(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0040010
(43) 공개일자 2019년04월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G01N 33/543 (2006.01) *C12Q 1/26* (2006.01)
G01N 27/327 (2006.01) *G01N 27/414* (2006.01)
(52) CPC특허분류
G01N 33/54373 (2013.01)
A61B 5/6833 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2019-7007362
(22) 출원일자(국제) 2017년08월22일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2019년03월13일
(86) 국제출원번호 PCT/IL2017/050933
(87) 국제공개번호 WO 2018/037406
국제공개일자 2018년03월01일
(30) 우선권주장
62/377,776 2016년08월22일 미국(US)

(71) 출원인
라모트 앳 텔-아비브 유니버시티 리미티드
이스라엘 6139201 텔-아비브, 피.오.박스 39296
(72) 발명자
페톨스키, 페르난도
이스라엘 7628924 레호보트 7/7 부스타나이 스트리트
크리빗스키, 바딤
이스라엘 6086000 브니-에이쉬 5에이/1 하데켈 스트리트
즈베르지넷스키, 마리나
이스라엘 7532522 리스혼-레지온 45에이/9 예루살렘 스트리트
(74) 대리인
조영현

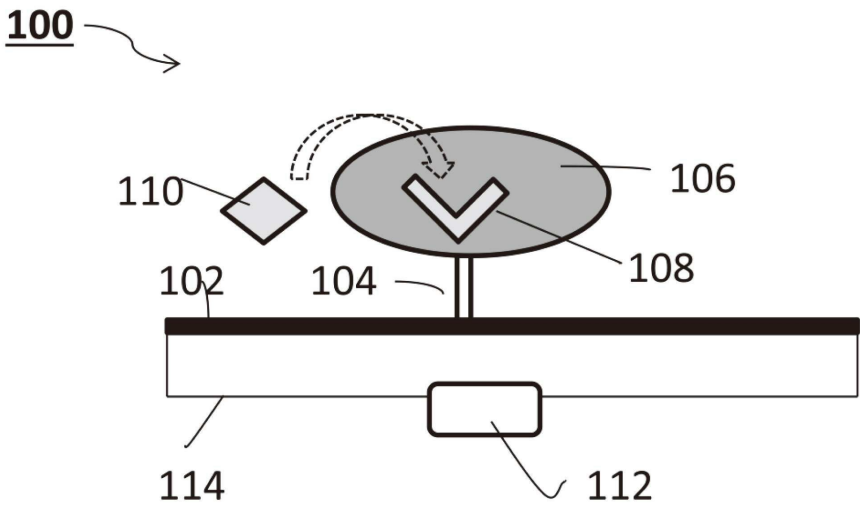
전체 청구항 수 : 총 50 항

(54) 발명의 명칭 **생분석물 검출을 위한 방법 및 시스템**

(57) 요 약

샘플 내 분석물의 존재 및/또는 수준을 결정 및/또는 모니터링하기 위한 센싱 시스템 및 이를 이용하는 방법이 제공된다. 센싱 시스템은 그에 공유결합으로 부착된 나노구조물 또는 다수의 나노구조물, 및 석물과 선택적으로 상호작용하는 센싱 모이어티와 연관되고, 분석물과 접촉할 때 나노구조물이 전기적 특성의 검출가능한 변화를 나타내도록 구성된 하이드로겔로 구성된다.

대 표 도 - 도1a



(52) CPC특허분류
C12Q 1/26 (2013.01)
G01N 27/3278 (2013.01)
G01N 27/4145 (2013.01)
G01N 27/4146 (2013.01)
G01N 33/54386 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

샘플 내 분석물의 존재 및/또는 수준을 결정 및/또는 모니터링하기 위한 센싱 시스템으로서, 상기 시스템은 나노구조물 및 상기 나노구조물에 공유결합으로 부착된 하이드로겔을 포함하며, 상기 하이드로겔은 분석물과 선택적으로 상호작용하는 센싱 모이어티와 연관되어 있고, 분석물에 접촉할 때 상기 나노구조물이 전기적 특성에서 검출가능한 변화를 나타내도록 구성된, 센싱 시스템.

청구항 2

제1항에 있어서, 샘플은 생물학적 샘플인, 센싱 시스템.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 결정 및/또는 모니터링은 시험관내, 생체외 또는 생체내에서 수행되는, 센싱 시스템.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 분석물은 생분석물인, 센싱 시스템.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 센싱 모이어티는 분석물-특이적 시약인, 센싱 시스템.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 분석물은 대사물질인, 센싱 시스템.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 센싱 모이어티는 상기 대사물질에 특이적인 산화환원효소인, 센싱 시스템.

청구항 8

제6항 또는 제7항에 있어서, 상기 센싱 모이어티는 산화효소인, 센싱 시스템.

청구항 9

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 분석물은 바이오마커 단백질인, 센싱 시스템.

청구항 10

제9항에 있어서, 분석물은 항원이고, 상기 센싱 모이어티는 상기 항원에 특이적인 항체인, 센싱 시스템.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 센싱 모이어티의 분석물과의 상호작용은 가역적인, 센싱 시스템.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하이드로겔은 적어도 하나의 폴리(알킬렌 글리콜) 고분자 사슬을 포함하는 가교된 고분자 네트워크를 포함하는, 센싱 시스템.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하이드로겔은 연결 모이어티를 통해 상기 나노구조물에 공유

결합으로 부착되는, 센싱 시스템.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 연결 모이어티는 탄화수소 사슬을 포함하는, 센싱 시스템.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하이드로겔은 생물학적 모이어티의 활성을 유지하면서, 생물학적 모이어티를 함침시킬 수 있는 것으로 선택된, 센싱 시스템.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 분석물에 접촉할 때, 상기 하이드로겔이 변형을 나타내고, 상기 변형은 상기 나노구조물의 상기 전기적 특성 내 상기 검출가능한 변화에 이르게 하는, 센싱 시스템.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 변형은 상기 하이드로겔의 부피 변화를 포함하는, 센싱 시스템.

청구항 18

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 변형은 하이드로겔 내 분자 및/또는 전하의 공간 분포의 변화를 포함하는, 센싱 시스템.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 전기적 특성은 상기 나노구조물의 표면 상의 전자 밀도를 포함하는, 센싱 시스템.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 나노구조물은 나노와이어인, 센싱 시스템.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 나노구조물은 반도체 나노구조물인, 센싱 시스템.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 반도체 나노구조물은 실리콘을 포함하는, 센싱 시스템.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 다수의 상기 나노구조물을 포함하는, 센싱 시스템.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 하이드로겔은 적어도 두 개의 상기 나노구조물에 공유결합으로 부착된, 센싱 시스템.

청구항 25

제23항 또는 제24항에 있어서, 상기 나노구조물은 실질적으로 동일한, 센싱 시스템.

청구항 26

제23항 또는 제24항에 있어서, 상기 나노구조물의 적어도 하나의 부분에서, 상기 하이드로겔은 제1 센싱 모이어티와 연관되고, 상기 나노구조물의 적어도 또 다른 하나의 부분에서, 상기 하이드로겔은 제2 센싱 모이어티와 연관되며, 제1 및 제2 센싱 모이어티는 서로 다른, 센싱 시스템.

청구항 27

제23항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 그에 공유결합으로 부착된 하이드로겔을 포함하는 적어도 하나의

나노구조물을 추가로 포함하고, 상기 하이드로겔은 비-센싱 모이어티와 연관된, 센싱 시스템.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하이드로겔은 나노입자 형태인, 센싱 시스템.

청구항 29

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하이드로겔은 막 형태인, 센싱 시스템.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 나노구조물 또는 상기 다수의 나노구조물들이 위에 및/또는 내에 증착되는 기판을 추가로 포함하는, 센싱 시스템.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 라벨링제가 없는, 센싱 시스템.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 전기적 특성의 변화를 결정하도록 구축되고 배열된 검출기를 추가로 포함하는, 센싱 시스템.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항의 센싱 시스템을 포함하는 센싱 구획, 및 센싱 구획과 통신하는 적어도 하나의 추가 구획을 포함하는 시스템.

청구항 34

제33항에 있어서, 상기 적어도 하나의 추가 구획은 센싱 구획과 유체 통신하는, 시스템.

청구항 35

제34항에 있어서, 상기 유체 통신은 미세채널에 의해 수행되는, 시스템.

청구항 36

제33항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 추가 구획은 상기 샘플의 적어도 일부를 함유하도록 구성된, 시스템.

청구항 37

제33항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 추가 구획은 치료학적 활성제를 함유하도록 구성된, 시스템.

청구항 38

제37항에 있어서, 상기 추가 구획은 상기 치료학적 활성제를 제어가능하게 방출하도록 구성된, 시스템.

청구항 39

제38항에 있어서, 상기 추가 구획은 상기 나노구조물의 전기적 특성의 검출가능한 변화에 반응하여 상기 치료학적 활성제를 제어가능하게 방출하도록 구성된, 시스템.

청구항 40

제33항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 추가 구획은 추가 센싱 시스템을 포함하는, 시스템.

청구항 41

생체내 상기 분석물을 검출 및/또는 모니터링하도록 구성된, 제1항 내지 제32항 중 어느 한 항의 센싱 시스템 또는 제1항 내지 제40항 중 어느 한 항의 시스템.

청구항 42

제41항에 있어서, 피부 패치 형태인, 센싱 시스템 또는 시스템.

청구항 43

생체외 상기 분석물을 검출 및/또는 모니터링하도록 구성된, 제1항 내지 제32항 중 어느 한 항의 센싱 시스템 또는 제1항 내지 제40항 중 어느 한 항의 시스템.

청구항 44

샘플 내 적어도 하나의 분석물의 존재 및/또는 수준을 결정하거나 모니터링하는 방법으로서, 상기 방법은 샘플의 적어도 일부와 제1항 내지 제32항 및 제41항 내지 제43항 중 어느 한 항의 센싱 시스템 또는 제33항 내지 제43항 중 어느 한 항의 시스템을 접촉시키는 것을 포함하며, 상기 전기적 특성의 상기 검출가능한 변화는 샘플 내 분석물의 존재 및/또는 수준을 나타내는, 방법.

청구항 45

제44항에 있어서, 상기 샘플은 생물학적 샘플인, 방법.

청구항 46

제45항에 있어서, 상기 생물학적 샘플은 개체로부터 추출된 것이고, 상기 결정 및/또는 모니터링은 생체외에서 수행되는, 방법.

청구항 47

제45항에 있어서, 상기 생물학적 샘플은 개체의 기관 또는 조직이고, 상기 결정 및/또는 모니터링은 생체내에서 수행되는, 방법.

청구항 48

제47항에 있어서, 상기 접촉은 연속적인, 방법.

청구항 49

제46항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 개체 내 상기 분석물과 관련된 질병을 진단 및/또는 모니터링하기 위한, 방법.

청구항 50

제49항에 있어서, 상기 시스템은 치료학적 활성제를 방출하도록 구성된 구획을 추가로 포함하고, 상기 방법은 상기 개체 내 상기 질병에 대한 상기 치료제의 효능을 결정 및/또는 모니터링하기 위한, 및/또는 상기 질병을 치료하기 위한, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 출원은 2016년 8월 22일에 출원된 미국 가출원 제62/377,775호의 우선권의 이익을 주장하는, "피하 센싱을 위한 방법 및 시스템(METHODS AND SYSTEMS FOR SUBCUTANEOUS SENSING)"(대리인 문서 번호 70791)이라는 명칭의 국제특허출원과 공동으로 출원되었으며, 그 내용은 전체가 본원에 참고로서 인용된다.

[0002] 본 출원은 2016년 8월 22일에 출원된 미국 가출원 제62/377,776호의 우선권의 이익을 주장하며, 그 내용은 전체가 본원에 참고로서 인용된다.

[0003] 본 발명은 그 일부 실시예에서, 센싱에 관한 것으로, 보다 구체적으로, 배타적인 것은 아니나, 생물학적 샘플과 같은 샘플 내, 이에 제한되는 것은 아니나 생분석물(bioanalytes)과 같은 분석물의 존재 및/또는 양을 결정하기

위한 방법 및 시스템, 그리고 그의 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0004] 효과적인 생체 분자 분리 및 정체 기술의 개발은 대부분의 생체 샘플이 높은 다양성과 복잡성을 가진 혼합물이라는 사실 때문에, 현대 유전체학, 단백질체학, 및 바이오센싱 분야에 있어서 매우 중요하다. 대부분의 현재 실행되는 기술들은 복잡한 생체 샘플로부터 특이적인 표적 분자를 신속하고 선택적으로 분리하고 농축하는 능력이 부족하며, 랩온어칩 센싱 장치와 통합하기가 어렵다.

[0005] 표적 대사물질을 검출하는 것은 가장 매력적인 기술 중 하나이며, 광범위하게 고려되어 왔다. 효과적인 연속적 신진대사 센서의 개발은 현대 의학 및 생체 샘플 분석(생체내 및 생체외)에 있어서 매우 중요하다.

[0006] 신진대사는 에너지를 생산하거나 소비하는 생물체 내 생화학적 과정을 동반한다. 신진대사 반응은 세포가 성장하거나 죽고, 그 구조를 개조하고, 그 환경에 반응하는 것을 조절한다.

[0007] 비정상적인 신진대사 반응은 정상적인 생리를 방해하고, 심각한 조직 기능장애를 일으키며, 예를 들어, 암 및 당뇨병을 포함하는, 많은 질병과 관련이 있다.

[0008] 암은 대사성 섭동(perturbations)이 있는 흔한 인간 질병의 한 예이다. 변형된 세포 대사는 악성 형질전환 및 종양의 시작, 성장 및 유지에 기여하는, 암의 특징이다. 따라서, 예를 들어, 연구들은 변형된 글루코오스 대사가 암 발달을 촉진하고, 암세포가 정상 조직보다 훨씬 많은 글루코오스를 소비하고 훨씬 많은 젖산을 분비한다는 것을 나타내었다.

[0009] 그러므로 이의 모니터링을 위한 암 대사와 관련된 복잡한 네트워크를 이용하는 것은 암의 대사적 중요성을 구별하고, 치료 효과를 평가하고 개인맞춤 치료를 촉진하는데 바람직하다고 인식되어 왔다. 예를 들어, Munoz-Pinedo et al. Cell Death Dis 2012, 3: e248; and Griffin and Shockcor, Nature reviews Cancer 2004, 4(7): 551-561 참조.

[0010] 반도체 나노와이어는 그 표면상에 흡착된 화학종에 매우 민감한 것으로 알려져 있다. 나노와이어 장치의 경우, 하전된 분석물의 나노와이어의 표면에의 결합이 전도도(conductance) 변화 또는 와이어를 통해 흐르는 전류의 변화에 이르게 한다. 1D(1차원) 나노스케일 형태(morphology) 및 극도로 높은 표면-대-부피 비는 이러한 전도도 변화를 나노와이어 기반 센서 대 평면 FEP(field-effect transistors)에 비해 훨씬 더 크게 만들어, 단일 분자 검출이 가능한 지점까지 민감도를 증가시킨다.

[0011] 그러므로 나노와이어-기반 전계-효과 트랜지스터(NW-FETs)는 지난 10년간 화학적 및 생물학적 종의 검출을 위한 강력한 잠재적인 새로운 센서로서 인식되어 왔다. 예를 들어, Patolsky et al., Analytical Chemistry 78, 4260-4269(2006); Stern et al., IEEE Transactions on Electron Devices 55, 3119-3130(2008); Cui et al., Science 293, 1289-1292(2001); Patolsky et al. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 101, 14017-14022(2004), 참조, 이들 모두는 본원에서 완전히 설명된 것처럼 참고로서 통합된다.

[0012] DNA 및 단백질과 같은, 의학 진단 관련 다중 생체분자 종의 동시 다중 검출을 위한 나노와이어 전기 장치에 대한 연구 또한 수행되어 왔다 [Zheng et al., Nature Biotechnology 23, 1294-1301(2005); Timko et al., Nano Lett. 9, 914-918(2009); Li et al., Nano Lett. 4, 245-247(2004)].

[0013] 일반적으로, NW-FET 구성에서, 게이트 전위는 주어진 소스 드레인 전압(VSD)에 대한 채널 전도도를 제어하고, 게이트 전압(VGF)의 변조는 측정된 소스-드레인 전류(ISD)를 변화시킨다. FET로 작동하는 NW 센서의 경우, 센싱 메커니즘은 NW 내부의 캐리어 전도에 대한 하전된 분자의 게이트 전계 효과이다. 마이크로 크기의 물질 또는 벌크 물질로 구성된 장치와 비교하여, 나노장치의 향상된 민감도는 감소된 차원 및 더 큰 표면/부피 비와 밀접히 관련되어 있다. 대부분의 생물학적 분석물 분자가 고유 전하를 가지므로, 나노와이어 표면상의 결합은 반도체 SiNW 상 분자 게이트의 역할을 할 수 있다 [Cui et al., 2001, *supra*].

[0014] 결합 친화력을 통해 대사물질을 표적으로 하는 항체/효소 나노와이어 FET 장치는 예를 들어, Lu et al. *Bioelectrochemistry* 2007, **71**(2): 211-216; Patolsky et al. Nanowire-based biosensors. *Anal Chem* 2006, **78**(13): 4260-4269; and Yang et al. *Nanotechnology* 2006, **17**(11): S276-S279에 개시되어 있다.

[0015] 산화 반응에 의해 대사물질을 검출하기 위한 전기화학적으로 민감한 나노와이어 센서는 예를 들어, Lu et al. Biosens Bioelectron 2009, 25(1): 218-223; Shao et al. Adv Funct Mater 2005, 15(9): 1478-1482; Su et

al. Part Part Syst Char 2013, 30(4): 326-331; and Tyagi et al. Anal Chem 2009, 81(24): 9979-9984에 개시되어 있다.

[0016] 미국 특허 번호 제7,619,290호, 미국 공개특허 번호 제2010/0022012호 및 상응하는 출원은 센서로 사용될 수 있는, 그 중에서도, 기능화된 나노와이어로 구성된 나노스케일 장치를 가르치고 있다.

[0017] 클라바게라 등은 화학적으로 기능화된 실리콘 나노리본 전계-효과 트랜지스터를 이용한 신경작용제의 ppm 이하 검출 방법을 개시하였다 [Clavaguera et al., Angew. Chem. Int. Ed. 2010, 49, 1-5].

[0018] SiO_2 표면 화학물질은 '나노-전자 코(nano-electronic nose)' 라이브러리를 구축하는데 사용되는데, 이는 분산 반응을 통해 아세톤 및 헥산 증기를 구별할 수 있다 [Nature Materials Vol. 6, 2007, pp. 379-384].

[0019] 미국 공개특허 번호 제2010/0325073호는 기체 상태의 NO를 흡수하도록 고안된 나노장치를 개시한다. WO 2011/000443은 니트로-함유 화합물을 검출하기 위한 기능화된 나노와이어를 이용하는 나노장치를 설명한다.

[0020] 두안 등은 [Nature Nanotechnology, Vol. 7, 2012, pp. 174-179] 실리콘 나노와이어 FET 검출기 및 FET를 세포 내 유체(시토졸)에 연결하는 전기적으로 절연된 SiO2 나노튜브를 설명한다. 막전위 Vm에 변화가 있을 때, 나노튜브 내부 시토졸의 변화하는 전위는 FET의 전도도 G의 변화의 증가를 일으킨다.

[0021] 코사카 등은 [Nature Nanotechnology, Vol. 9, 2014, pp. 1047-1053] 표면-고정된 항체를 이용한 혈청 내 암 바이오마커의 검출을 개시한다.

[0022] 크리비트스키 등은 [Nano letters 2012, 12(9): 4748-4756] 전혈 및 다른 복합 생체샘플의 직접적인 분석을 위한 온칩 모든(all)-SiNW 여과, 선택적 분리, 탈염 및 전농축 플랫폼을 설명한다. 원 생체 샘플로부터 필요한 단백질 분석물의 분리는 우선 초대형 결합 표면 영역의 항체 변형 조도(roughness)-조절 siNW 포레스트를 이용하고, 뒤이은 조절된 액체 매질 내 표적 단백질의 방출 및 동일한 칩 플랫폼 상에 제작된 SiNW-기반 FET 어레이에 의한 그 다음의 검출에 의해 수행된다.

[0023] WO 2015/059704는 하나 이상의 샘플 챔버와 유체 통신하는 산화환원-반응하는 나노구조물 FET 어레이를 특징으로 하는 하나 이상의 센싱 구획(compartment)으로 구성된, 통합 미세유체 나노구조물 센싱 시스템을 개시한다. 이러한 시스템은 생리 용액 내 세포 대사물질 활성의 다중 실시간 모니터링을 수행하는 것으로 나타났고, 개인 맞춤 의료를 위한 암의 대사 네트워크 및 요구사항에 대한 이해를 촉진하는데 효과적인 도구로 입증되었다.

[0024] 레브진 등, Langmuir 2001, 17, 5440-5447은 실리콘 또는 유리 기판 상에 포토리소그래프로 패턴화된 폴리(에틸렌 글리콜) 디아크릴레이트, 디메타크릴레이트 및 테트라아크릴레이트 기반의 가교된 하이드로겔 미세구조물을 설명하며, pH 민감성 형광단에 접합된 고정된 단백질을 함유하는 이러한 하이드로겔 디스크의 어레이를 추가로 설명한다.

[0025] 피아오 등, Biosensors and Bioelectronics 65(2015) 220-225은 효소 포함 미세유체 장치 내 물 속 공기방울(water-in-air droplets)을 이용한 민감한 현장(in-situ) 글루코오스 모니터링 시스템의 역할을 할 수 있는 방울 발생 미세유체 시스템을 설명한다. 상기 시스템은 미세유체 채널의 중간에 구축된 글루코오스 산화효소(GOx) 고정 하이드로겔의 박막 구조물, 및 수상(water phase)와 공기의 유동 포커싱에 의해 발생되는, 글루코오스 샘플, 서양고추냉이 과산화효소(horseradish peroxidase, HRP) 및 암플렉스 레드(Amplex Red) 기판을 포함하는 나노리터 스케일의 물 속 공기방울로 구성된다. 방울이 효소 트랩 하이드로겔을 통과하는 동안, 글루코오스와 GOx 매개 촉매 반응이 일어나고, 방울 내 형광 레조루핀 산물이 형성된다.

[0026] 추가 배경기술은 예를 들어, Chen et al., Nano Today(2011) 6, 131-54, and references cited therein; and Stern et al., Nature Nanotechnology, 2009를 포함한다.

발명의 내용

[0027] 본 발명의 일부 구현예의 일 측면에 따르면, 샘플 내 분석물의 존재 및/또는 수준을 결정 및/또는 모니터링하기 위한 센싱 시스템으로서, 상기 시스템은 나노구조물 및 나노구조물에 공유결합으로 부착된 하이드로겔을 포함하며, 상기 하이드로겔은 분석물과 선택적으로 상호작용하는 센싱 모이어티와 연관되고, 분석물에 접촉할 때 나노구조물이 전기적 특성의 검출가능한 변화를 나타내는, 시스템이 제공된다.

[0028] 본원에 설명된 임의의 구현예 중 일부에 따르면, 샘플은 생물학적 샘플이다.

[0029] 본원에 설명된 임의의 구현예 중 일부에 따르면, 검출 및/또는 모니터링은 시험관내(*in vitro*), 생체외(*ex*

vivo) 또는 생체내(*in vivo*)에서 수행된다.

[0030] 본원에 설명된 임의의 구현예 중 일부에 따르면, 분석물은 생분석물(bioanalyte)이다.

[0031] 본원에 설명된 임의의 구현예 중 일부에 따르면, 센싱 모이어티(sensing moiety)는 분석물-특이적 시약이다.

[0032] 본원에 설명된 임의의 구현예 중 일부에 따르면, 분석물은 대사물질(metabolite)이다.

[0033] 본원에 설명된 임의의 구현예 중 일부에 따르면, 센싱 모이어티는 대사물질에 특이적인 산화환원효소이다.

[0034] 본원에 설명된 임의의 구현예 중 일부에 따르면, 센싱 모이어티는 산화효소이다.

[0035] 본원에 설명된 임의의 구현예 중 일부에 따르면, 분석물은 바이오마커 단백질이다.

[0036] 본원에 설명된 임의의 구현예 중 일부에 따르면, 분석물은 항원이고, 센싱 모이어티는 항원에 특이적인 항체이다.

[0037] 본원에 설명된 임의의 구현예 중 일부에 따르면, 센싱 모이어티와 분석물의 상호작용은 가역적이다.

[0038] 본원에 설명된 임의의 구현예 중 일부에 따르면, 하이드로겔은 적어도 하나의 폴리(알킬렌 글리콜) 중합 사슬을 포함하는 가교된 중합 네트워크를 포함한다.

[0039] 본원에 설명된 임의의 구현예 중 일부에 따르면, 하이드로겔은 연결 모이어티(linking moiety)를 통해 나노구조물에 공유결합으로 부착된다.

[0040] 본원에 설명된 임의의 구현예 중 일부에 따르면, 연결 모이어티는 탄화수소 사슬을 포함한다.

[0041] 본원에 설명된 임의의 구현예 중 일부에 따르면, 하이드로겔은 생물학적 모이어티의 활성을 유지하면서 생물학적 모이어티를 함침시킬 수 있는 것으로 선택된다.

[0042] 본원에 설명된 임의의 구현예 중 일부에 따르면, 분석물에 접촉할 때, 하이드로겔은 변형을 나타내며, 상기 변형은 나노구조물의 전기적 특성의 검출가능한 변화에 이르게 한다.

[0043] 본원에 설명된 임의의 구현예 중 일부에 따르면, 변형은 하이드로겔의 부피의 변화를 포함한다.

[0044] 본원에 설명된 임의의 구현예 중 일부에 따르면, 변형은 하이드로겔 내 분자 및/또는 전하의 공간 분포의 변화를 포함한다.

[0045] 본원에 설명된 임의의 구현예 중 일부에 따르면, 전기적 특성은 나노구조물의 표면 상의 전자 밀도를 포함한다.

[0046] 본원에 설명된 임의의 구현예 중 일부에 따르면, 나노구조물은 나노와이어이다.

[0047] 본원에 설명된 임의의 구현예 중 일부에 따르면, 나노구조물은 반도체 나노구조물이다.

[0048] 본원에 설명된 임의의 구현예 중 일부에 따르면, 반도체 나노구조물은 실리콘을 포함한다.

[0049] 본원에 설명된 임의의 구현예 중 일부에 따르면, 나노구조물은 트랜지스터이다.

[0050] 본원에 설명된 임의의 구현예 중 일부에 따르면, 센싱 시스템은 다수의 나노구조물을 포함한다.

[0051] 본원에 설명된 임의의 구현예 중 일부에 따르면, 하이드로겔은 적어도 두 개의 나노구조물에 공유결합으로 부착된다.

