캡처 (magnetic capture), 생체내 영상화, 형광 공명 에너지 전이 (FRET), 광표백 이후의 형광 회복/국재화 (FRAP/FLAP), 샌드위치 분석법, 경쟁 분석법, 바이오센서를 사용하는 면역분석, 면역침강 분석법, 응집 분석법, 탁도 분석법 또는 비탁법 분석법 등이다.
- [0158] 일반적으로, 면역분석은 관심대상의 분자 (예컨대 개시된 대사산물)를 함유하는 것으로 의심되는 샘플을 관심대상의 분자에 대한 항체와 접촉시키는 단계 또는 경우에 따라 면역복합체의 형성을 가능하게 하는 데 효과적인 조건 하에 관심대상의 분자에 대한 항체 (예컨대 개시된 대사산물에 대한 항체)를 항체에 의해 결합될 수 있는 분자와 접촉시키는 단계를 수반한다. 면역 복합체 (1차 면역 복합체)의 형성을 가능하게 하는 데 충분한 기간 동안 그리고 효과적인 조건 하에서 샘플을 관심대상의 분자에 대한 항체와 접촉시키거나 또는 관심대상의 분자에 대한 항체에 의해 결합될 수 있는 분자와 접촉시키는 것은 일반적으로 단순히 분자 또는 항체 및 샘플을 접촉시키고, 면역 복합체를 형성하기 위해, 즉 항체가 결합될 수 있는 존재하는 임의의 분자 (예를 들어, 항원)에 대해 결합시키기 위해 항체에 대해 충분하게 긴 기간 동안 혼합물을 배양하는 것이다. 면역분석의 다수의 형태에서, 샘플-항체 조성물, 예컨대 조직 섹션, ELISA 플레이트, 도트 블랏 또는 웨스턴 블랏은 이후 임의의 비-특이적으로 결합되는 항체 중을 제거하기 위해 세척될 수 있고, 1차 면역 복합체 내에 특이적으로 결합된 항체가 유일하게 검출될 수 있게 한다.
- [0159] 면역분석은 샘플에서 관심대상의 분자 (예컨대 개시된 대사산물 또는 그것의 항체)의 양을 검출하거나 또는 정량화하기 위한 방법을 포함할 수 있고, 이 방법은 일반적으로 결합 공정 과정에서 형성되는 임의의 면역 복합체의 검출 또는 정량화를 수반한다. 일반적으로, 면역복합체 형성의 검출은 본 기술분야에 잘 알려져 있고, 다수의 방법의 애플리케이션을 통해 달성될 수 있다. 이 방법은 일반적으로 표지 또는 마커, 예컨대 임의의 방사성, 형광성, 생물학적 또는 효소적 태그 또는 임의의 다른 공지된 표지의 검출에 기초한다. 예를 들어, 미국 특허번호 3,817,837; 3,850,752; 3,939,350; 3,996,345; 4,277,437; 4,275,149 및 4,366,241을 참조하며, 이의 각각은 그 전문이 참조로 그리고 구체적으로 면역검출 방법 및 표지와 관련된 교시를 위해 편입되어 있다.
- [0160] 본원에 사용되는 바와 같이, 표지는 형광 염료, 다수의 결합 쌍, 예컨대 비오틴/스트렙타비딘, 금속 (예를 들어 금), 또는 예컨대 착색된 기질 또는 형광을 생성함으로써 검출될 수 있는 분자와 특이적으로 상호작용할 수 있는 에피토프 태그를 포함할 수 있다. 검출가능하게 표지된 단백질에 대해 적합한 물질은 형광 염료 (또는 본원에 형광색소 및 형광단으로 알려짐) 및 비색 기질과 반응하는 효소 (예를 들어 홍당무 과산화효소)를 포함한다. 형광 염료의 사용을 일반적으로 본 개시내용의 실시예 바람직하며, 이는 이것이 매우 적은 양으로 검출될 수 있기 때문이다. 또한, 복수의 항원이 단일 어레이로 반응되는 경우에, 각각의 항원은 동시 검출을 위해 별개의 형광 화합물로 표지될 수 있다. 어레이 상에서의 표지된 반점은 특정 항체에 결합된 항원을 나타내는 신호의 존재인 형광계를 사용하여 검출된다.
- [0161] 형광단은 발광하는 화합물 또는 분자이다. 전형적으로 형광단은 한 파장에서 전자기 에너지를 흡수하고 두 번째 파장에서 전자기 에너지를 방출한다.
- [0162] 균일 및 불균일의 2개의 주요 유형의 면역분석이 존재한다. 균일 면역분석에서, 항원과 항체의 면역 반응 및 검출 둘 모두는 균일 반응에서 실시된다. 불균일 면역분석은 미반응된 시약과 반응 생성물의 구별을 가능하게 하는 적어도 하나의 별개의 단계를 포함한다. 다양한 면역분석은 개시되거나 본원에 참조로 편입된 단백질 중 하나 이상을 검출하기 위해 사용될 수 있다.
- [0163] ELISA는 불균일 면역분석이고, 이는 본원에 개시된 방법에서 사용될 수 있다. 상기 분석은 다양한 형식으로 단백질 항원을 검출하기 위해 사용될 수 있다. "샌드위치" 형식에서, 분석되는 항원은 2개의 상이한 항체들 사이에 고정된다. 이 방법에서, 고체 표면은 우선 고체상 항체로 코팅된다. 항원 (예를 들어 진단 단백질)을 함유하는 검사 샘플, 또는 관심대상의 대상체로부터의 소변 샘플과 같은 항원을 함유하는 조성물이 이후 첨가되고, 항

원은 결합된 항체와 반응되는 것이 가능하다. 임의의 비결합된 항원은 세척 제거된다. 효소-표지된 항체의 공지된 양은 이후 결합된 항원과 반응하는 것이 허용된다. 임의의 과량의 결합되지 않은 효소-결합된 항체는 반응 후 세척 제거된다. 상기 분석에서 사용되는 효소에 대한 기질은 이후 첨가되고 기질과 효소 사이의 반응은 색 변화를 일으킨다. 시각적 색 변화의 양은 특이적 효소-접합된 결합 항체, 및 결과적으로 검사되는 샘플에 존재하는 항원의 직접적 측정값이다.

[0164] ELISA는 또한 경쟁 분석법으로서 사용될 수 있다. 경쟁 분석법 형식에서, 결정되는 항원을 함유하는 검사 시편은 정확한 양의 효소-표지된 항원과 혼합되고, 둘 모두 고체 표면에 부착된 항-항원 항체에 결합하기 위해 경쟁한다. 과량의 유리 효소-표지된 항원은 효소에 대한 기질이 첨가되기 전에 세척 제거된다. 효소-기질 상호작용으로부터 생성된 색 강도의 양은 검사되는 샘플에서의 항원의 양의 측정값이다. 불균일 면역분석, 예컨대 ELISA는 개시되거나 본원에 참조로 편입된 단백질 중 임의의 것을 검출하기 위해 사용될 수 있다.

[0165] 균일 면역분석은 예를 들어 효소 증폭 면역분석 기술 (EMIT)을 포함하고, 이는 전형적으로 측정되는 대사산물을 포함하는 생물학적 샘플, 측정되는 대사산물의 효소-표지된 분자, 측정되는 대사산물에 결합하는 특이적 항체 또는 항체들, 및 특이적 효소 발색 기질을 포함한다. 전형적인 EMIT에서, 과량의 특이적 항체는 생물학적 샘플에 첨가된다. 생물학적 샘플이 검출되는 단백질을 함유하는 경우, 이러한 단백질은 항체에 결합된다. 상응하는 효소-표지된 단백질의 측정된 양은 이후 혼합물에 첨가된다. 샘플에서 단백질의 분자에 의해 점유되지 않은 항체 결합 부위는 첨가된 효소-표지된 단백질의 분자로 점유된다. 결과적으로, 유리 효소-표지된 단백질만이 기질에 대해 작용할 수 있기 때문에 효소 활성은 감소된다. 무색으로부터 착색된 형태로 전환되는 기질의 양은 혼합물에 남은 유리 효소의 양을 결정한다. 샘플에서 검출되는 고농도의 단백질은 더 높은 흡광도 판독을 야기한다. 샘플에서의 더 적은 단백질은 더 적은 효소 활성과 결과적으로 더 낮은 흡광도 판독을 야기한다. 항원-효소 복합체가 항체-결합되는 경우에 효소 표지의 불활성화는 EMIT가 유용한 시스템이 되게 하며, 이는 다른 면역분석 방법에서 필요한 비결합된 화합물로부터 결합된 것의 분리 없이 검사가 수행될 수 있게 한다. 균일 면역분석, 예컨대 EMIT는 개시되거나 본원에 참조로 편입된 단백질 중 임의의 것을 검출하기 위해 사용될 수 있다.

