



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2013-0131485  
 (43) 공개일자 2013년12월03일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
**A61B 5/145** (2006.01) **H04B 7/24** (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2013-7027526(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2006년03월24일  
 심사청구일자 2013년10월24일
- (62) 원출원 특허 10-2013-7005225  
 원출원일자(국제) 2006년03월24일  
 심사청구일자 2013년02월28일
- (85) 번역문제출일자 2013년10월18일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2006/011090
- (87) 국제공개번호 WO 2006/121510  
 국제공개일자 2006년11월16일
- (30) 우선권주장  
 60/678,801 2005년05월09일 미국(US)  
 (뒷면에 계속)

- (71) 출원인  
**테라노스, 인코포레이티드**  
 미국 캘리포니아주 94304 팔로 알토 캘리포니아  
 에비뉴 에스. 1601
- (72) 발명자  
**흠즈 엘리자베스 에이**  
 미국 캘리포니아주 94301 팔로 알토 샵118 채닝  
 325  
**로이 쇼낙**  
 미국 캘리포니아주 94403 산 마테오 샵106 글렌도  
 라 에비뉴 3222  
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
**신정건, 김태홍**

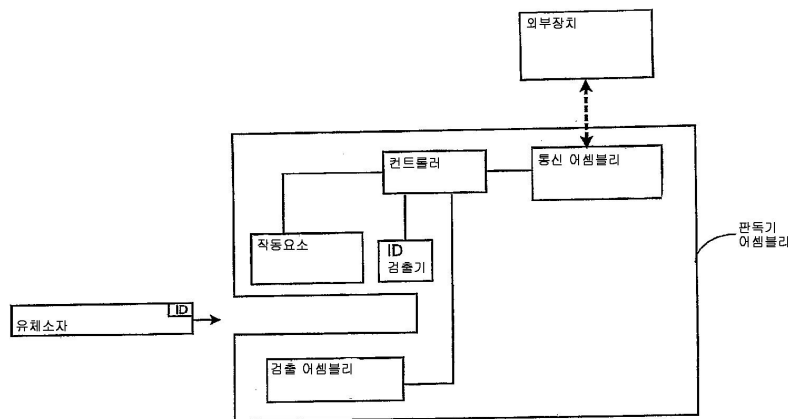
전체 청구항 수 : 총 3 항

(54) 발명의 명칭 **현장진료 유체 시스템 및 그 용도**

**(57) 요약**

본 발명은 의료기기 분야에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 생체액 중의 피분석물을 실시간으로 검출할 수 있는 휴대용 의료기기를 제공한다. 해당 방법과 기기는 다양한 의학적 응용을 위한 현장진료의 제공에 특히 유용하다.

**대표도**



(72) 발명자

**하워드 존**

미국 캘리포니아주 95070 사라토가 코미나 애비뉴  
20620

**왕 쉑왕**

미국 캘리포니아주 94043 마운틴 뷰 에이퍼터  
샵3123 엔 휘스맨 로드 100

**김슨 이안**

미국 캘리포니아주 94023 포틀라 벨리 라 메사 드  
라이브 831

**캠프 팀**

미국 캘리포니아주 95120 산 호세 레드몬드 애비뉴  
1037

**토드 크리스**

미국 캘리포니아주 95120 산 호세 클리브스 애비뉴  
84

**오랄 론**

미국 캘리포니아주 94555 프레몬트 킹렛 테라스  
3871

**쟁 솔린**

미국 캘리포니아주 94022 로스 알토스 샵9 가빌란  
스트리트 465

**펜튼 제프**

미국 캘리포니아주 95117 산 호세 페인 애비뉴  
4025

**퀴 시즈 대니얼**

미국 캘리포니아주 91006 아카디아 샵씨 파노 스트  
리트 130

(30) 우선권주장

60/705,489 2005년08월05일 미국(US)

60/717,192 2005년09월16일 미국(US)

60/721,097 2005년09월28일 미국(US)

**특허청구의 범위**

**청구항 1**

치료제의 효능과 독성 중 어느 하나 또는 이들 양자를 평가하는데 유효한 1개보다 많은 약리 변수를 모니터링하는 시스템으로서,

a) 하나 이상의 표본 수집 유닛과 측정 어셈블리를 포함하는 카트리지를 포함하되, 상기 표본 수집 유닛은 1개보다 많은 약리 변수를 나타내는 복수의 피분석물을 포함하는 생체액의 표본이 상기 측정 어셈블리 내에 담긴 반응물과 반응하도록 하여 상기 생체액의 표본으로부터 1개보다 많은 약리 변수의 값을 나타내는 검출 가능한 신호를 생성하는 것인 유체소자;

b) 상기 검출 가능한 신호를 검출하는 검출 어셈블리를 포함하는 판독기 어셈블리; 및

c) 상기 검출된 신호를 외부장치에 전송하는 통신 어셈블리

를 포함하는 약리 변수 모니터 시스템.

**청구항 2**

제1항에 있어서, 상기 유체소자는 외부장치로부터 전송된 프로토콜에 기초하여 상기 검출 가능한 신호를 생성하는 것인 약리 변수 모니터 시스템.

**청구항 3**

제2항에 있어서, 상기 프로토콜은 무선으로 전송되는 것인 약리 변수 모니터 시스템.

**명세서**

**기술분야**

[0001] 본 출원은 미국 가출원 제60/678,801호(200년 5월 9일), 미국 가출원 제60/705,489(2005년 8월 5일), 미국 가출원 제60/717,192(2005년 9월 16일) 및 미국 가출원 제60/721,097호(2005년 9월 28일)의 일부계속 출원이며, 그 전체가 본 발명에 인용된다.

[0002] 본 발명은 의료기기 분야에 속한다. 특히, 본 발명은 생체액 중의 피분석물(analyte)을 실시간으로 검출할 수 있는 휴대용 의료기기를 제공한다. 해당 방법과 기기는 다양한 의학적 응용을 위한 현장진료(point-of-care testing)에 특히 유용하다.

**배경기술**

[0003] 다수의 질병 바이오마커(biomarker)의 발견과 소형화된 마이크로 유체 시스템의 확립은 현장진료 환경에서 질병의 예측, 진단 및 치료를 위한 방법과 시스템을 고안하는 새로운 길을 개척하였다. 현장진료는 신속히 진찰할 수 있도록 결과를 의사에게 신속히 전달하기 때문에 특히 바람직하다. 조기진단은 의사가 일찍 치료를 시작함으로써 치료받지 않아서 환자의 상태가 악화되는 것을 방지할 수 있다. 현장진료 분석의 예로는 포도당, 약물남용, 혈청(serum) 콜레스테롤, 임신 및 배란 시험이 있다. 하지만, 이들 및 그 밖의 현재 유효한 현장진료 방법과 시스템은 표본 획득, 시험, 분석 및 결과의 교환을 위한 통합된 해법을 의사 또는 의료 관계자가 필요할 때 제공하지 못하고 있다. 따라서, 편리하고도 신속한 데이터 수집, 전달, 분석과 함께 온라인 의료진단이나 결정을 제공하는 휴대용 복수 변수 측정기기에 대한 상당한 요구가 존재한다.

[0004] 신규하고 개선된 현장진료는 치료제(therapeutic agent)의 연구와 개발을 위해, 그리고 약물이 시장에 도입된 후 약물유해반응(ADR: adverse drug reaction)의 가능성을 감시하기 위해서도 필요하다.

[0005] 약물의 안전성과 효능은 약물의 약동학(생체가 약물을 처리하는 반응) 및 약력학(약물이 생체에 일으키는 반응) 변수에 의해 결정된다. 현재, 약물의 약동학(PK) 및 약력학(PD) 변수는 먼저 환자의 혈액 표본을 가져와 실험실 분석에 의해 결정하는 것이 보통이다. 이와 같은 해법은 여러 가지 결점이 있다. 첫째, 환자는 혈액 표본이나 소변 표본과 같은 임상 표본을 제공하기 위해 진료소를 여러 번 방문해야 한다. 둘째, 약동학(PK) 또는 약력학(PD) 변수를 반영하는 타겟 피분석물과 바이오마커 농도를 결정하기 위한 대부분의 분석기술은 변수를 결정하기

전에 혈액 표본을 전처리해야 한다. 이는 데이터 반응의 지연, 생리학적 약물 분포 및 대사의 가변성(용량 불량), 부족한 표본링, 그리고 용량이력의 부재를 초래한다. 주목할 점으로서, 다수의 임상시험은 흔히 불충분한 환자의 순응도에 기인한 불충분한 수의 혈액시험이 문제가 되는데, 환자는 흔히 사혈 전문 의사에게로 가서 시험에 필요한 혈액 표본을 제공하는 것을 잊곤 한다.

[0006] 마찬가지로, ADR을 모니터링하는 현재 기술과 시스템 또한 부적절하다. ADR은 건강관리에서 이병률(이환율)과 사망률의 유력한 원인들 가운데 하나이다. 2000년 1월의 미국 의학원(The Institute of Medicine) 보고에 따르면, 의료과오로 발생한 44,000 내지 98,000 건의 사망 가운데 7,000 건의 사망이 ADR에 기인하였다. 내원 환자 모집단에 수행한 다른 연구는 몇몇 ADR의 전체 빈도가 더 높다고 지적하였다. ADR이 만연한 것에는 몇 가지 원인이 있다. 첫째, 더 많은 결합치료가 환자에 유용하다. 둘째, 약물(Lipitor와 같은 Statins 및 Vioxx와 같은 Cox-2 억제제)의 만성사용의 경향이 증가하고 있다. 약물의 만성사용은 환자의 생활양식, 건강상태 및 다른 약제의 사용을 변화시킬 가능성 또한 증가시킨다. 여성의 경우, 약물의 만성사용은 여성이 임신할 경우 예기치 못한 결과를 초래할 수 있다. 그와 같은 위험은 최기형성(teratogenicity)을 비롯한 ADR에 특히 취약한 태아에게 특히 중요하다.

[0007] 약물요법의 위험과 이익을 취급함에 있어서 더 중요한 인자는 환자의 순응도이다. 환자는 흔히 스케줄에 따라 투약하지 못하거나, 처방된 용량보다 많이 투여하거나, 약물치료과정을 완결하지 못하곤 한다(전염병의 치료에 특히 흔함). 이러한 조치는 (고의이거나 우발적이건 간에) 심각한 약영향을 일으킬 수 있는 만큼 부적합한 신체 내의 약물 수준을 초래한다. 환자는 그와 같은 영향이 안중에 없고, 처방을 주는 의사 또한 몇 가지 결과가 발생하기 전에는 문제를 파악하지 못할 가능성이 크다.

**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

[0008] 따라서, 이동성 환경에서 효율적인 소통과 높은 처리량의 현장진료가 가능하도록 환자와 의사 사이의 실시간 데이터 전달을 가능하게 하는 방법과 장치에 대한 절박한 필요성이 여전히 존재한다. 유익한 시스템은 이동성 환경에서 ADR과, 치료제의 효능이나 독성 또는 이들 모두를 검출할 것이다. 이는 의사가 임상시험과정이나 후속치료 중의 치료제에 반응하는 환자의 생리적 조건을 평가하는 것에 조력할 수 있다. 본 발명은 필요성을 충족시키면서 관련된 이점 또한 제공한다.

**과제의 해결 수단**

[0009] 본 발명은 환자와 의사 사이에 실시간 데이터 전송을 제공하여 이동성 환경에서 높은 효율의 현장진료를 제공할 수 있는 시스템의 설계에 관한 것이다. 제공되는 시스템과 방법은 실험실 장비나 시설을 사용하지 않고 피검자(예컨대, 환자)로부터 수집된 샘플을 처리하고 분석하여 실험실에서 가능한 고가의 과정을 단순화한다. 시스템과 방법은 진단, 예측, 치료 및 치료전개를 달성하기 위해 소량의 생체액 표본으로부터 피분석물을 검출하는 데에 특히 유효하다.

[0010] 일 실시예에 따라, 본 발명은 피검자로부터의 생체액 내의 피분석물을 검출하는 시스템을 제공한다. 본 시스템은 a) 표본 수집 유닛 및 측정 어셈블리를 포함하되, 500 ul 미만의 생체액의 표본이 상기 측정 어셈블리 내에 담긴 반응물과 반응하도록 하여 상기 생체액의 표본에 수집된 상기 피분석물의 존재를 나타내는 검출 가능한 신호를 생성하는, 유체소자; b) 상기 검출 가능한 신호를 검출하는 검출 어셈블리를 포함하는 판독기 어셈블리; 및 c) 상기 검출된 신호를 외부장치에 전송하는 통신 어셈블리를 포함하는 것을 특징으로 한다.

[0011] 다른 실시예에 따라, 본 발명은 피검자로부터의 생체액 내의 피분석물을 검출하는 시스템을 제공한다. 본 시스템은 a) 표본 수집 유닛 및 측정 어셈블리를 포함하되, 상기 표본 수집 유닛은 외부장치로부터 전송된 프로토콜에 기초하여 생체액의 표본이 상기 측정 어셈블리 내에 담긴 반응물과 반응하도록 하여 상기 피분석물의 존재를 나타내는 검출 가능한 신호를 생성하는, 유체소자; b) 상기 검출 가능한 신호를 검출하는 검출 어셈블리를 포함하는 판독기 어셈블리; 및 c) 상기 검출된 신호를 상기 외부장치에 전송하는 통신 어셈블리를 포함하는 것을 특징으로 한다.

[0012] 일 측면에 따르면, 본 발명의 시스템은 외부장치로부터 전송되는 프로토콜을 채용하며, 프로토콜은 휴대전화와 같은 무선 장치에 의해 전송된다. 다른 측면에 따르면, 유체소자는 상기 프로토콜의 전송을 유발하게 되는 상기 유체소자의 특성을 제공하는 식별자를 더 포함한다. 바람직하게는, 상기 프로토콜은 식별자 검출기에 의해 인식

가능한 상기 유체소자의 특성에 따라 다를 수 있다.

- [0013] 본 발명은 피검자로부터의 생체액 내의 피분석물을 검출하는 방법을 제공한다. 본 방법은 a) 전술한 시스템을 제공하는 단계; b) 생체액의 표본이 상기 측정 어셈블리 내에 담긴 반응물과 반응하게 하여 상기 피분석물의 존재를 나타내는 검출 가능한 신호를 생성하는 단계; c) 상기 검출 가능한 신호를 검출하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 한다. 바람직하게는, 상기 생체액 내에 존재하는 상기 피분석물의 양을 정하는 정량화 단계를 더 포함한다. 상기 생체액 내에 존재하는 상기 피분석물의 양을 상기 피분석물의 미리 정해진 양과 비교하는 단계를 더 포함할 수 있다. 본 방법은 상기 생체액 내에 존재하는 상기 피분석물의 양이 상기 미리 정해진 양과 통계적으로 다를 때 의료행위를 수행하는 단계를 더 포함할 수 있다. 의료행위는 해당 피검자를 위한 처방이 바뀔 필요가 있음을 약사에게 고지하는 단계일 수 있다.
- [0014] 본 발명은 치료제의 효능과 독성 가운데 적어도 하나를 평가하는데 유효한 하나 이상의 약리 변수를 모니터링하는 시스템을 제공한다. 본 모니터 시스템은 a) 하나 이상의 표본 수집 유닛과 측정 어셈블리를 포함하는 카트리지를 포함하되, 상기 표본 수집 유닛은 하나 이상의 약리 변수를 나타내는 복수의 피분석물을 포함하는 혈액의 표본이 상기 측정 어셈블리 내에 담긴 반응물과 반응하도록 하여 상기 혈액의 표본으로부터 하나 이상의 약리 변수의 값을 나타내는 검출 가능한 신호를 생성하는, 유체소자; b) 상기 검출 가능한 신호를 검출하는 검출 어셈블리를 포함하는 판독기 어셈블리; 및 c) 상기 검출된 신호를 외부장치에 전송하는 통신 어셈블리를 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [0015] 본 발명은 치료제의 효능과 독성 가운데 적어도 하나를 평가하는데 유효한 하나 이상의 약리 변수를 모니터링하는 방법을 제공한다. 본 방법은 a) 약제로 치료되는 피검자로부터의 혈액의 표본을 유체소자에 적용하되, 상기 유체소자는 하나 이상의 약리 변수를 프로파일링하기 위한 것으로, 하나 이상의 표본 수집 유닛을 갖는 카트리지와 반응시약을 갖는 측정 어셈블리를 포함하는, 혈액 표본 유체소자 적용 단계; b) 상기 유체소자를 작동시키고 상기 면역측정시약을 상기 유체소자 내에서 유도하는 단계; c) 생체액의 표본이 면역측정시약과 반응하도록 하여 상기 표본으로부터 상기 하나 이상의 약리 변수의 값을 나타내는 검출 가능한 신호를 생성하는 단계; 및 d) 상기 생체액의 표본으로부터 생성된 상기 검출 가능한 신호를 검출하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [0016] 본 발명은 치료제를 수반하는 치료에 대한 환자의 순응도를 자동으로 모니터링하는 방법을 제공한다. 본 방법은 a) 상기 환자로부터 생체액의 표본을 제공하는 단계; b) 상기 생체액의 표본을 유체소자 내의 측정시약과 반응하게 하여 상기 치료의 순응도 또는 비순응도를 나타내는 피분석물을 검출하는 단계; c) 상기 피분석물의 존재 유무를 검출하는 단계; 및 d) 상기 순응도 또는 비순응도를 상기 환자나 의사에게 고지하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [0017] 본 발명은 임상이가 개별화된 치료를 제공하는 것을 조력하는 영업 방법을 제공한다. 본 영업 방법은 a) 약물 치료를 받는 개인에게 제공된 유체소자에 담긴 반응물에 생체액의 표본을 적용하여, 상기 유체소자가 하나 이상의 약리 변수를 나타내는 검출 가능한 신호를 생성하도록 함으로써, 상기 개인으로부터 상기 하나 이상의 약리 변수를 수집하는 단계; b) 상기 개인의 의료 기록을 상기 개인의 하나 이상의 약리 변수와 컴퓨터에 의해 교차 참조하여 상기 임상이가 개인별로 치료를 제공하는 것을 조력하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [0018] 본 발명은 치료제의 임상시험을 모니터링하는 영업 방법을 제공한다. 본 영업 방법은 a) 상기 임상시험의 피검자에게 제공된 유체소자에 담긴 반응물에 각각의 시간 간격으로 상기 피검자의 생체액의 표본을 적용하여, 상기 유체소자가 복수의 시간 간격으로 하나 이상의 약리 변수의 값을 나타내는 검출 가능한 신호를 생성하도록 함으로써, 상기 복수의 시간 간격으로 상기 임상시험의 피검자로부터 상기 하나 이상의 약리 변수를 수집하는 단계; b) 상기 검출된 값을 상기 약리 변수를 위해 미리 정해진 문턱값과 비교하는 단계; 및 c) 상기 검출된 값과 상기 문턱값 사이에 통계적으로 현저한 불일치가 있을 때 상기 임상시험에 관련된 임상가와 스폰서 가운데 적어도 한 명에게 고지하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [0019] 본 발명은 치료제의 효능과 독성 가운데 적어도 하나를 평가하기에 유효한 약리 데이터를 시험 동물로부터 얻는 방법을 제공한다. 본 방법은 a) 하나 이상의 표본 수집 유닛, 면역측정 어셈블리, 및 상기 표본 수집 유닛과 상기 면역측정 어셈블리 가운데 적어도 하나와 유체 소통된 복수의 채널을 포함하는 유체소자를 제공하는 단계; b) 50 uL 미만의 생체액의 표본이 상기 측정 어셈블리 내에 담긴 반응물과 반응하도록 하여 상기 표본 내에 최초로 수집된 피분석물로부터 약리 변수를 나타내는 검출 가능한 신호를 생성하는 단계; c) 상기 검출 가능한 신호를 검출하는 단계; 및 d) 동일한 시험 동물로부터 생체액의 제2 표본을 이용하여 반응에 의한 상기 검출 가능한 신호의 생성과 상기 신호의 검출을 반복하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 한다.

- [0020] 본 발명은 유체 시스템의 교정 정밀도를 향상시키는 방법을 제공한다. 본 방법은 a) 교정 어셈블리와 피검자로부터의 생체액 내의 피분석물의 존재를 검출하는 판독기 어셈블리를 포함하고 상기 생체액을 제공하는 유체소자를 포함하여, 상기 피검자로부터의 생체액 내의 피분석물을 검출하는 시스템을 제공하는 단계; b) 상기 유체소자와 연관된 교정 곡선의 하나 이상의 변수를 측정하는 단계; c) 상기 하나 이상의 변수를 상기 유체소자와 연관된 미리 정해진 변수와 비교하는 단계; 및 d) 상기 하나 이상의 변수와 상기 미리 정해진 변수의 비에 의해 신호 출력을 조절하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [0021] 본 발명은 유체 시스템의 교정을 향상시키는 방법을 제공한다. 본 방법은 a) 공지된 양의 피분석물을 포함하는 원표본에서 제1 신호를 측정하는 단계; b) 공지된 양의 상기 피분석물을 포함하는 상기 원표본을 스파이크 처리한 후에 제2 신호를 측정하는 단계; c) 상기 제1 및 제2 신호 사이의 차이를 공지된 양의 상기 피분석물에 예상되는 신호인 타깃 값에 대해 플로팅하는 단계; 및 d) 상기 타깃 값과 계산된 피분석물 값들 사이의 차이의 제곱의 합을 최소화하여 최상의 변수 세트에 도달하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [0022] 본 발명은 유체소자를 사용하여 생체액 내의 피분석물에 대한 측정의 신뢰성을 평가하는 방법을 제공한다. 본 방법은 a) 샘플 수집 유닛으로 생체액의 표본이 측정 어셈블리 내에 담긴 반응물과 반응하게 하여 피검자로부터의 생체액 내의 피분석물의 존재를 검출하고, 판독기 어셈블리로 상기 피분석물의 존재를 검출하도록, 상기 샘플 수집 유닛, 상기 측정 어셈블리 및 상기 판독기 어셈블리를 포함하는 시스템을 제공하는 단계; 및 b) 상기 시스템이 정상적으로 동작하는 동작 변수의 변경을 센서로 감지하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [0023] 본 발명은 피검자의 피분석물의 농도에 대한 추이 분석을 수행하는 방법을 제공한다. 본 발명의 방법은 a) 하나 이상의 표본 수집 유닛, 면역측정시약이 담긴 면역측정 어셈블리, 및 표본 수집 유닛과 면역측정 어셈블리 가운데 적어도 하나와 유체 소통된 복수의 채널을 포함하는 유체소자를 제공하는 단계; b) 유체소자를 작동시키고 면역측정시약을 유체소자 내에서 유도하는 단계; c) 500 u1 미만의 생체액의 표본이 측정 어셈블리 내에 담긴 면역측정시약과 반응하도록 하여 표본 내의 피분석물의 존재를 나타내는 검출 가능한 신호를 생성하는 단계; d) 생체액의 표본 내에 수집된 피분석물로부터 생성된 검출 가능한 신호를 검출하는 단계; 및 e) 미리 정해진 기간 동안 단일 환자에 대해 a) 내지 d) 단계를 반복하여 피분석물의 농도를 검출함으로써 추이 분석을 수행하는 단계를 포함한다.
- [0024] 본 발명은 피검자의 생체액 내의 피분석물을 검출하는 장치를 제공하며, 복수의 검출위치가 광학 장벽을 형성한다. 일 측면에 따르면, 하나 이상의 반응위치에 결합된 반응물이 불균일하게 분포된다. 예컨대, 반응위치의 중심 둘레에 국부적으로 위치한다. 본 발명은 이와 같은 장치를 사용하는 방법도 제공한다.
- [0025] 또한, 본 발명은 피검자의 생체액 내의 피분석물을 검출하기 위한 유체소자를 제작하는 방법을 제공한다. 본 제작 방법은 a) 유체소자의 복수의 층을 제공하는 단계; 및 b) 유체 네트워크가 포본 수집 유닛, 하나 이상의 반응 챔버, 하나 이상의 반응위치 및 하나 이상의 폐기물 챔버 사이에 존재하도록 상기 층들을 초음파 용접하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [0026] 본 발명의 실시예 있어서, 소자에 담긴 반응물은 면역측정 시약일 수 있다. 면역측정시약은 박테리아, 바이러스, 진균류 및 원생동물로 이루어진 그룹에서 선택된 미생물을 검출할 수 있다. 면역측정시약은 폴리펩타이드 글리코프로테인, 폴리사카리드, 지방질, 핵산 및 이들의 조합물을 검출할 수 있다. 면역측정시약은 질병 마커, 약물 메타볼라이트 및 병원체(disease agent)를 위한 측정시약일 수 있다. 검출 가능한 신호는 발광신호, 바람직하게는 화학발광신호일 수 있다. 바람직하게는, 유체소자는 복수의 피분석물을 검출한다. 복수의 피분석물은 3 자릿수 차이를 검출 가능한 별개 신호에 의해 식별될 수 있다. 검출 가능한 신호는 발광신호일 수 있으며, 발광은 광자 발광, 전계발광, 화학발광, 형광 및 인광을 포함하지만 이들로 한정되는 것은 아니다.
- [0027] 참조문서 합제
- [0028] 본 명세서에 기재된 모든 간행물과 공개 특허는 각각의 간행물이나 공개 특허가 구체적이고 개별적으로 나타내는 것과 동일한 정도로 참조로서 본 명세서에 합제된다.
- 발명의 효과**
- [0029] 본 발명의 시스템과 방법은 실험실 장비나 시설을 사용하지 않고 피검자(예컨대, 환자)로부터 수집된 샘플을 처리하고 분석하여 실험실에서 가능한 고가의 과정을 단순화하며, 진단, 예측, 치료 및 치료전개를 달성하기 위해 소량의 생체액 표본으로부터 피분석물을 검출하는 데에 특히 유효하다.

**도면의 간단한 설명**

[0030]

본 발명의 신규한 특징은 첨부한 청구의 범위에 개시된다. 본 발명의 다른 목적, 특징 및 장점을 더 잘 이해할 수 있도록, 본 발명의 사상이 활용된 상세한 설명을 하기와 같이 첨부 도면과 연계하여 기술할 것이다.

- 도 1은 본 발명의 실시예의 복수의 구성요소를 보여주는 도면이다.
- 도 2는 조립하기 전의 예시적인 유체소자의 서로 다른 층들을 보여준다.
- 도 3과 4는 예시적인 유체소자 내의 유체 네트워크를 보여준다.
- 도 5는 본 발명의 예시적인 시약장의 평면, 측면 및 저부도이다.
- 도 6은 유체소자와 유체 소통된 시약장의 예시적인 측면도이다.
- 도 7은 시약이 충전되는 예시적인 시약장을 보여준다.
- 도 8과 9는 판독기 어셈블리의 작동 요소와 조합된 예시적인 유체소자의 측면도이다.
- 도 10은 2 단계 측정법(2 단계 측정법)과 경쟁결합측정법(competitive binding assay)의 비교를 보여준다.
- 도 11은 예시적인 2 단계 화학발광효소면역측정법(화학발광효소면역측정법)을 보여준다.
- 도 12는 2 단계 화학발광효소면역측정법의 민감도 증가를 보여준다.
- 도 13은 부적합(less than ideal) 표본을 검사하고 바람직한 민감도를 유지하는 TOSCA의 능력을 보여준다.
- 도 14A 내지 도 14C는 반응위치 사이의 예시적인 유체 채널을 보여준다.
- 도 15A와 도 15B는 반응위치에 체류하는 자유 공액으로부터의 신호를 감소시키는 반응위치를 보여준다.
- 도 16은 기포가 반응위치로 진입하는 것을 방지하는 예시적인 기포 트랩(bubble trapper)을 보여준다.
- 도 17은 TOSCA를 사용하여 얻은 민감도 증가를 경쟁결합과 비교한 도면이다.
- 도 18은 확인 및 정량화되고 그 농도가 3 자릿수보다 크게 상이한 2가지 피분석물, 프로스타사이클린 메타볼라이트 및 트롬복산 메타볼라이트를 보여준다.
- 도 19는 치료제의 임상시험을 모니터링하는 예시적인 영업 방법의 순서도를 보여준다.
- 도 20은 유체소자로 검출된 정보를 다수의 이해관계인과 동시에 공유하는 것을 보여준다.
- 도 21은 TxB2용 2 단계 측정법을 위한 통상의 용량-반응 데이터를 보여준다.
- 도 22는 교정 변수의 오차 유무에 따라 컴퓨터 연산한 용량-반응을 보여준다.
- 도 23은 A 및 D 교정치의 1% 오추정(mis-estimation)에 의해 생긴 컴퓨터 연산 농도 오차를 보여준다.
- 도 24는 "미분"을 이용한 교정을 보여준다.
- 도 25는 "1-점 스파이크(1-point spike)" 방법에 의한 교정 검증(로그자)을 보여준다.
- 도 26은 "1-점 스파이크" 방법에 의한 교정 검증을 보여준다.
- 도 27은 매우 낮은 TxB2 농도를 갖는 플라즈마 표본에 대해 교정된 측정법들(측정s)의 용량-반응을 보여준다.
- 도 28은 "C" 변수의 교정 오차를 제거하도록 스파이크 회수를 사용한 것을 보여준다.
- 도 29는 2개 표본 사이의 농도 차이 계산을 보여준다.
- 도 30은 플라즈마 표본 측정을 보여준다.
- 도 31은 측정 신호 발생의 시간곡선을 보여준다.
- 도 32는 측정 교정에서 교정 변수 "A"의 변경의 영향을 보여준다.
- 도 33은 참조치료지수(reference therapeutic index)가 어떻게 컴퓨터 처리되는가를 보여준다.
- 도 34는 치료지수 컴퓨터 처리를 보여준다.

- 도 35는 컴퓨터 처리된 치료지수의 복수의 회귀분석(regression analysis)을 보여준다.
- 도 36은 측정된 약물, 피분석물 및 바이오마커와 시험지수 사이의 관계를 보여준다.
- 도 37은 약물유해반응을 최소화하기 위한 본 발명의 용례를 보여준다.
- 도 38은 예시적인 환자투여치를 보여준다.
- 도 39는 자폐증 환자의 치료경과에 따른 치료지수의 사용을 보여준다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

- [0031] **시스템**
- [0032] 본 발명의 하나의 양태는 체액 표본에서 피분석물을 검출하는 시스템에 관한 것이다. 이 시스템은 특정 생물학적 과정, 생리학적 상태, 질병 또는 이들 질병의 단계와 관련된 피분석물을 검출 및/또는 정량화할 수 있다.
- [0033] 본 발명의 시스템은, 표본 수집 유닛, 분석 어셈블리, 판독기 어셈블리, 및 통신 어셈블리 중 하나 이상을 구비한 유체소자를 포함한다. 표본 수집 유닛은 통상 대상물로부터 포집된 체액의 표본이 분석 어셈블리 내에 수용된 시약과 반응하여 중요한 피분석물의 존재를 나타내는 신호를 생성할 수 있도록 되어 있다. 판독기 어셈블리는 신호를 검출하고, 이 신호는 이어서 추가적인 처리를 위한 외부 장치로 통신 어셈블리를 통해 전송된다.
- [0034] 중요한 피분석물을 함유하고 있는 것으로 여겨지는 임의의 체액은 본 발명의 시스템 또는 장치와 함께 사용될 수 있다. 통상적으로 이용되는 체액에는 혈액, 혈청, 타액, 소변, 위액 또는 소화액, 눈물, 대변, 정액, 질액, 종양 조직으로부터 얻어진 간질액(interstitial fluids), 및 뇌척수액이 있으며 이들에 한정되지는 않는다. 바람직한 실시예에서, 그러한 체액은 피분석물의 존재를 검출하기 위해 본 발명의 유체소자에 의해 바로 사용된다. 그러나, 원하는 경우, 체액은 본 발명의 유체소자에 의해 분석을 행하기 전에 전처리될 수 있다. 전처리의 선택은 사용되는 체액의 형태 및/또는 검사 중인 피분석물의 성질에 좌우된다. 예를 들면, 피분석물이 체액 표본에 낮은 농도로 존재하는 경우, 표본은 피분석물이 풍부해지도록 임의의 통상의 수단을 통해 농축될 수 있다. 피분석물을 농축시키는 방법으로는 건조, 증발, 원심분리, 침강, 침전, 및 증폭이 있으며, 이들에 한정되지는 않는다. 피분석물이 핵산인 경우, Sambrook 등의 "분자 복제; 실험 매뉴얼(Molecular Cloning: A Laboratory Manual)"에 기재된 절차에 따라 각종 분해 효소 또는 화학적 용액을 사용하거나, 제조업자에 의해 제공되는 침부된 지침을 따라 핵산 결합 수지를 사용함으로써 추출될 수 있다. 피분석물이 세포상에 또는 그 내에 존재하는 분자인 경우, 추출은 SDS와 같은 변성 세정제 또는 데시트(thesit), 소듐 디옥시리테이트, 트리톤 X-100, 트윈-20(tween-20)과 같은 비변성 세정제를 포함하며 이들에 한정되지 않는 용혈제를 사용하여 추출을 수행할 수 있다.
- [0035] 본 발명의 유체소자에 의해 사용되는 체액의 부피는 일반적으로 약 500  $\mu\text{l}$  미만, 통상 약 1 내지 100  $\mu\text{l}$ 이다. 원하는 경우, 1 내지 50  $\mu\text{l}$  또는 1 내지 10  $\mu\text{l}$ 의 표본이 본 발명의 유체소자를 사용하여 피분석물을 검출하는 데에 사용될 수 있다.
- [0036] 체액은 란셋(lancet), 주사기 또는 피펫의 사용을 포함하며 이들에 한정되지 않는 각종 방식으로 환자로부터 추출되어 유체소자로 보내질 수 있다. 하나의 실시예에서, 란셋은 피부를 뚫고 들어가, 예를 들면 중력, 모세관 작용, 흡인 또는 진공력을 사용하여 유체소자로 표본을 빨아들이게 된다. 란셋은 유체소자의 일부분이거나, 판독기 어셈블리의 일부분이거나, 또는 독립적 구성 요소일 수 있다. 필요한 경우, 란셋은 다양한 기계적, 전기적, 전자기계적, 임의의 기타 공지된 작동 기구 또는 이들 방식의 조합에 의해 작동될 수 있다. 작동 기구를 요구하지 않는 다른 실시예에서, 예를 들거나 타액 표본의 경우에 이루어질 수 있는 바와 같이 단순히 환자가 유체소자에 체액을 제공할 수 있다. 포집된 체액은 유체소자 내의 표본 수집 유닛 내에 배치될 수 있다. 또 다른 실시예에서, 유체소자는 피부를 뚫고 들어가는 적어도 하나의 마이크로니들을 포함한다. 이 마이크로니들은 단지 유체소자만에 의해 사용되거나, 유체소자가 판독기 어셈블리 내에 삽입된 후에 피부를 뚫고 들어갈 수 있다.
- [0037] 몇몇 실시예에서, 마이크로니들은 대략 사람의 머리카락 크기로서, 일체형 미소용기(microreservoir) 또는 큐벳을 구비한다. 마이크로니들은 피부를 고통 없이 뚫고 들어가 소량의 혈액 표본을 추출할 수 있다. 보다 바람직하게는, 마이크로니들은 약 0.01 내지 약 1  $\mu\text{l}$ , 바람직하게는 약 0.05 내지 약 0.5  $\mu\text{l}$ , 보다 바람직하게는 약 0.1 내지 약 0.3  $\mu\text{l}$ 의 모세관혈을 포집한다. 몇몇 바람직한 실시예에서, 마이크로니들은 실리콘으로 이루어질 수 있고, 약 10 내지 약 200  $\mu\text{m}$ 의 직경, 바람직하게는 약 50 내지 약 150  $\mu\text{m}$ 의 직경, 가장 바람직하게는 약 100  $\mu\text{m}$ 의 직



경을 가져, 실질적으로 고통 없이 피부에 적용할 수 있게 된다. 모세혈관이 니들에 의해 실제로 찢리는 것을 보장하기 위해, 복수 개의 마이크로니들이 표본 수집에 이용될 수 있다. 그러한 마이크로니들은 Pelikan(미국 캘리포니아주 팔로 알토 소재) 및/또는 Kumetrix(미국 캘리포니아주 유니온 시티 소재)에서 시판하는 형태가 이용될 수 있다. 본 발명에서 사용될 수 있는 마이크로니들이 미국 특허 제6,503,231호에 개시되어 있다.

