

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4108610号
(P4108610)

(45) 発行日 平成20年6月25日(2008.6.25)

(24) 登録日 平成20年4月11日(2008.4.11)

(51) Int.Cl.

F I

CO8L	25/14	(2006.01)	CO8L	25/14
CO8K	3/08	(2006.01)	CO8K	3/08
CO8K	3/04	(2006.01)	CO8K	3/04
CO9D	11/00	(2006.01)	CO9D	11/00
HO1B	1/12	(2006.01)	HO1B	1/12

Z

請求項の数 24 (全 42 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-554781 (P2003-554781)
 (86) (22) 出願日 平成14年12月19日(2002.12.19)
 (65) 公表番号 特表2005-513227 (P2005-513227A)
 (43) 公表日 平成17年5月12日(2005.5.12)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2002/040762
 (87) 国際公開番号 W02003/054070
 (87) 国際公開日 平成15年7月3日(2003.7.3)
 審査請求日 平成16年6月4日(2004.6.4)
 (31) 優先権主張番号 60/342,277
 (32) 優先日 平成13年12月20日(2001.12.20)
 (33) 優先権主張国 米国(US)
 (31) 優先権主張番号 60/409,234
 (32) 優先日 平成14年9月6日(2002.9.6)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 506078208
 アニマス テクノロジーズ エルエルシー
 アメリカ合衆国 ペンシルバニア 193
 80, ウェスト チェスター, ローレ
 ンス ドライブ 200
 (74) 代理人 100088605
 弁理士 加藤 公延
 (74) 代理人 100123434
 弁理士 田澤 英昭
 (74) 代理人 100101133
 弁理士 濱田 初音
 (72) 発明者 ティアニー, マイケル ジェイ.
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 951
 12, サン ノゼ, ノース シックス
 ス ストリート 368

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 高触媒作用のスクリーン印刷インク

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

導電性ポリマー組成物であって、導電性ポリマー組成物が、当該導電性組成物の乾燥状態の全重量に基づき0.01重量%～5重量%の、白金、パラジウム、およびロジウムからなる群より選択された遷移金属触媒と、50～75重量%の、合成グラファイト、熱分解グラファイトおよび天然グラファイトからなる群より選択された導電性グラファイトと、15～25重量%の、非置換スチレンとメチルメタクリレートとのコポリマーとを含み、前記コポリマーが、非置換スチレンとメチルメタクリレートとの反応混合物であって、当該メチルメタクリレートが非置換スチレンとメチルメタクリレートとの当該反応混合物の60～20重量%の量で存在し、当該非置換スチレンが非置換スチレンとメチルメタクリレートとの当該反応混合物の40～80重量%の量で存在する反応混合物を共重合することにより得られたものである、導電性ポリマー組成物。

【請求項2】

導電性ポリマー組成物であって、導電性ポリマー組成物が、当該導電性組成物の乾燥状態の全重量に基づき0.01重量%～5重量%の、白金、パ

ラジウム、およびロジウムからなる群より選択された遷移金属触媒と、

50～75重量%の、合成グラファイト、熱分解グラファイトおよび天然グラファイトからなる群より選択された導電性グラファイトと、

15～25重量%の、非置換スチレンとメチルメタクリレートとのコポリマーとを含み、

前記コポリマーが、非置換スチレンとメチルメタクリレートとの反応混合物であって、当該メチルメタクリレートが非置換スチレンとメチルメタクリレートとの当該反応混合物の40～90重量%の量で存在し、当該非置換スチレンが非置換スチレンとメチルメタクリレートとの当該反応混合物の60～100重量%の量で存在する反応混合物を共重合することにより得られたものである、導電性ポリマー組成物。

10

【請求項3】

請求項1または2に記載の組成物であって、前記組成物が、前記乾燥組成物の全重量に基づき、0.1～2重量%の前記触媒を含む、組成物。

【請求項4】

請求項1～3のいずれかに記載の組成物であって、前記触媒は白金である、組成物。

【請求項5】

請求項1～3のいずれかに記載の組成物であって、前記触媒は白金であり、当該白金はグラファイトに担持されている、組成物。

【請求項6】

請求項1～5のいずれかに記載の組成物であって、当該組成物が、前記触媒、前記グラファイトおよび前記コポリマーからなる、組成物。

20

【請求項7】

非導電性基板上に請求項1～6のいずれかに記載の導電性ポリマー組成物を備えてなる電極。

【請求項8】

請求項1～6のいずれかに記載の導電性ポリマー組成物の製造方法であって、当該方法が、前記遷移金属触媒、前記グラファイト、前記コポリマーおよび溶媒を混合して均質な混合物を得ること、および前記溶媒を除去することを含む、方法。

【請求項9】

請求項7に記載の電極の作製方法であって、当該方法が、前記遷移金属触媒、前記グラファイト、前記コポリマーおよび溶媒を混合して均質な混合物を得ること、前記均質混合物を前記非導電性基板上に担持させること、および前記溶媒を除去することを含む、方法。

30

【請求項10】

インク組成物であって、

0.003重量%～1.6重量%の、白金、パラジウム、およびロジウムからなる群より選択された遷移金属触媒と、

合成グラファイト、熱分解グラファイトおよび天然グラファイトからなる群より選択された導電性グラファイトと、

非置換スチレンとメチルメタクリレートとのコポリマーと、

有機溶媒と

を含み、前記遷移金属触媒の重量%が、前記溶媒、前記グラファイト、前記遷移金属触媒および前記コポリマーの全重量に基づくものである、組成物。

40

【請求項11】

請求項10に記載の組成物であって、当該組成物が、前記溶媒、前記グラファイト、前記遷移金属触媒および前記コポリマーの全重量に基づいて、0.03～1重量%の前記触媒と、15～25重量%の前記グラファイトと、4～8重量%の前記コポリマーと、50～80重量%の前記溶媒とを含んでなる、組成物。

【請求項12】

50

請求項 1 0 または 1 1 に記載の組成物であって、前記溶媒は二酢酸グリコールである、組成物。

【請求項 1 3】

請求項 1 0 または 1 1 に記載の組成物であって、前記溶媒は二酢酸エチレングリコールである、組成物。

【請求項 1 4】

請求項 1 0 ~ 1 3 のいずれかに記載の組成物であって、前記コポリマーが、非置換スチレンとメチルメタクリレートとの混合物であって、当該メチルメタクリレートが非置換スチレンとメチルメタクリレートとの当該混合物の 4 0 ~ 9 0 重量%の量で存在し、当該非置換スチレンが非置換スチレンとメチルメタクリレートとの当該混合物の 6 0 ~ 1 0 重量%の量で存在する反応混合物を共重合することにより得られたものである、組成物。

10

【請求項 1 5】

請求項 1 0 ~ 1 4 のいずれかに記載の組成物であって、前記触媒は白金である、組成物。

【請求項 1 6】

請求項 1 0 ~ 1 4 のいずれかに記載の組成物であって、前記触媒は白金であり、当該白金はグラファイトに担持されている、組成物。

【請求項 1 7】

請求項 1 0 ~ 1 6 のいずれかに記載の組成物であって、当該組成物が、前記触媒、前記グラファイト、前記コポリマーおよび前記溶媒からなる、組成物。

20

【請求項 1 8】

請求項 1 0 ~ 1 7 のいずれかに記載の組成物であって、前記グラファイトが合成グラファイトまたは熱分解グラファイトである、組成物。

【請求項 1 9】

電極の作製方法であって、請求項 1 0 ~ 1 8 のいずれかに記載のインク組成物を非導電性基板上に担持させ、ついで前記溶媒を除去することを含む、方法。

【請求項 2 0】

インク組成物であって、

0 . 0 3 重量% ~ 1 . 0 重量%の、白金、パラジウム、およびロジウムからなる群より選択された遷移金属触媒と、非置換スチレンとメチルメタクリレートとのコポリマーと、グラファイトと、二酢酸グリコールとを含み、前記遷移金属触媒の重量%が、前記二酢酸グリコール、前記グラファイト、前記遷移金属触媒および前記コポリマーの全重量に基づくものである、インク組成物。

30

【請求項 2 1】

請求項 2 0 に記載の組成物であって、前記触媒は白金であり、当該白金はグラファイトに担持されている、組成物。

【請求項 2 2】

請求項 2 0 または 2 1 に記載の組成物であって、当該組成物が、前記二酢酸グリコール、前記グラファイト、前記遷移金属触媒および前記コポリマーの全重量に基づいて、0 . 0 3 ~ 1 重量%の前記触媒と、1 5 ~ 2 5 重量%の前記グラファイトと、4 ~ 8 重量%の前記コポリマーと、5 0 ~ 8 0 重量%の前記二酢酸グリコールとを含んでなる、組成物。

40

【請求項 2 3】

請求項 2 0 ~ 2 2 のいずれかに記載の組成物であって、前記組成物は前記二酢酸グリコール、前記グラファイト、前記遷移金属触媒および前記コポリマーからなる、組成物。

【請求項 2 4】

請求項 2 0 ~ 2 3 のいずれかに記載の組成物であって、前記二酢酸グリコールは二酢酸エチレングリコールである、組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

50

本発明は、例えば、医療電極の製造において用いられる導電性ポリマーフィルム組成物に、一般に関する。

【背景技術】

【0002】

被験体におけるグルコース量またはグルコース濃度をモニタリングするための数多くのシステムが、当該分野で公知であり、以下を含むが、これらに限定されない：米国特許第5,362,307号、同5,279,543号、同5,695,623号；同5,713,353号；同5,730,714号；同5,791,344号；同5,840,020号；同5,995,860号；同6,026,314号；同6,044,285号；同6,113,537号；同6,188,648号、同6,326,160号、同6,309,351号、同6,299,578号、同6,298,254号、同6,284,126号、同6,272,364号、同6,233,471号、同6,201,979号、同6,180,416号、同6,144,869号、同6,141,573号、同6,139,718号、同6,023,629号、同5,989,409号、同5,954,685号、同5,827,183号、同5,771,890号、および同5,735,273号。

10

【0003】

血液グルコース(BG)の自己モニタリングは、糖尿病を管理する重要な要素である。しかし、このような情報を得るためのほとんどの手順は、侵襲的で、痛みを伴い、そして断続的な測定のみを提供する。the Diabetes Control and C 20
omplication Trial Research Group、(The Diabetes Control and Complication Trial Research Group.N Engl J Med.1993;329:997-1036)、UK Prospective Diabetes Study(UK Prospective Diabetes Study(UKPDS)Group.Lancet.1998;352:837-853)、およびKumamoto trials (Ohkubo Y,Kishikawa H,Araki E,et al.Diabetes Res Clin Pract.1995;28:103-117)からの結果は、インシュリンまたは経口低血糖剤の投与を導くしばしばのグルコース測定を用いる、厳しいグルコース制御統制を、糖尿病の長期間の合併症において、実質的に減らすよう 30
に導くことを示した；しかし、低血糖の事象においては3倍の増加であった(The Diabetes Control and Complication Trial Research Group.N Engl J Med.1993;329:997-1036)。さらに、一日当たり7回ものBG測定が、数多くの厳しい低血糖および低血糖の事象を検出するのに十分でなかった(Ohkubo Y,Kishikawa H,Araki E,et al.Diabetes Res Clin Pract.1995;28:103-117)。

20

30

【0004】

市販のGlucowatch(登録商標)(Cygnus Inc.,Redwood City,CA)バイオグラファース(Tamada,et al.,JAMA 28 40
2:1839-1844,1999)が、痛みのない、自動的の、頻繁なおよび非侵襲性のグルコース測定(例えば、米国特許第6,326,160号、同6,309,351号、同6,299,578号、同6,298,254号、同6,284,126号、同6,272,364号、同6,233,471号、同6,201,979号、同6,180,416号、同6,144,869号、同6,141,573号、同6,139,718号、同6,023,629号、同5,989,409号、同5,954,685号、同5,827,183号、同5,771,890号、および同5,735,273号を参照のこと)を得る手段を提供する。第1世代のデバイスは、較正のための1度のBG測定の後、12時間の間1時間当たり3回までの読み取りを提供する(Tamada,et al.,JAMA 282:1839-1844,1999)。第2世代のデバイス、the 50

G l u c o W a t c h (登録商標) G 2 ^T M (C y g n u s I n c . , R e d w o o d C i t y , C A) バイオグラファァーが、較正のための1度のB G測定の後、13時間の間1時間当たり6回までの読み取りを提供する。これらのデバイスは、グルコースパターンおよびグルコースの傾向について詳細な情報を提供する。これらのデバイスは、インク材料の厚いフィルムの配置によって作製される電極を用いる。

【0005】

インク材料は普通、触媒としての白金黒および/または炭素担持白金、伝導性物質としてのグラファイト、ポリマー結合材料、ならびに有機溶媒から成り立つ。C h a n および K u t y への米国特許第6,042,751号は、5%白金粉末および/またはグラファイト上に配置された白金、改変されたグラファイトおよびスチレンを含むアクリル性コポリマーポリ(スチレン-アクリロニトリル)のような熱可塑性プラスチックポリマーの伝導性混合物に関する。W i l l i a m s への米国特許第6,309,535号は、遷移金属触媒でコートされたグラファイト粒子、炭素粒子、およびビニルクロリド/ビニルアセテートコポリマーであるバインダーから成り立つ電極に関する。

10

【0006】

C h a n への米国特許第5,928,571号は、伝導材料として銀粒子、塩化銀粒子、炭素およびグラファイトを含むイオン泳動電極、ならびに親水性モノマーおよび疎水性モノマーのコポリマーのための伝導性組成物を開示する。疎水性モノマーは、スチレンであり得、そして親水性モノマーは、アクリレートであり得る。

20

【0007】

上で記載された組成物は、いくつかの不利益を有し、例えば、これらは、高い製造費用を有し、そして/または製造するのが難しい。

【0008】

本発明は、検出電極、例えばG l u c o W a t c h バイオグラファァーを使用する分析物をモニタリングするシステムの挙動を改善するための方法および組成物を提供する。

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0009】

(発明の要旨)

本発明は、導電性ポリマー複合組成物(例えば、触媒的スクリーン印刷インク、電極インク処方物)、本発明の組成物を用いて作製された電極ならびに本発明の組成物を作り、そして使用方法に関する。

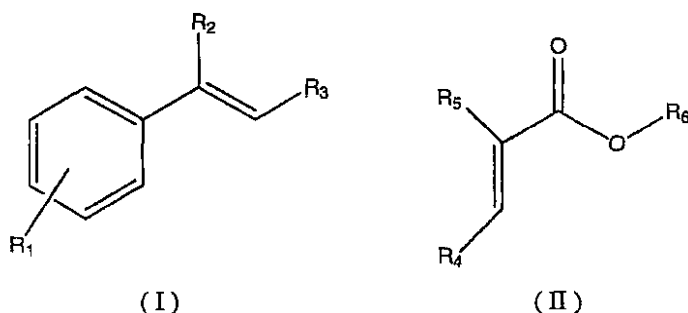
30

【0010】

1つの局面において、本発明は、(乾燥した組成物(すなわち溶媒のない)の全重量の)約0.01%~約5%の間、より好ましくは(乾燥した組成物(すなわち溶媒のない)の全重量の)約0.1%~約2%の範囲の遷移金属触媒;導電性の材料;および式(I)の化合物を式(II)の化合物と重合することによって得られたポリマーを含む組成物に関する。

【0011】

【化 3】



10

ここで R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、および R_6 が、水素、1～6個の炭素原子を有するアルキル、および4～8個の炭素原子を有するシクロアルキル基からなる群から独立して選択される。さらに、 R_1 はヒドロキシル基であり得る。

【0012】

組成物は、さらに有機溶媒を含み得る（例えば、グリコールジアセテート（例えばエチレングリコールジアセテート））。より好ましい実施形態において、遷移金属触媒は、白金、パラジウム、およびロジウムからなる群から選択される。1つの実施形態において、遷移金属触媒は、白金である。より好ましい実施形態において、触媒は、炭素担持白金である。

20

【0013】

1つの実施形態において、式(I)および式(II)において、 R_1 、 R_2 および R_4 は、水素である。この実施形態において、 R_5 および R_6 は、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、およびブチルからなる群から独立して選択され得る。この実施形態のさらなる局面において、 R_3 は、H、 R_5 は、メチル、そして R_6 は、メチルまたはエチルである。

【0014】

本発明の別の実施形態において、式(I)および式(II)において、 R_1 、 R_2 、 R_3 、および R_4 は、水素であり、そして R_5 および R_6 は、メチルである。

30

【0015】

さらに別の実施形態において、 R_1 は、ヒドロキシル基である。

【0016】

なおさらなる別の実施形態において、ポリマーは、モノマー式(I)、モノマー式(II)、および1つ以上のさらなるモノマーを重合することによって得られる。

【0017】

導電性物質は、例えば、合成グラファイト、熱分解グラファイト、または天然のグラファイトであり得る。

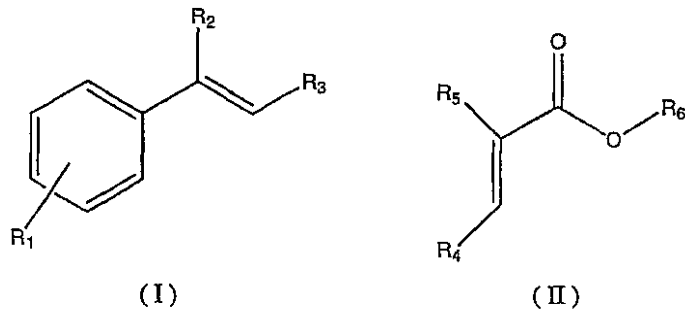
【0018】

別の局面において、本発明は、約0.003重量%～約1.6重量%の遷移金属触媒、導電性の材料、および式(I)の化合物を式(II)の化合物と重合することによって得られたポリマーを含むインク組成物を含む。