[0166] 다수의 면역분석에서, 본원에 임의의 곳에 기재된 바와 같이, 항원의 검출은 검출 분자로서 항체에 특이적인 항원을 사용하여 이루어진다. 그러나, 본 개시내용의 면역분석 및 시스템 및 방법은 검출 분자로서 항체의 사용으로 제한되지 않는다. 주어진 샘플 내에 항원에 결합하거나 포집할 수 있는 임의의 기질이 사용될 수 있다. 항체와 별도로 검출 분자로서도 사용될 수 있는 적합한 기질은 비제한적으로 효소, 펩티드, 단백질, 및 핵산을 포함한다. 또한, 포집된 항원이 검출될 수 있는 본 기술분야에 알려진 다수의 검출 방법이 존재한다. 일부 분석법에서, 효소-결합된 항체는 색 변화를 일으킨다. 다른 분석법에서, 포집된 항원의 검출은 형광, 발광, 화학발광 또는 방사성 신호를 통해 이루어진다. 본 개시내용의 시스템 및 방법은 면역분석에서 생성된 검출가능한 신호의 특정 유형에 제한되지 않는다.

[0167] 면역분석 키트는 또한 본 개시내용에 포함된다. 이러한 키트는 별도의 컨테이너에 (a) 염증 또는 염증의 원인의 진단에 사용되는 폴리펩티드에 대한 결합 특이성을 갖는 단클론 항체; 및 (b) 항-항체 면역글로불린을 포함한다. 이 면역분석 키트는 본원에 제공된 다양한 방법의 실시를 위해 이용될 수 있다. 단클론 항체 및 항-항체 면역글로불린은 약 0.001 mg 내지 100 그램, 보다 바람직하게는 약 0.01 mg 내지 1 그램의 양으로 제공될 수 있다. 항-항체 면역글로불린은 다클론 면역글로불린, 단백질 A 또는 단백질 G 또는 이의 작용성 절편일 수 있고, 이는 본 기술분야에 알려진 방법에 의한 사용 전에 표지화될 수 있다. 다수의 구현예에서, 면역분석 키트는 개시되거나 또는 본원에 편입된 단백질을 특이적으로 결합하는 항체 중 2, 3 또는 4개를 포함한다.

[0168] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 면역분석 키트는 (a) 샘플 패드, (b) 접합된 표지 패드, 검출가능한 표지를 갖는 접합된 표지 패드, 접합된 표지 패드의 일부 및 제1 계면을 형성하는 샘플 패드의 일부, (c) 막, 막의 일부 및 제2 계면을 형성하는 접합된 표지 패드의 일부를 포함하는 측면-유동 분석, 및 (d) 막에 결합되는 적어도 하나의 항체를 포함할 수 있고, 제1 계면은 유체가 샘플 패드로부터 접합된 표지 패드로 유동하고 검출가능한 표지와 접촉되게 하고, 여기서 샘플에 존재하는 대사산물은 대사산물-접합된 표지 복합체를 형성하고, 제2 계면은 유체가 접합된 표지 패드로부터 막으로 유동하고 적어도 하나의 막-결합된 항체와 접촉되게 하여 대사산물-항체 복합체를 형성하고 검출가능한 표지가 검출가능한 신호를 형성하게 한다.

[0169] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 면역분석 키트는 비제한적으로 지침 자료 및 샘플 수집 용기 중 하나 이상을 포함하는 추가의 구성요소를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 키트는 단일 면역분석 시스템을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 키트는 하나 초과인 면역분석 시스템을 포함한다.

[0170] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 키트는 휴대용 장치를 포함한다. 일부 구현예에서, 키트는 본 개시내용의 POCT

의 결과를 분석하고, 기록하고, 모니터링하고, 추적하고 및/또는 보고하기 위한 컴퓨터 소프트웨어에 대한 또는 이에 접근하기 위한 시스템을 포함한다.

[0171] 질량 분석법 및 크로마토그래피

[0172] 일부 구현예에서, 검출 방법은 실험실 기반 검사이다. 일부 구현예에서, 실험실 기반 검사는 반-정량적 액체 크로마토그래피-탠덤 질량 분석법 (LC-MS/MS) 소변 검사이다.

[0173] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 시스템 및 방법은 다양한 질량 분석법 (MS)의 형태 또는 크로마토그래피 형식으로 수행될 수 있고, 이는 본 기술분야에 잘 알려져 있다. 이와 같이, 샘플에 존재하는 대사산물의 수준은 질량 분석법에 의해 결정될 수 있다. 일반적으로, 펩티드의 질량, 및 바람직하게는 또한 선택된 펩티드의 절편화 및/또는 (부분) 아미노산 서열에 대한 정확한 정보를 얻을 수 있는 임의의 질량 분석법 기술이 본원에서 유용하다. 적합한 펩티드 MS 기술 및 시스템은 그 자체로 잘 알려져 있고 (예를 들어, 문헌 [Methods in Molecular Biology, vol. 146: "Mass Spectrometry of Proteins and Peptides", by Chapman, ed., Humana Press 2000, ISBN 089603609x; Biemann 1990. Methods Enzymol 193: 455-79; 또는 Methods in Enzymology, vol. 402: "Biological Mass Spectrometry", by Burlingame, ed., Academic Press 2005, ISBN 9780121828073] 참조), 이는 본원에서 사용될 수 있다.

[0174] 본원에 사용되는 용어 "질량 분석법" 또는 "MS"는 그것의 질량-대-전하 비율, "m/z"에 기초하여 이온을 여과하고, 검출하고 그리고 측정하는 방법에 관한 것이다. 일반적으로, 관심대상의 하나 이상의 분자는 이온화되고, 이온은 이후 질량 분석 장비로 주입되고, 여기서 자기장 및 전기장의 조합으로 인하여, 이온은 질량 ("m") 및 전하 ("z")에 좌우되는 공간에서의 경로를 따른다. 예를 들어 미국 특허번호 6,204,500, 6,107,623, 6,268,144, 6,124,137; 문헌 [Wright et al., 1999, *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* 2: 264-76; Merchant et al., 2000, *Electrophoresis* 21: 1164-67]을 참조하며, 이의 각각은 표, 도면 및 청구항을 포함하여 그 전문이 참조로 본원에 편입되어 있다. 질량 분석 방법은 본 기술분야에 잘 알려져 있고, 생체분자, 예컨대 단백질 및 호르몬을 정량화하고 및/또는 확인하기 위해 사용되고 있다 (Li et al., 2000, *Tibtech*. 18:151-160; Starcevic et. al., 2003, *J. Chromatography B*, 792: 197-204; Kushnir et. al., 2006, *Clin. Chem*. 52:120-128; Rowley et al., 2000, *Methods* 20: 383-397; Kuster et al., 1998, *Curr. Opin. Structural Biol.* 8: 393-400). 또한, 분리된 단백질의 적어도 부분적 디 노보 시퀀싱(de novo sequencing)을 허용하는 질량 분석 기술이 개발되었다 (Chait et al., 1993, *Science*, 262:89-92; Keough et al., 1999, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 96:7131-6; Bergman, 2000, *EXS* 88:133-44). 다양한 이온화 방법은 본 기술분야에 알려져 있다. 예를 들어, 대기압 화학 이온화 (APCI) 화학 이온화 (CI) 전자 충격 (EI) 전기분무 이온화 (ESI) 고속 원자 충격법 (FAB) 장 탈착/장 이온화 (FD/FI) 매트릭스 보조 레이저 탈착 이온화 (MALDI) 및 열분사 이온화 (TSP).

[0175] 샘플에 존재하는 대사산물의 수준은 MS 예컨대 매트릭스-보조 레이저 탈착/이온화 비행 시간 (MALDI-TOF) MS; MALDI-TOF 포스트-소스 붕괴 (Post-Source Decay, PSD); MALDI-TOF/TOF; 표면-강화된 레이저 탈착/이온화 비행 시간 질량 분석법 (SELDI-TOF) MS; 탠덤 질량 분석법 (예를 들어, MS/MS, MS/MS/MS 등); 전기분무 이온화 질량 분석법 (ESI-MS); ESI-MS/MS; ESI-MS/(MS)_n (n은 0보다 큰 정수임); ESI 3D 또는 선형 (2D) 이온 트랩 MS; ESI 삼중 사중극자 MS; ESI 사중극자 직교 TOF (Q-TOF); ESI 푸리에 변환 MS 시스템; 실리콘 상의 탈착/이온화 (DIOS); 이차 이온 질량 분석법 (SIMS); 대기압 화학 이온화 질량 분석법 (APCI-MS); APCI-MS/MS; APCI-(MS)_n; 대기압 광이온화 질량 분석법 (APPI-MS); APPI-MS/MS; APPI-(MS)_n; 액체 크로마토그래피-질량 분석법 (LC-MS), 가스 크로마토그래피-질량 분석법 (GC-MS); 고성능 액체 크로마토그래피-질량 분석법 (HPLC-MS); 모세관 전기영동-질량 분석법; 및 핵자기 공명 분광법에 의해 결정될 수 있다. 탠덤 MS (MS/MS) 배열에서의 펩티드 이온 절편화는 본 기술분야에 확립된 방식, 예컨대, 예를 들어 충돌 유도 해리 (CID)를 사용하여 달성될 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 공개 번호 2003/0199001, 2003/0134304, 2003/0077616을 참조하고, 이는 그 전문이 본원에 참조로 편입되어 있다. 이러한 기술은 상대적 및 절대적 정량화를 위해 그리고 또한 존재할 수 있는 다른 대사산물과 본 개시내용에 따른 대사산물의 비율을 평가하기 위해 사용될 수 있다. 이 방법은 또한 임상 스크리닝, 예후, 요법의 결과의 모니터링, 특정 치료제 치료에 대해 반응 가능성이 가장 높은 환자의 확인을 위해, 약물 스크리닝 및 개발, 및 약물 치료를 위한 신규한 표적의 확인을 위해 적합하다.