[0052] 본원에 설명된 임의의 구현예 중 일부에 따르면, 나노구조물은 실질적으로 동일하다.

[0053] 본원에 설명된 임의의 구현예 중 일부에 따르면, 나노구조물의 적어도 하나의 일부에서, 하이드로겔은 제1 센싱 모이어티와 연관되고, 나노구조물의 또 다른 적어도 하나의 일부에서, 하이드로겔은 제2 센싱 모이어티와 연관되며, 제1 및 제2 센싱 모이어티들은 서로 다르다.

[0054] 본원에 설명된 임의의 구현예 중 일부에 따르면, 센싱 시스템은 그에 공유결합으로 부착되는 하이드로겔을 포함하는 적어도 하나의 나노구조물을 추가로 포함하고, 상기 하이드로겔은 비-센싱 모이어티(non-sensing moiety)에 연관된다.

[0055] 본원에 설명된 임의의 구현예 중 일부에 따르면, 하이드로겔은 나노입자 형태이다.

[0056] 본원에 설명된 임의의 구현예 중 일부에 따르면, 하이드로겔은 막(film) 형태이다.

[0057] 본원에 설명된 임의의 구현예 중 일부에 따르면, 센싱 시스템은 나노구조물 또는 다수의 나노구조물들이 위에 및/또는 내에 증착된 기판을 추가로 포함한다.

[0058] 본원에 설명된 임의의 구현예 중 일부에 따르면, 센싱 시스템은 라벨링제가 없다.

[0059] 본원에 설명된 임의의 구현예 중 일부에 따르면, 센싱 시스템은 전기적 특성의 변화를 결정하도록 구축되고 배열된 검출기(detector)를 추가로 포함한다.

[0060] 본 발명의 일부 구현예의 일 측면에 따르면, 각각의 구현예 및 이의 임의의 조합으로 본원에 설명된 바와 같은 센싱 시스템을 포함하는 센싱 구획(compartment), 및 센싱 구획과 통신하는 적어도 하나의 추가 구획을 포함하는 시스템이 제공된다.

[0061] 본원에 설명된 임의의 구현예 중 일부에 따르면, 적어도 하나의 추가 구획은 센싱 구획과 유체 통신한다.

[0062] 본원에 설명된 임의의 구현예 중 일부에 따르면, 유체 통신은 미세채널(microchannels)에 의해 수행된다.

[0063] 본원에 설명된 임의의 구현예 중 일부에 따르면, 적어도 하나의 추가 구획은 샘플의 적어도 일부를 함유하도록 구성된다.

[0064] 본원에 설명된 임의의 구현예 중 일부에 따르면, 적어도 하나의 추가 구획은 치료학적 활성제를 함유하도록 구성된다.

[0065] 본원에 설명된 임의의 구현예 중 일부에 따르면, 추가 구획은 치료학적 활성제를 제어가능하게 방출하도록 구성된다.

[0066] 본원에 설명된 임의의 구현예 중 일부에 따르면, 추가 구획은 나노구조물의 전기적 특성의 검출가능한 변화에 반응하여 치료학적 활성제를 제어가능하게 방출하도록 구성된다.

[0067] 본원에 설명된 임의의 구현예 중 일부에 따르면, 적어도 하나의 추가 구획은 추가 센싱 시스템을 포함한다.

[0068] 본원에 설명된 임의의 구현예 중 일부에 따르면, 각각의 구현예 및 이의 임의의 조합으로 본원에서 설명된 시스템의 센싱 시스템은 생체내에서 분석물을 검출 및/또는 모니터링하도록 구성된다.

[0069] 본원에 설명된 임의의 구현예 중 일부에 따르면, 각각의 구현예 및 이의 임의의 조합으로 본원에서 설명된 시스템의 센싱 시스템은 피부 패치(skin patch)의 형태이다.

[0070] 본원에 설명된 임의의 구현예 중 일부에 따르면, 각각의 구현예 및 이의 임의의 조합으로 본원에서 설명된 시스템의 센싱 시스템은 생체외에서 분석물을 검출 및/또는 모니터링하도록 구성된다.

[0071] 본 발명의 일부 구현예의 일 측면에 따르면, 샘플 내 적어도 하나의 분석물의 존재 및/또는 수준을 결정하거나 모니터링하는 방법으로서, 상기 방법은 샘플의 적어도 하나의 부분을 임의의 각각의 구현예 또는 이의 임의의 조합으로 본원에서 설명된 것과 같은 센싱 시스템 또는 시스템과 접촉시키는 것을 포함하며, 전기적 특성의 검출가능한 변화는 샘플 내 분석물의 존재 및/또는 수준을 나타내는 것인 방법이 제공된다.

[0072] 본원에 설명된 임의의 구현예 중 일부에 따르면, 샘플은 생물학적 샘플이다.

[0073] 본원에 설명된 임의의 구현예 중 일부에 따르면, 생물학적 샘플은 개체로부터 채취되고, 결정 및/또는 모니터링은 생체외에서 수행된다.

[0074] 본원에 설명된 임의의 구현예 중 일부에 따르면, 생물학적 샘플은 개체의 기관 또는 조직이고, 결정 및/또는 모니터링은 생체내에서 수행된다.

[0075] 본원에 설명된 임의의 구현예 중 일부에 따르면, 접촉은 연속적이다.

[0076] 본원에 설명된 임의의 구현예 중 일부에 따르면, 방법은 개체 내 분석물과 관련된 질병을 진단 및/또는 모니터링하기 위한 것이다.

[0077] 본원에 설명된 임의의 구현예 중 일부에 따르면, 시스템은 치료학적 활성제를 방출하도록 구성된 구획을 추가로 포함하며, 방법은 개체 내 질병에 대한 치료제의 효능을 결정 및/또는 모니터링하기 위한, 및/또는 질병을 치료하기 위한 것이다.

[0078] 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용된 모든 기술적 및/또는 과학적 용어들은 본 발명이 속하는 기술 분야의 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가진다. 비록 본원에서 설명된 것과 유사하거나 동등한

방법 및 재료가 본 발명의 구현예를 실시 또는 시험하는데 사용될 수 있지만, 예시적인 방법 및/또는 재료를 하기에 설명한다. 갈등의 경우, 정의를 포함하여 본 명세서가 제어할 것이다. 또한, 재료, 방법 및 실시예는 단지 예시적인 것이며 반드시 제한하려는 것은 아니다.

[0079] 본 발명의 구현예의 방법 및/또는 시스템의 실행은 선택된 작업을 수동으로, 자동으로, 또는 이의 조합으로 수행하거나 완료하는 것을 수반할 수 있다. 게다가, 본 발명의 방법 및/또는 시스템의 구현예의 실제 기구 및 장치에 따라, 몇몇 선택된 작업은 운영 체제를 사용하여 하드웨어에 의해, 소프트웨어에 의해, 또는 펌웨어에 의해, 또는 이의 조합으로 실행될 수 있다.

[0080] 예를 들어, 본 발명의 구현예에 따라 선택된 작업을 수행하기 위한 하드웨어는 칩 또는 회로로서 실행할 수 있다. 소프트웨어로서, 본 발명의 구현예에 따라 선택된 작업을 임의의 적합한 운영 시스템을 사용하여 컴퓨터에 의해 실행되는 다수의 소프트웨어 명령어로서 실행할 수 있다. 본 발명의 예시적인 구현예에서, 본원에 설명된 방법 및/또는 시스템의 예시적인 구현예에 따른 하나 이상의 작업을 다수의 명령어를 실행하기 위한 컴퓨팅 플랫폼과 같은 데이터 프로세서에 의해 수행할 수 있다. 선택적으로, 데이터 프로세서는 명령어 및/또는 데이터를 저장하기 위한 휘발성 메모리 및/또는 비-휘발성 저장소(storage), 예를 들어, 자기 하드-디스크 및/또는 분리 가능 매체(removable media)를 포함한다. 선택적으로 네트워크 연결 또한 제공된다. 디스플레이 및/또는 키보드 또는 마우스와 같은 사용자 입력 장치 또한 선택적으로 제공된다.

도면의 간단한 설명

[0081] 본 발명의 일부 구현예는 첨부 도면을 참조하여 예로서만 본원에서 설명된다. 이제 도면을 상세히 참조하면, 세부 사항은 예시로서 그리고 본 발명의 구현예의 설명적 논의를 위한 것임을 강조한다. 이와 관련하여, 도면과 함께 기재된 설명은 당업자에게 있어서 본 발명의 구현예가 실시될 수 있는 방법을 명백하게 한다.

도면에서:

도 1a 내지 도 1d는 본 발명의 일부 구현예에 따른 예시적인 센싱 시스템의 도식적인 설명을 나타낸다.

도 2a 및 도 2b는 본 발명의 일부 구현예에 따라 수행되는 실험에서 사용되는 SiNW FET 시스템(도 2a) 및 SiNW FET 시스템을 구축하는 예시적인 공정(도 2b)의 도식적인 설명을 나타낸다.

도 3은 본 발명의 일부 구현예에 따라 수행된 실험에서 사용된, 그에 고정된 GOx-함침 하이드로겔을 포함하는 SiNW FET 시스템의 제조의 도식적인 설명이다.

도 4는 본 발명의 예시적인 구현예에 따른 SiNW FET 센싱 시스템의 SEM 이미지를 나타내며, 여기서 실리콘 나노와이어는 GOx-함침 하이드로겔 막에 의해 덮인다. 삽화는 SiNW FET 시스템 상의 GOx-하이드로겔 막의 조면계(profilometer) 측정을 나타낸다.

도 5는 실시예 2 및 도 3에 설명된 SiNW FET 시스템에 고정된 GOx-함침 하이드로겔에 의한 글루코오스의 예시적인 센싱을 나타낸다.

도 6은 실시예 2에 설명된 SiNW FET 시스템에 고정된 개별 항체-함침 하이드로겔에 의한 항원의 예시적인 센싱의 도식적인 설명을 나타낸다.

도 7a 및 도 7b는 인쇄 회로 기판 상에 증착된 200 SiNW를 가지며, 하이드로겔-GOx 막으로 덮인(적색 표시), 155 mM 인산염-완충 생리 식염수(PBS) 용액 그 자체를 가지며, 1 mM 및 10 mM 글루코오스를 함유하는, 삽화에 나타낸 바와 같은 SiNW 칩 시스템에 접촉시 얻어진 정상화된 신호를 나타내는 그래프이며(도 7a), 동일한 SiNW 칩 시스템을 피루브산을 함유하는 155 mM 인산염-완충 생리 식염수(PBS) 용액과 접촉시킬 때 얻어지는 정상화된 신호를 나타내는 그래프이다(도 7b).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0082] 본 발명은 그의 일부 구현예에서 센싱, 보다 구체적으로, 배타적인 것은 아니나, 생물학적 샘플과 같은 샘플 내, 제한적인 것은 아니나, 생분석물과 같은 분석물의 존재 및/또는 양을 결정하기 위한 방법 및 시스템, 및 그의 용도에 관한 것이다.

[0083] 본 발명의 적어도 하나의 구현예를 상세히 설명하기 전에, 본 발명은 그의 응용에 있어서 하기 설명에 기재된 및/또는 도면 및/또는 실시예에 설명된, 구성요소 및/또는 방법의 구축 및 배열의 세부 사항에 반드시 제한되는

것은 아니라는 점이 이해되어야 한다. 본 발명은 다른 구현예가 가능하거나 다양한 방법으로 실시되거나 수행될 수 있다.

[0084] 본 발명자들은 생분석물을 검출하고 모니터링하는데 사용할 수 있는, 센싱 시스템을 설계하고 성공적으로 실시하였다. 센싱 시스템은, 예를 들어, 생체내 및 생체외에서, 생물학적 샘플 내 생분석물의 다중, 선택적으로 실시간 및 연속적, 모니터링에 사용될 수 있다. 센싱 시스템은, 예를 들어, 생리학적 환경에서의 대사 활성을 모니터링하는데 사용될 수 있다.

[0085] 본 구현예의 센싱 시스템은 적어도 하나의, 바람직하게는 다수의, 나노구조물을 포함하는데, 여기에 표적 생분석물과 높은 특이도로 상호작용하는 센싱 모이어티가 고정된다. 센싱 모이어티는 나노구조물에 공유결합으로 부착된 하이드로겔로 고정된다. 하이드로겔은 센싱 모이어티와 연관된다(예, 함침됨). 센싱 모이어티와 생분석물 사이의 상호작용의 결과, 나노구조물의 전기적 특성에 검출가능한 변화가 발생하고, 그에 따라 생분석물의 존재 및/또는 양의 검출이 행해진다. 나노구조물(들)의 전기적 특성의 검출가능한 변화는, 하이드로겔과 연관된 센싱 모이어티와 각각의 생분석물 사이의 특이적인 상호작용의 결과로서, 예를 들어, 팽창, 수축 및/또는 어떠한 다른 하이드로겔 내 분자 및/또는 전하의 공간 분포 내 변화와 같은, 하이드로겔의 선택적 변형에 기인한다. 나노구조물의 표면에 결합하는, 하이드로겔의 변형은 그의 전기적 특성의 변화, 예를 들어, 전도성의 변화에 이르게 하는 나노와이어 표면 상의 전하 밀도의 변화에 이르게 한다.

[0086] 본 구현예의 센싱 시스템은 매우 민감하여, 피코몰 이하의 농도에서 분석물(표적 분자)을 검출할 수 있다.

[0087] 본 구현예의 센싱 시스템은 샘플을 접촉시키는 것으로부터 예를 들어, 10분 미만, 또는 5분 미만으로, 빠른 분석물의 검출을 가능하게 한다.

[0088] 본 구현예의 센싱 시스템은 분석물의 실시간 및 연속적 모니터링을 가능하게 하고, 그러므로 생리학적 환경 내(예, 생체내) 분석물의 존재 및/또는 수준을 모니터링하는데 사용될 수 있다.

[0089] 본 구현예의 센싱 시스템은 샘플을 전처리할 필요성을 면하고, 필수적인 특징을 발해 및/또는 유해한 제제의 사용 없이 생물학적 샘플의 분석을 가능하게 한다.

[0090] 본 구현예의 센싱 시스템은 더욱 유리하게 라벨링제가 없고, 추가적인 시간 및 기구를 필요로 하는 분광기 측정의 사용을 면한다(예, 여기(exciting) 및 이미징).

[0091] 본 구현예의 센싱 시스템은 매우 적은 샘플 부피 내 분석물을 모니터링할 수 있다.

[0092] 본 구현예의 센싱 시스템은 더욱 유리하게 저비용 제조로 특징지어지고, 센싱 모이어티의 각각의 분석물과의 상호작용이 가역적인 경우, 재사용이 가능하며, 그러므로 연속적 모니터링을 가능하게 한다.

[0093] 본 구현예의 센싱 시스템은 센싱 시스템을 포함하는 센싱 구획과 유체 통신하는 추가 구획을 포함하는 시스템에 통합될 수 있고, 분석되는 샘플이 이를 지나갈 수 있고/있거나 치료학적 활성제가 방출될 수 있다. 추가 구획은 나노구조물과 예를 들어, 미세채널을 통해, 유체 통신할 수 있다.

[0094] 센싱 시스템은 다른 센싱 모이어티들을 포함하는, 예를 들어, 어레이를 형성하는 다수의 나노구조물을 포함할 수 있고, 따라서 다양한 분석물의 다중 검출 및 모니터링을 가능하게 한다.

[0095] 센싱 시스템은 예를 들어, 의료 현장, 실험실 분석(예, 혈액 샘플 분석) 및 연구 목적으로 사용되기 위해 랩온칩(lab-on-chip) 시스템에 통합될 수 있다. 센싱 시스템은 생체 내 적용을 위해, 이식가능장치 또는 다른 구성에 대안적으로 통합될 수 있다.

[0096] 따라서 본 구현예의 센싱 시스템은 당뇨병과 같은 만성 대사 질환을 다루기 위한, 또는 이에 한정되는 것은 아니나, 암과 같은, 생분석물과 연관된 질병의 개인맞춤 의학을 위한, 대사물질과 같은 생분석물의 빠르고 값싼 검출을 가능하게 한다.

[0097] 본 구현예의 센싱 시스템은 유전체학, 단백질체학 및 바이오-센싱 분야의 효과적인 연구 도구의 역할을 할 수 있다.

[0098] 본 발명의 구현예는 센싱 시스템 및 방법, 및 다양한 진단, 치료 및 연구 응용에 있어서의 그의 용도에 관한 것이다.

[0099] ***센싱 시스템:***

[0100] 본 발명의 일부 구현예의 일 측면에 따르면, 나노구조물 및 나노구조물에 공유결합으로 부착된 하이드로겔을 포

함하는 센싱 시스템으로서, 하이드로겔이 센싱 모이어티와 연관된 센싱 시스템이 제공된다.

[0101] 본 발명의 구현예에 따른 센싱 시스템은 샘플, 예를 들어, 생물학적 샘플 내, 분석물의 존재 및/또는 양을 검출(예, 결정 및/또는 모니터링)하기 위해 구성된다.

[0102] 센싱 시스템은 분석물에 접촉시 나노구조물이 전기적 특성의 검출가능한 변화를 나타내도록 구성된다.

[0103] 본 발명의 일부 구현예에 따르면, 시스템은 분석물이 센싱 모이어티에 접촉할 때, 하이드로겔의 변형이 행해지고, 이러한 변형이 하이드로겔이 공유결합으로 부착된 나노구조물의 전기적 특성의 변화에 이르게 하도록 구성된다.

[0104] 이제 도면을 살펴보면, 도 1a는 본 발명의 일부 구현예에 따른 센싱 시스템(100)의 도식적인 설명이다.

[0105] 시스템(100)은 하나 이상의 나노구조물(102)를 포함할 수 있다. 나노구조물(102)는 바람직하게는 연장된다. 다수(즉, 둘 이상)의 나노구조물(102)이 이용될 때, 나노구조물(102)은 선택적으로 그리고 바람직하게 어레이에 배열된다. 예를 들어, 나노구조물은 도 1b에 설명된 바와 같이 일반적으로 서로 평행하게 배열될 수 있다.

[0106] 본원에서 사용된, "연장된(elongated) 나노구조물"은 일반적으로 고체 물질로 구성되고, 그 길이에 따른 임의의 지점에서 적어도 하나의 단면 크기(dimension)를 가지는 삼차원체를 말하며, 일부 구현예에서, 2개의 직각 단면 크기가 1 마이크론 미만, 또는 500 나노미터 미만, 또는 200 나노미터 미만, 또는 150 나노미터 미만, 또는 100 나노미터 미만, 또는 심지어 70 미만, 50 나노미터 미만, 20 나노미터 미만, 10 나노미터 미만, 또는 5 나노미터 미만이다. 일부 구현예에서, 단면 크기는 2 나노미터 또는 1 나노미터 미만일 수 있다.

[0107] 일부 구현예에서, 나노구조물은 0.5 나노미터 내지 200 나노미터, 또는 1 nm 내지 100 nm, 또는 1 nm 부터 50 nm의 범위의 적어도 하나의 단면 크기를 가진다.

[0108] 나노구조물의 길이는 일반적으로 그의 단면에 수직으로 연장된 정도를 나타낸다. 본 발명의 일부 구현예에 따르면, 나노구조물의 길이는 10 nm 내지 50 마이크론의 범위이다.

[0109] 연장된 나노구조물의 단면은 이에 한정되는 것은 아니나, 원형, 사각형, 직사각형, 타원형 및 관형을 포함하는 임의의 형태를 가질 수 있다.

[0110] 본 발명의 다양한 예시적인 구현예에서, 나노구조물은 본원에서 "나노와이어"로 지칭되는 비-공형(non-hollow) 구조이다.

[0111] "와이어"는 전도성을 가지는, 즉 그 자체를 통해 전하를 전달할 능력을 가지는, 임의의 물질을 지칭한다.

[0112] 일부 구현예에서, 나노와이어는 0.5 나노미터 내지 200 나노미터, 또는 1 nm 내지 100 nm, 또는 1 nm 내지 50 nm의 범위의 평균 직경을 가진다.

[0113] 본 발명의 일부 구현예에서, 나노구조물은 본원에서 "나노튜브" 또는 "나노튜브 구조"로 지칭되는, 중공 튜브, 바람직하게는 그 세로축을 따라 전체가 빈 형태이다.

[0114] 나노튜브는 단일벽 나노튜브, 다중벽 나노튜브 또는 그 조합일 수 있다.

[0115] 일부 구현예에서, 나노튜브의 평균 내부 직경은 0.5 나노미터 내지 200 나노미터, 또는 1 nm 내지 100 nm, 또는 1 nm 내지 50 nm의 범위이다.

[0116] 다중벽 나노튜브의 경우, 일부 구현예에서, 간격 거리는 0.5 나노미터 내지 200 나노미터, 또는 1 nm 내지 100 nm, 또는 1 nm 내지 50 nm의 범위일 수 있다.

[0117] 본원에서 설명된 나노구조물을 형성하는데 적절한 물질의 선택은 본 발명의 구현예를 유리하게 실시하기 위해 본원에서 제공된 가이드라인을 고려하면, 당업자에 의해 명백하고 쉽게 재현될 수 있을 것이다. 일부 구현예에서, 본 발명의 구현예의 나노구조물은 반도체 나노구조물이다. 반도체 나노구조물은 예를 들어, Ⅳ 족의 원소 반도체, 및 원소 주기율표의 Ⅱ, Ⅲ, Ⅳ, Ⅴ 및 Ⅵ 족 중 어느 2 이상의 원소의 다양한 조합으로 이루어질 수 있다.

[0118] 본원에서 사용된, 용어 "족(Group)"은 당업자에 의해 이해되는 것과 같은 일반적인 정의를 가진다. 예를 들어, Ⅲ 족 원소는 B, Al, Ga, In 및 Tl을 포함한다; Ⅳ 족 원소는 C, Si, Ge, Sn 및 Pb를 포함한다; Ⅴ 족 원소는 N, P, As, Sb 및 Bi를 포함한다; 그리고 Ⅵ 족 원소는 O, S, Se, Te 및 Po를 포함한다.

[0119] 일부 구현예에서, 나노구조물은 탄소 나노구조물, 예를 들어, 탄소 나노튜브이다.

[0120] 본 발명의 일부 구현예에서, 나노구조물은 "도펀트"로 알려진, 도너 원자로 도핑된 (예, 반도체) 물질로 이루어진다. 본 구현예는 n-형(격자 구조 격자 구조를 완성하는 것을 초과하는 전자) 및 p-형(격자 구조를 완성하는 것 보다 부족한 전자) 도핑 모두에 영향을 주는 도핑을 고려한다. n-형 물질의 여분의 전자 또는 p-형물질에 남겨진 홀(전자의 부족)은 각각 음 및 양 전하 캐리어의 역할을 한다. p-형 도펀트 및 n-형 도펀트로 적절한 도너 원자는 당업계에 알려져 있다.

[0121] 예를 들어, 나노구조물은 예를 들어, p-형 반도체 나노구조물을 제공하기 위한 B(전형적으로, 그러나 반드시 그런 것은 아니나, 디보란), Ga 또는 Al, 또는 n-형 반도체 나노구조물을 제공하기 위한 P(전형적으로, 그러나 반드시 그런 것은 아니나, 포스핀), As 또는 Sb로 도핑된 실리콘으로부터 만들어질 수 있다.

[0122] 일부 구현예에서, 센싱 시스템은 예를 들어, 화학 증기 증착을 이용하여 기판 상에 성장하는 다수의 나노와이어 및/또는 나노튜브를 포함한다. 선택적으로, 나노와이어 및/또는 나노튜브가 얻어지면, 기판은 에칭되고(예, 포토리소그래피에 의해), 나노와이어 및/또는 나노튜브는 필요에 따라 센싱 구획 내에 배열된다. 대안적으로, 나노와이어는 레이저 보조 촉매 성장(LCG)을 이용하여 만들어질 수 있다. 본원에서 설명된 것과 같은, 나노구조물을 형성하는, 그리고 다수의 나노구조물의 어레이를 구축하는 방법을 고려한다.

[0123] 일부 구현예에서, 센싱 시스템은 다수의 나노구조물, 예를 들어, 1 제곱센티미터 당 2 내지 2000 나노구조물을 포함한다. 나노구조물은 본원에서 설명된 것과 같은 나노와이어, 본원에서 설명된 것과 같은 나노튜브, 및 그의 조합을 포함할 수 있다.

[0124] 예시적인 나노튜브 및 이를 제조하는 방법은 WO 2010/052704에 개시되어 있고, 이는 본원에 전체가 기재된 것과 같이 참조로서 포함된다.

[0125] 하기에 더욱 상세히 설명되는 임의의 다른(예, 반도체) 나노구조물 또한 고려된다.

[0126] 센싱 시스템(100)은 선택적으로 바람직하게 링커(104)를 통해, 나노구조물(102)에 공유결합으로 부착된 하이드로겔(106)을 추가로 포함한다. 하이드로겔(106)은 분석물(예, 생분석물)(110)에 접촉시 나노구조물(102)이 나노구조물(102)의 전기적 특성의 검출 가능한 변화를 나타내도록 선택된다. 하이드로겔(106)은 다수(예, 2 이상)의 링커(104)를 통해 나노구조물(102)에 부착될 수 있다. 하이드로겔은 다수의 링커(104)를 통해 나노구조물(102)에 부착될 수 있다.

[0127] 하이드로겔(106)은 하기 보다 상세히 설명되는 바와 같이 분석물(110)에 선택적으로 상호작용하는 센싱 모이어티(108)에 연관된다. 센싱 모이어티(108)은 하기 보다 상세히 설명되는 바와 같이 나노구조물(102)에 부착된다.

[0128] "연관된(associated with)"은 하이드로겔(106) 및 센싱 모이어티(110)가 적어도 물리적 상호작용을 하여, 센싱 모이어티(108)가 하이드로겔(106) 내 및/또는 상에 통합되는 것을 의미한다. 센싱 모이어티(108)는 하이드로겔(106)의 표면에 흡착될 수 있고, 또는, 바람직하게는, 센싱 모이어티(108)는 하이드로겔(106)에 갇힌다(함침된다).

[0129] 분석물(110)과 상호작용시, 하이드로겔(106)은 변형을 나타내고, 이는 나노구조물(102)의 전기적 특성의 변화에 이르게 한다.

[0130] 예를 들어, 나노구조물(102)은 나노구조물(102)의 일부 영역 또는 나노구조물(102)의 전체 길이 상에 전자 또는 홀의 밀도의 변화를 나타낸다. 그 결과, 나노구조물(102)은 예를 들어, 전도성 또는 저항성의 변화를 나타낸다.