[0038] 본 명세서에서 개시된 마이크로니들을 제조하는 데에 이용될 수 있는 마이크로제조 공정으로는 리소그래피; 화학적 습식 에칭, 건식 에칭 및 포토레지스트 제거 에칭과 같은 에칭 기법; 실리콘의 열산화; 전기 도금 및 전해 도금; 붕소, 인, 비소 및 안티몬 확산과 같은 확산 공정; 이온 주입; 증착(필라멘트, 전자 비임, 플래쉬, 웨도잉 및 스텝 커버리지), 스퍼터링, 화학적 기상 증착(CVD), 에피택시(기상, 액상 및 분자 비임), 전기 도금, 스크린 인쇄 및 라미네이션과 같은 성막 기법이 있으며 이들에 한정되지는 않는다. 일반적으로, Jaeger의 "Introduction to Microelectronic Fabrication"(Addison-Wesley Publishing Co., Reading Mass. 1988); Runyan 등의 "Semiconductor Integrated Circuit Processing Technology (Addison-Wesley Publishing Co., Reading Mass. 1990)"; Proceedings of the IEEE Micro Electro Mechanical Systems Conference(1987-1998); Rai-Choudhury 편저의 "Handbook of Microlithography, Micromachining & Microfabrication (미국 워싱턴주 벨링햄 소재의 SPIE Optical Engineering Press. 1997)" 참조.

[0039] 이와 달리, 마이크로니들은 실리콘웨이퍼에 성형하고, 종래의 와이어 커팅 기법을 이용하여 니켈, 금, 티타늄 또는 다양한 기타 생체 적합성 금속에 의해 도금될 수 있다. 몇몇 실시예에서, 마이크로니들은 생체폴리머에 의해 제조될 수 있다. 몇몇 실시예에서, 마이크로니들은 Mukerjee 등의 "Sensors and Actuators A: Physical"(2004년 9월 1일, 2-3판, 114권, 267-275 페이지)에 기재된 방법에 따라 제조하여 본 발명의 장치에 이용할 수 있다.

[0040] 바람직한 실시예에서, 마이크로니들은 단지 1회 사용하고 폐기된다. 몇몇 실시예에서, 기계적 액추에이터가 마이크로니들을 환자에게 삽입 및 취출하고, 사용된 니들을 폐기하며, 그리고 새로운 마이크로니들을 다시 장착할 수 있다. 매우 큰 용적으로 개발 및 제조된 그러한 기계적 기법은 유사한 운동 설정을 가지며 비용 요건이 낮다. 바람직한 실시예에서, 액추에이터는 반도체식 배치 공정을 이용하여 제조된 MEMS(Micro Machined Electromechanical System: 미세가공 전자기계 시스템) 장치이다. 그러한 액추에이터로는 니켈 티타늄 합금 소자, 네오마틱(neumatic) 소자 또는 압전 소자가 있으며, 이들에 한정되지는 않는다. 몇몇 실시예에서, 마이크로니들은 약 1 $\mu$ m 내지 약 10 $\mu$ m의 두께이며, 바람직하게는 약 2 $\mu$ m 내지 약 6 $\mu$ m의 두께, 가장 바람직하게는 약 4 $\mu$ m의 두께를 갖는다. 몇몇 실시예에서, 마이크로니들은 약 10 $\mu$ m 내지 약 100 $\mu$ m의 높이, 바람직하게는 약 30 $\mu$ m 내지 약 60 $\mu$ m의 높이, 가장 바람직하게는 약 40 $\mu$ m의 높이를 갖는다.

[0041] 도 1에서는 본 발명의 예시적인 시스템을 도시하고 있다. 도시한 바와 같이, 유체소자는 환자로부터 체액을 제공하는 것으로서, 판독기 어셈블리 내에 삽입될 수 있다. 이러한 유체소자는 다양한 구성을 가질 수 있으며, 몇몇 실시예에서는 유체소자가 카트리지 형태일 수 있다. 식별자(identifier; ID) 검출기가 유체소자 상의 식별자를 검출할 수 있다. 식별자 검출기는 식별자를 외부 장치로 전송하는 제어기를 통해 통신 어셈블리와 통신하게 된다. 원하는 경우, 외부 장치는 이 외부 장치에 저장된 프로토콜을 통신 어셈블리로 식별자에 기초하여 전송하게 된다. 유체소자에서 실행될 프로토콜은, 실행될 특정 분석 및 수행될 검출 방법을 포함하며 이들에 한정되지 않는 유체소자에서의 프로토콜을 실행시키기 위한 판독기 어셈블리의 제어기에 대한 명령을 포함한다. 분석이 유체소자에서 수행되면, 체액 표본 내의 피분석물을 나타내는 신호가 발생되어 검출 어셈블리에 의해 검출된다. 검출된 신호는 이어서 통신 어셈블리로 전송되며, 이 통신 어셈블리에서 표본 내의 피분석물의 농도의 계산을 포함하며 이에 한정되지 않는 처리를 위해 외부 장치로 전송된다.

[0042] 도 2에서는 아래에서 보다 상세하게 설명하는 유체소자의 조립 전의 본 발명에 따른 유체소자의 예시적인 층들을 도시하고 있다. 도 3 및 도 4에서는 조립된 후의 예시적인 유체소자의 평면도 및 저면도를 각각 도시하고 있다. 다양한 층들은 3차원적 유체 채널 네트워크를 형성하도록 구성되어 조립된다. 표본 수집 유닛(4)은 환자로부터 체액의 표본을 제공한다. 아래에서 보다 상세하게 설명하는 바와 같이, 판독기 어셈블리는 유체소자를 시동시켜 체액 표본 및 유체소자 내의 분석 시약의 흐름을 안내하도록 조작될 수 있는 작동 요소(도시 생략)를 포함한다. 몇몇 실시예에서, 작동 요소는 먼저 표본 수집 유닛(4)에서 반응 자리(6)로 유체소자(2) 내의 표본이 흐르게 하여, 표본을 유체소자 내에서 지점(G')에서 지점(G)으로 위쪽으로 이동시키고, 이어서 폐기 챔버(8)로 이동시키게 된다. 그 후, 작동 요소는 시약이 시약 챔버(10)에서부터 지점(B'), 지점(C') 및 지점(D')로 흐르게 하고, 이어서, 지점(B), 지점(C) 및 지점(D)으로 위쪽으로 각각 흐르게 하며, 그 후 지점(A)으로, 그리고 지점(A')까지 아래쪽으로, 이어서 표본과 마찬가지로 폐액 챔버(8)로 흐르게 한다.

- [0043] 유체소자(2) 내의 표본 수집 유닛(4)은 진술한 방법 중 임의의 방법에 의해 환자로부터 체액을 제공할 수 있다. 필요한 경우, 표본은 먼저 회석 챔버에서 체액을 회석시키기 위해 처리되거나, 및/또는 여과 챔버에서 적절구로부터 혈장을 분리하기 위해 여과될 수 있다. 몇몇 실시예에서, 표본 수집 유닛, 회석 챔버 및 여과 챔버는 동일한 구성 요소일 수 있으며, 이들은 몇몇 실시예에서는 상이한 구성요소이거나, 임의의 2개는 동일한 구성 요소이고 나머지는 다른 구성 요소일 수 있다. 몇몇 실시예에서, 유체소자 내에 하나 이상의 표본 수집 유닛을 가질 수 있다.
- [0044] 몇몇 실시예에서, 세포 표면 상의, 세포막 내의, 또는 세포 내부의 분석 물질의 존재를 검출하는 것이 바람직할 수 있다. 그러한 피분석물을 검출하는 데 있어서의 어려운 점은 세포 및 기타 형성된 요소가 미세하고, 세포의 성분이 용액 상태의 피분석물과 작용하도록 된 통상의 분석 화학 물질과 잘 반응하지 않는다는 점이다. 세포 표면의 피분석물은 표면 결합 프로브(surface bound probe)와 천천히 반응하여 비효율적이며, 세포 내의 피분석물은 결합 프로브와 전혀 반응하지 않는다. 그러한 피분석물을 검출할 수 있기 위해, 몇몇 실시예에서는 유체소자가 체액 표본 내의 존재하는 세포를 분해하는 분해 어셈블리를 포함할 수 있다. 이 분해 어셈블리는 표본 수집 유닛, 회석 챔버 및/또는 여과 챔버 내에 포함될 수 있다. 몇몇 실시예에서, 분해 성분이 후술하는 분석 시약에 포함될 수 있다.
- [0045] 원하는 경우, 분해 시약은 다공성 매트, 유리 섬유 매트, Porex와 같은 소결 프리트(frits) 또는 입자, 종이 또는 기타 유사한 재료 내에 함침된 후 건조될 수 있다. 분해 시약은 평탄한 표면 상에서 건조될 수 있다. 분해 시약은 액상 회석제 또는 기타 액상 시약 내에 용해되어 있을 수도 있다. 바람직한 실시예에서, 다공성 재료가 분해 시약을 건조 상태로 매우 안정적으로 저장할 수 있다는 점에서 다공성 재료가 분해 시약을 저장하는 데에 사용된다. 이들 다공성 재료는 또한 표본이 다공성 재료를 통과해 지나갈 때에 표본을 위해 구불구불한 경로를 제공하기 때문에 체액 표본과 분해 시약의 혼합을 촉진시킨다. 바람직한 실시예에서, 그러한 다공성 재료는 직경이 두께보다 더 큰 디스크 형상을 가질 수 있다. 몇몇 실시예에서, 분해 시약은 동결건조, 수동적 증발, 고온의 건조 유동 가스에 대한 노출 또는 기타 공지의 방법을 사용하여 다공성 재료 상에 건조될 수 있다.
- [0046] 각종 분해 시약이 당업계에서 입수할 수 있으며, 본 발명의 유체소자와 관련하여 사용하기에 적합하다. 바람직한 분해 시약은 비변성 세정제와 같은 비변성 시약이 있다. 비변성 시약의 예로는 테시트, 소듐 디옥시레이트, 트리톤 X-100, 트윈-20이 있으며 이들에 한정되지는 않는다. 이들 시약은 다공성 고상 재료 내에 시약이 함침되는 실시예에서는 비휘발성이 바람직하다. 몇몇 실시예에서, 분해 시약들은 함께 혼합된다. 다른 물질이 분해 효과를 변경시키기 위해 분해 시약과 혼합될 수 있다. 예시적인 그러한 물질로는 버퍼, 염 및 단백질이 있으며, 이들에 한정되지는 않는다. 바람직한 실시예에서, 분해 시약은 세포를 분해하는 데에 필요한 최소 양을 초과하는 양이 사용될 것이다. 몇몇 실시예에서, 백혈구와 적혈구 모두를 분해할 수 있는 분해 시약이 사용될 것이다.
- [0047] 본 발명의 이점 중 하나로는 본 발명에 따른 유체소자에서 분석을 수행하는 데에 필요한 임의의 시약이 바람직하게는 분석 전에, 분석 후에 및 분석 중에 유체소자에 탑재되거나 수용될 수 있다는 점이다. 이러한 방식에 있어서, 유체소자에서 단지 하나의 유입구 또는 유출구가 유체소자에 의해 처음에 제공되는 체액 표본을 위해 바람직하다. 이러한 구조는 또한 모든 체액 또는 액체가 장치 내에 남아 있게 되는 간편한 1회용 유체소자를 제조하는 데에 도움이 된다. 탑재형 구조는 또한 유체소자로부터 오염되지 않도록 유지되어야 하는 판독기 어셈블리로 유체소자에서부터 누설되는 것을 방지한다.
- [0048] 바람직한 실시예에서, 적어도 하나의 시약 챔버가 존재한다. 몇몇 실시예에서, 본 발명의 목적을 수행하는 데에 필요하다면 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 또는 그 이상의 임의의 개수의 시약 챔버가 존재할 수 있다. 시약 챔버는 바람직하게는 적어도 하나의 반응 자리와 유체 연통하며, 유체소자가 본 명세서에서 설명하는 바와 같이 작동된 경우, 시약 챔버 내에 수용된 시약은 유체소자 내의 유체 채널 안으로 방출된다.
- [0049] 본 발명에 따른 시약은 세척 버퍼(wash buffer), 효소 기재, 회석 버퍼, 복합물(conjugates), 효소 표지 복합물, DNA 증폭기, 표본 회석제, 세척 용액, 세정제와 같은 첨가제를 비롯한 표본 전처리 시약, 폴리머, 킬레이트제, 알부민 결합 시약, 효소 억제제, 효소, 항응고제, 적혈구 교착제(agglutinating agents), 항체 또는 유체소자에서 분석을 수행하기 위한 기타 물질을 포함하며 이들에 한정되지는 않는다. 복합 효소는 적절한 기재와 반응시에 검출 가능한 신호를 생성할 수 있는 효소로 표지된 다클론 항체(polyclonal antibody) 또는 단클론 항체(monoclonal antibody)일 수 있다. 그러한 효소의 예로는 알카라인 포스페이트 및 양고추냉이 과산화 효소(horseradish peroxidase)가 있으며 이들에 한정되지는 않는다. 몇몇 실시예에서, 시약은 면역 분석 시약을 포함한다.
- [0050] 몇몇 실시예에서, 시약 챔버는 약 50 $\mu$ l 내지 약 1ml의 유체를 수용한다. 몇몇 실시예에서, 시약 챔버는 약 100

$\mu$ 의 유체를 수용할 수 있다. 시약 챔버 내의 액체의 부피는 수행되는 분석 또는 제공된 체액 표본의 형태에 따라 달라질 수 있다. 몇몇 실시예에서, 시약은 먼저 건조 상태로 저장되면, 유체소자에서 분석을 시작할 때 액화된다.

[0051] 도 5 및 도 6에서는 밀봉된 시약 챔버의 예시적인 실시예를 도시하고 있다. 도 5는 시약 챔버의 평면도, 측면도 및 배면도를 도시하고 있다. 상부 층(11)는 복수 개의 버블 또는 파우치(13)를 수용하고 있다. 저부 층(15)는 도 6에 도시한 바와 같이 유체소자 기부(17)에 결합되는 바닥면을 갖고 있다. 저부 층(15)는 전체 표면에 걸쳐 분산 배치된 복수 개의 유체 채널(19)을 갖고 있으며, 각 채널은 저부 층(15)를 횡단한다. 시약 챔버 내의 유체는 유체 채널(19)과 챔버(13) 사이에 가압 파열성 시일(pressure burstable seal)(21)에 의해 챔버 내에 가두어져 있다. 파열성 시일(21)은 미리 정해진 압력에서 시일이 파열되어 챔버(13) 내의 유체가 유체 채널(19)로 흘러나올 수 있도록 구성되어 있다.

[0052] 도 7에서는 예를 들면 시약을 시약 챔버(13)를 충전하는 예시적인 과정을 도시하고 있다. 시약 챔버(13)는 충전 채널 및 진공 흡인 채널을 사용하여 유체로 충전될 수 있다. 시약 충전 공정은 먼저 챔버에서 모든 공기를 제거하는 것을 수반한다. 이는 진공 흡인 챔버를 통해 진공을 흡인함으로써 행해진다. 진공이 흡인되면, 충전 채널과 진공 흡인 채널 사이에 영구적 시일이 배치된다. 이어서, 필요한 시약이 충전 채널을 통해 챔버 안으로 분배된다. 그 다음에, 챔버와 충전 채널 사이에 영구적 시일이 배치된다. 이는 챔버가 가압될 때 유체가 파열성 시일을 향해 한 방향으로만 흐를 수 있게 한다. 시일의 파열 압력보다 큰 압력으로 가압되면, 시일이 파열되어, 유체가 유체 채널 안으로 흐르게 된다.

[0053] 도 8 및 도 9에는 본 명세서에서 설명한 바와 같은 작동 요소의 작동에 의해 작동하는 유체소자의 실시예를 도시하고 있다. 유체소자(2)는 시약 챔버(10) 및 이 시약 챔버를 에워싸는 파열성 포일(12)의 층을 포함한다. 상기한 파열성 호일(12)은 미소유체 회로(14)의 일부이다. 인성을 갖지만 엘라스토머로 이루어진 상부 커버(16)가 유체소자의 상부 층로서 기능을 한다. 판독기 어셈블리는 밸브 작동 플레이트(18)를 포함한다. 이 플레이트(18)에는 논코어링 니들(non-coring needle)(20)이 고정 부착되어, 플레이트가 하강할 때에 니들의 예리한 예지가 엘라스토머제 커버(16)와 접촉하게 된다. 이 상부 커버는 또한 수분 불침투성 시일로서 기능을 할 수 있는 가요성 실리콘 재료로 이루어질 수 있다. 이 실시예에서는 또한 분석이 개시될 까지 임의의 건조 시약으로부터 유체소자 내의 임의의 액상 시약을 격리시킴으로써 유체소자로부터의 액체의 증발 및 누설에 대한 해결책을 제공한다.

[0054] 바람직한 실시예에서, 시약 챔버 및 표본 수집 유닛은 결합 프로브가 분석을 이용하여 체액 표본 내의 중요한 피분석물을 검출할 수 있는 반응 자리와 유체 연통하게 연결되어 있다. 그러면, 반응 자리는 이하에서 상세하게 설명하는 검출 장치에 의해 검출될 수 있는 중요한 피분석물의 존재를 나타내는 신호를 제공한다.

[0055] 몇몇 실시예에서, 반응 자리는 평탄하지만, 대안적인 다양한 표면 구조를 가질 수도 있다. 반응 자리는 바람직하게는 시약이 고정될 수 있는 강성의 지지체를 형성한다. 반응 자리는 또한 적절한 광흡수 특성을 제공하도록 선택된다. 예를 들면, 반응 자리는 기능성 유리(functionalized glass), Si, Ge, GaAs, GaP, SiO<sub>2</sub>, SiN<sub>4</sub> 또는 (폴리)테트라플루오로에틸렌, (폴리)비닐리덴플루오라이드, 폴리스티렌, 폴리카보네이트, 폴리프로필렌, 또는 이들의 조합과 같은 각종 겔 또는 폴리머 중 어느 하나일 수 있다. 본 발명에 있어서, 기타 적절한 재료가 사용될 수도 있다.

[0056] 반응 자리에 고정된 시약은 체액 표본 내의 중요한 분석 물질을 검출하기 위한 임의의 표본일 수 있다. 예를 들면, 그러한 표본은 핵산 프로브, 항체, 세포막 수용체, 단클론 항체, 및 특정 피분석물과 반응하는 면역 혈청일 수 있으며, 이들에 한정되지는 않는다. 특정 피분석물을 위해 특별히 개발된 다클론 항체 및 단클론 항체의 숙주와 같은 다양한 시판 중인 시약이 사용될 수 있다.

[0057] 당업자라면, 각종 시약을 반응이 이루어질 수 있는 지지체 상에 고정시키는 수많은 방식이 있다는 것을 이해할 것이다. 그러한 고정 방식은 링커 모이티(linker moiety)를 통한 공유결합식 또는 비공유결합식이거나, 고정 모이티에 시약을 결속시키는 방식일 수 있다. 이들 방식은 고상 합성 및 마이크로 어레이 분야에 널리 공지되어 있다[Beier 등의 Nucleic Acids Res. 27:1970-1-977 (1999) 참조]. 핵산 또는 항체와 같은 단백질 분자를 고상 지지체에 부착하기 위한 예시적인 결합 모이티로는 스트렙타비딘 또는 아비딘/비오틴 링키지, 카르바메이트 링키지, 에스테르 링키지, 아마이드, 티올에스테르, (N)-기능화 티오우레아, 기능화 말레이미드, 아마노, 이황화물, 아마이드, 히드라존 링키지 등이 있으며 이들에 한정되지는 않는다. 게다가, 시릴 모이티(silyl moiety)가 당업계 에 공지된 방법을 사용하여 유리와 같은 기재에 직접 핵산을 부착하는 데에 이용될 수 있다.

- [0058] 몇몇 실시예에서, 동일한 체액 표본로부터 복수의 중요한 피분석물을 검출할 수 있도록 2이상의 반응 자리를 구비할 수 있다. 몇몇 실시예에서는 본 발명의 목적을 수행하는 데에 필요하다면, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 또는 그 이상의 임의의 개수의 반응 자리를 구비한다.
- [0059] 유체소자에 복수의 반응 자리를 갖는 실시예에서, 각 반응 자리는 다른 반응 자리에 고정된 시약과는 다른 시약이 고정될 수 있다. 예를 들면 3개의 반응 자리를 갖는 유체소자에서, 3개의 상이한 프로브를 구비할 수 있으며, 각 프로브는 표본에서 3가지의 상이한 중요 분석 물질에 결부되도록 상이한 반응 자리에 결합된다. 몇몇 실시예에서, 예를 들면 다중 검출 영역을 갖는 CCD가 검출 장치로서 사용되는 경우, 단일 반응 자리에 상이한 시약을 결합하여, 단일 반응 자리에서 복수의 상이한 피분석물을 검출할 수 있다. 각각의 반응 자리에서 복수의 상이한 프로브를 사용하는 것 외에도 복수의 반응 자리를 사용할 수 있는 능력은 본 발명의 처리량 특성을 높게 할 수 있다.
- [0060] 본 발명은 동일한 유체소자에서 복수의 피분석물을 검출할 수 있다. 상이한 발광 강도를 사용한 분석이 인접하는 반응 영역에서 실행되는 경우, 광자(반응으로부터 발산되는 신호)는, 반응 자리를 연결하는 유체 채널을 통한 광자의 이동을 허용하는 재료로 반응 자리가 이루어질 수 있기 때문에 하나의 반응 자리에서 인접한 반응 자리로 이동할 수 있다. 이러한 광학적 혼선은 검출되는 광자의 정밀성을 손상시킨다. 도 14b 및 도 14c에서는 광학선 혼선의 정도를 제거 또는 감소시킬 수 있는 본 발명의 다양한 실시예를 도시하고 있다. 비선형 채널(22)은 광자(빛)의 통과를 허용하지 않을 것이다. 따라서, 도 14b 및 도 14c에 도시한 바와 같은 실시예는 소정 반응 자리로부터의 신호가 검출 장치에 의해 검출될 수 있는 인접한 반응 자리로부터 생성된 신호를 오염시키게 하지 않을 것이다. 게다가, 반응 자리의 에지 또는 벽은 광학적으로 불투명한 재료로 구성되어, 빛이 벽을 빠져나가 지 못하게 할 것이다. 몇몇 실시예에서, 반응 자리는 백색 또는 불투명하다.
- [0061] 몇몇 실시예에서, 미결합 복합물(unbound conjugates)은 미결합 복합물이 기체를 활성화하고 부정확한 신호를 생성하는 것을 방지하도록 세척될 필요가 있을 수 있다. 예를 들면, 세척 용액이 많지 않은 경우, 그러한 유체소자 내의 반응 자리의 에지에 고착되는 복합물을 제거하기는 곤란할 수 있다. 반응 자리에 고착된 미결합 복합물에 기인한 신호를 감소시키기 위해, 반응 자리 에지 또는 벽의 반경을 팽창시켜 원하는 실제 검출 영역으로부터 고착 복합물이 떨어지도록 하는 것이 유리할 수 있다. 이러한 개념이 도 15a 및 도 15b에 도시되어 있다. 반응 자리(6)는 반응 표면(24) 및 에지 또는 벽 표면(26)을 갖고 있다. 도 15b에서, 에지 표면(26)은 종래 기술에 따른 구조의 에지 표면보다 반응 자리(6)의 중심으로부터 더 멀리 떨어져 있는 것으로 도시되어 있다. 이는 미결합 복합물이 에지 표면에 고착되어, 반응 자리(6)의 중심 근처에 집중된 결합 복합물로부터 멀리 떨어지게 할 수 있다.
- [0062] 본 발명의 바람직한 실시예에서, 유체소자는 분석에 사용되었던 모든 유체를 분석 후에 포획 또는 보관하는 적어도 하나의 폐액 챔버를 포함한다. 바람직한 실시예에서, 2이상의 폐액 챔버를 구비하며, 그 중 적어도 하나는 후술하는 캘리브레이션 어셈블리에 사용된다. 탑재형 폐액 챔버도 본 발명의 장치를 용이하게 폐기할 수 있게 한다. 폐액 챔버는 바람직하게는 적어도 하나의 반응 자리와 유체 연통한다.
- [0063] 그러한 채널 중 적어도 하나는 통상 작은 단면 치수를 가질 것이다. 몇몇 실시예에서, 그 치수는 약 0.01mm 내지 약 5mm, 바람직하게는 0.03mm 내지 약 3mm, 보다 바람직하게는 약 0.05mm 내지 약 2mm이다. 유체소자 내의 유체 채널은 한정하고자 하는 것이 아니라 예를 들자면 본 발명의 목적을 수행하도록 정밀 사출 성형, 레이저 에칭 또는 기타 당업계에 공지된 기법에 의해 생성될 수 있다.
- [0064] 마이크로유체계 분석 시스템에서 마주치게 되는 공통된 문제점 중 하나는 공기 또는 가스 기포의 존재이다. 유체 채널 내에 기포가 갇히게 되면 기포를 제거하다는 것은 매우 곤란하다. 유체 회로 내의 임의의 지점, 특히 반응 자리에 존재하는 기포는 분석 능력을 저하시킬 수 있다. 기포는 결국 반응 자리의 전체 표면 영역의 일부를 차지할 수 있다. 그 결과, 판독기는 약해진 신호를 검출하거나 신호를 전혀 검출할 수 없을 수 있다. 도 16에서는 기포가 반응 자리(6)에 도달하기 전에 필터(28)에서 걸릴 수 있는 실시예를 도시하고 있다. 기포 트랩(28)은 표본 수집 유닛(4)과 반응 자리(6) 사이에 배치될 수 있다. 기포 트랩은 기포가 그 표면의 에지로 이동하여 작동시에 고착 상태로 유지되게 하여, 반응 자리로 유입되지 못하게 하는 기하학적 형상을 갖는다.
- [0065] 반응 자리에서 생성된 주어진 광자의 카운트가 표본 내의 중요한 분석 물질의 정확한 농도와 관련이 있음을 보장하기 위해, 바람직하게는 광자를 검출하기 전에 유체소자를 캘리브레이션하는 것이 유리할 수 있다. 예를 들면, 제조 시점에 유체소자를 캘리브레이션하는 것은, 유체소자가 사용전에 수송될 수 있을 뿐만 아니라 온도 변화를 겪을 수 있어, 제조시에 수행된 캘리브레이션이 유체소자의 구조 및 그 내에 수용된 시약에 대하여 그 후에 발생하는 변화에 대해 어떠한 영향도 미치지 않기 때문에, 정확한 피분석물의 농도가 결정되는 것을 보장하

기에는 불충분할 수 있다. 본 발명의 바람직한 실시예에서, 유체소자는 표본이 도입되지 않는다는 점을 제외하고 구성 요소 및 구조에 있어서 분석 어셈블리를 모방한 캘리브레이션 어셈블리를 구비한다. 도 3 및 도 4를 참조하면, 캘리브레이션 어셈블리는 유체소자(2)의 대략 절반을 차지하는 것으로서, 시약 챔버(32), 반응 자리(34), 폐액 챔버(36) 및 유체 채널(38)을 포함하고 있다. 분석 어셈블리와 마찬가지로, 시약 챔버 및 반응 자리의 개수는 유체소자에서 수행되는 분석은 물론, 검출되는 분석 물질의 개수에 따라 달라질 수 있다.

[0066] 원하는 경우, 본 발명의 유체소자에 의해 체액 내의 분석 물질에 대한 분석의 신뢰성을 평가하기 위한 센서가 유체소자와 함께, 판독기 어셈블리와 함께 및/또는 본 발명의 시스템의 패키징 내에 제공될 수 있다. 이 센서는 본 발명의 시스템이 정상적으로 작동하게 되는 작동 파라미터에서의 변화를 검출할 수 있다. 그러한 작동 파라미터로는 본 발명의 시스템의 성능에 영향을 미칠 수 있는 온도, 습도 및 압력이 있으며 이들에 한정되지는 않는다.

[0067] 유체소자와 판독기 어셈블리는 제조 후에 최종 사용자에게 함께 또는 개별적으로 수송될 수 있다. 판독기 어셈블리가 복수의 유체소자에 대해 반복적으로 사용되기 때문에, 예를 들면 수송 중에 전술한 변화를 검출하도록 유체소자와 판독기 어셈블리 모두에 센서를 구비할 필요가 있을 수 있다. 수송 중에, 압력 또는 온도의 변화는 본 발명의 시스템의 다수의 구성 요소들의 성능에 영향을 미칠 수 있으며, 따라서 유체소자 또는 판독기 어셈블리 상에 배치된 센서는 그러한 변화 사항을 예를 들면 외부 장치에 건네주어, 또는 외부 장치에서 캘리브레이션 또는 데이터 처리 중에 조정이 이루어질 수 있게 한다.

[0068] 예를 들면, 유체소자의 압력이 수송 중에 소정 수준까지 떨어진 경우, 유체소자상에 존재하는 센서는 그러한 변화를 검출하여, 유체소자가 사용자에게 의해 판독기 어셈블리에 삽입될 때에 그 정보를 판독기 어셈블리로 전송한다. 이를 수행하기 위해 판독기 어셈블리에 추가적인 검출 장치가 존재하거나, 그러한 장치가 다른 시스템 구성 요소에 탑재될 수 있다. 몇몇 실시예에서, 정보는 판독기 어셈블리나 외부 장치로 무선으로 전송될 수 있다. 마찬가지로, 판독기 어셈블리 내의 센서가 유사한 변화를 검출할 수 있다. 몇몇 실시예에서, 시스템 구성 요소에 배치하는 대신에 또는 이에 추가로 수송용 패키지에서도 센서를 구비하고 있는 것이 바람직할 수 있다.

[0069] 유체 채널의 제조는 일반적으로 당업계에 공지된 다양한 마이크로 제조 기법에 의해 행해질 수 있다. 예를 들면, 포토리소그래피 에칭, 플라즈마 에칭 또는 화학적 습식 에칭과 같은 반도체 제조 산업에서 널리 공지된 방법을 사용하는 리소그래피 기법이 예를 들면, 글래스, 석영, 또는 실리콘 기재를 제조하는 데에 선택적으로 이용될 수 있다. 이와 달리, 레이저 드릴링, 마이크로밀링 등과 같은 마이크로기계 가공 방법이 선택적으로 이용될 수 있다. 마찬가지로, 폴리머 기재에 대해 공지된 제조 기법 역시 이용될 수 있다. 이들 기법은 사출 성형 또는 스탬프 몰딩 방법이 포함되며, 이들은 예를 들면 마이크로스케일의 기재의 큰 시트를 생성하는 롤링 스탬프를 사용하거나, 마이크로 기계 가공된 몰드 내에서 기재를 중합시키는 폴리머 마이크로캐스팅 기법을 사용하여 많은 수의 기재를 선택적으로 제조하게 된다.

[0070] 몇몇 실시예에서, 유체소자의 다양한 층들 중 적어도 하나는 폴리머 기재로 이루어질 수 있다. 폴리머 재료로는 폴리스티렌, 폴리카보네이트, 폴리프로필렌, 폴리디메틸실록산(PDMS), 폴리우레탄, 폴리비닐클로라이드(PVC) 및 폴리술폰이 있으며 이들에 한정되지는 않는다.

[0071] 유체소자는 스탬핑, 열 접합, 접촉제에 의해 제조되거나, 특정 기재의 경우에는 유리, 반강성, 비(非)강성 폴리머 기재, 두 구성 요소 간의 자연적인 접합에 의해 제조될 수 있다. 몇몇 실시예에서, 유체소자는 초음파 또는 음파 용접에 의해 제조될 수 있다.