[0176] 특정 구현예에서, 기상 이온 분광광도계가 사용된다. 다른 구현예에서, 레이저-탈착/이온화 질량 분석법은 샘플을 분석하기 위해 사용된다. 최신 레이저 탈착/이온화 질량 분석법 ("LDI-MS")은 하기의 2개의 주요 변형으로 실시될 수 있다: 매트릭스 보조 레이저 탈착/이온화 ("MALDI") 질량 분석법 및 표면-강화된 레이저 탈착/이온화 ("SELDI"). MALDI에서, 분석물은 매트릭스를 함유하는 용액과 혼합되고, 액체의 액적은 기체의 표면 상에 배치

된다. 매트릭스 용액은 이후 생물학적 분자와 함께 공-결정화된다. 기체는 질량 분석기에 삽입된다. 레이저 에너지는 기재 표면에 유도되고, 여기서 이는 이들을 상당히 절편화하지 않고 생물학적 분자를 탈착시키고 이온화한다. 예를 들어, 미국 특허 번호 5,118,937, 및 미국 특허 번호 5,045,694를 참조하며, 이는 본원에 참조로 편입되어 있다. SELDI에서, 기재 표면은 그것이 탈착 공정에서 능동적 참여되도록 개질된다. 한 변형예에서, 표면은 관심대상의 대사산물을 선택적으로 결합하는 흡착제 및/또는 포집 시약으로 유도체화된다. 다른 변형예에서, 표면은 레이저로 충격을 받는 경우에 탈착되지 않는 에너지 흡수 분자로 유도체화된다. 다른 변형예에서, 표면은 관심대상의 단백질을 결합하고, 레이저의 적용시 파괴되는 광분해성 결합을 함유하는 분자로 유도체화된다. SELDI는 주어진 병태, 예를 들어 약물 치료 및 질환에 대한 체액 및 조직에서의 단백질 및 펩티드의 특징적인 "지문(fingerprint)"을 확인하기 위한 강력한 수단이다. 이 기술은 단백질/펩티드를 포집하기 위한 단백질 칩 및 비행 시간 질량 분석기 (tof-MS)를 이용하여 1,000 Da 미만의 소분자 및 펩티드로부터 최대 500 kDa의 단백질까지의 범위의 화합물의 질량을 정량화하고 계산한다. 단백질/펩티드 패턴에서의 정량화가능한 차이는 다차원 공간에서의 좌표로서 생체유체 스펙트럼에서 측정되는 각각의 단백질/펩티드를 나타내는 자동화된 컴퓨터 프로그램을 사용하여 통계적으로 평가될 수 있다. SELDI 시스템은 또한 단일 실험에서 수백 개의 샘플을 실행할 수 있는 용량을 갖는다. 또한, SELDI 질량 분석법으로부터의 모든 신호는 (프로테아제 소화를 필요로 하는 일부 다른 단백질체 기술과 달리) 비변성 단백질/펩티드로부터 유도되고, 이에 따라 주어진 병태의 기본 생리학을 직접적으로 반영한다.

- [0177] MALDI 및 SELDI에서, 유도체화제는 일반적으로 샘플이 적용되는 기재 표면 상에 특정 위치에 편재된다. 예를 들어 미국 특허 번호 5,719,060 및 WO 98/59361을 참조하며, 이는 참조로 본원에 편입되어 있다. 2개의 방법은 예를 들어 SELDI 친화성 표면을 사용하여 분석물을 포집하고 매트릭스 함유 액체를 포집된 분석물에 첨가하여 에너지 흡수 물질을 제공함으로써 조합될 수 있다. 질량 분석기와 관련된 추가의 정보에 대해, 예를 들어 문헌 [*Principles of Instrumental Analysis, 3rd edition.*, Skoog, Saunders College Publishing, Philadelphia, 1985; 및 *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*, 4th ed. Vol. 15 (John Wiley & Sons, New York 1995), pp. 1071-1094]을 참조한다. 대사산물의 검출 및 정량화는 전형적으로 신호 강도의 검출에 좌우된다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 제1 샘플 및 제2 샘플의 스펙트럼으로부터의 피크 값의 신호 강도는 (예를 들어 시각적으로, 컴퓨터 분석 등에 의해) 비교되어 특정 대사산물의 상대적인 양을 결정할 수 있다. 소프트웨어 프로그램 예컨대 Biomarker Wizard 프로그램 (CIPHERGEN Biosystems, Inc., Fremont, Calif.)은 질량 스펙트럼을 분석하는 것을 보조하기 위해 사용될 수 있다. 질량 분석기 및 그의 기술은 본 기술분야에 잘 알려져 있다.
- [0178] 일부 구현예에서, 질량 분석법에 의한 대사산물의 검출 및 정량화는 예컨대 무엇보다도 문헌 [Kuhn et al. 2004 (*Proteomics* 4: 1175-86)]에 기재된 다중 반응 모니터링 (MRM)을 수반할 수 있다.
- [0179] 일부 구현예에서, MS 펩티드 분석 방법은 상류 펩티드 또는 단백질 분리 또는 절편화 방법과, 예컨대 예를 들어 크로마토그래피 및 하기 본원에 기재된 다른 방법과 유리하게 조합될 수 있다.
- [0180] 크로마토그래피는 대사산물을 측정하기 위해 사용될 수 있다. 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "크로마토그래피"는 이와 같이 지칭되고 본 기술분야에서 광범위하게 이용가능한 화학 물질을 분리하기 위한 방법을 포괄한다. 바람직한 방법에서, 액체 또는 가스 ("이동상")의 이동 스트림에 의해 실시되는 화학 물질 (분석물)의 혼합물은 이것이 고정 액체 또는 고체 상 ("고정상") 주변 또는 그 위에서, 상기 이동상과 상기 고정상 사이에서 유동함에 따라 분석물의 차등 분포의 결과로서 성분들을 분리하는 공정을 지칭한다. 고정상은 보통 미분된 고체, 필터 물질의 시트, 또는 고체의 표면 상의 액체의 박막 필름 등일 수 있다. 크로마토그래피는 또한 생물학적 유래의 화학적 화합물, 예컨대, 예를 들어, 아미노산, 단백질, 단백질 또는 펩티드의 절편 등의 분리를 위해 광범위하게 적용가능하다.
- [0181] 본원에 사용되는 크로마토그래피는 바람직하게는 컬럼형 (즉, 여기서 고정상은 컬럼에 침착되거나 충전됨), 바람직하게는 액체 크로마토그래피, 보다 더 바람직하게는 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC)일 수 있다. 한편 크로마토그래피의 세부사항은 본 기술분야에 잘 알려져 있으며, 추가의 지침을 위해 예를 들어 문헌 [Meyer M., 1998, ISBN: 047198373X, and "Practical HPLC Methodology and Applications", Bidlingmeyer, B. A., John Wiley & Sons Inc., 1993]을 참조한다.
- [0182] 예시적인 유형의 크로마토그래피는 비제한적으로 HPLC, 순상 HPLC (NP-HPLC), 역상 HPLC (RP-HPLC), 이온 교환 크로마토그래피 (IEC), 예컨대 양이온 또는 음이온 교환 크로마토그래피, 친수성 상호작용 크로마토그래피 (HILIC), 소수성 상호작용 크로마토그래피 (HIC), 겔 여과 크로마토그래피 또는 겔 투과 크로마토그래피를 포함하는 크기 배제 크로마토그래피 (SEC), 크로마토포커싱 (chromatofocusing), 면역-친화성과 같은 친화성 크로

마토그래피, 고정화된 금속 친화성 크로마토그래피 등을 포함한다.