40

【0019】

【化 4】



10

ここで R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、および R_6 が、水素、1～6個の炭素原子を有するアルキル、および4～8個の炭素原子を有するシクロアルキル基、および有機溶媒からなる群から独立して選択される。さらに、 R_1 はヒドロキシル基であり得る。有機溶媒は、例えば、グリコールジアセテート（例えば、エチレングリコールジアセテート）であり得る。遷移金属触媒は、例えば、白金族金属（例えば、白金、パラジウム、ロジウム、ルテニウム、オスミウム、イリジウム、ならびにそれらの組み合わせおよび混合物を含む）を含み得る。触媒は、例えば、炭素担持白金であり得る。

【0020】

別の局面において、本発明は、インク組成物を含み、インク組成物は、以下を含む：（溶媒、導電性物質、遷移金属触媒およびポリマーを含む組成物の全重量の）約0.003%～約1.6%の遷移金属触媒、より好ましくは（溶媒、導電性物質、遷移金属触媒およびポリマーを含む組成物の全重量の）約0.03%～約1%の範囲の遷移金属触媒；飽和または不飽和のスチレンと $R_7C(CH_2)C(O)OR_8$ との重合によって得られるポリマー、ここで R_7 および R_8 は、独立して水素または低級アルキルから選択される；グラファイト；および二酢酸グリコール。このようなインク組成物は、例えば、電極を製造する方法に使用され得る。電極を製造する方法は、スクリーン印刷方法または他の印刷方法によってインク組成物を被覆する工程を包含し得る。

20

【0021】

本発明のこの局面において、遷移金属触媒は、例えば、白金、パラジウムおよびロジウムからなる群から選択され得る。1つの実施形態において、触媒は白金である。さらなる実施形態において、触媒は炭素担持白金である。

30

【0022】

本発明のこの局面の1つの実施形態において、 R_7 および R_8 はメチルである。

【0023】

グラファイトは、例えば、合成グラファイトまたは熱分解性グラファイトであり得る。二酢酸グリコールは、例えば、二酢酸エチレングリコールであり得る。

【0024】

なお別の局面において、本発明は、導電性ポリマー複合性組成物に関し、この導電性ポリマー複合性組成物は、以下を含む：（溶媒、導電性物質、遷移金属触媒およびポリマーを含む組成物の全重量の）約0.003%～約1.6%の白金、より好ましくは（溶媒、導電性物質、遷移金属触媒およびポリマーを含む組成物の全重量の）約0.03%～約1%の範囲の白金；ポリ（スチレンメチルメタクリレート）結合剤、グラファイトおよび溶媒。本発明のこの局面の1つの実施形態において、グラファイトは、合成グラファイトまたは熱分解性グラファイトである。溶媒は、例えば、二酢酸グリコール（例えば、二酢酸エチレングリコール）であり得る。

40

【0025】

別の局面において、本発明は、本発明の組成物を使用して製造された電極に関する。このような電極は、例えば、センサーエレメント、電極アセンブリまたは Auto Sensor アセンブリの一部であり得る。本発明の電極は、代表的に、本明細書中に記載される

50

ような非導電性基板上に被覆された導電性ポリマー組成物を含む。本発明の電極アセンブリは、本発明の導電性ポリマー組成物を含む検知電極に加えて、電極成分を含み得る、例えば、このようなアセンブリは、1つ以上の検知電極、1つ以上の補助電極、1つ以上の参照電極および/または1つ以上のイオン導入電極を備え得る。1つの実施形態において、二モード電極は、本発明の導電性ポリマー組成物および例えば、イオン導入/補助電極として作用するAg/AgCl電極を含む検知電極を備える。

【0026】

別の局面において、本発明は、本明細書中に記載される導電性ポリマー組成物を製造する方法に関する。この方法は、代表的に、遷移金属触媒、導電性物質、ポリマーおよび混合物（例えば、同種混合物）を得るための適切な溶媒を混合する工程を包含する。次いで、溶媒は除去される。溶媒の除去は、導電性ポリマー組成物を生じる。

10

【0027】

なお別の局面において、本発明は、電極を作製する方法を含む。この方法は、代表的に、遷移金属触媒、導電性物質、ポリマーおよび混合物（例えば、同種混合物）を得るための適切な溶媒を混合する工程を包含する。次いで、この混合物は、非導電性基板上に被覆される。溶媒の除去は、代表的に、本発明の導電性ポリマー組成物を含む反応表面を有する電極を作製する。

【0028】

本発明のこれらおよび他の実施形態は、本明細書中の開示を考慮して、当業者に容易に思いつく。

20

（発明の詳細な説明）

（1.0 定義）

本明細書中で使用する専門用語は、特定の実施形態のみを記載する目的のためであり、そして限定を意味するものではないことが理解される。本明細書および添加の特許請求の範囲において使用されるように、単数形「a」、「an」および「the」は、文脈がそうでないと明確に記載される場合を除いて複数対象を含む。従って、例えば、「レザバ」に関しては、二つ以上のこのようなレザバの組み合わせを含み、「分析物」に関しては、分析物の混合物などを含む。

【0029】

別に定義されない限り、本明細書中で使用される全ての技術的用語および科学的用語は、本発明に係る当業者によって通常理解されている意味と同じ意味を有する。本明細書中に記載した方法および物質と類似または等価の他の方法および物質が、本発明の実践に使用され得るが、好ましい物質および方法は、本明細書中に記載される。

30

【0030】

本発明を記載し、かつ特許請求する際に、以下の専門用語が、下に提示する定義に従って、使用される。

【0031】

用語「マイクロプロセッサ」とは、集積回路に含まれるコンピュータプロセッサをいい、このようなプロセッサはまた、メモリおよび関連回路も含み得る。

マイクロプロセッサは、選択された機能、計算方法、スイッチングなどを実行または制御するプログラム化された命令を、さらに含む。マイクロプロセッサおよび関連デバイスは、多くの供給元から市販され、この供給元としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：Cypress Semiconductor Corporation、San Jose、CA；IBM Corporation、White Plains、New York；Applied Microsystems Corporation、Redmond、WA；Intel Corporation、Chandler、Arizona；および、National Semiconductor、Santa Clara、CA。

40

【0032】

用語「分析物」および「標的分析物」は、任意の目的の生理学的分析物を表すために使

50

用され、これは、化学的分析、物理的分析、酵素学的分析、または光学的分析で検出および/または測定される特異的基質または成分である。検出可能なシグナル（例えば、化学的シグナルまたは電気化学的シグナル）が、このような分析物またはこれらの誘導体から、直接的にかまたは間接的にかのいずれかで得られ得る。さらに、用語「分析物」および「基質」は、本明細書中で交換可能に使用され、かつ同じ意味を有することが意図され、従って、任意の目的の物質を包含する。好ましい実施形態において、この分析物は、目的の生理学的分析物（例えば、グルコース）、または生理作用を有する化学物質（例えば、薬物または薬理学的薬剤）である。

【0033】

「サンプリングデバイス」「サンプリング機構」または「サンプリングシステム」とは、目的の分析物の濃度を決定する目的で、生体系（biological system）からサンプルを得るための任意のデバイスおよび/または関連した方法をいう。このような「生体系」としては、目的の分析物が抽出され得る、任意の生体系が挙げられ、血液、間質液、汗および涙が挙げられるが、これらに限定されない。さらに、「生体系」は、生存している系（living system）および人工的に維持された系を含む。用語「サンプリング」機構とは、一般に、膜（例えば、角質層または粘膜）を越えて生体系から物質を抽出することをいい、ここでこのサンプリングは、侵襲的、低侵襲的、半侵襲的または非侵襲的である。この膜は、天然または人工的であり得、そして植物性または動物性（例えば、天然または人工の、皮膚、血管組織、腸管組織など）であり得る。代表的に、このサンプリング機構は、「レザバ」または「回収レザバ」と操作的に接触し、このサンプリング機構は、生体系からレザバ中へ分析物を抽出し、レザバ中に分析物を得るために使用される。サンプリング技術の限定されない例としては、イオン導入、音波泳動（sonophoresis）（例えば、国際公開番号WO91/12772、1991年9月5日公開；米国特許第5,636,632号を参照）、吸引、エレクトロポレーション、熱穿孔法（thermal poration）、受動拡散（例えば、国際公開番号WO97/38126（1997年10月16日公開）；WO97/42888、WO97/42886、WO97/42885、およびWO97/42882（全て1997年11月20日公開）；ならびにWO97/43962（1997年11月27日公開）を参照）、微細（microfine）（ミニチュア）鋭尖またはカニューレ、微粒子銃（例えば、高速に加速された粒子を使用）、皮下移植物または挿入物、ならびにレーザーデバイス（例えば、Jacquesら（1978）J. Invest. Dermatol. 88:88-93；国際公開WO99/44507、1999年9月10日公開；国際公開WO99/44638、1999年9月10日公開；および国際公開WO99/40848、1999年8月19日公開を参照）が挙げられる。イオン導入的サンプリングデバイスは、例えば、国際公開番号WO97/24059、1997年7月10日公開；欧州特許出願EP0942278、1999年9月15日公開；国際公開番号WO96/00110、1996年1月4日公開；国際公開番号WO97/10499、1997年3月2日公開；米国特許第5,279,543号；同第5,362,307号；同第5,730,714号；同第5,771,890号；同第5,989,409号；同第5,735,273号；同第5,827,183号；同第5,954,685号および同第6,023,629号に記載される。さらに、高分子膜は、例えば電極表面で、この電極の反応性表面に対する干渉種（interfering species）のアクセスをブロックまたは阻害するために使用され得る。

【0034】

用語「生理学的流体」とは、サンプリングされる任意の所望の流体をいい、血液、脳脊髄液、間質液、精液、汗、唾液、尿などが挙げられるが、これらに限定されない。

【0035】

用語「人工膜」または「人工表面」とは、例えば、高分子膜、あるいはインビボまたはインビトロで生育または培養された単層の厚さかまたはそれより大きい細胞の凝集をいい、このような膜または表面は、生物の組織として機能するが、既存の供給源または宿主か

10

20

30

40

50

ら、実際に由来または抽出されたものではない。

【0036】

「モニタリングシステム」または「分析物モニタリングデバイス」は、生体系に存在する生理学的分析物の常時測定を得るのに有用なシステムをいう。このようなシステムとしては、以下：サンプリング機構、検知機構、ならびにサンプリング機構および検知機構と操作連絡されたマイクロプロセッサ機構、が挙げられるが、これらに限定されない。Glucose Watch バイオグラファースは、モニタリングシステムの例である。

【0037】

「測定サイクル」は、測定シグナル（例えば、測定シグナル応答曲線）を提供するために、代表的には、被験体からの分析物の抽出（例えば、サンプリングデバイスを用いて）、および抽出分析物の検知（例えば、検知デバイスを用いて）を含む。完全な測定サイクルは、1つ以上のセットの抽出および検知を含み得る。

【0038】

用語「常時測定（frequent measurement）」は、特定の生体系から得られた、2つ以上の一連の測定値をいい、これらの測定値は、一連の測定値が得られる時間（例えば、秒間隔、分間隔または時間間隔）にわたって、生体系と操作接触して維持された単一のデバイスを用いて得られる。従って、この用語は、継続的かつ連続的な測定値を含む。

【0039】

用語「被験体」は、哺乳類綱のメンバー（例えば、ヒトおよび非ヒト霊長類（例えば、チンパンジーおよび他の類人猿およびサル種）が挙げられるが、これらに限定されない）；家畜（例えば、ウシ、ヒツジ、ブタ、ヤギおよびウマ）；ペット（例えば、イヌおよびネコ）；げっ歯類（例えば、マウス、ラットおよびモルモットなど）を含む実験動物を特に含む、任意の温血動物を包含する。この用語は、特定の年齢または性別を示さず、従って、成体被験体および新生仔被験体を含み、雄であっても雌であってもよい。

【0040】

用語「経皮」は、経皮技術と経粘膜技術の両方、すなわち、皮膚（例えば、角質層、または粘膜組織）を横切る、標的分析物の抽出を含む。本明細書中の「経皮」の文脈中に記載される本発明の局面は、他に特に規定がない限り、経皮技術と経粘膜技術の両方に適用することを意味する。

【0041】

用語「経皮抽出」または「経皮的に抽出された」とは、皮膚または粘膜組織を横切って、組織表面下からの分析物の抽出および/または輸送を引き起こす、任意のサンプリング方法をいう。従って、この用語は、例えば、イオン導入（逆イオン導入（reverse iontophoresis））、電気浸透、音波導入、微小透析、吸引、および受動拡散を使用した、分析物の抽出を含む。これらの方法は、当然、皮膚浸透エンハンサーまたは皮膚透過性亢進技術（例えば、種々の物質または物理的方法（例えば、テープストリッピング（tape stripping）または顕微針を用いた穿刺））の適用と併用され得る。用語「経皮的に抽出された」はまた、熱穿孔法、レーザーマイクロポレーション、エレクトロポレーション、微細切開、微細カニューレ、皮下移植または挿入、それらの併用、などを用いる抽出技術を含む。

【0042】

用語「イオン導入」とは、組織へ電気エネルギーを印加して、組織を越えて物質を輸送するための方法のことをいう。従来のイオン導入において、レザバが、輸送されるべき材料の容器として働くために（またはその材料のための閉じ込めを提供するために）組織表面に提供される。イオン導入は、当業者に公知の標準的な方法を使用して（例えば、固定されたアノード「イオン導入式電極」とカソード「イオン導入式電極」との間で直流（DC）を使用してか、アノードイオン導入式電極とカソードイオン導入式電極との間に直流（DC）を交互にしか、またはより複雑な波形を使用して（例えば、イオン導入式電極間に交番極性（AP）を有する電流を適用して（その結果、各電極は、交互にアノードかまたはカソードである））、電位を確立することにより）実行され得る。例えば、米国特

10

20

30

40

50

許第5,711,890号、同第6,023,629号、同第6,298,254号および1996年1月4日に公開されたPCT公開番号WO96/00109を参照のこと。

【0043】

用語「逆イオン導入」とは、印加される電位または電流により生物学的流体から膜を越える物質の移動のことをいう。逆イオン導入において、レザバが、Glucose Watch バイオグラファールコースモニターにおいて使用されるように、抽出された材料を受け入れるために組織表面に提供される。

【0044】

「電気浸透」とは、電場誘導対流によって物質が膜を通して移動することをいう。用語イオン導入、逆イオン導入および電気浸透は、イオン伝導性媒体を通る膜への電位の印加の際に膜（例えば、上皮膜）を超える任意のイオン荷電物質またはイオン非荷電物質の移動のことをいう。

【0045】

用語「検知デバイス」または「検知機構」とは、目的の分析物もしくはその誘導体の濃度または量を測定するために使用され得る任意のデバイスを含む。血液分析物を検出するための好ましい検知デバイスとしては、一般的に電気化学デバイス、光学および化学デバイスならびにそれらの組み合わせが挙げられる。電気化学デバイスの例としては、Clark 電極システム（例えば、Udikerら、(1967) Nature 214:986-988を参照のこと）および他の電流測定電気化学デバイス、電量測定電気化学デバイスまたは電位差測定電気化学デバイスならびに光学的方法（例えば、UV検出または赤外線探知（例えば、米国特許第5,747,806号））が挙げられる。例えば、Yangらに対する米国特許第5,267,152号は、近IR照射拡散反射レーザー分光法を使用して血中グルコース濃度を測定する非侵襲性技術を記載する。近IR分光測定デバイスはまた、Rosenthalらに対する米国特許第5,086,229号、Khaliilらに対する同第5,747,806号およびRobinsonらに対する同第4,975,581号にも記載される。

【0046】

「バイオセンサ」または「バイオセンサデバイス」としては、「センサ要素」が挙げられるが、これに限定されず、「センサ要素」としては、「バイオセンサ電極」または「検知電極」または「作用電極」が挙げられるが、これらに限定されない。これらは、ある時点かまたは所定の時間の間にわたる電気シグナルの量を決定するためにモニタリングされる電極のことをいい、次いで、このシグナルは、化合物の濃度と相関付けられる。この検知電極は、分析物またはその誘導体を電気シグナルへ変換する反応性表面を有する。この反応性表面は、任意の導電性材料（例えば、白金族金属（白金、パラジウム、ロジウム、ルテニウム、オスミウムおよびイリジウムを含む）、ニッケル、銅および銀ならびにこれらの酸化物および二酸化物ならびに前記の組み合わせまたは合金であるが、これらに限定されず、これらはまた炭素も含み得る）から構成され得る。電流測定バイオセンサの構築に適するいくつかの触媒性材料、膜および製造技術は、Newman, J. D.ら(1995)、Analytical Chemistry 67:4594-4599によって記載される。