[0072] 도 3에서는 유체소자(2)가 7개의 층로 이루어진 본 발명의 하나의 실시예를 도시하고 있다. 도시한 바와 같은 구조들이 예를 들면 폴리머 기재에서 절단되어, 층들이 조립될 때에 적절히 배치된 경우, 유체 네트워크를 형성할 것이다. 몇몇 실시예에서, 보다 많거나 보다 적은 층가 본 발명의 목적을 수행하기 위한 유체소자를 제조하는 데에 이용될 수 있다.

[0073] 본 발명의 하나의 목적은, 유체소자 내부의 유체가 건조 상태 및/또는 미오염 상태로 유지될 필요 있는 판독기 어셈블리의 구성 요소와 접촉하는 것을 방지하고, 또한 판독기 어셈블리 내의 검출 장치에 대한 오염을 방지하는 데에 있다. 유체소자에서의 누설은 액체, 예를 들면, 시약 또는 폐액이 유체소자를 빠져나가 판독기의 오염을 초래할 수 있다. 다른 실시예에서, 기저귀에서 발견할 수 있는 폴리머 물질과 같은 액체 흡수 물질이 유체 채널의 일부 또는 폐액 챔버 내에 배치되어 폐액을 흡수할 수 있다. 그러한 폴리머로는 소듐 폴리아크릴레이트가 있으며 이에 한정되지는 않는다. 그러한 폴리머는 그 중량의 수백배의 유체를 흡수할 수 있다. 따라서, 단지 적은 양의 폴리머 물질이 누설 유체의 흡수 목표를 달성하는 데에 필요할 수 있다. 몇몇 실시예에서, 폐액 챔버

는 초강력 흡수제로 채워질 수 있다. 몇몇 실시예에서, 누설 액체는 겔 또는 다른 고상 또는 반고상 형태로 전환될 수 있다.

- [0074] 본 발명의 시스템의 또 다른 목적은 체액 표본로부터 검출되는 피분석물에 관계없이 유체소자에서 다양한 분석을 수행할 수 있는 유체소자를 제공하는 데에 있다. 유체소자의 식별의 따른 프로토콜이 외부 장치로부터 전송되어, 판독기 어셈블리가 유체소자에서 특정 프로토콜을 수행할 수 있도록 판독기 어셈블리에 저장될 수 있다. 바람직한 실시예에서, 유체소자는 본 명세서에서 설명한 식별자 검출기에 의해 검출 또는 판독되는 식별자(ID)를 구비한다. 그러면, 식별자는 통신 어셈블리에 전송될 수 있으며, 이어서 외부 장치로 전달 또는 전송될 수 있다.
- [0075] 몇몇 실시예에서, 식별자는 일련의 흑색 및 백색 선으로 이루어져, 공지된 바아 코드 판독기와 같은 식별자 검출기에 의해 판독될 수 있는 바아 코드형 식별자일 수 있다. 다른 식별자로는 일련의 문자 숫자값, 색상, 돌출된 범프(bump), 또는 유체소자 상에 배치되어 식별자 검출기에 의해 검출 또는 판독될 수 있는 임의의 기타 식별자일 수 있다. 몇몇 실시예에서, 식별자는 저장 장치 또는 메모리 장치를 포함할 수 있으며, 식별자 검출기로 정보를 전송할 수 있다. 몇몇 실시예에서는 두 가지 기법 모두가 사용될 수 있다.
- [0076] 일단 체액 표본이 유체소자에 제공되면, 유체소자는 판독기 어셈블리에 삽입된다. 몇몇 실시예에서, 유체소자는 수작업으로 부분적으로 삽입하고, 이어서 판독기 어셈블리의 기계적 스위치가 유체소자를 판독기 어셈블리 내에 자동적으로 적절히 배치하게 하게 된다. 디스크 또는 카트리지를 소정 장치에 삽입하는 당업계에 공지된 임의의 기타 기구 역시 이용될 수 있다. 몇몇 실시예에서, 단지 수동 삽입만이 요구될 수 있다.
- [0077] 몇몇 실시예에서, 판독기 어셈블리는 유체소자 상의 식별자를 검출 또는 판독하는 식별자 검출기와, 검출 어셈블리뿐만 아니라, 예를 들면 유체소자를 통과하는 유체를 제어 및 검출하기 위한 펌프 및/또는 밸브와 같은 판독기 어셈블리의 기계적 구성 요소를 자동적으로 제어하는 제어기와, 유체소자에서 수행된 분석에 의해 생성된 신호를 검출하는 검출 장치와, 외부 장치와 통신을 위한 통신 장치를 포함한다.
- [0078] 식별자 검출기는 통신 어셈블리로 전송되는 유체소자 상의 식별자를 검출한다. 몇몇 실시예에서, 식별자 검출기는 유체소자 상의 바아 코드를 판독하는 바아 코드 스캐너형 장치일 수 있다. 식별자 검출기는 또한 빛을 방사하는 LED일 수 있는 데, 이 빛은 빛을 반사시키는 식별자와 상호 작용하여, 유체소자를 식별하도록 식별자 검출기에 의해 측정된다.
- [0079] 바람직한 실시예에서, 판독기 어셈블리는 유체소자 내에서의 액체의 흐름을 제어 및 안내하는 펌프 및 일련의 밸브를 제어하는 제어기를 수용하고 있다. 몇몇 실시예에서, 판독기 어셈블리는 복수의 펌프를 포함할 수 있다. 표본 및 시약은 바람직하게는 판독기 어셈블리 내의 펌프를 작동시키는 동안에 적어도 하나의 밸브를 순차적으로 개폐함으로써 생성되는 진공력에 의해 유체 채널을 통해 인출된다. 진공력을 생성하기 위해 적어도 하나의 밸브와 적어도 하나의 펌프를 사용하는 방법은 공지되어 있다. 음의 인출력이 이용될 수 있지만, 본 발명에 따라 적어도 하나의 펌프 및 밸브에 의해 양의 인출력이 생성될 수도 있다. 다른 실시예에서, 유체소자에서의 유체의 이동은 전기 삼투 작용(electro-osmotic action), 모세관 효과, 압전 효과 또는 전기액추에터 작용에 의해 이루어질 수 있다.
- [0080] 도 8 및 도 9에서는 유체소자 내의 시약의 흐름을 개시하기 위한 예시적인 순서를 도시하고 있다. 판독기 어셈블리의 작동 플레이트(18)는 논코어링 니들 또는 핀(20)을 포함하며, 이 핀은 하강될 때에 튼튼하고 가요성을 갖는 엘라스토머 재료로 이루어지는 것이 바람직한 상부 커버(16)를 굴곡시키게 된다. 그러나, 그 후에 쉽게 파열될 수 있는 포일(12)이 상부 커버(16)의 굴곡에 의해 초래된 응력으로 인해 파열된다. 시약 챔버에 대해 하류 측에 위치한 밸브들은 유체소자 내의 포일의 상이한 영역을 천공하게 되며, 그 후에 시약 챔버(6)에서 시약을 유체 채널 안으로 인출하고 이어서 시약의 흐름을 반응 자리로 안내하기 위해 진공력을 생성하도록 판독기 어셈블리 내의 펌프와 연계하여 작동하게 된다. 바람직하게는 적어도 하나의 밸브가 판독기 어셈블리 내에 수용된 펌프와 유체 연통 상태로 연결된다. 논코어링 니들 또는 핀(20)은 유체소자가 판독기 어셈블리로부터 제거될 때에 그 유체소자로부터 제거된다. 이 실시예의 하나의 이점은 어떠한 탑재된 펌프도 필요치 않아, 적어도 유체소자의 크기 및 비용을 감소시키고 그 장치를 1회용으로 사용할 수 있게 한다.
- [0081] 반응 챔버는 바람직하게는 유체소자에서의 적어도 하나의 분석에 의해 생성된 신호를 검출하는 검출 어셈블리를 수용한다. 도 1에는 유체소자와 관련하여 유체소자 아래에 있는 본 발명의 검출 장치의 예시적인 위치가 도시되어 있다. 검출 어셈블리는 수행되는 분석의 형태 또는 이용되는 검출 기구에 따라 유체소자 위에 있거나, 유체소자에 대해 다양한 배향으로 배치될 수 있다.

- [0082] 바람직한 실시예에서, 광학적 검출기 검출 장치로서 사용될 수 있다. 그 예로는 광다이오드, 광전자 증배관(PMT), 광자 카운팅 검출기, 전하 결합 소자(CCD)가 있으며 이들에 한정되지는 않는다. 몇몇 실시예에서, 핀 다이오드가 사용될 수도 있다. 몇몇 실시예에서, 핀 다이오드는 PMT에 필적하는 감도를 갖는 검출 장치가 얻어지도록 증폭기에 결합될 수 있다. 몇몇 분석은 본 명세서에서 설명하는 바와 같이 발광을 생성할 수 있다. 몇몇 실시예에서, 화학 발광(chemiluminescence)이 검출된다. 몇몇 실시예에서, 검출 어셈블리는 CCD 검출기 또는 PMT 어레이에 다발(bundle)로서 연결된 복수의 광섬유 케이블을 포함한다. 이들 광섬유 다발은 개별 섬유로 이루어지거나, 중실 다발(solid bundle)을 형성하도록 함께 융합된 수많은 작은 섬유로 이루어질 수 있다. 이러한 중실 다발은 시판 중에 있으며, CCD 검출기에 용이하게 접속될 수 있다.
- [0083] 몇몇 실시예에서, 검출 시스템은 환자의 특정 파라미터를 검출하기 위한 비광학적 검출기 또는 센서를 포함할 수 있다. 그러한 센서는 예를 들면 O<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, I<sub>2</sub>, 또는 산화/환원성 유기 화합물과 같은 산화 또는 환원되는 화합물을 위한 온도 센서, 전도성 센서, 전위 센서, 및 전류 센서를 포함할 수 있다.
- [0084] 통신 어셈블리는 판독기 어셈블리 내에 수용되어, 외부 장치와 무선으로 정보를 송수신할 수 있다. 그러한 무선 통신은 블루투스 또는 RTM 기술을 이용할 수 있다. 모뎀을 사용한 다이얼업(dial-up) 유선 접속, T1, ISDN 또는 케이블선과 같은 집적인 연결 등의 다양한 통신 방법이 이용될 수 있다. 바람직한 실시예에서, 무선 접속은 이동전화, 인공 위성, 페이저 네트워크(pager network), GPRS, 또는 근거리 통신망에서의 이더넷 또는 토큰링 등의 근거리 데이터 전송 시스템과 같은 대표적인 무선 네트워크를 이용하여 달성된다. 몇몇 실시예에서, 정보는 무선 네트워크를 통해 전송되지 전에 암호화된다. 몇몇 실시예에서, 통신 어셈블리는 정보를 송수신하기 위한 적외선 무선 통신 구성 요소를 포함할 수 있다.
- [0085] 몇몇 실시예에서, 통신 어셈블리는 수집된 정보가 저장될 수 있는 예를 들면 국부 메모리(localized RAM)와 같은 메모리 또는 저장 장치를 구비할 수 있다. 저장 장치는 정보가 예를 들면 네트워크에 무선 접속하는 데에 있어서의 일시적인 접속 불능과 같은 주어진 시간에 정보가 전송될 수 없는 경우에 필요할 수 있다. 그 정보는 저장 장치 내의 유체소자 식별자와 관련이 있을 수 있다. 몇몇 실시예에서, 통신 어셈블리는 소정 시간 후에 저장된 정보를 재전송하려 할 수 있다. 몇몇 실시예에서, 몇몇 실시예에서, 메모리 장치는 정보가 삭제되기 전에 소정 기간 동안 흔히는 수일 동안 정보를 저장할 수 있다.
- [0086] 바람직한 실시예에서, 외부 장치는 판독기 어셈블리 내의 통신 어셈블리와 통신을 할 수 있다. 외부 장치는 판독기 어셈블리와 무선으로 통신을 할 수 있지만, 환자, 의료진, 임상의, 실험실 연구원 또는 건강 관리 산업 분야의 다른 사람들을 포함하며 이들에 한정되지는 않는 제3자와 통신을 할 수도 있다.
- [0087] 몇몇 실시예에서, 외부 장치는 컴퓨터 시스템, 서버 또는 정보를 저장하거나 처리할 수 있는 기타 전자 장치일 수 있다. 몇몇 실시예에서, 외부 장치는 하나 이상의 컴퓨터 시스템, 서버 또는 정보를 저장하거나 처리할 수 있는 기타 전자 장치일 수 있다. 몇몇 실시예에서, 외부 장치는 예를 들면 의료 기록 또는 환자 이력, 임상 시험 기록, 또는 전임상 시험 기록을 포함하며 이들에 한정되지 않는 환자 정보의 데이터베이스를 포함할 수 있다. 바람직한 실시예에서, 외부 장치는, 유체소자가 판독기 어셈블리에 삽입되었음을 나타내는 식별자를 수신하는 경우에 판독기 어셈블리의 통신 시스템으로 전송될 수 있는, 유체소자에서 수행될 프로토콜을 저장한다. 몇몇 실시예에서, 프로토콜은 유체소자의 식별자에 좌우될 수 있다. 몇몇 실시예에서, 외부 장치는 각각의 유체소자를 위한 하나 이상의 프로토콜을 저장할 수 있다. 다른 실시예에서, 외부 장치 상의 환자 정보는 하나 이상의 프로토콜을 포함한다. 바람직한 실시예에서, 외부 장치는 통신 어셈블리로 전송된 광자 카운트를 처리하기 위한 수학적 알고리즘을 포함하며, 몇몇 실시예에서는 체액 표본 내의 분석 물질의 농도를 계산하기 위한 수학적 알고리즘을 포함한다.
- [0088] 몇몇 실시예에서, 외부 장치는 당업계에 공지되어 있고 시판 중인 하나 이상의 서버를 포함할 수 있다. 그러한 서버는 서버의 활용성을 증가시키도록 부하 조절, 작업 관리, 및 서버 중 하나 이상 또는 외부 장치의 기타 구성 요소의 고장 시의 백업 용량을 제공할 수 있다. 서버는 또한 당업계에 공지되어 있는 바와 같은 저장 및 프로세서 유닛의 분산형 네트워크 상에서 구현될 수 있어, 본 발명에 따른 데이터 처리가 컴퓨터와 같은 워크스테이션에서 행하여, 서버에 대한 필요성을 제거하게 된다.
- [0089] 서버는 데이터베이스 및 시스템 프로세스를 포함할 수 있다. 데이터베이스는 서버 내에 존재하거나, 이 서버가 접속할 수 있는 다른 서버 시스템에 존재할 수 있다. 데이터베이스 내의 정보가 민감한 정보를 포함할 수 있기 때문에, 보안 시스템이 구현되어, 권한이 부여되지 않은 사용자가 데이터 베이스에 접근하는 것을 방지할 수 있다.

- [0090] 본 발명의 하나의 이점은 정보가 외부 장치에서부터 다시 판독기 어셈블리로 전송될 수 있음은 물론, 한정하고자 하는 것이 아니라 예를 들자면 PDA, 휴대폰과 같은 외부 장치 또는 제3자에게 전송될 수 있다. 이러한 통신은 본 명세서에서 설명한 바와 같이 무선 네트워크에 이루어질 수 있다. 몇몇 실시예에서, 산출된 피분석물 농도 또는 기타 환자 정보가 예를 들어 의료진 또는 환자에 전송될 수 있으며, 이들에 한정되는 것은 아니다.
- [0091] 이용 방법
- [0092] 본 발명의 장치와 시스템은 피검자로부터의 생체액 내에 존재하는 피분석물의 높은 처리량과 실시간 검출을 위한 효과적인 수단을 제공한다. 검출 방법은 특정한 생체 처리, 생리적 조건, 질환(disorder) 또는 질환의 단계에 연관된 피분석물의 식별과 정량화를 비롯한 매우 다양한 환경에 사용할 수 있다. 그와 같이, 본 발명의 장치와 시스템은 약물 선별, 질병 진단, 계통발생학적 분류(phylogenetic classification), 친권 및 법의학 식별 등에서 넓은 범위의 효용을 갖는다. 또한, 본 장치와 시스템은 치료법 개발의 임상전 및 임상 단계를 진행하고, 환자 순응도를 개선하고, 처방된 약물과 연관된 ADR을 모니터링하며, 개인별 약제를 개발하는데 특히 유용하다.
- [0093] 따라서, 본 발명의 일 실시예에 따라 피검자로부터의 생체액 내의 피분석물을 검출하는 방법이 제공되며, 이 방법은 하나 이상의 표본 수집 유닛, 면역측정시약이 담긴 면역측정 어셈블리, 및 표본 수집 유닛과 면역측정 어셈블리 가운데 적어도 하나와 유체 소통된 복수의 채널을 포함하는 유체소자를 제공하는 단계; 유체소자를 작동시키고 면역측정시약을 유체소자 내에서 유도하는 단계; 생체액의 표본이 측정 어셈블리 내에 담긴 반응물과 반응하도록 하여 표본 내의 피분석물의 존재를 나타내는 검출 가능한 신호를 생성하는 단계; 및 생체액의 표본 내에 최초 수집된 피분석물로부터 생성된 검출 가능한 신호를 검출하는 단계를 포함한다. 하나 이상의 용례에 사용되는 생체액의 표본은 바람직하게는 약 1 ml 미만, 더 바람직하게는 500 ul 미만이다.
- [0094] 본 명세서에서 사용하는 "대상" 또는 "환자" 라는 용어는 서로 대체 가능한 용어로서, 척추동물, 바람직하게는 포유류, 더 바람직하게는 인간을 가리킨다. 포유류는 쟈과, 유인원, 인간, 가축, 스포츠 동물 및 애완동물을 포함하지만 이들로 한정되는 것은 아니다.
- [0095] 일 실시예에서, 생체액의 표본은 본 명세서에 기재한 방법들 중의 하나에 의해 유체소자에 먼저 제공될 수 있다. 유체소자는 이어서 판독기 어셈블리에 삽입될 수 있다. 판독기 어셈블리에 내장된 특성 검출기가 유체소자의 특성을 검출하여 판독기 어셈블리에 내장되면 좋은 통신 어셈블리에 전송할 수 있다. 이어서 통신 어셈블리는 식별자를 외부장치에 전송하고, 외부장치는 식별자에 기초하여 유체소자에서 실행될 프로토콜을 통신 어셈블리에 전송한다. 판독기 어셈블리에 내장되면 좋은 컨트롤러가 하나 이상의 펌프와 하나의 밸브를 포함하는 작동요소를 제어하며, 이들 작동요소는 유체소자 내부의 유체이동을 제어하고 유도하도록 유체소자와 상호작용한다. 일 실시예에서는, 측정의 제1 단계는 세척 완충액(wash buffer)을 사용하여 유체소자 내부의 모든 표면을 적시는 세척 사이클이다. 이어서 유체소자는 교정 반응위치를 통해 측정에서 사용되는 것과 같이 동일한 시약을 흘리면서 교정 어셈블리를 사용하여 교정되고, 반응위치로부터의 발광신호가 검출수단에 의해 검출되며, 신호를 유체소자의 교정에 이용한다. 피분석물을 포함하는 표본을 유체소자 안으로 도입한다. 표본을 희석하고 필터로 플라즈마나 다른 바람직한 성분으로 분리한다. 분리된 표본은 이제 반응위치를 통해 흐르고 그 안에 존재하는 피분석물은 반응위치에 결합된 반응물에 결합된다. 그런 다음 표본 유체의 플라즈마는 반응용기로부터 폐기물 챔버로 배출(플러싱)된다. 실행되는 측정에 따라, 적절한 시약을 측정을 수행하도록 반응위치를 통해 유도할 수 있다. 교정 단계를 비롯한 여러 단계에서 사용된 모든 세척 완충액과 다른 시약은 세척 탱크에 수집된다. 반응위치에서 생성된 신호는 본 명세서에 기재한 방법들 중의 하나에 의해 검출된다.
- [0096] 표본에서 해당 피분석물을 검출하도록 본 발명에 따라 유체소자에 다양한 측정을 수행할 수 있다. 해당 분야에 유용한 매우 다양한 표지가 해당 측정을 수행하기 위해 채용될 수 있다. 일 실시예에서, 표지는 분광분석, 광화학, 생화학, 면역화학 또는 화학적 수단에 의해 검출될 수 있다. 예컨대, 유효한 핵산 표지는 32P, 35S, 형광 염료, 고전자밀도 시약, 효소, 비오틴, 디옥시제닌(dioxigenin), 또는 항혈청 또는 단일세포 항체가 유용한 합텐과 단백질을 포함할 수 있다. 생체 성분을 표지하기에 적절한 매우 다양한 표지가 과학 및 특허 문헌 양쪽에 공지 및 보고되어 있고, 본 발명에서 생체 성분의 표지를 위해 적용 가능하다. 적절한 표지는 핵산염, 효소, 기질, 보인자, 억제제, 형광 반쪽, 화학발광 반쪽, 생체발광 표지, 열량측정 표지 또는 자분을 포함한다. 표지물질은 예컨대 단일세포 항체, 다클론성 항체, 단백질, 또는 친화성 칼럼(affinity matrix), 탄수화물 또는 지방질을 포함한다. 검출은 공지된 다양한 방법으로 진행할 수 있다. 예컨대, 방사성 또는 형광 마커의 스펙트로메트릭(흡광도) 또는 광학 추적이나, 크기, 전하 또는 친화성에 따라 분자를 추적하는 방법이 있다. 이와 같은 검출 가능한 표지는 젤 전기영동, 관 크로마토그래피, 중공형 기질, 분광기술 등에 의해 널리 개발되었으며, 해당 방법에 유효한 표지는 본 발명에 적용할 수 있다. 따라서, 표지는 분광, 광화학, 생화학, 면역화학, 전기,



광-열 또는 화학적 수단에 의해 검출될 수 있다.

[0097] 일 실시예에서, 표지는 해당 분야에 공지된 방법에 따라 생성물, 기질 또는 효소와 같은 검출 대상 분자에 직접 또는 간접 결합된다. 전술한 바와 같이, 매우 다양한 표지가 사용되며, 표지의 선택은 요구되는 민감도, 화합물의 결합의 용이성, 안정 요구사항, 유용한 방편 및 폐기 규정에 의존한다. 비방사성 표지는 흔히 간접 수단에 의해 부착된다. 보통, 리간드 분자는 폴리머에 공유결합된다. 이어서 리간드는 검출 가능한 효소, 형광 화합물 또는 화학발광 화합물과 같이 고유하게 검출 가능하거나 신호 시스템에 공유결합되는 안티리간드 분자에 결합된다. 다수의 리간드와 안티리간드를 사용할 수 있다. 리간드가 예컨대 비오틴, 티록신 및 코티솔과 같은 천연 안티리간드를 갖는 경우, 이는 표지된 안티리간드와 연계하여 사용할 수 있다. 이와 달리, 합텐 또는 항원 화합물은 항체와 조합하여 사용할 수 있다.

[0098] 일 실시예에서, 표지는 예컨대 효소 또는 형광물질과 연계하여 신호 발생 화합물에 직접 결합될 수 있다. 표지에 해당하는 효소는 주로 가수분해효소, 구체적으로, 포스타파이제, 에스테라아제 및 글리코사다아제이거나, 또는 산환환원효소, 구체적으로는 페록시다아제이다. 형광 화합물은 플루오레세인과 그 유도체, 로다민과 그 유도체, 덴실(dansyl) 및 움베리페론을 포함한다. 화학발광 화합물은 루시페린 및 루미놀과 같은 2,3-디하이드로프탈라지네디온을 포함한다.

[0099] 표지를 검출하는 방법은 해당 분야의 통상의 지식을 가진 자(당업자)에게 공지되어 있다. 따라서, 예컨대, 표지가 방사성 표지인 경우, 검출 수단은 방사능 사진에서와 같이 섬광 카운터 또는 사진 필름을 포함한다. 표지가 형광 표지인 경우, 형광색소를 적절한 파장의 빛으로 여기시켜, 얻은 형광을 검출할 수 있다. 이때, 디지털 카메라, CCD 또는 광전자 배증관, 광전관 또는 다른 검출소자와 같은 전자 검출기를 사용하여, 사진 필름을 통한 현미경, 시각 검사에 의해 검출할 수 있다. 마찬가지로, 효소 표지는 적절한 효소용 기질을 제공하여 얻은 반응 생성물을 검출하여 검출한다. 마지막으로, 표본 비색 표지는 표지와 연관된 색을 단순히 관찰하여 검출한다. 예컨대, 결합된 금빛은 흔히 분홍으로 보이지만, 다양한 결합된 비드는 비드의 색을 띤다.

[0100] 일 실시예에서, 검출 가능한 신호는 발광원에 의해 제공될 수 있다. "발광"이란 용어는 온도 상승 이외의 원인에 의해 기질로부터 빛이 방출되는 것을 의미한다. 일반적으로, 원자나 분자는 "여기된 상태"로부터 낮은 에너지 상태(일반적으로 바닥상태)로 전이할 때 광자를 방출하며, 이 과정을 흔히 "방사성 붕괴"라 한다. 여기의 원인은 여러 가지이다. 여기 원인이 광자이면, 발광과정은 "광자 발광"이라 한다. 여기 원인이 전자이면, 발광과정은 "전계 발광"이라 한다. 더 구체적으로, 전계발광은 전자를 직접 주입 및 제거하여 전자-정공 쌍을 형성하고, 후속하는 전자-정공 쌍의 재결합에 의해 광자를 방출하는 것에 의해 발생한다. 화학반응에 의해 일어나는 발광은 보통 "화학 발광"이라 한다. 생물체에 의해 생기는 발광은 "생물 발광"이라 한다. 광자 발광이 스핀-허용 전이(spin-allowed transition)(예컨대, 단일항-단일항 전이, 삼중항-삼중항 전이)의 결과라면, 광자 발광 과정은 보통 "형광"이라 한다. 통상, 형광 방출은 스핀-허용 전이를 통해 신속하게 이완되는 단기간 여기 상태 때문에 여기 원인이 제거된 후에는 지속되지 않는다. 광자 발광이 스핀-금지 전이(예컨대, 삼중항-단일항 전이)의 결과라면, 보통 광자 발광 과정은 "인광"이라 한다. 통상, 인광 방출은 스핀-금지 전이를 통해서만 이완되는 장기간 여기 상태 때문에 여기 원인이 제거된 후에도 오래 지속된다. "발광 라벨"은 전술한 성질들 가운데 어느 하나를 가질 수 있다.

[0101] 적절한 화학발광원은 화학반응에 의해 전기적으로 여기된 후에 검출 가능한 신호로 작용하거나 형광 수용체에 에너지를 제공하는 빛을 방출할 수 있는 화합물을 포함한다. 다양한 조건에서 화학발광을 제공하는 다수의 화합물 집합이 발견되었다. 한 화합물 집합은 2,3-디하이드로-1,4-프탈라지네디온이다. 흔히 사용되는 화합물은 루미놀로, 5-아미노 화합물이다. 다른 화합물은 5-아미노-6,7,8-트리메톡시- 및 디메틸아미노[카]벤즈 아날로그(dimethylamino[ca]benz analog)이다. 이들 화합물은 알칼리 과산화수소 또는 차아염소산칼슘과 염기로 발광하게 될 수 있다. 다른 화합물 집합은 2,4,5-트리페닐이미다졸로, 모제폼은 통상 로핀으로 불린다. 화학발광 아날로그는 파라-디메틸아미노 및 -메톡시 치환기를 포함한다. 화학발광은 염기 조건에서 수산염으로, 보통은 옥살릴 황성 에스테르, 예컨대, p-니트로페닐 및 과산화수소와 같은 과산화물로 얻을 수 있다. 공지된 다른 유효한 화학발광 화합물로는 -N-알킬 아크리디늄 에스테르 및 디옥세탄이 있다. 이와 달리, 생체발광을 제공하도록 루시페린을 루시페라아제 또는 루시제닌과 연계하여 사용할 수 있다.

[0102] 일 실시예에서, 유체소자에 면역측정법이 실행된다. 경합결합측정법이 해당 분야에 공지되어 있고 일 실시예에서 실행될 수 있지만, 바람직한 실시예에서는 공액물질과 표본을 혼합한 후에 그 혼합물을 항체에 노출시킬 필요를 제거하는 2 단계 방법을 사용한다. 이는 본 발명의 유체소자에서와 같이 매우 작은 양의 표본과 공액물질을 사용할 때에는 바람직하다. 2 단계 측정법은 본 명세서에 기재한 유체소자와 사용하면 경합결합측정법보다

우수한 추가의 장점을 갖는다. 이는 사용의 편이성 및 샌드위치 (경합결합) 면역측정의 높은 민감도와 함께 작은 분자를 측정할 능력을 갖는다.

- [0103] 도 10에 도시한 예시적인 2 단계 측정법에서, 피분석물(Ag)을 포함하는 표본은 항체(Ab)를 포함하는 반응위치를 통해 먼저 흐른다. 항체는 표본 내에 존재하는 피분석물을 결합한다. 표본이 표면을 지나간 후에, 피분석물이 높은 농도로 마커(표지 Ag)에 공액결합된 용액이 표면을 지나간다. 공액물질은 미처 피분석물을 결합하지 않은 항체를 포화시킨다. 평형에 도달하여 미리 결합된 비표지 피분석물의 대체가 생기기 전에, 고농도 공액물질이 세척된다. 표면에 결합된 공액물질의 양을 적절한 기술로 측정하고, 검출된 공액물질은 표본 내에 존재하는 피분석물의 양과 반비례한다.
- [0104] 2 단계 측정법을 위한 예시적인 측정 기술은 도 11에 도시한 화학발광 효소면역측정법이다. 해당 분야에 공지된 바와 같이, 마커는 발광성이 아니지만 예컨대 알칼리 포스파타아제에 의해 가수분해된 후 발광성을 갖는 디옥시탄-포스페이트와 같은 상업적으로 구득 가능한 마커일 수 있다. 알칼리 포스파타아제와 같은 효소는 마커에 발광성을 주도록 기질에 통과시킬 수 있다. 일 실시예에서, 기질 해법은 루미노포 단독보다 훨씬 더 밝은 신호를 발생하는 혼합 미셀 내의 플루오레세인, 용해성 폴리머 또는 PVC와 같은 강화제로 보충될 수 있으며, 이들로 한정되는 것은 아니다. 또한, 상업적인 측정에서보다 더 높은 전환수를 갖는 알칼리 포스파타아제 공액물질이 채용된다. 이는 훨씬 신속하게 신호 발생을 처리할 수 있고 더 높은 신호가 달성된다. 2 단계 화학발광 효소 면역측정(TOSCA)의 향상된 민감성이 도 12에 도시된다. 도 12는 피코 분자 농도에서 피분석물을 위한 것을 보여주고, TOSCA는 경합결합측정법보다 더욱 건실한 신호(높은 민감도)를 제공한다. 2 단계 결합 측정의 사용은 본 발명의 더 높은 감지 능력에 기여한다.
- [0105] 또한, TOSCA는 다른 방법보다 칼럼 효과에 덜 민감하다. 이에 따라, 고상 추출과 색층분석과 같은 표준 실험 기술을 사용하여 광범위하게 전처리되지 않은 표본을 취급할 수 있다. 부적합 표본을 측정하고 바람직한 민감도를 유지하는 TOSCA의 능력이 도 13에 도시된다. 경합결합측정법과 비교할 때, 모든 표본 준비( 및 희석)의 경우에, TOSCA는 경합결합보다 민감도가 우수하다. 이는 TOSCA를 사용해 얻은 민감도 향상을 2 단계 측정법과 비교한 도 17에서도 도시된다.
- [0106] 본 발명에 따른 "분석 물질"이란 용어는 약물, 프로드러그, 메타볼라이트, 발현된 단백질과 세포 마커와 같은 바이오마커, 항체, 혈청단백질, 콜레스테롤, 폴리사카리드, 핵산, 생체 피분석물, 바이오마커, 유전자, 단백질, 호르몬 또는 이들의 조합물을 포함하지만 이들로 한정되는 것을 아니다. 분자 수준에서, 피분석물은 폴리펩타이드 글리코프로테인, 폴리사카리드, 지방질, 핵산 및 이들의 조합물일 수 있다.
- [0107] 특정한 질병이나 특정한 질병 단계와 연관된 바이오마커가 특히 중요하다. 이와 같은 피분석물은 자기면역질환, 비만, 고혈압, 당뇨, 신경 및/또는 근육 퇴행성 질환, 암, 내분비질환 및 이들의 조합과 연관되지만 이들로 한정되는 것은 아니다.
- [0108] 다른 종류의 암(악성 또는 비전이성), 자기면역질환, 염증 또는 퇴행성질환과 같은 다양한 질환에 감염되는 심장, 간, 전립선, 폐, 신장, 골수, 혈액, 피부, 방광, 뇌, 근육, 신경 및 선택된 조직을 포함하는 하나 이상의 신체 조직에 다량 존재하는 바이오마커도 중요하다.
- [0109] 미생물을 나타내는 피분석물도 역시 중요하다. 예로서, 박테리아, 바이러스, 진균류 및 원생동물이 있지만 이들로 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 방법에 의해 검출 가능한 피분석물은 표피포도상구균, 대장 상재균, 메디실린 내성 포도상구균(MSRA), 황색포도상구균, 포도상구균, 스타필로코쿠스 호미니스, 엔테로코쿠스 페칼리스, 녹농균, 스타필로코쿠스 카피티스, 스타필로코쿠스 와르네리, 페렴막대균, 헤모필루스 인플루엔자, 스타필로코쿠스 시물란스, 페렴구균 및 칸디다 알비칸스로 이루어진 그룹에서 선택된 혈행성병원균을 포함하지만 이들로 한정되는 것은 아니다.
- [0110] 본 발명의 방법에 의해 검출될 수 있는 피분석물은 다양한 성적으로 전파되는 질환을 포함하며, 그 예로는 임질(임균), 매독(매독균), 클라미디아(클라미디아 트레코마티스), 비임균성 요도염(우레아플라즈마균), 누룩 감염(칸디다 알비칸스), 연성하감(헤모필루스 듀크레이), 트리코모나스증(질편모충), 음부포진(HSV 타입 I & II), HIV I, HIV II, 그리고 A, B, C 및 G형 간염과 TTV에 의한 감염이 있으나 이들로 한정되는 것은 아니다.
- [0111] 본 발명의 방법에 의해 검출될 수 있는 피분석물은 다양한 호흡기 질환을 포함한다. 그 예로는, 녹농균, 폐렴막대균, 모필루스 인플루엔자, 황색포도상구균, 스테노트로포모나스 말토필리아, 헤모필루스 파라인플루엔자, 대장균(E. coli), 엔테로코쿠스 페칼리스, 영균, 헤모필루스 파라헤몰리티쿠스, 엔테로코쿠스 클로아케, 칸디다 알비칸스, 모락셀라 카타르할리스, 스테, 페렴구균, 키트로박테르 프레운디이, 엔테로코쿠스 폐슈, 클레브셀라

옥시토카, 슈도모나스 플루오레센스, 수막구균, 스트렙토코쿠스 파이오제네스, 폐포자충, 폐렴막대균 레지오넬라균, 폐렴마이코플라스마 및 결핵균이 있으나, 이들로 한정되는 것은 아니다.