- [0183] 일부 구현예에서, 1차원, 2차원 또는 그 초과와 차원의 크로마토그래피를 포함하는 크로마토그래피는 추가의 펩티드 분석 방법과 결합하여, 예컨대 예를 들어, 본 명세서의 임의의 부분에 기재된 하류 질량 분광법 분석과 결합하여 펩티드 절편화 방법으로서 사용될 수 있다.
- [0184] 추가의 펩티드 또는 폴리펩티드 분리, 확인 또는 정량화 방법은 임의로 본 개시내용에서 대사산물을 측정하기 위한 상기 기재된 분석 방법 중 임의의 것과 결합하여 사용될 수 있다. 이러한 방법은 비제한적으로 화학적 추출 분할, 모세관 등전점 집속 (CIEF)을 포함하는 등전점 집속(IEF), 모세관 등전위영동 (CITP), 모세관 전기크로마토그래피 (CEC) 등, 1차원 폴리아크릴아미드 겔 전기영동 (PAGE), 2차원 폴리아크릴아미드 겔 전기영동 (2D-PAGE), 모세관 겔 전기영동 (CGE), 모세관 영역 전기영동 (CZE), 미셀 동전기 크로마토그래피 (MEKC), 자유 유동 전기영동 (FFE) 등을 포함한다.
- [0185] 현장 사용 장치 (point-of-use device)
- [0186] 현장 사용 분석 검사는 다양한 생물학적 샘플 (예컨대 소변, 혈청, 혈장, 혈액, 타액)을 사용하는 건강-관련 병태 (예컨대 임신, 암, 내분비 장애, 감염성 질환 또는 약물 남용)의 일상적 확인 또는 모니터링을 위해 개발되었다. 현장 사용 분석의 일부는 특정 결합 쌍, 예컨대 항원/항체, 합텐/항체, 렉틴/탄수화물, 아포단백질/보조인자 및 비오틴/(스트렙트)아비딘 사이의 고도의 특이적 상호작용에 기초한다.
- [0187] 일부 현장 사용 장치에서, 분석은 특정 결합 쌍 구성원이 이동가능한 재료(예컨대 금속 줄 또는 라텍스 또는 유리로 제조된 비드) 또는 고정된 기질 (예컨대 유리 섬유, 셀룰로오스 스트립 또는 니트로셀룰로오스 막)에 부착된 검사 스트립으로 수행된다. 다른 현장 사용 장치는 광학 바이오센서, 측광 바이오센서, 전기화학적 바이오센서, 또는 다른 유형의 바이오센서를 포함할 수 있다. 본 개시내용의 방법을 수행하기 위한 현장 사용 장치의 적합한 바이오센서는 광학 또는 음향 관독기를 갖는 "카드" 또는 "칩"을 포함한다. 바이오센서는 수집된 데이터를 해석을 위해 의사에게 전자적으로 전송될 수 있도록 구성될 수 있으며, 이에 따라 전자-의학에 대한 기초를 형성할 수 있고, 여기서 진단 및 모니터링은 환자가 의사 또는 클리닉에 가까이 있을 필요 없이 시행될 수 있다.
- [0188] 샘플에서의 대사산물의 검출은 샘플 포집 장치, 예컨대 본원에 기재된 것과 같은 하나 이상의 대사산물의 검출을 가능하게 하는 측면 유동 장치 (예를 들어 측면 유동 검사 스트립)를 사용하여 실시될 수 있다.
- [0189] 본 개시내용의 검사 스트립은 상류 샘플 적용 영역으로부터 검사 부위까지의 유동 경로를 포함한다. 예를 들어, 유동 경로는 샘플 적용 영역으로부터 이동 구간 (mobilization zone)을 통해 포집 구간까지일 수 있다. 이동 구간은 분석물 또는 분석물 유사체와 상호작용하는 이동가능한 마커를 함유할 수 있고, 포집 구간은 샘플에서의 분석물의 존재를 검출하기 위한 분석물 또는 분석물 유사체에 결합하는 시약을 함유한다.
- [0190] 보통 착색된 표지에 부착된 시약을 그 내부에 통합하여, 이에 의해 추가의 물질의 첨가 없이 분석 결과의 시각적 검출을 가능하게 하는 이동 검사 장치의 예는 예를 들어 미국 특허 번호 4,770,853 (본원에 참조로 편입됨)에서 발견된다. 분석물이 검사 스트립 상의 복수의 구간을 통해 유동함에 따라 큰 분석물 (1,000 달톤 초과 분자량)의 검출을 위한 방법을 개시하는 다수의 상업적으로 이용가능한 측면-유동형 검사 및 특허가 존재한다. 그 예는 미국 특허 번호 5,229,073, 5,591,645; 4,168,146; 4,366,241; 4,855,240; 4,861,711; 5,120,643 (이의 각각은 참조로 본원에 편입되어 있음)에서 발견된다. 복수의 구간 측면 유동 검사 스트립은 미국 특허 번호 5,451,504, 5,451,507, 및 미국 특허 번호 5,798,273 (본원에 참조로 편입됨)에 개시되어 있다. 미국 특허 번호 6,656,744 (본원에 참조로 편입됨)는 표지가 스트렙타비딘-비오틴 상호작용을 통해 항체에 결합되는 측면 유동 검사 스트립을 개시한다.
- [0191] 유동형 분석 장치는 부분적으로 딥스틱 분석 (dipstick assay)과 관련된 배양 및 세척 단계에 대한 필요성을 회피하기 위해 설계되었다. 유동 면역분석 장치는 액체 샘플이 첨가되는 다공성 막 또는 필터에 결합된 포집 시약 (예를 들어 하나 이상의 항체)을 수반한다. 액체가 막을 통해 유동함에 따라, 표적 분석물 (예컨대 단백질)은 포집 시약에 결합된다. 샘플의 첨가 이후 검출기 시약 (detector reagent), 예컨대 표지된 항체 (예를 들어 금-접합된 또는 착색된 라텍스 입자-접합된 단백질)의 첨가가 후속되고 (또는 이와 동시에 이루어진다). 대안적으로, 검출기 시약은 검출기가 샘플과 혼합되어 이에 의해 분석물이 표지되게 하는 방식으로 막 상에 배치될 수 있다. 검출기 시약의 시각적 검출은 샘플 내 표적 분석물의 존재의 지표로 나타낸다. 대표적인 유동 분석 장치는 미국 특허 번호 4,246,339; 4,277,560; 4,632,901; 4,812,293; 4,920,046; 및 5,279,935; 미국 특허 공개 번호 2003/0049857 및 2004/0241876; 및 WO 08/030546에 기재되어 있고, 이는 본원에 참조로 편입되어 있다. 마이그레이션 분석 장치 (migration assay device)는 보통 착색된 표지에 부착된 시약을 이의 내부에 통합하고,

이에 의해 추가의 물질의 첨가 없이 분석 결과의 시각적 검출을 가능하게 한다. 예를 들어, 미국 특허 번호 4,770,853; PCT 공개 번호 WO 88/08534를 참조한다.

[0192] 큰 분석물 (1,000 달톤 초과 MW)의 검출을 위한 방법을 개시하는 다수의 시판되는 이용가능한 측면 유동형 검사 및 특허가 존재한다. 미국 특허 번호 5,229,073은 혈장 지단백질 수준을 측정하기 위한 반정량적 경쟁 면역 분석 측면 유동 방법을 기술하고 있다. 이 방법은 반정량적 결과를 제공하기 위해 표지된 지단백질 및 유리 지단백질 둘 모두에 결합하기 위해 고정된 항체를 함유하는 다수의 포집 구간 또는 라인을 이용한다. 또한, 미국 특허 번호 5,591,645는 적어도 2개의 부분을 갖는 크로마토그래피 검사 스트립을 제공한다. 제1 부분은 이동 가능한 트레이서 (tracer)를 포함하고 제2 부분은 분석물에 결합할 수 있는 고정된 결합체를 포함한다. 큰 분석물에 대한 측면 유동 검사의 추가의 예는 하기 특허 문헌에 개시되어 있다: 본원에 참조로 편입된 미국 특허 번호 4,168,146; 4,366,241; 4,855,240; 4,861,711; 및 5,120,643; WO 97/06439; WO 98/36278; 및 WO 08/030,546.

[0193] 본원에 기재된 장치는 일반적으로 흡수성 재료의 스트립 (예컨대 미세다공성 막)을 포함하며, 이는 일부 경우에는 인접 및/또는 중첩될 수 있는 구간들에서 서로 각각 결합된 상이한 물질로 제조될 수 있다. 일부 예에서, 흡수성 스트립은 예를 들어 스트립에 대한 증가된 강성을 제공하기 위해 지지되는 비-상호작용 재료 (예컨대 부직포 폴리에스테르) 상에 고정될 수 있다. 각 스트립 내의 구간은 예를 들어, 본원에 개시된 하나 이상의 단백질에 대해 검사되는 특정 분석물의 검출 및/또는 정량화에 필요한 특정 결합 파트너(들) 및/또는 기타 시약을 차등적으로 함유할 수 있다. 따라서 이러한 구간은 검사 장치 내의 기능성 섹터 또는 기능성 영역으로 보여질 수 있다.