【0047】

「センサ要素」は、検知電極に加えて構成要素を含み得る。例えば、「センサ要素」は、「参照電極」または「対電極」を含み得る。用語「参照電極」は、参照電位を提供する電極を意味するために使用される。例えば、電位は、参照電極と作用電極との間に確立され得る。用語「対電極」は、電気化学的回路を完成するための電流源または電流シンクとして作用する電気化学的回路における電極を意味するために使用される。参照電極が回路中に含まれ、そしてその電極が対電極の機能を実行し得る場合に対電極が用いられることは、不可欠ではないが、参照電位が平衡状態である場合、参照電極によって提供される参照電位が最も安定しているので、別個の対電極と参照電極とを有することが好ましい。参照電極が対電極としてさらに作用することが必要とされる場合、参照電極を通して流れる

10

20

30

40

50

電流は、この平衡状態を妨害し得る。従って、対電極および参照電極として機能する、分離した電極が好ましい。

【0048】

1つの実施形態において、「検知要素」の「対電極」は、「二モード電極」を含む。用語「二モード電極」とは、代表的に、例えば、米国特許第5,954,685号に記載されるような、例えば、(「検知要素」の)対電極および(「サンプリング機構」の)イオン導入式電極の両方として同時ではなく機能し得る電極のことをいう。

【0049】

用語「反応性表面」および「反応性面」は：(1)分析物を含むか、または分析物もしくはその誘導体がその供給源から流れる、イオン伝導性材料の表面に接触し；(2)触媒性材料(例えば、白金族金属、白金、パラジウム、ロジウム、ルテニウムもしくはニッケルならびに/またはそれらの酸化物、二酸化物およびそれらの組み合わせもしくは合金)または電気化学的反応に部位を提供する材料から構成され；(3)化学シグナル(例えば、過酸化水素)を電気シグナル(例えば、電流)に変換し；そして(4)反応性材料から構成される場合、適切な電気バイアスが供給される場合に検出可能で、再現可能に測定可能な電気シグナル(そのシグナルは、電解質中に存在する分析物の量に相関可能である)を発生するのに十分な速度で電気化学的反応を駆動するのに十分である電極表面領域を規定する、検知電極の表面を意味するために本明細書中で交換可能に使用される。

【0050】

「イオン伝導性材料」とは、イオン伝導性を提供し、かつそこを通して電気化学的に活性な種が拡散し得る、任意の材料のことをいう。このイオン伝導性材料は、例えば、電解質を含む固体、液体、半固体(例えば、ゲルの形態をとる)材料であり得る。これらは、主に水およびイオン(例えば、塩化ナトリウム)から構成され得、そして一般的に50重量%以上の水を含む。この材料は、ヒドロゲル、スポンジまたはパッド(例えば、電解溶液で浸漬された)、または電解質を含み得かつ電気化学的に活性な種(特に目的の分析物)の通過を可能にする他の任意の材料の形態をとり得る。いくつかの例示的なヒドロゲルの処方物は、公開されたPCT国際公開番号WO97/02811およびWO00/64533に記載される。イオン伝導性材料は、殺生剤を含み得る。例えば、オートセンサアセンブリの製造の間、1つ以上の殺生剤がイオン伝導性材料に組み込まれ得る。目的の殺生剤としては、塩素化炭化水素；有機金属；水素放出化合物；金属塩；有機硫黄化合物；フェノール化合物(商品名Nipastat(登録商標)、Nipaguard(登録商標)、Phenosept(登録商標)Phenonip(登録商標)、Phenoxetol(登録商標)およびNipacide(登録商標)として登録される種々のNipa Hardwicke Inc.の液体保存剤が挙げられるが、これらに限定されない)；四級アンモニウム化合物；界面活性剤および他の膜破壊薬剤(ウンデシレン酸およびその塩が挙げられるが、これらに限定されない)、それらの組み合わせなどのような化合物が挙げられるが、これらに限定されない。

【0051】

「親水性化合物」とは、水を引きつけるか、水に溶解するか、または水を吸収するモノマーのことをいう。本発明に従う使用のための親水性化合物は、以下のうちの1つ以上である：カルボキシビニルモノマー、ビニルエステルモノマー、カルボキシビニルモノマーのエステル、ビニルアミドモノマー、ヒドロキシビニルモノマー、アミン基または四級アンモニウム基を含む陽イオン性ビニルモノマー。これらのモノマーは、ポリエチレンオキシド(PEO)、ポリビニルアルコール、ポリアクリル酸およびポリビニルピロリドン(PVP)を含むが、これらに限定されない、ポリマーまたはコポリマーを作るために使用され得る。

【0052】

用語「緩衝剤」とは、組成物のpHを調整または維持するために、その組成物に加えられる1種以上の成分をいう。

【0053】

用語「電解質」とは、イオン伝導性媒体内をイオン性電流が流れることを可能にする、その媒体の成分をいう。イオン伝導性媒体のこの成分は、1種以上の塩または緩衝剤成分であり得るが、これらの物質に限らない。

【0054】

用語「収集レザバ」は、生物学的系から抽出されたサンプルを収容するための、任意の適切な格納方法またはデバイスを記載するために使用される。例えば、この収集レザバは、イオン伝導性の材料（例えば、中にイオンを含む水）を含む容器であるか、あるいは、水を適所に維持するために使用される、スポンジ様材料または親水性ポリマーのような材料であり得る。このような収集レザバは、スポンジ、多孔性材料、またはヒドロゲルの形態（例えば、円盤またはパッドの形状）であり得る。ヒドロゲルは、代表的には「収集インサート」と呼ばれる。他の適切な収集レザバとしては、チューブ、バイアル、ストリップ、キャピラリ収集デバイス、カニユーレ、および小型化されたエッチングされた流路、切除された流路または成型された流路が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0055】

「収集インサート層」は、例えば、マスク層と保持層との間に配置された1つ以上の収集レザバ（または収集インサート）を含むアセンブリまたは積層体のうちの一層である。

【0056】

「積層体」とは、少なくとも2つの結合された層から構成される構造体をいう。これらの層は、溶接または接着剤の使用により結合され得る。溶接の例としては、以下が挙げられるがこれらに限定されない：超音波溶接、ヒートシール、および誘導結合局在化加熱、続く局在化フロー。一般的な接着剤の例としては、シアノアクリレート接着剤、およびエポキシドのような化学化合物、ならびに以下のような、しかしこれらに限定されない物理的特性を有する接着剤が挙げられるが、これらに限定されない：感圧接着剤、熱硬化接着剤、コンタクト接着剤、および感熱接着剤。

20

【0057】

「収集アセンブリ」とは、いくつかの層から構成される構造体をいい、ここでこのアセンブリは、少なくとも1つの収集インサート層（例えば、ヒドロゲル）を含む。本発明において言及される収集アセンブリの例は、マスク層、収集インサート層、および保持層であり、ここでこれらの層は、互いに適切な機能的関係で保持されるが、必ずしも積層体である必要は無い（すなわち、層は、一緒に結合されなくてもよい。これらの層は、例えば、相互連結配置または摩擦により一緒に保持され得る）。

30

【0058】

用語「マスク層」とは、実質的に平坦で、そして代表的に、生物学的系および収集インサート層の両方に接触する、収集アセンブリの構成要素をいう。例えば、米国特許第5,827,183号、同第5,735,273号、同第6,141,573号、同第6,201,979号および同第6,370,410号を参照のこと。

【0059】

用語「ゲル保持層」または「ゲルリテイナー」とは、実質的に平坦で、そして代表的に収集インサート層および電極アセンブリの両方に接触する、収集アセンブリの構成要素をいう。例えば、米国特許第6,393,318号、同第6,341,232号および同第6,438,414号を参照のこと。

40

【0060】

用語「支持トレイ」とは、代表的に、剛性で、実質的に平坦なプラットフォームをいい、そして電極アセンブリと収集アセンブリとを支持および／または整列するために使用される。この支持トレイは、電極アセンブリおよび収集アセンブリをサンプリングシステム中に配置する1つの方法を提供する。

【0061】

「AutoSensorアセンブリ」とは、一般的に、マスク層、収集インサート層、ゲル保持層、電極アセンブリ、および支持トレイを含む構造体をいう。このAutoSensorアセンブリはまた、ライナーを備え得、ここで層は、互いに対して近接した機能

50

的關係で保持される。例示的な収集アセンブリおよびAutoSensor構造体は、例えば、米国特許第5,827,183号、同第5,735,273号、同第6,141,573号、同第6,201,979号、同第6,370,410号、同第6,393,318号、同第6,341,232号、および同第6,438,414号に記載される。これらの例示的な収集アセンブリおよびAutoSensorは、本発明のイオン伝導性材料（例えば、ヒドロゲル）の使用により改変され得る。マスク層および保持層は、好ましくは、検出されるべき検体（化学シグナル）に対して実質的に不浸透性である材料から構成される；しかし、この材料は、他の物質に対して浸透性であり得る。「実質的に不浸透性」は、この材料が、化学シグナル輸送を（例えば、拡散により）減少させるかまたは排除することを意味する。この材料は、低レベルの化学シグナル輸送を可能にし得るが、ただし、この材料を通過する化学シグナルは、感知電極において有意な極端な効果を引き起こさない。

10

【0062】

用語「約」または「およそ」は、数値に付随する場合、その数値のプラスマイナス10%の測定単位（例えば、パーセント、グラム、度またはボルト）をいう。

【0063】

用語「プリントされた」は、基板（すなわち、ベース支持体）の一方の表面上への電導性ポリマー複合フィルム（たとえば、電極インク配合物）の実質的に均一な沈着を意味する。種々の技術を使用して、基板上への材料の実質的に均一な沈着を行い得ることは、当業者により理解される（例えば、Gravure型プリンティング、押し出しコーティング、スクリーンコーティング、吹き付け、塗装、電気めっき、積層など）。例えば、Ken Gilileoによる「Polymer Thick Film」、New York: Van Nostrand Reinhold, 1996, 171-185頁を参照のこと。

20

【0064】

用語「生理学的効果」は、意図した治療目的を達成する、被験体において生じる効果を包含する。好ましい実施形態において、生理学的効果は、処置される被験体の症状が、予防されるかまたは軽減されることを意味する。例えば、生理学的効果は、患者において生存の延長を生じる効果である。

【0065】

「パラメーター」とは、任意の定数または変数であって数学的表現で表されるものをいい、このパラメーターを変化させることにより、種々の場合の現象を表す（McGraw-Hill Dictionary of Scientific and Technical Terms, S.P. Parker 編, 第5版, McGraw-Hill Inc., 1994）。Glucose Watch biographerの状況において、パラメーターは、アルゴリズムにより計算される血中グルコースレベルの値に影響を及ぼす変数である。

30

【0066】

「減衰」とは、ある量の大きさにおける緩やかな減少をいい、例えば、電流が特定の検体の濃度と相関し、そしてこの検出された電流が徐々に減少するが、検体の濃度は減少しない場合の、センサー電極を使用して検出された電流である。

40

【0067】

「スキップ」または「スキップされた」シグナルとは、所定の基準（例えば、米国特許第6,223,471号に記載されるような、誤差に関連する基準）に適合しないデータをいう。スキップされた読み出し、シグナル、または測定値は、例えば、シグナルがデータスクリーニング（これは、質の悪いシグナルまたは不正確なシグナルを示す検出されたパラメーターに基づいて不正確なシグナルを無効にする）にかけられる場合、代表的に、データ完全性チェックと適合しないために信頼性がないかまたは妥当でないとして拒絶されている（すなわち、「スキップ誤差」が生じた）。

【0068】

50

本明細書中で使用される場合、用語「スチレン」は、スチレンおよび置換スチレン（例えば、 α -メチルスチレン、ビニルトルエン、クロロスチレン、ヒドロキシスチレン、および t -ブチルスチレン）を含むことを意味する。本発明において使用される場合、スチレンは、反応混合物中に、約 10 重量% ~ 約 90 重量% の量、より好ましくは、約 40 重量% ~ 約 80 重量% の量で存在する。

【0069】

用語「アルキル」とは、本明細書中で使用される場合、約 1 個と約 20 個との間の炭素原子（より好ましくは、約 1 個と約 8 個との間の炭素原子）を含む直鎖、分枝、または環状の炭化水素鎖フラグメントをいい、例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、 iso -プロピル、シクロプロピル、 n -ブチル、 iso -ブチル、 $tert$ -ブチル、シクロブチル、シクロオクチルなどである。8 個以下の炭素原子を有する、直鎖、分枝または環状の炭化水素鎖は、本明細書中で「低級アルキル」とも呼ばれる。炭化水素鎖はさらに、例えば、ビニル、プロパルギル、アリル、2-ブテン-1-イル、2-シクロペンテン-1-イル、シクロオクテンなどにおけるような 1 度以上の不飽和（すなわち、1 つ以上の二重結合または三重結合）を含み得る。

【0070】

用語「Glucowatch biographer」および「Glucowatch G2 biographer」とは、Cygnus, Inc., Redwood City, CA により開発されたか製造された、Glucowatch biographer モニタリングデバイスの系列の 2 つの代表的なデバイスをいう。

【0071】

（Glucowatch（登録商標）バイオグラファー）

Glucowatch バイオグラファーは、自動的な、頻繁な、そして非侵襲性のグルコース測定を提供する、分析物モニタリングデバイスである。第一世代のデバイスである、Glucowatch（登録商標）（Cygnus, Inc., Redwood City, CA）バイオグラファーは、3 時間の予熱時間および校正のための 1 回の血中グルコース（BG）測定の後、12 時間もの長時間にわたって、1 時間当たり 3 回までの読み取りを提供する。第二世代のデバイスである、Glucowatch（登録商標）G2TM（Cygnus Inc., Redwood City, CA）バイオグラファーは、校正のための 1 回の BG 測定の後、13 時間もの長時間にわたって、1 時間当たり 6 回までの読み取りを提供する。これらのデバイスは、逆イオン導入を利用して、皮膚を通してグルコースを抽出する。次いで、このグルコースは、電流滴定バイオセンサによって検出される。Glucowatch バイオグラファーは、サンプリングおよび検出回路、ならびにデジタルディスプレイを備える、小型の腕時計様のデバイスである。1 型糖尿病および 2 型糖尿病を罹患する被験体に対する臨床治験は、Glucowatch バイオグラファーの読み取りと、連続的な指粘着 BG 測定との間で、良好な相関を示した（例えば、Garg, S. K. ら, Diabetes Care 22, 1708 (1999); Tamada, J. A. ら, JAMA 282, 1839 (1999) を参照のこと）。しかし、第一世代の Glucowatch バイオグラファーの測定期間は、使用の間のバイオセンサ信号の崩壊に起因して、12 時間に限定されている。第二世代のデバイスは、13 時間まで測定時間を延長する。類似の信号崩壊がまた、移植可能なグルコースモニタに対して観察され（Gross, T. M. ら, Diabetes Technology and Therapeutics 2, 49 (2000); Meyerhoff, C. ら, Diabetologia, 35, 1087 (1992); Bolinder, J. ら, Diabetes Care 20, 64 (1997)）、これらに対して、このデバイスの精度を維持するために、24 時間のモニタリングあたり 4 回の校正が、推奨される（Medtronic-MiniMed Web Page: Continuous Glucose Monitoring System, Frequently Asked Questions, www.minimed.com）。

【0072】

Gluc oWat ch バイオグラファ―は、いくつかの利点を有する。明らかに、これらの非侵襲性および非閉塞性の性質は、糖尿病に罹患する人々の間で、より多くのグルコース試験を促進する。臨床的により関連することは、提供される情報の頻度の性質である。Gluc oWat ch バイオグラファ―は、自動的な、非侵襲性の、そして使用者に優しい様式で、医師によって望まれる、より頻繁なモニタリングを提供する。このシステムの自動的な性質はまた、患者が眠っている間または他に試験が不可能な場合でさえも、モニタリングを続けることを可能にする。Gluc oWat ch バイオグラファ―は、米政府食品医薬品局によって認可され、そして市販されている、唯一の、非侵襲性の、頻繁な、自動グルコースモニタリングデバイスである。

【0073】

(Gluc oWat ch バイオグラファ―のデバイスの説明)

Gluc oWat ch バイオグラファ―は、イオン導入電流を供給し、そして電流の出力および作動時間を制御する、電子部品を備える。これらはまた、バイオセンサ電子部品を制御し、そしてデータを受信し、処理し、表示し、そして格納する。データはまた、Gluc oWat ch バイオグラファ―からPCへとアップロードされ得る。これらは、時計のベルトを有し、前腕の部位にこれらを固定することを補助する。

【0074】

Auto Sensor (例えば、図2を参照のこと)は、(第二世代のデバイスにおいて)13時間までの連続したグルコース測定を提供する、このデバイスの消耗部品である。Auto Sensorは、各磨耗期間の後に、処分される。これは、Gluc oWat ch バイオグラファ―の背面にフィットし、そしてイオン導入電流の送達のための電極、グルコース信号を感知するためのセンサ電極、ならびにグルコースの収集および過酸化水素への転換のための、グルコースオキシダーゼ含有ヒドロゲルパッドを備える。各Auto Sensorには、2つのゲル/電極セットが存在し、AおよびBと記載される。