- [0112] 본 발명에 따른 추가의 예시적인 마커가 아래에 열거된 바와 같다: 테오필린, CRP, CKMB, PSA, 미오글로빈, CA125, 프로게스테론, TxB2, 6-케토-PGF-1-알파, 테오필린, 에스트라디올, 황체화 호르몬, 고민감성 CRP, 트리글리세이드, 트립타아제(Tryptase), 저밀도 리포 단백질 콜레스테롤, 고밀도 리포 단백질 콜레스테롤, 콜레스테롤, IGFR.
- [0113] 예시적인 간 마커는 LDH, LD5, ALT, 아르기나아제 1 (간형), 알파페토프로테인 (AF), 알카리 포스파타아제, 알라닌 아미노기 전이효소, 젓산 탈수화효소(LDH) 및 빌리루빈을 포함하지만, 이들로 한정되는 것은 아니다.
- [0114] 신장 마커는 TNF $\alpha$  수용체, 크리스타틴 C, 리포칼린-타입 소변 프로스타글란딘 D, 신타타제(LPGDS), 간세포 성장인자 수용체, 폴리스티린 2, 폴리스티린 1, 피브로시스티, 유로모듈린, 알라닌, 아미노펩티다아제, N-아세틸-B-D-글루코사미니다아제, 알부민 및 레티놀 결합 단백질(RBP)을 포함하지만 이들로 한정되는 것은 아니다.
- [0115] 예시적인 심장 마커는 트로포닌 I(TnI), 트로포닌 T(TnT), CK, CKMB, 미오글로빈, 지방산 결합 단백질(FABP), CRP, D-2량체, S-100 단백질, BNP, NT-proBNP, PAPP-A, 마이엘로페록시다아제(MPO), 글리코겐 포스포리라아제 이소엔자임 BB(GPBB), TAFI(Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor), 피브리노겐, IMA(Ischentia modified Albumin), 카디오토프린-1 및 MLC-I(Myosin Light Chain-I)을 포함하지만 이들로 한정되는 것은 아니다.
- [0116] 예시적인 췌장 마커는 아밀라아제, PAP-1(Pancreatitis-Associated protein) 및 REG(Regeneratein protein)을 포함하지만 이들로 한정되는 것은 아니다.
- [0117] 예시적인 근육조직 마커는 미오스타틴을 포함하지만 이것으로 한정되는 것은 아니다.
- [0118] 예시적인 혈액 마커는 에리트로포에틴(EPO)을 포함하지만 이것으로 한정되는 것은 아니다.
- [0119] 예시적인 골 표지 마커는 골 콜라겐의 골 타입 제1 콜라겐 (NTx) 카르복시터미널 가교결합된 텔로펩타이드의 가교결합된 N-텔로펩타이드, 리실-피리디놀린(DPD), 피리디놀린, 혈장 주석산염 저항성 산성 포스파타아제(TRAP), 프로콜라겐 타입 제1 C 프로펩타이드, 프로콜라겐 타입 제1 N 프로펩타이드, 오스테오칼신(골의 비교원성 단백질), 알칼리 포스파타아제, 카텡신 K, 연골 올리고머 매트릭스 단백질(COMP), 오스테오크린 오스테오프로테제린(OPG), RANKL, sRANK, TRAP 5(TRACP 5), 골모세포 특이인자 1(OSF-1, 플레이오토로핀), 가용성 세포 부착 분자, sTtR, sCD4, sCD8, sCD44 및 골모세포 특이인자 2(페리오스틴)를 포함하지만 이들로 한정되는 것은 아니다.
- [0120] 본 발명에 따른 일 실시예의 마커는 질환 특이성이 있다. 예시적인 암 마커는 전체 혈청전립선 특이 항원(PSA), 크레아티닌, 전립선산성인산효소, PSA 복합체, 전립선 특이 유전자-i, CA 12-5, 암배아항원(CEA), 알파 태아 단백질(AFP), hCG(사람의 성모막성 생식호르몬), 인히빈(Inhibin), CAA Ovarian C1824, CA 27.29, CA 15-3, CAA Breast C 1924, Her-2, 췌장, CA 19-9, 암배아항원, CAA 췌장, 뉴런 특이 에놀라이제, Angiostatin Dcr3(용해성 디코이 수용체), 엔도스타틴(Endostatin), Ep-CAM(MK-1), 유리 면역글로블린 경쇄 카파, 유리 면역글로블린 경쇄 람다, 헤르스타틴, 크로모그라닌 A, 아드레노메둘린, 인테그린, EGF(epidermal growth factor) 수용체, EGF 수용체-타이로신 키나제, 프로-아드레노메둘린 N-터미널 20 펩타이드, VEGF(vascular endothelial growth factor), VEGF 수용체, 줄기 세포 인자 수용체, ckit/KDR, KDR 및 미드킨(Midkine)을 포함하지만 이들로 한정되는 것은 아니다.
- [0121] 예시적인 전염병 마커는 바이러스 감염, 균혈증, 패혈증, PMN 20 엘라타제, PMN 엘라타제/알파-PI 복합체, 계면활성 단백질 D(SP-D), HBVc 항체, HBVs 항체, 항 HBVc, 항 HIV, T-억제 세포 항원, T-세포 항원 비, 보조 T 세포 항원, 항 HCV, 발열물질, p24 항원 및 무라밀(Muramy1)-디펩타이드를 포함하지만 이들로 한정되는 것은 아니다.
- [0122] 예시적인 당뇨 마커는 C-펩타이드, 헤모글로빈 A1c, 글리케이티드 알부민, 신규 글리코실레이션 최종제품(AGEs), 1,5-안하이드로글루루시톨, 억제성 위 폴리펩타이드(GIP), 클루코오스, 헤모글로빈 및 ANGPTL3과 4를 포함하지만 이들로 한정되는 것은 아니다.
- [0123] 예시적인 염증 마커는 류머티스 인자(RF), 항핵항체(ANA), C 반응성 단백질(CRP) 및 클라라 세포 단백질(우테로글로빈)을 포함하지만 이들로 한정되는 것은 아니다.

- [0124] 예시적인 알레르기 마커는 T-IgE 및 S-IgE를 포함하지만 이들로 한정되는 것은 아니다.
- [0125] 예시적인 자폐증 마커는 세룰로플라스민, 메탈로티오네인, 아연, 구리, B6, B 12, 글루타티온, 알칼리 포스파타아제 및 아포-알칼리 포스파타아제의 활성화를 포함하지만 이들로 한정되는 것은 아니다.
- [0126] 예시적인 응고장애 마커는 b-트롬보글로불린, 혈소판 인자 4 및 Von 빌러브란트 인자를 포함하지만 이들로 한정되는 것은 아니다.
- [0127] 일 실시예에서 마커는 치료 특이성을 갖는다. COx 억제제는 TxB2(Cox-1), 6-keto-PGF-1-알파(Cox 2) 및 11-디하이드로-TxB-1a(Cox-1)를 포함하지만 이들로 한정되는 것은 아니다.
- [0128] 본 발명의 다른 마커는 렙틴, 렙틴 수용체, 프로칼시토닌, Brain S100 단백질, Substance P 및 8-Iso-PGF-2a를 포함하지만 이들로 한정되는 것은 아니다.
- [0129] 예시적인 노인병 마커는 뉴런 특이 에놀라아제, GFAP 및 S100B를 포함하지만 이들로 한정되는 것은 아니다.
- [0130] 예시적인 영양상태 마커는 프리알부민, 알부민, 레티놀-결합 단백질(RBP), 트랜스페린, 아실화 촉진 단백질(ASP), 아디포넥틴, 아구티 관련 단백질(AgRP), 안지오펜테틴 유사 단백질 4(ANGPTL4, F1AP), C-펩타이드, AFABP(아디포사이트 지방산 결합 단백질, FABP4), 아실화 촉진 단백질(ASP), EFABP(상피 지방산 결합 단백질, FABP5), 글리세틴, 글루카곤, 글루카곤 유사 펩타이드-1, 글루카곤-유사 펩타이드-2, 그렐린, 인슐린, 렙틴, 렙틴 수용체, PYY, RELMs, 레시틴 및 sTiR(가용성 트랜스페린 수용체)을 포함하지만 이들로 한정되는 것은 아니다.
- [0131] 예시적인 지방질 대사의 마커는 아포-리포단백질(복수), 아포-A1, 아포-B, 아포-C-II, 아포-D 및 아포-E를 포함하지만 이들로 한정되는 것은 아니다.
- [0132] 예시적인 응고 상태 마커는 인자 I: 피브리노겐, 인자 II: 프로트롬빈, 인자 III: 조직 인자, 인자 IV: 칼슘, 인자 V: 프로악셀레틴, 인자 VI, 인자 VII: 프로콘버틴, 인자 VIII: 항용혈성 인자, 인자 IX: 크리스마스 인자, 인자 X: 스튜어트-프라우 인자, 인자 XI: 혈장 트롬보플라스틴 전구물질, 인자 XII: 하계만 인자, 인자 XIII: 섬유소안정 인자, 프리칼리크라인, 고분자량 키니노겐, 단백질 C, 단백질 S, D-2량체, 조직 플라스미노겐 활성화제, 플라스미노겐, a2-안티플라스민, 플라스미노겐 활성화제 억제제 1(PAI 1)을 포함하지만 이들로 한정되는 것은 아니다.
- [0133] 예시적인 단일세포 항체는 EGFR, ErbB2 및 IGF1R을 포함하지만 이들로 한정되는 것은 아니다.
- [0134] 예시적인 타이로신 키나제 억제제는 Abi, Kit, PDGFR, Src, ErbB2, ErbB 4, EGFR, EphB, VEGFR1-4, PDGFRb, FLT3, FGFR, PKC, Met, Tie2, RAF 및 TrkA를 포함하지만 이들로 한정되는 것은 아니다.
- [0135] 예시적인 세린/트리오닌 키나제 억제제는 AKT, 오로라 A/B/B, CDK, CDK(pan), CDK1-2, VEGFR2, PDGFRb, CDK4/6, MEK1-2, mTOR 및 PKC-베타를 포함하지만 이들로 한정되는 것은 아니다.
- [0136] GPCR 타겟은 히스타민 수용체, 세로틴 수용체, 안지오펜신 수용체, 아드레노 수용체, 무스카린 아세틸콜린 수용체, GnRH 수용체, 도파민 수용체, 프로스타글란딘 수용체 및 ADP 수용체를 포함하지만 이들로 한정되는 것은 아니다.
- [0137] 각각의 실시예에서, 본 발명은 치료제의 효능과 독성 가운데 적어도 하나를 평가하는데 유효한 하나 이상의 약리 변수를 모니터링하는 방법을 제공한다. 본 방법은 약제로 치료되는 피검자로부터의 혈액의 표본을 하나 이상의 약리 변수를 모니터링하기 위한 유체소자에 적용한다. 유체소자는 하나 이상의 표본 수집 유닛과 측정 어셈블리를 포함한다. 또, 유체소자를 작동시키고 면역측정시약을 유체소자 내에서 유도하고, 생체액의 표본이 면역측정시약과 반응하도록 하여 표본으로부터 하나 이상의 약리 변수의 값을 나타내는 검출 가능한 신호를 생성하며, 생체액의 표본으로부터 생성된 검출 가능한 신호를 검출한다. 바람직하다면, 피검자에 전송되는 무선 신호에 의해 유발되는 시간 간격으로 과정을 반복할 수 있다.
- [0138] 본 발명의 목적을 위해서, "치료제"는 치료 효능 및/또는 잠재력을 갖는 모든 물질을 포함하는 것이다. 이와 같은 물질은 단순 또는 복합 유기/무기 분자, 펩타이드, 단백질(예컨대 항체) 또는 폴리뉴클레오타이드(예컨대, 역배열)와 같은 생체 또는 화학 화합물을 포함하지만 이들로 한정되는 것은 아니다. 폴리펩타이드 및 폴리뉴클레오타이드와 같은 폴리머 및 다양한 코어 구조에 기초한 합성 유기 화합물을 비롯한 매우 길게 배열된 화합물을 합성할 수 있고, 이들은 "치료제"에 포함된다. 또한, 식물, 동물 배설물 등과 같은 다양한 천연 원료로 화합물을 제공할 수 있다. 비록 항상 명백히 언급하는 것은 아니지만 제제는 단독이나, 본 발명의 스크린에 의해 식

별되는 제제와 동일하거나 다른 생체 활동을 갖는 다른 제제와 조합하여 사용한다. 또한, 제제 및 방법은 다른 치료와 조합하여 사용된다.

[0139] 본 발명에 따른 약력학(PD) 변수는 온도, 맥박, 혈압 및 호흡수, 그리고 단백질, 세포 및 세포 마커와 같은 마커를 비롯한 물리적 변수를 포함하지만 이들로 한정되는 것은 아니다. 바이오마커는 질환을 나타내거나 약물의 작용 결과일 수 있다. 본 발명에 따른 약동학(PK) 변수는 약물 및 약물 메타볼라이트 농도를 포함하지만 이들로 한정되는 것은 아니다. 표본 용적으로부터 실시간으로 PK 변수를 식별하고 정량화하는 것은 약물의 적절한 안전과 효능을 위해 매우 바람직하다. 약물과 메타볼라이트 농도가 바람직한 범위를 벗어나고 약물의 예기치 않은 반응에 따라 예기치 않은 메타볼라이트가 발생하거나 이들 가운데 하나가 생기면, 환자의 안전을 확보하기 위해 즉각적인 조치가 필요하다. 마찬가지로, 약력학(PD)의 변수가 치료 기간 동안 바람직한 범위를 벗어나면, 즉각적인 조치를 취해야 한다.

[0140] 바람직한 실시예에서, 물리적 변수 데이터는 바이오 정보 시스템에 저장되거나 물리적 변수 데이터의 프로파일을 저장하도록 비교된다. 바이오 정보 시스템은 독성 및 용량의 결정을 위해 약력학 및 약동학 데이터를 그 모델에 통합하는 외부장치 상에 존재할 수 있다. 이렇게 하면 현재 과정보다 몇 년 이전에 임상시험용 데이터를 만들뿐만 아니라 실시간 연속 모니터링을 통해 약물의 분명한 효능과 실제 독성 사이의 현재의 불일치를 제거할 수 있다. 임상 연구에서 지속/중단 결정 과정 중에, 데이터베이스에 저장된 데이터로 대량의 비교 집단 연구를 수행할 수 있다. 이와 같은 데이터 편집과 실시간 모니터링에 의해 더 많은 환자가 현재 가능한 것보다 일찍 안전하게 임상시험에 착수할 수 있다. 다른 실시예에서, 인체 조직에 발견된 바이오마커를 소자의 타깃으로 하여 암 연구에서 약물 경로와 효능 결정에 있어서 정밀도를 개선할 수 있다.

[0141] 다른 실시예에서, 본 발명은 피검자로부터의 생체액 내의 서로 다른 농도의 2 이상의 다른 피분석물을 검출하는 방법을 제공한다. 본 발명의 방법은 표본 수집 유닛, 측정 어셈블리, 및 표본 수집 유닛과 면역측정 어셈블리 가운데 적어도 하나와 유체 소통된 복수의 채널을 포함하는 유체소자를 제공하는 단계; 생체액의 표본이 측정 어셈블리 내에 담긴 반응물과 반응하도록 하여 2 이상의 피분석물의 농도를 나타내는 신호를 생성하는 단계; 및 2 이상의 피분석물의 농도의 존재 유무를 나타내는 신호를 검출하는 단계를 포함한다. 신호는 3 자릿수 차이를 검출할 수 있다.

[0142] 현재, 하나의 피분석물이 pg/ml 농도에 있고 다른 피분석물이 ng/ml 농도에 있어서 피분석물이 매우 넓은 농도 범위에 존재할 때, 하나 이상의 피분석물을 검출하는 것이 요구된다. 본 명세서에 기재된 TOSCA는 넓은 농도 범위로 동일 표본에 존재하는 피분석물을 동시에 측정할 수 있다. 도 18은 두 가지 피분석물, 프로스타클린 메타볼라이트 및 트롬복산메타볼라이트가 식별되고 정량화되며, 이들의 농도 차이가 3 자릿수보다 큰 경우의 실시예를 보여준다. 넓은 농도 범위에 존재하는 서로 다른 피분석물의 농도를 검출할 능력이 유리한 것은 이들 피분석물의 농도 비율을 환자에 투여되는 여러 약물의 안전성과 효능에 관련시킬 수 있기 때문이다. 예컨대, 예기치 못한 약물 간의 상호 작용은 약물유해반응의 원인이 될 수 있다. 서로 다른 피분석물을 측정하기 위한 실시간 동시 측정 기술은 유해한 약물간 상호작용의 잠재적인 비참한 결과를 피하는데 도움이 된다.

[0143] 미리 정해진 기간동안 단일 피검자의 피분석물 농도, PD 또는 PK의 변화율을 모니터링하거나, 약물 또는 그 메타볼라이트의 농도, PD 또는 PK의 추이 분석을 수행하면, 잠재적인 위험한 상황을 방지하는 것을 도울 수 있다. 예컨대, 글루코오스가 해당 피분석물인 경우, 주어진 시간의 표본 내의 글루코오스 농도와 주어진 기간 동안 글루코오스 농도의 변화율은 예컨대 혈당강하 상황을 예측하고 방지하는데 매우 유효할 수 있다. 이와 같은 추이 분석은 약물 투약 기산에는 광범위하게 유리한 관계를 갖는다. 복수의 약물과 이들의 메타볼라이트가 관련된 경우, 추이를 알아맞히고 사전 조치를 하는 것이 바람직하다.

[0144] 따라서, 본 발명은 피검자의 피분석물의 농도에 대한 추이 분석을 수행하는 방법을 제공한다. 본 발명의 방법은 a) 하나 이상의 표본 수집 유닛, 면역측정시약이 담긴 면역측정 어셈블리, 및 표본 수집 유닛과 면역측정 어셈블리 가운데 적어도 하나와 유체 소통된 복수의 채널을 포함하는 유체소자를 제공하는 단계; b) 유체소자를 작동시키고 면역측정시약을 유체소자 내에서 유도하는 단계; c) 500 ul 미만의 생체액의 표본이 측정 어셈블리 내에 담긴 면역측정시약과 반응하도록 하여 표본 내의 피분석물의 존재를 나타내는 검출 가능한 신호를 생성하는 단계; d) 생체액의 표본 내에 수집된 피분석물로부터 생성된 검출 가능한 신호를 검출하는 단계; 및 e) 미리 정해진 기간 동안 단일 환자에 대해 a) 내지 d) 단계 반복하여 피분석물의 농도를 검출함으로써 추이 분석을 수행하는 단계를 포함한다.

[0145] 일 실시예에서, 외부장치로부터 전송된 측정값을 사용하여 피검자로부터의 생체액 내의 피분석물을 검출하는 방법이 제공된다. 본 발명의 방법은 하나 이상의 표본 수집 유닛과 면역측정시약이 담긴 면역측정 어셈블리를 포함

하는 유체소자를 제공하는 단계; 유체소자를 검출하여 면역측정 프로토콜을 외부장치에 전송하는 단계; 생체액의 표본이 면역측정시약과 반응하게 하여 전송된 면역측정 프로토콜을 사용하여 피분석물의 존재를 나타내는 검출 가능한 신호를 생성하는 단계; 및 검출 가능한 신호를 검출하는 단계를 포함한다.

[0146] 판독기 어셈블리와 외부 저장 장치 사이에 통신이 이루어져, 본 발명의 판독기 어셈블리는 유체소자 특이 프로토콜을 다운로드하여 유체소자의 특성에 기초하여 유체소자에서 실행시킬 수 있다. 이렇게 하면 판독기 어셈블리는 본 명세서에 기재하는 모든 적절한 유체소자와 상호 교환 가능하게 사용할 수 있다. 또한, 외부장치는 주어진 유체소자와 연관된 복수의 프로토콜을 저장할 수 있고, 예컨대 피검자의 치료 기간이나 계획에 따라, 서로 다른 프로토콜이 외부장치로부터 판독기 어셈블리에 전송되어 다양한 피분석물을 검출하도록 유체소자에서 실행될 수 있다. 외부장치는 유체소자뿐만 아니라 특정한 피검자(들)와 연관된 복수의 프로토콜을 저장할 수 있고, 이들 프로토콜은 피검자뿐만 아니라 유체소자와 연관될 수 있다.

[0147] 일 실시예에서, 본 발명은 임상이가 개별화한 치료를 제공하는 것을 조력하는 영업 방법을 제공한다. 본 발명의 방법은 약물치료를 받는 개인에게 제공된 유체소자에 담긴 반응물에 생체액의 표본을 적용하여, 유체소자가 하나 이상의 약리 변수를 나타내는 검출 가능한 신호를 생성하도록 함으로써, 개인으로부터 하나 이상의 약리 변수를 수집하는 단계; 및 개인의 의료 기록을 개인의 하나 이상의 약리 변수와 컴퓨터에 의해 교차 참조하여 임상이가 개인별로 치료를 제공하는 것을 조력하는 단계를 포함한다.

[0148] 본 발명에 따르면, 환자의 약리 변수의 자동 정량화와 함께 변수를 예컨대 모니터링 변수의 이력인 환자의 의료 기록과 자동 비교가 가능하다. 또는 다른 그룹의 피검자의 의료 기록과 비교할 수 있다. 피분석물 실시간 모니터링을 데이터 저장이 가능하고 모든 형태의 데이터 처리 또는 알고리즘을 수행할 수 있는 외부장치와 결합하면, 현재 환자 데이터를 과거 환자 데이터와 비교하는 등의 전형적인 환자 관리에 조력할 수 있는 장치가 제공된다. 따라서, 본 발명은 의료 요원에 의해 현재 수행되는 환자 모니터링의 적어도 일부를 효과적으로 수행할 수 있는 영업 방법을 안출한다.

[0149] 일 실시예에서, 본 발명은 치료제의 임상시험을 모니터링하는 영업 방법을 제공한다. 본 발명의 영업 방법은 임상시험의 피검자에게 제공된 유체소자에 담긴 반응물에 각각의 시간 간격으로 피검자의 생체액의 표본을 적용하여, 유체소자가 복수의 시간 간격으로 하나 이상의 약리 변수의 값을 나타내는 검출 가능한 신호를 생성하도록 함으로써, 복수의 시간 간격으로 임상시험의 피검자로부터 하나 이상의 약리 변수를 수집하는 단계; 검출된 값을 약리 변수를 위해 미리 정해진 문턱값과 비교하는 단계; 및 검출된 값과 문턱값 사이에 통계적으로 현저한 불일치가 있을 때 임상시험에 관련된 임상가와 스폰서 가운데 적어도 한 명에게 고지하는 단계를 포함한다.

[0150] 도 19는 치료제의 임상시험을 모니터링하는 예시적인 영업 방법의 순서도를 보여준다. 개시한 바와 같이, 유체소자는 해당 환자에 관련된 PK 및/또는 PD 변수를 수집한다. 데이터는 예컨대 무선 네트워크 또는 인터넷을 통해 전송되며, 데이터의 해석은 약리학, 약동학 및 약물유전학 프로파일을 서로 관계시키는 외부장치에서 일련의 임상통계 알고리즘의 컴퓨터 처리를 통해 유도할 수 있다. 또한, 데이터는 데이터베이스에 저장된 정보와 비교할 수 있다. 저장된 정보는 이전 치료 기간의 환자 자신의 PK 및 PD 데이터, 위약에 관련된 데이터, 특정한 환자에 관련된 약물유전체 데이터, 또는 일군의 피검자에 관련된 데이터일 수 있다. 적절한 알고리즘에 의해 결정한 2 단계에서 수행한 분석이 환자의 데이터와 저장된 데이터 사이에 현저한 차이가 없다고 제시하면, "작용"이 일어나지 않는다. 하지만, 현저한 차이가 있으면, 4 단계에서 차이의 크기를 결정한다. 차이가 크다면, 즉각적인 조치를 취한다. 예시적인 즉각 조치 형태로는 환자의 건강관리 관계자에게 비상경보를 주는 것을 들 수 있다. 다른 형태의 즉각 조치의 형태는 약제의 용량을 변경하도록 유체소자에 지시를 보내는 것이 될 수 있다. 4 단계에서 차이가 작다면, 알고리즘은 변수 모니터링을 지속할 것인지 아니면 약제의 용량을 변경할 것인지를 결정할 수 있다. 이 방법은 적어도 의료 관계자나 추가의 의료행위의 필요할 수 있는 피검자에게 자동으로 고지할 수 있다.

[0151] 검출된 값과 문턱 값 사이에 통계적으로 현저한 불일치가 존재하는 경우, 의사가 추가의 조치를 취할 수 있다. 그 조치는 치료제의 용량을 조절하는 의료행위를 포함할 수 있고, 임상시험의 지속, 변경 또는 종료와 같은 사업적 결정을 수반할 수도 있다.

[0152] 안출된 네트워크의 두드러진 장점들 가운데 하나가 도 20에 도시된다. 모든 정보다 인터넷을 통해 안전하게 전달되므로, 정보를 다수의 이해관계인과 함께 동시에 공유하면서 적절한 의료, 조정 및 사업적 필요를 만족시킬 수 있다. 예컨대, 순서도는 어떻게 환자의 의료적 요구가 충족되는가를 보여준다. 임상시험 또는 시판후조사(Phase IV)과 같은 약물 연구를 후원하는 회사가 약물의 안전성과 효능 및 성능을 실시간으로 모니터링할 수 있다.

면, 극히 가치 있는 조정 및 사업 정보가 제공된다. 마찬가지로, 지불인이 치료의 효과와 비용 효율성을 모니터링할 수 있으면 실시간 데이터를 획득할 능력이 크게 향상된다.

- [0153] 일 실시예에서, 본 발명은 휴대용 장치에 의해 환자의 약리 변수를 전송하는 방법을 제공한다. 본 발명의 방법은 하나 이상의 샘플 수집 유닛과 측정 어셈블리를 포함하는 유체소자를 제공하는 단계; 생체액의 표본이 측정 어셈블리에 담긴 반응물과 반응하게 하여 피분석물의 존재를 나타내는 검출 가능한 신호를 생성하는 단계; 신호를 외부 장치에 전송하는 단계; 외부 장치에서 신호를 처리하는 단계; 및 처리된 신호를 휴대용 장치에 의해 전송하는 단계를 포함한다.
- [0154] 본 발명의 장점은 측정 결과를 받으면 유리할 제3자에게 실질적으로 즉각 결과를 전송할 수 있다는 점이다. 예컨대, 피분석물 농도가 외부장치에서 결정되면, 추가 조치를 할 필요가 있는 환자나 의료요원에게 이를 전송한다. 제3자에게 전송하는 단계는 전송한 바와 같이 무선으로 수행할 수 있고, 데이터가 제3자의 휴대용 장치로 전송되면, 제3자는 시간과 장소에 거의 구애받지 않고 측정 결과를 고지 받을 수 있다. 따라서, 시간 민감성 상황에서는, 긴급 의료행위가 필요한 경우 환자가 어디 있건 즉각 접촉할 수 있다.
- [0155] 일 실시예에서, 유체소자에서 실행될 프로토콜을 자동으로 선택하는 방법이 제공된다. 본 발명의 방법은 식별자 검출기와 식별자를 갖는 유체소자를 제공하는 단계; 식별자 검출기로 식별자를 검출하는 단계; 식별자를 외부장치에 전송하는 단계; 및 유체소자에서 실행할 프로토콜을 식별자와 연관하여 외부장치의 복수의 프로토콜로부터 선택하는 단계를 포함한다.
- [0156] 유체소자와 연관된 식별자를 판독기 어셈블리에 삽입한 후에 식별자에 기초하여 각각의 유체소자를 검출하면, 본 발명의 시스템은 유체소자 특이 프로토콜이 외부장치로부터 다운로드되어 유체소자에서 실행되도록 할 수 있다. 일 실시예에서, 외부장치는 유체소자와 연관되거나 특정한 환자 또는 일군의 환자와 연관된 복수의 프로토콜을 저장할 수 있다. 예컨대, 식별자가 외부장치로 전송되면, 외부장치의 소프트웨어는 식별자를 획득할 수 있다. 일단 획득하면, 데이터베이스와 같은 외부장치의 소프트웨어는 식별자와 연관된 데이터베이스에 저장된 프로토콜을 식별하도록 식별자를 사용할 수 있다. 한 프로토콜이 식별자와 연관되면, 예컨대, 데이터베이스는 프로토콜을 선택할 수 있고, 외부장치의 소프트웨어는 프로토콜을 판독기 어셈블리의 통신 어셈블리에 전송할 수 있다. 유체소자에 특정된 프로토콜을 사용할 수 있게 되면 적절한 유체소자를 단일의 판독기 어셈블리에 사용하여 단일의 판독기 어셈블리로 실질적으로 모든 해당 피분석물을 검출할 수 있다.
- [0157] 일 실시예에서, 복수의 프로토콜이 단일의 식별자에 연관될 수 있다. 예컨대, 동일한 환자로부터 한 피분석물을 1주마다 검출하고 다른 피분석물을 2주마다 검출하는 경우에, 식별자에 연관된 외부장치의 프로토콜들은 서로 다른 요일에 각각 연관됨으로써, 식별자가 검출되면, 외부장치의 소프트웨어는 요일에 연관된 특정 프로토콜을 선택할 수 있다.
- [0158] 일 실시예에서, 환자는 다양한 피분석물 검출에 사용되는 복수의 유체소자를 제공받을 수 있다. 피검자는 예컨대 서로 다른 요일에 서로 다른 유체소자를 사용할 수 있다. 일 실시예에서, 식별자를 프로토콜에 연관시키는 외부장치의 소프트웨어는 현재 날짜를 유체소자를 예컨대 임상시험에 기초하여 사용할 날짜와 비교하는 과정을 포함할 수 있다. 예컨대, 2개 요일이 동일하지 않다면, 외부장치는 본 명세서에 기재되거나 공지된 방법에 따라 무선으로 피검자에게 고지를 보냄으로써, 부정확한 유체소자가 판독기 어셈블리 내에 있다는 것과 정확한 유체소자를 사용할 것을 알린다. 이는 예일 뿐이며 용이하게 확장할 수 있다. 예컨대, 유체소자가 정확한 날짜에 사용되지 않고 있다고 피검자에게 고지할 수 있다.
- [0159] 일 실시예에서, 본 발명은 복수의 재료층으로 구성되어 피검자의 생체액 내의 피분석물을 검출하는 유체소자의 제작 방법을 제공한다. 이 방법은 유체소자의 복수의 층을 제공하는 단계; 및 유체 네트워크가 포본 수집 유닛, 하나 이상의 반응 챔버, 하나 이상의 반응위치 및 하나 이상의 폐기물 챔버 사이에 존재하도록 상기 층들을 초음파 용접하는 단계를 포함한다. 본 방법에 의해 제작된 유체소자는 적어도 하나의 층에 표본 수집 유닛을 포함하고, 적어도 하나의 층은 여과위치를 포함하며, 적어도 하나의 층은 반응 챔버를 포함하고, 적어도 하나의 층은 유체 채널을 포함하며, 적어도 하나의 층은 반응위치를 포함하며, 적어도 하나의 층은 폐기물 챔버를 포함한다.
- [0160] 바람직한 실시예에서, 유체소자의 서로 다른 층들은 공지된 방법에 따라 초음파 용접된다. 층들은 스템핑, 열융합, 접착제를 비롯한 제한되지 않는 다른 방법에 따라 결합될 수도 있다. 예컨대 유리, 반강체 또는 비강체 폴리머 기판과 같은 특정한 기판의 경우, 2개 요소 사이의 자연 접촉으로 결합할 수 있다.
- [0161] 일 실시예에서, 본 발명은 치료제의 효과와 독성 가운데 적어도 하나를 평가하기에 유효한 약리 데이터를 시험

동물로부터 얻는 방법을 제공한다. 본 발명의 방법은 a) 하나 이상의 표본 수집 유닛, 면역측정 어셈블리, 및 상기 표본 수집 유닛과 상기 면역측정 어셈블리 가운데 적어도 하나와 유체 소통된 복수의 채널을 포함하는 유체소자를 제공하는 단계; b) 50  $\mu$ l 미만의 생체액의 표본이 상기 측정 어셈블리 내에 담긴 반응물과 반응하도록 하여 상기 표본 내에 최초로 수집된 피분석물로부터 약리 변수를 나타내는 검출 가능한 신호를 생성하는 단계; c) 상기 검출 가능한 신호를 검출하는 단계; 및 d) 동일한 시험 동물로부터 생체액의 제2 표본을 이용하여 반응에 의한 상기 검출 가능한 신호의 생성과 상기 신호의 검출을 반복하는 단계를 포함한다. 관련 실시예에서, 본 발명은 a) 하나 이상의 표본 수집 유닛, 면역측정 어셈블리, 및 상기 표본 수집 유닛과 상기 면역측정 어셈블리 가운데 적어도 하나와 유체 소통된 복수의 채널을 포함하는 유체소자를 제공하는 단계; b) 50  $\mu$ l 미만의 생체액의 표본이 상기 측정 어셈블리 내에 담긴 반응물과 반응하도록 하여 상기 표본 내에 최초로 수집된 피분석물로부터 약리 변수를 나타내는 검출 가능한 신호를 생성하는 단계; 및 c) 상기 검출 가능한 신호를 검출하는 단계; 및 d) 마취되지 않은 동일한 시험 동물로부터 생체액의 제2 표본을 이용하여 반응에 의한 상기 검출 가능한 신호의 생성과 상기 신호의 검출을 반복하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0162] 실험동물을 치료제의 임상전 시험에 사용할 때, 해당 피분석물을 검출하는 측정을 수행하기에 충분한 양의 혈액을 추출하기 위해 시험대상동물을 죽일 필요가 종종 있다. 이는 재정 및 윤리 문제와 연루되며, 본 발명은 실험동물을 죽이지 않을 양만큼의 혈액만을 추출할 수 있어서 유리할 수 있다. 또한, 동일한 실험동물을 서로 다른 시간에 복수의 치료제로 시험할 수 있어서 더욱 효과적인 임상전 시험이 가능하다. 평균적으로, 쥐의 혈액 총량은 예컨대 체중 100g 당 6 내지 8 ml의 혈액이다. 본 발명의 장점은 매우 작은 양의 혈액만이 쥐나 다른 작은 실험동물의 임상전 시험에 필요하다는 점이다. 일 실시예에서, 약 1  $\mu$ l 내지 약 50  $\mu$ l가 추출된다. 바람직하게는, 약 1  $\mu$ l 내지 10  $\mu$ l가 추출된다. 바람직하게는 약 5  $\mu$ l의 혈액이 추출된다.