[0131] 변형은 이에 한정되는 것은 아니나, 부피 변화, 길이(예, 직경) 변화, 표면적 변화, 기판과의 접촉 면적 변화, 나노구조물(102)과의 접촉 면적 변화, 및 하이드로겔(106)의 형태 변화와 같은 변형 파라미터로 표현될 수 있다.

[0132] 변화된 파라미터는 전형적으로 센싱 모이어티(108) 및 분석물(110) 사이의 상호작용의 형태에 따른다.

[0133] 일부 구현예에서, 변형은 하이드로겔의 부피 변화를 포함한다. 분석물(110)과 상호작용시, 하이드로겔(106)은 예를 들어, 부피 증가(예, 팽창) 또는 부피 감소)예, 수축)을 나타낼 수 있다. 하이드로겔(106)의 부피 변화는 나노구조물(102)의 전기적 특성 변화를 유도한다.

[0134] 일부 구현예에서, 변형은 분자의 공간 분포 변화 및/또는 하이드로겔(106)의 변화를 포함한다.

[0135] 하이드로겔(106) 내 분자의 공간 분포 변화는 예를 들어, 하이드로겔(106)을 형성하는 분자 사이의 분자간 거리의 변화일 수 있다.

[0136] 이러한 변화는 예를 들어 하이드로겔(106) 내 분석물(110)의 축적이 원인이다. 예를 들어, 분석물(110)이 단백질(예, 항원) 또는 올리고뉴클레오티드와 같은 생체분자일 때, 센싱 모이어티(108)와의 결합에 의한 하이드로겔(106) 내 축적은 하이드로겔 분자 사이의 분자간 거리를 변화시킨다. 또 다른 예에서, 분석물(110)이 화학 반응이 일어나고 반응산물이 형성되도록 센싱 모이어티(108)와 상호작용할 때, 이러한 반응 산물의 존재가 하이드로겔 분자 내 분자간 거리의 변화를 유도한다. 나노구조물(102)의 표면에 근접한 하이드로겔 분자간 분자내 거리의 변화는 분원에서 설명된 바와 같이, 나노구조물(102)의 전기적 특성의 변화를 야기한다.

[0137] 택일적으로, 또는 추가로, 하이드로겔(106) 내 분자의 공간 분포의 변화는, 예를 들어, 하이드로겔(106)을 형성하는 분자 이외의 분자의 농도 변화일 수 있다.

[0138] 예를 들어, 분석물(110)의 하이드로겔(106)에의 확산은 센싱 모이어티(108) 및 분석물(110) 간 상호작용시 형성되는 반응 산물에 관련될 수 있고, 이러한 반응 산물의 형성은 반응 산물의 증가된 농도를 야기한다. 이러한 나노구조물(102)의 표면에 근접한 상기 반응 산물의 농도 변화는 나노구조물(102)의 전기적 특성 변화를 유도한다.

[0139] 이러한 반응 산물이 하전된 종(예, 산, 염기, 양이온, 음이온)인 경우, 이러한 분자의 농도 변화는 또한 하이드로겔(106) 내 전하 분포의 변화를 야기한다.

[0140] 하이드로겔(106) 내 분자의 전하 분포의 변화는, 예를 들어, 하이드로겔의 pH 변화, 즉, 하이드로겔 내 양성자 분자의 농도 변화일 수 있다. 하이드로겔(106)의 pH 변화는 분석물(110) 및 센싱 모이어티(108) 간 상호작용(예를 들어, 산 형성을 야기하는 화학 반응) 또는 분석물(110) 그 자체가 산성 또는 알칼리성 모이어티를 포함할 때 발생할 수 있다.

[0141] 하이드로겔(106) 내 분자의 전하 분포의 변화는 택일적으로, 또는 추가로, 하이드로겔(106) 내 전하 종의 농도 변화를 야기한다. 이러한 전하 종의 농도 변화는 하전된 종 자체를 포함하는 분석물(110) 및/또는 분석물(110) 및 센싱 모이어티(108) 간 상호작용으로부터 발생된 전하 종의 형성으로 인해 발생될 수 있다.

[0142] 분석물(110)과 상호작용시 하이드로겔(106) 내 분자 및/또는 전하의 공간 분포의 변화는 그 사이의 임의의 중간 값 및 부분범위를 포함하여, 약 5% 내지 약 80% 또는 약 5% 내지 약 50%일 수 있다.

[0143] 일부 구현예에서, 하이드로겔(106)은 하이드로겔 나노입자의 형태이다.

[0144] 도 1b는 다수의 나노구조물을 포함하는 시스템(100)의 구현예를 나타낸다. 보 발명의 일부 구현예에 따르면, 센싱 시스템(100)은 도 1b에 나타낸 바와 같이, 어레이에 배열된, 바람직하게는 서로 평행한 다수의 나노구조물(102)을 포함한다.

[0145] 하이드로겔(106)은 다수의 링커(104)를 통해 다수의 나노구조물(102)에 부착될 수 있다. 하이드로겔(106)은 도 1b에 예시된 바와 같이 하나의 링커(104)를 통해 또는 다수의 링커(104)를 통해 각각의 나노구조물에 부착될 수 있다. 일부 구현예에서, 하이드로겔(106)은 나노구조물(102)의 어레이 상의 막을 형성하고, 이는 링커(104)를 통해 다수의 나노구조물에 부착된다.

[0146] 하이드로겔(106)이 하이드로겔 나노입자인 구현예에서, 하이드로겔 나노입자 또는 다수의 나노입자는 각각의 나노구조물에 공유결합으로 부착되거나, 또는 하이드로겔 나노입자는 둘 이상의 나노입자에 부착될 수 있다.

[0147] 다수의 나노구조물(102)이 이용되는 경우, 모든 나노구조물은 센싱 모이어티(108)와 관련된 동일한 하이드로겔에 공유결합으로 부착될 수 있다. 택일적으로, 도 1B에 설명된 바와 같이, 나노구조물(102)의 하나의 부분은 센싱 모이어티(108)과 연관된 하이드로겔(106)에 부착되고, 나노구조물(102)의 적어도 하나의 다른 부분은 센싱 모이어티(108)와 다른 모이어티(118)와 연관된 하이드로겔(106)에 부착될 수 있다. 모이어티(118)는 센싱 모이어티(108)과는 다르고 선택적으로 다른 분석물과 상호작용하여, 따라서 다수의 분석물의 검출을 연속적으로 또는 동시에 가능하게 하는 센싱 모이어티일 수 있다. 택일적으로, 모이어티(118)는 하기 더욱 상세히 설명되는 바와 같이(실시예 4 참조), 생리학적 환경 내 센싱 시스템(100)의 자가-검정에 사용되는, 본원에서 설명되는 바와 같은, 비-센싱 모이어티이다.

[0148] 시스템(100) 내 나노구조물(들)(102)의 특성의 변화(도 1a 및 1b)는 통신선(114)를 통해 나노구조물(102)와 통신하는 검출기(112)에 의해 검출될 수 있다. 다수의 나노구조물이 이용되는 경우, 각각의 나노구조물은 바람직하게는 개별 통신 채널을 통해 검출기(112)와 통신한다.

[0149] 검출기(112)는 전기(예, 반도체) 특성의 검출을 가능하게 하는 임의의 형태일 수 있다.

[0150] 예를 들어, 검출기(112)는 전기적 특성의 변화에 상응하는 전기적 척도(electrical measure)를 측정하기 위해 구축될 수 있다. 전기적 척도는, 예를 들어, 전압, 전류, 전도성, 저항성, 임피던스, 인덕턴스, 전하, 등일 수 있다.

[0151] 검출기는 전형적으로 전력원 및 전압계 또는 전류계를 포함한다. 일부 구현예에서, 10,000 nS 미만의 전도도 변화가 검출될 수 있고, 일부 구현예에서, 1,000 nS 미만의 전도도 변화가 검출될 수 있고, 일부 구현예에서, 100 nS 미만의 전도도 변화가 검출될 수 있고, 일부 구현예에서, 10 nS 미만의 전도도 변화가 검출될 수 있고, 일부 구현예에서, 1 nS 미만의 전도도 변화가 검출될 수 있다.

[0152] 예를 들어, 분석물(110)과 센싱 모이어티(108) 간 상호작용이 하이드로겔(106)의 파라미터 변화에 영향을 미치고, 이러한 파라미터의 변화가 나노구조물(102)의 전자 또는 홀 밀도의 변화에 영향을 미치는 경우, 검출기(112)는 나노구조물(102)에 대해 전압을 적용하고, 나노구조물(102)을 통한 전류를 측정하기 위하여 구성될 수 있다. 본 발명의 일부 구현예에서, 나노구조물(102)은 소스 전극 및 드레인 전극(나타내지 않음, 도 1c 참조)과 접촉된다. 이러한 구현예에서, 검출기(112)는 선택적으로 그리고 바람직하게 소스 전극 및 드레인 전극 간 소스-드레인 전압을 적용하고 소스-드레인 전류의 변화를 측정하도록 구성된다. 본 발명의 일부 구현예에서, 나노구조물(102)은 나노구조물(102)이 이에 한정되는 것은 아니나, 전계 효과 트랜지스터(FET)와 같은, 트랜지스터를 형성하도록, 소스 전극, 드레인 전극 및 게이트 전극과 접촉된다. 이러한 구현예에서, 검출기(112)는 선택적으로 그리고 바람직하게 소스 전극 및 드레인 전극 간 소스-드레인 전압 및 또한 선택적으로 게이트 전극에 게이트 전극을 적용하고, 소스-드레인 전류의 변화를 측정하도록 구성된다.

[0153] 도 1c는 나노구조물(102)이 트랜지스터(120)(예, FET)를 형성하는 구현예에서 나노구조물(102)의 도식적인 설명이다. 트랜지스터(120)은 나노구조물(102)이 채널의 역할을 하는, 소스 전극(122), 드레인 전극(124) 및 게이트 전극(126)을 포함한다. 게이트 전압은 게이트 전극(126)을 통해 채널 나노구조물(102)에 적용된다. 게이트 전극(126)은 선택적으로 그리고 바람직하게, 반드시 그러한 것은 아니나, 나노구조물(102)로 부터 갭(128)에 의해 이격된다. 일부 구현예에서, 게이트 전극(126)의 전압이 0인 경우, 나노구조물(102)은 임의의 자유 전하 캐리어를 포함하지 않고 필수적으로 절연체이다. 게이트 전압이 증가할 때, 그에 의해 유발된 전계가 소스 전극(122) 및 드레인 전극(124)로부터 전자(또는 더욱 일반적으로, 전하 캐리어)를 끌어당기고, 나노구조물(102)은 전도된다. 일부 구현예에서, 게이트 전압이 적용되지 않고 전하 캐리어 밀도 내 변화는 오로지 센싱 모이어티(108) 및 분석물(110) 간 상호작용에 의해 영향을 받는다.

[0154] 나노구조물의 전기적 특성이 분석물을 함유하는 샘플과의 상호작용에 반응하여 변화할 때, 검출가능한 신호가 생성될 수 있음을 알 수 있다. 예를 들어, 채널의 전기적 특성의 변화는 트랜지스터의 게이트 전압에 대한 특징적인 반응의 변화(예, 게이트 전압의 함수로서 소스-드레인 전류)를 유도할 수 있고, 이러한 변화는 검출되고 분석될 수 있다.

[0155] 나노구조물(102)은 기판(116) 상에 증착되거나, 또는 부분적으로 또는 전체로서 침지될 수 있다(도 1b에 나타냄).

[0156] 기판은, 예를 들어, 탄성 고분자 기판일 수 있다. 적절한 탄성 고분자 기판 물질은 일반적으로 수행될 제조 공정(소프트 리소그래피, 스테레오 리소그래피 및 3차원 제트 인쇄, 등) 및 운영에 존재하는 조건과의 적합성에 근거하여 선택된다. 이러한 조건은 예를 들어, pH, 압력(예, 기판이 미세채널을 특징으로 하는 경우), 온도, 이온 농도, 등의 극단을 포함할 수 있다. 게다가, 탄성 고분자 기판 물질은 또한 시스템에 의해 수행될 분석 또는 합성의 중요한 요소에 대한 불활성에 대해 선택된다. 탄성 고분자 기판 물질은 또한 적절한 물질로 코팅될 수 있다.

[0157] 탄성 고분자의 대표적인 예는, 제한 없이, 폴리디메틸실록산(PDMS), 폴리이소프렌, 폴리부타디엔, 폴리클로로프렌, 폴리이소부틸렌, 폴리(스티렌-부타디엔-스티렌), 폴리우레탄 및 실리콘을 포함한다.

[0158] 하이드로겔(예, 도 1a 및 1b에 나타낸 하이드로겔(106)), 링커(예, 도 1a 및 1b에 나타낸 링커(104)), 센싱 모이어티(예, 도 1a 및 도 1b에 나타낸 센싱 모이어티(108) 및/또는 도 1b에 나타낸 센싱 모이어티(118)), 분석물(예, 도 1a 및 1b에 나타낸 분석물(110)의 다양한 구현예 및 그 간의 상호작용, 및 본 구현예의 센싱 시스템의 선택적인 추가 요소는 하기에서 제공된다.

[0159] ***하이드로겔 및 링커:***

[0160] 본원 및 당업계에서, 용어 "하이드로겔"은 적어도 20%, 전형적으로 적어도 50% 또는 적어도 80%, 및 약 99.99%

(질량비)까지의 물을 포함하는 3차원 섬유 네트워크를 말한다. 하이드로겔은 대부분 물인 물질로 간주될 수 있으나, 액체 분산 매질 내에서 자연 및/또는 합성 고분자 사슬로 구성된, 3차원 가교 고체-유사 네트워크로 인해 고체 또는 반-고체와 같이 행동한다. 본 발명의 일부 구현예에 따르면, 하이드로겔은 그것을 제조하는데 사용되는 전구체에 따라 다양한 길이 및 화학 조성의 고분자 사슬을 함유할 수 있다. 고분자 사슬은 화학 결합(공유, 수소 및 이온/복합체(complex)/금속 결합, 전형적으로 공유 결합)에 의해 연결(가교)되는, 모노머, 올리고머, 블록-고분자 단위로 구성될 수 있다. 네트워크-형성 물질은 세그먼트 사이의 상호접속(가교)로 확장되고 연장된 구조물을 형성하는 또 다른 작은 응집 분자, 입자 또는 고분자를 포함한다. 가교는 네트워크 세그먼트 간 공유 결합의 형성, 배위, 정전기, 소수성 또는 쌍극자-쌍극자 상호작용 또는 사슬 얽힘의 형태일 수 있다. 본 구현예의 내용에서, 고분자 사슬은 바람직하게는 자연에서 친수성이다.

[0161] 하이드로겔은, 본 발명의 구현예에 따라, 생물학적 기원이거나 합성적으로 제조될 수 있다.

[0162] 본 발명의 일부 구현예에 따르면, 하이드로겔은 생체적합하고, 생물학적 모이어티가 그에 함침되거나 축적될 때, 생물학적 모이어티의 활성이 유지되도록, 즉, 생물학적 모이어티의 활성의 변화가 생리학적 매질 내 생물학적 모이어티의 활성과 비교할 때, 30% 이하 또는 20% 이하 또는 10% 이하이다. 생물학적 모이어티는 센싱 모이어티(108) 또는 분석물(110)일 수 있다.

[0163] 본 구현예에 따른 하이드로겔(106)을 형성하는데 사용가능한 예시적인 고분자 또는 공중합체는 폴리아크릴레이트, 폴리메타크릴레이트, 폴리아크릴아미드, 폴리메타아크릴아미드, 폴리비닐피롤리돈 및 이의 임의의 공중합체를 포함한다. 다른 예들은 가교기로 기능화되거나, 적합한 가교제와 결합되어 사용가능한, 폴리에테르, 폴리우레탄 및 폴리(에틸렌 글리콜)을 포함한다.

[0164] 일부 특이적인, 비-제한적 예들은 폴리(2-비닐피리딘), 폴리(아크릴산), 폴리(메타크릴산), 폴리(N-이소프로필아크릴아미드), 폴리(N,N'-메틸렌비스아크릴아미드), 폴리(N-(N-프로필)아크릴아미드), 폴리(메타사이클릭산), 폴리(2-하이드록시아크릴아미드), 폴리(에틸렌 글리콜)아크릴레이트, 폴리(에틸렌 글리콜)메타크릴레이트 및 덱스트린, 알지네이트, 아가로오스 등과 같은 다당류, 및 이의 임의의 공중합체:를 포함한다.

[0165] 이러한 고분자 사슬을 형성하는 하이드로겔 전구체는 이의 임의의 조합을 포함하여 고려된다.

[0166] 하이드로겔은 전형적으로 둘, 셋 또는 그 이상의 중합가능한 기를 가지는 하이드로겔 전구체 또는 하이드로겔-형성제로 통칭되는 디- 또는 트리- 또는 다-기능 모노머, 올리고머 또는 고분자로, 또는 그의 존재 하에 형성된다. 하나 이상의 중합가능한 기의 존재는 이러한 전구체를 가교가능하게 만들고, 3차원 네트워크의 형성을 가능하게 한다.

[0167] 예시적인 가교가능한 모노머는, 제한 없이, 그 중 하나가 가교가능한 작용기로 간주될 수 있는, 둘 또는 셋 중합가능한 기능성을 가진, 디- 및 트리아크릴레이트 모노머 족을 포함한다. 예시적인 디아크릴레이트 모노머는, 제한 없이, 메틸렌 디아크릴레이트 및 폴리(에틸렌 글리콜)$_n$ 디메타크릴레이트(nEGDMA)의 족을 포함한다. 예시적인 트리아크릴레이트 모노머는, 제한 없이, 트리메틸올프로판 트리아크릴레이트, 펜타에리스리톨 트라아크릴레이트, 트리스(2-하이드록시에틸) 이소시아누레이트 트리아크릴레이트, 이소시아누르산 트리스(2-아크릴오일옥시에틸)에스터, 에톡실화 트리메틸올프로판 트리아크릴레이트, 펜타에리스리틸 트리아크릴레이트 및 글리세롤 트리아크릴레이트, 포스피닐이다인트리스(옥시에틸렌) 트리아크릴레이트(phosphinylidynetris(oxyethylene) triacrylate)을 포함한다.

[0168] 하이드로겔은 연질(soft), 부서지기 쉬운(brittle), 약한 것에서부터 단단한(weak to hard), 탄성 및 거친 물질에 이르는 물리적 형태를 취할 수 있다. 이러한 용어들이 당해 기술 분야에 알려져 있는 바와 같이, 연질 하이드로겔은 탄성 및 점탄성 파라미터를 포함하는 유동학적 파라미터로 특징지어질 수 있는 반면, 단단한 하이드로겔은 인장 강도 파라미터, 탄성, 저장 및 손실 모듈에 의해 적절히 특징지어진다.

[0169] 하이드로겔의 연성/경도는 그 중에서도 고분자 사슬의 화학 조성, "가교도"(사슬 간 상호연결 수), 수성 매질 함량 및 조성, 및 온도에 의해 결정된다.

[0170] 하이드로겔은, 본 발명의 일부 구현예에 따라, 주 가교 네트워크에 화학적으로 연결되지 않았으나 오히려 그에 기계적으로 뒤얽히고/거나 침지된 거대분자 고분자 및/또는 섬유 요소를 함유할 수 있다. 이러한 거대분자 섬유 요소는 엮이거나(예를 들어, 메쉬 구조에서와 같이), 엮이지 않을 수 있고, 일부 구현예에서, 하이드로겔의 섬유 네트워크의 보강제의 역할을 할 수 있다. 이러한 거대분자의 비-제한적인 예는 폴리카프로락톤, 젤라틴, 젤라틴 메타크릴레이트, 알지네이트, 알지네이트 메타크릴레이트, 키토산, 키토산 메타크릴레이트, 글리콜

키토산, 글리콜 키토산 메타크릴레이트, 히알루론산(HA), HA 메타크릴레이트 및 다른 비가교 자연 또는 합성 고분자 사슬 등을 포함한다. 본 발명의 임의의 구현예의 일부에 따르면, 이러한 비-가교 첨가제의 양은 적고, 전형적으로 하이드로겔-형성 전구체 용액의 1ml 내 100mg를 초과하지 않는다.

[0171] 일부 구현예에서, 하이드로겔은 다공성이고, 일부 구현예에서, 하이드로겔 내 기공의 적어도 일부가 나노스케일 범위에서 평균 부피를 가지는 나노기공이다.

[0172] 본원에서 설명된 임의의 구현예의 일부에서, 하이드로겔은 하이드로겔 및 나노구조물의 표면 상의 적합한 반응성기 사이에 형성된 공유 결합에 의해 나노구조물의 표면에 공유결합으로 직접적으로 또는 링커를 통해 부착된다.

[0173] 나노구조물의 표면 상의 반응성기는 내재적이거나 적절한 처리에 의해 발생될 수 있다. 일부 구현예에서, 나노구조물이 SiNW 또는 실리콘 나노튜브인 경우, 자유 수산기가 나노구조물의 표면에 내재적으로 존재하며, 그에 기능 모이어티를 부착시키기 위해 활용될 수 있다.

[0174] 택일적으로, 본원에서 설명된 나노구조물은 우선 표면 반응성기를 발생시키기 위해 표면-변경된다. 이러한 표면 변경은 예를 들어, 나노구조물 상의 내재적인 기능기에 이러한 내재적 기능기와의 결합을 형성할 수 있는 반응성 기를 그의 하나의 말단에 포함하고 그의 또 다른 하나의 말단에 하이드로겔에 공유결합으로 부착할 수 있는 반응성기를 포함하는 이기능성 링커 분자를 부착시키는 것에 의해 수행될 수 있다.

[0175] 일부 구현예에서, 하이드로겔은 본원에서 설명된 바와 같은, 이기능성 링커를 통해 나노구조물에 부착될 수 있다.

[0176] 이러한 링커의 예는 실릴이 하이드로겔에 공유결합으로 부착될 수 있는 반응성기로 종결되는 -Si-O-Si 결합 및 1, 2 또는 3 탄화수소기(예, 알킬, 알킬렌, 사이클로알킬, 아릴)을 형성하는 실리콘 나노구조물 표면 상의 내재적인 수산기와 상호작용하도록 하는 1, 2 또는 3-리빙기(living groups)를 포함하는 실릴로부터 유래된다.

[0177] 택일적으로, 링커는 하이드로겔에 공유결합으로 부착될 수 있는 반응성기로 종결되는 -Si-O-Si 결합 및 1, 2 또는 3 탄화수소기(예, 알킬, 알킬렌, 사이클로알킬, 아릴)을 형성하는 실리콘 나노구조물 표면 상의 내재적인 수산기와 상호작용하도록 하는 1, 2 또는 3 OR' 기를 포함하는 오쏘실리케이트로부터 유래될 수 있다.

[0178] 예시적인 구현예에서, 반응성기는 링커(연결 모이어티)가 하이드로겔의 일부를 형성하도록, 적어도 하나의 하이드로겔 전구체의 하나 이상의 중합가능한 기와 화학적으로 호환가능한 중합가능한 기이다.

[0179] 예를 들어, 하이드로겔이 본원에서 설명된 바와 같이 폴리아크릴레이트 사슬로 구성되고, 디-아크릴레이트 및/또는 트리-아크릴레이트 전구체로 형성되는 경우, 적절한 링커는 적어도 하나가 아크릴레이트기로 종결되는, 하나 이상의 탄화수소 사슬을 포함하는 실릴 또는 오쏘실리케이트로부터 유래된다. 아크릴레이트기는 하이드로겔 전구체의 아크릴레이트기를 따라 중합/가교하여, 나노구조물의 표면에 하이드로겔을 공유결합으로 부착한다.

[0180] 일부 구현예에서, 링커는 임의의 길이일 수 있는, 탄화수소 사슬을 포함한다. 예를 들어, 탄화수소 사슬은 그 사이의 임의의 중간값 및 부분범위를 포함하여, 1 내지 10^6, 또는 1 내지 10^3, 또는 1 내지 100, 또는 1 내지 50, 또는 1 내지 20, 또는 1 내지 10의 탄소 원자 길이일 수 있다.

[0181] 예시적인 구현예에서, 링커는 아크릴레이트기로 종결되는 알킬을 포함하는 할로실릴알킬(예, 트리클로로실릴알킬)로부터 유래한다.

[0182] 예시적인 구현예에서, 링커는 아크릴레이트기로 종결되는 알킬을 포함하는 알콕시실릴알킬(예, 트리알콕시실릴알킬)로부터 유래한다.

[0183] 이러한 구현예의 일부에서, 알킬은 프로필이다. 다른 알킬, 예를 들어, 에틸, 부틸, 펜틸 및 헥실 및 보다 고급인 알킬 또한 고려된다.

[0184] *센싱 모이어티 및 분석물:*

[0185] 본 구현예에 따른 센싱 시스템은 분석물 및 분석물과 선택적으로 상호작용하는 센싱 모이어티 간 선택적(특이적) 상호작용에 따라 작동가능하다.

[0186] 본원에 걸쳐, 용어 "분석물"은 또한 "표적 분석물" 또는 "표적 분자"를 상호교환가능하게 지칭하며, 이에 한정되는 것은 아니나, 펩티드, 단백질, 뉴클레오티드, 올리고뉴클레오티드 및 폴리뉴클레오티드와 같은, 저분자 및

생체분자를 포함하는, 화학적 및 생물학적 종을 포함한다.

[0187] 일부 구현예에서, 샘플은 본원에서 설명된 바와 같이, 생물학적 샘플이고, 분석물은 본원에서 정의된 바와 같이 생물학적 시스템, 예를 들어, 개체의 생물학적 시스템에 존재하는 화학적 또는 생물학적 종인 생분석물이다.

[0188] 일부 구현예에서, 생분석물은 바이오마커이다.

[0189] 용어 "바이오마커"는 개체 내 질병 또는 장애의 존재 및/또는 심각성을 나타내는 화학적 또는 생물학적 종이다. 예시적인 바이오마커는 대사물질과 같은 저분자, 및 폴리뉴클레오티드 뿐만 아니라 항원, 호르몬, 수용체 및 임의의 다른 단백질과 같은 생체분자를 포함한다. 의학 조건의 존재 및/또는 심각성을 나타내는 임의의 다른 종도 고려된다.

[0190] 본원에서 설명된 바와 같은 센싱 시스템에 사용가능한 센싱 모이어티는 분석물과 선택적으로 상호작용하는 화학적 또는 생물학적 모이어티이다. 센싱 모이어티와 분석물 간 상호작용은 전형적으로 결합을 수반하고, 나아가 활성화 및/또는 화학 반응과 같은 화학적 상호작용을 수반할 수 있다.