【0075】

イオン導入は、皮膚の表面に適用される2つの電極間の、低レベルの一定電流の通過を利用する。この技術は、例えば、イオン性(荷電)薬物を経皮的に送達するために使用されている(Sinh J.ら, *Electrical properties of skin*, 「Electronically controlled drug delivery」、Berner BおよびDinh SM編, Boca Raton, Florida: CRC Press (1998)、47-62頁)。他方で、体内の電解質イオンもまた、電荷キャリアとして働き得、そして身体から皮膚を通して外向きへの、物質の抽出を導き得る。このプロセスは、「逆イオン導入」として公知である(Rao, G.ら, *Pharm. Res.* 10, 1751 (2000))。皮膚は、生理学的pHにおいて、正味負の電荷を有するので、正に荷電したナトリウムイオンが、皮膚を横切る主要な電流キャリアである。イオン導入カソードに向かうナトリウムイオンの移動は、電気浸透流を生じ、これは、対流によって、中性分子を運ぶ。しかし、小さい分子量を有する化合物のみが、皮膚を通過し、その結果、例えば、タンパク質は抽出されない。さらに、主要な妨害種(例えば、アスコルビン酸塩および尿酸塩)が、アノードに収集される。逆イオン導入の、これらの独特の電荷およびサイズ排除特性の結果として、グルコースは、カソードにおいて優先的に抽出され、そして得られるサンプルは、非常に「クリーン」である。このことは、移植可能なグルコースモニタリングデバイスとは対照的である(Gross, T.M., *Diabetes Technology and Therapeutics* 2, 49 (2000); Meyerhoff, C.ら, *Diabetologia*, 35, 1087 (1992); Bolinder, J.ら, *Diabetes Care* 20, 64 (1997))。移植可能なデバイスに対して、アスコルビン酸塩および尿酸塩(ならびにいくつかのタンパク質)が、妨害信号を発生することが公知である。

【0076】

イオン導入グルコース抽出の実行可能性は、死体の皮膚(Glikfeld, P.ら *Pharm. Res.* 6, 988 (1989))とヒト被験体(Tamada, J.A.ら

10

20

30

40

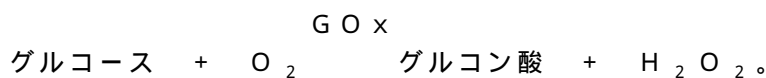
50

, Nat. Med. 1, 1198 (1995)) との両方において実証された。ヒト被験体を用いる実行可能性の研究において、グルコースの移送は、線形の様式で、BG とよく相関した。しかし、感度(すなわち、抽出されたグルコースの量)は、個体および皮膚の部位の間で変動する(Tamada, J. A. ら, Nat. Med. 1, 1198 (1995))。1点校正は、この変動を補償することが見出された。逆イオン導入は、受容器溶液中のグルコースのマイクロモル濃度の濃度を与え、これは、血液に見出される桁より約3桁低い。

【0077】

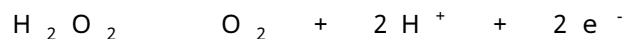
この少量のグルコースを正確に測定するために、Glucose Watch バイオグラファースは、電流滴定バイオセンサを利用する(Tierney, M. J. ら, Clin. Chem. 45, 1681 (1999))。ヒドロゲルディスク(ここに、グルコースが、逆イオン導入によって収集される)中のグルコースオキシダーゼ(GOx)酵素は、酸素とのグルコースの反応を触媒して、グルコン酸および過酸化水素を生成する。

【0078】



【0079】

グルコースは、以下の2つの形態で存在する：α-グルコースおよびβ-グルコース(これらは、ヒドロキシル基の位置のみが異なる)。平衡(また血液中および間質液中)において、これら2つの形態は、約37%のαおよび約63%のβの割合である。グルコースがヒドロゲルに入るにつれて、これは全体に拡散し、そしてβ-形態のグルコースのみが、GOx 酵素と反応する。β-形態が枯渇するにつれて、α-形態がβ-形態に転換(変旋光)する。このGOx 反応の生成物(過酸化水素およびグルコン酸)もまた、ゲル全体に拡散する。最後に、過酸化物が、センサにおける白金含有作用電極において、電気触媒酸化反応



(測定可能な電流を発生させ、そしてO₂を再生する)を介して検出される。従って、理想的には、抽出される全てのグルコース分子に対して、2つの電子が、測定回路に移動される。得られる電流の時間にわたる積分によって、その電極で遊離した全電荷が導かれ、そしてこの全電荷は、皮膚を通して収集されたグルコースの量に相関する。

【0080】

Glucose Watch バイオグラファードバイス(第一世代のデバイスおよび第二世代のデバイスについて、Auto Sensor に差異はない)を用いて、抽出および検出は、皮膚に対して配置された2つのヒドロゲルパッドを使用して達成される。各パッドの、皮膚の逆を向く面は、2セットのイオン導入および感知要素を備える電極アセンブリと接触する。これら2つの電極セットは、イオン導入回路を完成させる。作動中に、一方のイオン泳動式電極はカソードであり、そして他方はアノードであり、皮膚を通しての電流の通過を可能にする。その結果、グルコースおよび他の物質が、イオン泳動抽出期間の間、ヒドロゲルパッド内に収集される。イオン導入時間の間隔は、皮膚の刺激および電力要求を最小にするが、引き続く検出のために十分なグルコースを抽出するように調節される。グルコースの抽出のための有用な時間は、約3分であることが見出された。

【0081】

各ヒドロゲルパッドの、皮膚の逆を向く、環状イオン導入電極に隣接する面に、感知電極(例えば、本発明の組成物を含むプリントされた電極)が存在する。2つの感知電極が存在する。これらの円形の感知電極は、白金複合材から構成され、そして(Ag/AgCl 参照電極に対して)0.25~0.8Vの電位の印加によって、作動される。これらの印加電位において、電流は、白金センサ電極内に拡散したH₂O₂(抽出されたグルコースから発生する)の反応から発生する。

【0082】

(Glucose Watch バイオグラファードバイスのデバイス操作)

各 20 分間のグルコース測定サイクルは、3 分間の抽出、および 7 分間のバイオセンサの起動、その後 3 分間の反対のイオン導入電流極性での抽出、およびさらなる 7 分間のバイオセンサの起動からなる。これは、第 1 世代の G l u c o W a t c h バイオグラファ- について図 3 に概略的に図示される。

【 0 0 8 3 】

第 1 のハーフサイクルにおいて、グルコースは、イオン導入カソード（センサ B）でヒドロゲル中に回収される。グルコースが回収される場合、このグルコースはヒドロゲル中で $G O_x$ と反応して $H_2 O_2$ を発生する。3 分間の回収時間が終わると、イオン導入電流が止められ、そして 7 分間バイオセンサを起動して蓄積された $H_2 O_2$ を測定する。この時間は、抽出されたグルコースの大部分が $H_2 O_2$ に転換され、そしてこのペルオキシドの大部分が、白金電極に拡散し、そして同時に酸化して電流を発生するように選択される。基本となる物理的プロセスおよび化学的プロセス（検知電極における拡散、グルコース変旋光、および電気触媒酸化反応）はかなり遅いので、抽出されたグルコースおよび $H_2 O_2$ の全てが、7 分間の測定サイクルの間に消費されるわけではない。しかし、この 7 分の間隔の間に積分された電流（または電荷）シグナルは十分大きく、またイオン導入の間隔の間にヒドロゲルパッドに進入したグルコースの総量に比例したままである。検出プロセスにおいて、 $H_2 O_2$ の大部分が消費される。これは、ヒドロゲルを「クリーンアウト」して次の回収時間の準備をする。さらに、センサ B が再びグルコースを回収し、測定する前に、センサ B は、まずイオン導入アノードとして作用すべきである。この抽出 - 検知サイクルが設計され、その結果この時間後、ヒドロゲル中にはペルオキシドは残らない。最初の 3 分間の時間の間、アノード（センサ A）においても抽出物（主に、尿酸およびアスコルビン酸のようなアニオン種）が存在する。これらの電気化学的に活性な種はまた、7 分間のバイオセンサ時間の間にアノードレザバからパージされる。

【 0 0 8 4 】

測定サイクルの第 2 のハーフサイクルにおいて、イオン導入極性は逆転され、その結果カソードにおけるグルコース回収が第 2 のレザバ（センサ A）中で生じ、そしてアニオン種が第 1 のレザバ（センサ B）中で回収される。このバイオセンサは、再び起動されてカソード（ここではセンサ A）におけるグルコースを測定し、そして電気化学的に活性な種をアノード（センサ B）にパージする。合わせて 20 分間のプロセスを繰り返して、各々の引き続くグルコースの各読み取り値（r e a d i n g）を得る。

【 0 0 8 5 】

各ハーフサイクルについての生のデータは、7 分間にわたって時間の関数として測定される 13 の別々の電流値ごとにセンサ A とセンサ B の両方について回収される（これは、測定されたシグナル応答曲線を提供する、例えば、図 4 を参照のこと）。アノード（「菱形」の曲線）およびその後のカソード（「丸」の曲線）のサイクルで得られるセンサの 1 つについての典型的な電流シグナルが、図 4 に示される。センサ回路がカソードサイクル中で起動される場合、（グルコースから転換した） $H_2 O_2$ は、白金電極と反応し、電流を生じ、この電流は、7 分間の検出サイクルの時間と共に単調に減少する。類似の形状の電流シグナルがまた、アノードサイクル（「菱形」の曲線）において生成される。このシグナルは、多くの部分でアスコルビン酸および尿酸に起因する。両方の場合において、この電流過渡は、0 ではなく約 180 nA のバックグラウンドとなる。このバックグラウンド電流は、「ベースラインバックグラウンド」と呼ばれ、時間ごとにほとんど変化せず、これが、多くの低濃度種の合計の結果であるであろうことを示している。グルコース関連シグナルのみを抽出するために、このバックグラウンドは、総電流シグナルから減算される。一旦減算されるとこのバックグラウンドはグルコース測定に有意なバイアスを導入しないが、このバックグラウンドは、低血糖範囲にある測定値のシグナル - ノイズを有意に減少する。この増加したノイズは、低血糖範囲にあるグルコース測定における潜在的な誤差を増加する。従って、バックグラウンド電流を可能な限り正確に測定することが重要である。 $H_2 O_2$ を完全に消費するのに 7 分間のカソードサイクルでは十分な時間ではないので、このサイクルの終わりの電流は、なお減少しており、従って、バックグラウンドの

良好な評価として使用され得ない。他方において、この電流は、アノードサイクルにおいてより早く安定することが見出された。従って、このベースラインバックグラウンドは、典型的には、前述のアノードサイクルの最後の2つの電流の読み取り値の平均として決定され得る。このアプローチ（「前バックグラウンド」アプローチと呼ばれる）は、図4に示される。

【0086】

バックグラウンドの減算の後、カソード電流シグナルを積分してカソードで遊離された電荷を（ μC のオーダーで）算出する。このカソード電流シグナルは、皮膚を通して抽出されるグルコースの総量に比例する。図面において、これは、図4の右側にある曲線と直線との間の面積の算出値に対応する。積分は、ゲルの厚さおよび温度のバリエーションについて補正する付加値を有する。なぜなら、これらの変数は、速度のみに影響を及ぼし、反応の程度には影響を及ぼさないからである。各ハーフサイクルについてカソードセンサにおいて積分されたシグナルは、 $(C_A + C_B) / 2$ のように平均され、この手順は、このシステムのシグナル - ノイズ比を改善する。

【0087】

最後に、この平均された電荷シグナルは、（モニタリング時間の初めに与えられる）患者のフィンガースティック（finger-stick）較正值に基づいてグルコース測定値に変換される。この較正から、センサによって検出される電荷シグナルと血中グルコースとの関係が決定される。次いで、この関係を使用してバイオセンサシグナル測定値に基づいてグルコース値を決定する。バイオセンサシグナル測定値は、「Mixture of Experts」（MOE）（Kurnik, R. T., Sensors and Actuators B60, 1 (1999)；米国特許第6,180,416号および同第6,326,160号）と呼ばれるシグナルプロセッシングアルゴリズムを利用することによって達成される。このMOEアルゴリズムは、以下を取りこむ：積分された電荷シグナル、較正グルコース値、較正における電荷シグナル、および較正してからの時間（すなわち、経過時間）。これは、各グルコース読み取り値を、3つの独立した線形モデル（「Experts」）から得られる予測値の重みつき平均として計算され、これは、4つの入力および30の最適化されたパラメータのセットに依存する。このデータ変換を実施するための式が展開され、最適化され、そしてGlucoseWatchバイオセンサおよび糖尿病の被験体の臨床試験からの参照BG読み取り値からなる、大きなデータセットにおいて確認される。このデータ変換アルゴリズムは、GlucoseWatchバイオグラファースタッフ中の専用マイクロプロセッサへとプログラムされる。

【0088】

GlucoseWatchバイオグラファースタッフによって与えられるグルコース読み取り値は、実際の血中グルコースから約15～20分ずれる。このずれは、GlucoseWatchバイオグラファースタッフによって実施されるグルコースシグナルの時間平均値から得られる固有の測定ずれに由来するだけでなく、間質液中のグルコース濃度（これは、GlucoseWatchバイオグラファースタッフによって測定される）と血液中の即時グルコース濃度（代表的には指の刺し傷を介して測定される）との間の生理学的差異にも由来する。この測定ずれは、13.5分である。GlucoseWatchバイオグラファースタッフのグルコース読み取り値は、前の2つの3分間の抽出時間（初めの7分間の検知時間によってわけられている）の間、間質液中の平均グルコース濃度に対応し、これは、第2の7分間の検知時間後に使用者に提供されて13.5分の測定ずれを生じる（ $3 + 7 + 3 / 2 + 7 = 13.5$ 、図3）。さらなる生理学的ずれは、約5分と見積もられる。

【0089】

このGlucoseWatchバイオグラファースタッフは、各グルコース値を計算する前に一連のデータ整合性チェックを実施する。このチェックは、「スクリーン」と呼ばれ、特定のグルコース値が、特定の環境条件、生理学的条件、または技術的な条件に基づいて使用者に報告されることを選択的に防ぐ。このスクリーンは、装着の過程の間に得られる4つの測定値に基づく：電流（電気化学的シグナル）、イオン導入電圧、温度および皮膚表面伝導

10

20

30

40

50

度。除かれた点は、「スキップ」と呼ばれる。例えば、皮膚表面の伝導度が増加することによって汗が検出される場合、グルコース読み取り値はスキップされる。なぜなら、この汗はグルコースを含み得、イオン導入時間の間に皮膚から抽出されるグルコースと干渉し得るからである。他のスキップは、シグナル中で検出させるノイズに基づく。

【0090】

G l u c o W a t c h バイオグラファァーによって測定され、そしてある被験体についての指スティック測定値と比較される例示的な血中グルコースプロファイルは、図5に与えられる。これらの結果は、較正後、3時間の経過時間で、このG l u c o W a t c h バイオグラファァーが1時間あたり3度までの値を生じたことを示す。ときおり、このG l u c o W a t c h バイオグラファァーが測定値を「スキップした」ことに留意すべきである。これは、上記の一連のデータ整合性チェックの結果であり、これは、所定の量のデータのみが提示されることを確実にする。

10

【0091】

(2.0 本発明の一般的な概観)

本発明を詳細に記載する前に、本発明は、特定の型のインク組成物、導電性ポリマー組成物、導電性ポリマーフィルム組成物、スクリーン印刷インク、電極、電極センサー、積層品、自動センサー、または同等物を作製または使用する方法に限定されないことが理解され、このような特定物の使用は、本明細書の教示の観点から選択され得る。本明細書で使用される用語は、本発明の特定の実施形態のみを記載する目的のためであり、限定であることは意図されないこともまた理解される。

20

【0092】

1つの局面において、本発明は、約0.01%~約5%（乾燥組成物の合計重量、すなわち溶媒なし）、より好ましくは、約0.1%~約2%（乾燥組成物の合計重量、すなわち溶媒なし）の1つ以上の遷移金属触媒、1つ以上の導電性物質、および1つ以上のポリマー結合剤を含む組成物に関する。本発明の乾燥組成物を含む成分についての例示的な範囲は、以下の通りである：0.01%~約5%（乾燥組成物の合計重量、すなわち溶媒なし）の遷移金属触媒、約50%~約75%のグラファイト（乾燥組成物の合計重量、すなわち溶媒なし）、ならびに約15%~約25%のポリマー（乾燥組成物の合計重量、すなわち溶媒なし）、ここで、任意の組み合わせについて、乾燥重量の合計は、100%に等しい。

30

【0093】

別の局面において、本発明の組成物は、有機溶媒をさらに含み得る。1つの実施形態において、本発明は、約0.003%~約1.6%（溶媒、導電性物質、遷移金属触媒、およびポリマーを含む組成物の合計重量の）、より好ましくは、約0.03%~約1%（溶媒、導電性物質、遷移金属触媒、およびポリマーを含む組成物の合計重量の）1つ以上の遷移金属触媒、1つ以上の導電性物質、1つ以上のポリマー結合剤、ならびに1つ以上の溶媒を含むインク組成物に関する。本発明のインク組成物を含む成分についての例示的な範囲は、以下の通りである：0.003%~約1.6%（溶媒、導電性物質、遷移金属触媒、およびポリマーを含む組成物の合計重量の）の遷移金属触媒、約15%~約25%のグラファイト（溶媒、導電性物質、遷移金属触媒、およびポリマーを含む組成物の合計重量の）、および約4%~約8%のポリマー（溶媒、導電性物質、遷移金属触媒、およびポリマーを含む組成物の合計重量の）、ならびに約50%~約80%（溶媒、導電性物質、遷移金属触媒、およびポリマーを含む組成物の合計重量の）の有機溶媒、ここで、任意のインク組成物の組み合わせについて、合計重量は、100%に等しい。