[0163] 실험동물의 생존시키는 것의 또 다른 장점은 임상전 과정 연구에서 두드러진다. 예컨대 복수의 쥐를 이용하여 실험대상동물의 생체액 내의 피분석물의 레벨을 경시 모니터링할 때, 시험은 다수의 대상동물을 사용하는 추가 변수를 갖는다. 하지만, 일정 시간의 과정 동안 제어하여 단일 실험동물을 사용하는 경우, 더 정밀하고 유익한 임상전 시험을 수행할 수 있다.

[0164] 일 실시예에서, 유체소자를 이용하여 치료에 대한 환자의 순응도를 자동 모니터링하는 방법이 제공된다. 본 발명의 방법은 생체액의 표본이 유체소자 내의 측정 반응물과 반응하게 하여 표본 내의 피분석물의 존재를 나타내는 검출 가능한 신호를 생성하는 단계; 유체소자로 신호를 검출하는 단계; 환자가 치료에 대해 순응 상태인지 또는 비순응 상태인지를 결정하기 위해 신호를 치료에 연관된 공지된 프로파일과 자동 비교하는 단계; 및 환자에게 순응도 또는 비순응도를 고지하는 단계를 포함한다.

[0165] 임상시험을 비롯한 치료에 대한 비순응도는 치료 또는 시험의 효능을 심각하게 훼손할 수 있다. 이와 같이, 일 실시예에 따른 본 발명의 시스템을 사용하여 환자의 순응도를 모니터링하고 환자나 다른 의료요원에게 비순응도를 고지할 수 있다. 예컨대, 치료 계획의 일환으로 치료제를 투여 받는 환자는 본 명세서에 기재한 바와 같이 측정되는 생체액 표본을 취할 수 있지만, 예컨대 판독기 어셈블리에 의해 검출되는 메타볼라이트 농도의 상승한 레벨을 투여된 치료제의 용량을 나타내는 공지된 프로파일과 비교할 수 있다. 환자나 의료요원은 본 명세서에 개시한 무선 방법에 의해 비순응도에 대해 고지 받을 수 있고, 무선 수단은 PDA, 휴대전화와 같은 휴대용 장치를 포함하지만 이들로 한정되는 것은 아니다. 공지된 프로파일은 본 명세서에 기재한 외부장치에 배치되거나 저장될 수 있다.

[0166] 일 실시예에서, 비순응도의 예로는 여러 번 투여하거나 투여하지 않는 등의 치료제를 부적절하게 투여하는 것, 또는 치료제를 부적절하게 혼합하는 것을 들 수 있으나, 비순응도의 예가 이들로 한정되는 것은 아니다. 바람직한 실시예에서, 신호가 공지된 프로파일과 비교된 후에 거의 즉시 환자에게 고지한다.

[0167] 임상시험의 환자 또는 피검자는 본 명세서에 기재된 바와 같이 생체액 표본을 채취하는 것을 잊을 수 있다. 일 실시예에 따르면, 본 명세서에 기재된 바와 같이 유체소자를 사용하여 생체액의 표본을 시험하도록 환자에게 경고하는 방법이 제공된다. 본 발명의 방법은 환자에 연관되고 생체액의 표본을 시험할 시간과 날짜를 갖는 프로토콜을 외부장치로부터 유체소자에 제공하여 실행되도록 하는 단계; 및 상기 표본이 아직 시험되지 않은 경우, 상기 시간과 날짜 가운데 적어도 하나에 따라 상기 생체액을 시험하도록 상기 환자에게 고지하는 단계를 포함한다. 일 실시예로서, 환자는 전술한 바와 같이 무선으로 고지 받을 수 있다.

[0168] 환자는 일반적인 방법으로 예컨대 약국에서 처방 약물을 입수할 때 유체소자(들)를 제공 받을 수 있다. 마찬가지로, 임상시험을 시작할 때 그와 같은 소자를 임상시험 피검자에게 제공할 수 있다. 휴대전화, 이메일 주소, 문자메시지 주소 또는 그 밖의 무선통신수단(이들로 한정되는 것은 아님)을 포함하는 환자 또는 피검자의 접촉



정보는 접촉시 외부장치에 입력되어 예컨대 데이터베이스가 전송한 바와 같이 환자 또는 피검자에 연관시킬 수 있다. 외부장치의 소프트웨어는 검출소자에서 생성된 신호가 예컨대 주어진 시간에 외부장치에 전송되지 않은 것을 검출할 수 있는 스크립트나 다른 프로그램을 포함할 수 있고, 이에 따라 외부장치는 생체액 표본 추출을 환자에게 고지하는 경고를 보낼 수 있다.

[0169] 일 실시예에서, 본 발명은 유체소자를 사용하여 생체액 내의 피분석물을 위한 측정의 신뢰성을 평가하는 방법을 제공한다. 본 방법은 a) 샘플 수집 유닛으로 생체액의 표본이 측정 어셈블리 내에 담긴 반응물과 반응하게 하여 피검자로부터의 생체액 내의 피분석물의 존재를 검출하고, 판독기 어셈블리로 상기 피분석물의 존재를 검출하도록, 상기 샘플 수집 유닛, 상기 측정 어셈블리 및 상기 판독기 어셈블리를 포함하는 시스템을 제공하는 단계; 및 b) 상기 시스템이 정상적으로 동작하는 동작 변수의 변경을 센서로 감지하는 단계를 포함한다.

[0170] 일 측면에 따르면, 유체소자나 판독기 어셈블리, 또는 양자에 센서가 존재할 수 있다. 특정한 경우에는, 유체소자 및/또는 판독기 어셈블리가 포장되는 패키지에 센서를 포함하는 것이 유리할 수 있다. 센서는 예컨대 부정확한 피분석물 농도 계산을 위해 제공할 수 있는 온도 또는 압력 변경을 검출할 수 있다(이들로 한정되는 것은 아니다). 예컨대, 유체소자에 저장된 시약의 온도가 수용 가능한 온도 범위를 벗어나면, 예컨대 기존의 교정 및 처리 알고리즘을 사용하는 것은 검출이 부정확하게 될 수 있다. 마찬가지로, 예컨대, 판독기 어셈블리의 펌프 내의 압력이 수용 가능한 범위를 벗어날 수 있다. 일 실시예에 따라, 측정 시작 이전에 카트리지 내의 습도의 존재를 검출하도록 습도 센서가 제공된다. 일 실시예에 따르면, 유체소자의 한 층에는 티오시아네이트가 배치되고 다른 층에는 철염이 배치될 수 있으며, 이들이 혼합되면 염료가 형성됨으로써, 염료는 습도의 존재를 시각적으로 나타낸다.

[0171] 환자 또는 최종사용자가 표본 획득을 수행하는 처리 시스템에서, 측정 오차는 드물지 않다. 예컨대 환자의 표본 취급에 기인한 두드러진 오차는 표본 수집 방법에 의한 것일 수 있다. 환자는 정확한 양의 표본을 수집하지 않을 수도 있고, 정확한 시간에 수집하지 않을 수도 있으며, 적절한 방식으로 표본을 취급하지 않아 표본 무결성을 손상시킬 수도 있다. 처리 시스템을 사용하면, 환자가 최초 표본 수집과 취급을 제어할 때, 환자에게 예컨대 시험을 반복하거나 오차를 보상하는 교정 단계를 사용하도록 고지하여 그와 같은 오차의 영향을 최소화하기 위한 방법을 활용하면 유리할 수 있다.

[0172] 따라서, 휴대용 또는 처리 가능한 측정 유닛에서의 교정을 개선하는 방법이 명백히 필요하다. 구체적으로, 표본과 시약 부피가  $\mu\text{l}$  또는  $\text{nl}$  범위인 경우, 온도 유지 제어를 실행할 수 없는 경우, 표본이 "깨끗"하지 않아 예컨대 헤마토크리트(hematocrit)와 같은 간섭 물질에 의해 오차가 초래되는 경우, 또는 온도 또는 시약 분량과 같은 바람직한 조건을 유지하기가 어려운 경우 교정을 개선해야 한다.

[0173] 면역측정은 공지된 Scatchard 결합 등온흡착, 즉, 결합/최대결합( $B/B_0$ ) = 리간드농도/( $K +$  리간드농도)와 형태상 유사한 응답 특성을 가진다. 위 식에서, B는 피분석물이 존재할 때 고상에 결합된 표지된 피분석물의 양이고,  $B_0$ 는 피분석물이 존재하지 않을 때 결합된 양이며, K는 해리상수이다. 그와 같은 측정 응답의 수학적 형태는 쌍곡선이다.

[0174] 전술한 형태의 면역측정의 결과는 공지된 ln-logit 또는 log-logit 함수를 사용하여 분선됨이 일반적이다. 여기서, 측정에 피분석물이 존재할 때의 고상에 결합된 측정 레벨(B)(예컨대, 2 단계 과정에서는 알칼리 포스파타아제-표지된 피분석물)을 피분석물이 존재하지 않을 때 결합된 양( $B_0$ )과 비교하여  $B/B_0$  비율을 구한다. 이어, logit 함수( $\text{logit} = \text{Log}[(B/B_0)/(1 - B/B_0)]$ )를  $\text{Log}(\text{피분석물 농도})$ 에 대해 플로팅하여 직선을 얻는다. (10을 밑으로 하는 로그(상용로그) 대신에 자연로그를 사용할 수 있다.) 이 플로팅 직선의 기울기와 절편을 이용하여 (a) 피분석물 농도의 함수인 측정 신호와 (b) 측정 신호의 함수인 피분석물 농도를 계산할 수 있는 간단한 식을 유도할 수 있다. 트롬복산을 해당 피분석물로 사용한 분석의 예가 도 21에 도시된다. 수학적 식 1에 의해 주어진 결과가 데이터에 가장 잘 맞는다.

[0175] 
$$\text{신호} = (A-D)/(1 + (\text{피분석물농도}/C)^B) + D \quad (\text{수학적 식 1})$$

[0176] 수학적 식 1에서, A는 피분석물 농도가 0일 때의 신호이고, D는 피분석물 농도가 무한일 때의 신호이고, C는 A와 D 사이의 중간 레벨의 신호에 도달한 때의 피분석물 농도이며, B는 형태 변수이다. 피분석물 농도와 신호 사이의 관계는 수학적 식 2와 같다.

[0177] 
$$\text{피분석물농도} = C * (((A - D)/(\text{신호} - D) - 1)^{(1/B)}) \quad (\text{수학적 식 2})$$

[0178] 수학적 식 2에서, A, B, C 및 D는 수학적 식 1에서 사용한 변수와 동일하다.

- [0179] 전술한 식을 사용하여 오교정에 따른 오차를 계산할 수 있다. (수학식 2의 피분석물 농도 함수는 각각의 위치변수 A, B, C, D와 신호에 대해 미분한 것이다.) 변수의 이상적인 값과 시스템의 실제 값 사이의 차이의 추산은  $\Delta(\text{농도}) = (d(\text{농도})/d(\text{변수}))^{\Delta(\text{변수})}$ 의 계산에서  $\Delta$  값으로 사용된다. 교정의 오차는 A, B, C 및 D의 오차 값으로 반영된다. 각각의 변수는 서로 다른 인자로 표현된다. 예컨대, 면역측정의 교정의 온도 효과는 ln-logit 교정의 A, C 및 D 변수에 가장 강한 영향을 주지만, 형태 변수 B에는 최소의 영향을 줄 것이다. 피분석물 농도 결정에 사용될 수 있는 검출된 신호는 다음의 판독기 어셈블리와 유체소자 특징 중의 하나 이상에 의해 바이어스된다. 특징은 신호 측정을 위한 기기에 사용되는 광학기기; 온도제어; 대부분의 화학 공정은 효소 반응과 항원-항체의 평형을 비롯하여 온도 민감성이 큼; 측정 단계의 타이밍; 이상적인 기기에 대한 교정; 사용할 때 유체소자를 수동으로 재교정하는 환자의 능력; 유체소자의 치수; 측정 어셈블리의 부피와 형태; 소자 내부의 유체 운동; 유체 운동의 타이밍과 균일성; 및 혼합의 효율을 포함한다. (미소유체역학을 채용하는 일회용품에 사용되는 대부분의 측정 방법은 일정 정도 혼합을 수반한다.) 다음과 같은 시약 변수는 바이어스된 검출 신호의 원인이 될 수 있다. 시약 변수는 시약의 양; (건조된 경우) 시약의 용해; 및 제조에 따른 시약의 활동도 변화(불안정)를 포함한다. (일회용품 유효 수명이 예컨대 20%의 활동도를 잃을 수 있는 시약에 의해 결정되는 "분배된 시스템"의 경우 특히 중요하다. 측정 성능을 현저히 손상시키지 않고 사용할 수 있다면, 많은 고가의 일회용품의 선반수명(유효유통기간)은 몇 배 연장될 수 있고 일회용품 저장에 관한 엄격한 제약(냉각 등)도 완화될 수 있다.) 또한, 공장에서 교정을 수행하는 경우, 교정변수 추산의 작은 오차도 계산된 피분석물 농도에 오차를 날릴 수 있다.
- [0180] 교정 오차와 그에 따라 피분석물 농도 추산에 도입된 오차의 크기는 매우 현저할 수 있다. 도 21은 TxB2용 2 단계 측정법을 위한 통상의 측정 용량-반응 데이터를 보여준다. 도 22의 꼭대기 곡선(Logit.test)은 전형적인 ln-logit 측정 반응을 보여준다. 꼭대기 신호(A)와 바닥 신호(D)의 레벨을 "시프트 제로 신호"와 "시프트 100% 신호"로 나타낸 것과 같이 각기 조정하면, 곡선은 도 22에 도시한 것과 같이 시프트한다. 수학식 2로부터 계산할 수 있는 농도의 오차에 해당하는 계산 값은 도 23에 도시한 것과 같이 크다(>20%, 측정의 전체 범위). 도 22에서, 신호로부터 D 값을 빼고 그 차를 (A - D)로 나누어 (신호 - D)/(A - D)로 신호를 정규화 처리한다. 이에 따라, B/B0(주어진 피분석물 농도에서 결합된 표지 대 0 피분석물 레벨에서 결합된 표지의 비율)이 산출된다. 정규화한 신호를 계산하기 전에 D에 A-D의 10%를 더하거나 A에서 A-D의 10%를 뺀으로써 ln-logit 함수를 수정하였다(2 가지 형태의 명백한 교정 오차에 해당, A 또는 D의 값을 각각 시프트). A와 D 사이의 신호 레벨에서,  $10\% * (\text{최초신호} - D) / (A - D)$ 에 의해 변경된 값을 조정하였다. 도 23은  $1\% * (A - D)$ 만을 수정하여 피분석물의 농도를 계산한 경우를 보여주며, 피분석물의 농도 범위의 일정 부분에서 여전히 현저한 농도 오차가 있었다.
- [0181] 실험실 환경에서, 교정 오차에 기인한 혈액과 그 밖의 생체액의 생체화학 변수 측정의 오차는 다수의 공지된 보정 기구를 사용하여 처리한다. 가장 간단한 기술들 가운데 하나로는 공지된 미량의 방사성 표지된 피분석물을 추가하여 판독에 기초하여 교정 곡선을 그리는 것이다. 그 밖의 방법은 공지된 양의 표준을 분석될 피분석 용액에 추가하는 것이다. 하지만, 이와 같은 기술은 대량의 다른 용액(완충액) 없이도 작은 표본 용적을 취급하고 표본과 그 희석액의 용적 전체에 정밀한 제어를 실행할 수 있도록 특별히 개조하지 않으면, 분석을 위한 일회용 휴대형 시스템에서는 비실용적이다.
- [0182] 종래에는, 표본의 측정과 병행하여 교정 작업을 수행하였다. 하지만, 이는 콤팩트한 고가의 자장식, 일회용 측정 시스템에는 실용적이지 못하다. 본 발명의 유체소자를 사용하여 피분석물을 측정하는 동안 발생할 수 있는 교정 문제에 대처하기 위해, 전술한 수학식 1의 변수 A 또는 변수 A와 D는 각각 일부 실시예에서 제작자가 준 값을 이용하거나 외부장치에서 측정하지 않고 유체소자 내부에서 측정하였다. 이 값(들)은 유체소자가 제작자에 의해 교정된 경우에는 추산된 변수 값과 비교하였다. 다음 식을 이용하여 신호 결과를 조정하였다.
- [0183] 
$$\text{신호}_{\text{조정}} = \text{신호} * (A_{\text{공장교정}} / A_{\text{측정 내에서 측정}})$$
- [0184] 이어, 원래 교정식(수학식 1)을 사용하여 피분석물 농도를 계산한다. 이와 달리, 측정을 할 때 측정된 A와 D 값으로 공장교정 중에 얻은 A와 D 값을 대체한다. 통상 A/D 교정은 바람직하게는 (복수의 피분석물 측정 장치에서) 각각의 피분석물에 대해, 또는 각각의 측정이 교정 변수를 변경시키는 다양한 인자와 유사하게 반응(응답)하는 경우, 하나의 피분석물에 대해서만, 완충제 표본에서 측정된다.
- [0185] 본 발명의 일부 실시예에서, 수학식 1의 교정 변수는 상이한 교정에 따라 수정된다. 트롬복산 B2를 피분석물로 하는 하기의 예가 이 기법을 보여준다. 트롬복산 B2(TxB2) 1.25 mg을 디메틸설폭사이드 342  $\mu\text{l}$ 와 물 342  $\mu\text{l}$ 의 혼합물에 용해시켰다. 이를 위해, 물 0.1 g/ml에 담긴 1-(3-(디메틸아미노)프로필)-3-에틸-카르보디이미드 하이드로클로라이드 수용액 5  $\mu\text{l}$ 와 물(0.1 g/ml)에 담긴 n-하이드록시-석신아미드 용액 10  $\mu\text{l}$ 를 추가하였다. 실온에

서 1시간 후에, 얻은 TxB2의 NHS-에스테르를 사용하여 추가적인 정제 없이 (후술하는) 알칼리 포스파타아제로 표지된 TxB2를 준비하였다. 알칼리 포스파타아제(소 내장, 시그마-알드리히)를 1 mg/ml로 포스페이트-완충 식염수에 용해시켰다. 이 용액 1 ml에 TxB2의 NHS-에스테르의 120  $\mu$ l를 추가하고 혼합물을 실온에서 1시간 동안 반응하게 하였다. 이어 효소-TxB2 공액을 MgCl<sub>2</sub>를 포함하는 트리스(tris) 완충 식염수에 대해 하룻밤 동안 투석하여 정제하였다.

[0186] TxB2가 피분석물인 경우 2 단계 효소 면역측정의 예가 기재된다. 표본과 TxB2에 대한 마우스 단일클론 항체 (Cayman Chemical Kit Catalog No. 10005065의 15  $\mu$ l, Assay Designs 완충액에 희석)를 항 마우스 IgG가 고정된 384 홈 판에 추가하였다(Becton Dickenson 356177). 표본은 측정 완충액(Assay Designs Correlate-CLIA™ kit 910-002)으로 희석되고 공지된 TxB2 농도로 보충된 30  $\mu$ l의 플라즈마였다. 다른 타입의 표본(예컨대, 측정 완충액에 용해된 TxB2)으로 대체할 수 있다.

[0187] 홈 판은 덮어 증발을 방지하고 12 시간 동안 오비탈 셰이커에서 적당히 혼합(100 rpm)하면서 실온에서 배양하였다. 이어서, 흡인에 의해 홈의 내용물을 제거하였다. 알칼리 포스파타아제가 표지된 트롬복산(측정 완충액으로 1:1500으로 희석한 25  $\mu$ l)을 추가하고 2 분간 실온에서 배양하였다. 흡인에 의해 홈의 내용물을 제거하고 10  $\mu$ l 세척 완충액으로 세 번 세척하였다(Assay Designs Kit 910-002).

[0188] 이어서, 4-메톡시-4-(3-포스페이트-페닐-스피로-[1,2-디옥세탄-3,2'-마아만탄])이 함유된 40  $\mu$ l Lumiphos™ 530 기질용액을 추가하여 홈에 결합된 효소를 측정하였다. 오비탈 혼합하면서 1 시간 동안 배양되도록 하고 Molecular Devices MD5 Spectrometer에서 발광 생성물을 측정하였다(인식시간 0.5초).

[0189] 도 21은 TxB2 2 단계 측정을 위한 전형적인 측정 용량-반응 데이터를 보여준다. 수학적 식을 사용하면, 변수 A, B, C 및 D는 도 21에 도시한 곡선에 합치된다. 개시된 바와 같이, 변수 A와 D 값의 작은 변화라도 측정된 농도에 현저한 영향을 줄 수 있다. 따라서, A와 D의 계산에서 오차는 추정된 피분석물(TxB2) 농도에서 확대된다. 이 개념이 도 22와 도 23에 제시되며, A-D의 1% 변화로도 표본 내의 TxB2 농도 추정에 현저한 오차가 생긴다. 도 22에서, D 값을 빼고 A-D로 차를 나누어 신호를 정규화 처리한다. 즉, (신호 - D)/(A - D)로 연산한다. 이렇게 하면 주어진 피분석물 농도에서 결합된 표지 대 0 피분석물 레벨에서 결합된 표지의 비율이 산출되고, 이는 통상 B/B0라 한다. 정규화 처리된 신호를 계산하기 전에 A-D의 10%를 D에 더하거나 A에서 A-D의 10%를 빼서 ln-logit 함수를 수정한다(2 가지 형태의 명백한 교정 오차에 해당, A 또는 D의 값을 각각 시프트). A와 D 사이의 신호 레벨에서, 10%\*(최초신호 - D)/(A - D)에 의해 변경된 값을 조정하였다. 도 23은 A와 D 추정에 있어서 1% 오차로 피분석물 농도를 추정하는 연산 오차를 보여준다. 낮은 피분석물 농도의 경우에 알 수 있는 것과 같이, 교정 변수 A와 D에서 작은 값의 오차가 생긴다.

[0190] 도 24 내지 도 27은 공지된 농도의 피분석물로 미지 농도의 피분석물을 포함하는 표본을 스파이크 처리하여 교정 오차를 최소화하는 본 발명의 실시예를 보여준다. 스파이크 처리는 다양한 방식으로 수행할 수 있다. 예컨대, 공지된 양의 피분석물을 유체소자의 제작 중에 측정 홈에 결합시킨다. 각각의 스파이크 홈은 개시한 유체소자에 수용될 수 있다. 도 24는 스파이크 처리한 표본과 그렇지 않은 표본 사이의 신호 반응 사이의 차이를 이용한 교정을 보여준다. 스파이크 처리한 피분석물의 양은 x2이고 최초의 양(표본 내의 내생 농도)은 최초 농도 또는 x1(pg/ml)로 표시한다. 스파이크 처리한 표본과 처리하지 않은 표본 사이의 신호의 차이를 다양한 공지된 양으로 표본에 도입되는 피분석물(스파이크)의 최초 농도에 대한 신호에 대해 플로팅한다. (도 24의 꼭대기 곡선에 대한) ln-logit 변수가 표 1에 제시된다.

표 1

[0191]

도 24에 도시한 데이터의 최초 교정 변수	
A	3.37E+04
B	1.01E+00
C	2.10E+02
D	3.56E+03

[0192] 도 24에서 꼭대기의 곡선에 따른 데이터를 사용하여, 각각의 최초 농도 레벨에 대한 신호와 200 pg/ml 피분석물로 스파이크 처리된 각각의 레벨에 대한 신호의 차이에 대해 교정을 통해 재교정을 실행하였다. 아래의 수학적 식 3은 경험적으로 유도된 것으로, 피분석물의 최초 내생 농도를 계산하는데 유효하다. 타깃 및 계산된 피분석물

값 사이의 차이의 자승의 합을 최소화하여 표 2의 최상 합치 변수 값을 연산하였다.

[0193] 농도 =  $C * ((A - D) / ((\text{신호} - D)^{(1/B)})) + E$  (수학식 3)

표 2

[0194]

1-점 스파이크 교정을 위한 연산된 변수 값	
A	1.20E+02
B	1.996189
C	292.7824
D	-0.14393
E	-287.931

[0195]

이 교정은 도 25(로그자)와 도 26(선형자)에 도시한 것과 같이 확인하였다. 선형 형태의 데이터에 대해 회귀식이 연산되었다. 공식은 거의 완벽한 결과를 얻었다.

[0196]

본 발명의 일 실시예의 결과가 도 27에 제시되며, 스파이크 신호의 회수의 크기를 사용하여 스파이크 처리된 표본의 농도 값을 수정한다. 유리하게도, 이 방법은 예컨대 시약 불안정성에 의해 ln-logit 식에서 변수 C가 변경된다. 이 방법은 다음 단계를 포함한다. 최초 교정에 의해 x1(내생 농도)과 x2(스�파이크 농도)를 계산하고, 수학식 4로서 스파이크의 회수를 계산하며, 수학식 5의 회수 인자에 의해 x1을 수정한다.

[0197]

[수학식 4]

[0198]

$\%(x2 - x1) / \text{스�파이크}$

[0199]

[수학식 5]

[0200]

$x1 * 100 / (\text{스�파이크 회수})$

[0201]

이는 도 24에 도시한 교정 곡선과 표 1의 최초 교정 변수로 시험하였다. 표 3에 제시한 것과 같이, 100 내지 500 pg/ml의 스파이크 농도 값을 사용할 수 있었고, 수정된 C 값에 해당하는 실제 신호가 최초 C 값의 경우에 비해 매우 두드러지게 변하고 스파이크 회수율이 최초 C 값으로 계산한 42%로부터 분포되며 (스�파이크의 회수를 위해 한번 수정된) 스파이크 처리하지 않은 표본의 회수율은 여전히 전체 교정 범위에서 100%가 되도록, 500 내지 50으로 변하는 C 값을 사용할 수 있었다. 이는 도 28에 그래프로 도시되며, C 변수는 50 내지 500의 범위(10배 범위)이지만, 피분석물 농도(x1)의 수정치는 예기되는 피분석물 농도를 정확히 반영한다.

표 3

[0202]

2가지 최초 농도 레벨에서의 스파이크 및 최초 피분석물 회수율에 대한 C 변수 변경 효과						
C	x1	S(x1)	x2	S(x1+x2)	x2 회수율	x1 회수율
	Pg/ml		pg/ml		%	%
500	100	2.88E+04	500	1.73E+06	42	100
210	100	2.40E+04	500	1.13E+04	100	100
50	100	1.36E+04	500	5.83E+03	420	100
500	316	2.21E+04	500	1.50E+04	42	100
210	316	1.56E+04	500	9.66E+03	100	100
50	316	7.61E+03	500	5.25E+03	420	100
500	100	2.88E+04	200	2.25E+04	42	100
210	100	2.40E+04	200	1.60E+04	100	100
50	100	1.36E+04	200	7.80E+03	420	100
500	316	2.21E+04	200	1.84E+04	42	100
210	316	1.56E+04	200	1.22E+04	100	100
50	316	7.61E+03	200	6.16E+03	420	100

[0203]

표 3에서, x1은 내생 농도이고, x2는 스파이크 농도이다. S는 지정된 피분석물 농도에 해당하는 신호 레벨이고, x2 회수율은 x2의 분명한 회수율이며, x1 회수율은 (수학식 4에 의해) x2 회수율을 보정한 후 (수학식 5에 의해) 계산한다.

- [0204] 스파이크 레벨은 주의 깊게 선택해야 한다. 최적의 레벨은 측정의 동작 범위와 표본 농도의 가능한 범위 사이에서 절충된다. 너무 낮으면, 스파이크에 의한 신호 변화가 너무 작아 신뢰성 있게 측정되지 않을 것이다. 너무 높으면, 측정 반응은 너무 얇아 스파이크를 신뢰성 있게 측정하지 못할 것이다. 이상적인 스파이크 레벨은 측정된 신호를 신호의 표준 편차보다 훨씬 크게 변경시킬 것이다. 전술한 실시예에서, 측정 범위는 약 0 내지 약 500 pg/ml의 범위의 농도를 갖는 표본을 측정하도록 조정되었으며, 약 200 내지 약 1000 pg/ml의 스파이크가 유효할 것이다.
- [0205] 일부 실시예에서, 스파이크 레벨을 선택하기 위해 따를 수 있는 다수의 지침은 다음과 같다. 스파이크는 바람직한 범위에서 목격되는 신호를 10% 이상 변경시켜야 한다. 스파이크는 표본 농도의 예측되는 중간 값과 동일한 범위여야 한다. 스파이크는 최초 C 값의 약 3 배보다는 작아야 한다. 용량-반응의 유효한 부분은 약  $0.2 * C$  내지 약  $5 * C$ 의 범위인 것에 주목해야 한다.
- [0206] 다음의 예는 스파이크 회복을 이용한 내생 TxB2 농도의 추정을 나타낸다. 2개의 시트르산화된 인체 플라즈마 샘플을 2-단계 분석으로 분석하였다. 샘플의 등분체도 역시 분석 이전에 알고 있는 TxB2의 농도로 스파이크 처리하였다. 일부 샘플은 또한 인도메타신(0.1mM) 및 Jor EDTA(5mM)로 스파이크하였다. 샘플들은 분석 이전에 순간-동결 후 해동하거나 얼지 않게 냉각되도록 저장하였다. 이들 절차는 다양한 초기 농도를 갖는 일련의 샘플을 생성하였다(저장, 동결 및 해동은 혈소판 활성화 및 TxB2의 형성을 야기하는 경향이 있으며; 인도메타신은 TxB2의 형성을 억제한다.).
- [0207] 상기 실험의 결과는 도 27에 나타내고 있다. 샘플(5A)은 매우 낮은 TxB2 농도(<10pg/ml 인 것으로 추정)를 갖는 것을 알 수 있었다. 심플(5)에 대한 분석의 도오즈(dose)-응답을 분석의 보정에 사용시, 상기 농도는 제로인 것으로 추정되었다. 다른 샘플(4A, 4N, 5N)에 대한 도오즈-응답을 도식화하면, 그 응답은 보다 높은 TxB2 농도에 대응하였으며, 각각의 알고 있는 스파이크 레벨로부터 소정의 고정된 TxB2 농도를 제거하는 것에 대응하는 만큼 각각을 좌측(저농도 측 방향으로)으로 이동시키는 것에 의해 SN 응답에 피팅(합치)될 수 있었다. 모든 샘플은 SN 샘플의 형태와 거의 동일한 응답을 나타냈다. 그 커브들이 가능한 한 A5 커브에 가깝게 피팅되면, 이론상 제거되는 TxB2 농도는 샘플에서의 TxB2 농도의 추정치에 대응한다.
- [0208] 도 27의 원시 데이터는 최적 피팅 ln-logit 근사법에 의해 도 29에 표현되었다. 마이크로소프트 엑셀의 20 문체 해결기 기능을 사용하여 N5 샘플에서와 근사한 AS 응답을 야기한 TxB2의 값을 계산하였다. 알 수 있는 바와 같이, 이로부터 양호한 피팅이 얻어졌으며, 그 계산치(471 pg/ml)는 2개 샘플에서의 TxB2 레벨 간의 농도차의 추정치이다.
- [0209] 본 발명의 다른 실시예에서, 전기한 도 24-27에 도시된 다중 포인트 스파이크보다는 오히려 단일 포인트를 사용할 수 있다. (모든 포인트는 보정 커브에 근접 피팅되므로, 어떤 단일 포인트도 사용할 수 있다.) 다음의 실험은 이러한 개념을 예시한다. 2개의 플라즈마 샘플을 여러 TxB2 레벨로 스파이크하여 2-단계 방법으로 분석하였다. 분석의 보정은 플라즈마-계 물질보다는 오히려 비퍼 보정을 이용하여 행하였다. 그 결과를 도 30에 나타낸다. 플라즈마의 분석은 전술한 바와 같다. 도 30의 데이터는 로그 스케일로 도식화된다. 스파이크 되지 않은 샘플의 농도는 "내생적+스파이크"로 취해진 스파이크된 샘플의 농도와 보정으로 계산하였다. 그 결과는 스파이크된 샘플에 한해 도식화된다. 알 수 있는 바와 같이, 대략 50 내지 대략 10,000 pg/ml 범위에 대해서 계산치 및 알고 있는 값 사이의 바람직한 상관 관계가 존재하였다. 약 40 내지 약 2,500 pg/ml 범위에서 스파이크에 대한 회복을 추정시, 그 상관 관계는 99.7%였다.
- [0210] 보정 매개변수의 보정을 위한 스파이크 회복 방법은 소형 분석 시스템 또는 검정 시스템으로도 불리는 독립식 1 회용 분석 시스템의 면역학적 검정에 대한 온도 효과를 보상하는데 유용하다. 잘 알려져 있는 바와 같이, 분석 중 온도 불안정성은 분석 농도 추정에 상당한 오차를 유발한다. 면역학적 검정의 보정에 대한 온도 효과는 상기 ln-logit 보정의 A, C, D 매개변수에 가장 큰 영향을 미친다. B (형태 매개변수가 온도 변화에 최소로 영향을 받는 것으로 보인다. 전술한 바와 같이, 스파이크 회복 방법은 C 매개변수에 도입된 오차를 보정할 수 있으며, 따라서 ln-logit 방정식의 보정 매개변수의 계산시 온도(40) 유도 오차의 보정에 탁월한 접근 방식이 될 수 있다. 유사하게, 전술한 바와 같은 제로 분석 보정기 레벨로 신호 레벨을 정규화하는 것은 온도 변화에 의해 재차 불리하게 영향을 받는 A 및 D 매개변수에서의 오차를 보상할 수 있다.
- [0211] 보정에 있어서 내부 보정 및/또는 스파이크 회복 수단은 종래의 팩토리-보정 방법에 비해 상당한 장점을 갖는다. 하나의 분명한 장점으로는 분석 결과의 계산에 하나가 아닌 2개 분량의 분석 관련 정보를 사용하여 분석 신뢰도를 향상시키는 것이다. 두 번째 장점으로는 이러한 접근법은 반응 안정성을 크게 보강한다는 것이다.