[0194] 일반적으로 유체 샘플은 예로써 침지 또는 스폿팅 (spotting)에 의해 스트립의 근위 단부에서 스트립에 도입된다. 당업자에게 잘 알려진 방법을 사용하여 샘플을 수집되거나 수득된다. 검출되는 특정 단백질을 함유하는 샘플은 임의의 생물학적 공급원으로부터 얻을 수 있다. 특정 예에서, 생물학적 공급원은 소변이다. 샘플은 면역분석 결과를 최적화하기 위해 분석 전에 희석되거나, 정제되거나, 농축되거나, 여과되거나, 용해되거나, 현탁되거나 또는 그렇지 않으면 조작될 수 있다. 유체는 스트립의 기능적 영역 모두를 통해 말단으로 이동한다. 개개의 기능성 영역 내의 유체의 최종 분포는 흡착 용량 및 사용되는 재료의 치수에 좌우된다.

[0195] 일부 구현예에서, 본원의 임의의 부분에 기재된 다공성 강성 지지체, 예컨대 니트로셀룰로오스는 바람직하게는 시트 또는 스트립의 형태이다. 이러한 시트 또는 스트립의 두께는 넓은 제한, 예를 들어 약 0.01 내지 0.5 mm, 약 0.02 내지 0.45 mm, 약 0.05 내지 0.3 mm, 약 0.075 내지 0.25 mm, 약 0.1 내지 0.2 mm, 또는 약 0.11 내지 0.15 mm 내에서 변화될 수 있다. 이러한 시트 또는 스트립의 기공 크기는 마찬가지로 넓은 제한, 예를 들어 약 0.025 내지 15 마이크로미터, 또는 보다 특별하게는 약 0.1 내지 3 마이크로미터 내에서 변화될 수 있고; 그러나 기공 크기는 강성 지지체의 선택에서의 제한 인자인 것으로 의도되지 않는다. 이용가능한 경우에 강성 지지체의 유량은 또한 넓은 범위, 예를 들어 약 12.5 내지 90 sec/cm (즉, 50 내지 300 sec/4 cm), 약 22.5 내지 62.5 sec/cm (즉, 90 내지 250 sec/4 cm), 약 25 내지 62.5 sec/cm (즉, 100 내지 250 sec/4 cm), 약 37.5 내지 62.5 sec/cm (즉, 150 내지 250 sec/4 cm), 또는 약 50 내지 62.5 sec/cm (즉, 200 내지 250 sec/4 cm) 내에서 변화될 수 있다.

[0196] 분석 장치의 사용자 고려되는 다른 일반 특징은 분석물 (예컨대 본원에 기재된 하나 이상의 단백질) 및 포집 시약 (예컨대 하나 이상의 항체) 사이의 복합체의 형성을 검출하기 위한 수단이다. 검출기 (또한 검출기 시약으로서 지칭됨)는 이러한 목적을 수행한다. 검출기는 분석 장치 (예를 들어 집합체 패드에 포함됨) 내에 통합될 수 있거나, 또는 외부 공급원으로부터 장치에 적용될 수 있다.

[0197] 검출기는 단일 시약 또는 집합적으로 검출 목적을 수행하는 일련의 시약일 수 있다. 일부 경우에서, 검출기 시약은 분석물에 대해 특이적인 표지된 결합 파트너 (예컨대 관심대상의 특정 단백질에 대한 금-접합된 항체)이다.

[0198] 다른 예에서, 검출기 시약은 분석물에 특이적인 표지되지 않은 제1 결합 파트너 및 제1 결합 파트너 등에 특이적인 표지된 제2 결합 파트너를 집합적으로 포함한다. 따라서, 검출기는 본원에 기재된 단백질에 특이적인 표지된 항체일 수 있다. 검출기는 또한 관심대상의 단백질에 특이적인 표지되지 않은 제1 항체 및 표지되지 않은 제1 항체를 특이적으로 결합하는 표지된 제2 항체일 수 있다. 각각의 경우에, 검출기 시약은 분석물-포집 시약 복합체의 결합된 분석물을 특이적으로 검출하고, 따라서 검출기 시약은 바람직하게는 분석물 포집 영역에 국재화된 포집 시약 또는 기타 성분에 실질적으로 결합하거나 이와 반응하지 않는다. 검출기의 이러한 비-특이적 결합 또는 반응은 위 양성 결과를 제공할 수 있다. 선택적으로, 검출기 시약은 제2 포집 영역에 존재하는 양성 대조군 분자 (예컨대 표지된 단백질 A 검출기, 또는 표지된 단백질 G 검출기, 또는 표지된 항-인간 Ab(Fc)에 대한

비-특이적 인간 IgG)를 특이적으로 인식할 수 있다.

[0199] 유동 장치 구조 및 설계

[0200] 유동 장치는 강성 지지체, 전형적으로 미세역가 플레이트 또는 막 (예컨대, 니트로셀룰로오스, 나일론 또는 PVDF) 상에 고정된 포집 시약 (예를 들어 하나 이상의 항체)을 수반한다. 간단한 대표적인 형식에 있어서, 유동 장치의 막은 막을 통해 유체 샘플을 취입하는 저장소로서 역할을 하는 흡수층과 기능적으로 또는 물리적으로 접착되어 배치된다. 선택적으로, 포집 시약의 고정화 이후, 막 상의 임의의 잔류하는 단백질-결합 부위는 비특이적 상호작용을 최소화하기 위한 (샘플 투여 이전 또는 이와 동시에) 차단될 수 있다.

[0201] 유동 장치의 작동에서 유체 샘플은 막과 접촉하여 배치된다. 전형적으로, 유동 장치는 또한 원하는 부피의 유체 샘플을 수용하고 그리고 일시적으로 유지하기 위해 샘플 적용 영역 (또는 저장소)을 포함한다. 샘플은 막 매트릭스를 통과한다. 이 과정에서, 샘플에서의 분석물 (예컨대 하나 이상의 단백질, 예를 들어, 본원에 기재된 하나 이상의 단백질)은 고정된 포집 시약 (예컨대 하나 이상의 항체)에 특이적으로 결합될 수 있다. 분석물-포집 시약 복합체의 검출이 바람직한 경우, 검출기 시약 (예컨대 하나 이상의 단백질을 특이적으로 결합하는 표지된 항체)은 샘플과 함께 첨가될 수 있거나 또는 검출기 시약을 함유하는 용액은 샘플의 적용 이후 첨가될 수 있다. 분석물이 포집 시약에 의해 특이적으로 결합되어 있는 경우, 특정 검출기 시약에 기인하는 특성은 막의 표면에서 관찰될 수 있다. 선택적 세척 단계는 공정에서 임의의 시점, 예컨대 샘플의 적용 이후, 및/또는 검출기 시약의 적용 이후에 첨가될 수 있다.

[0202] 측면 유동 장치 구조 및 설계

[0203] 측면 유동 장치는 본 기술분야에 일반적으로 알려져 있다. 간단하게는, 측면 유동 장치는 본질적으로 검사 스트립을 갖는 분석 장치이고, 이를 통해 관심대상의 분석물을 함유하는 것으로 의심되는 검사 샘플 유체가 유동한다. 검사 유체 및 임의의 현탁된 분석물은 분석물의 존재, 부재 및/또는 양을 나타내기 위해 분석물 (존재하는 경우)이 포집제 및 검출제와 상호작용하는 검출 구간으로 스트립을 따라 유동할 수 있다.

[0204] 다수의 측면 유동 분석 장치는 미국 특허 번호 4,313,734; 4,435,504; 4,775,636; 4,703,017; 4,740,468; 4,806,311; 4,806,312; 4,861,711; 4,855,240; 4,857,453; 4,943,522; 4,945,042; 4,496,654; 5,001,049; 5,075,078; 5,126,241; 5,451,504; 5,424,193; 5,712,172; 6,555,390; 6,258,548; 6,699,722; 6,368,876 및 7,517,699에 개시되고 이에 나타난 것을 포함하고, 이의 각각은 참조로 편입되어 있다.

[0205] 다수의 측면 유동 장치는 생물학적 유체가 흡습성 스트립 상의 샘플 영역에 배치되고 (비-흡습성 재료가 사용될 수 있지만, 예를 들어 재료에 계면활성제를 적용함으로써 흡습성이 되게 함), 액체가 액체에서의 분석물 (예컨대 하나 이상의 단백질)과 상호작용하는 특이적 결합 파트너 (예컨대 항체)와 접촉될 때까지 스트립을 따라 이동할 수 있게 하는 1단계 측면 유동 어레이이다. 분석물이 결합 파트너와 상호작용하는 경우, 신호 (예컨대 형광 또는 그렇지 않으면 가시성 염료)는 상호작용이 발생하는 것을 나타낸다. 복수의 별개의 결합 파트너 (예컨대 항체)는 (예를 들어 평행선으로) 스트립 상에 배치하여 액체에서 복수의 분석물 (예컨대 2개 이상의 단백질)을 검출할 수 있다. 검사 스트립은 분석물의 존재 (또는 부재)를 나타내는 양성 신호가 스트립에 표시되지 않더라도 검사가 적절하게 수행되었다는 신호를 제공하는 컨트롤 인디케이터 (control indicator)를 통합할 수 있다.