[0191] "선택적으로 상호작용"은 센싱 모이어티가 다른 하나, 심지어 구조적으로 또는 기능적으로 유사한 종 보다 훨씬 높은 수준으로 분석물에 결합하는 것을 의미한다. 일부 구현예에서, 센싱 모이어티는 센싱 모이어티와 분석물의 결합 친화도를 1 mM 이하, 또는 100 nM 이하, 또는 10 nM 이하, 또는 1 nM 이하, 또는 10^{-10}M 이하, 또는 10^{-12}M 이하, 심지어 예를 들어 10^{-15}M 만큼 낮은 것보다 낮은 해리 상수, Kd로 특징지어 지도록 한다.

[0192] 센싱 모이어티와 분석물 간의 상호작용은 가역적이거나 비가역적일 수 있고, 바람직하게는 가역적이다.

[0193] 본원에서 설명된 임의의 구현예의 일부에서, 분석물 및 센싱 모이어티는 본원에서 정의된 바와 같은, 친화도 쌍을 형성한다.

[0194] 일부 구현예에서, 분석물은 본원에서 설명된 바와 같이 생분석물, 예를 들어, 바이오마커이고, 센싱 모이어티는 FDA(21 CFR 864.4020의 (ASRs) 참조)에 정의된 바와 같은, 분석물 특이적 시약이다.

[0195] 일부 구현예에서, 생분석물 및 센싱 모이어티는 10^{-5} M 미만, 또는 10^{-7} M 미만, 또는 10^{-8} M, 10^{-9} 또는 10-^{10} M 미만의 해리 상수, K_D로 특징지어지는 친화도 쌍을 형성한다.

[0196] 예시적인 친화도 쌍은 제한 없이, 효소-기질 쌍, 폴리펩티드-폴리펩티드 쌍(예, 호르몬과 수용체, 리간드와 수용체, 항체와 항원, 다중결합 단백질의 두 사슬), 폴리펩티드-저분자 쌍(예, 비오틴과 아비딘 또는 스트렙타비딘, 효소-기질), 이중 가닥을 형성하는 두 개의 폴리뉴클레오티드와 같은, 폴리뉴클레오티드와 그와 유사한 폴리뉴클레오티드(예, DNA-DNA, DNA-RNA, RNA-DNA), 폴리펩티드 및 DNA 또는 RNA로 구성된 복합체(예, 압타머), 폴리펩티드-금속 쌍(예, 단백질 킬레이트 및 금속 이온), 폴리펩티드 및 탄수화물(렙틴-탄수화물) 등을 포함한다.

[0197] 본 구현예의 내용에서, 친화도 쌍의 하나의 구성원은 분석물이고 다른 하나는 센싱 모이어티이다.

[0198] 일부 구현예에서, 센싱 모이어티는 효소이고 분석물은 효소의 기질이다.

[0199] 일부 구현예에서, 분석물은 대사물질이고 효소는 대사물질에 특이적인 산화환원효소(예, 산화효소 또는 환원효소)이다.

[0200] 일부 구현예에서, 대사물질은 글루코오스이고, 효소는 GOx 또는 GOX로 본원에서 축약된 글루코오스 산화효소이다.

[0201] 일부 구현예에서, 대사물질은 젖산이고, 효소는 젖산 산화효소이다.

[0202] 일부 구현예에서, 대사물질은 피루브산이고, 효소는 피루브산 산화효소이다.

[0203] 일부 구현예에서, 대사물질은 히포잔틴이고, 효소는 잔틴 산화효소이다;

[0204] 일부 구현예에서, 대사물질은 NAD(P)H이고, 효소는 NAD(P)H 산화효소이다;

[0205] 일부 구현예에서, 대사물질은 과산화물(O_2^-)이고, 효소는 과산화물 불균등화효소(dismutase)이다.

[0206] 일부 구현예에서, 대사물질은 알데하이드이고, 효소는 각각의 알데하이드 산화효소이다.

[0207] 추가적인 예는 베타-갈락토시다제, 알칼리 인산분해효소 및 베타-글루코로니다제와 같은 산화효소, 및 이의 각각의 기질을 포함한다.

[0208] 추가적인 예는 환원효소 및 탈수소효소와 같은 효소, 및 이의 각각의 기질을 포함한다.

[0209] 일부 구현예에서, 분석물은 단백질 바이오마커, 예를 들어, 수용체 또는 항원이고, 센싱 모이어티는 단백질의 리간드, 예를 들어, 각각 수용체 리간드 또는 항체이다.

[0210] 일부 구현예에서, 분석물은 항원이고, 센싱 모이어티는 항원에 대해 본원에서 정의된 바와 같은 높은 친화도를 가지는 항체 또는 그의 단편이다.

[0211] 예시적인 구현예에서, 항원은 심장 트로포닌 Ⅰ이고, 센싱 모이어티는 항-심장 트로포닌 Ⅰ이다. 임의의 다른 항원-항체 쌍도 고려된다.

[0212] *추가 요소:*

[0213] 본원에서 설명된 것과 같은 센싱 시스템(예, 센싱 시스템(100))은 다른 요소 또는 구획과 함께, 또는 다른 시스템으로 통합될 수 있다.

[0214] 본 발명의 일부 구현예의 일 측면에 따르면, 센싱 시스템은 본 구현예의 센싱 시스템을 포함하는 적어도 하나의 센싱 구획, 및 적어도 하나의 추가 구획을 포함하는 시스템에 통합될 수 있다.

[0215] 일부 구현예에서, 센싱 시스템(예, 센싱 시스템(100))은 미세유체 시스템에 통합된다.

[0216] 도 1d는 센싱 구획(12) 내 센싱 시스템(100)을 포함하는 시스템(300)의 도식적인 설명이다. 시스템(300)은 센싱 구획(12)와 (예, 유체) 통신하는 구획(20)을 포함한다. 시스템(300)은 그것들 사이에서 및/또는 센싱 구획(12)과 통신하는, 둘 이상의 구획(20)을 포함할 수 있다.

[0217] 일부 구현예에서, 시스템(300)은 미세유체 시스템이고, 구획은 그것들 사이에서 유체 통신한다.

[0218] 하나 이상의 구획(20)은 챔버일 수 있다.

[0219] 본원에서 사용된 용어 "챔버"는 유체(예, 샘플 용액, 시약 용액)을 함유하도록 구성된 밀폐되거나 개방된 인클로져를 지칭한다.

[0220] 일부 구현예에서, 구획(20)은 본원에서 설명된 것과 같은 챔버이고, 마이크로리터에서 밀리리터 범위의 유체의 양을 함유하도록 구성된다.

[0221] 일부 구현예에서, 구획(20)은 웰 형태의 챔버이다.

[0222] 구획(20)은 미세채널(22), 예를 들어, 센싱 시스템(100) 내의 나노구조물(102)가 증착된 기판(예, 도 1b에 나타낸 기판(116)) 내 미세채널에 의해 센싱 시스템과 유체 통신할 수 있다. 구획(20)은 미세채널의 표면 위 또는 미세채널의 표면 내에 위치할 수 있다. 다수의 구획이 이용될 때, 각각의 구획은 본원에서 설명된 임의의 구성을 독립적으로 적용할 수 있다.

[0223] 본원에서 사용된 용어 "미세채널"은 최대로 1 ㎜ 미만, 더욱 바람직하게는 500 ㎛ 미만, 보다 바람직하게 400 ㎛ 미만, 보다 바람직하게 300 ㎛ 미만, 보다 바람직하게 200 ㎛ 미만, 예를 들어, 100 ㎛ 또는 더 작은, 단면 크기를 가지는 유체 채널을 지칭한다.

[0224] 미세채널 및 구획(예, 센싱 구획(12) 및 구획(20)은 모두 필요에 따라, 나노구조물(센싱 시스템(100) 내 나노구조물(102)를 지지하는 동일한 기판일 수 있거나, 또는 다른 기판일 수 있는, 기판에 형성될 수 있다.

[0225] 일부 구현예에서, 미세유체 시스템(예, 시스템(300))은 샘플의 적어도 일부를 포함하도록 구성된 챔버 형태의 구획(20)을 포함한다. 즉, 샘플 또는 그의 일부가 구획(20)에 도입되고, 그 다음 센싱 시스템(100)을 포함하는 센싱 구획(12)에 도입된다(예, 미세채널에 의해). 이러한 구획은 또한 본원에서 샘플 구획 또는 샘플 챔버를 지칭한다.

[0226] 택일적으로 또는 추가로, 시스템(300)은 치료학적 활성제(약물)을 함유하도록 구성된 구획(20)(예, 챔버의 형태)를 포함한다. 일부 구현예에서, 구획(20)은 약물을 방출하도록 구성된다. 일부 구현예에서, 구획(20)은 분석물(110)을 센싱 시스템(100) 내 센싱 모이어티(108)와 접촉시킬 때 검출되는 전기적 특성의 변화에 대한 반응으로 제어가능하게 약물을 방출하도록 구성된다. 이러한 구획은 또한 본원에서 약물 구획 또는 약물 챔버를 지

칭한다.

[0227] 시스템(100)은 선택적으로 그리고 바람직하게 하나 이상의 센싱 구획(12)(설명의 명확성을 위해 도 1d에는 하나의 센싱 구획(12)만이 도시됨)을 포함한다. 임의의 구현예의 일부에서, 다수의 센싱 시스템(100)이 동일한 센싱 구획에 포함되고, 항상 그것들 중에서 유체 통신한다. 임의의 구현예의 일부에서, 센싱 시스템은 둘 이상의 센싱 구획에 포함되고, 각각의 센싱 구획에서, 다수의 나노구조물이 항상 그것들 중에서 유체 통신한다. 택일적으로, 구획(20)은 센싱 시스템(100)과 동일하거나 상이할 수 있는 센싱 시스템을 포함하는 추가의 센싱 구획일 수 있다.

[0228] 둘 이상의 센싱 시스템(100)이 포함되는 경우, 센싱 시스템은 센싱 모이어티 또는 하이드로겔 내 포함되는 모이어티의 타입 또는 나노구조물의 타입에 의해 서로 상이할 수 있다. 예를 들어, 하나의 센싱 시스템이 첫 번째 분석물을 검출하기 위한 센싱 모이어티를 포함할 수 있고, 하나의 센싱 시스템이 첫 번째 분석물과 상이한 두번째 분석물을 검출하기 위한 센싱 모이어티 등을 포함할 수 있다. 또 다른 예에서, 하나의 센싱 시스템은 센싱 모이어티를 포함하는 시스템(100)일 수 있고, 하나의 센싱 시스템은 유사한 센싱 시스템이나, 예를 들어 자가-검정을 위한, 본원에서 설명된 바와 같은, 비-센싱 모이어티를 포함하는 것일 수 있다. 예를 들어, 하나의 센싱 시스템은 센싱 모이어티(108)와 도 1b에 나타낸 나노구조물(102)를 포함할 수 있고, 하나의 센싱 시스템은 모이어티(118)과 도 1b에 나타낸 나노구조물(102)를 포함할 수 있다.

[0229] 센싱 구획(12) 및 구획(20)은 선택적으로 그리고 바람직하게 그 사이에 유체 통신을 제공하는 미세채널(22)를 통해 연결된다. 본 발명의 일부 구현예에서, 시스템(300)은 유체 통신을 확립하고 폐지하기 위한 분석가능한 밸브(24)를 포함한다. 하나 이상의 센싱 구획(12)이 있는 경우, 모든 센싱 구획은 선택적으로 그리고 바람직하게 각각의 다수의 미세채널을 통해 동일한 구획에 연결된다. 택일적으로, 시스템(300)은 적어도 두 개의 센싱 구획이 적어도 두 개의 상이한 구획을 통해 연결되는 하나 이상의 구획을 포함한다. 전형적으로, 그러나 반드시 그러한 것은 아니나, 미세채널(22)은 동일한 평면에 결합한다. 예를 들어, 구획(12), 미세채널(22) 및 구획(20)은 미세채널(22)이 기판에 걸쳐 동일한 평면에 결합하도록 기판 내에 모두 형성된다.

[0230] 미세채널(22)은 제한 없이, 소프트 리소그래피, 핫 엠보싱, 스테레오리소그래피, 3차원 제트 인쇄, 건조 에칭 및 사출 성형을 포함하는 당업계에 알려진 임의의 기술에 의해 기판(예, 도 1b에 나타낸 기판(116)) 내에 형성될 수 있다.

[0231] 본 발명의 일부 구현예에서, 센싱 구획, 미세채널 및 다른 구획은 동일한 기판 상에 형성되고, 본 발명의 일부 구현예에서, 센싱 구획은 미세채널 및 다른 구획과 상이한 기판 상에 형성된다. 상이한 기판이 사용되는 경우, 상이한 기판은 센싱 구획과 다른 구획 사이의 제어가능한 유체 통신을 유지하는 방식으로 연결되거나 분리될 수 있다. 예를 들어, 두 개의 분리된 기판 사이의 제어가능한 유체 통신은 도관에 의해 보장될 수 있다. 센싱 구획 및 다른 구획이 동일한 기판 상에 형성되는 경우, 그들은 기판에 대해 임의의 기하학적 관계로 배열될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 일부 구현예에서, 센싱 구획은 모든 다른 구획과 분리된 기판의 영역에 위치하고, 본 발명의 일부 구현예에서, 다른 구획은 센싱 구획을 적어도 일부 둘러싸도록 분포된 반면, 센싱 구획은 중앙에 있을 수 있다.

[0232] 시스템(300)은 바람직하게는 구획(들)(20)로부터 구획(12)으로의 유체의 흐름을 조절하기 위해 각각의 밸브(24)를 선택적으로 작동하도록 구성된 제어장치(30)를 포함한다.

[0233] 제어장치(30)는 일반적인 목적 컴퓨터 또는 전기회로망 전용일 수 있는, 데이터 처리장치(나타내지 않음)을 포함하거나 연관될 수 있다. 제어장치(30)는 바람직하게는 데이터 처리장치의 메모리 내에 저장될 수 있는 미리 결정된 센싱 프로토콜에 따라 자동적으로 밸브(24)를 작동시킨다.

[0234] 본 발명의 일부 구현예에서, 구획(12)은 유체가 구획(12)을 나갈 수 있는(예를 들어, 세척 작업에 따라) 유출 포트(36)를 포함한다. 유출 채널(38)은 구획(12)으로부터의 유체의 제거를 촉진하기 위해 포트(36)에 연결될 수 있다. 유체는 구획(12)으로의 유체의 흐름 시 구획(12) 내 발생하는 과압에 의해 포트(36)에서 채널(38)로 흐를 수 있다. 유체는 택일적으로 또는 추가적으로 당업계에 알려진 채널(38) 내 압력을 적용하여(예, 펌프를 사용하여, 나타내지 않음) 포트(36)를 통해 채널(38)로 흐를 수 있다.

[0235] 본 발명의 일부 구현예에서, 구획(20)은 예를 들어, 샘플 및/또는 약물을 도입하기 위한 유입 포트(나타내지 않음)을 포함한다.

[0236] ***예시적 구성:***

[0237] 일부 구현예에서, 센싱 시스템(100)은 생체내 사용을 위해 구성된다.

[0238] 일부 구현예에서, 시스템(300)은 생체내 사용을 위해 구성된다. 일부 구현예에서, 시스템은 생체내 사용을 위해 구성된 하나 이상의 센싱 구획(들)(12) 및 하나 이상의 약물 구획(들)(20)을 포함한다. 이러한 구현예의 일부에서, 하나 이상의 센싱 구획(12) 및 약물 구획(20)은 미세바늘 또는 다수의 미세바늘의 형태일 수 있다.

[0239] 생체내 사용에 적합한 임의의 구성이 고려된다.

[0240] 예시적인 구현예에서, 센싱 시스템(100) 또는 시스템(300)은 피부 패치로 구성된다.

[0241] 일부 구현예에서, 센싱 시스템(100) 또는 시스템(300)은 생체외 사용을 위해 구성된다. 예시적인 구현예에서, 센싱 시스템(100) 또는 시스템(300)은 본원에서 설명된 바와 같은, 랩온칩(lab-on-chip) 시스템으로 구성된다.

[0242] 본원에서 설명된 임의의 구현예의 일부에서, 센싱 시스템(예, 센싱 시스템(100))은 라벨링제(예, 발색단, 형광제, 인광제, 대조 작용제, 방사능제 등)이 없다.

[0243] 일부 구현예에서, 시스템(300)은 라벨링제가 없다.

[0244] ***제조:***

[0245] 본 발명의 구현예는 나아가 본원에서 설명된 바와 같은 센싱 시스템의 제조공정에 관한 것이다.

[0246] 일부 구현예에서, 본원에서 설명된 것과 같은 센싱 시스템은 하이드로겔 형성에 영향을 미치는 조건 하에서, 하이드로겔 전구체(하이드로겔 형성제, 또는 하이드로겔 형성제의 혼합물), 센싱 모이어티 및 개시제를 포함하는 반응 혼합물과, 그 표면 상의 중합가능한 기로 특징지어지는 나노구조물을 접촉시켜 제조된다. 반응 혼합물은 전형적으로 하이드로겔 전구체, 센싱 모이어티 및 개시제를 포함하는 수용액이다.

[0247] 일부 구현예에서, 공정은 접촉 이전에, 나노구조물의 표면 상에 중합가능한 기를 발생시키는 것을 추가로 포함한다. 표면의 중합가능한 기는 링커와 관련한 구현예의 내용에서, 본원에서 설명된 것과 같은, 나노구조물 표면 상의 내재적인 기능기와 중합가능한 기 사이의 공유 결합을 형성하기 위한 반응성기를 포함하는 이기능성 시약을 이용하여 발생될 수 있다.

[0248] 일부 구현예에서, 접촉은 나노구조물 표면 상의 하이드로겔 전구체 용액을 증착시켜 행해진다. 증착은 예를 들어, 스핀 코팅에 의해 행해질 수 있다. 임의의 다른 증착 방법이 고려된다.

[0249] 일부 구현예에서, 하이드로겔 형성에 영향을 미치는 조건은 예를 들어, 하이드로겔 전구체의 중합을 개시하는 촉매를 포함한다. 적절한 촉매는 중합가능한 및/또는 가교가능한 기의 본질에 따라 선택될 수 있다. 예를 들어, 아크릴레이트기와 같은, 자유 라디칼 중합에 의해 중합되는 중합가능한 기의 경우, 자유 라디칼 개시제가 선택적으로 공촉매와 함께 사용된다. 양이온성 중합을 통해 중합되는 중합가능한 기의 경우, 양이온성 개시제가 사용된다. 적절한 촉매는 당업자에게 잘 알려져 있다.

[0250] 일부 구현예에서, 하이드로겔 형성에 영향을 미치는 조건은 전자기 방사선, 예를 들어, UV 방사선에의 노출을 포함한다. 택일적으로 또는 추가로, 조건은 열 에너지에의 노출을 포함한다.

[0251] *센싱 방법:*

[0252] 본원에서 설명된 임의의 구현예의 일부의 일 측면에 따르면, 표적 분자를 검출하는 방법이 제공된다. 본원 및 당업계에서 사용되는 바와 같이, "검출"은 표적 분자(및 본원에서 설명된 것과 같은 분석물)의 존재 및/또는 양을 결정하는 것을 포함한다. 검출은 연장된 시간 동안 연속적으로 또는 간헐적으로 수행된다면, 표적 분자의 존재 및/또는 양을 모니터하기 위해 사용된다.

[0253] 본원에서 설명된 것과 같은 임의의 하나의 센싱 시스템은 본원에서 설명된 바와 같은, 시스템과 표적 분자를 함유하는 샘플을 접촉시킬 때 표적 분자를 검출하는데 사용될 수 있다.

[0254] 센싱 시스템이 본원에서 설명된 것과 같은 미세유체 시스템의 일부를 형성하는 경우, 접촉은 샘플 구획과 샘플을 접촉(예, 흐름, 주입 등에 의한 도입)에 의해 행해질 수 있다. 그 다음 센싱은 각각의 샘플 구획 및 센싱 구획 사이의 유체 통신을 조절하여 행해질 수 있다.

[0255] 둘 이상의 나노구조물이 이용되는 경우(동일하거나 상이한 센싱 시스템 또는 구획 내), 센싱은 샘플을 모든 나노구조물 또는 모든 센싱 시스템과 동시에 접촉시켜 행해질 수 있다. 접촉이 연속적으로 행해지는 경우, 하나 이상의 센싱 구획의 세척은 연속적인 센싱 사이에 행해질 수 있다.

[0256] 일부 구현예에서, 시스템은 세척 유체(예, 세척용액)을 포함하는 구획(예, 챔버)를 추가로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 세척용액은 하이드로겔을 "정상화"하기 위하여, 즉, 분석물과 센싱 모이어티 또는 샘플 내 존재하는 임의의 다른 요소 사이의 상호작용시 발생하는 분석물 분자 또는 화합물을 제거하기 위해 사용된다.

[0257] 일부 구현예에서, 접촉은 샘플이 센싱 시스템과 연속적으로 접촉하도록, 연속적으로 행해지고, 샘플 내 분석물의 존재 및/또는 양 또는 수준은 연속적으로 모니터링된다.

[0258] 분석물, 선택적으로 생리 용액(예, 생리 매질)를 포함하는 용액이 센싱 시스템과 접촉되는 경우(본원에서 설명된 바와 같이 직접적으로 또는 샘플 구획을 통해), 센싱 시스템에 의해 발생된 신호는 샘플 내 분석물의 존재 및/또는 수준을 나타낸다.

[0259] 다양한 농도의 다양한 분석물에 대한 이러한 방법에 의해 발생된 신호의 참조 데이터는 하기 보다 상세히 논의되는 바와 같이, 분석물의 수준을 모니터링하고 분석하여, 예를 들어, 비정상적인 조건 또는 그의 향상을 결정하기 위해, 보다 복잡한 샘플로부터 얻은 처리 데이터에 사용될 수 있다.

[0260] 일부 구현예에서, 샘플은 센싱 시스템과 그 자체가 접촉한다.

[0261] 택일적으로, 샘플은 우선 예를 들어, 샘플 구획에서 처리되고, 그 다음 센싱 시스템과 접촉한다.

[0262] 예시적인 구현예에서, 세포는 샘플 구획(예, 챔버)로 도입되고, 배양 조건에 놓이게 된다. 예를 들어, 샘플 구획 내 하나의 챔버에 저장된 배양 배지는 세포를 함유하는 챔버와 유체적으로 통신한다. 그 후, 배양된 세포는 선택적으로, 생존가능한 세포의 수 및/또는 세포의 증식률을 결정하기 위한, 생존능 분석에 놓이게 된다. 예를 들어, 챔버 내 배양된 세포의 일부는 생존능 분석 또는 증식 분석을 위한 조건을 포함하는, 또 다른 하나의 챔버와 유체적으로 통신할 수 있다. 택일적으로 또는 추가로, 배양된 세포의 일부는 또 다른 하나의 처리, 예를 들어, 치료법 또는 치료제(예, 약제 또는 임의의 다른 처리)에 접촉하는 것에 놓이게 될 수 있고, 약제 또는 처리의 존재 하 배양될 수 있다. 더욱 택일적으로, 세포는 우선 배양되고, 그 다음 약제 또는 처리를 포함하는 챔버에 흘러가 약제 또는 다른 처리에 놓이게 된다. 택일적으로, 세포는 또 다른 하나의 챔버로 흘러갈 수 있고, 약제 또는 처리를 포함하는 용액은 상이한 챔버로 도입되고 세포와 같이 동일한 챔버로 흘러갈 수 있다.

[0263] 방법에 대해 본원에서 설명된 임의의 하나의 구현예의 일부에서, 챔버가 본원에서 설명된 바와 같이 센싱 구획과 유체적으로 통신한 후, 샘플 구획의 하나 이상의 챔버에 존재하는, 하나 이상의 세척용액이 센싱 구획과 유체적으로 통신한다.

[0264] *샘플:*

[0265] 본원에서 설명된 바와 같은 임의의 하나의 센싱 시스템과 접촉한 샘플은, 예를 들어, 분석물을 포함하는 용액, 또는 택일적으로, 분석물을 생성하는 물질을 포함하는 용액일 수 있다.

[0266] 택일적으로, 샘플은 더 복잡하고, 예를 들어, 세포, 생물학적 샘플, 세포를 포함하는 생물학적 샘플, 추가 제제, 시약, 매질 등을 추가로 포함하는 각각의 것을 포함한다.

[0267] 본원에서 설명된 임의의 구현예의 일부에서, 샘플은 세포를 포함하고, 방법은 세포 내 분석물의 존재 및/또는 양을 결정하기 위해 사용될 수 있다.

[0268] 분석물이 대사물질인 경우, 방법은 세포의 대사 활성을 결정, 모니터링 및/또는 분석하기 위해 사용될 수 있다.

[0269] 본원에서 사용된 "세포"는 상기 대사 활성을 측정할 수 있는 원핵 또는 진핵 세포를 지칭한다. 세포는 박테리아, 효모, 식물, 곤충 또는 포유류 세포일 수 있다. 특정한 구현예에 따르면, 세포는 인간 세포이다. 세포가 단일 세포를 지칭할 수 있으나, 또한 다수의 세포를 지칭할 수 있다고 이해될 것이다. 세포는 분리된 세포(조직 구조가 없는) 또는 조직 또는 조직 단편 내 세포일 수 있다. 특정한 구현예에 따르면, 세포가 PBMC인 경우, 분석은 10^3-10^{10} 상에서 행해진다. 특정한 구현예에 따르면, 세포의 수는 10^6-10^7이다.

[0270] 세포는 분화된 세포, 비-분화된 세포(예, 줄기세포) 또는 역분화된 세포일 수 있다.

[0271] 하나의 구현예에 따르면, 세포는 면역계의 세포, 즉 백혈구세포(즉, 백혈구)이다. 예는 신경망, 에오신호성, 호염기성, 림프구(T 세포 또는 B 세포), 단핵구, 대식세포 및 수지상 세포를 포함한다.

[0272] 또 다른 하나의 구현예에 따르면, 세포는 암세포와 같이 임의의 조직의 병원성 또는 질병에 걸린 세포이다. 본 가르침에 따라 검출될 수 있는 다른 질병들 및 의학적 조건들은 하기에 제공된다.

[0273] 본 가르침에 따라 분석될 수 있는 다른 세포들은, 이에 한정되는 것은 아니나, 미발달 세포(IVF 자격과 같은), 적혈구, 혈소판, 세균 감염 세포, 균류 감염 세포 및 바이러스 감염 세포를 포함한다.

[0274] 따라서, 세포는 특정한 세포의 고도로 정제된 부분 집합, 즉, 동형유전자(homogenic) 세포 집단(예, >80% 순도), 예, T 세포, 또는 말초 혈액 백혈구(PBL) 또는 단핵구 세포와 같은 다양한 타입의 면역세포를 포함하는 이형유전자(heterogenic) 세포 집단을 포함하는 세포의 분리된 집단을 지칭할 수 있다.

[0275] 세포는 비-배양된, 배양된 초기의 세포 또는 클로닝된 세포(예, 세포주)일 수 있다.