40

【0094】

適切である場合、本発明の方法において使用される触媒は、代表的に、過酸化水素の酸化を触媒し得る金属の使用を含む。一般的に、任意の遷移金属（例えば、周期表の3~12族のうちの1つまたはランタニド系列から選択される金属）は、触媒として使用され得る。しかし、好ましい実施形態において、この金属は、後期遷移金属、好ましくは5~12族、より好ましくは8~10族、なおより好ましくは遷移金属触媒の群より選択される

50

。例えば、適切な触媒としては、白金、パラジウム、ルテニウム、イリジウム、オスミウム、およびロジウム、ならびにそれらの混合物が挙げられる。好ましい実施形態において、遷移金属触媒は、白金である。

【 0 0 9 5 】

遷移金属触媒は、好ましくは、約 0 . 0 0 3 % ~ 約 1 . 6 % (溶媒、導電性物質、遷移金属触媒、およびポリマーを含む組成物の合計重量の ; 例えば、焼付けによって電極を作製するための組成物を使用する前) の範囲で存在する。より好ましくは、触媒は、約 0 . 0 3 % ~ 約 1 % (溶媒、導電性物質、遷移金属触媒、およびポリマーを含む組成物の合計重量の) の範囲で存在する。

【 0 0 9 6 】

一般的に、本発明の使用のための遷移金属触媒は、市販の供給源から入手され、さらなる処理をすることなく使用される。本発明の組成物における使用のための遷移金属触媒は、例えば、微細に分割された粉末の形態であり得るか、または固体支持体 (例えば、グラファイトまたは炭素) 上に被覆され得る。遷移金属粉末は、好ましくは、高い表面積および小さい粒子サイズを有する。本発明において有用な例示的な金属粉末触媒は、代表的に $5 \text{ m}^2 / \text{g}$ より大きい表面積を有する白金黒である。1つの局面において、金属粉末触媒は、約 $5 \sim 60 \text{ m}^2 / \text{g}$ 、またはより好ましくは約 $5 \sim 30 \text{ m}^2 / \text{g}$ である表面積を有する。代表的に、遷移金属粉末の粒子サイズは、代表的に、約 50 ミクロン未満、好ましくは、約 20 ミクロン未満、より好ましくは約 10 ミクロン未満、そして最も好ましくは 1 ミクロン未満である。

【 0 0 9 7 】

別の実施形態において、遷移金属触媒は、本発明の組成物における使用の前に、固体支持体上に被覆される。固体支持体は、好ましくは、良好な導電体であるが、電気化学的反応には不活性である。本発明における使用のための固体支持体としては、グラファイトおよび炭素が挙げられるが、これらに限定されない。固体上に支持される金属触媒 (例えば、グラファイト上の白金) は、市販の供給源から入手され得るか、または当該分野で公知の方法によって調製される。金属 / 固体支持体比は、代表的に、約 10 / 90 ~ 約 0 . 5 / 99 . 5 の範囲である。

【 0 0 9 8 】

本発明の組成物の調製について、約 0 . 0 1 % ~ 約 5 % (乾燥組成物の合計重量の、すなわち溶媒なし)、より好ましくは約 0 . 1 % ~ 約 2 % (乾燥組成物の合計重量の、すなわち溶媒なし) 遷移金属触媒 (例えば、グラファイト上の金属 (例えば、グラファイト上の白金)) を使用して、例えば、約 1 % (例えば、99 部のグラファイトに対して 1 部の金属触媒) の合計触媒含有量を得る。続いて、金属触媒 (例えば、白金黒) を加えて、5 % (例えば、95 部のグラファイトに対して 5 部の金属触媒) の最終濃度まで触媒含有量を増加させ得る。約 1 % 未満 (例えば、99 部のグラファイトに対して 1 部の金属触媒) の金属触媒の組成物について、グラファイト上の金属のみが、代表的に、触媒の供給源として使用される。

【 0 0 9 9 】

本発明の組成物は、さらに、導電性物質を含む。任意の導電性物質が使用され得、そしてその物質はまた、熱伝導性であり得る。導電性物質は、好ましくは、良好な導電体であるが、電気化学的反応に対して不活性であり、例えば、グラファイトおよび導電性炭素粒子が、使用され得る。本発明の組成物に適切なグラファイト物質としては、合成グラファイト、熱分解性グラファイト、または天然グラファイトが挙げられるが、これらに限定されず、そして通常、市販の供給源から入手されるか、または公知の方法を使用して調製される。例えば、合成グラファイトは、石油コークスから作製され得、熱分解性グラファイトは、天然ガスから作製され得るか、または市販の供給源 (例えば、Timical Ltd. in Bodio, Switzerland から販売されている Timrex SFG - 15 グラファイト) から入手され得る。必要に応じて、グラファイト物質は、例えば、高温電気結晶化処理によって、使用前に精製され得る。代表的に、導電性物質は、約

6 ~ 12 ミクロンの範囲の平均粒子径を有する、約 1 ~ 30 ミクロンの直径の粒子を有する。

【0100】

本発明の組成物は、さらに、有機結合剤を含む。有機結合剤は、好ましくは、ポリマー結合剤、より好ましくは、熱可塑性結合剤である。有機結合剤（好ましくは、ポリマー）は、例えば、触媒と導電性物質とを一緒に保持するためのマトリックスを提供し、引っかかり耐性があり、良好な接着特性を有し、電気化学的に不活性であり、かつ有機溶媒に可溶であるコーティングを形成するように、選択される。特定の理論に束縛されないが、一般的に、親水性ポリマー結合剤は、乾燥の間にかかなりの程度までグラファイト粒子をデウェットし、それによって電極表面に曝露され、その結果、触媒（例えば、白金）に曝露され、グラファイト上に被覆されるグラファイト表面を増加させると考えられる。デウェッティングプロセスは、それによって、焼付け不足を減少し、電極の感度を増加させる。従って、本発明の方法および組成物における使用のためのポリマーは、インクに処方された場合に高い感度を提供するのに十分な程度までの高度の親水性を有するが、乾燥した印刷されたインクに密着する強度を提供するのに十分な疎水性を保持するように選択される。

10

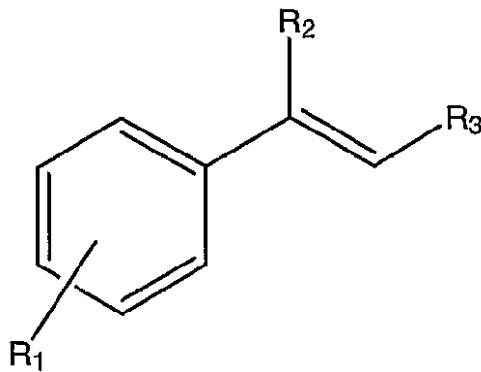
【0101】

本発明の有機結合剤は、ポリマーであり得る。本発明における使用のためのポリマーは、単一のモノマーから調製され得るかまたはブロックコポリマーとしてか、もしくはランダム共重合によって2つ以上のモノマーから調製され得る。好ましくは、このポリマーは、式(I)の化合物と式(II)の化合物を重合することによって調製されたコポリマー

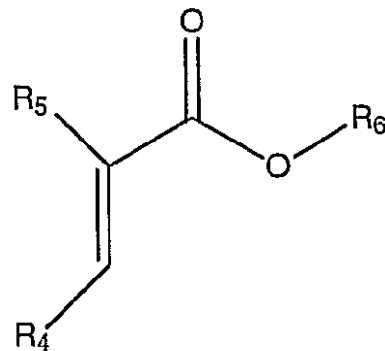
20

【0102】

【化5】



(I)



(II)

30

ここで、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 および R_6 は、水素、1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキルおよび4 ~ 8 個の炭素原子を有するシクロアルキル基からなる群から独立して選択される。さらに、 R_1 は、ヒドロキシル基であり得る。このポリマーは、1つ以上のさらなるモノマーをさらに含む得る。好ましい実施形態において、1つのモノマーはスチレンであり、第2のモノマーは、式(II)のモノマー（ここで、 R_4 は水素であり、そして R_5 および R_6 は、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルおよびブチルからなる群から独立して選択される）である。別の実施形態において、第2のモノマーはアルキルメタクリレートである。本発明の実施に有用なアルキルメタクリレートモノマーは、代表的に、メタクリル酸とアルキルアルコールの反応によって得られる。アルキルメタクリレートは、アルキル鎖に1 ~ 8 個の炭素原子を含み得る。メタクリルモノマーの有用な代表例としては、以下が挙げられる：メチルメタクリレート、エチルメタクリレート、第3級ブチルメタクリレート、ブチルメタクリレート、イソブチルメタクリレート、プロピルメタクリレート、2 - エチルヘキシルメタクリレート、イソアミルメタクリレート、ヘキシルメタクリレート、オクチルメタクリレート、シクロヘキシルメタクリレートなど

40

50

。本発明のポリマー結合剤の処方に使用されるアルキルメタクリレートは、モノマーの混合物の約40重量%～約90重量%の濃度であり、スチレンは、モノマーの混合物の約10重量%～約60重量%の濃度である。好ましくは、1～8個の炭素原子を有するアルキルメタクリレートモノマーは、モノマーの混合物の約50重量%～約80重量%の濃度であり、スチレンモノマーはモノマーの混合物の約25重量%～約50重量%の濃度である。

【0103】

別の実施形態において、このポリマーは、置換スチレンまたは無置換スチレンと $R_7C(CH_2)C(O)OR_8$ を重合することによって得られ、ここで、 R_7 および R_8 は、独立して、水素または低級アルキルであるように選択される。

10

【0104】

別の実施形態において、このポリマーは、モノマー(I)、モノマー式(II)および1つ以上のさらなるモノマー(例えば、アクリル酸)を重合することによって得られる。例えば、このポリマーはターポリマーであり得る。

【0105】

ポリマー結合剤は、市販の供給源から得られ得るか、または、モノマーを重合することによって調製され得る。ポリマーは、公知の方法(例えば、バルク重合、溶液重合、懸濁重合、乳化重合、分散重合など)によって調製され得る。代表的に、このポリマーは、フリーラジカル付加重合条件下で調製される。これらの条件は、代表的には、しばしば数時間の期間にわたる、未反応モノマーとフリーラジカル開始剤の混合物の、代表的に室温から200の範囲の反応温度で一般に維持される溶媒溶液への逐次の添加を包含する。すべてのモノマーが添加された後、この反応混合物は代表的に、さらなるフリーラジカル開始剤の添加によって「追跡され」、より完全な重合を確実にする。適切なポリマーは、適切な開始剤(例えば、過安息香酸t-ブチルペル、過オクタン酸t-ブチルペルまたはアゾビス(2-メチルブチロニトリル))の存在下で、エステルまたはケトン(例えば、酢酸n-ブチルまたはメチルアミルケトン)の存在下で反応を実行することにより調製され得る。当該分野で周知の他の有用なフリーラジカル開始剤としてはアゾビス(2-メチルブチロニトリル)、ジプロピルペルオキシド、ジ-t-ブチルペルオキシド、クメンヒドロペルオキシド、過安息香酸t-ブチル、過オクタン酸t-ブチルペルなどが挙げられる。反応を通じて使用される開始剤の総量は、代表的には、総モノマーチャージの約0.5重量%～約10重量%であり、好ましくは約4重量%～約9重量%である。

20

30

【0106】

本発明の別の局面において、有機結合剤は、上述のコポリマー(例えば、式(I)および式(II))として上で示したモノマー、または、1つ以上の他のモノマーに加えて、式(I)および式(II))として上に示したモノマーを重合することによる)ならびに、1つ以上のほかのポリマーを含む。1つ以上の他のポリマーは、コポリマー(すなわち、2つ以上のモノマーからなる)または単一のモノマーからなるポリマー(例えば、ポリメチルメタクリレート)であり得る。さらに、1つ以上のほかのポリマーはまた、異なる分子量範囲を有する、上述した同一のコポリマー(例えば、高分子量ポリマーと低分子量ポリマーの混合物)であり得る。

40

【0107】

本発明の方法および組成物は、必要な場合、溶媒を含み得る。溶媒は、例えば、ポリマーの結合剤を溶解し得、低い電気化学的活性を有し、使用される金属触媒による触媒作用に対して不活性であり、そして、センサーが印刷する間にインクが乾燥するような適切な速度で蒸発し得るよう選択される。代表的には、この溶媒は、アルキルケトンおよびアリールケトン、芳香族炭化水素、二酢酸グリコールならびに酢酸グリコールまたはこれらの混合物からなる群から選択される有機溶媒である。本発明の使用のために好ましい二酢酸グリコール溶媒は、二酢酸エチレングリコールである。

【0108】

本発明の代表的な組成物は、本明細書の手引き(例えば、実施例1)に従って、当該分

50

野で公知の方法によって調製され得る。代表的には、結合剤溶液は、熱可塑性ポリマーを適切な溶媒に溶解することによって調製される。

【0109】

本発明の組成物の使用のために適した溶媒は、代表的に、低い背景電流を維持するために、低いレベルの電気化学的に活性な不純物を有し（すなわち、低い電気化学的活性を有し）、ポリマー結合剤を溶解し得、そして、電極の印刷および製造に適した蒸発速度を有する。代表的に、この溶媒は、遷移金属触媒化化学反応に不活性である。模範的な溶媒としては、以下が挙げられるがこれらに限定されない：アルキルケトンおよびアリールケトン、芳香族炭化水素、酢酸グリコール、二酢酸グリコールならびにこれらの混合物。本発明の触媒インクの処方における二酢酸エチレングリコールの使用は、実施例1に記載される。

10

【0110】

本発明の代表的な遷移金属 - グラファイト組成物は、以下のようにして調製され得る。まず、本明細書中に記載されるようにポリマーを適切な溶媒に溶解することによってポリマー溶液を調製する。ポリマー溶液におけるグラファイト粉末および遷移金属 - グラファイト粉末の分散は、種々の混合技術（例えば、ロールミル、高速分散またはプラネタリー混合によって）によって調整され得る。さらなる溶媒が添加され得る。得られる組成物は、例えば、スクリーン印刷による付着に適する。

【0111】

ポリマー溶液の濃度は、溶媒におけるポリマーの溶解度に依存する。ポリマーがポリ（スチレン - コ - メタクリル酸メチル）であり、溶媒が二酢酸エチレングリコールである場合、約1部のポリマーは、約3部の溶媒中に溶解される。このように調製されたポリマー溶液に、導電性の物質、遷移金属触媒、および、必要な場合さらなる溶媒が添加される。触媒は、通常、（溶媒、導電性物質、遷移金属触媒およびポリマーを含む、組成物の総重量の）約0.003%から約1.6%の間の範囲の遷移金属触媒、より好ましくは、（溶媒、導電性物質、遷移金属触媒およびポリマーを含む、組成物の総重量の）約0.03% ~ 約1%の範囲の遷移金属触媒の濃度で存在する。

20

【0112】

導電性物質の量は、選択した物質の型に依存し、導電性物質に対するポリマーの割合として表され得る。この物質がグラファイトである場合、ポリマー：グラファイトの割合は、好ましくは約1：3 ~ 約1：5であり、より好ましくは約1：3.5である。得られた混合物を、均質な混合物が得られるまで、手で混合する。この混合プロセスは、例えば5回まで、三重ミルに均質な混合物を通すことによって、実質的に完了する。ここで、この組成物は、スクリーン印刷に適するが、さらなる溶媒が添加され、溶液の粘度を調節し得る。

30

【0113】

導電性ポリマー組成物は、従来の印刷方法によって、例えば、非導電性基板上に被覆され得る。代表的な印刷方法としては、厚フィルム印刷（例えば、スクリーン印刷）、リソグラフィー、凸版印刷、被覆法、溶射、インクジェット印刷、レーザージェット印刷、ローラー塗布、真空蒸着、およびそれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。非導電性基板は、代表的には、寸法安定性を付与するため、伝導層の被覆より先に、熱安定化される。代表的な非導電性基板としては、ポリエステルシート材料、ポリカーボネート、ポリビニルクロリド、高密度ポリプロピレン、低密度ポリプロピレンが挙げられるが、これらに限定されない。好ましい実施形態において、非導電性基板は、ポリエステルシートである。

40

【0114】

導電性ポリマー組成物の被覆後、ポリマー結合剤は、多くの従来の方法によって安定化または硬化され得、この方法としては、強制空気乾燥（例えば、上昇温度で）、赤外線照射、紫外線照射、イオン光線照射、照射、およびそれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。これらの方法は、代表的に、種々の程度で、ポリマー結合剤の個々