다른 장점으로는 기구적, 분석 환경적 및 절차적 변수 여러 가지가 분석 결과에 고려된다는 것이다.

- [0212] 온도 변화 이외에, 시스템 응답에 있어서의 다른 제어되지 않은 변화도 역시 A 및 D 매개변수의 계산치에 불리한 영향을 미칠 수 있다. 예를 들면, 도 31은 분석 중 신호 생성의 시간 코스를 보여준다. 이들 오차의 보정을 위해서, 청구된 본 발명의 일 실시예는 유체소자에서 분석 신호 B와 BO 신호를 비교하여 시스템 응답에 있어서 제어되지 않은 변화에 기인한 분석 신호의 절대치의 변화에 따른 오차를 없애도록 한다. 이 개념은 다음의 실험에 의해 검증되었다.
- [0213] Assay Designs Product Literature의 저술에서 그 대응하는 상관-CLEIA 키트 (카탈로그 9 10-002)에 대해 기술한 프로토콜을 사용하여 TxB2에 대한 경쟁적 면역학적 검정을 실시하였다. 전술한 바와 같이, 알칼리성 인산 효소 콘주게이트를 마련한 후, 1:112,000으로 희석시키고, 키트 콘주게이트를 치환하였다. A 및 D 매개변수는 분석 응답에 대한 log-logit 피팅에 사용되는 보정 매개변수이다. 각 시간 포인트마다 최적의 피팅치를 얻었다. 제로 시간 점에서는 A 및 D 매개변수가 측정되지 않지만, 모든 신호치는 제로가 되거나 (제로로 알고 있음) 유의하여야 한다. D/A 비율은 동일한 스케일로 나타낼 수 있도록 1e6을 곱하였다. 시간에 대해 도식할 때 A 및 D 값은 특히 A 값(제로 분석)이 크게 변한다. 실질적으로 제로인 기울기의 직선으로부터 알 수 있는 바와 같이, 스케일 조정된 D/A는 시간 구간에 대해 일정값으로 유지된다.
- [0214] 상기 실험적 데이터는 제로 분석 농도(BO)에서의 신호에 대해 분석 신호(B)를 정규화하는 것에 의해 분석을 행하였다. 이 정규화 신호(B/BO)를 이용하면, 각 시간 포인트마다 log-logit 최적 피팅이 획득되었고 평균화되었다. 분석 농도는 각 시간에 대해 이들 보정 매개변수를 사용하여 계산되었다. 도 32는 각각의 개별 시간 포인트마다 유도된 A 매개변수에 대해 도식화된 유도된 농도를 나타낸다. 각 라인은 39 내지 10,000 pg/ml 범위의 상이한 분석 레벨 (pg/ml)에 대응한다. 도 32로부터 잘 알 수 있는 바와 같이, 신호치가 실험 중 약 2배만큼 변화되었더라도, 유도된 분석 농도는 약 39 내지 약 10,000 pg/ml 범위의 분석 농도 구간에 대해 필연적으로 일정하였다. 계산된 농도의 변화는 계산되었고 39-625 pg/ml(대부분의 범위 측정시)의 보정 범위에 대해 평균 2.7% 정도만인 것으로 관찰되었다.
- [0215] 보정 스파이크는 제조 후 건조 중에 항체(또는 기타의 고상 포획 작용제)에 분석물을 부가하고, 이후 제조 중 (그리고 이후에 건조 중) 적절한 웰(well)에 분석물을 부가하거나, 상기 적절한 웰에 보내지는 분석 버퍼의 일부에 분석물을 부가하는 것으로 가능할 수 있다. 방법 1, 2는 샘플 또는 버퍼의 진입시 스파이크된 분석물이 웰로부터 흘러 넘칠 수 있는 위험이 있다. 이것은 항원의 견고성(tightness); 간략한 시간에 대한 항체 상호 반응에 의존하는 것과 같은 여러 방법 중 하나로 취급될 수 있으며, 상기 웰은 유동 샘플 또는 버퍼(웰에서 배출됨), 또는 액상 흐름의 미세한 조절과 유입 액체(충전 웰은 최소의 흐름 통로를 갖는다)에 가장 멀리 떨어진 것과 같이 스파이크 웰을 배치하는 것에 영향을 받는다.
- [0216] 분석물 농도 측정의 오차는 예비 분석 국면에서의 가변성에도 기인할 수 있다. 이러한 종류의 오차의 1차적인 원인은 환자가 샘플의 부정확한 부피를 수집하거나 또는 샘플의 온전한 상태를 타협한 경우에 기인한다. 부정확한 샘플 부피에 기인한 오차는 여러 가지 방법에 의해 보정될 수 있다. 일 방법으로는 예비-처리 단계에서 샘플의 부피를 측정하는 것이다. 측정된 부피가 예상된 부피와 크게 다르면, 환자에게 새로운 샘플을 제공하도록 지시하여야 한다. 이것은 예컨대, 본원에 설명되는 외부장치와의 무선 통신에 의해 달성될 수 있다. 다른 방안으로, 외부장치에 대한 분석적 방법 또는 알고리즘을 재보정하여 샘플 부피의 변화를 보상할 수 있다. 상기 재보정은 본원에서 설명된 표준 보정 기법 중 어떤 것이나 그 보정 과정의 변형을 이용하여 행할 수 있다.
- [0217] 다음은 본원에 설명된 유체소자의 샘플 수집 유닛에 제공된 샘플의 부피의 정확성을 측정하기 위한 방법의 일 실시예에 대한 설명이다. 상기 샘플 수집 유닛은 측정 실린더 또는 자(jar)의 눈금으로 알려진 간격만큼 이격된 전도성 요소와 연결될 수 있다. 각 전도체의 위치는 특정한 샘플 부피에 대응할 수 있다. 액체가 전도체와 접촉함에 따라 그 전도체의 측정된 전도도가 분명하게 증가될 것이다. 전도도 변화를 경험한 최상위 전도체를 식별하는 것에 의해 샘플 수집 유닛의 샘플의 부피를 계산할 수 있다.
- [0218] 다른 방안으로, 샘플 부피가 최소치에 부합되어야 한다면, 전도성 요소는 웰 내에서 적절한 레벨로 위치될 수 있다. 상기 소형 장치 내로 카세트가 도입될 때(또는 분석 시스템에 샘플 홀더가 도입될 때), 그에 따라 환자가 스스로 샘플링 과정을 완료하였음을 지시하면, 그리고 센서의 전도도가 베이스 라인 레벨에 그대로 유지된다면, 환자가 필요한 샘플 부피를 제공하지 않은 것으로 쉽게 결론을 낼 수 있다. 환자는 샘플을 교환하거나 보충하는 것과 같은 적절한 피드백을 제공받을 수 있다. 다른 방안으로, 네트워크 본부의 백-엔드 서버 또는 컴퓨터는 획득한 사안 및 적절한 보정 처리에 대한 정보 제공을 받을 수 있다. 정확한 부피에 대한 전기적 검출의 대안으로서, 공지의 광학 센서 수단을 사용할 수 있다.

- [0219] 샘플의 온전성(integrity)은 환자 내적인 요소와 외적인 요소를 포함하는 여러 가지 요인에 의해 영향을 받을 수 있다. 다음은 샘플의 온전성에 있어서의 오차 발생원의 일부이다: (i) 혈액 내에 세포간(interstitial) 유체의 혼입; (ii) 헤마토크리트 농도에 있어서의 가변성; (iii) 용혈 현상; 및 (iv) 혈소판 활성화 및 샘플 응고.
- [0220] 때로, 세포간 유체는 손가락 상처로부터 누설되어 혈액과 혼합될 수 있다. 이와 달리, 환자가 혈액 샘플의 획득 이전에 씻는 것에 기인하여 손에 액체를 품고 있다면, 그러한 액체가 혈액 플라즈마와 혼합될 수 있다. 상기 언급한 양자의 유체, 즉 세포간 유체 및 세척액은 적혈구를 포함하고 있지 않으므로 혈액 플라즈마와 혼합될 수 있다. 세포간 유체의 양이 많아서 유효한 헤마토크리트가 매우 낮으면, 외부 표준(플루오레세인)의 측정된 농도가 낮아질 것이다. 이 신호는 샘플이 분석에 부적절하며, 부정확한 결과를 도출할 수 있는 것으로 결론을 내는데 사용될 수 있다. 혈액이 물(낮은 전도도를 가짐)에 의해 오염되면, 샘플에 대한 유체 부의 전도도를 측정하는 것에 의해 이를 검출하는 것이 가능하다(혈액 플라즈마는 날짜에 따라 또는 개별 표본에 따라 변화되지 않는 특유의 높은 전도도를 갖는다.). 샘플의 측정 전도도가 상기 플라즈마 전도도보다 낮으면, 샘플은 오염된 것일 수 있다.
- [0221] 오차는 기기의 부정확한 작동에 기인할 수도 있으며, 이러한 오차를 검출하고 보상하는 수단을 하기에 기술한다. 하나의 오차 발생원은 소형 시스템 내에 폐기물이 부적절하게 수용되어 있는 경우일 수 있다. 센서에 의해 상기 소형 시스템 내의 폐기물을 검출하고 적절한 대응책을 리포팅하는 것은 이러한 문제를 회피하기 위한 하나의 방법이 될 것이다. 오차의 다른 발생원은 샘플이 샘플 웰에 적용된 경우와 적용된 샘플의 부피에 대한 사안이 발생시 유체 시스템으로부터 기인한다. 이것은 샘플의 적용을 검출하고 적용된 부피의 타당성에 대해 리포팅하는 적절한 센서의 사용에 의해서도 처리될 수 있다. 기타의 유체 관련 문제는 적절한 센서에 의해 모두 검출되고 리포팅될 수 있는 채널 막힘, 불충분한 시약, 기포 등에 기인할 수 있다.
- [0222] 일부 실시예에서, 유체소자나 판독기 어셈블리에 배치된 센서를 사용하여 본 명세서에 기재한 오차를 측정할 수 있다. 일부 실시예에서, 오차 메시지를 휴대용 마이크로칩의 처리능력에 의해 판독기 어셈블리 내의 LCD 스크린에 표시할 수 있다. 이와 달리, 센서의 신호를 외부장치에 전송하여, 외부장치가 오차 메시지를 리더 어셈블리 또는 PDA나 휴대전화와 같은 제3 장치로 중계할 수 있다. 이러한 동작은 환자가 수신할 수 있는 음향, 화상 또는 단문 메시지 형태로 메시지를 환자에게 전송할 수 있다. 일부 실시예에서, 외부 서버가 수정된 교정 변수를 판독기 어셈블리에 전송하여 개시한 오차를 보정할 수 있다.
- [0223] 또 다른 실시예에 따르면, 예컨대 프로토콜을 결정하기 위해, 본 명세서에 개시한 식별자 검출기가 식별자를 검출한 후에, 센서에서 전송된 신호가 센서 신호에 예측되는 값과 합치하지 않으면, 외부장치는 지정된 조치를 취하도록, 각각의 카트리지가 바코드와 검출 신호에 기초하여 사전 프로그램된 경고를 판독기 어셈블리의 예컨대 LCD 표시장치나 휴대용 장치에 전송할 수 있다. 오차 경고, 이들이 나타내는 문제, 그리고 수행해야 할 조치의 예는 아래와 같으며, 이들 예는 비한정적인 것이다.

표 6

오차 코드	기호	문제	조치
Er1	온도계	범위의 온도	10℃<온도<35℃에서 대기
Er2	혈액 방울	너무 작은 혈액 표본	제1 표본의 15분에 검출되면, 혈액을 추가, 신규 카트리지 사용
Er3	전지	전력중단	전원공급이 재개될 때까지 시험 시작 금지
Er4	바코드 기호	카트리지 만료	만료되지 않은 카트리지로 시험 실행
Er5	유체소자 통과 라인	기사용된 카트리지	신규 카트리지에서 시험 실행
Er6	전화 수화기	무선 전화 영역 밖	서비스 영역 외에서는 시험 시작 금지
Er7	박스 통과 라인	판독기 기능불량	Theranos(출원인)에 연락
Er8	표지에 "C"가 있는 용기	교정 미실행	교정 표준 실행한 후 시험 실행

- [0225] 식별자 검출기가 프로토콜을 결정하기 위해 식별자를 검출하고, 감지 신호가 검출된 후, 환자 고지가 완료되거나 교정 변수가 업데이트되면, 유체소자 교정이 수행되고 후속하여 적절한 측정이 이루어질 수 있다.
- [0226] 본 명세서에 기재한 교정 동작이 있더라도, 생성된 피분석물 농도 값은 여전히 오차를 가질 수 있다. 예컨대, 실제 피분석물 농도는 예측 범위에서 완전히 벗어날 수 있고, 이 경우 사용되는 교정 변수가 부정확할 수 있다.

가능성이 적거나, 불가능하거나, 특정한 환자를 위한 종래의 데이터와 불일치하는 값은 플래그 처리되고 소프트웨어 재검토 대상이 될 수 있다. 의심스러운 정밀도를 갖는 값들은 환자의 의사와 같은 적절한 결정권자에게 전송할 수 있다.

- [0227] 참조 치료지수(TI)의 개념과 어떻게 연산되는가가 도 33과 도 34에 도시된다. TI는 다수의 측정된 변수의 회귀 분석을 통해 연산되며, 이들 변수는 해당 약물의 혈액 농도, 그 메타볼라이트, 환자가 소비하는 약물에 의해 농도가 변하는 혈액 내의 다른 피분석물과 바이오마커(예컨대, 혈압, 호흡수, 체온, 맥박 등), 그리고 질병의 경과를 나타내는 임상적 변수(예컨대, 협심증, 발작, 경색 등)를 포함한다. 통상, 다수의 치료 환자 및 상응하는 억제(내원 또는 위약 치료)를 위해 다수의 직렬 측정이 수행되곤 한다. 다른 측정된 변수는 입력 변수(IP)일 수 있다.
- [0228] 회귀 분석과 TI 연산을 위해, 키, 체중, 인종, 성, 가족 이력 등과 같은 피검자에 관련된 세부사항을 포함하는 다수의 피검자의 데이터와 그들 각각의 출력/입력 변수는 데이터베이스에 집중된다. 각각의 후보 출력 변수(OP)(예컨대 발작, 경색, 협심증, 사망 등)는 입력 변수에 대한 복수의 회귀 분석 대상이 될 것이다.
- [0229] 각각의 후보 OP 대 모든 가용 IP에 대해 복수의 회귀분석이 수행된다. 데이터베이스 열은 각각의 IP, 각각의 IP<sup>2</sup> 및 모든 교차항(IP<sub>i</sub>\*IP<sub>j</sub>)을 사용하여 구성된다. 아래의 식을 이용하여 분석을 수행한다.
- [0230] 
$$OP_i = (a*IP_1 + b*IP_2 + \dots + n*IP_n) + (aa*IP_1^2 + bb*IP_2^2 + \dots + nn*IP_n^2) + (aaa*IP_1*IP_2 + bbb*IP_1*IP_3 + \dots + unn*IP_{n-1}*IP_n)$$
- [0231] 위의 식에서, a...n, aa...nn 및 aaa...nnn은 임의의 상수이다.
- [0232] 다중 회귀분석은 수학적 최적의 합치를 확립하고 어떤 IPs가 포함해야 할 강한 후보인지 나타낸다. 약하게 상관된 IPs를 버리고, 각각의 후보 OP가 남은 IPs에 최적의 관계를 가질 때까지 분석을 반복한다. 그에 따라, 치료지수는 수학적 6의 형태를 갖게 된다.
- [0233] [수학적 6]
- [0234] 
$$TI = a*IP + cc*IP^3 + nnn*IP^3*IP^5 + \dots$$
- [0235] 도 34는 치료지수를 결정하기 위한 TI의 연산과 TI 개념의 사용을 보여준다. (치료지수는 또한 항목 효능 지수로 나타낸다.) 도 34에 도시한 예는 변수 A, B 및 C로 표현하는 3가지 생체화학적 피분석물이 나타내는 질환 상태(예컨대 아테롬성 동맥 경화증)의 성공적인 약물 요법의 시간 과정을 나타낸다. 질환은 0일에 시작하여 (예컨대 스타틴으로) 치료한다.
- [0236] 변수 A, B, C는 본 명세서에 기재한 이동성 시스템을 사용하여 매일 측정한다. 처음에, "이상 레벨"에 대해, 변수 A(예컨대 LDL 콜레스테롤)는 높이고, 변수 B(예컨대 HLD 콜레스테롤)는 낮추며, 변수 C(예컨대, 간 손상의 지시자인 알라민 아미노트랜스페라아제)는 정상으로 둔다. 모든 변수 A, B, C는 각각의 이상적인 레벨로 정규화되어 제출된다. 치료가 진행함에 따라, 약물은 A와 B의 레벨이 서로 다른 비율로 정상 값으로 접근하게 한다. 피분석물 C는 정상을 유지하면서 약물이 간 손상을 일으키지 않음을 가리킨다. 환자에 대해 결과의 상대적인 위험은 최초에는 몰랐던 TI로 표시한다. 전술한 바와 같이, TI는 환자의 생리학적 기능(예컨대 혈압)이나 환자 기록상의 미리 확인한 인자를 반영하는 결과 변수를 대신하며, 환자의 상태의 개선을 나타낸다. 변수 TI는 변수 A와 B에 의해 영향을 받는 것으로 추측된다. 어떤 경우에는, 연구를 시작할 때, 관계를 결정하게 된다.
- [0237] 모니터링 시스템으로부터 데이터(장치 입력) 및 환자 입력은 전술한 바와 같이 TI의 다중 회귀 및 측정값 A, B 및 C에 의해 분석된다. 도시한 예에서, 그들 데이터는 파라미터 TI을 파라미터 A, B, C, 이들의 제곱 및 페어와 이스 크로스 항(pair wise cross term)(A\*B 등)의 함수로서 피팅하는 다중 회귀 분석을 사용하여 분석된다. 도 35에 도시한 바와 같이, 도 34에서 도시한 모의 값에 대해 우수한 피피팅은 모든 파라미터가 포함될 때에 얻어진다(R<sup>2</sup> = 0.99). A 및 A\*B만을 남기고 모든 파라미터가 제거될 수 있다는 것은 피팅을 조사함으로써 명백해진다. 이렇게 될 경우, 피팅은 여전히 매우 양호하다(R<sup>2</sup> = 0.95).
- [0238] 다중 회귀 유도 함수가 제1 후보군 TI 데이터를 생성한 기본 함수와 동일하지 않지만, 필요한 경우, 임상적 검증 전에 측정된 파라미터(통상의 보다 적음)로부터 TI의 추정치를 잘 계산할 수 있다. TI의 적절한 한계값 또는 최적 TI는 TIref(또는 "조치 한계값(action threshold values)")으로 불린다. 이어서, 전문가적 검토가 특정 환자 또는 환자 부류에 대해 최적의 치료 인덱스를 결정할 수 있다. 계산된 TI이 프리셋 TIref를 초과하는 경우, 적절한 조치가 취해질 수 있다. 적절한 조치는 의사에게 경보를 알리고, 치료 등을 중지하는 것일 수 있다. 이해할 수 있는 바와 같이, 환자에 대한 적절한 TIref가 개별 환자에 대한 건강 관리 제공자의 판단에 기



초하여 결정될 것이다. TI의 형태는 임상 연구 및/또는 기존의 임상 정보로부터 얻어지는 데이터 세트의 전문가 적 분석을 이용하여 1회의 연습으로서 얻어진다.

- [0239] TIref가 확인되면, 이 파라미터를 도 36에 도시한 바와 같이 이용한다. 약물 측정, 피분석물 및 생체 마커의 농도를 측정하고, 유체소자 및 관독기 장치를 사용하여 데이터베이스와 양방향 통신을 수행하는 방법은 본 명세서 상세하게 설명되어 있다. 다양한 측정 및 계산된 파라미터의 시간적 추이가 도 36에 도시되어 있다. CBX Dose로 나타는 곡선은 정기적으로 취해지는 약물의 시간적 추이를 나타낸다. 그래프로 나타낸 값은 측정에 대해 "이상적"인 것으로 간주되는 것에 대해 정규화된다. 예를 들면, CBX의 예상된 이상적인 혈액 농도가 100ng/ml이고, 측정된 혈액 농도가 100ng/ml인 경우, 파라미터 값은 CBX에 대해 1이다(오프셋 없음). 마찬가지로, 약물의 농도 및 질병의 상태에 따라 달라지는 CXB의 농도, CBX의 대사물질, Tx\_M 및 PGI-M의 생체 마커 또한 그 이상적인 값에 정규화되고 도표화된다. 약물, 분석 물질 및 생체 마커의 농도는 모두 본 명세서에서 설명한 시스템을 사용하여 측정될 수 있다. 전술한 바와 같이, 특정 환자에 대한 TIref가 편평한 직선으로서 도 36에 도시되어 있다. 수학적 6의 파라미터 값(a...n, aa...nn, aaa...nnn) 및 측정된 입력 파라미터(IP), 환자에 대한 현재 TI가 계산된다. 계산된 TI가 TIref값을 초과하게 되면, 경보가 발생할 수 있다. 그 경보는 적절한 조치를 취할 수 있는 환자의 건강 관리 제공자를 대상으로 할 수 있다. 적절한 조치는 다른 임상적 징후에 대해 환자를 면밀히 관찰하고 및/또는 환자가 복용하는 투여량 및 약물을 변경하는 것일 수 있다.
- [0240] 도 36 및 도 37에서는 계산된 TI가 TIref를 초과하는 경우, 사전 조치가 ADR을 어떻게 필수 있는 가에 대한 개념을 도시하고 있다. 도 36에서, 환자의 TI는 약 15일 정도에 TIref를 초과하였다. 환자는 면밀히 관찰되었으며, TI 값은 30일 후에는 계속 증가하였으며, 의사가 개입하여 투여량을 감소시켰다. 이러한 조치는 환자에 대한 TI를 떨어뜨리기 시작하였으며, 결과적으로 약 60일 정도에 허용 가능한 수준으로 낮아졌다.
- [0241] 환자의 관리에 수반되는 하나 이상의 사람 또는 집단에게는 계산된 TI가 TIref를 초과하여 적절한 조치를 취해야 하는 경우에 경보가 알려질 수 있다. 추가로, 경향을 식별하여, TI가 특정값에 도달하기 전에 적절한 조치가 취해질 수 있다.
- [0242] 몇몇 실시예에서, 수많은 상이한 피분석물이 측정되어, TI를 계산하는 동안에 입력 파라미터 IP로서 해석될 수 있다. 이용될 수 있는 그러한 분석 물질은 본 명세서에 기재되어 있다. 추가로, 질병 영역에 따라서도 확장 또는 수정될 수 있다. 특정 질병 및 약물 치료, 예를 들면 암, 전염성 질병 및 NSAIDS에 대한 환자와 관련한 파라미터의 적절한 리스트가 본 명세서에 기재되어 있다.
- [0243] 본 발명의 다른 양태에서, TI는 환자의 생물학적 표본으로부터 얻어진 정보, 약물과 관련이 없는 환자의 정보, 장치 입력을 사용하여 계산될 수 있다. 예를 들면, 활동중 세팅(ambulatory setting)에서, 약물의 농도, 대사물질, 기타 생물학적 마커의 농도에 관한 정보가 본 명세서에 기재한 바와 같이 검출될 수 있다. 환자는 또한 수많은 약물과 관련이 없는 개인 파라미터를 입력할 수 있다. 이러한 "환자 입력"은 환자의 키, 체중, 성별, 1일 운동 상태, 음식 섭취 등과 같은 환자 개인 정보에 관한 것일 수 있다. 환자 입력은 또한 환자의 건강 관리 제공자에 의해서도 제공될 수 있다. 환자 입력 파라미터 및 입력 수단의 예가 도 38에 도시되어 있다.
- [0244] 몇몇 실시예에서, 장치 입력 및 환자 입력이 TI를 계산하는 데에 사용될 수 있다. 환자에 대한 기준 TI는 데이터베이스 내에 보관된 데이터의 소급 분석을 사용하여 이미 알고 있을 수 있다. 다중 회귀 분석을 사용하여 TI를 공식화할 때에, 수학적 6에 나타낸 바와 같은 파라미터가 사용된다. 이어서, 동일한 파라미터가 TI를 계산하는 데에 장치 입력 및 환자 입력과 함께 사용된다. TI를 TIref와 비교함으로써, 치료의 효능을 결정할 수 있다. TI이 TIref의 미리 정해진 영역 내에 포함되는 경우, 그 치료는 효율적인 것으로 간주된다. 그 범위보다 낮은 값은 치료가 비효율적이라는 것을 나타내며, 보다 높은 값은 바람직하지 못하여 역효과를 유발할 수 있는 것으로 간주된다.
- [0245] 다른 예에서는 빈번히 측정하기에는 곤란하여 치료의 효능을 정량화하기가 어려운 질병에서 치료의 효능을 연구하기 위한 본 발명의 실시예를 나타내고 있다. 일례에서는 자폐증을 갖는 어린이에게서의 약물 치료의 효능을 결정한다. 빈번한 표본 채취 및 이에 수반한 실험적 분석은 어린이의 경우에는 불가능하다. 특정 금속의 혈액 내 농도에서의 이상이 자폐증에 관련이 있다. 따라서, 자폐증 어린이에게서 예를 들면 아연과 같은 특정 금속의 혈액 내 농도를 추적하면, 치료의 효능을 명백히 할 수 있다. 그러나, 치료로 인한 말하자면 아연의 낮아진 농도가 그 치료가 잘 되고 있음을 의하는 것은 아니라고 보고된바 있다. 그것이 지표이기는 하지만 치료 효능을 결정하기 위한 명백한 대행자(surrogate)는 아니다. TI를 계산하고 그것을 기준 레벨과 비교함으로써 효능을 보다 양호하게 나타낼 수 있다. 이는 자폐증 어린이에게서의 적절한 각종 마커의 농도 및 약물 개입으로 인한 변화를 시뮬레이션함으로써 도 39에 예시되어 있다.

[0246] 프로그램은 독성 금속, 금속에 대한 대항자 마커(메탈로티오네인 등), 및 기타 생화학적 마커에 대한 시간의 경과에 따른 대상물 및 대응하는 대조군의 모니터링을 수반한다. 대상물은 자폐증의 경향이 있거나 자폐증으로 고통받는 사람이며, 대조군은 상황이 대응하는 사람들이다. 상황이 대응하는 대조군이 존재할 필요는 없다. 그 시나리오는 연구 중에 상당한 "사건"이 발생하는 것으로 가정한다. 사건은 다소 위험한 환경으로 이동이거나 치료의 개시일 수 있다. 대상물은 본 명세서에 기재한 활동 시스템(ambulatory system)을 이용하여 다수의 파라미터(장치 입력)에 대해 빈번히 모니터링될 수 있다. 활동 시스템에서 결정할 수 없는 추가적인 실험적 분석이 실험실 분석을 이용하여 낮은 빈도로 수행될 수 있다. 환자 정보, 지역적 환경, 약물 사용, 음식물 등과 같은 추가적인 정보가 입력될 수 있다(환자 입력). 이 시나리오에서 특히 중요한 사항은 납, 수은 등에 대한 노출과 같은 정보이다.

[0247] 도 39에 도시한 시간 추이는 33일째의 사건(치료의 개시)을 관찰하고 있다. CP 및 MT에서 비정상적 수준을 나타내는 대상물은 정상적인 마커 수준으로 점진적으로 되돌아가고 있다. TI은 모든 정보에 기초한 대상물의 위험 또는 안전 수준을 포착한다. 이 연구는 TI를 결정하기 위한 최선의 입력을 정할 것이다.

[0248] 전술한 바와 같이, TI는 약물 치료의 효능을 결정하는 데에 사용될 수 있다. 유사한 기법이 또한 임상 시험 중에 약물의 효능을 결정하는 데에도 역시 적합하다. 추가로, 이러한 기법은 주어진 치료 요법에 잘 반응하거나 그렇지 않는 환자들의 하위 집단을 구분하는 데에 이용될 수 있다. 보다 잘 응하는 집단과 그렇지 않은 집단을 분리하는 능력은 매우 가치 있는 도구이다. TI를 사용한다는 개념은 치료 요법 중에 사용될 수 있을 뿐만 아니라, 예를 들면 전립선 특정 마커의 완전한 검사 후에 환자에게 생체 검사가 필요한지 여부를 결정하는 진단 테스트를 수행하는 동안에도 이용될 수 있다.