[0276] 세포는 부착세포 또는 서스펜션 내 세포일 수 있다.

[0277] 추가의 구현예에 따르면, 세포는 비-유전적으로 변형되거나 유전적으로 변형될 수 있다.

[0278] 본원에서 설명된 임의의 구현예의 일부에 따르면, 각각 상이한 세포 또는 상이한 세포 용액을 포함하는, 둘 이상의 샘플은 시스템에 자발적으로 도입될 수 있다(예, 각각의 샘플은 샘플 구획 내 상이한 챔버로 도입된다). 선택적으로, 도입에는 샘플의 전처리가 없다.

[0279] 이러한 샘플 각각은 본원에서 설명된 바와 같이 센싱이 행해지기 전에 동일하거나 상이한 처리에 놓이게 될 수 있다.

[0280] 선택적으로, 동일한 샘플은 상이한 처리에 놓이게 되고, 센싱은 각각의 정복(subjection) 후에 행해진다.

[0281] 본원에서 설명된 것과 같은 샘플은 세포의 생물학적 샘플일 수 있다.

[0282] 예시적인 세포의 생물학적 샘플은, 이에 한정되는 것은 아니나, 혈액(예, 말초 혈액 백혈구, 말초 혈액 단핵구 세포, 전혈, 제대혈), 고체 조직 생검, 뇌척수액, 소변, 림프액 및 호흡기, 장 및 비뇨생식기 관의 다양한 외부 분비, 활액, 양수 및 융모막 융모를 포함한다.

[0283] 생검은 이에 한정되는 것은 아니나, 절개 또는 절제 생검을 포함하는 외과적 생검, 미세 침 흡인물 등, 완전 절제 또는 체액을 포함한다. 생검 회수 방법은 당업계에 잘 알려져 있다.

[0284] 시스템과 접촉시, 본원에서 설명된 임의의 하나의 샘플 내 세포는 그들이 도입되는 챔버 내, 또는 생리학적 매질 내, 또는 추가 시약(예, 본원에서 설명된 바와 같은, 약제)의 존재 시, 성장할 수 있다.

[0285] 일부 구현예에서, 샘플은 개체로부터 유래된 생리학적 샘플, 예를 들어, 본원에서 설명된 것과 같은 세포의 생물학적 샘플이다. 이러한 구현예에서, 분석물(생분석물)의 검출은 생체외에서 행해진다.

[0286] 일부 구현예에서, 샘플은 개체의 조직 또는 기관이고, 분석물(생분석물)의 검출은 생체내에서 행해진다.

[0287] 이러한 구현예에서, 본원에서 설명된 센싱 시스템 또는 본원에서 설명된 센싱 시스템을 포함하는 미세유체 시스템은 개체의 조직 또는 기관에 접촉하도록 구성된다. 예시적인 구현예에서, 센싱 시스템 또는 센싱 시스템을 포함하는 시스템은 피부 패치로 구성되고, 개체의 조직(예, 혈액 조직)은 예를 들어, 미세침에 의해 센싱 시스템에 접촉한다. 생체내 개체의 기관 또는 조직에의 접촉을 가능하게 하는 임의의 다른 구성도 고려된다.

[0288] *적용:*

[0289] 본 구현예의 센싱 시스템은 제한 없이, 화학적 적용, 유전학적 적용, 생화학적 적용, 약학적 적용, 생의학적 적용, 의학적 적용, 방사선학적 적용 및 환경적 적용을 포함하는 많은 적용에 사용될 수 있다.

[0290] 따라서 센싱은 표적 분자가 센싱 구획과 접촉하면 검출가능한 변화가 발생하도록 선택될 수 있다.

[0291] 의학적 적용에 있어서, 본 구현예의 센싱 시스템은 하기 설명되고 예시되는 바와 같이, 진단 또는 환자 관리에 적절하다. 환경적 적용에 있어서, 본 구현예의 센싱 시스템은 공기 또는 수질 오염원, 화학제제, 생물체 또는 방사선학적 조건과 같은 위험한 물질 또는 조건을 검출하는데 적합하다. 유전학적 및 생화학적 적용에 있어서, 본 구현예의 센싱 시스템은 "랩온칩"이라고 알려진 접근에 있어서, DNA, 그리고 다른 거대 또는 작은 분자들, 또는 이러한 분자 간 반응의 시험 및/또는 분석에 적합하다.

[0292] 본 구현예의 센싱 시스템은 또한 단일 세포의 생화학적 및 생물리학적 조사의 분야에서 사용될 수 있다. 예를 들어, 센싱 시스템은 세포 또는 특정한 타입의 세포 군을 분리할 수있다.

[0293] 본 구현예의 시스템 및 방법은 많은 타입의 유체 매질 내 표적 분자 및 유체 매질 내 존재하는 목적물의 존재를 센싱하는데 사용될 수 있다. 목적물은 유기, 무기, 생물학적, 중합 또는 임의의 다른 물질을 포함할 수 있다.

예를 들어, 유체 매질은 전혈 또는 혈액 성분 중 어느 하나의 혈액 제제를 포함할 수 있고, 이 경우 목적물은 적혈구, 백혈구, 혈소판 등일 수 있다. 유체 매질은 또한 제한 없이, 침, 뇌척수액, 소변 등을 포함하는 다른 체액을 포함할 수 있다. 또한 이에 한정되는 것은 아니나, 핵산 용액, 단백질 용액, 펩티드 용액, 항체 용액 등과 같은 다양한 버퍼 및 용액이 고려된다. 또한 이에 한정되는 것은 아니나, 산화제, 환원제, 효소, 수용체 리간드, 세포외 성분, 대사물질, 지방산, 스테로이드 등과 같은 다양한 생물학적 및 화학적 시약이 고려된다.

[0294] 유체 매질 내 목적물은 이제 한정되는 것은 아니나, 리간드, 가려진(shaded) 수용체 및 지방 조직 또는 미생물을 포함하는 생물학적 물질과 같은 가용성 요소에 특이적인 항체로 덮인, 세포, 세균, 세포 소기관, 혈소판, 거대분자, 소낭, 마이크로비드와 같은 다른 물질을 포함할 수 있다. 본 구현예의 시스템 및 방법에 의해 조작된 목적물은 또한 라텍스, 실리콘 폴리아미드 등과 같은 합성(고분자 또는 비-고분자) 물질로 구성되거나 포함할 수 있다. 목적물은 선택적으로 가시적이거나 투명할 수 있다. 목적물은 또한 빛을 내거나 다른 목적물이 그의 검출을 촉진시키도록 구성될 수 있다.

[0295] 상기 설명된 바와 같은 센싱 방법은 다양한 진단 및 치료 적용에 활용될 수 있다.

[0296] 일부 구현예에서, 세포를 포함하는 샘플은 나아가 치료제를 포함하고, 본원에서 설명된 바와 같은 방법은 치료제에 접촉시 세포의 활성을 결정 또는 모니터링하기 위해 사용된다.

[0297] 이러한 방법은 치료제의 세포에 대한 효능을 결정하는데 사용될 수 있다.

[0298] 일부 구현예에서, 분석물은 대사물질이고, 방법은 세포의 대사 활성(MA)를 모니터링하기 위한 것이다.

[0299] 본 발명의 일부 구현예의 일 측면에 따르면, 세포의 대사 활성을 모니터링하는 방법이 제공된다. 방법은 세포를 본원에서 설명된 바와 같은 임의의 하나의 센싱 시스템과 접촉시켜 행해진다.

[0300] 이러한 측면의 일부 구현예에서, 세포는 본원에서 설명된 바와 같은 미세유체 시스템과 연결되고, 배양될 수 있고, 그 후 배양된 세포의 일부가 본원에서 설명된 바와 같이 적합한 센싱 구획과 유체적으로 통신할 수 있다.

[0301] 세포의 대사 활성을 모니터링하는 방법은 포의 대사 활성을 변경할 수 있는 제제를 확인하기 위해 사용될 수 있고, 여기서 본원에서 설명된 바와 같은 시스템 내에서 배양된 세포가 시험된 제제를 포함하는 조건에 놓이게 되고, 그 후 대사 활성이 본원에서 설명된 바와 같이 결정된다. 배양된 세포는 상이한 챔버에서, 상이한 제제에 동시에 놓일 수 있고, 이러한 챔버 각각은 그 후 본원에서 설명된 바와 같은 센싱에 놓일 수 있다.

[0302] 본원에 설명된 방법의 임의의 구현예에서 개체의 본원에서 설명된 것과 같은 생물학적 샘플을 샘플로서 사용하여, 개체 내 대사 활성과 연관된 질병을 진단하는데 사용될 수 있다.

[0303] 택일적으로, 이러한 방법은 개체 내 변경된 대사 활성과 연관된 질병의 치료를 모니터링하는데 사용될 수 있다.

[0304] 일부 구현예에서, 방법은 적어도 두 개의 샘플을 센싱 시스템과 접촉시키는 것을 포함하고, 방법은 적어도 두 개의 샘플에서 분석물의 존재 및/또는 양을 동시에 또는 연속적으로 결정하기 위한 것이다. 하나의 예시적인 구현예에서, 두 개의 샘플은 세포들, 하나의 건강한 세포 및 하나의 질병에 걸린 세포를 포함하고, 방법은 질병에 걸린 세포의 대사 활성의 변화 비교를 가능하게 한다. 하나의 예시적인 구현예에서, 두 개의 샘플은 질병에 걸린 세포들, 치료 조건(예, 약제 또는 처리)에 놓인 하나 및 또 다른 치료 조건에 놓이거나 어떠한 조건에도 놓이지 않은 하나이고, 방법은 치료 조건의 결과로서 질병에 걸린 세포의 대사 활성의 변화 비교를 가능하게 하며, 따라서 이는 시험된 치료제의 치료 효능을 나타낸다.

[0305] 본 발명의 일부 구현예의 일 측면에 따르면, 이를 필요로 하는 개체 내 변경된 대사 활성과 연관된 질병을 측정하는 방법이 제공된다. 방법은 개체의 세포 샘플(본원에서 설명된 바와 같은 생물학적 세포 샘플)과 본원에서 설명된 바와 같은 센싱 시스템을 접촉시키고, 본원에서 설명된 바와 같이, 샘플 내 하나 이상의 대사물질의 존재 및/또는 양을 결정하여 행해진다.

[0306] 개체는 건강한 동물 또는 일상적인 건강검진(well-being check up)을 받는 인간 개체일 수 있다. 택일적으로, 개체는 암과 같은 변경된 대사 활성과 연관된 질병의 위험에 처해있을 수 있고(예, 유전적으로 성향이 있는 개체, 암의 병력 및/또는 가족력이 있는 개체, 발암물질, 직업 위해, 환경 위해에 노출된 개체), 및/또는 의심스러운 암의 임상적 사인을 나타내는 개체[예, 대변 내 출혈 또는 흑색변, 원인불명 통증, 땀, 원인불명 열, 거식증에 이르는 원인불명 체중 감소, 배변습관의 변화(변비 및/또는 설사), 이급후중(직장암의 경우 특히, 불완전한 배변의 감각), 빈혈 및/또는 일반적인 허약).

[0307] 본원에서 사용된 용어 "진단(diagnosis)" 또는 "진단하기(diagnosing)"는 병리(예, 질병, 장애, 상태 또는 증후

군)의 존재 또는 부재를 결정하는 것, 병리 또는 증상을 분류하는 것, 병리의 심각성을 결정하는 것, 병리 진행을 모니터링하는 것, 병리 결과의 예상 및/또는 회복의 예측, 및 특정한 질병에 대한 개체를 스크리닝하는 것을 지칭한다.

[0308] 본원에서 사용된 "변경된 대사 활성과 연관된 질병"은 정상적인, 건강한(질병에 감염되지 않은) 것으로부터 취해진 동일한 세포 집단과 비교하여, 대사 활성의 변화를 겪은 세포 집단으로 특징지어지는 질병을 지칭한다. 대사 활성에 변화를 겪은 세포 집단은 병원성 세포 집단(즉, 질병-유발 세포, 예, 암세포) 또는 비-병원성 세포 집단(예, 질병 방지 세포, 예, 고형암의 경우에서의 면역세포)일 수 있다. 예를 들어, 종양학에서, 대부분의 정상 세포와 같이 미토콘드리아에서 상대적으로 낮은 비율의 해당 과정에 뒤이은 피루브산의 산화에 의하는 것과 달리, 대부분의 암세포 대개와 클론 팽창을 겪고 있는 면역계의 일부 집단은 시토졸에서 높은 비율의 해당 과정에 뒤이은 젖산 생성에 의해 에너지를 생산한다.

[0309] 일부 구현예에 따르면, 동일한 세포 조성물의 정상적인, 건강한(감염되지 않은) 샘플 내 하나 이상의 대사물질의 수준(존재 및/또는 양)은 개체의 세포를 모니터하기 위해 사용된 동일한 조건 하에서 결정된다.

[0310] 동일한 조건 하에서 얻어진 대사물질 수준(들)로부터 입증된, 개체의 세포와 대조군(정상, 비감염)의 것 사이의 대사 활성(하나 이상의 대사물질의 수준)의 변화(shift)(즉, 변화(change))는 변경된 대사 활성 프로파일과 연관된 질병을 나타낸다.

[0311] 따라서, 예를 들어, 본원에서 설명된 것과 같은 방법에 의해 얻어진, 선택적으로 글루코오스 및/또는 피루브산의 수준에 대한 데이터와 결합되는, 젖산과 같은 대사물질의 수준(양)에 대한 데이터는 개체가 암을 가지고 있는지 결정하기 위하여, 정상 세포 내 하나 이상의 이러한 대사물질의 수준을 나타내는 데이터와 비교될 수 있다. 게다가, 이러한 데이터는 생물학적 세포 샘플 내 하나 이상의 이러한 대사물질의 수준을 기반으로, 보다 정확히 암의 타입 및/또는 그 기원 및/또는 그 단계를 결정하기 위한 다른 데이터와 비교될 수 있다.

[0312] 대사 활성 분석의 결과는 결과를 분류하고 최종 진단을 보조하기 위한 결정 트리 모델의 영향을 받을 수 있다. 바람직한 구현예에 따르면, 적어도 두 개의 모델이 결합된다. 이러한 모델의 예는, 이에 한정되는 것은 아니나, CHAID, C5 및 C&R Tree를 포함한다. 로지스틱(Logistic) 모델이 추가로 적용될 수 있다.

[0313] 대사물질과 유사하게, 다른 바이오마커의 존재 및/또는 양을 결정하는 것은 세포의 생물학적 샘플 내 비정상적인 활성을 결정하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 방법은 질병과 연관된 수용체의 과발현을 검출하거나, 질병을 나타내는 항원과 같은 바이오마커의 존재 및/또는 양을 검출하기 위해, 사용될 수 있다.

[0314] 본 가르침에 의해 진단되고 치료될 수 있는 의학 조건의 예는(하기 추가로 설명되는 바와 같이) 이에 한정되는 것은 아니나, 암, 병원성 감염 및 자가면역 질환을 포함한다. 특정한 예를 하기에 제공한다.

[0315] 감염성 질환은 이에 한정되는 것은 아니나, 만성 감염성 질환 및 급성 감염성 질환을 포함한다.

[0316] 과민증과 관련된 과민성 질환과 연관된 감염성 질환은, 이에 한정되는 것은 아니나, 타입 Ⅰ 과민증, 타입 Ⅱ 과민증, 타입 Ⅲ 과민증, 타입 Ⅳ 과민증, 즉시성 과민증, 항체 매개 과민증, 면역 복합체 매개 과민증, T 림프구 매개 과민증 및 DTH를 포함한다. 비-제한적인 예로서 하기를 포함한다:

[0317] 천식과 같은, 타입 I 또는 즉시성 과민증;

[0318] 이에 한정되는 것은 아니나, 류마티스성 질환, 류마티스성 자가면역 질환, 류마티스성 관절염, 척추염, 강직성 척추염, 전신성 질환, 전신성 자가면역 질환, 전신성 루푸스 홍반, 경화증, 전신성 경화증, 선 질환(glandular diseases), 선 자가면역 질환, 췌장 자가면역 질환, 당뇨병, 타입 I 당뇨병, 갑상선 질환, 자가면역 갑상선 질환, 그레이브스병, 갑상선염, 자발적 자가면역 갑상선염, 하시모토 갑상선염, 점액수종, 특발성 점액수종; 자가면역 생식 질환, 난소병, 난소 자가면역, 자가면역 항-정자 불임, 반복성 유산, 신경병성 질환, 신경질환, 신경 자가면역 질환, 다발성 경화증, 알츠하이머병, 중증근무력증, 운동신경병증, 귈랑-바레 증후군(Guillain-Barre syndrome), 신경병증 및 자가면역 신경병증, 근무력 질환, 람베르트-이튼 근무력 증후군, 신생물딸림 신경질환, 소뇌위축증, 신생물딸림 소뇌위축증, 비-신생물딸림 강직 인간 증후군, 소뇌위축증, 진행성 소뇌위축증, 뇌염, 라스무센뇌염, 근위측성 측색경화증, 시데남 무도병, 질 드 라 투렛 증후군(Gilles de la Tourette syndrome), 다발성내분비병증, 자가면역 다발성내분비병증; 신경병증, 면역불량 신경병증; 신경근긴장증, 후천성 신경근긴장증, 선천성 근형성 부전증, 심장혈관질환, 심장혈관 자가면역 질환, 죽상동맥경화증, 심근경색, 혈전증, 육아종증, 베게너 육아종증(Wegener's granulomatosis), 동맥염, 타카야수 동맥염(Takayasu's arteritis) 및 카와사키 증후군(Kawasaki syndrome); 항-인자 Ⅷ 자가면역 질환; 혈관염, 괴사 소형 도관 혈관염, 현미경 다발성맥

관염, 척과 스트라우스 증후군(Churg and Strauss syndrome), 사구체신염, 무면역 중심 괴사 사구체신염(pauci-immune focal necrotizing glomerulonephritis), 초승달 사구체신염; 항인지질 증후군; 심부전, 심부전 내 작용제-유사 b-아드레날린수용체(agonist-like b-adrenoceptor antibodies in heart failure), 혈소판감소 자반병; 용혈성 빈혈, 자가면역 용혈성 빈혈, 위장 질환, 위장관 자가면역 질환, 장질환, 만성 감염성 장 질환, 소아지방변증, 근육계 자가면역 질환, 근염, 자가면역 근염, 쇼그렌 증후군; 평활근 자가면역 질환, 간장병, 간장 자가면역 질환, 자가면역 간염 및 원발성 담즙 간경화증과 같은 타입 Ⅱ 과민증.

[0319] 타입 Ⅳ 또는 T 세포 매개 과민증은 이에 한정되지는 않으나, 류마티스성 질환, 류마티스성 관절염, 전신성 질환, 전신성 자가면역 질환, 전신성 루푸스 홍반, 선 질환, 선 자가면역 질환, 췌장 질환, 췌장 자가면역 질환, 타입 1 당뇨병; 갑상선 질환, 자가면역 갑상선 질환, 그레이브스병; 난소병, 전립선염, 자가면역 전립선염, 다선성 증후군, 자가면역 다선성 증후군, 타입 Ⅰ 자가면역 다선성 증후군, 신경질환, 자가면역 신경질환, 다발생 축색증, 신경염, 시신경염, 중증근무력증, 강직 인간 증후군, 심장혈관질환, 샤가스병 내 심장 자가면역, 자가면역 혈소판감소성 자반병, 항-도움 T 림프구 자가면역, 용혈성 빈혈, 간장병, 간장 면역 질환, 간염, 만성 활동간염, 담즙 간경화증, 원발성 담즙 간경화증, 신장 질환, 신장 자가면역 질환, 신염, 간질성 신염, 결합조직 질환, 이질환(ear diseases), 자가면역 결합조직 질환, 자가면역 이질환, 내이 질환, 피부 질환(skin diseases), 피부 질환(cutaneous disease), 피부 질환(dermal diseases), 수포성 피부 질환, 심상성 천포창, 수포성 유사천포창 및 낙엽성 천포창을 포함한다.

[0320] 지연형 민감증의 예는 이에 한정되는 것은 아니나, 접촉 피부염 및 약물 발진을 포함한다.

[0321] T 림프구 매개 민감증 타입의 예는 이에 한정되는 것은 아니나, 도움 T 림프구 및 세포독성 T 림프구를 포함한다.

[0322] 도움 T 림프구-매개 민감증의 예는 이에 한정되는 것은 아니나, T_h1 림프구 매개 민감증 및 T_h2 림프구 매개 민감증을 포함한다.

[0323] 자가면역 질환은 이에 한정되는 것은 아니나, 심장혈관 질환, 류마티스성 질환, 선 질환, 위장 질환, 피부 질환(cutaneous diseases), 간장병, 신경질환, 근육질환, 신장 질환, 생식 관련 질환, 결합조직 질환 및 전신성 질환과 같다.

[0324] 자가면역 심장혈관 질환의 예는 이에 한정되는 것은 아니나, 죽상동맥경화증, 심근경색, 혈전증, 베게너 육아종증, 타카야수 동맥염, 카와사키 증후군, 항-인자 Ⅷ 자가면역 질환, 괴사 소형 도관 혈관염, 현미경 다발성맥관염, 척과 스트라우스 증후군, 무면역 중심 괴사 및 초승달 사구체신염, 항인지질 증후군, 항체-유도 심부전, 혈소판감소성 자반병, 자가면역 용혈성 빈혈, 샤가스병 내 심장 자가면역 및 항-도움 T 림프구 자가면역을 포함한다.

[0325] 자가면역 류마티스성 질환의 예는 이에 한정되는 것은 아니나, 류마티스성 관절염 및 강직성 척추염을 포함한다.

[0326] 자가면역 선 질환의 예는 이에 한정되는 것은 아니나, 췌장 질환, 타입 Ⅰ 당뇨병, 갑상선병, 그레이브스병, 갑상선염, 자발적 자가면역 갑상선염, 하시모토 갑상선염, 특발성 점액수종, 난소 자가면역, 자가면역 항-정자 불임, 자가면역 전립선염 및 타입 Ⅰ 자가면역 다선성 증후군을 포함한다. 이에 한정되는 것은 아니나, 질환은 췌장 자가면역 질환, 타입 1 당뇨병, 자가면역 갑상선 질환, 그레이브스병, 자발적 자가면역 갑상선염, 하시모토 갑상선염, 특발성 점액수종, 난소 자가면역, 자가면역 항-정자 불임, 자가면역 전립선염 및 타입 Ⅰ 자가면역 다선성 증후군을 포함한다.

[0327] 자가면역 위장 질환의 예는 이에 한정되는 것은 아니나, 만성 감염성 장 질환, 소아 지방변증, 대장염, 회장염 및 크론병(Crohn's disease)을 포함한다.

[0328] 자가면역 피부(cutaneous) 질환의 예는 이에 한정되는 것은 아니나, 자가면역 수포성 피부 질환, 예를 들어, 이에 한정되는 것은 아니나, 심상성 천포창, 수포성 유사선포창 및 낙엽성 천포창을 포함한다.

[0329] 자가면역 간장병의 예는 이에 한정되는 것은 아니나, 간염, 자가면역 만성 활동간염, 원발성 담즙 간경화증 및 자가면역 간염을 포함한다.

[0330] 자가면역 신경 질환의 예는 이에 한정되는 것은 아니나, 다발성 경화증, 알츠하이머병, 중증근무력증, 신경병증, 운동신경병증; 귈랑-바레 증후군 및 자가면역 신경병증, 근무력증, 람베르트-이튼 근무력 증후군; 신

생물딸림 신경 질환, 소뇌위축증, 신생물딸림 소뇌위축증 및 강직 인간 증후군; 비-신생물딸림 강직 인간 증후군, 진행성 소뇌위축증, 뇌염, 라스무센 뇌염, 근위축성 측색 경화증, 시데남 무도병, 질 드 라 투렛 증후군 및 자가면역 다발성 내분비병증; 면역불량 신경병증; 후천성 신경근긴장증, 선천성 근형성 부전증, 신경염, 시신경염 및 신경퇴행성 질환을 포함한다.

[0331] 자가면역 근육 질환의 예는 이에 한정되는 것은 아니나, 근염, 자가면역 근염 및 원발성 쇼그렌 증후군 및 평활근 자가면역 질환을 포함한다.

[0332] 자가면역 신장 질환의 예는 이에 한정되는 것은 아니나, 신염 및 자가면역 간질성 신염을 포함한다.

[0333] 생식 관련 자가면역 질환의 예는 이에 한정되는 것은 아니나, 반복성 유산을 포함한다.

[0334] 자가면역 결합조직 질환의 예는 이에 한정되는 것은 아니나, 이질환, 자가면역 이질환 및 내이 자가면역 질환을 포함한다.

[0335] 자가면역 전신성 질환의 예는 이에 한정되는 것은 아니나, 전신성 루푸스 홍반 및 전신성 경화증을 포함한다.

[0336] 감염성 질환은 이에 한정되는 것은 아니나, 만성 감염성 질환, 아급성 감염성 질환, 급성 감염성 질환, 바이러스성 질환, 세균성 질환, 원충병, 기생병, 진균성 질병, 마이코플라스마병 및 프리온 질병과 같다.

[0337] 이식편(graft)의 이식과 연관된 질환을 포함하는 이식편 거부 질환은 이에 한정되는 것은 아니나, 이식편 거부, 만성 이식편 거부, 아급성 이식편 거부, 초급성 이식편 거부, 급성 이식편 거부 및 이식편 대 숙주 병과 같다.

[0338] 알레르기성 질환은 이에 한정되는 것은 아니나, 천식, 두드러기(hives), 두드러기(urticaria), 꽃가루 알레르기, 먼지 진드기 알레르기, 독 알레르기, 화장품 알레르기, 라텍스 알레르기, 화학 알레르기, 약물 알레르기, 곤충 물림 알레르기, 동물 비듬 알레르기, 가시 식물(stinging plant) 알레르기, 덩굴옻나무 알레르기 및 식품 알레르기를 포함한다.

[0339] 특정한 구현예에 따르면 질환은 암이다.

[0340] 암 질환은 이에 한정되는 것은 아니나, 암종, 림프종, 모세포종, 육종 및 백혈병을 포함한다. 암 질환의 특정 예는 이에 한정되는 것은 아니나: 만성 골수성 백혈병과 같은 골수성 백혈병. 성숙과 급성 골수성 백혈병. 급성 전골수성 백혈병, 증가된 호염기성 급성 비림프구성 백혈병, 습성 단핵구 백혈병. 호산구증가증과 급성 골수성 백혈병; 버킷 비-호지킨(Birkitt's Non-Hodgkin's)과 같은 악성림프종; 급성 림프모구 백혈병과 같은 림프구 백혈병. 만성 림프구 백혈병; 고형암 양성 수막종과 같은 척수증식성 질환, 혼합 침샘종양, 대장 선종; 소세포폐암, 신장, 자궁, 전립선, 방광, 난소, 결장, 육종, 지방 육종, 점액성, 윤활막 육종, 횡문근육종(포상), 골외 점액성 연골육종, 유윙 종양(Ewing's tumor)과 같은 선암; 다른 고환 및 난소 미분화세포종, 망막모세포종, 빌름스 종양(Wilms' tumor), 신경아세포종, 악성 흑색종, 중피종, 유방, 피부, 췌장, 자궁경부, 전립선 및 난소를 포함한다.