50

の分子の架橋を生じる。紫外線放射が、感光薬剤を含めて使用される場合、ポリマー架橋反応を開始するために、導電性ポリマー組成物の中に含めることが望まれ得る。

【0115】

実施例2には、様々なインク組成物の比較を記載する。実施例2において、触媒なしの組成物は、コントロールとしての機能を果たした。白金非含有インクは、期待されるように、より低いバックグラウンドを有し、そして過酸化物に対する感受性を有しない。5%～1%Pt（これらのパーセントは、Pt/グラファイトパーセントであり、そしてグラファイト全量（すなわち、溶媒または結合剤を有しない）の重量パーセントPtとして示される）を有するインク組成物は、コントロールより高いバックグラウンドを有し、そして1%未満のPt（このパーセントは、Pt/グラファイトパーセントであり、そしてグラファイト全量（すなわち、溶媒または結合剤を有しない）の重量パーセントPtとして示される）を有するインク組成物は、間でバックグラウンドを有した。しかし、5%～0.3%Pt（これらのパーセントは、Pt/グラファイトパーセントであり、そしてグラファイト全量（すなわち、溶媒または結合剤を有しない）の重量パーセントPtとして示される）を含む組成物の性能は、匹敵していた。これらのデータは、ポリマー結合剤としてポリ（スチレン-コ-メチルメタクリレート）を使用することによって、触媒濃度は、1%以下（これらのパーセントは、Pt/グラファイトパーセントであり、そしてグラファイト全量（すなわち、溶媒または結合剤を有しない）の重量パーセントPtとして示される）まで減少され得、そして受容可能な感度を保持する。

10

【0116】

実施例3には、以前使用されたインク組成物に対して本発明のインク処方物の性能を記載する。このデータは、本発明のインク処方物が、たとえ優れていなくとも、以前使用されたインク組成物に対して匹敵する性能を提供するというを示した。

20

【0117】

実施例4には、糖尿病を有するヒトにおいて経時的に血中グルコースを追跡するために使用されたセンサーに関する本発明のインク処方物の使用を記載する。結果（図6）は、本発明のインク処方物が、糖尿病を有するヒトに関する研究の経過にわたって血中グルコースのよい追跡を提供することを示す。

【0118】

一つの局面において、本発明の導電性ポリマー組成物は、電極を製造する方法において使用される。本発明はまた、本明細書中に記載される組成物を使用して製造される電極を含む。例えば、導電性ポリマー組成物は、単一電極、微小電極または微小電極アレイとして被覆され得る。電極は、対抗電極と共に使用され得、そして参照電極は、同じ基板上に被覆した。例えば、電極アセンブリは、非導電性基板上に導電性ポリマー組成物を被覆し、第一層に隣接する、参照文献および対抗電極として機能するように、銀/塩化銀を含む第二伝導層を被覆することによって製造され得る。このような電極アセンブリの一例としては、本明細書中に記載される二モード電極であり、そして図7において示される。二モード電極構成において、対抗電極（「センサー要素」の）およびイオン導入式電極（「サンプリングメカニズム」の）は、同時には機能しない（例えば、米国特許番号5,954,685号のように）。

30

【0119】

本発明の電極は、低濃度の分析物（例えば、グルコース）を測定するためにこの電極の使用を望ましくするいくつかの特性を有し、この特性としては、低バックグラウンドノイズ電極化学（低レベルの電流を測定する場合、特に重要である）が挙げられるが、これに限定されない。

【0120】

本発明の電極は、分析物（または化学種）の分析について使用され得、この分析物は、電極で電子の除去または付加によって直接酸化または還元され得る。電極はまた、分析物（または化学種）を検出するために使用され得、この分析物は、酵素によって変換されて、電極での電子の除去または付加によって直接酸化または還元され得、生成物を形成し得

40

50

る。本発明の一実施形態において、電極は、一つ以上の酵素（例えば、グルコース酸化酵素）で誘導体にされ得るかまたはその酵素と会合して維持される。一実施形態において、酵素は、電極の反応表面と分離しているが、密接に接触している層中の電極上に維持される（例えば、本明細書中に記載されている *Auto Sensor* のように）。酵素はまた、本明細書のガイダンスに従い、そして当該分野において公知である固定化法を使用して、電極表面上に固定化され得る。

【 0 1 2 1 】

本明細書中に記載されるものと同様または等価な多くの方法および物質は、本発明の実施において使用され得、いくつかの好ましい物質および方法が、本明細書中に記載されている。

10

【 0 1 2 2 】

（ 3 . 代表的なモニタリングシステム ）

多くの分析物モニタリングシステムは、本発明の組成物を使用して製造するセンサー要素を用いて使用され得る。代表的には、標的システム中で選択された分析物のレベルをモニターするために使用されるモニタリングシステムは、サンプリングデバイス（このデバイスは、分析物を含むサンプルを提供する）および検知デバイス（このデバイスは、サンプル中の分析物の量もしくは濃度、またはその分析物の量または濃度に関連するシグナル量または濃度を検出する）。

【 0 1 2 3 】

代表的な一つのモニタリングシステム（ *Glucose Watch* バイオグラファァー）は、生物学的系、特に動物被験体からのグルコースのイオン導入式経皮抽出を介してその生物学的系中でグルコースレベルをモニタリングし、次いで抽出されたグルコースの量または濃度に相当するシグナルの検出のために本明細書中に記載されている。分析物モニタリングシステム（ *Glucose Watch* バイオグラファァーを含む）およびその成分は、以前記載された。（例えば、米国特許第 6, 398, 562 号、第 6, 393, 318 号、第 6, 370, 410 号、第 6, 341, 232 号、第 6, 391, 643 号、第 6, 309, 351 号、第 6, 299, 578 号、第 6, 298, 254 号、第 6, 272, 364 号、第 6, 233, 471 号、第 6, 180, 416 号、第 6, 144, 869 号、第 6, 023, 629 号、第 5, 989, 409 号、第 5, 771, 890 号、第 6, 356, 776 号、第 6, 326, 160 号、第 6, 284, 126 号、第 6, 139, 718 号、第 5, 954, 685 号、第 6, 201, 979 号、第 6, 141, 573 号、第 5, 827, 183 号、および第 5, 735, 273 号；

20

30

【 0 1 2 4 】

【 数 1 】

ならびに PCT 国際特許出願 WO0218936a2, 03/07/2002;

WO0217210a2, 02/28/2002; WO0215778a1, 02/28/2002; WO0215777a1,

02/28/2002; WO0188534a3, 11/22/2001; WO0188534a2, 11/22/2001;

WO0064533a1, 11/02/2000; WO0047109a1, 08/17/2000; WO0024455a1,

40

05/04/2000; WO0018289a1, 04/06/2000; WO0015108a1, 03/23/2000;

WO9958973a1, 11/18/1999; WO9958190a1, 11/18/1999; WO9958051a1,

11/18/1999; WO9958050a1, 11/18/1999; WO9842252a1, 10/01/1998;

WO9724059a1, 07/10/1997; WO9710499a1, 03/20/1997; WO9710356a1,

【 0 1 2 5 】

【数 2】

03/20/1997; WO9702811a1, 01/30/1997; WO9600110a1, 01/04/1996;および

WO9600109a1, 01/04/1996を参照のこと)

製品の Gluco Watch バイオグラファールインとしては、第一世代の Gluco Watch (登録商標) (Cygnus Inc., Redwood City, CA) バイオグラファールおよび第二世代の Gluco Watch (登録商標) G2TM (Cygnus Inc., Redwood City, CA) バイオグラファールが挙げられるが、これらに限定されない。Gluco Watch G2 バイオグラファールは、予熱時間 (3 時間 ~ 2 時間) を減少し、読み取り値 / 時間の回数を増加し (3 回までに対し 10
て 6 回まで)、AutoSensor 継続時間を (12 時間から 13 時間へ) 延ばし、そして予測的な低待機警報を提供する。Gluco Watch G2 バイオグラファールは、第一世代の Gluco Watch バイオグラファールと同様の AutoSensor を使用する。

【0126】

Gluco Watch バイオグラファールを使用して、電流を収集部位の組織表面に印加することによって、経皮抽出が実施される。この電流は少量のグルコースを被験体から収集レザバに抽出するために使用される。この収集レザバは、被験体におけるグルコース濃度の測定値を提供するセンサ要素 (例えば、バイオセンサ) と接触している。グルコースは、収集レザバに経皮的に抽出され、分析物は、このレザバ内でグルコースオキシダーゼと反応して、過酸化水素を生成する。この過酸化水素の存在によって、バイオセンサ電極で電流が発生し、この電流は、レザバ中の過酸化水素の量と正比例する。この電流は、(例えば、選択されたアルゴリズムを用いて) 付属のシステムコントローラによって検出および解釈され得るシグナルを提供し、グルコース濃度値または量をディスプレイに提供する。 20

【0127】

サンプリングシステムの使用において、収集レザバは、例えば、被験体の皮膚の角質層上で、組織表面と接触される。次いで、この組織表面に電流が印加されて、グルコースが組織から収集レザバに抽出される。抽出は、例えば、選択された期間にわたって頻繁に実施される。収集レザバは、少なくとも定期的に、そして代表的には頻繁に分析されて、その中のグルコース濃度が測定される。この測定値は、被験体に血中グルコースレベルと相関する。 30

【0128】

分析物をサンプリングするために、1 つ以上の収集レザバが、被験体の組織表面と接触して配置される。この収集レザバ内のイオン伝導性材料もまた、グルコースを組織から収集レザバに抽出するのに十分な電流を発生する電極 (逆イオン泳動抽出について) と接触される。図 2 を参照すると、イオン泳動式サンプリングシステムにおいて使用するためのオートセンサの 1 つの実施形態を含む例示的な要素の分解図が示される。このオートセンサ要素は、2 つのバイオセンサ / イオン泳動式電極アセンブリ 104 および 106 を備え、これらのアセンブリの各々は、環状イオン泳動式電極 (それぞれ、108 および 110 で示される) を有し、これは、バイオセンサ電極 112 および 114 を取り囲んでいる (このようなバイオセンサ電極は、本発明の組成物を含み得る)。電極アセンブリ 104 および 106 は、センサトレイ 118 内に維持されるポリマー基板 116 上にプリントされる。収集レザバアセンブリ 120 は、電極アセンブリ上に配置され、ここでこの収集レザバアセンブリは、ゲル保持層 126 およびマスク層 128 によって保持される 2 つのヒドロゲル入口 122 および 124 を備える。さらなるリリースライナー (release liner) (例えば、患者ライナー 130 およびプラウホールド (plow-fold) ライナー 132) が、このアセンブリに備えられ得る。代替の実施形態において、この電極アセンブリは、二モード電極 (例えば、図 7 で示されるようなもの) を備え得る。マスク層 128 (例えば、1997 年 3 月 20 日に公開された PCT 公開番号 WO97/1 40 50

0356、ならびに米国特許第5,735,273号、同第5,827,183号、同第6,141,573号および同第6,201,979号に記載されるようなもの)が、存在し得る。他のオートセンサの実施形態が、1999年11月18日に公開されたWO99/58190に記載される。

【0129】

マスク層および保持層は、好ましくは、検出される分析物(例えば、グルコース)に対して実質的に不透過性である材料から構成される(例えば、米国特許第5,735,273号および同第6,393,318号を参照のこと)。「実質的に不透過性」とは、材料が、(例えば、拡散による)分析物の輸送を減少するかまたは排除することを意味する。この材料は、この材料を通過する分析物がマスク層および保持層と共に使用される検知電極に有意な縁効果を生じないという条件で、低レベルの分析物の輸送を可能にし得る。これらの層を形成するために使用され得る材料の例としては、ポリエステル、ポリエステル誘導体、他のポリエステル様材料、ポリウレタン、ポリウレタン誘導体および他のポリウレタン様材料が挙げられるが、これらに限定されない。

【0130】

図2の分解図に示される要素は、例えば、1996年1月4日に公開されたPCT公開番号WO96/00110に記載されるように、通常の腕時計のように装着されるように構成された自動サンプリングシステムにおける使用を意図されている。この腕時計ハウジングは、適切な電子装置(例えば、1つ以上のマイクロプロセッサ、メモリー、ディスプレイおよび他の回路要素)、ならびに自動サンプリングシステムを作動するための電源をさらに備え得る。これらの1つ以上のマイクロプロセッサは、種々の機能(サンプリングデバイス、検知デバイス、測定サイクルの局面(例えば、サンプリングおよび検知のタイミング、および電極間の交互極性)、連結性、計算方法、データ処理の異なる局面(例えば、捕捉、記録、リコール、比較および報告)などの制御を含むが、これらに限定されない)を制御し得る。

【0131】

検知電極は、約 $0.1 \sim 3 \text{ cm}^2$ 、好ましくは約 $0.5 \sim 2 \text{ cm}^2$ 、そしてより好ましくは約 $1 \sim 1.5 \text{ cm}^2$ の幾何学的表面積を提供するように構成された、本明細書中で記載されるような、例えば、Pt含有電極であり得る。この特定の構成は、本発明のサンプリングシステムで使用される収集レザバの収集領域(この領域全体にわたって、抽出された分析物および/またはその反応生成物が存在する)に比例して倍率をかけられる。電極組成物は、分析等級または電子等級の試薬および溶媒を使用して配合され、これらの試薬および溶媒は、電気化学的夾雑物および/または他の残留夾雑物が、最終組成物中に含まれないことを保証し、得られる電極に固有のバックグラウンドノイズを有意に減少させる。特に、この電極の配合に使用される試薬および溶媒は、電気化学的に活性な夾雑物(例えば、抗酸化剤)を実質的に含まないように選択され、特に、溶媒は、代表的に、洗浄時間および硬化時間を減らすために、高い揮発性について選択される。

【0132】

検知電極の反応性表面は、任意の導電性材料(例えば、白金族の金属(白金、パラジウム、ロジウム、ルテニウム、オスミウムおよびイリジウムを含む)、ニッケル、銅および炭素、ならびにこれらの酸化物、二酸化物、組合せおよび合金(本明細書中に記載されるような)があるが、これらに限定されない)から構成され得る。

【0133】

任意の適切なイオン泳動式電極システムが用いられ得、例示的なシステムは、銀/塩化銀(Ag/AgCl)電極システムを使用する。このイオン泳動式電極は、代表的には、以下の2つの性能基準を使用して構築される:(1)長期、好ましくは24時間までの期間またはそれ以上の期間にわたって、電極が作動可能であること;および(2)非常に低いバックグラウンドノイズレベルを必要とする本発明のシステム内で作動するために、電極が高い電気化学的純度を有するように配合されること。これらの電極はまた、電極の寿命の間に多量の電荷を流し得なければならない。長期間の作動に関して、Ag/AgCl

電極は、望まない電気化学的副反応（これは、pHの変化、ならびに水の加水分解に起因する水素および酸素の遊離を生じる）を伴うことなく作動する可逆電対（reversible couple）を繰返し形成し得る。従って、Ag/AgCl電極は、電極領域の、約0.01～1.0mA/cm²の範囲での電流通過の反復サイクルに耐えるように配合される。高い電気化学純度に関して、Ag/AgCl要素は、適切なポリマー結合剤内に分散されて、収集レザバ中の成分（例えば、ヒドロゲル組成物）による攻撃（例えば、可塑化）を受けにくい電極組成物を提供する。この電極組成物はまた、代表的に、分析等級または電気等級の試薬および溶媒を使用して配合され、そしてポリマー結合剤組成物は、バイオセンサに拡散してバックグラウンド電流を生成する電気化学的に活性な夾雑物を含まないように選択される。

10

【0134】

自動サンプルリングシステムは、逆イオン導入を使用して、選択された期間の過程にわたって、サンプルを経皮的に抽出し得る。収集レザバは、イオン伝導性媒体（好ましくは、本明細書中において上記されるヒドロゲル媒体）を含む。第1イオン導入電極は、収集レザバ（代表的に、標的、被験体組織表面と接触する）と接触し、第2イオン導入電極は、組織表面と接触する第2収集レザバ、または組織と接触するいくつかの他のイオン伝導性媒体のいずれかと接触する。電源は、2つの電極間に電気電位を提供して、当該分野で公知の様式で逆イオン導入を実行する。上で考察されるように、レザバ内の標的分析物（例えば、グルコース）の存在、およびおそらくそのレベルを検出するために選択されるバイオセンサーもまた、レザバと接触する。代表的に、2つの収集レザバが存在し、各々が、グルコースオキシダーゼを含み、そして各々が、イオン導入電極および検知電極と作動可能に接触する。イオン導入電極は、検知電極に対する対電極として、非同時的に役立つ二モード電極であり得る（例えば、米国特許第5,954,685号を参照のこと）。

20

【0135】

実際に、電位（直流またはより複雑な波形のいずれか）は、2つのイオン導入電極間に印加され、その結果、電流は、第1電極から、第1伝導性媒体を通して皮膚内に流れ、そして皮膚から出て第2伝導性媒体を通して第2電極に戻るよう流れ。この電流の流れは、逆イオン導入または電気浸透のプロセスを通して、物質を皮膚を通して1つ以上の収集レザバ内に抽出する。電位は、1996年1月4日に公開されたPCT公報番号WO96/00110に記載されるように印加され得る。代表的に、電位は、2つのレザバ間で交替して、交替する様式で各レザバ内に分析物の抽出物を提供する（例えば、米国特許第5,771,890号、同第5,954,685号を参照のこと）。分析物はまた、代表的に、各レザバにおいて検出される。

30

【0136】

例として、グルコースを抽出するために、皮膚または組織上に印加される電流密度は、約0.01～2mA/cm²の範囲であり得る。グルコースの抽出を促進するために、電気エネルギーが、電極に印加され、そして電極の極性が、例えば、交替されて、その結果、各電極が、交替してカソードまたはアノードになり得る。極性の切換は、手動または自動であり得る。