**표 4**

피분석물의 예	
간	LDH, (LD5), (ALT), 아르기나아제 1(간), 알파-페토프로테인 (AFP), 알칼리 포스파타아제, 알라닌 아미노트랜스퍼라아제, 락트산 데히드로게나아제( 또는 젓산탈수소화 효소), 빌리루빈
신장	TNFa 수용체, 크리스타틴 C, 리포칼린-타입 소변 프로스타글란딘 D, 신타아제(LPGDS), 간세포 성장 인자 수용체, 폴리스티린 2, 폴리스티린 1, 피브로스티틴, 우(유)로모둘린, 알라닌, 아미노펩티다아제, N-아세틸-B-D-글루코사미니다아제, 알부민, 레티놀-결합 단백질(RBP)
심장	트로포닌 I(TnI), 트로포닌 T(TnT), CK, CKMB, 미요글로빈, 지방산 결합 단백질(FABP), CRP, D-이량체, S-100 단백질, BNP, NT-proBNP, PAPP-A, 골수세포형 과산화효소(MPO), 글리코겐 포스포릴라아제 이소엔자임(동질효소) BB(GPBB), 트롬빈 활성 섬유소 용해 억제제 TAFT, 허혈 변형 알부민 IMA, 카디오프로핀-1, MLC-I(미오신 경쇄)
췌장	아밀라아제, PAP-1, REG
근육조직	미오스타틴
혈액	에리트르포에틴(EPO)
골	골질 형 I 콜라겐의 가교된 N-텔로펩타이드 (NTx), 골(골질) 콜라겐의 카르복시 터미널 가교결합 텔로펩타이드, 리실-피리디놀린(테옥시피리디놀린), 피리디놀린, 타르타르산염 저항 산성 포스파타아제 TRAP, 프로콜라겐 타입 I C 프로펩타이드, 프로콜라겐 타입 I N 프로펩타이드, 오스테오칼신(골단백 BGP), 알칼리(알칼리) 포스파타아제, 카텝신 K, COMP(연골 올리고머 매트릭스 단백질), 오스테오크린, 오스테오프로테게린 (OPG), RANKL, sRANK, TRAP 5 (TRACP 5), 골아세포 특이 인자 1 OSF-1(플레이오토로핀), 용해성 세포 접착 분자 (SCAMs), sTfR, sCD4, sCD8, sCD44, 및 골아세포 특이 인자 2 (OSF-2, 페리오스틴)

암	PSA(전립선 특이 인자), 크레아티닌, 전립선산성인산효소, PSA 복합체, 전립선 특이 유전자-i, CA 12-5, 암배항원 CEA, 알파 페토 단백질 AFP, hCG(인간 융모성 고나도트로핀), 인히빈, CAA Ovarian(난소) C1824, CA 27.29, CA 15-3, CAA Breast(유방) C1924, Her-2, 췌장, CA 19-9, 암배아항원, CAA 췌장, 뉴런 특이 에놀라아제, Angiostatin(안지오스타틴) DcR3 (용해성 디코이 수용체 3), 엔도스타틴, Ep-CAM(MK-1), 유리 면역글로블린 경쇄 카파, 유리 면역글로블린 경쇄 람다, 헤르스타틴, 크로모그라닌 A, 아드레노메둘린, 인테그린, 상피 성장인자 수용체 EGF 수용체, 상피 성장 인자 수용체 EGF 수용체-타이로신 키나제, 프로-아드레노메둘린N-터미널 20 펩타이드, 혈관내피성장인자 VEGF, 혈관내피성장인자 VEGF 수용체, 줄기 세포 인자 수용체, c-kit, KDR, Flt-1, KDR, AML, 미드킨
전염병	바이러스 감염, 균혈증, 패혈증, PIVIN 엘라스타아제, PMN 엘라타제/알파-PI 복합체, 계면활성 단백질 D(SP-D), HBVc 항체, HBVs 항체, 항 HBVc, 항 HIV, T-억제 세포 항원, T-세포 항원 비, 보조 T 세포 항원, 항 HCV, 발열물질, p24 항원, 무라밀-디펩타이드
당뇨	C-펩타이드, 헤모글로빈 A1c, 글리케이트드 알부민, 증가된 당화 최종산물 AGEs, 1,5-안하이드로글루시톨, 위장 억제 폴리펩타이드 GIP, 글루코오스, 헤모글로빈, ANGPTL3과 4
염증	류머티스 인자(RF), 항핵항체(ANA), C 반응성 단백질(CRP), 클라라 세포 단백질(유테로글로빈)
알레르기 자폐증	T-IgE, S-IgE 세룰로플라스민, 메탈로티오네인, Zinc (아연), Copper (구리), B6, B12, 글루타티온, 알칼리 포스파타아제, 및 아포-알칼리 포스파타아제의 활성화
응고장애	b-트롬보글로블린, 혈소판 인자 4, Von 빌러브란트 인자
COX 억제제	TxB2(Cox-1), 6-keto(케토)-PGF-1-알파(Cox 2), 11-디하이드로-TxB-1a(Cox-1)

표 5

노인병	뉴런 특이 에놀라아제, GFAP, S100B
영양상태	프리알부민, 알부민, 레티놀-결합 단백질(RBP), 트랜스페린, 아실화 촉진 단백질(ASP), 아디포넥틴, (아구티 관련 단백질) AgrP, 안지오포이테틴 유사 단백질 4(ANGPTL4, FIAP), C-펩타이드, AFABP(지방세포 지방산 결합 단백질, FABP4), 아실화 촉진 단백질(ASP), EFABP(상피 지방산 결합 단백질, FABP5), 글리센틴, 글루카곤, 글루카곤 유사 펩타이드-1, 글루카곤-유사 펩타이드-2, 그렐린, 인슐린, 렙틴, 렙틴 수용체, PYY, RELMs, 레시틴, sTiR(용해성 트랜스퍼린 수용체)
지방질 대사	아포-리포단백질(복수), 아포-A1, 아포-B, 아포-C-CII, 아포-D 및 아포-E
응고상태	인자 I: 피브리노겐, 인자 II: 프로트롬빈, 인자 III: 조직 인자, 인자 IV: 칼슘, 인자 V: 프로악셀레린, 인자 VI, 인자 VII: 프로콘버틴, 인자 VIII: 항용혈성 인자, 인자 IX: 크리스마스 인자, 인자 X: 스튜어트-프라우 인자, 인자 XI: 혈장 트롬보플라스틴 전구물질, 인자 XII: 하계만 인자, 인자 XIII: 섬유소안정 인자, 프리칼리크라인, 고분자량 키니노젠, 단백질 C, 단백질 S, D-2량체, 조직 플라스미노겐 활성화제, 플라스미노젠, a2-안티플라스민, 플라스미노겐 활성화제 억제제 1(PAI 1)
단일세포 항체	EGFR, ErbB2, IGF1R
타이로신 키나제 억제제	Abl, Kit, PDGFR, Src, ErbB2, ErbB 4, EGFR, EphB, VEGFR1-4, PDGFRb, Flt3, FGFR, PKC, Met, Tie2, RAP, TrkA; VEGF
세린/트레오닌 키나제 억제제	AKT, Aurora A/B/B, CDK, CDK (pan), CDKI-2, VEGFR2, PDGFRb, CDK4/6, MEK1-2, mTOR, PKC-beta
GPCR 타깃	히스타민 수용체, 세로틴 수용체, 안지오텐신 수용체, 아드레노수용체, 무스카린 아세틸콜린 수용체, GnRH 수용체, 도파민 수용체, 프로스타글란딘 수용체, ADP 수용체
기타	테오필린, CRP, CKMB, PSA, 미오글로빈, CA125, 프로게스테론, TxB2, 6-케토-PGF-1-알파, 테오필린, 에스트라디올, 황체화 호르몬, 고민감성 CRP, 트리글리세이드, 트립타아제, 저밀도 리포 단백질 콜레스테롤, 고밀도 리포 단백질 콜레스테롤, 콜레스테롤, IGF1R, 렙틴, 렙틴 수용체, 프로칼시토닌, Brain S100 단백질, Substance P (P 물질) 및 8-Iso-PGF-2a

[0250]

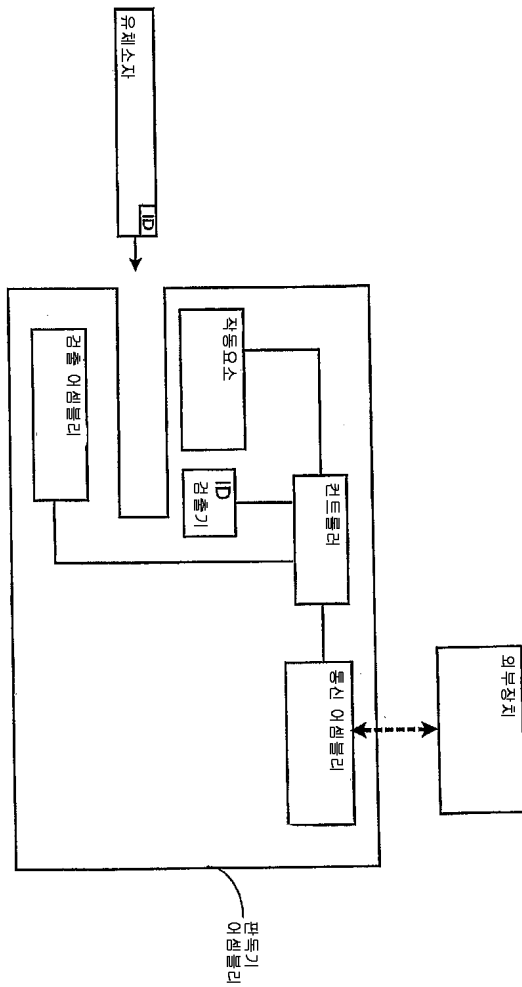
**부호의 설명**

[0251]

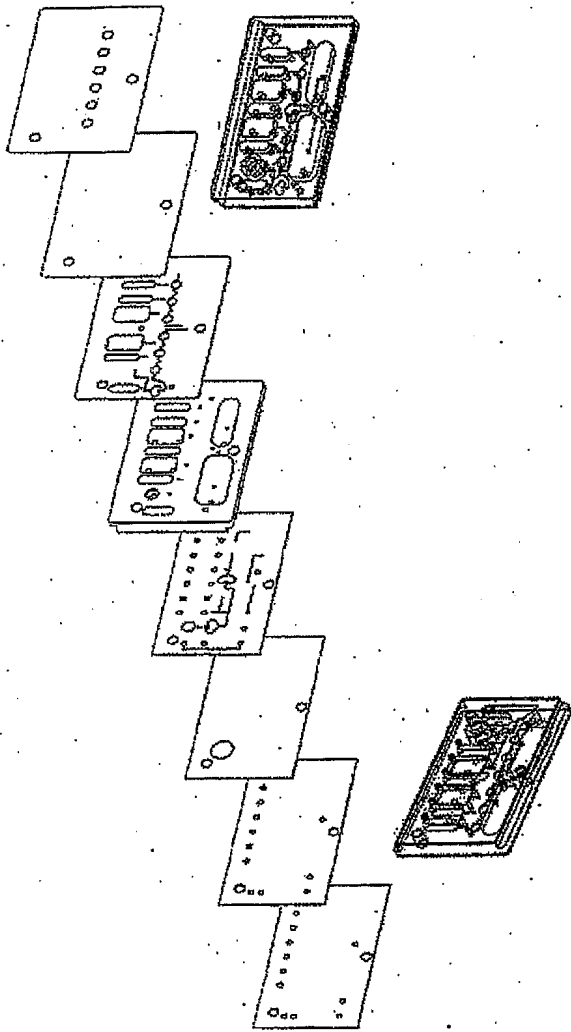
- 2 : 유체소자
- 4 : 표본 수집 유닛
- 6 : 반응 자리
- 8 : 폐액 챔버
- 10 : 시약 챔버