[0341] 따라서, 본 가르침은 질환 검출에 사용될 수 있다. 하기는 조기 암 검출과 관련된 비-제한적인 구현예이다.

[0342] 본 가르침에 따라 만들어진 질환 진단은 금 표준 방법을 이용한 스크린 결과의 입증이 뒤따른다. 진단이 본 가르침에 의해 확립되거나 금 표준 방법을 이용하여 입증되면, 개체는 필요에 따라 진단에 대한 정보를 가지거나 치료된다.

[0343] 따라서, 본 발명의 일부 구현예의 일 측면에 따르면, 이를 필요로 하는 개체에 질환 치료하는 방법이 제공되며, 상기 방법은:

[0344] (a) 상기 설명된 방법에 따라 개체 내 질환의 존재를 진단하는 것; 및

[0345] (b) 진단에 근거하여 개체를 치료하는 것을 포함한다.

[0346] 본 발명의 구현예는 질환 치료를 개별적으로 최적화하는 것, 개체 내 질환 치료를 모니터링하는 것, 개체에 대한 치료를 결정하는 것 및 개체 내 질환을 치료할 수 있는 제제를 확인하는 것과 관련된 다양한 적용을 가진다.

[0347] 본 발명의 일부 구현예의 일 측면에 따르면, 개별적으로 질환 치료를 최적화하는 방법이 제공되며, 상기 방법은:

[0348] 적어도 하나의 약제와 함께 세포를 포함하는 개체의 생물학적 샘플 내 생분석물의 존재 및/또는 양을, 이의 임의의 구현예를 포함하는, 본원에서 설명된 거소가 같은 임의의 하나의 관련 방법을 이용하여, 결정하는 것으로,

[0349] 여기서 동일한 조건 하에 시험된 정상 건강한 세포 샘플의 세포 내 생분석물의 수준의 변화는 질병에 대한 효과적인 약제임을 나타내는 것을 포함한다.

[0350] 본원에서 사용된 "개별적으로 치료를 최적화하는 것"은 치료 식이요법(예, 약제 타입, 투여량)을 맞추는 세포외 방법을 지칭한다.

[0351] 본원에서 사용된 "약제(medicament)"는 본원에서 상호교환적으로 사용되는, 약물(medicine) 제제, 의학 약물(medical drug) 또는 약(medication)을 나타낸다. 약제의 예는 이에 한정되는 것은 아니나, 화학요법, 항생제, 항기생충제, 항바이러스제 등을 포함한다.

[0352] 본원에서 설명된 임의의 관련 구현예에 있어서 본원에서 사용된 "치료(therapy)"는 치료제를 나타내며, 이는 또한 본원에서 약제로 지칭되고, 뿐만 아니라 예를 들어, 방사선, 탈수, 제활 등과 같은 다른 치료를 포함한다.

[0353] 생물학적 샘플의 세포는 약제 또는 다른 치료와 본원에서 설명된 바와 같은 시스템 내 샘플 구획에서 접촉될 수 있다.

[0354] 이러한 구현예의 내용에서, 용어 "접촉(contacting)"은 약제가 세포막과 접촉하고 필요하다면 그에 내재하는 조건 하에 세포의 부근으로 약제를 가져오는 것을 지칭한다. 따라서, 예를 들어, 접촉은 약제가 세포 표현형에 영향을 미치기에(예, 세포독성 또는 세포분열억제 효과) 충분한 온도 및 시간에서, 버퍼 조건 하에서 행해져야만 한다. 접촉은 시험관내, 생체외 또는 생체내에서 행해질 수 있다.

[0355] 특정한 구현예에 따라, "동일한 조건 하에서 시험된 정상 건강한 세포 샘플의 세포 내 분석물의 수준의 변화"는 대조군 정상 건강한 세포 샘플에 대해 적어도 10% 국소 또는 전체(프로파일에 걸쳐) 변화를 지칭한다.

[0356] 미리 결정된 역치를 넘어서는 변화는 당업자에 의해 효과적인 치료를 나타내는 것으로 결정될 것이다.

[0357] 본 발명의 일부 구현예의 일 측면에 따르면, 개체 내 질환 치료를 모니터링하는 방법이 제공되며, 상기 방법은:

[0358] (1) 개체에 질병에 대한 적어도 하나의 약제를 투여하는 것; 및

[0359] (b) 샘플 내 하나 이상의 생분석물의 수준을 결정하는 것을 포함하며,

[0360] 여기서 동일한 조건 하에서 시험된 정상 건강한 샘플의 샘플 내 하나 이상의 생분석물의 수준의 변화는 질환의 효과적인 치료를 나타낸다.

[0361] 본원에서 사용된 용어 "약"은 ± 10 % 또는 ± 5 %을 지칭한다.

[0362] 용어, "포함한다(comprises)", "포함하는(comprising)", "포함한다(includes)", "포함하는(including)", "가지는(having)" 및 이의 활용형은 "포함하지만 이에 한정되는 것은 아닌"을 의미한다.

[0363] 용어 "구성된(consisting of)"은 "포함하고 이에 제한되는"을 의미한다.

[0364] 용어 "본질적으로 구성된(consisting essentially of)"은 조성물, 방법 또는 구조물이 추가 성분, 단계 및/또는 부분이 청구된 조성물, 방법 또는 구조물의 기본적이고 신규한 특징을 실질적으로 변경하지 않는 경우에만, 추가적인 성분, 단계 및/또는 부분을 포함할 수 있는 것을 의미한다.

[0365] 본원에서 사용된, 단수 형태 "하나의(a)", "하나의(an)" 및 "상기(the)"는 문맥상 명백히 다르게 지시하지 않는 한 복수의 대상을 포함한다. 예를 들어, 용어 "하나의 화합물" 또는 "적어도 하나의 화합물"은 이의 혼합물을 포함하여, 다수의 화합물을 포함한다.

[0366] 본 출원을 전반에 걸쳐, 본 발명의 다양한 구현예가 범위 형식으로 제공될 수 있다. 범위 형식의 설명은 단지 편의상 및 간략화를 위한 것으로 본 발명의 범위의 융통성없는 제한으로 해석되어서는 안된다는 것을 이해하여야 한다. 따라서, 범위의 설명은 범위 내 개별적인 수치뿐만 아니라 모든 가능한 부분 범위를 구체적으로 개시한 것으로 간주되어야만 한다. 예를 들어, 1 내지 6과 같은 범위의 설명은 개별적인 수치, 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5 및 6 뿐만 아니라, 1 내지 3, 1 내지4, 1 내지 5, 2 내지 4, 2 내지 6, 3 내지 6 등과 같은 부분 범위를 구체적으로 개시한 것으로 간주되어야만 한다. 이는 범위의 폭에 관계없이 적용된다.

[0367] 본원에서 수치 범위가 나타날 때마다, 이는 나타낸 범위 내 임의의 인용된 수치(분수 또는 정수)를 포함하는 의미이다. 본원에서 사용된 구 첫 번째 지시 숫자 및 두 번째 지시 숫자 "사이의 범위에 이르는/범위인(ranging/ranges between)" 및 첫 번째 지시 숫자 "로부터" 두 번째 지시 숫자 "에의" "범위에 이르는/범위인"은 상호교환적으로 사용되며, 첫 번째 및 두 번째 지시 숫자들과 그 사이의 모든 분수 및 정수 수치를 포함

하는 의미이다.

[0368] 본원에서 사용된 용어 "방법"은 주어진 작업을 성취하기 위한 방식, 수단, 기술 및 과정을 지칭하며, 이에 한정되는 것은 아니나, 알려진 방식, 수단, 기술 및 과정, 또는 화학적, 약리학적, 생물학적, 생화학적 및 의학적 분야의 전문가에 의해 알려진 방식, 수단, 기술 및 과정으로부터 이미 개발된 것을 포함한다.

[0369] 본원에서 사용된 용어 비정상적인 활성, 질환 또는 상태의 내용에서, "치료하는(treating)"은 상태의 진행을 파기(abrogating), 실질적으로 억제, 지연 또는 역전시키거나, 상태의 임상적 또는 미적 증상 현상을 실질적으로 막는 것을 포함한다.

[0370] 본원 전반에 걸쳐, 구 "연결 모이어티" 또는 "연결기"는 화합물 내 두 개 이상의 모이어티 또는 기를 연결시키는 기를 나타낸다. 연결 모이어티는 전형적으로 이- 또는 삼-기능성 화합물에서 유래되며, 각각 둘 또는 셋의 원자를 통해 둘 또는 셋의 다른 모이어티와 연결되는, 이- 또는 삼-라디칼 모이어티로 간주될 수 있다.

[0371] 예시적인 연결 모이어티는 연결기로 정의되는 경우, 본원에서 설명된 바와 같은 하나 이상의 헤테로원자, 및/또는 하기 열거된 화학기 중 임의의 하나에 의해 선택적으로 차단된 탄화수소 모이어티 또는 사슬을 포함한다.

[0372] 화학기가 본원에서 "말단기"를 지칭하는 경우, 이의 하나의 원자를 통해 또 다른 하나의 기에 연결되는 치환기에 의해 차단된다.

[0373] 본원 전반에 걸쳐, 용어 "탄화수소"는 탄소 및 수소 원자로 주로 구성된 화학기를 나타낸다. 탄화수소는 알킬, 알켄, 알킨, 아릴, 및/또는 사이클로알킬로 구성될 수 있고, 각각은 치환되거나 비치환될 수 있으며, 하나 이상의 헤테로원자에 의해 차단될 수 있다. 탄화수소는 연결기 또는 말단기이다.

[0374] 본원에서 사용된 용어 "아민"은 이러한 용어가 하기 정의된 바와 같이, Rx 및 Ry가 각각 독립적으로 수소, 알킬, 사이클로알킬, 아릴인, -NRxRy 기 및 -NRx- 기 모두를 나타낸다.

[0375] 그러므로 아민기는 Rx 및 Ry가 모두 수소인 일차 아민, Rx는 수소이고 Ry는 알킬, 사이클로알킬 또는 아릴인 이차 아민, 또는 Rx 및 Ry 각각이 독립적으로 알킬, 사이클로알킬 또는 아릴인 삼차 아민일 수 있다.

[0376] 택일적으로, Rx 및 Ry는 각각 독립적으로 하이드록시알킬, 트리할로알킬, 사이클로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로알리사이클릭, 아민, 할라이드, 설포네이트, 설폭사이드, 포스포네이트, 하이드록시, 알콕시, 아릴옥시, 티오하이드록시, 티오알콕시, 티오아릴옥시, 시아노, 니트로, 아조, 설폰아미드, 카보닐, C-카르복실레이트, O-카르복실레이트, N-티오카바메이트, O-티오카바메이트, 우레아, 티오우레아, N-카바메이트, O-카바메이트, C-아미드, N-아미드, 구아닐, 구아니딘 및 하이드라진일 수 있다.

[0377] 용어 "아민"은 하기에 정의된 바와 같이 아민이 말단기인 경우 -NRxRy 기를 나타내기 위해 본원에서 사용되며, 아민이 연결기이거나, 연결 모이어티의 일부인 경우 -NRx- 기를 나타내기 위해 사용된다.

[0378] 용어 "알킬"은 직쇄 및 분쇄 기를 포함하는 포화 지방족 탄화수소를 나타낸다. 바람직하게는, 알킬기는 1 내지 20개의 탄소 원자를 가진다. 본원에서 수치; 예, "1-20"이 본원에서 언급될 때마다, 알킬기는 1 탄소 원자, 2 탄소 원자, 3 찬소원자, 등, 20 탄소 원자까지를 포함하는 경우를 나타낸다. 더욱 바람직하게는, 알킬은 1 내지 10 탄소원자를 가지는 중간 크기 알킬이다. 가장 바람직하게는, 달리 명시되지 않는 한, 알킬은 1 내지 4 탄소 원자를 가지는 저급 알킬이다(C(1-4) alkyl). 알킬기는 치환되거나 비치환될 수 있다. 치환된 알킬은 하나 이상의 치환기를 가질 수 있고, 여기서 각각의 치환기는 독립적으로 예를 들어, 하이드록시알킬, 트리할로알킬, 사이클로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로알리사이클릭, 아민, 할라이드, 설포네이트, 설폭사이드, 포스포네이트, 하이드록시, 알콕시, 아릴옥시, 티오하이드록시, 티오알콕시, 티오아릴옥시, 시아노, 니트로, 아조, 설폰아미드, C-카르복실레이트, O-카르복실레이트, 우레아, 티오우레아, N-카바메이트, O-카바메이트, C-아미드, N-아미드, 구아닐, 구아니딘 및 하이드라진일 수 있다.

[0379] 알킬기는 이러한 구가 상기 정의된 바와 같이 말단기일 수 있고, 여기서 이는 단일의 근접한 원자 또는 이러한 구가 상기 정의된 바와 같이 연결기에 부착되며, 이는 그 사슬 내 적어도 두 개의 탄소를 통해 두 개 이상의 모이어티와 연결된다. 알킬이 연결기인 경우, 이는 또한 본원에서 "알킬렌" 또는 "알킬렌 사슬"을 지칭한다.

[0380] 알켄 및 알킨은 본원에서 사용된 바와 같이, 본원에서 정의된 바와 같은, 각각 하나 이상의 이중 결합 또는 삼중 결합을 포함하는 알킬이다.

[0381] 용어 "사이클로알킬"은 하나 이상의 고리가 완전히 컨쥬게이션된 파이-전자 시스템을 가지는 모든 탄소 단일고리 또는 융합 고리(즉, 근접한 쌍의 탄소 원자를 공유하는 고리) 기를 나타낸다. 예는 제한 없이,

사이클로헥산, 아다만틴, 노보닐, 이소보닐 등을 포함한다. 사이클로알킬기는 치환되거나 비치환될 수 있다. 치환된 사이클로알킬은 하나 이상의 치환기를 포함하며, 여기서 각각의 치환기는 독립적으로, 예를 들어, 하이드록시알킬, 트리할로알킬, 사이클로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로알리사이클릭, 아민, 할라이드, 설포네이트, 설폭사이드, 포스포네이트, 하이드록시, 알콕시, 아릴옥시, 티오하이드록시, 티오알콕시, 티오아릴옥시, 시아노, 니트로, 아조, 설폰아미드, C-카르복실레이트, O-카르복실레이트, N-티오카바메이트, O-티오카바메이트, 우레아, 티오우레아, N-카바메이트, O-카바메이트, C-아미드, N-아미드, 구아닐, 구아니딘 및 하이드라진일 수 있다. 사이클로알킬기는 이러한 구가 상기 정의된 바와 같이 말단기일 수 있고, 여기서 이는 단일의 근접 원자 또는 이러한 구가 상기 정의된 바와 같이 연결기에 부착되어, 이의 둘 이상의 위치에 둘 이상의 모이어티가 연결된다.

[0382] 용어 "헤테로알리사이클릭"은 질소, 산소 및 황과 같은 하나 이상의 원자를 고리(들) 내에 가지는 단일고리 또는 융합 고리기를 나타낸다. 고리는 또한 하나 이상의 이중 결합을 가질 수 있다. 그러나, 고리는 완전히 컨쥬게이션된 파이-전자 시스템을 가지지 않는다. 대표적인 예는 피페리딘, 피레라진, 테트라하이드로퓨란, 테트라하이드로피란, 모르폴리노, 옥살리딘 등이다. 헤테로알리사이클릭은 치환되거나 비치환될 수 있다. 치환된 헤테로알리사이클릭은 하나 이상의 치환기를 가질 수 있고, 여기서 각각의 치환기는 독립적으로 예를 들어, 하이드록시알킬, 트리할로알킬, 사이클로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로알리사이클릭, 아민, 할라이드, 설포네이트, 설폭사이드, 포스포네이트, 하이드록시, 알콕시, 아릴옥시, 티오하이드록시, 티오알콕시, 티오아릴옥시, 시아노, 니트로, 아조, 설폰아미드, C-카르복실레이트, O-카르복실레이트, N-티오카바메이트, O-티오카바메이트, 우레아, 티오우레아, O-카바메이트, N-카바메이트, C-아미드, N-아미드, 구아닐, 구아니딘 및 하이드라진일 수 있다. 헤테로알리사이클릭기는 이러한 구가 상기 정의된 바와 같이 말단기일 수 있고, 여기서 이는 단일의 근접 원자 또는 이러한 구가 상기 정의된 바와 같이 연결기에 부착되어, 이의 둘 이상의 위치에 둘 이상의 모이어티가 연결된다.

[0383] 용어 "아릴"은 완전히 컨쥬게이션된 파이-전자 시스템을 가지는 모든 탄소 단일고리 또는 융합 고리 폴리사이클릭(즉, 근접한 쌍의 탄소 원자를 공유하는 고리) 기를 나타낸다. 아릴기는 치환되거나 비치환될 수 있다. 치환된 아릴은 하나 이상의 치환기를 가질 수 있고, 여기서 각각의 치환기는 독립적으로 예를 들어, 하이드록시알킬, 트리할로알킬, 사이클로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로알리사이클릭, 아민, 할라이드, 설포네이트, 설폭사이드, 포스포네이트, 하이드록시, 알콕시, 아릴옥시, 티오하이드록시, 티오알콕시, 티오아릴옥시, 시아노, 니트로, 아조, 설폰아미드, C-카르복실레이트, O-카르복실레이트, N-티오카바메이트, O-티오카바메이트, 우레아, 티오우레아, N-카바메이트, O-카바메이트, C-아미드, N-아미드, 구아닐, 구아니딘 및 하이드라진일 수 있다. 아릴기는 이러한 구가 상기 정의된 바와 같이 말단기일 수 있고, 여기서 이는 단일의 근접 원자 또는 이러한 구가 상기 정의된 바와 같이 연결기에 부착되어, 이의 둘 이상의 위치에 둘 이상의 모이어티가 연결된다.

[0384] 용어 "헤테로아릴"은 예를 들어, 질소, 산소 및 황과 같은 하나 이상의 원자를 고리에 가지고, 또한, 완전히 컨쥬게이션된 파이-전자 시스템을 가지는 단일고리 또는 융합 고리(즉, 근접한 쌍의 원자를 공유하는 고리) 기를 나타낸다. 헤테로아릴기의 예는 제한 없이, 피롤, 퓨란, 티오펜, 이미다졸, 옥사졸, 티아졸, 피라졸, 피리딘, 피리미딘, 퀴놀린, 이소퀴놀린 및 퓨린을 포함한다. 헤테로아릴기는 치환되거나 비치환될 수 있다. 치환된 헤테로아릴은 하나 이상의 치환기를 가질 수 있고, 여기서 각각의 치환기는 독립적으로 예를 들어, 하이드록시알킬, 트리할로알킬, 사이클로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로알리사이클릭, 아민, 할라이드, 설포네이트, 설폭사이드, 포스포네이트, 하이드록시, 알콕시, 아릴옥시, 티오하이드록시, 티오알콕시, 티오아릴옥시, 시아노, 니트로, 아조, 설폰아미드, C-카르복실레이트, O-카르복실레이트, N-티오카바메이트, O-티오카바메이트, 우레아, 티오우레아, O-카바메이트, N-카바메이트, C-아미드, N-아미드, 구아닐, 구아니딘 및 하이드라진일 수 있다. 헤테로아릴기는 이러한 구가 상기 정의된 바와 같이 말단기일 수 있고, 여기서 이는 단일의 근접 원자 또는 이러한 구가 상기 정의된 바와 같이 연결기에 부착되어, 이의 둘 이상의 위치에 둘 이상의 모이어티가 연결된다. 대표적인 예는 피리딘, 피롤, 옥사졸, 인돌, 퓨린 등이다.

[0385] 용어 "할라이드" 및 "할로"는 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 나타낸다.

[0386] 용어 "할로알킬"은 하나 이상의 할라이드로 추가로 치환된, 상기 정의된 알킬기를 나타낸다.

[0387] 용어 "설페이트"는 이러한 용어가 상기 정의된 바와 같이 $-O-S(=O)_2-ORx$ 말단기, 또는 이러한 구가 상기 정의된 바와 같이 $-O-S(=O)_2-O-$ 연결기를 나타내며, 여기서 Rx는 상기 정의된 바와 같다.

[0388] 용어 "티오설페이트"는 이러한 구가 상기 정의된 바와 같이 -O-S(=S)(=O)-ORx 말단기 또는 -O-S(=S)(=O)-O- 연결기를 나타내며, 여기서 Rx는 상기 정의된 바와 같다.

[0389] 용어 "설파이트"는 이러한 구가 상기 정의된 바와 같이 -O-S(=O)-O-Rx 말단기 또는 -O-S(=O)-O- 연결기를 나타내며, 여기서 Rx'는 상기 정의된 바와 같다.

[0390] 용어 "티오설파이트"는 이러한 구가 상기 정의된 바와 같이 -O-S(=S)-O-Rx 말단기 또는 -O-S(=S)-O- 연결기를 나타내며, 여기서 Rx는 상기 정의된 바와 같다.

[0391] 용어 "설피네이트"는 이러한 구가 상기 정의된 바와 같이 -S(=O)-ORx 말단기 또는 -S(=O)-O- 연결기를 나타내며, 여기서 Rx는 상기 정의된 바와 같다.

[0392] 용어 "설폭사이드" 또는 "설피닐"은 이러한 구가 상기 정의된 바와 같이 -S(=O)Rx 말단기 또는 -S(=O)- 연결기를 나타내며, 여기서 Rx는 상기 정의된 바와 같다.

[0393] 용어 "설포네이트"는 이러한 구가 상기 정의된 바와 같이 $-S(=O)_2-Rx$ 말단기 또는 $-S(=O)_2-$ 연결기를 나타내며, 여기서 Rx는 본원에서 정의된 바와 같다.

[0394] 용어 "S-설폰아미드"는 이러한 구가 상기 정의된 바와 같이 $-S(=O)_2-NRxRy$ 말단기 또는 $-S(=O)_2-NRx-$ 연결기를 나타내며, 여기서 Rx 및 Ry는 본원에서 정의된 바와 같다.

[0395] 용어 "N-설폰아미드"는 이러한 구가 상기 정의된 바와 같이 $RxS(=O)_2-NRy-$ 말단기 또는 $-S(=O)_2-NRx-$ 연결기를 나타내며, 여기서 Rx 및 Ry는 본원에서 정의된 바와 같다.

[0396] 용어 "디설파이드"는 이러한 구가 상기 정의된 바와 같이 -S-SRx 말단기 또는 -S-S- 연결기를 나타내며, 여기서 Rx는 본원에서 정의된 바와 같다.

[0397] 용어 "포스포네이트"는 이러한 구가 상기 정의된 바와 같이 -P(=O)(ORx)(ORy) 말단기 또는 -P(=O)(ORx)(O)- 연결기를 나타내며, 여기서 Rx 및 Ry는 본원에서 정의된 바와 같다.

[0398] 용어 "티오포스포네이트"는 이러한 구가 상기 정의된 바와 같이 -P(=S)(ORx)(ORy) 말단기 또는 -P(=S)(ORx)(O)- 연결기를 나타내며, 여기서 Rx 및 Ry는 본원에서 정의된 바와 같다.

[0399] 용어 "포스피닐"는 이러한 구가 상기 정의된 바와 같이 -PRxRy 말단기 또는 -PRx- 연결기를 나타내며, 여기서 Rx 및 Ry는 상기 정의된 바와 같다.

[0400] 용어 "산화 포스핀"는 이러한 구가 상기 정의된 바와 같이 -P(=O)(Rx)(Ry) 말단기 또는 -P(=O)(Rx)- 연결기를 나타내며, 여기서 Rx 및 Ry는 본원에서 정의된 바와 같다.

[0401] 용어 "포스핀 설파이드"는 이러한 구가 상기 정의된 바와 같이 -P(=S)(Rx)(Ry) 말단기 또는 -P(=S)(Rx)- 연결기를 나타내며, 여기서 Rx 및 Ry는 본원에서 정의된 바와 같다.

[0402] 용어 "포스파이트"는 이러한 구가 상기 정의된 바와 같이 -O-PRx(=O)(ORy) 말단기 또는 -O-PRx(=O)(O)- 연결기를 나타내며, 여기서 Rx 및 Ry는 본원에서 정의된 바와 같다.

[0403] 본원에서 사용된 용어 "카보닐" 또는 "카보네이트"는 이러한 구가 상기 정의된 바와 같이 -C(=O)-Rx 말단기 또는 -C(=O)- 연결기를 나타내며, 여기서 Rx는 본원에서 정의된 바와 같다.

[0404] 본원에서 사용된 용어 "티오카보닐"은 이러한 구가 상기 정의된 바와 같이 -C(=S)-Rx 말단기 또는 -C(=S)- 연결기를 나타내며, 여기서 Rx는 본원에서 정의된 바와 같다.

[0405] 본원에서 사용된 용어 "옥소"는 하나의(=O) 기를 나타내며, 여기서 산소 원자가 지정 위치에서 원자(예, 탄소 원자)에 이중 결합으로 연결된다.

[0406] 본원에서 사용된 용어 "티오옥소"는 하나의(=S) 기를 나타내며, 여기서 황 원자가 지정 위치에서 원자(예, 탄소 원자)에 이중 결합으로 연결된다.

[0407] 본원에서 사용된 용어 "옥심"은 이러한 구가 상기 정의된 바와 같이 =N-OH 말단기 또는 =N-O- 연결기를 나타낸다.

[0408] 용어 "하이드록실"은 -OH 기를 나타낸다.

[0409] 용어 "알콕시"는 본원에서 정의된 바와 같이 -O-알킬 및 -O-사이클로알킬 기 모두를 나타낸다.

[0410] 용어 "아릴옥시"는 본원에서 정의된 바와 같이 -O-아릴 및 -O-헤테로아릴 기 모두를 나타낸다.

[0411] 용어 "티오하이드록시"는 -SH 기를 나타낸다.

[0412] 용어 "티오알콕시"는 본원에서 정의된 바와 같이 -S-알킬기 및 -S-사이클로알킬기 모두를 나타낸다.

[0413] 용어 "티오아릴옥시"는 본원에서 정의된 바와 같이 -S-아릴 및 -S-헤테로아릴 기 모두를 나타낸다.

[0414] 용어 "하이드록시알킬"은 또한 본원에서 "알코올"을 지칭하고, 하이드록시기로 치환된, 본원에서 정의된 바와 같은, 알킬을 나타낸다.