【0137】

二モード電極が使用される（例えば、米国特許第5,954,685号）場合、逆イオン電気泳動相の間、電源は、第1の二モード電極への電流の流れを提供して、レザバ内への化学シグナルの抽出を促進する。検知相の間、別の電源が使用されて、第1検知電極に対する電圧を提供し、検知電極の触媒表面において、レザバ内に保持される化学シグナルを電気シグナルに変換するように駆動する。別の電源はまた、電極において固定電位を維持し、ここで、例えば、過酸化水素が、分子状酸素、水素イオンおよび電子に変換され、この固定電位が、検知相の間、参照電極の電位と比較される。1つの検知電極が検知モードで作動する間、それは、隣接する二モード電極に電氣的に接続され、この隣接する二モード電極は、対電極として作用し、この対電極において、検知電極において生成した電子が、消費される。

40

50

【0138】

以下は、サンプリングデバイスが、第1の二モード電極および第2の二モード電極（図8、50および51）、ならびに2つの収集レザバ（図8、57および58）を使用して、交替する極性モードでどのように作動され得るかについての例である。各二モード電極（図7、40；図8、50および51）は、操作の相に依存して2つの機能を果たす：（1）分析物を、供給源から水および電解質を含む収集レザバ内へ、そして電極アセンブリの領域へ電氣的に引き込むために使用される電気浸透電極（またはイオン導入電極）；および（2）化学物質が検知電極の表面に触媒的に変換されて電気シグナルを生じる第1検知電極に対する対電極として。

【0139】

参照電極（図8、54および55；図7、42）ならびに検知電極（図8、52および53；図7、41）、ならびに二モード電極（図8、50および51；図7、40）は、検知の間、標準ポテンシオスタット回路に接続される。一般的に、システムの実際的な制限は、二モード電極が、対電極およびイオン導入の両方として同時に作用しないことを必要とする。

【0140】

この実施形態におけるイオン導入サンプリングシステムの一般的な操作は、2つの相の周期的反復である：（1）逆イオン導入相、その後続く、（2）検知相。逆イオン導入相の間、第1の二モード電極（図8、50）は、イオン導入カソードとして作用し、そして第2の二モード電極（図8、51）は、回路を完了するためのイオン導入アノードとして作用する。イオン導入電流が通過するので、分析物は、レザバ（例えば、ヒドロゲル）（図8、57および58）に収集される。逆イオン導入相の最後に、イオン導入電流は、切られる。検知相の間、グルコースの場合、電位は、参照電極（図8、54）と検知電極（図8、52）との間で印加される。検知電極は、本発明の導電性ポリマー組成物を含み得る。化学シグナルは、第1検知電極（図8、52）の触媒面上で電気-触媒的に反応して、電流を生成し、一方、第1の二モード電極（図8、50）は、電流回路を完了するために対電極として作用する。

【0141】

検知電極（例えば、本発明の導電性ポリマー組成物を使用して印刷される）は、例えば、ヒドロゲルマトリクスに存在する酵素グルコースオキシダーゼと収集されたグルコースの反応によって被験体のグルコースレベルをモニタリングするために、ヒドロゲル収集レザバシステムとともに使用するために適合され得る。さらなる適用は、本明細書中において考察される。

【0142】

二モード電極は、好ましくは、 $Ag/AgCl$ から構成される。この電極の表面で生じる電気化学反応は、電流のための容易な供給源またはシンクとして働く。この特性は、電極のイオン導入のために特に重要である。この反応がない場合、イオン導入電流によって、水の加水分解がイオン導入電極で生じ得、 pH の変化およびおそらく気泡の形成が引き起こされる。酸性または塩基性 pH への pH の変化によって、皮膚の刺激または火傷が引き起こされ得る。 $Ag/AgCl$ 電極が容易に、シンク電流の供給源として作用する能力はまた、その対電極の機能に有利である。3電極電気化学セルが適切に機能するために、対電極の電流生成能力は、代表的に、検知電極における反応の速度を制限するべきではない。大きな検知電極の場合、対電極は、比例的に大きな電流を供給し得るべきである。

【0143】

電極アセンブリは、二モード電極を電氣的に接続することによって作動され得、その結果、各電極が、適切な検知電極および参照電極とともに、イオン導入電極および対電極の両方として、機能し得る。

【0144】

ポテンシオスタットは、3電極電気化学セルにおける電気化学測定に使用される電気回路である。電位は、参照電極と検知電極との間に印加される。検知電極で生成された電流

10

20

30

40

50

が、回路網を通して、対電極に流れる（すなわち、電流が参照電極を通して流れて、その平衡電位を変えることはない）。2つの独立したポテンシオスタット回路は、2つのバイオセンサーを作動させるように使用され得る。本発明のために、検知電極サブアセンブリにおいて測定される電流は、分析物に対応する化学シグナルの量と相関する電流である。

【0145】

検出される電流は、システムコントローラーが、サンプリングシステムによって測定される被験体の実際の血中グルコース濃度を表示し得るように、被験体の血中グルコース濃度と（例えば、統計的技術またはアルゴリズムまたは技術の組合せを使用して）相関され得る。このような統計的技術は、アルゴリズムとして公式化され、そしてサンプリングシステムと関連する1つ以上のマイクロプロセッサに組み込まれ得る。例示的なシグナル処理の適用としては、以下の米国特許第6,144,869号、同第6,233,471号、同第6,180,416号に教示されるものが挙げられるが、これらに限定されない。

【0146】

本発明のさらなる局面において、サンプリング/検知機構およびユーザーインターフェースは、別々の部品上に見出され得る。従って、モニタリングシステムは、少なくとも2つの部品を備え、この部品において、第1の部品は、分析物（例えば、グルコース）を抽出し、検出するために使用されるサンプリング機構および検知機構を備え、第1の部品からの分析物データを受け取る第2の部品は、分析物データに対してデータ処理を実施し、分析物濃度を決定し、次いで、分析物濃度データを表示する。代表的には、マイクロプロセッサ機能（例えば、サンプリングデバイスの制御、検知デバイスの制御、測定サイクルの局面、計算方法、データ操作またはデータ記録の異なる局面など）は、両方の部品に見出される。あるいは、マイクロプロセッシング部品は、少なくとも2つの部品の1つまたはもう1つに配置され得る。モニタリングシステムの第2の部品は、多くの形態をとり得、これらとしては以下が挙げられるがこれらに限定されない：時計、クレジットカード形態のデバイス（例えば、米国特許第5,892,661号に記載されるような内蔵マイクロプロセッサを有する、例えば、「スマートカード」または「ユニバーサルカード（universal card）」）、ページャ様デバイス、携帯電話（cell phone）様デバイス、またはユーザーに視覚的に、聴覚的に、または運動感覚的に情報を伝達する他のこのようなデバイス。

【0147】

さらに、さらなる部品が、システムに対して付加され得、例えば、分析物値の表示または分析物濃度に関連する警告を含む第3の部品が使用され得る。特定の実施形態において、送達ユニットは、システムに含まれる。例示的な送達ユニットは、インスリン送達ユニットである。インスリン送達ユニット（移植可能インスリン送達ユニットおよび外部インスリン送達ユニットの両方）は、当該分野において公知であり、例えば、米国特許第5,995,860号；同第5,112,614号および同第5,062,841号に記載される。好ましくは、本発明の部品として含まれる場合、送達ユニットは、抽出および/または検知機構と連絡（例えば、ワイヤ様またはワイヤレス通信）しており、その結果、検知機構は、インスリンポンプを制御し得、適切な量のインスリンの被験体への送達を調節し得る。

【0148】

第1の部品（例えば、バイオセンサー機能およびイオン浸透療法機能を備える）を第2の部品（例えば、いくつかのマイクロプロセッサ機能およびディスプレイ機能を備える）から分離することの利点としては、より高い自由度、裁量、プライバシー、およびユーザーに対する利便性が挙げられる。小さくかつ軽量の測定ユニットを有することは、広い範囲の体部分に対するシステムの2つの部品の配置を可能にし、例えば、第1の部品は、腹部または上腕部に配置され得る。この広い範囲の配置オプションは、任意裁量の部位選択（例えば、端部ではなく胴部）およびより高い温度安定性（例えば、衣服の絶縁効果による）による精度を改善する。従って、回収アセンブリおよび検知アセンブリは、より広い

範囲の体部分に対して配置され得る。同様に、より小さくかつ突出がより少ないマイクロプロセッサおよびディスプレイユニット（第2の部品）は、分析物をモニターするための利便的かつ別々のシステムを提供する。バイオセンサー読み出しおよびコントロールシグナルは、回収アセンブリおよび検知アセンブリとディスプレイユニットとの間のワイヤ様技術またはワイヤレス技術によって中継され、このディスプレイユニットは、小さな時計、ページャー、またはクレジットカードの大きさのデバイスの形態をとり得る。このシステムはまた、夜間の使用の間の警告メッセージまたはシグナルを、例えば、モニターされる被験体から離れた部位に中継し得る。

【0149】

1つの実施形態において、デバイスの2つの部品は、ワイヤ接合またはケーブル様接合によって操作可能な連絡状態にあり得る。部品の間の操作可能な連絡は、ワイヤレス連絡であり得、すなわち、「仮想ケーブル」（例えば、遠隔測定連結）によって提供され得る。このワイヤレス連結は、2つの部品の間で、一方向性または双方向性であり得る。2つを超える部品の場合において、連結は、ワイヤ様とワイヤレスとの組み合わせであり得る。

【0150】

（4．例示的分析）

分析物は、1つ以上の特定の物質、成分、またはこれらの組み合わせのいずれかであり得、化学的分析、物理的分析、酵素的分析、光学的分析、またはこれらの組み合わせにおいて検出および／または測定されることが望ましい。

【0151】

本発明の方法を使用して測定され得る分析物としては、アミノ酸、酵素基質または疾患状態または条件を示す生成物、疾患状態または条件を示す他のマーカー、乱用薬物（例えば、エタノール、コカイン）、治療剤および／または薬理学的薬剤（*pharmacologic agent*）（例えば、テオフィリン、抗HIV薬物、リチウム、抗癲癇性薬物、シクロスポチン、化学療法剤）、電解質、目的の生理学的分析物（例えば、尿酸塩／尿酸、炭酸塩、カルシウム、カリウム、ナトリウム、塩化物、重炭酸塩（ CO_2 ）、グルコース、尿素（血液尿素窒素）、乳酸塩および／または乳酸、ヒドロキシ酪酸、コレステロール、トリグリセリド、クレアチン、クレアチニン、インスリン、ヘマトクリット、およびヘモグロビン）、血液ガス（二酸化炭素、酸素、 pH ）、脂質、重金属（例えば、鉛、銅）などが挙げられるがこれらに限定されない。非生物学的系中の分析物はまた、本発明の方法を使用して評価され得る。

【0152】

好ましい実施形態において、分析物は、目的の生理学的分析物（例えば、グルコース）であるか、または生理学的作用を有する化学物質（例えば、薬物または薬理学的薬剤）である。

【0153】

分析物の検出を容易にするために、酵素が、1つ以上の回収レザバ内に配置され得る。選択された酵素は、抽出された分析物を用いて反応を触媒し得、この範囲は、この反応の生成物が検知され得る、例えば、電流が検出可能であり、反応された分析物の量に比例する電流の発生から電気化学的に検出され得る程度までである。本発明の1つの実施形態において、適切な酵素は、グルコースをグルクロン酸および過酸化水素まで酸化する、グルコースオキシダーゼである。適切なバイオセンサー電極における過酸化水素の続いての検出は、1つの過酸化水素分子当たり2つの電子を発生し、電流を発生し、この電流は、検出され得、デバイスに入るグルコースの量に関連する。グルコースオキシダーゼ（ GOx ）は、容易に市販入手可能であり、周知の触媒特性を有する。しかし、他の酵素はまた、これらが、目的的分析物または基質との反応を特異的に触媒し、このように反応される分析物の量に比例する検出可能な生成物を生成する限り、単一で（個々の分析物の検出のために）使用されても、一緒に（複数の分析物の検出のために）使用されても良い。

【0154】

同様の様式において、多くの他の分析物特異的酵素系は、本発明において使用され得、この酵素系は、多くの同じ一般的技術において作動する。例えば、過酸化水素を検出するバイオセンサー電極は、アルコールオキシダーゼ酵素系を使用してエタノールを検出するか、同様に、尿酸オキシダーゼを用いて尿酸を検出するか、コレステロールオキシダーゼ系を用いてコレステロールを検出するか、そしてキサンチンオキシダーゼ系を用いてテオフィリンを検出するために使用され得る。

【0155】

さらに、オキシダーゼ酵素（過酸化水素ベースの検出のために使用される）は、別の酸化還元系（例えば、デヒドロゲナーゼ酵素 $\text{NAD} - \text{NADH}$ （これは、さらなる分析物を検出するための別の経路を提供する））と置換され得るか、または相補され得る。デヒドロゲナーゼベースのセンサーは、（媒介された化学物質によって）金または炭素から作られる作動電極を使用し得る。この型のモニタリングに適切な分析物の例としては、コレステロール、エタノール、ヒドロキシ酪酸、フェニルアラニン、トリグリセリド、および尿素が上げられるがこれらに限定されない。

10

【0156】

さらに、酵素は、除去され得、検出は、分析物の電気化学的検出または電位差検出に直接依存し得る。このような分析物は、重金属（例えば、コバルト、鉄、鉛、ニッケル、亜鉛）、酸素、炭酸塩/二酸化炭素、塩化物、フッ化物、リチウム、 pH 、カリウム、ナトリウム、および尿素が挙げられるがこれらに限定されない。また、本明細書中で記載されるサンプリング系は、治療薬物モニタリングのために使用され得、例えば、抗癲癇薬物（例えば、フェニトイン）、化学療法（例えば、アドリアマイシン）、機能亢進（例えば、リタリン）、および抗器官拒絶（例えば、シクロスポリン）をモニタリングするために使用され得る。

20

【0157】

好ましくは、わずかな濃度レベルで存在する場合、センサー電極は、分析物を検出し得、この分析物は、1つ以上の回収レザバに抽出される。適切な例示的バイオセンサー電極は、本発明の導電性ポリマー組成物を使用して作製され得る。

【0158】

単一センサーは、複数の分析物および/または分析物の反応生成物を検出し得る。例えば、白金センサーは、単一サンプル中のチロシンおよびグルコースを検出するために使用され得る。チロシンは、例えば、適切な電極電位（例えば、 Ag / AgCl に対し約 0.6 V ）で、直接的電気化学的酸化によって検出される。グルコースは、例えば、グルコースオキシダーゼを使用して、および過酸化水素反応生成物を検出することで検出される。

30

【0159】

異なる検知デバイスおよび/または検知システムは、信号の間を区別するのににも使用され得る。例えば、第1の白金センサーに関連するグルコースオキシダーゼを含む第1のゲルは、グルコースの検出のために使用され得、一方で、第2の白金センサーに関連するウリカーゼを含む第2のゲルが、尿素の検出のために使用され得る。

【0160】

（実験）

40

以下の実施例は、本発明のデバイス、方法および製法をどのように作製および使用するか、の完全な開示および説明を当業者に提供するために示されるが、本発明者が、本発明と見なすものの範囲を限定することを企図しない。使用される数値（量、温度など）に関する精度を確かにするための努力がなされているが、いくつかの実験的誤差および偏差が、考慮されるべきである。他に指示のない限りは、部は、重量部であり、分子量は、重量平均分子量であり、温度は、 $^{\circ}\text{C}$ 目盛りであり、および圧力は、大気圧かまたは大気圧に近い圧力である。

【実施例1】

【0161】

（1%触媒インクの処方物）

50

ポリマー溶液を、1部のポリ(スチレン-コ-メチルメタクリレート)(Aldrich、カタログ番号#46,289-6)と3部の二酢酸エチレングリコール(EGDA)とを混合することにより調製した。約22.42gのポリスチレン-コ-メチル-メタクリレートポリマー溶液を、約46.19gのEGDAと共に混合した。ポリマー溶液に、20.63gのグラファイト(Timrex SFG-15、Timcal)および5.5gのグラファイト上の5%白金(98199型Johnson-Matthey)を添加した。溶液を、均一な混合物が得られるまで手で攪拌した。次に、インクを、3重圧延機を用いて高せん断混合に供した。圧延機に3回通したものを、代表的に使用した。インクのピンを、ピンローラー上に転がしたままにし、成分の分散を維持し、そして固化を防止した。印刷の前に、さらなるEGDAを加え、最適の印刷のための粘度に調整し得た。インクスクリーン印刷を、180メッシュステンレス鋼スクリーンおよび90デュロメータースキージを使用して実施した。1%触媒インク処方物は、1部のPt:99部のグラファイトである。溶媒と共に、触媒インク処方物中のPtの重量%は、約0.2705%である。印刷および乾燥の後、印刷電極におけるPtの重量%は、約0.85%である。

【実施例2】

【0162】

(異なる組成物の比較)

異なる触媒量を含む組成物を含むポリ(スチレン-コ-メチルメタクリレート)の能力を比較した。0.6%、0.3%および0%の触媒を有する組成物を、適切な量のグラファイト上の白金を添加する実施例1の方法によって調製した。1%を越える触媒を有する組成物(例えば、1部の白金:99部のグラファイト)を実施例1の改変方法によって作製した。全触媒濃縮物を、1%白金内容物にPt/Cを添加することによって得、次に可変量の白金黒を、白金濃度が所望のレベルに増加するように添加した。5%~0%の全Pt濃度を有する処方物についての比較データを、表1に示す。全%白金に対するバックグラウンドについてのデータを、図1Aにプロットする。全%白金に対してプロットされる%回復についてのデータを図1Bにプロットする。