[0206] 측면 유동 장치는 당업계에 동등하게 잘 알려진 다양한 물리적 형식을 갖는다. 적절한 기능 관계에서 측면 유동 장치의 기본 구성요소를 지지하고 및/또는 수용하는 임의의 물리적 형식이 본 개시내용에 의해 고려된다.

[0207] 측면 유동 장치의 특정 구현예의 기본 구성요소는 샘플 패드, 접합체 패드, 이동 막 및 흡수 패드를 포함하는 도 1 및 2에 예시되어 있다.

[0208] 샘플 패드 (예컨대 도 1 및 2에 표시된 샘플 패드)는 초기에 샘플을 받는 측면 유동 장치의 구성 요소이며, 샘플로부터의 미립자를 제거하는 역할을 할 수 있다. 샘플 패드 (예컨대 유리 섬유, 직조 섬유, 스크린, 부직포 섬유, 셀룰로오스 섬유 또는 종이) 또는 셀룰로오스 샘플 패드를 구성하는 데 사용할 수 있는 다양한 재료 중에서 큰 층 (bed) 부피가 특정 응용분야에서 하나의 요인인 경우에 유리할 수 있다. 샘플 패드는 하나 이상의 이형제, 예컨대 완충제, 염, 단백질, 세제 및 계면활성제로 처리될 수 있다. 이러한 이형제는 예를 들어 접합체-패드 구성요소의 재가용화를 촉진하고 니트로셀룰로스 막과 같은 측면 유동 장치의 다른 구성요소에서 비특이적 결합 부위를 차단하는 데 유용할 수 있다. 대표적인 이형제는 예를 들어 트레할로스 또는 글루코오스 (1%-5%), PVP 또는 PVA (0.5%-2%), Tween 20 또는 Triton X-100 (0.1%-1%), 카제인 (1%-2%), SDS (0.02%-5%) 및 PEG

(0.02%-5%)를 포함한다.

- [0209] 이동 막과 관련하여, 측면 유동 장치에 유용한 막의 유형은 비제한적으로 니트로셀룰로오스 (순수 니트로셀룰로오스 및 개질된 니트로셀룰로오스 포함) 및 폴리에스테르 지지체, 폴리비닐리덴 플루오라이드, 또는 나일론 상에 직접적으로 캐스팅된 니트로셀룰로오스를 포함한다).
- [0210] 접합체 패드 (예컨대 도 1 및 2에 나타난 접합체 패드)는 무엇보다도 검출기 시약을 고정하는 역할을 한다. 접합체 패드에 적합한 재료는 유리 섬유, 폴리에스테르, 종이 또는 표면 개질된 폴리프로필렌을 포함한다.
- [0211] 접합체 패드에 함유된 검출기 시약(들)은 전형적으로 검사 샘플의 적용시 용액으로 방출된다. 접합체 패드는 용액으로의 검출기 시약의 방출에 영향을 주는 다양한 물질로 처리될 수 있다. 예를 들어, 접합체 패드는 PVA 또는 PVP (0.5% 내지 2%) 및/또는 Triton X-100 (0.5%)로 처리될 수 있다. 다른 이형제는 비제한적으로 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스, SDS, Brij 및 β -락토오스를 포함한다. 2개 이상의 이형제의 혼합물은 임의의 주어진 응용분야에서 사용될 수 있다.
- [0212] 흡수 패드는 장치로 유입되는 샘플의 총 부피를 증가시키는 역할을 한다. 이 증가된 부피는 예를 들어 막으로부터 비결합된 분석물을 세척 제거하는 데 유용할 수 있다. 다양한 물질 중 임의의 것은 흡수 패드, 예를 들어 셀룰로오스 필터 또는 종이를 제조하는 데 유용하다. 일부 장치 구현예에서, 흡수 패드는 종이 (즉, 셀룰로오스 섬유)일 수 있다. 당업자는 예를 들어 이의 두께, 압축성, 제조가능성, 및 층 부피의 균일성에 기초하여 종이 흡수 패드를 선택할 수 있다. 제조된 흡수체의 부피 흡수도는 흡수 패드의 치수 (보통 길이)를 변화시킴으로써 조정될 수 있다.
- [0213] 측면 유동 장치의 특정 구현예의 작동에서, 본원에 기재된 하나 이상의 단백질과 같은 관심대상의 분석물을 함유하는 유체 샘플이 샘플 패드에 적용된다. 일부 예에서, 샘플은 샘플 (예컨대 소변)로 샘플 패드를 함유하는 장치의 말단을 침지시킴으로써 또는 샘플 패드 상에 직접적으로 샘플을 적용함으로써 샘플 패드로 적용될 수 있다.
- [0214] 샘플 패드로부터, 샘플은 예컨대 모세관 작용에 의해 접합체 패드로 전달된다. 접합체 패드에서, 관심대상의 분석물, 예를 들어 관심대상의 단백질은 이동되는 또는 이동가능한 시약, 예컨대 항체 (예컨대 본원에 기재된 단백질 중 하나 이상을 인식하는 항체)에 결합될 수 있다. 예를 들어, 단백질 분석물은 접합체 패드에 함유된 표지된 (예를 들어, 금-접합된 또는 착색된 라텍스 입자-접합된) 항체에 결합될 수 있다. 검출기 시약과 복합된 분석물은 분석물-특이적 결합 파트너 (예컨대 특정 단백질, 항-항원 항체, 또는 스트렙타비딘)와 추가로 상호작용될 수 있고, 이는 근위 검사 라인에 고정된다. 일부 예에서, 검출기 시약 (예컨대 금-접합된 항체)과 복합된 단백질은 근위 검사 라인에 고정된 비표지된 산화된 항체에 추가로 결합될 수 있다. 근위 검사 라인의 국제화된 영역에 표지 (예를 들어 금 또는 착색된 라텍스)의 축적으로부터 생성된 복합체의 형성이 검출된다. 대조군 라인은 고정된 검출기-시약-특이적 결합 파트너를 함유할 수 있고, 이는 분석물의 존재 또는 부재 하에서 검출기 시약을 결합할 수 있다. 대조군 라인에서의 이러한 결합은 관심대상의 분석물의 부재시에도 검사의 적절한 성능을 나타낸다.
- [0215] 일부 구현예에서, 대조군 라인은 IgG, IgD, IgA 중 하나 또는 소변의 다른 성분의 존재를 검출한다. 일부 구현예에서, 대조군 라인은 당단백질, 분비 IgA, 락토페린, 리소자임 및 퍼옥시다제 중 하나, 또는 타액의 또 다른 성분의 존재를 검출한다.
- [0216] 검사 결과는 직접적으로 시각화될 수 있거나 또는 판독기 (예컨대 스캐너)를 사용하여 측정할 수 있다. 판독기 장치는 색상, 형광, 발광, 방사성, 또는 판독 영역 (예를 들어 검사 라인 및/또는 대조군 라인)으로부터의 표지된 시약으로부터 유도된 임의의 다른 검출가능한 마커를 검출할 수 있다.
- [0217] 측방 유동 장치의 다른 구현예에서, 검사 결과의 검사 라인에 평행하거나 수직하게 (또는 임의의 다른 공간적 관계로) 위치한 두 번째 (또는 세 번째, 네 번째 또는 그 이상) 검사 라인이 존재할 수 있다. 이 특정 구현예의 작동은 (i) 두 번째 분석물에 예컨대 다른 항체에 특이적인 두 번째 검출기 시약은 또한 접합체 패드에 함유될 수 있고, 그리고 (ii) 두 번째 검사 라인은 두 번째 분석물, 예컨대 샘플의 두 번째 단백질에 대해 친화성을 갖는 두 번째 특이적 결합 파트너를 함유할 것이라는 추가의 고려사항을 갖는 본원에 임의의 곳에 기재된 것과 유사하다. 유사하게는, 세 번째 (또는 그 이상) 검사 라인이 포함되는 경우, 검사 라인은 세 번째 (또는 그 이상) 분석물에 대해 친화성을 갖는 세 번째 (또는 그 이상) 특이적 결합 파트너를 함유할 것이다.
- [0218] 일부 구현예에서, 검사 라인에 대한 대조군 라인의 비교는 본 개시내용의 진단 시스템으로부터의 검사 결과를 산출한다. 일부 경우에서, 대조군 라인이 검사 라인보다 더 높은 강도 수준에서 검출되는 경우에 유효한 결과가

발생된다. 예를 들어, 대조군 라인이 검사 라인보다 적어도 5% 또는 그 초과, 예를 들어 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% 또는 그 초과로 더 짙은 경우에 유효한 결과가 발생된다. 일부 경우에서, 대조군 라인이 검사 라인보다 적어도 0.5배 또는 그 초과, 예를 들어 1배, 2배, 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배 또는 그 초과로이거나 또는 그 초과로 더 짙은 경우에 유효한 결과가 발생된다.