**도면**

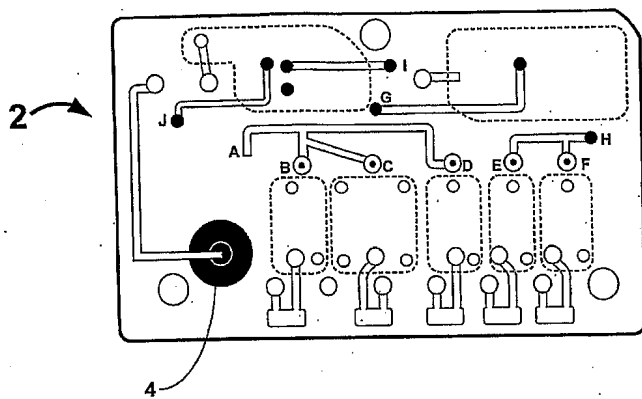
**도면1**



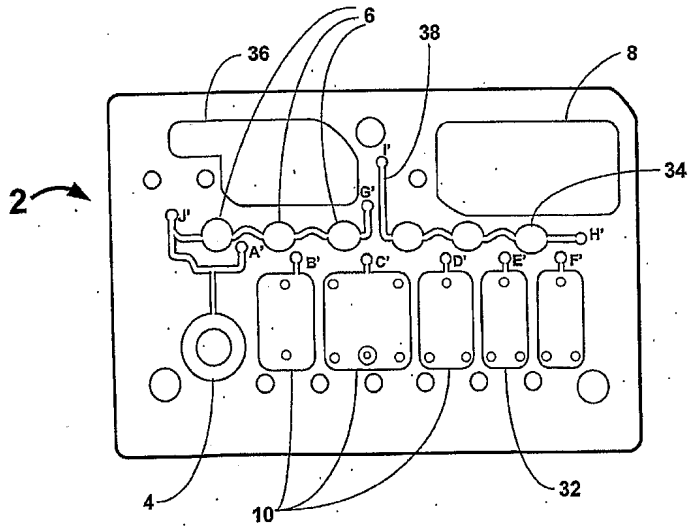
도면2



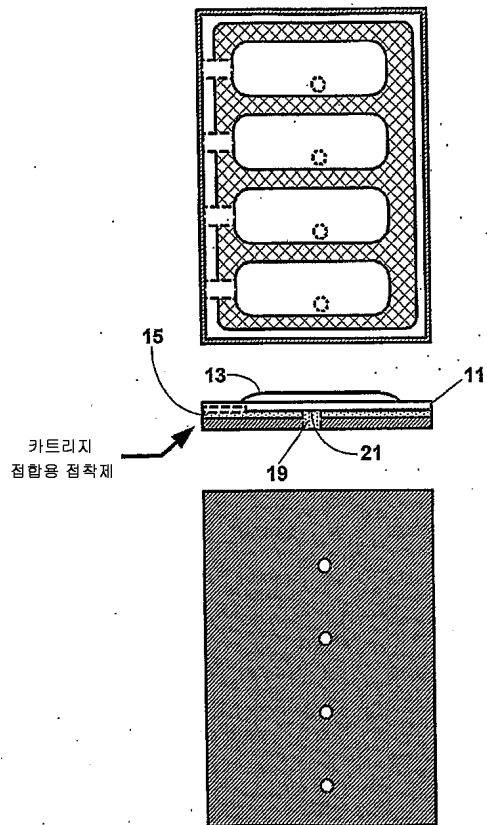
도면3



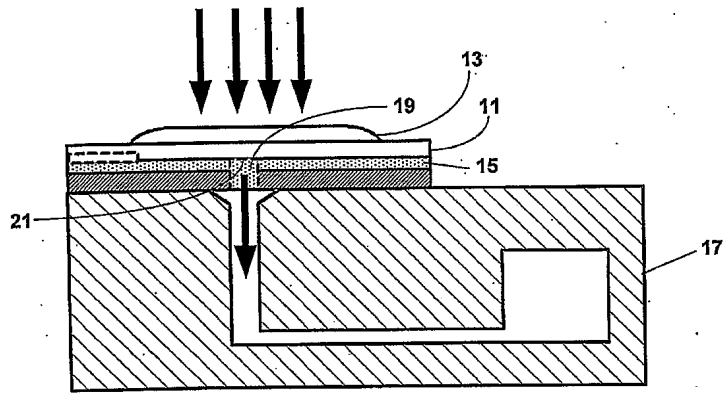
도면4



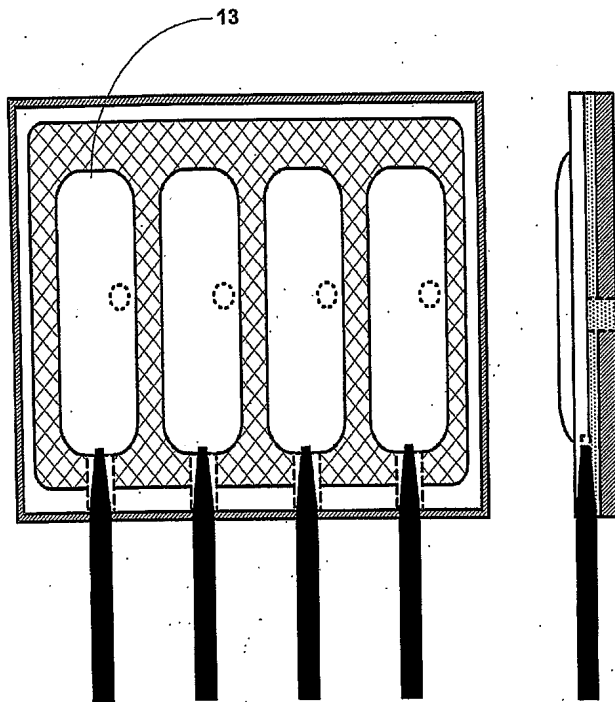
도면5



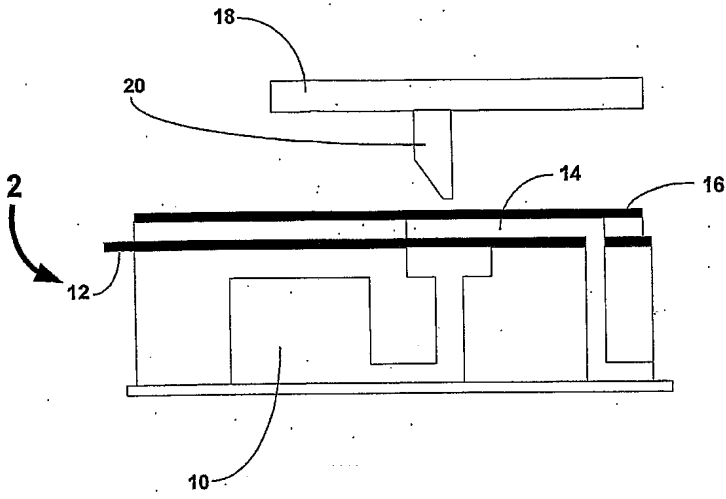
도면6



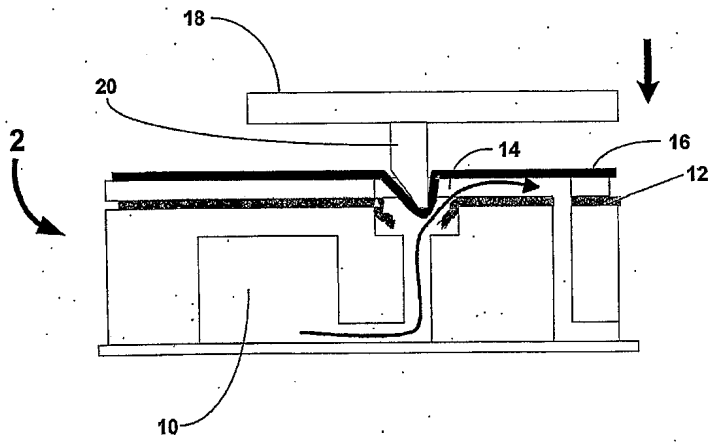
도면7



도면8

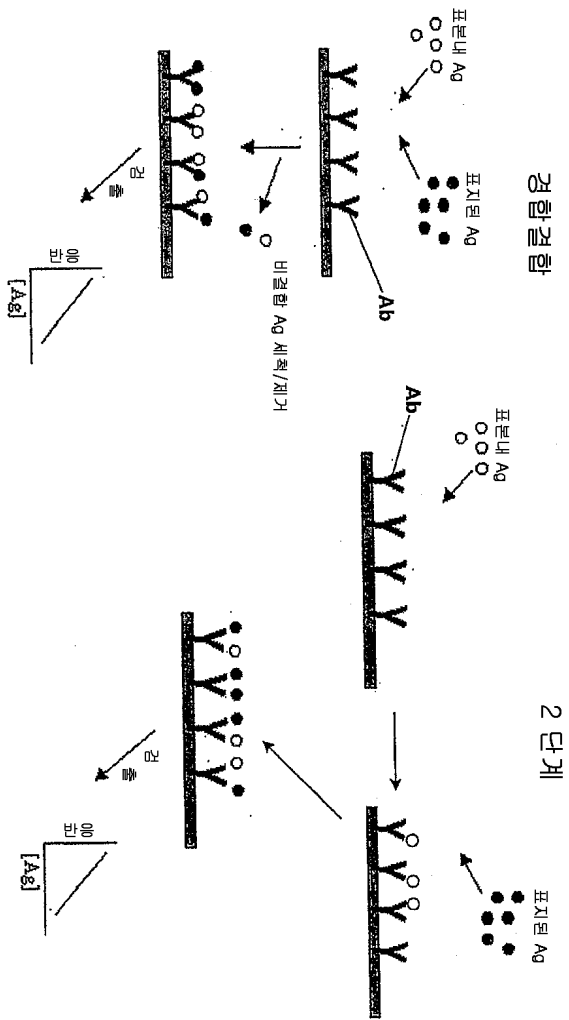


도면9

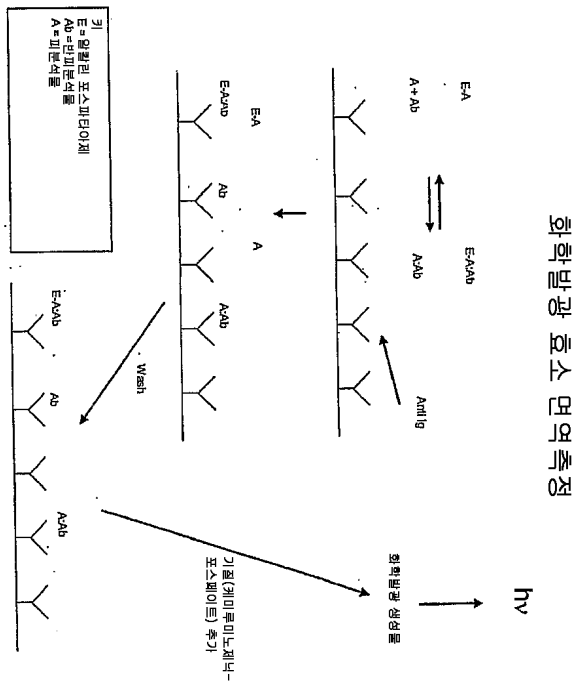




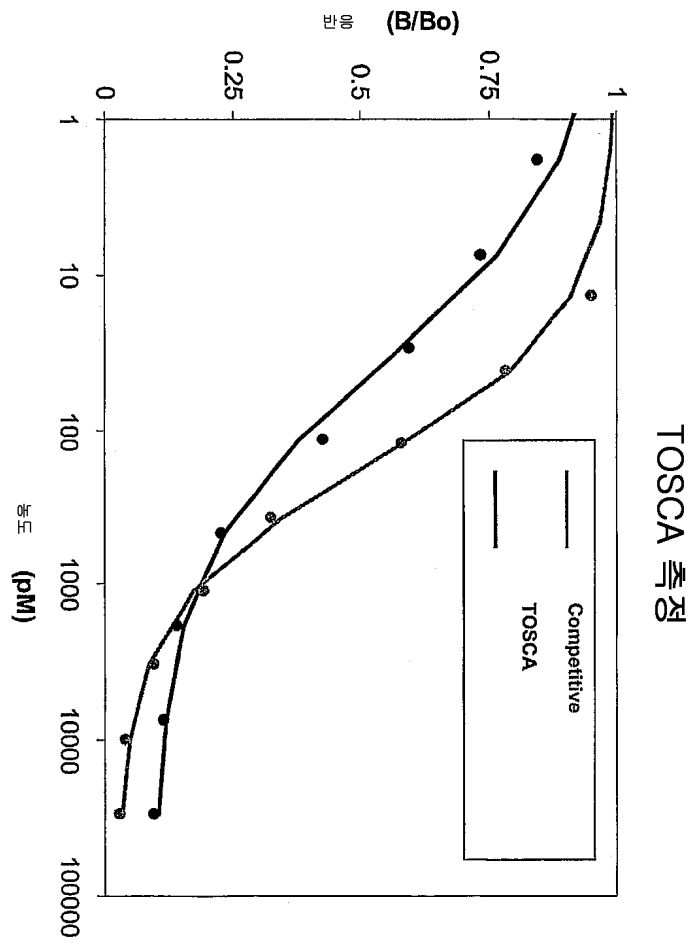
도면10



도면11

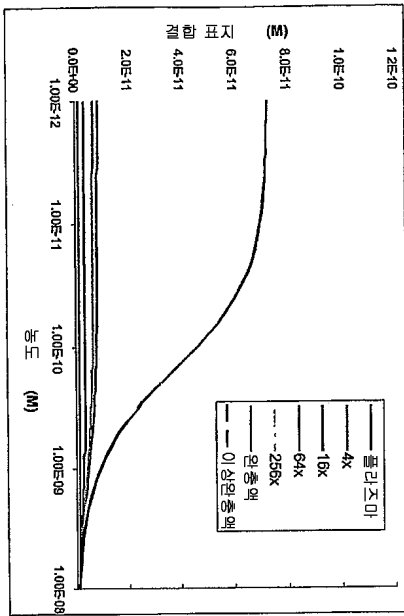


도면12



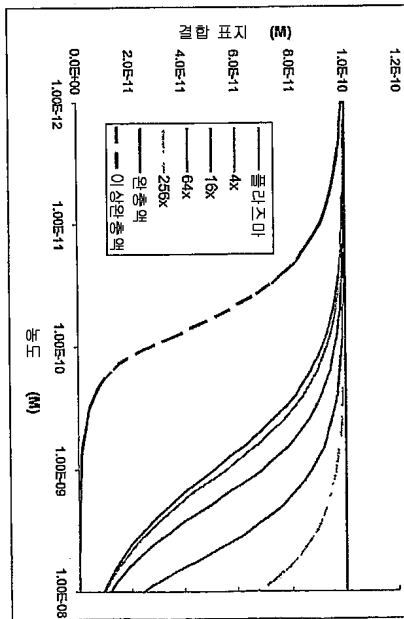
도면13

경합결합

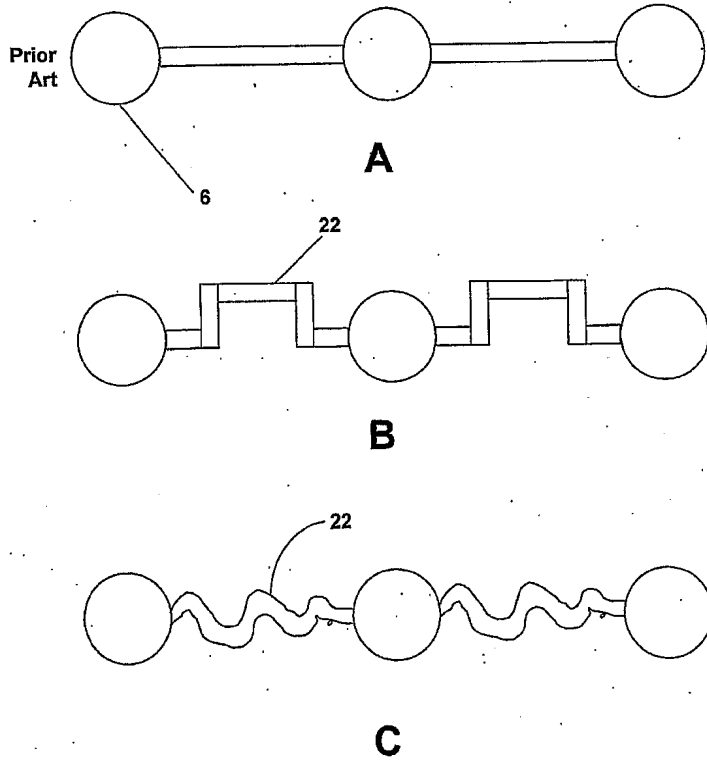


플리즈마 효과

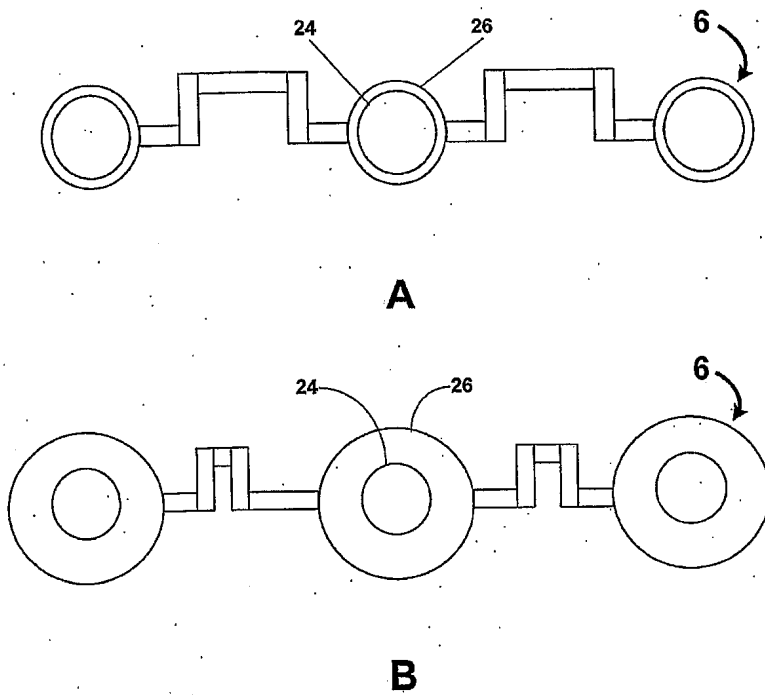
2 단계



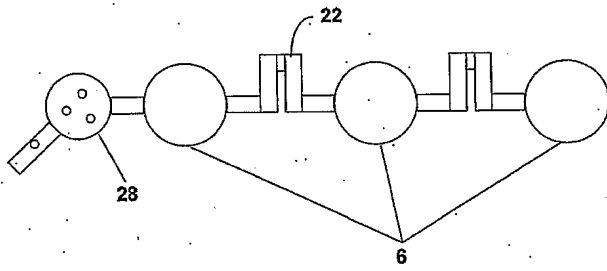
도면14



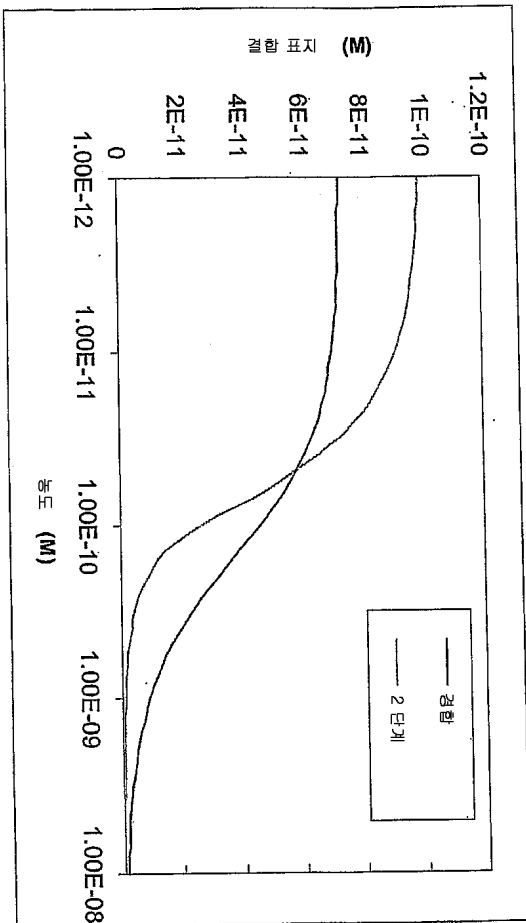
도면15



도면16

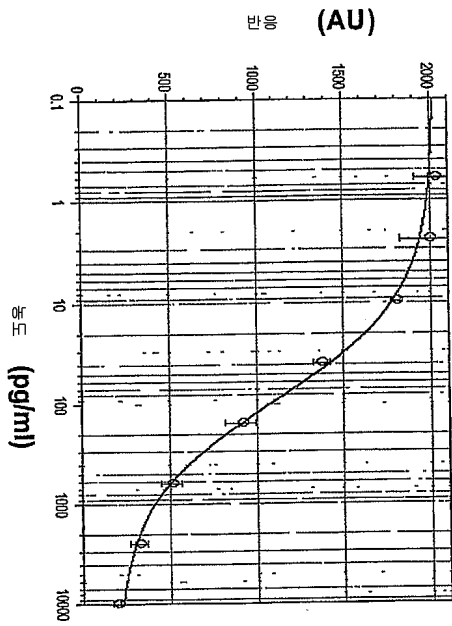


도면17

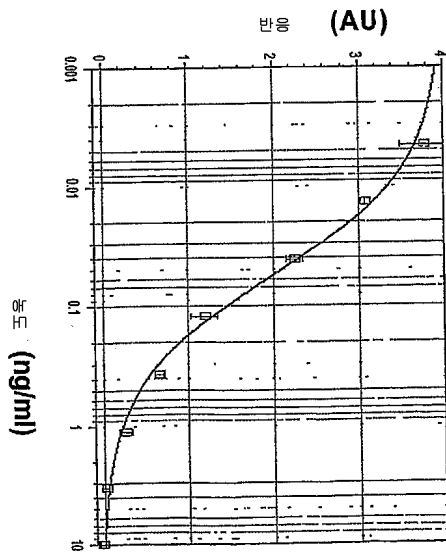


민감도 향상  
2 단계 측정

도면18

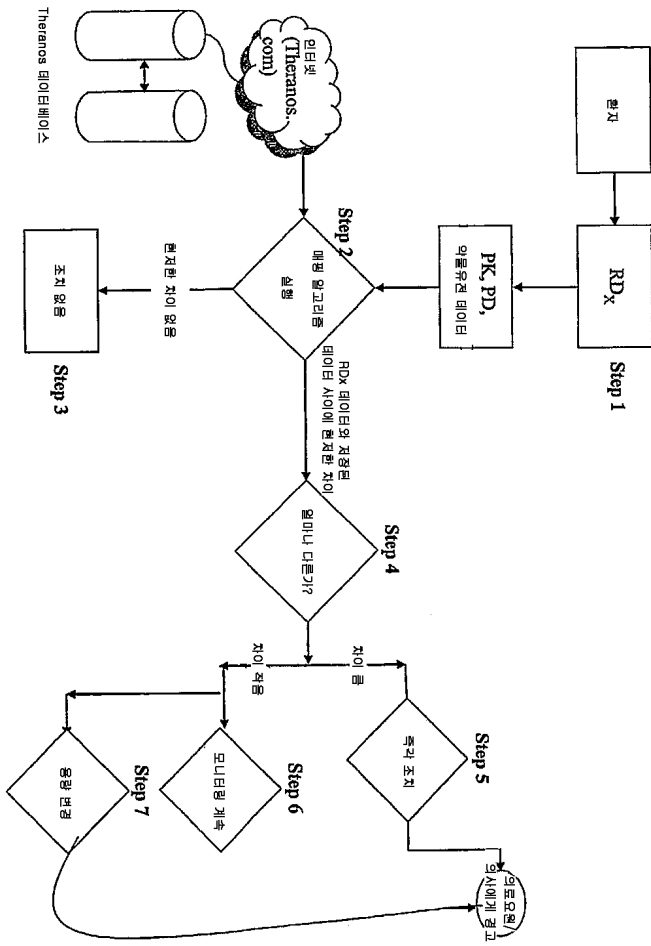


표준스타티시이클로민 대사물질



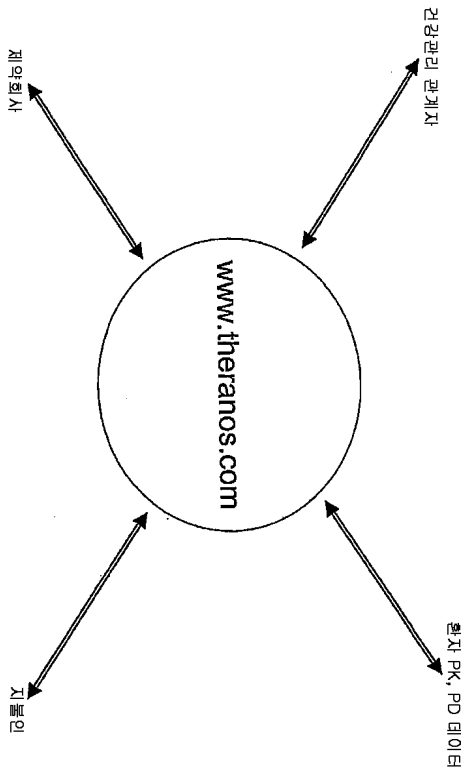
트롬복산 대사물질

도면19

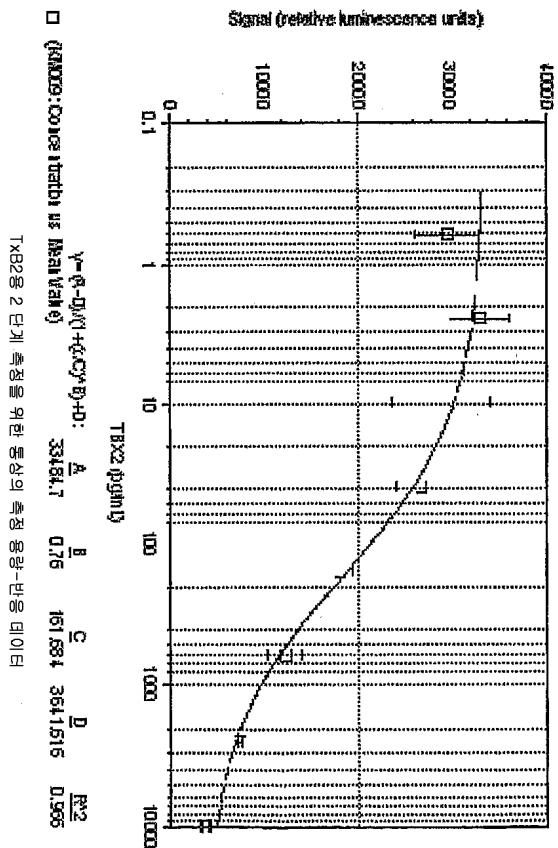




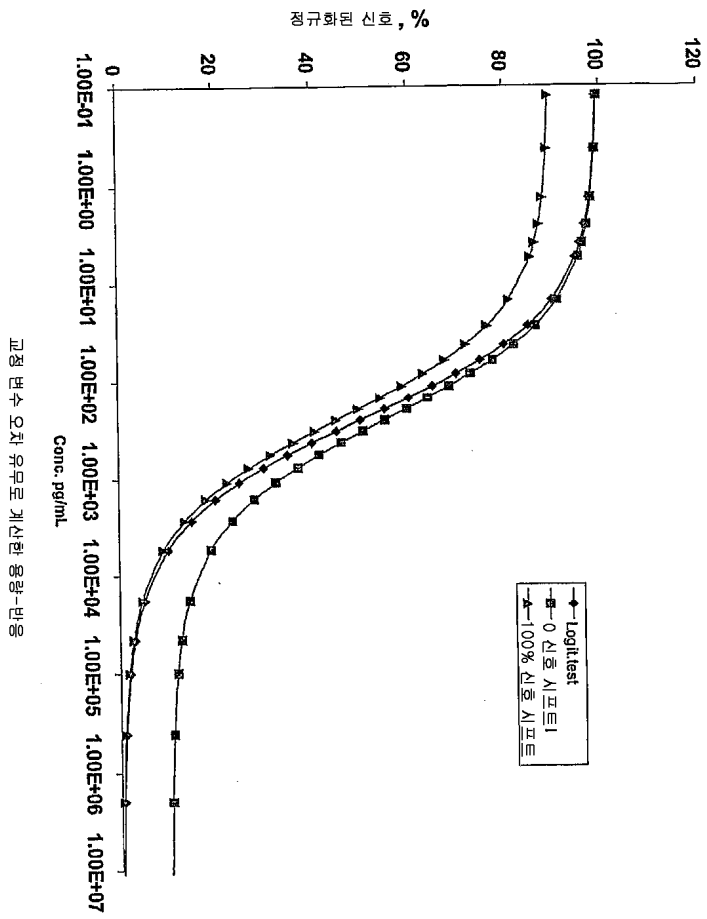
도면20



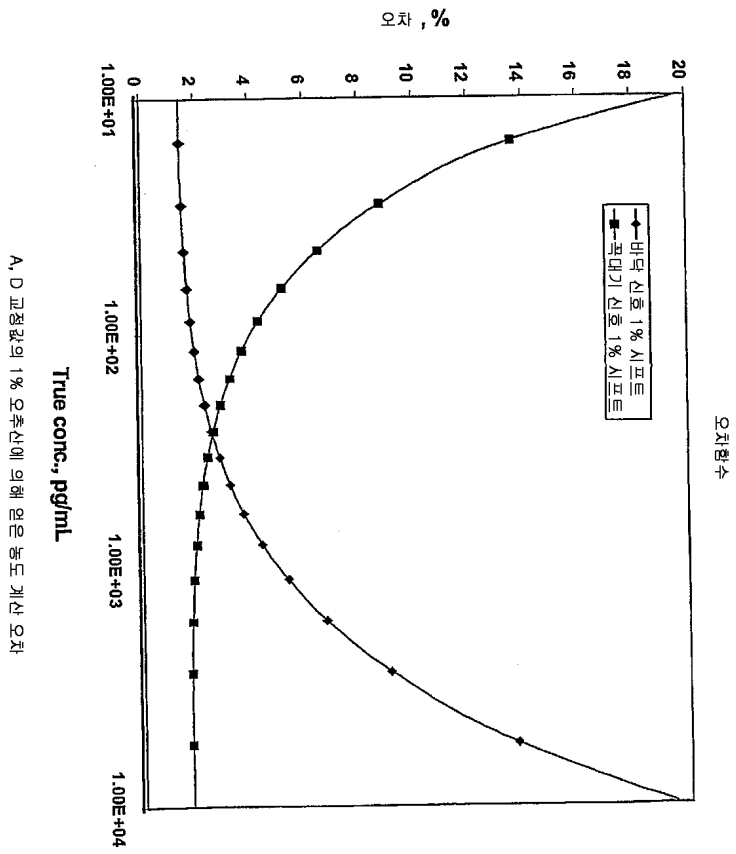
도면21



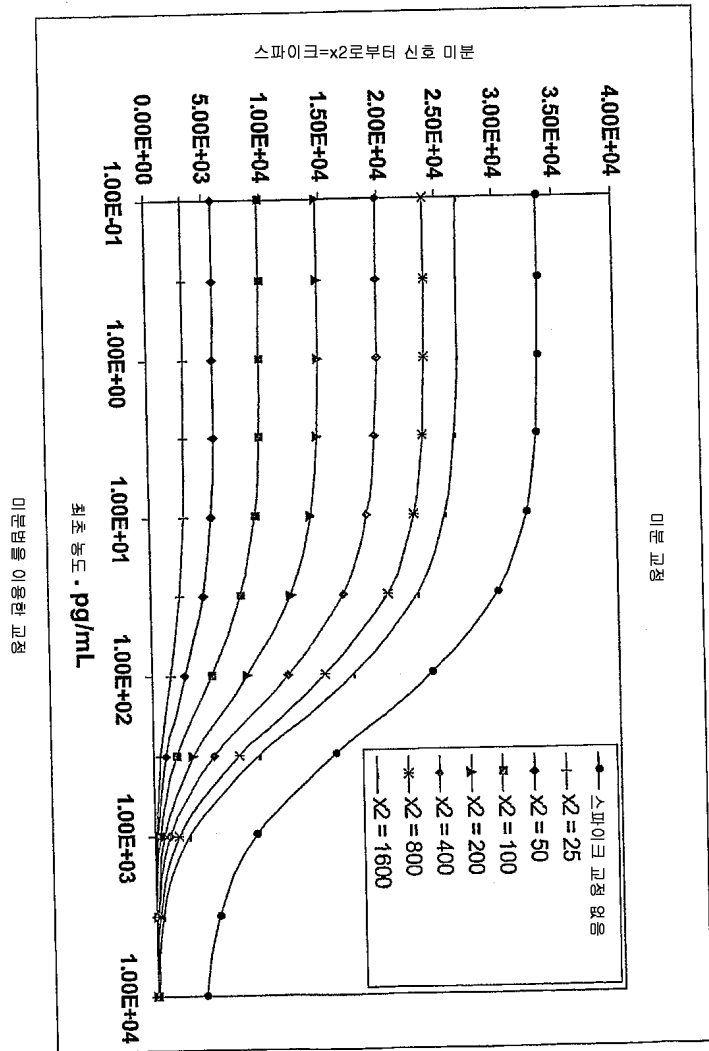
도면22



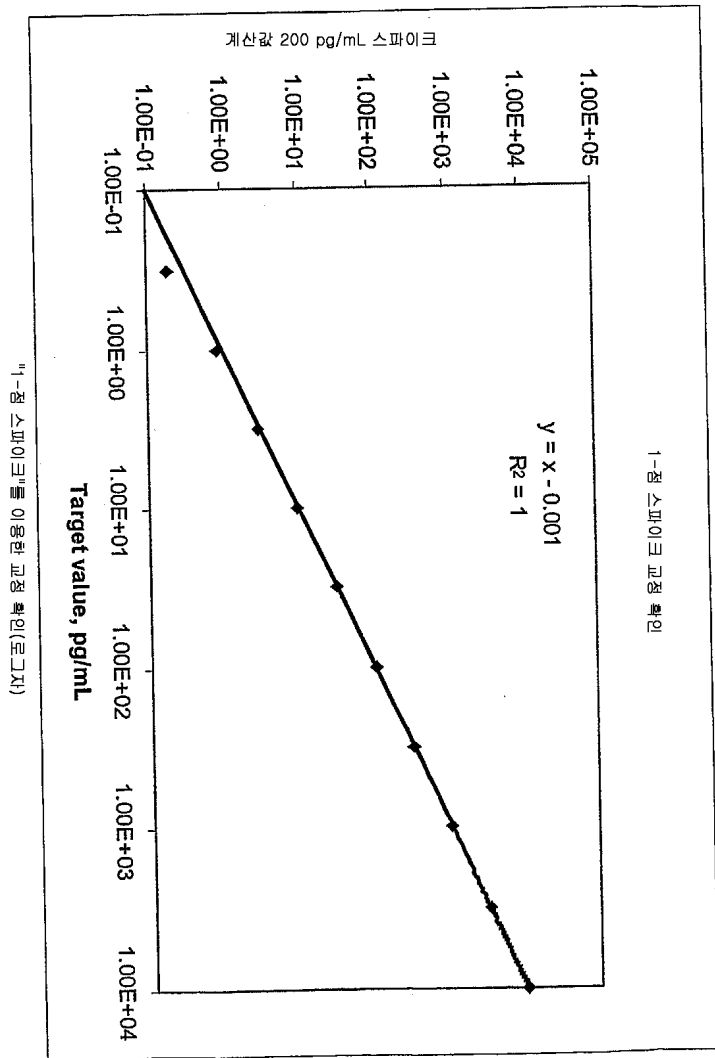
도면23



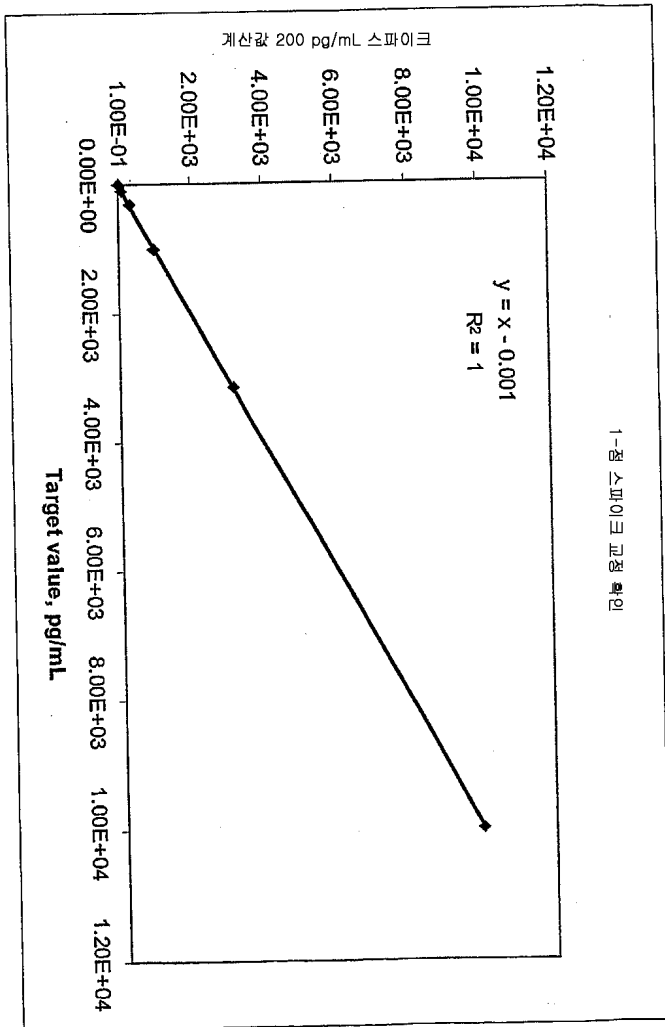
도면24



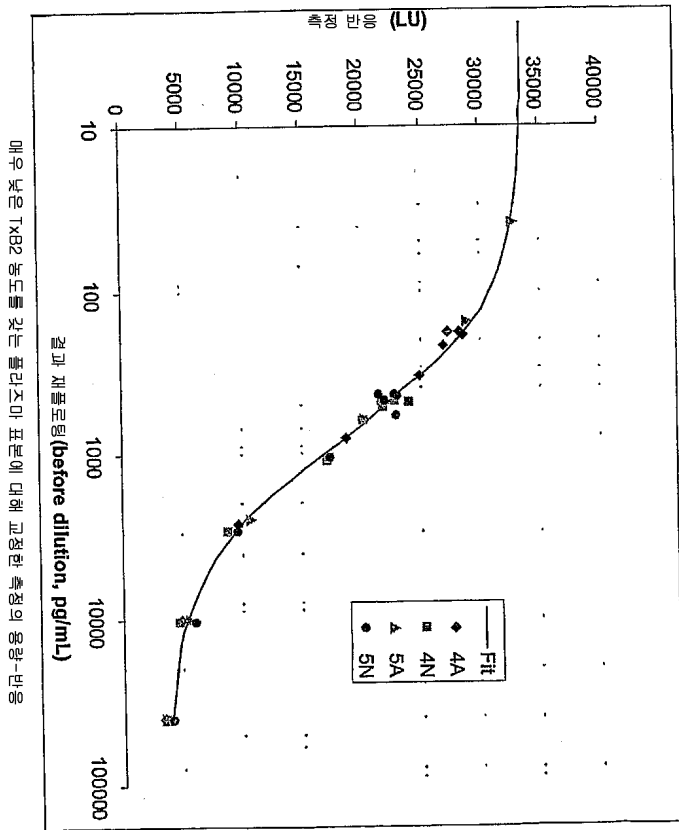
도면25



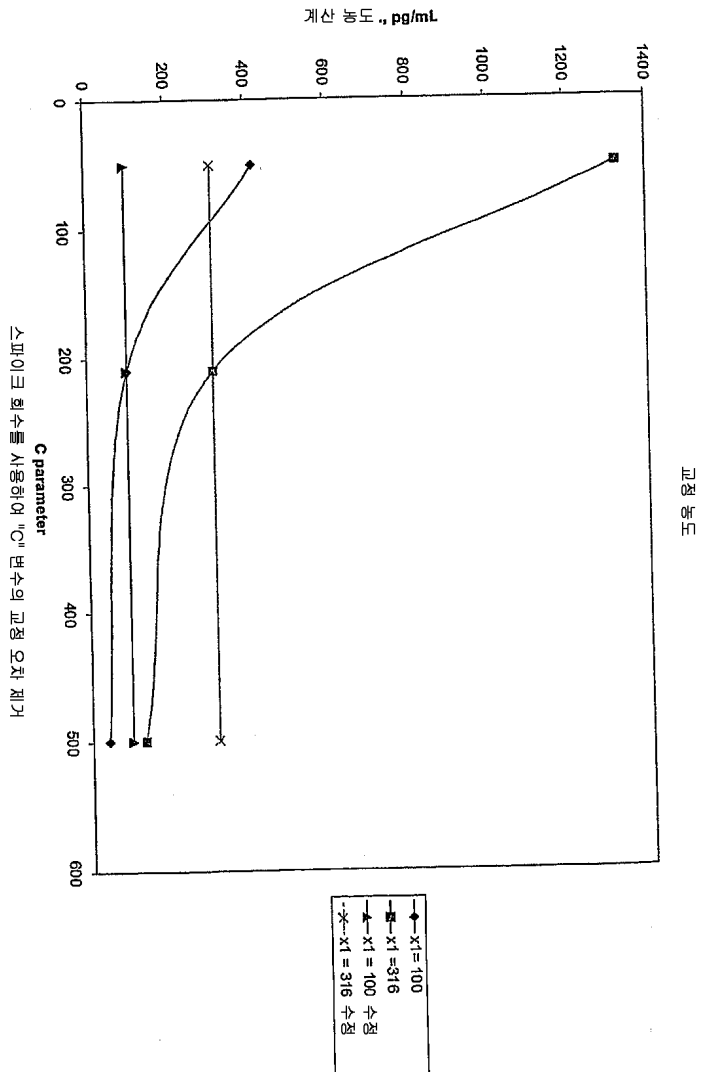
도면26



도면27

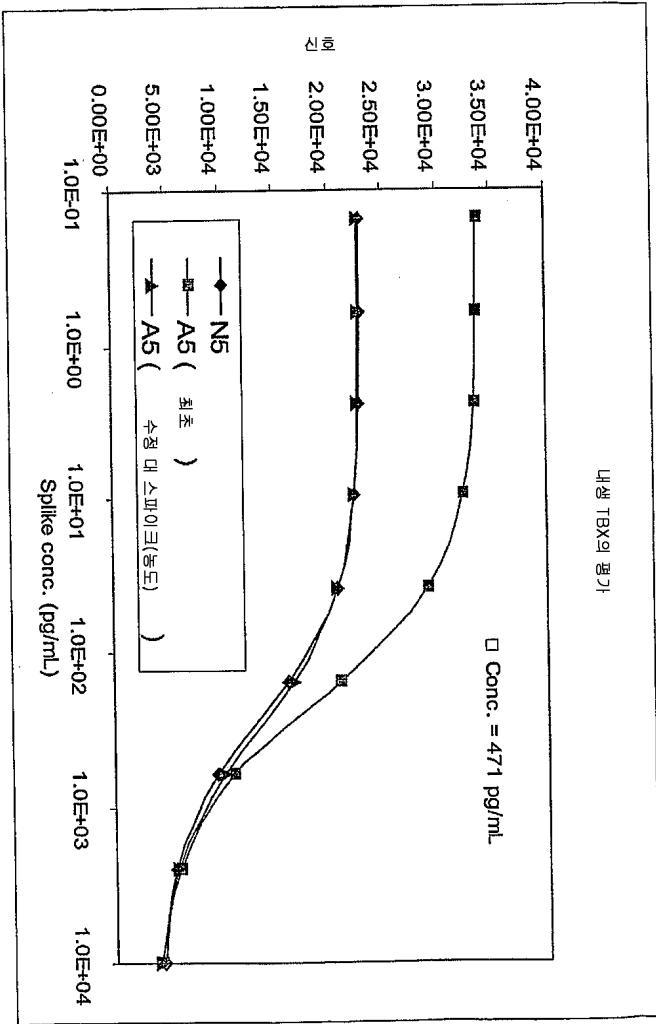


도면28

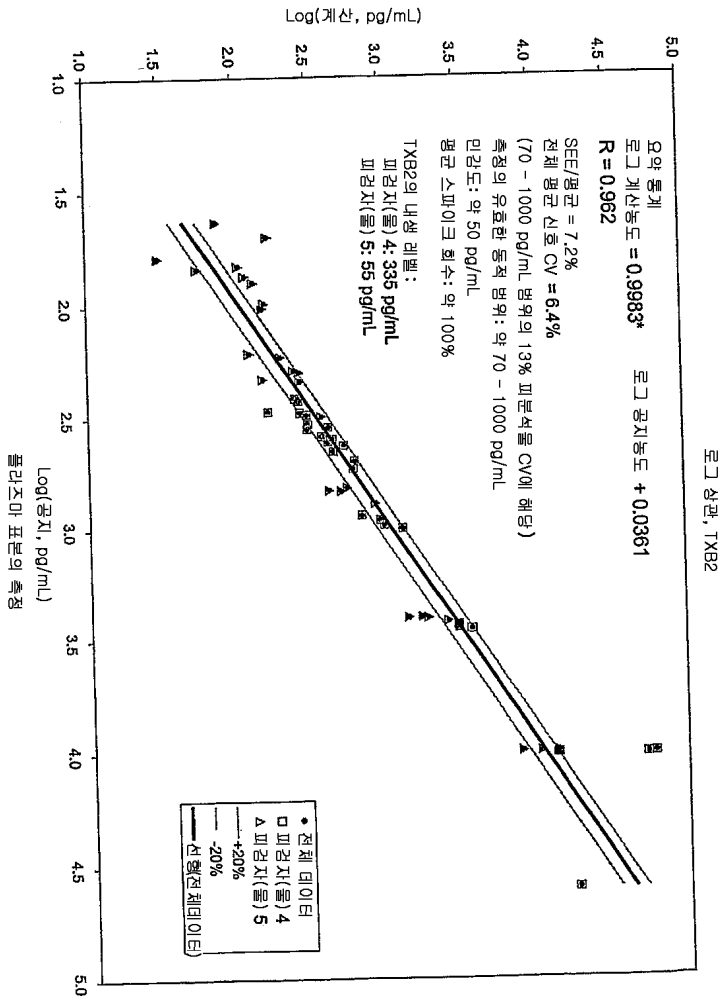




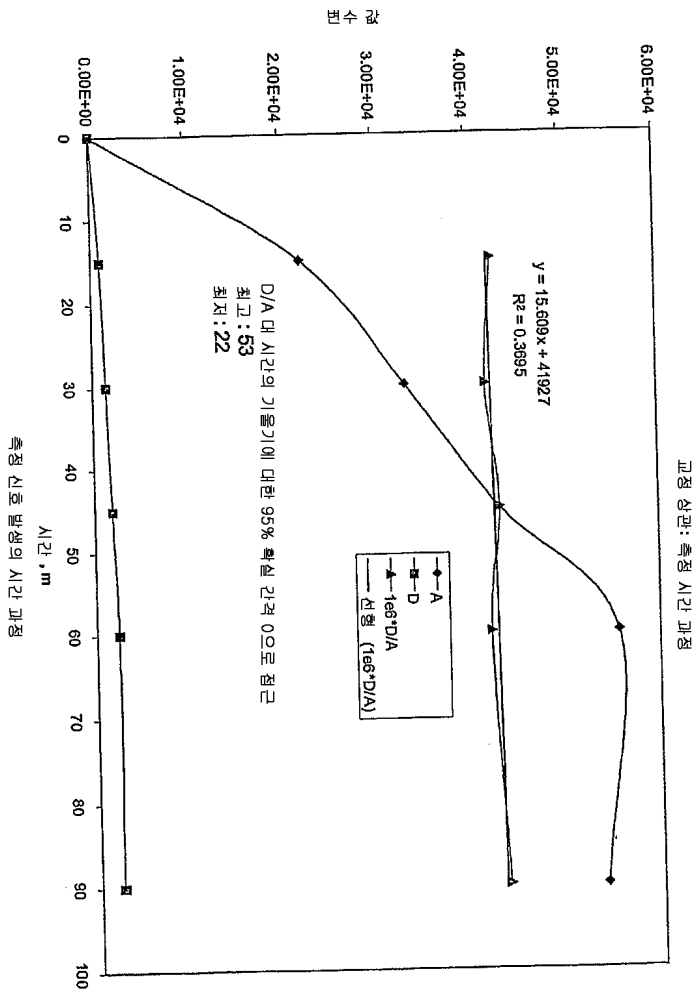
도면29



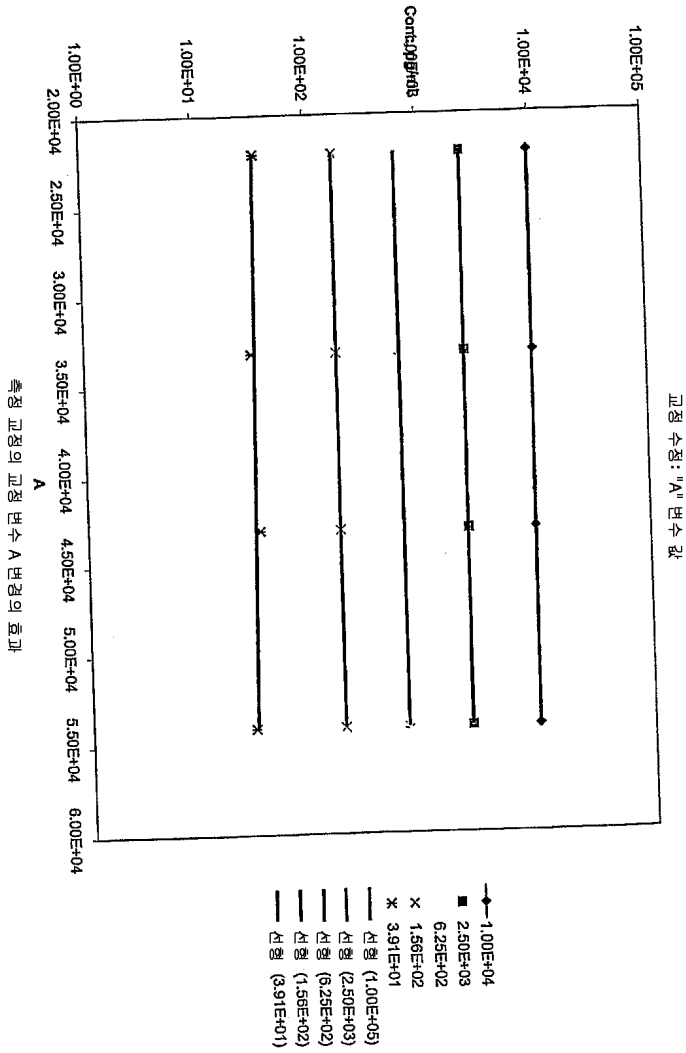
도면30



도면31



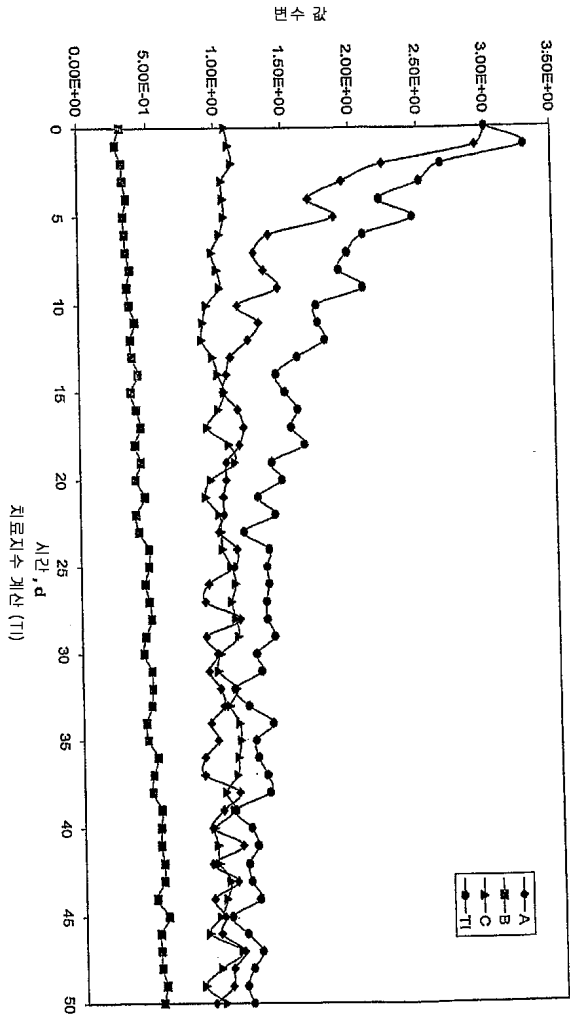
도면32



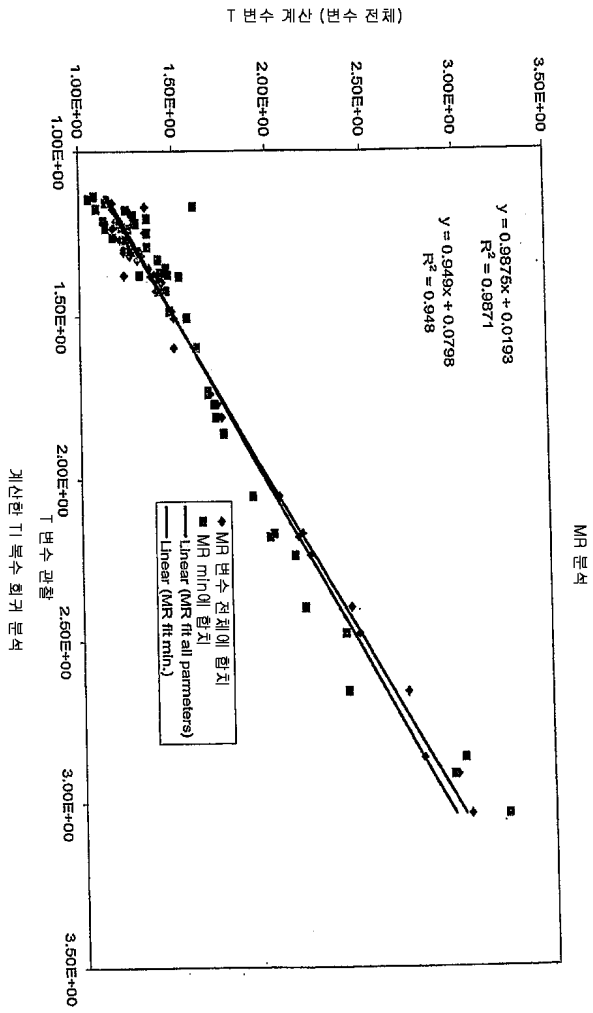
도면33

피검치	후보치 출력 변수					입력 변수				
	OP1	OP2	OP3	.	OPn	IP1	IP2	IP3	.	IPn
1										
2										
3										
.										
.										
.										
N										

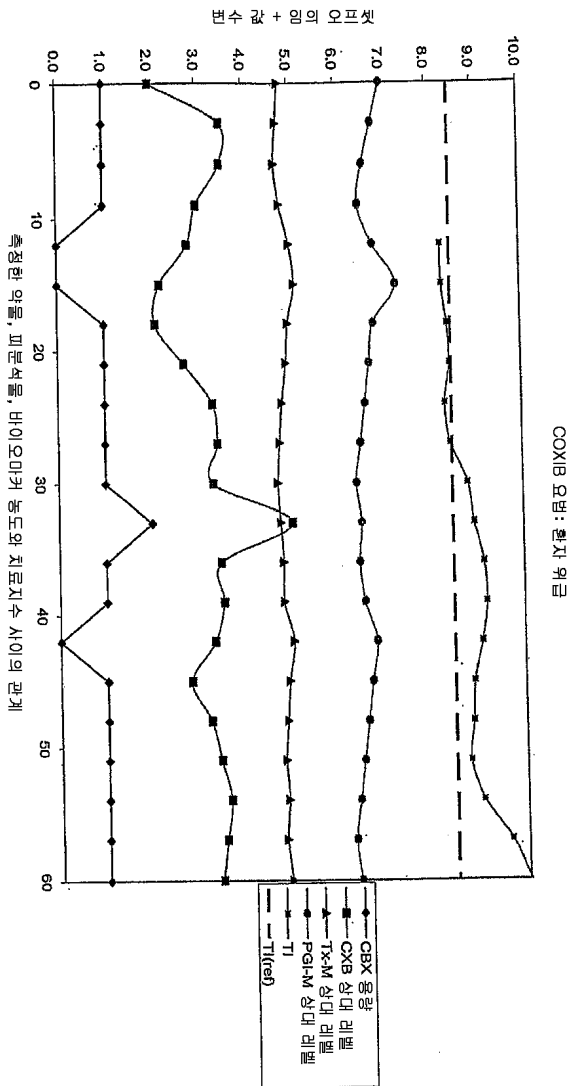
도면34



도면35

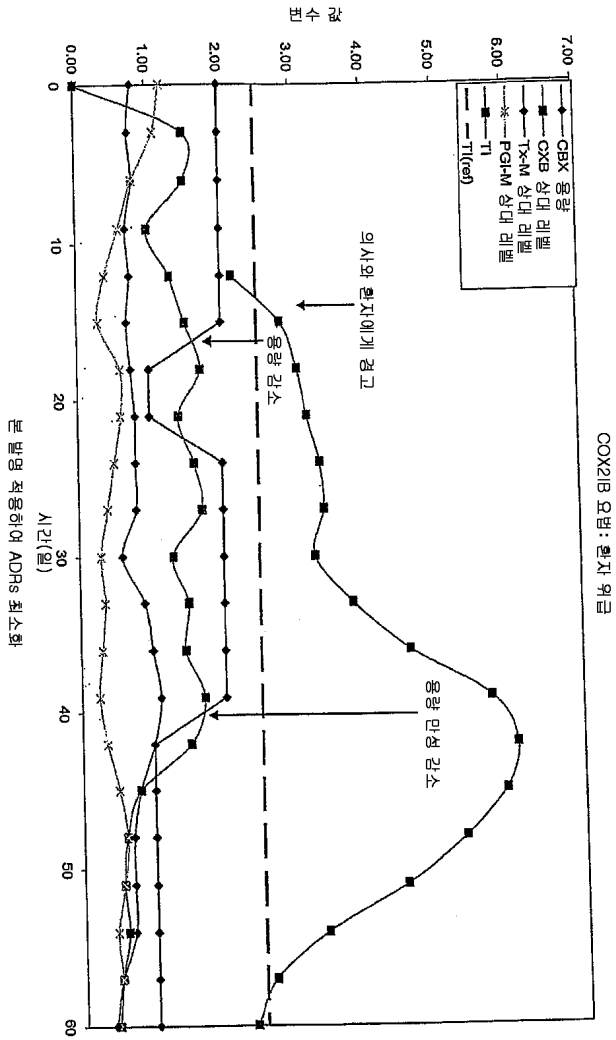


도면36





도면37



도면38

시용지 음식 입력

---

음식 및 서비스를 입력하십시오

음식명:       서비스명:

수량:

음식을 입력하십시오.

날짜: 1월 1일, 2004      시간: 0:00

선택지:

음식값                 

음식값	인센	수영	취소	단가	음식	Cal	Fat	Sat	Fat	Carb	Prot.
1 SV				105	바나나	105	0	0	26	1	
합계				105	0	0	0	26	1		

원시 입력 값

도면39