[0415] 용어 "시아노"는 -C≡N 기를 나타낸다.

[0416] 용어 "이소시아네이트"는 -N=C=O 기를 나타낸다.

[0417] 용어 "이소티오시아네이트"는 -N=C=S 기를 나타낸다.

[0418] 용어 "니트로"는 $-NO_2$ 기를 나타낸다.

[0419] 용어 "아실 할라이드"는 상기 정의된 바와 같이, Rz가 할라이드인, -(C=O)Rz 기를 나타낸다.

[0420] 용어 "아조" 또는 "디아조"는 이러한 구가 상기 정의된 바와 같이 -N=NRx 말단기 또는 -N=N- 연결기를 나타내며, Rx는 상기 정의된 바와 같다.

[0421] 용어 "퍼옥소"는 이러한 구가 상기 정의된 바와 같이 -O-ORx 말단기 또는 -O-O- 연결기를 나타내며, Rx는 상기 정의된 바와 같다.

[0422] 본원에서 사용된 용어 "카르복실레이트"는 C-카르복실레이트 및 O-카르복실레이트를 포함한다.

[0423] 용어 "C-카르복실레이트"는 이러한 구가 상기 정의된 바와 같이 -C(=O)-ORx 말단기 또는 -C(=O)-O- 연결기를 나타내며, 여기서 Rx는 본원에서 정의된 바와 같다.

[0424] 용어 "O-카르복실레이트"는 이러한 구가 상기 정의된 바와 같이 -OC(=O)Rx 말단기 또는 -OC(=O)- 연결기를 나타내며, 여기서 Rx는 본원에서 정의된 바와 같다.

[0425] 카르복실레이트는 선형 또는 고리형일 수 있다. 고리, Rx 및 탄소 원자가 고리를 형성하기 위해 함께 연결될 때, C-카르복실레이트에서, 이러한 기는 또한 락톤을 지칭한다. 택일적으로, Rx 및 O는 O-카르복실레이트에서 고리를 형성하기 위해 함께 연결될 수 있다. 고리형 카르복실레이트는 예를 들어, 형성된 고리 내 원자가 또 다른 하나의 기에 연결되는 경우 연결기로 작용할 수 있다.

[0426] 본원에서 사용된 용어 "티오카르복실레이트"는 C-티오카르복실레이트 및 O-티오카르복실레이트를 포함한다.

[0427] 용어 "C-티오카르복실레이트"는 이러한 구가 상기 정의된 바와 같이, -C(=S)-ORx 말단기 또는 -C(=S)-O- 연결기를 나타내며, 여기서 Rx는 본원에서 정의된 바와 같다.

[0428] 용어 "O-티오카르복실레이트"는 이러한 구가 상기 정의된 바와 같이, -OC(=S)Rx 말단기 또는 -OC(=S)- 연결기를 나타내며, 여기서 Rx는 본원에서 정의된 바와 같다.

[0429] 티오카르복실레이트는 선형 또는 고리형일 수 있다. 고리, Rx 및 탄소 원자가 고리를 형성하기 위해 함께 연결될 때, C-티오카르복실레이트에서, 이러한 기는 또한 티오락톤을 지칭한다. 택일적으로, Rx 및 O는 O-티오카르복실레이트에서 고리를 형성하기 위해 함께 연결될 수 있다. 고리형 티오카르복실레이트는 예를 들어, 형성된 고리 내 원자가 또 다른 하나의 기에 연결되는 경우 연결기로 작용할 수 있다.

[0430] 본원에서 사용된 용어 "카바메이트"는 N-카바메이트 및 O-카바메이트를 포함한다.

[0431] 용어 "N-카바메이트"는 이러한 구가 상기 정의된 바와 같이, RyOC(=O)-NRx- 말단기 또는 -OC(=O)-NRx- 연결기를 나타내며, 여기서 Rx 및 Ry는 본원에서 정의된 바와 같다.

[0432] 용어 "O-카바메이트"는 이러한 구가 상기 정의된 바와 같이, -OC(=O)-NRxRy 말단기 또는 -OC(=O)-NRx- 연결기를 나타내며, 여기서 Rx 및 Ry는 본원에서 정의된 바와 같다.

[0433] 카바메이트는 선형 또는 고리형일 수 있다. O-카바메이트에서, Rx 및 탄소 원자가 고리를 형성하기 위해 함께

연결될 때. 택일적으로, Rx 및 O는 N-카바메이트에서 고리를 형성하기 위해 함께 연결될 수 있다. 고리형 카바메이트는 예를 들어, 형성된 고리 내 원자가 또 다른 하나의 기에 연결되는 경우 연결기로 작용할 수 있다.

[0434] 본원에서 사용된 용어 "카바메이트"는 N-카바메이트 및 O-카바메이트를 포함한다.

[0435] 본원에서 사용된 용어 "티오카바메이트"는 N-티오카바메이트 및 O-티오카바메이트를 포함한다.

[0436] 용어 "O-티오카바메이트"는 이러한 구가 상기 정의된 바와 같이, -OC(=S)-NRxRy 말단기 또는 -OC(=S)-NRx- 연결기를 나타내며, 여기서 Rx 및 Ry는 본원에서 정의된 바와 같다.

[0437] 용어 "N-티오카바메이트"는 이러한 구가 상기 정의된 바와 같이, RyOC(=S)NRx- 말단기 또는 -OC(=S)NRx- 연결기를 나타내며, 여기서 Rx 및 Ry는 본원에서 정의된 바와 같다.

[0438] 티오카바메이트는 카바메이트에 대해 본원에서 설명된 바와 같이 선형 또는 고리형일 수 있다.

[0439] 본원에서 사용된 용어 "디티오카바메이트"는 S-디티오카바메이트 및 N-디티오카바메이트를 포함한다.

[0440] 용어 "S-디티오카바메이트"는 이러한 구가 상기 정의된 바와 같이, -SC(=S)-NRxRy 말단기 또는 -SC(=S)NRx- 연결기를 나타내며, 여기서 Rx 및 Ry는 본원에서 정의된 바와 같다.

[0441] 용어 "N-디티오카바메이트"는 이러한 구가 상기 정의된 바와 같이, RySC(=S)NRx- 말단기 또는 -SC(=S)NRx- 연결기를 나타내며, 여기서 Rx 및 Ry는 본원에서 정의된 바와 같다.

[0442] 본원에서 "우레이도"를 지칭하기도 하는, 용어 "우레아"는 이러한 구가 상기 정의된 바와 같이 -NRxC(=O)-NRyRq 말단기 또는 -NRxC(=O)-NRy- 연결기를 나타내며, 여기서 Rz 및 Ry는 본원에서 정의된 바와 같고 Rq는 Rx 및 Ry에 대해 본원에서 정의된 바와 같다.

[0443] 본원에서 "티오우레이도"를 지칭하기도 하는, 용어 "티오우레아"는 -NRx-C(=S)-NRyRq 말단기 또는 -NRx-C(=S)-NRy- 연결기를 나타내며, 여기서 Rx, Ry 및 Rq는 본원에서 정의된 바와 같다.

[0444] 본원에서 사용된 용어 "아미드"는 C-아미드 및 N-아미드를 포함한다.

[0445] 용어 "C-아미드"는 이러한 구가 상기 정의된 바와 같이, -C(=O)-NRxRy 말단기 또는 -C(=O)-NRx- 연결기를 나타내며, 여기서 Rx 및 Ry는 본원에서 정의된 바와 같다.

[0446] 용어 "N-아미드"는 이러한 구가 상기 정의된 바와 같이, RxC(=O)-NRy- 말단기 또는 RxC(=O)-N- 연결기를 나타내며, 여기서 Rx 및 Ry는 본원에서 정의된 바와 같다.

[0447] 아미드는 선형 또는 고리형일 수 있다. 고리, Rx 및 탄소 원자가 고리를 형성하기 위해 함께 연결될 때, C-아미드에서, 이러한 기는 또한 락탐을 지칭한다. 고리형 아미드는 예를 들어, 형성된 고리 내 원자가 또 다른 하나의 기에 연결되는 경우 연결기로 작용할 수 있다.

[0448] 용어 "구아닐"는 이러한 구가 상기 정의된 바와 같이, RxRyNC(=N)- 말단기 또는 -RxNC(=N)- 연결기를 나타내며, 여기서 Rx 및 Ry는 본원에서 정의된 바와 같다.

[0449] 용어 "구아니딘"은 이러한 구가 상기 정의된 바와 같이, RySC(=S)NRx- 말단기 또는 -RxNC(=N)- NRy- 연결기를 나타내며, 여기서 Rx, Ry 및 Rq는 본원에서 정의된 바와 같다.

[0450] 용어 "하이드라진"은 이러한 구가 상기 정의된 바와 같이, -NRx-NRyRq 말단기 또는 -NRx-NRy- 연결기를 나타내며, 여기서 Rx, Ry 및 Rq는 본원에서 정의된 바와 같다.

[0451] 본원에서 사용된 용어 "하이드라자이드"는 이러한 구가 상기 정의된 바와 같이, -C(=O)-NRx-NRyRq 말단기 또는 -C(=O)-NRx-NRy- 연결기를 나타내며, 여기서 Rx, Ry 및 Rq는 본원에서 정의된 바와 같다.

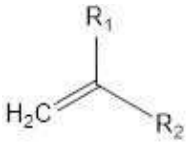
[0452] 본원에서 사용된 용어 "티오하이드라자이드"는 이러한 구가 상기 정의된 바와 같이, -C(=S)-NRx-NRyRq 말단기 또는 -C(=S)-NRx-NRy- 연결기를 나타내며, 여기서 Rx, Ry 및 Rq는 본원에서 정의된 바와 같다.

[0453] 본원에서 사용된 용어 "알킬렌 글리콜"은 $-O-[(CRxRy)_z-O]_y-Rq$ 말단기 또는 $-O-[(CRxRy)_z-O]_y-$ 연결기를 나타내며, Rx, Ry 및 R는 본원에서 정의된 바와 같고, z는 1 내지 10의 정수, 바람직하게는 2-6, 더욱 바람직하게는 2 또는 3이며, y는 1 이상의 정수이다. 바람직하게 Rx 및 Ry는 모두 수소이다. z가 2이고 y가 1인 경우, 이 기는 에틸렌 글리콜이다. z가 3이고, y가 1인 경우, 이 기는 프로필렌 글리콜이다.

[0454] y가4 보다 큰 경우, 알킬렌 글리콜은 본원에서 폴리(알킬렌 글리콜)과 같은 것을 지칭한다. 본 발명의 일부 구

현예에서, 폴리(알킬렌 글리콜) 기 또는 모이어티는 z가 10 내지 200, 바람직하게 10-100, 더욱 바람직하게 10-50이 되도록, 10 내지 200 반복되는 알킬렌 글리콜 단위를 가질 수 있다.

[0455] 용어 "아크릴레이트", "메타크릴레이트", "아크릴아미드" 및 메타크릴아미드"는 다음 화학식에 의해 집합적으로 나타낼 수 있다:



[0456]

[0457] 화학식 II

[0458] 여기서 R_1은 카르복실레이트이고, 화합물은 아크릴레이트 또는 메타크릴레이트이며, R1이 아미드인 경우, 화합물은 아크릴아미드 또는 메타크릴아미드이다. R_2가 메틸인 경우, 화합물은 메타크릴레이트 또는 메타크릴아미드이다.

[0459] 명확성을 위해 개별 구현예의 내용에서 설명된, 본 발명의 특정한 특징들은 또한 단일 구현예와 조합하여 제공될 수 있다. 반대로, 간략화를 위해 단일 구현예의 내용에서 설명된, 본 발명의 다양한 특징들은 또한 개별적으로 또는 임의의 적절한 부분조합(subcombination)으로, 또는 본 발명의 임의의 다른 설명된 구현예에 적절하게 제공될 수 있다. 다양한 구현예의 내용에서 설명된 특정한 특징들은, 구현예가 이들 요소 없이는 작동하지 않는 것이 아닌 한, 그러한 구현예의 본질적인 특징으로 간주되지 않는다.

[0460] 본원에서 설명되고 하기 청구범위에서 청구된 것과 같은 본 발명의 다양한 구현예 및 측면은 하기 실시예에서 실험적 뒷받침을 발견한다.

[0461] **실시예**

[0462] 상기 설명과 함께 본 발명의 일부 구현예를 비제한적으로 설명하는 하기 실시예를 이제부터 참조한다.

[0463] ***실시예 1***

[0464] ***SiNW-FET의 제작***

[0465] SiNW-FET는 파톨스키 등, Nat Protoc. 2006;1(4):1711-24에 따라 제작되었다. 20nm 직경 P-타입 SiNW-FET 장치를 600 nm 산화물 층을 가진 3인치 실리콘 와이퍼 상의 포토리소그래피에 의해 제작하였다.

[0466] 간략히, 소스 및 드레인 전극을 500 nm LOR5A(Microchem) 및 500 nm 1805(Shipley)로 구성된 다층 포토레지스트 구조물을 사용하여 증착하였다. 전극 패턴의 노출 및 발달 후, 접촉은 각각 e-빔 및 Ni(60 nm)의 열 증발에 의해 금속화되었고, 그 다음 플라즈마-강화 화학 기상 증착(plasma-enhanced chemical vapor deposition)에 의해 80℃에서 증착된 Si_3N_4(60 nm 두께)의 절연층(ICP-PECVD, Axic Inc.) 및 10 nm 알루미나 층(캠브리지 나노테크 사바나 200 시스템을 이용한 ALD 증착)으로 부동태화되었다. 각각의 FET에 대한 소스 및 드레인 전극 사이의 간격은 2 μm이었다.

[0467] 상기 공정을 도 2에 도식적으로 설명하고, SiNW-FET 시스템을 도 2A에 도식적으로 설명한다.

[0468] 유연성 포리디메틸실록산(PDMS) 엘라스토머로부터의 유체-전달 장치의 제작은 파톨스키 등, Nat Protoc. 2006;1(4):1711-24에 따라, 다음의 변형과 함께, 수행하였다: PDMS를 60℃에서 밤새 큐어링제와 함께 10:1의 질량비로 배양하였다. 그 결과 장치를 10 X 10 X 5 mm 크기의 직사각형 조각으로 잘랐다. 상류 폴리에틸렌 튜브(PE 20, Intramedic)는 14cm 길이였고, 0.38 mm 내부 직경을 가졌다. 하류 타이곤 튜브(S-50-HL, Tygon)는 13cm 길이였다.

[0469] ***실시예 2***

[0470] ***그에 함침된 센싱 모이어티를 포함하는 하이드로겔의 공유결합 부착에 의해 변형된 SiNW-FET의 제작***

[0471] 그에 GOx-함침 하이드로겔을 고정시키기 위한 실리콘 나노와이어(SiNW) FET의 변형을 도 3에 도식적으로 설명한다. 상기 공정은 간략히 하기와 같이 설명된다:

[0472] 본원 실시예 1에 설명된 것과 같이 제조된 SiNW FET를 산소 플라즈마 처리(15분, 100W, 0.400 Torr)에 의해 활

성화하였다.

[0473] 레브진 등, Langmuir, 2001, 17, 5440-5447에 설명된 공정에 따라, SiNW를 그 다음 60 분 동안 실온에서 아르곤 대기 하에 글로브 박스에서 헵탄 및 사염화탄소 4:1 비율의 혼합물 내 3-(트리클로로실릴)프로필 메타크릴레이트(TPM)의 1 mM 용액으로 처리하였고, 그 후 헥산 및 이소프로판올로 씻어내었다. 그 결과 변형된 SiNW는 표면 아크릴레이트 기를 특징으로 한다.

[0474] SiNW 표면에의 하이드로겔의 부착은 피아오 등, Biosensors and Bioelectronics 65(2015) 220-225에 설명된 공정과 유사하게 수행하였다. 폴리(에틸렌 글리콜) 디아크릴레이트(PEG-DA, MW 575) 및 1 wt% 2-하이드록시-2-메틸프로피오페논(HMPP) 개시제의 저장액을 준비하고, 사용 전까지 4℃에 저장하였다. SiNW 표면 상 GOx-함침 하이드로겔 막을 형성하도록, 트리스 버퍼(pH 7.4) 내 67 vol. % PEG-DA 저장액 및 3.33 mg/ml 글루코오스 산화효소(GOx)를 포함하는 하이드로겔 전구 용액을 준비하고, 스핀 코팅기(WS-400B-6NPP/LITE/10K, Laurell Technologies Corporation.)를 이용한 스핀 코팅으로 아크릴레이트-변형 SiNW FET 상에 증착시키고, UV 광(320-380 nm 필터)에 노출시켰다. 남아있는 하이드로겔 전구 용액을 인산염 완충 생리 식염수(150 mM, pH 7.4)로 씻어내었다.

[0475] 그 결과 변형된 SiNW FET 시스템은 SiNW 표면에 공유결합으로 부착된 폴리(에틸렌 글리콜)디아크릴레이트 하이드로겔 및 그에 GOx를 함침시키는 것을 특징으로 한다.

[0476] 다른 센싱 모이어티를 함침시키는 하이드로겔은 GOx를 표적 분석물과 선택적으로 상호작용하는 바람직한 센싱 모이어티로 대체 및/또는 다른 하이드로겔 전구 모이어티를 사용하여 유사하게 제조된다.

[0477] 다른 모이어티, 예를 들어, 비-센싱 모이어티를 함침시키는 하이드로겔은 GOx를 선택되는 모이어티로 대체하여 유사하게 제조된다.

[0478] 비-함침 하이드로겔은 또한 센싱 모이어티 없이 하이드로겔 전구 용액을 스핀 코팅하여 유사하게 제조된다.

[0479] 도 4는 그에 부착된 GOx-함침 하이드로겔 막을 포함하는 실리콘 나노와이어 장치의 소스 및 드레인 전극의, Quanta 200 FEG 환경 주사 전자 현미경(5KV, 이차 전자 이미징)을 이용하여 얻은, 주사 전자 현미경 이미지를 나타낸다. 삽화에 장치의 GOx-함침 하이드로겔 막의, Profilometer Dektak® 8 Veeco를 사용하여 얻은 조면계 측정에서 얻어진 데이터를 나타내고, 하이드로겔의 두께(실리콘 와이퍼 표면과 비교한 하이드로겔의 높이)를 나타내었다.

[0480] ***실시예 3***

[0481] ***센싱***

[0482] 실시예 2의 변형된 SiNW FET 시스템을 표적 분석물과 선택적으로 상호작용하는 센싱 모이어티를 선택하는 것에 의한, 다양한 생분석물을 센싱하는데 사용하였다. 분석물의 하이드로겔에의 도입(예, 분석물을 함유하는 샘플을 SiNW FET 시스템과 접촉시키는 것에 의해)은 하이드로겔 매트릭스의 특이적인 변형을 야기하고, 이러한 변형은 나노와이어의 표면 상의 전하 분포(예, 전하 밀도)의 변화에 이르게 하며, 시스템의 전도성을 변화시킨다. 변화는 전도성이 쉽게 검출가능하고 적어도 샘플 내 분석물의 존재를 나타내는 것이다.

[0483] 예시적인 분석에서, 예시적인 대사물질로서, 글루코오스의 센싱을 실시예 2에 설명된 것과 같은 SiNW FET 시스템에 고정된 GOx-함침 하이드로겔을 이용하여, 하기 파라미터를 적용하여 수행하였다: $V_{\text{소스-드레인}}$ = 0.4 Volt, $V_{\text{게이트}}$ = -0.5 Volt, PDMS 채널, 20 μl/분 유속.

[0484] 도 5는 실시예 2에 설명된 것과 같은 SiNW FET 시스템에 고정된 GOx-함침 하이드로겔에 의한 글루코오스의 예시적인 센싱의 설명을 나타낸다. 시스템에의 글루코오스의 도입시 SiNW의 전도성의 증가의 결과로서, SiNW FET 시스템 내 전류가 증가된다.

[0485] 도 6은 실시예 2에 설명된 것과 같은 SiNW FET 시스템에 고정된 항체-함침 하이드로겔에 의한 항원의 예시적인 센싱의 설명을 나타낸다. 시스템에의 각각의 항원의 도입시 SiNW의 전도성의 증가의 결과로서, SiNW FET 시스템 내 전류가 증가된다.

[0486] 또 다른 하나의 예시적인 분석에서, 실시예 2에 설명된 것과 같은 SiNW FET 시스템에 고정된 GOx-함침 하이드로겔을 이용한 글루코오스의 검출을 155 mM 인산염-완충 식염수(PBS) 내 다양한 농도의 글루코오스 용액과 함께, -0.5 볼트의 게이트 전압 및 0.4 볼트의 소스-드레인 전압을 이용하여, 수행하였다. 샘플을 20 μl/분의 일정한

유속에서 PDMS 채널을 통해 시스템으로 도입하였다. 일정한 게이트 전압(Vg=-0.5 volt)이 전체 실험 동안에 적용되었다. 도 7a의 150-250초, 550-680 및 1100-1200 사이, 및 도 7b의 0-100초 및 600-780 사이에 나타난 바와 같이, 소스 드레인 전압이 오프인, 샘플 교환 동안을 제외하고는, 일정한 소스 드레인 전압(Vsd=0.4 volt)이 전체 실험 동안에 적용되었다. 도 7a는 다음의 순서에 따라 GOx-함침 하이드로겔 SiNW FET 장치에 샘플을 도입하여 얻은 신호를 보여준다: 0-150초에서, 장치를 PBS로 씻어내었다(Vsd=0.4, Vg=-0.5), 250-550초에서 장치를 PBS 내 1 mM 글루코오스로 씻어내었다(Vsd=0.4, Vg=-0.5), 680-1100초에서 장치를 PBS 내 10 mM 글루코오스로 씻어내었다(Vsd=0.4, Vg=-0.5). 도 7b는 다음의 순서에 따라 GOx-함침 하이드로겔 SiNW FET 장치에 샘플을 도입하여 얻은 신호를 보여준다: 100-600초에서 장치를 PBS 내 10 mM 피루브산으로 씻어내었다(Vsd=0.4, Vg=-0.5), 800-1500초에서 장치를 PBS만으로 씻어내었다(Vsd=0.4, Vg=-0.5).

[0487] 정규화된 신호를 시간의 함수로서 나타내는 데이터를 수집하였고, 도 7a에 나타내었다. 도 7a에 나타낸 그래프에서, 0-15초에서 PBS만으로부터 얻은 신호가 나타나고, 250-550초에서 PBS 내 1 mM 글루코오스로부터 얻은 신호가 나타나고, 680-1100초에서 PBS 내 10 mM 글루코오스로부터 얻은 신호가 나타난다.

[0488] 도 7a의 삽화에서, 인쇄 회로 기판 상 200개의 나노와이어를 포함하고, 그 표면에 GOx-함침 하이드로겔 막(적색 표시)을 고정시킨, 본 분석에서 사용된 나노와이어 칩 시스템의 이미지를 나타내었다.

[0489] 동일한 분석을 PBS 내 피루브산을 함유하는 용액으로 수행하고, 얻어진 데이터를 도 7b에 나타내었다. 그에 나타난 바와 같이, GOx-함침 하이드로겔은 피루브산에 반응을 나타내지 않았고, 이는 그의 글루코오스에의 선택적인 반응을 나타낸다. 도 7b에 나타낸 그래프에서, 100-600초에서 PBS 내 10 mM 피루브산으로부터 얻은 신호가 나타나고, 800-1500초에서 PBS만으로부터 얻은 신호가 나타난다.

[0490] ***실시예 4***

[0491] ***검정(Calibration)***

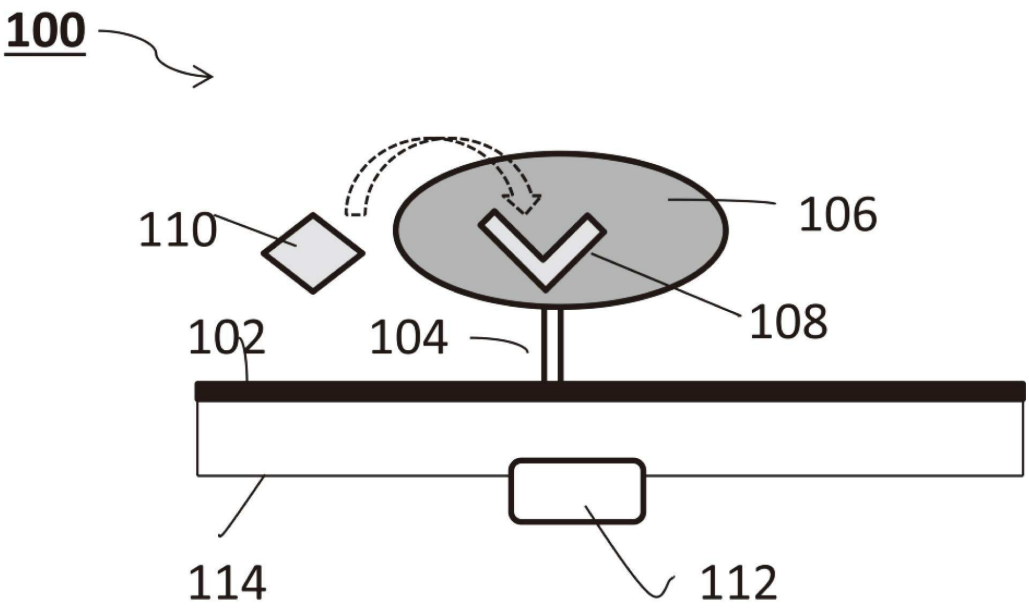
[0492] 생체 내 분석물의 양(수준, 농도)를 측정(예, 모니터링)하기 위하여, 생물체 내 센싱 시스템에 대한 검정 곡선을 만드는 것이 불가능하기 때문에, 자가-검정 방법을 개발하였다. 이러한 방법에서, SiNW 어레이를 포함하는 센싱 시스템을 사용하였고, 여기서 나노와이어 일부는 상기 실시예 2에서 설명된 것과 같고, 나노와이어의 일부는 모이어티가 분석물-특이적이지 않고 생분석물과 상호작용하지 않는 비-센싱 모이어티를 함침시키는 하이드로겔을 부착시킨다. 이러한 모이어티는, 예를 들어, 소혈청알부민과 같은 단백질일 수 있다. 선택적으로, 나노와이어의 일부는 비-함침 하이드로겔을 그에 부착시킨다. 이러한 비-센싱 모이어티를 함침시키는 하이드로겔의 특이적인 변형은 없으므로, 이러한 나노와이어로부터 검출된 신호는 생리학적 환경의 배경을 나타낸다.

[0493] 비록 본 발명은 그의 특정한 구현예와 관련하여 설명되었지만, 많은 대안, 변경 및 변형이 당업자에게 자명하다는 것이 명백하다. 따라서, 첨부된 청구범위의 사상 및 넓은 범위 내에 있는 이러한 모든 대안, 변경 및 변형을 포함하고자 한다.