[0219] 현장 진료 진단 및 위험 평가 시스템

[0220] 본 개시내용의 시스템은 현장 진료 구상에 적용될 수 있다. 미국 특허 번호 6,267,722, 6,394,952 및 6,867,051은 특정 의료 위험을 진단하고 평가하는 시스템을 개시하고 기재하며, 이의 내용은 본원에 편입되어 있다. 시스템은 환자가 조사되고 검사되는 현장 진료의 장소에서 사용하기 위해 그리고 그 장소로부터의 원격 작동을 위해 설계된다. 시스템은 비제한적으로 생화학적 검사 데이터, 물리적 검사 데이터, 이력 데이터 및 기타 데이터를 포함하는 환자 데이터의 형태로의 입력을 수신하고, 의료 진단 또는 질환 위험 지표와 관련된 데이터와 같은 정보를 처리하고 출력하기 위해 설계된다. 환자 데이터는 의료 기록 또는 이력과 같이 시스템 내에 포함될 수 있거나, 또는 예를 들어, 면역분석 검사 데이터, 혈압 판독, 초음파, X선 또는 MRI와 같은 의료 검사 또는 과정으로부터의 신호 또는 이미지로서 입력되거나 또는 다른 형태로 도입될 수 있다. 특정 검사 데이터는 디지털화되고, 처리되고, 의료 진단 전문 시스템으로 입력될 수 있으며, 여기서 이는 다른 환자 정보와 통합될 수 있다. 시스템으로부터의 출력은 질환 위험 지수 또는 의료 진단이다.

[0221] 현장 진단 검사는 생성된 검사가 이 시스템을 이용하지 않는 비슷한 검사보다 생성된 검사가 더 빨리 수행되도록 빠른 시간 프레임에서 실시할 수 있는 실시간 진단 검사를 지칭한다. 예를 들어, 본원에서 개시되고 기재된 예시된 면역분석은 상응하는 ELISA 분석보다 상당히 더 짧은 시간, 예를 들어 30분 미만으로 수행될 수 있다. 또한, 현장 진단 검사는 현장에서 예컨대 의사의 진료실, 병상, 통계 실험실 (stat laboratory), 응급실 또는 기타 그러한 장소, 특히 신속하고 정확한 결과가 요구되는 곳에서 신속하게 수행될 수 있는 검사를 지칭한다.

[0222] 예시적인 구현예에서, 현장 진료 진단 및 위험 평가 시스템은 환자 데이터를 판독하기 위한 판독기, 판독기에서 판독되도록 설계된 검사 장치, 및 데이터의 분석을 위한 소프트웨어를 포함한다. 플라스틱 하우징에서의 검사 스트립 장치는 선택적으로 기호, 예컨대 알파벳 문자 바 코드 또는 다른 기계-판독가능 코드를 비롯하여 판독기와 함께 사용하기 위해 설계되고, 검사 스트립으로부터 발생된 데이터의 분석을 위해 설계된 소프트웨어가 또한 제공된다.

[0223] 일부 구현예에서, 판독기는 검사 스트립과 같이 데이터를 검출하고 및/또는 정량화하기 위한 장비를 지칭한다. 데이터는 육안으로 가시될 수 있지만, 그러나 가시될 필요성은 없다. 이러한 판독기는 상기 통합된 미국 특허 번호 6,267,722, 6,394,952 및 6,867,051에 개시되고 기재되어 있다. 반사율 판독기는 형광 또는 임의의 과장의 전자기 방사선을 포함한 반사광을 사용하여 검사 스트립을 판독하도록 적용된 장비를 지칭한다. 반사율은 광검출기 또는 전하 결합 다이오드 (CCD)와 같은 다른 검출기를 사용하여 검출될 수 있다. 예시적인 반사율 판독기는 검사-스트립을 수용하도록 적용된 카세트 슬롯, 발광 다이오드, 광학 섬유, 검사 스트립에 따라 센싱 헤드를 배치하기 위한 수단을 포함하는 센싱 헤드, 광검출기 출력을 판독하고 발광 다이오드의 온 및 오프 작동을 제어하는 제어 회로, 미가공 및/또는 처리된 데이터를 저장하기 위한 메모리 회로, 및 광검출기, 예컨대 실리콘 광다이오드 검출기를 포함한다. 색 변화는 색의 강도 또는 색조의 변화를 지칭하거나 또는 색상이 존재하지 않는 색상의 출현 또는 색상의 소멸일 수 있는 것으로 이해될 것이다.

[0224] 일부 구현예에서, 샘플은 진단 면역분석 검사 스트립에 적용되고, 착색된 또는 짙은 밴드가 생성된다. 검사 스트립의 검사 영역 (또는 검출 구간)에서의 착색된 표지에 의해 반영된 색의 강도는 관심대상의 농도 범위의 경우 검사되는 샘플에 존재하는 분석물의 양에 직접적으로 비례하거나 또는 그렇지 않으면 이와 상관된다. 생성된 색 강도는 본 구현예에 따라 검사 스트립을 판독하도록 적용된 판독기 장치, 예를 들어 반사율 판독기를 사용하여 판독된다. 검사 영역 (또는 검출 구간)에서 착색된 표지에 의해 반영된 색의 강도는 검사되는 샘플에 존재하는 분석물의 양에 직접적으로 비례한다. 환언하면, 검사 영역에서 더 짙게 착색된 라인은 더 많은 양의 분석물을 나타내고, 반면 검사 영역에서 더 얇게 착색된 라인은 소량의 분석물을 나타낸다. 생성된 색 강도, 즉 착색된 라인의 짙음 또는 열음은 검사 스트립을 판독하기 위해 적용되는 판독기 장치, 예를 들어 반사율 판독기를 사용하여 판독된다.

[0225] 판독기 장치에 의해 얻은 반사율 측정은 샘플에 존재하는 분석물의 존재 및/또는 양과 상관된다. 판독기는 스트립을 따라 복수회 판독하고 샘플에 존재하는 분석물의 존재 및/또는 양을 나타내는 결과를 생성하기 위해 사용되는 데이터를 얻는다. 시스템은 이러한 데이터를 장애, 병태 또는 이의 위험의 존재와 상관시킬 수 있다.