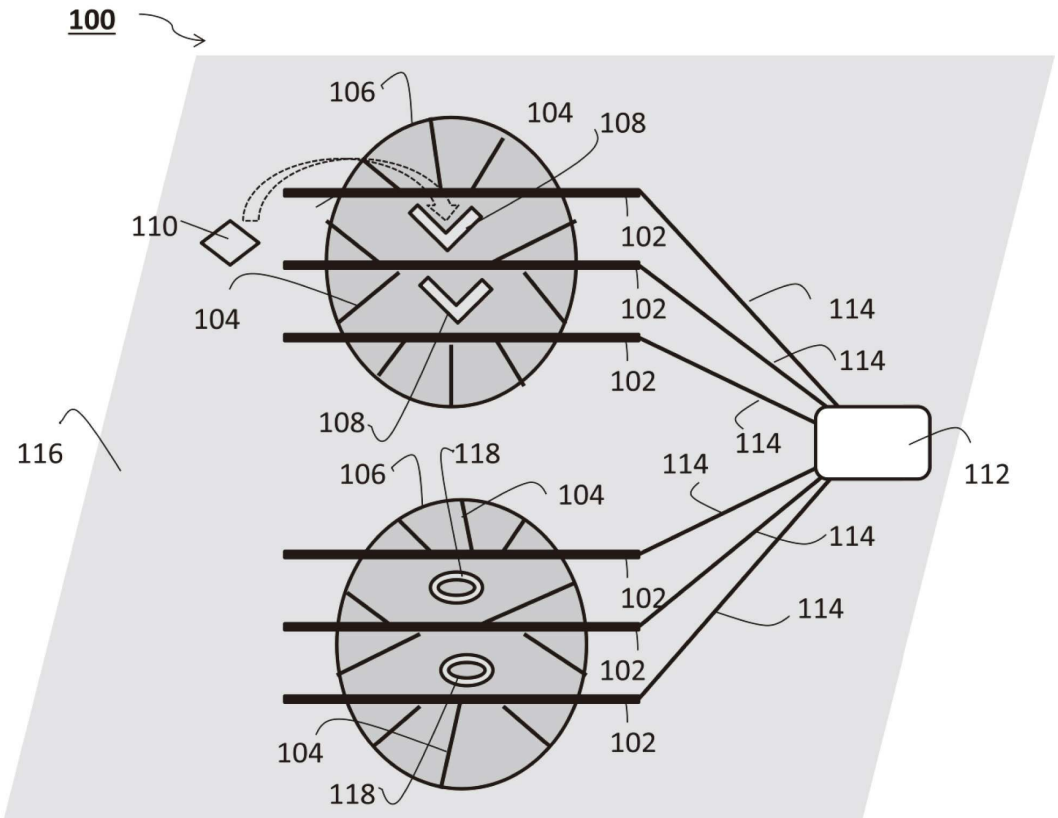
[0494] 본 명세서에서 언급된 모든 간행물, 특허 및 특허출원은 각각의 개별 간행물, 특허 또는 특허출원이 구체적으로 그리고 개별적으로 본원에 참고로서 포함되는 것으로 표시된 것과 동일한 정도로, 본 명세서에 참조로서 전체가 포함된다. 또한, 본 명세서 내 임의의 참고문헌의 인용 또는 식별은 이러한 참고문헌이 본 발명의 선행 기술로서 이용가능하다는 인정으로 해석되어서는 안된다. 섹션 표제가 사용되는 한, 반드시 제한적인 것으로 해석되어서는 안된다.

도면

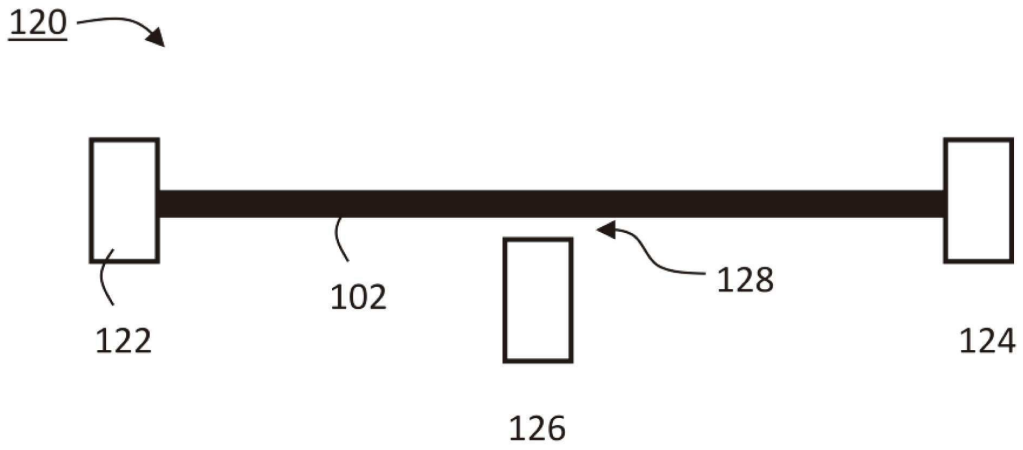
도면1a


100
110
106
108
102
104
114
112

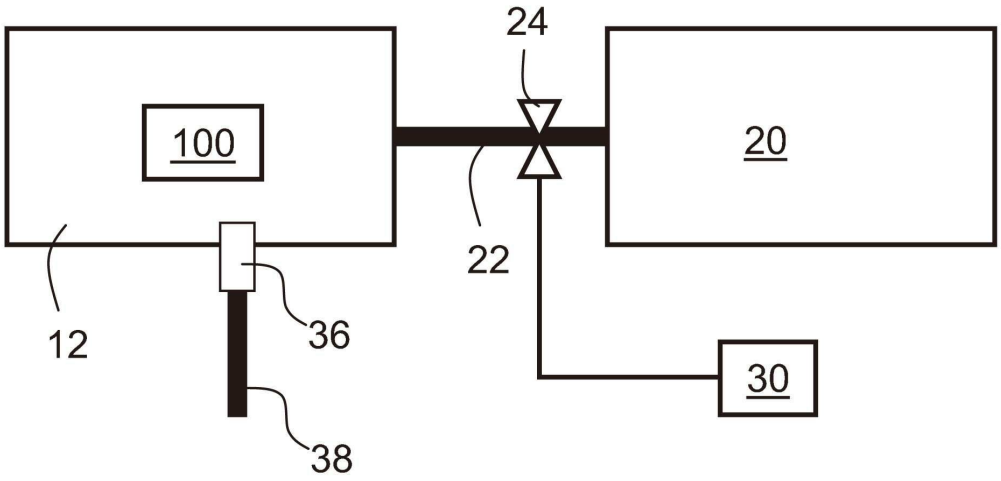
도면1b


100
106
104
108
110
102
104
102
114
114
102
108
114
116
118
106
104
114
112
114
102
114
102
104
102
118

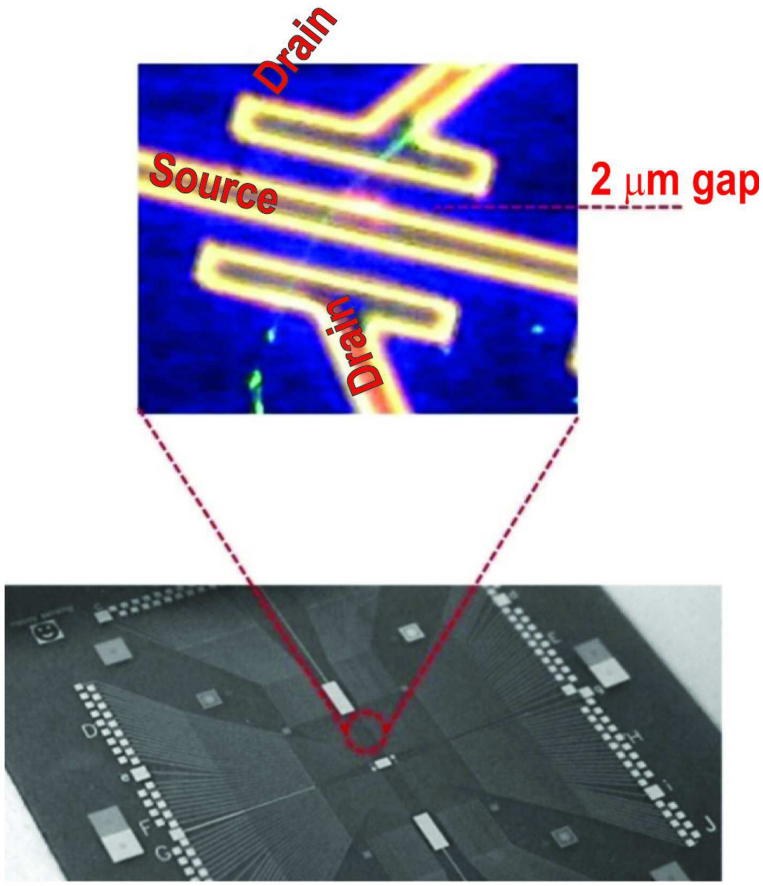
도면1c



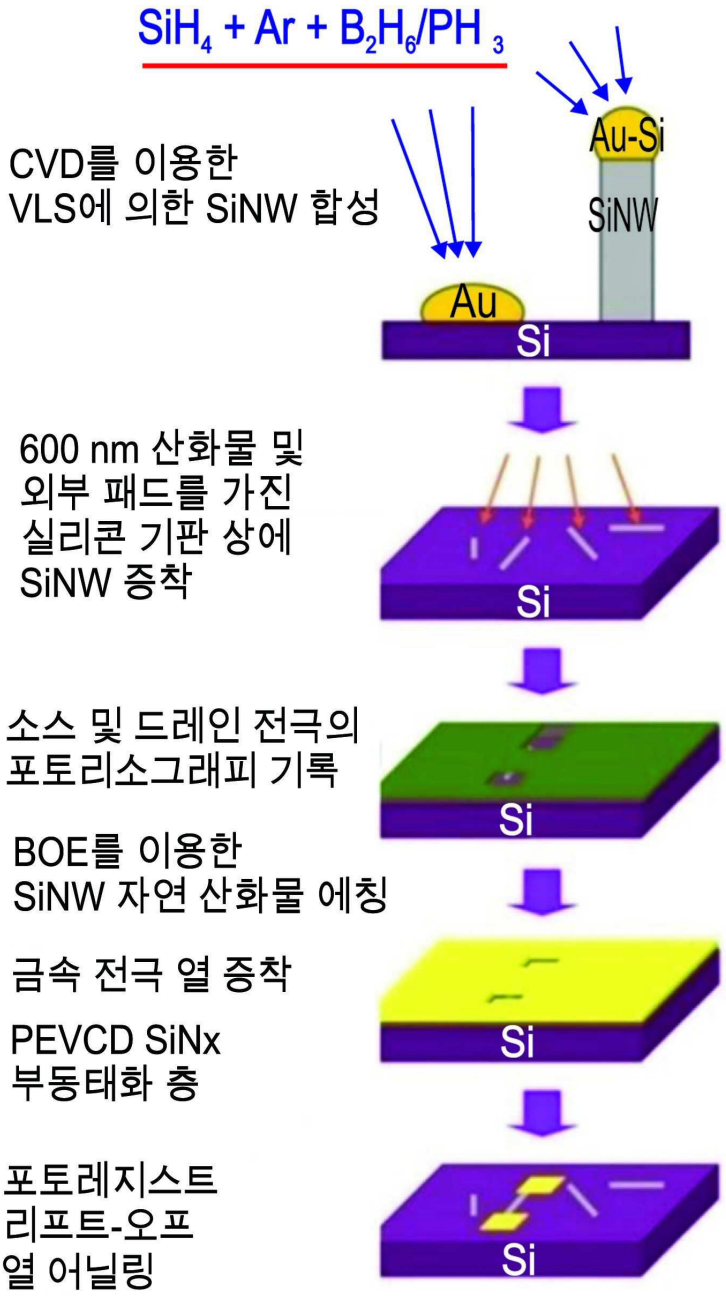
도면1d



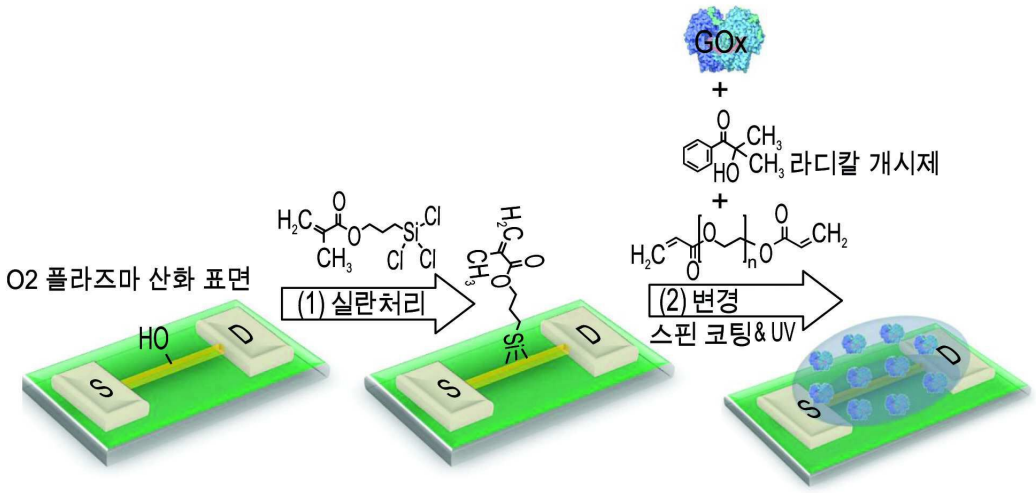
도면2a



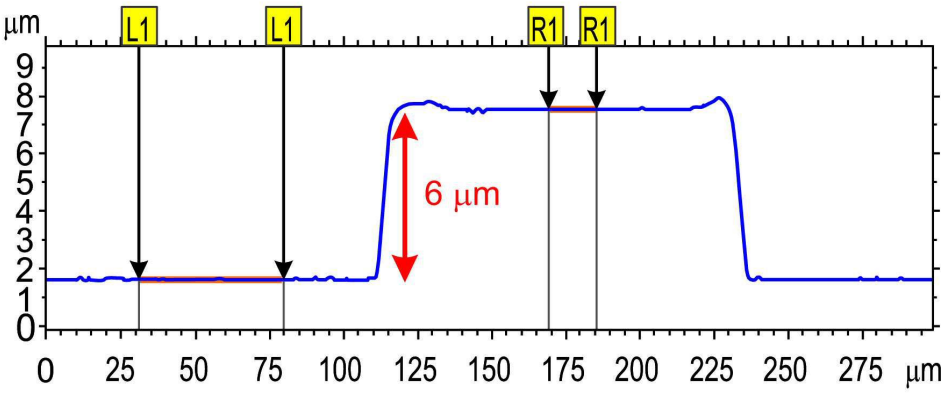
도면2b

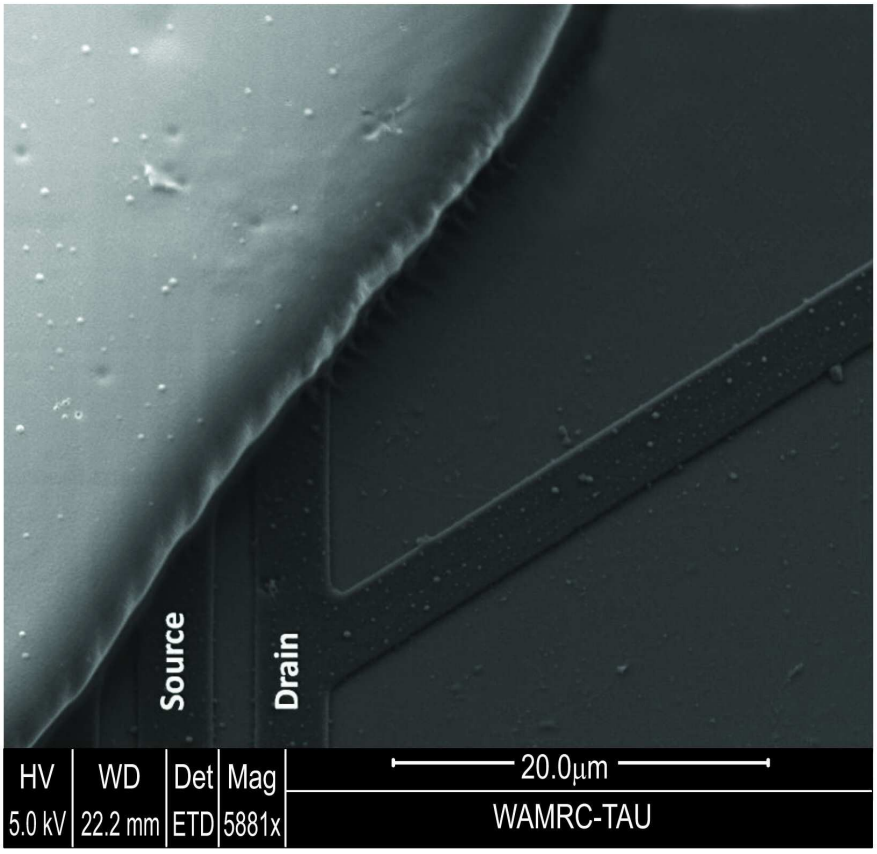

SiH4 + Ar + B2H6/PH 3
CVD를 이용한
VLS에 의한 SiNW 합성
Au-Si
SiNW
Au
Si
600 nm 산화물 및
외부 패드를 가진
실리콘 기판 상에
SiNW 증착
Si
소스 및 드레인 전극의
포토리소그래피 기록
Si
BOE를 이용한
SiNW 자연 산화물 에칭
금속 전극 열 증착
PEVCD SiNx
부동태화 층
Si
포토레지스트
리프트-오프
열 어닐링
Si

도면3

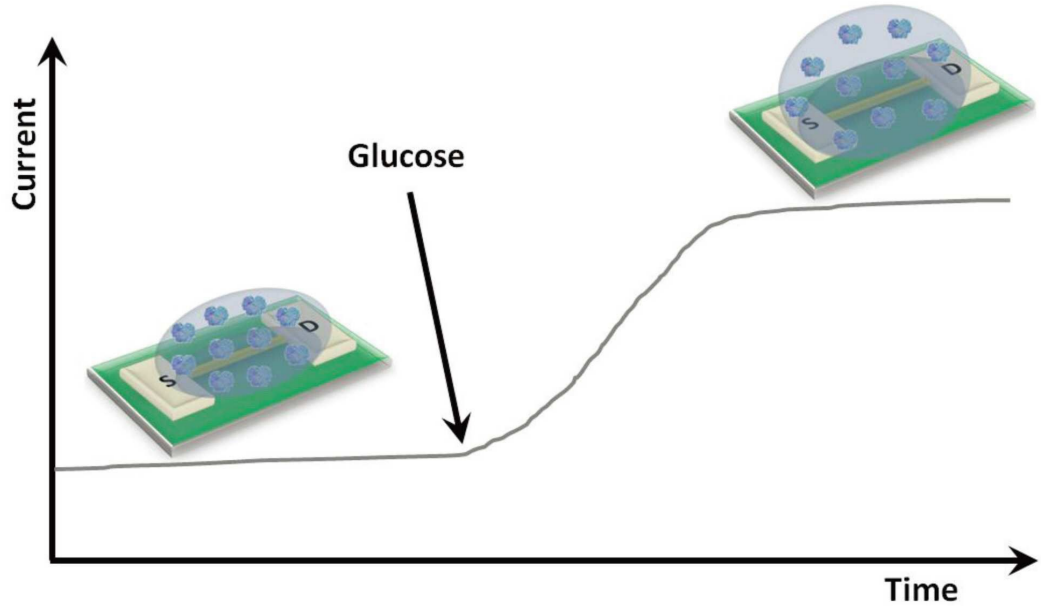


도면4

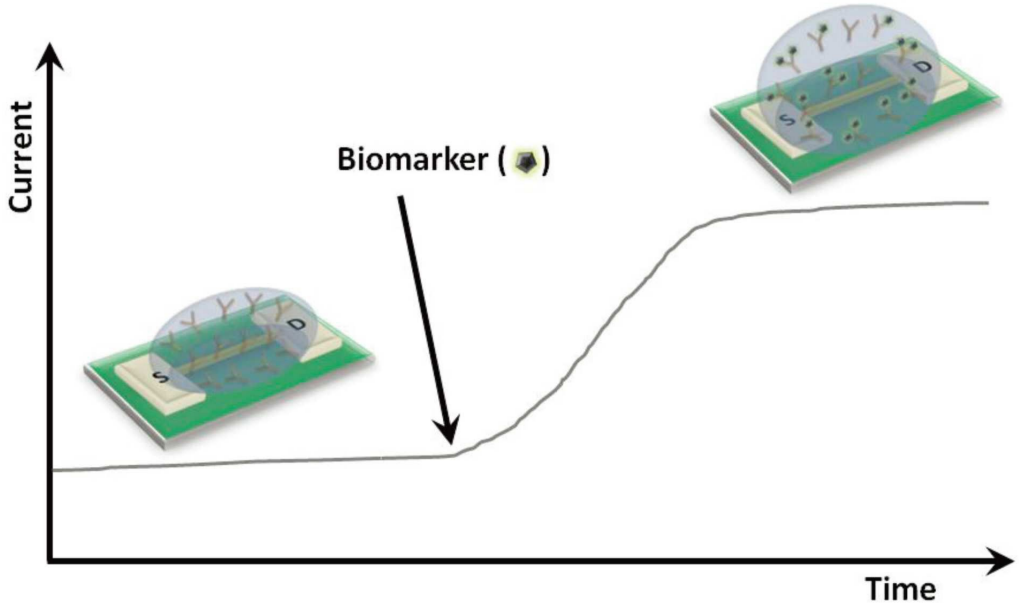

µm
L1
L1
R1
R1
6 µm
0 25 50 75 100 125 150 175 200 225 250 275 µm


Source
Drain
HV
5.0 kV
WD
22.2 mm
Det
ETD
Mag
5881x
20.0µm
WAMRC-TAU

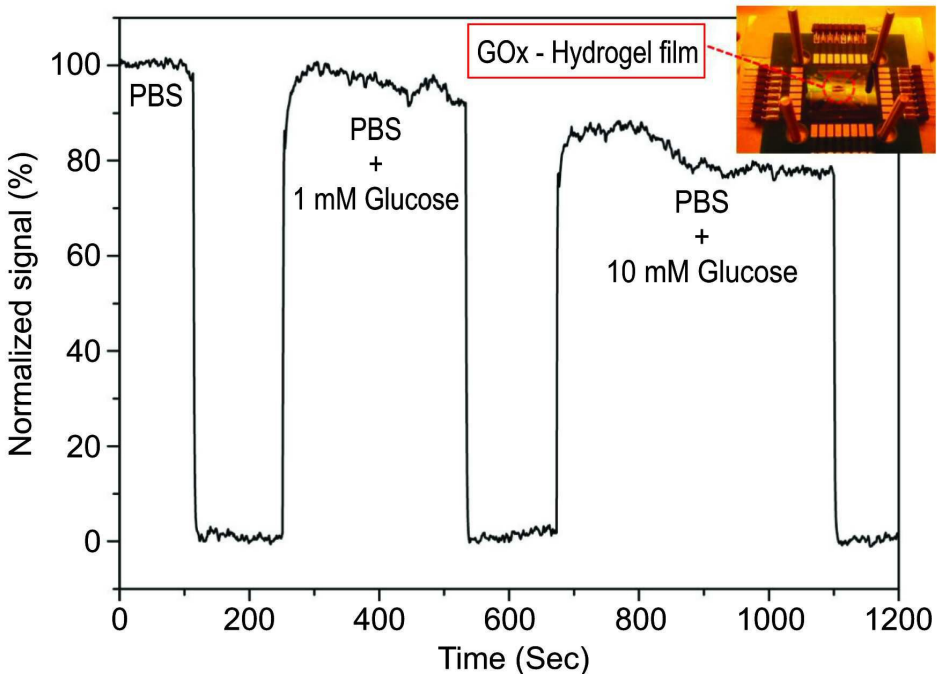
도면5



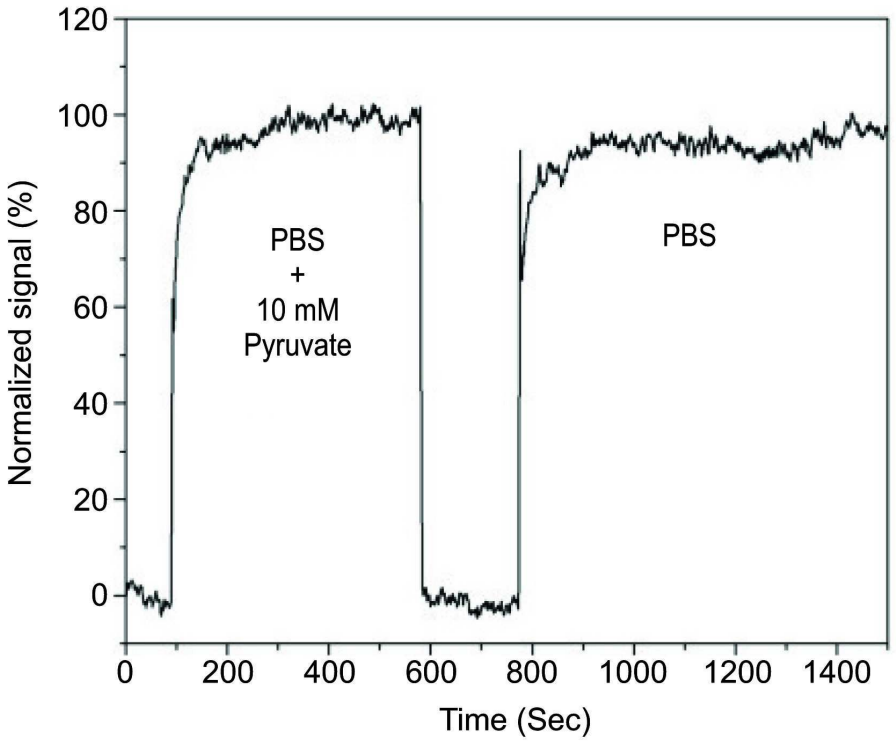
도면6



도면7a


GOx - Hydrogel film
PBS
PBS
+
1 mM Glucose
PBS
+
10 mM Glucose
Normalized signal (%)
Time (Sec)
0
20
40
60
80
100
0
200
400
600
800
1000
1200

도면7b


PBS
+
10 mM
Pyruvate
PBS
Normalized signal (%)
Time (Sec)
0
20
40
60
80
100
120
0
200
400
600
800
1000
1200
1400