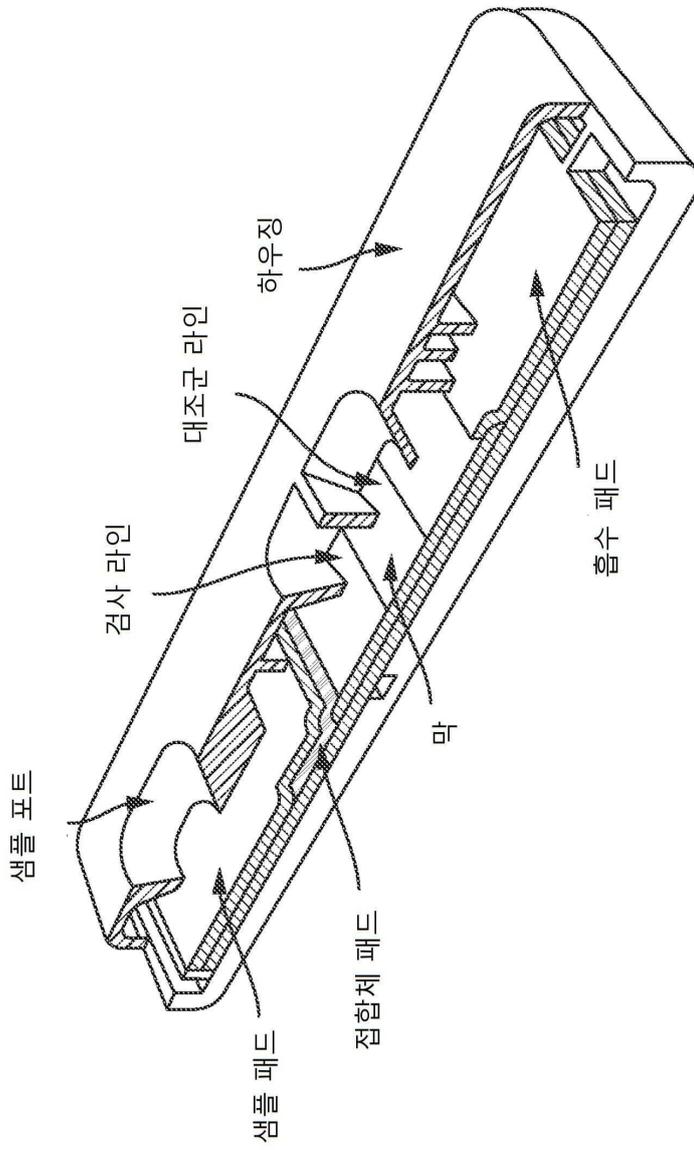
- [0226] 본원에 임의의 곳에 언급된 바와 같이, 검사 스트립을 판독하는 것 이외에, 판독기는 (선택적으로) 검사 스트립 또는 하우징 상에 존재하고 검사 스트립 장치 및/또는 검사 결과 및/또는 환자 및/또는 시약과 관련된 정보 또는 다른 원하는 정보를 인코딩하는 기호, 예컨대 바 코드를 판독하기 위해 적용될 수 있다. 전형적으로 관련 정보는 원격 컴퓨터 데이터베이스에 저장되지만, 수동으로 저장할 수도 있다. 또한, 기호는 장치가 사용될 때 각 인될 수 있고 정보가 그 안에 인코딩된다.
- [0227] **실시예**
- [0228] 본 발명은 하기 실험 실시예를 참조하여 상세하게 추가로 기술된다. 이러한 실시예는 단지 예시를 위한 목적으로 제공되며, 달리 특정되지 않는 한 제한적인 것으로 의도되지 않는다. 따라서, 본 발명은 하기 실시예로 제한되는 것으로 해석되지 않지만, 오히려 본원에 제공된 교시의 결과로 더 자명해지는 임의의 그리고 모든 변형예를 포괄하는 것으로 해석되어야 한다.
- [0229] 추가의 설명 없이, 당업자는 선행 설명 및 하기 예시적인 실시예를 사용하여 본 개시내용의 화합물을 제조하고 이용하고 청구된 방법을 실시할 수 있는 것으로 여겨진다. 따라서, 하기 작업 실시예는 구체적으로 본 개시내용의 바람직한 구현예를 제시하고, 본 개시내용의 나머지 부분을 임의의 방식으로 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.
- [0230] 실시예 1: 소변 샘플에서의 NRTI를 검출하기 위한 시스템
- [0231] TDF/FTC (Truvada™)는 HIV 감염에 대한 노출 전 예방요법 (PrEP)에 대해 승인된다. 순응도는 PrEP의 성공에 중요하지만 현재 순응도 측정 (자가-보고) 및 혈장 테노포비르 (TFV) 수준은 실시간 순응도 모니터링을 위한 부적절한 수단이다. PrEP에 대한 순응도를 객관적으로 모니터링하기 위해 TDF 수준의 측정을 위한 전혈 또는 혈장 분석을 개발하고 검증하기 위해 전구약물 NRTI 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 (TDF)의 활성 대사산물 TFV의 검출용 시스템을 평가하기 위해 3개의 코호트 연구를 수행하였다. 코호트 1은 TDF-기반 요법에 대한 검출가능하지 않은 HIV 바이러스 부하를 갖는 10명의 HIV 양성 대상체의 단면 연구이었고; 코호트 2는 7일에 걸쳐 혈장 및 소변에서의 TFV 청소도를 평가하기 위한 10명의 건강한 대상체에서의 Truvada의 단일 용량 연구이었고; 코호트 3은 시간에 걸친 혈장과 소변 사이의 일치 (concordance)를 평가하기 위해 매일 PrEP를 받은 10명의 HIV 음성 대상체의 16주 연구이었다.
- [0232] 실시예 2: 전혈 또는 혈장 분석 개발
- [0233] 전혈 또는 혈장에서의 항레트로바이러스 농도는 잠재적으로 PrEP에 대한 순응도를 모니터링하는 데 유용하다. 테노포비르는 17시간의 혈장 반감기 및 150시간의 세포내 반감기를 갖기 때문에 (Hawkins 2005), 순응도를 모니터링하기 위해 사용되는 유리한 약물이고, 이는 수일 동안 전혈 또는 혈장에서의 검출을 가능하게 한다. 예비 데이터는 TFV 수준이 전혈 또는 혈장에서 신뢰성 있게 측정될 수 있고, 전혈 또는 혈장에서의 TFV 검출은 경구 TDF 또는 TAF 섭취 이후에 1 내지 적어도 7일의 윈도우에 걸쳐 약물 사용을 반영하는 것을 나타낸다.
- [0234] HIV 감염을 예방하거나 치료하기 위해 TDF 또는 TAF를 받은 환자의 순응도의 실시간 평가를 제공하는 표준 순응도 측정은 없다. TDM에 대해 사용되는 전혈 또는 혈장 분석은 상기 기재된 바와 같이 여러 상이한 분야에서 순응도를 개선하는 데 분명한 이점을 갖는 것을 나타내었고, 표준 임상 평가의 보조 수단으로 사용되는 경우에 단점은 거의 없다. 사실상, 불응성 고혈압을 갖는 환자의 경우, 대규모 연구는 환자가 검출할 수 없는 약물 수준을 알리고 추가 상담을 제공했을 경우에 치료 강도를 높이지 않고도 혈압 조절이 현저히 개선되었음을 발견하였다 (Brinker 2014). 전혈 또는 혈장 TFV 평가는 검사 시점에 누군가가 PrEP 또는 항레트로바이러스 요법 (ART)을 조금이라도 복용하고 있는지 여부, 그리고 누군가가 HIV 감염으로부터 보호할 만큼 충분히 PrEP를 복용하고 있는지 여부에 대한 정보를 신속하게 제공할 수 있다. 검사는 환자가 HIV 이환으로부터 보호되지 않거나 (< 10ng/mL의 전혈 또는 혈장 TFV 농도), 또는 가장 최근의 전혈 또는 혈장 TFV 수준에 기초하여 효과적인 치료가 없는 것으로 나타내었다.
- [0235] 다른 약동학 (PK)-기반 순응도의 측정은 진행 중인 시험에서 연구되고 있으며 순응도에 대한 전혈 또는 혈장 기반 선별의 궁극적인 효과와 클리닉 환경에서의 그것의 유용성은 이 분석 및 연구 설계의 하기 세 가지 혁신적인 양태로부터 유도된다.
- [0236] 1. 전혈 또는 혈장 TFV 분석의 특정 윈도우 기간. 전혈 또는 혈장 TFV 평가는 적어도 1주일 기간에 걸쳐 약물 순응도에 대한 정보를 제공함으로써 혈장/세포내 및 모발 평가에 의해 남겨진 공백을 채운다: 단일 혈장 농도는 노출의 작은 윈도우 (약 2-3일)만 반영하고 (Nettles 2006; Clevener 2002; Wertheimer 2006), 반면 모발 분

석 및 세포내 농도는 수주에서 수개월에 걸친 평균 약물 노출을 반영한다 (Liu 2014; Hawkins 2005).

- [0237] 2. 분석의 비침습성 특징. 전혈 또는 혈장 TFV 농도는 HIV의 이환 위험이 있는 개인에게 예비적으로 허용가능성이 높기 때문에 이상적인 순응도 마커가 될 수 있다. 혈액은 현재 PrEP 또는 ART 요법에 대한 사람들에게 후속 약속을 위한 현재 임상 흐름의 일부로 취해지며, 이 기술은 환자로부터 추가의 샘플 수집을 필요로 하지 않을 것이다.
- [0238] 3. 전혈 또는 혈장 분석은 그 자체가 현장 진료 분석의 개발에 매우 적합하다. 이 연구는 이를 현장 진료 검사로 전환하려는 지속적인 노력을 알리기 위해 순응도를 개선하도록 전혈 또는 혈장 검사의 사용에 대한 개념 증명을 얻는 능력을 나타낸다. 이 분석은 TFV에 민감하고 특이적이며 특정 기술이 필요하지 않으며 저렴한 비용으로 이용가능하며 수집 및 처리가 간단하다. 이 분석이 이 모집단에 허용되는 경우, 이는 HIV 감염의 위험이 있는 그룹 (이성애 여성 및 남성, 정맥 주사 약물 사용자, 이성애자 커플 등)에서 사용되어 순응도를 향상시키고 HIV 예방 노력을 더욱 개선할 수 있다. 전혈 또는 혈장 모니터링의 결과는 잠재적으로 HIV-양성 환자의 바이러스 부하 검사와 마찬가지로 PrEP 사용에 대한 위험 인식 및 오명에 대한 더 큰 질문에 환자를 참여시키는 데 사용될 수 있다.
- [0239] 본원에 인용된 각각의 그리고 모든 특허, 특허 출원, 및 공보의 개시내용은 그 전문이 본원에 참조로 편입되어 있다. 이 개시내용은 특정 구현예를 참조하여 개시되는 경우, 이 개시내용의 다른 구현예 및 변형예는 본 개시내용의 실제 사상 및 범위를 벗어남 없이 당업자에게 구상될 수 있음이 자명하다. 첨부된 청구항은 모든 이러한 구현예 및 동등한 변형예를 포함하도록 해석되는 것으로 의도된다.

도면

도면1



도면2