【0163】

【表1】

表 1

全 % Pt	24 °C			32 °C		
	BG (nA)	2.5 分 回復	10分 回復	BG (nA)	2.5 分 回復	7 分 回復
5	107	42	89	137	75	95
4	117	38	88	141	70	96
3	106	41	87	129	75	97
3	116	39	90	113	66	96
2	125	44	92	130	71	101
1	126	40	91	101	70	101
1	126	45	92	113	86	116
0.6	105	41	92	66	82	114
0.3	69	31	83	61	67	105
0	53	1	5	36	3	5

表1は、Pt含量を変化させて作製したインク処方物の性能に関するデータを表す。表1のデータを、ヒドロゲル電解質に接触する印刷センサーを配置すること、および既知量のグルコース溶液をヒドロゲル表面にピペッティングすることによって得た。ヒドロゲルは、約7ミル(175ミクロン)の厚さであり、そして生成物として過酸化水素を生成するグルコースを酸化するためのグルコースオキシダーゼ酵素を含む。ウィッキング物質をヒドロゲル表面上に配置し、ヒドロゲルの表面にわたってグルコース溶液を分散すること

を容易にする。この技術を、2つの異なる温度（24 および32）で実施した。

【0164】

この手順において、バイオセンサーを偏らせ、そしてバックグラウンドを、1時間、平衡にした。10 μ lの0.2 mMグルコースを、ゲルの表面のウィック上にピペッティングした。バイオセンサーからの電流を、50分間測定した。電流を、時間に対して積分した。2.5分および10分（24 の試験について）または2.5分および7分（32 の試験について）において、回復された全理論電荷の割合を計算し、電極の感度の測定値として報告した。高感度電極は、2.5分の時点で高い割合の回復を示し、7分の記録では100%の回復に近づいた（32 の試験について）。

【0165】

表1において、第1の列は、白金の重量%を示し（グラファイトの重量に対して、例えば、1%白金は、1部の白金：99部のグラファイトである）、第2の列は、24 で実施されたナノアンペアで測定されたバックグラウンド（BG）電流を示し、第3の列は、24 で実施された2.5分での回復を示し、第4の列は、24 で実施された10分での回復を示し、第5の列は、32 で実施されたナノアンペアで測定されたバックグラウンド（BG）電流を示し、第6列は、32 で実施された2.5分での回復を示し、第7の列は、32 で実施された7分での回復を示す。

【0166】

触媒を含まない組成物は、コントロールとして役立った。白金を含まないインクは、より低いバックグラウンドを有し、予期した通り、過酸化物に対して感受性を有さなかった。5%～1%のPt（全グラファイトのPt重量%）を含む組成物は、コントロールよりも高いバックグラウンドを有し、一方、1%未満のPt（全グラファイトのPt重量%）を有する組成物は、中間のバックグラウンドを有する。しかし、5%～0.6%のPt（全グラファイトのPt重量%）を含む組成物の感度は、匹敵する。これらのデータは、ポリ（スチレン-コ-メチルメタクリレート）をポリマー結合剤として使用することによって、触媒濃度が1%以下まで減少され得、かつ触媒濃度が受容可能な感度を保持することを示す。

【実施例3】

【0167】

（2つのインク処方物の比較）

8人のヒト被験体を使用した。各被験体は、6つのGlucose Watch G2バイオグラファ（1条件当たり3つ）を着用した。2つの条件を試験した：

- ・条件1：コントロール（標準的センサーインク、標準的ヒドロゲル）
- ・条件2：本発明のセンサーインク、標準的ヒドロゲル）。

【0168】

本発明のセンサーインクの処方は、上記された（例えば、実施例1）。標準的インクセンサーは、以前に記載された（例えば、EP 0 942 278 B1またはGB 2 335 278 Aを参照のこと）。

【0169】

研究期間は、14時間58分間であった。参照血中グルコース測定値を、1時間当たり少なくとも2回得た。この参照血液測定は、対応するGlucose Watch バイオグラファ測定の前20分間に行って、この参照血中グルコース測定値の取得（すなわち、フィンガースティックによる）と、Glucose Watch バイオグラファを使用する対応するグルコース測定値との間の20分間の遅延時間を計上した。

【0170】

平均ベースライン値を、望ましい較正時間に関して温度補正し、そして以前のベースライン決定した計算を使用して計算した。積分したGlucose Watch バイオグラファースIGNAL（単位nC）のグラフを、一次y軸上のセンサーAおよびセンサーBについて、そしてx軸上の参照血中グルコース（単位mg/dl）について作成した。データを、通常の最小二乗線形回帰を使用して処理して、 R^2 、傾き、および切片を得た。

【 0 1 7 1 】

この実験の結果は、標準的センサーおよび本発明のインク処方物を用いてプリントしたセンサーを使用する分析物モニタリングシステムの性能を比較した。

以下の表 2 は、その結果を要約する。

【 0 1 7 2 】

【 表 2 】

表 2

条件	R^2	最小二乗傾き (nC/(mg/dL))	最小二乗 切片 (nC)
	センサー A+B	センサー A+B	センサー A+B
コントロール(標準的センサー、標準的ヒドロゲル)	0.62	201	-4,176
本発明のセンサーインク、標準的ヒドロゲル	0.55	224	-2,939

感度は、本発明のインク処方物を使用するセンサーについて高かった。本発明のセンサーインク / 標準的ヒドロゲル条件は、コントロールよりも高い感度を示した。本発明のインク処方物のこのより高い感度は、本発明のセンサーインク処方物が、性能に正の影響を与えることを示唆する。

【 0 1 7 3 】

さらに、モニタリングの間のスキップの数（例えば、米国特許第 6 , 2 3 3 , 4 7 1 号を参照のこと）を、上記 2 つの条件について評価した。

【 0 1 7 4 】

【 表 3 】

表 3

条件	スキップされた全読取り
コントロール（標準的センサー、標準的ヒドロゲル）	30%
本発明のインクのセンサーインク、標準的ヒドロゲル	22%

これらの結果は、そのデバイスが本発明のインク処方物を使用して生成されたセンサーを使用する場合に、分析物モニタリングデバイスの感度の改善を示す。

【 0 1 7 5 】

(実施例 4)

(糖尿病を有する被験体におけるグルコースを追跡するための本発明のセンサーの使用)

別の研究において、実施例 3 に記載した条件と類似する条件下で、本発明のインク処方物を組込むセンサー（実施例 1 に記載される）を、G l u c o W a t c h バイオグラファールにおいて使用して、糖尿病を有する被験体におけるグルコースレベルをモニターした。G l u c o W a t c h バイオグラファールの読取り値のプロット（菱型）および経過時間に対してプロットした標準的フィンガープリック法により得た血中グルコース測定値（「x」を、図 6 に示す。図 6 に示される結果は、本発明のインク処方物を組込むセンサーが、この研究の経過時間にわたって、糖尿病を有する被験体における血中グルコースの良好な追跡を提供することを示す。

【 0 1 7 6 】

当業者にとって明らかであるように、上記の実施形態の種々の改変および変化が、本発明

の趣旨および範囲から逸脱することなくなされ得る。そのような改変および変化は、本発明の範囲内にある。

本発明の好ましい実施態様は以下の通りである。

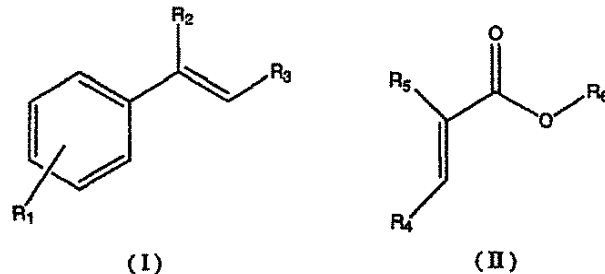
(1) 以下：

約 0.01 重量% ~ 約 5 重量% の遷移金属触媒；

導電性物質；および

式 (I) の化合物と式 (II) の化合物との重合により得られるポリマー：

【化 1】



10

を含む、導電性ポリマー組成物であって、

ここで R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、および R_6 は、独立して、水素、1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基、および 4 ~ 8 個の炭素原子を有するシクロアルキル基からなる群より選択される、導電性ポリマー組成物。

20

(2) 実施態様 (1) に記載の組成物であって、前記遷移金属触媒は、白金、パラジウム、およびロジウムからなる群より選択される、組成物。

(3) 実施態様 (2) に記載の組成物であって、前記触媒は白金である、組成物。

(4) 実施態様 (2) に記載の組成物であって、前記触媒はグラファイト担持白金である、組成物。

(5) 実施態様 (1) に記載の組成物であって、 R_1 、 R_2 および R_4 は水素である、組成物。

(6) 実施態様 (5) に記載の組成物であって、 R_5 および R_6 は、独立して、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、およびブチルからなる群より選択される、組成物。

30

(7) 実施態様 (5) に記載の組成物であって、 R_3 は H であり、 R_5 はメチルであり、そして R_6 はメチルまたはエチルである、組成物。

(8) 実施態様 (1) に記載の組成物であって、 R_1 、 R_2 、 R_3 、および R_4 は水素であり、そして R_5 および R_6 はメチルである、組成物。

(9) 実施態様 (1) に記載の組成物であって、前記導電性物質は、合成グラファイト、熱分解グラファイト、または天然グラファイトである、組成物。

(10) 以下：

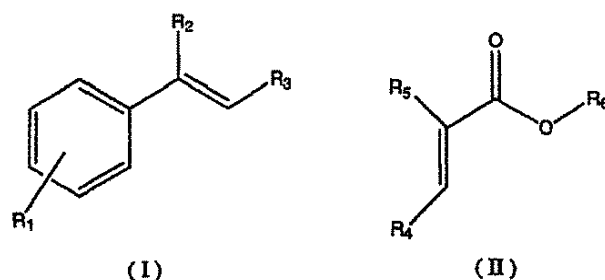
約 0.003 重量% ~ 約 1.6 重量% の遷移金属触媒；

導電性物質；

式 (I) の化合物と式 (II) の化合物とを重合することにより得られるポリマーであって：

40

【化 2】



50

ここで R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、および R_6 は、独立して、水素、1～6個の炭素原子を有するアルキル基、および4～8個の炭素原子を有するシクロアルキル基からなる群より選択される、ポリマー；ならびに

有機溶媒、
を含む、インク組成物。

(11) 実施態様(10)に記載の組成物であって、前記導電性物質は、合成グラファイト、熱分解グラファイト、または天然グラファイトである、組成物。

(12) 実施態様(10)に記載の組成物であって、前記溶媒は二酢酸グリコールである、組成物。

(13) 実施態様(12)に記載の組成物であって、前記溶媒は二酢酸エチレングリコールである、組成物。

(14) 実施態様(10)に記載の組成物であって、前記遷移金属触媒は、白金、パラジウム、およびロジウムからなる群より選択される、組成物。

(15) 実施態様(14)に記載の組成物であって、前記触媒は白金である、組成物。

(16) 実施態様(14)に記載の組成物であって、前記触媒はグラファイト担持白金である、組成物。

(17) 以下：

約0.003重量%～約1.6重量%の遷移金属触媒；

置換スチレンまたは非置換スチレンと、 $R_7C(CH_2)C(O)OR_8$ とを重合することにより得られるポリマーであって、

ここで R_7 および R_8 は、独立して、水素または低級アルキルから選択される、ポリマー；

グラファイト；ならびに

二酢酸グリコール、
を含む、インク組成物。

(18) 実施態様(17)に記載の組成物であって、前記金属触媒は、白金、パラジウム、およびロジウムからなる群より選択される、組成物。

(19) 実施態様(18)に記載の組成物であって、前記触媒は白金である、組成物。

(20) 実施態様(18)に記載の組成物であって、前記触媒はグラファイト担持白金である、組成物。

(21) 実施態様(17)に記載の組成物であって、 R_7 および R_8 は、メチルである、組成物。

(22) 実施態様(17)に記載の組成物であって、グラファイトは、合成グラファイトまたは熱分解グラファイトである、組成物。

(23) 実施態様(17)に記載の組成物であって、二酢酸グリコールは、二酢酸エチレングリコールである、組成物。

(24) 約0.003重量%～約1.6重量%の白金、ポリ(スチレンメチルメタクリレート)結合剤、グラファイト、および溶媒を含む、導電性ポリマー組成物。

(25) 実施態様(24)に記載の組成物であって、グラファイトは、合成グラファイトまたは熱分解グラファイトである、組成物。

(26) 実施態様(24)に記載の組成物であって、前記溶媒は、二酢酸エチレングリコールである、組成物。

(27) 非導電性基板の上の実施態様(1)に記載の導電性ポリマー物質を含む、電極。

(28) 実施態様(1)に記載の導電性ポリマー組成物を生成する方法であって、該方法は、以下の工程：

遷移金属触媒、導電性物質、ポリマー、および適切な溶媒を混合して、均質な混合物を得る工程；

10

20

30

40

50

該溶媒を除去する工程であって、該溶媒の除去により、該導電性ポリマー組成物が生成される、工程、
を包含する、方法。

(2 9) 実施態様 (2 3) に記載の電極を生成する方法であって、該方法は、以下の工程：

遷移金属触媒、導電性物質、ポリマー、および適切な溶媒を混合して、均質な混合物を得る工程、

該均質な混合物を、非導電性基板の上に被覆する工程、および
該溶媒を除去して、該電極を作製する工程、
を包含する、方法。

10

(3 0) 電極を作製する方法であって、該方法は、以下の工程：

非導電性基板上に、実施態様 (1 0) に記載のインク組成物を被覆する工程、および
該溶媒を除去して、該電極を作製する工程、
を包含する、方法。

【図面の簡単な説明】

【 0 1 7 7 】

【図 1】図 1 A は、2 4 で得られたインク組成物中の白金の % に対する、ナノアンペアバックグラウンド電流測定値のプロットを示す。図 1 B は、0 ~ 5 % の P t およびポリ (スチレン - コ - メチルメタクリル酸) 結合剤を有する組成物に関して、2 . 5 分後の回復 % を示す。

20

【図 2】図 2 は、システムのモニタリングに使用するためのオートセンサー (A u t o S e n s o r) の一実施形態を含む、例示的な部品の拡大概略図の構造図を示す。

【図 3】図 3 は、G l u c o W a t c h バイオグラファースの両方のセンサー (A または B) での、抽出および検出サイクルのイオン導入電流プロファイルの概略図を示す。

【図 4】図 4 は、アノード (ダイヤモンド、左手側の曲線) およびカソード (輪、右手側の曲線) サイクルに対する生のセンサー A 電流シグナルの例を示す。カソードサイクルの線は、アノードサイクルの最後の二つの読み取りの平均に基づくベースラインバックグラウンドを示す。

【図 5】図 5 は、G l u c o W a t c h バイオグラファース測定とフィンガープリック法によって得られる従来の B G 測定との例示的な比較を示す。

30

【図 6】図 6 は、G l u c o W a t c h バイオグラファース読み取りおよび血中グルコース測定のプロットを示し、ここで、G l u c o W a t c h バイオグラファースのセンサーは、本発明のインクを含む。モニターされた患者は、糖尿病患者であった。

【図 7】図 7 は、電極アセンブリの設計の一実施例の説明である。この図は、電極アセンブリ 4 3 の上方概略および図を示す。図において、二モードの電極は、4 0 に示され、そして例えば、A g / A g C l イオン導入 / 対電極であり得る。検知または作動電極 (例えば、本発明の導電性ポリマー組成物から作製される) は、4 1 に示す。参照の電極は、4 2 に示し、そして、例えば、A g / A g C l 電極であり得る。組成物は、適切な非導電性基板 4 4 (例えば、プラスチックまたはセラミック) 上に載せられる。接続パッド 4 5 に導く伝導性リード 4 7 は、類似または異なる材料の第二の非導電性小片 4 6 によって転換される。このような電極のこの実施例において、作動電極の領域は、約 $1 . 3 5 \text{ cm}^2$ である。図 7 における破線は、図 8 に示す断面概略図の面を表す。

40

【図 8】図 8 は、それらが参照の電極およびヒドロゲル (例えば、グルコースオキシダーゼを含む) と共に使用され得るような、二モードの電極の断面概略図の表示図である。図において、部品は以下のとおりである：二モードの電極 5 0 および 5 1 ; 検知電極 5 2 および 5 3 ; 参照電極 5 4 および 5 5 ; 基板 5 6 ; およびヒドロゲル 5 7 および 5 8 。

【図 1】

Figure 1A

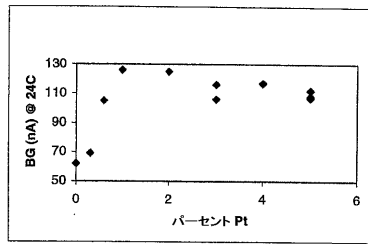
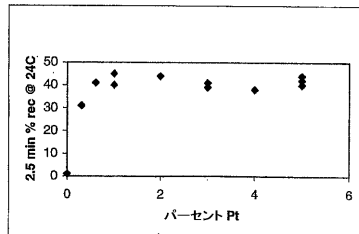


Figure 1B



【図 2】

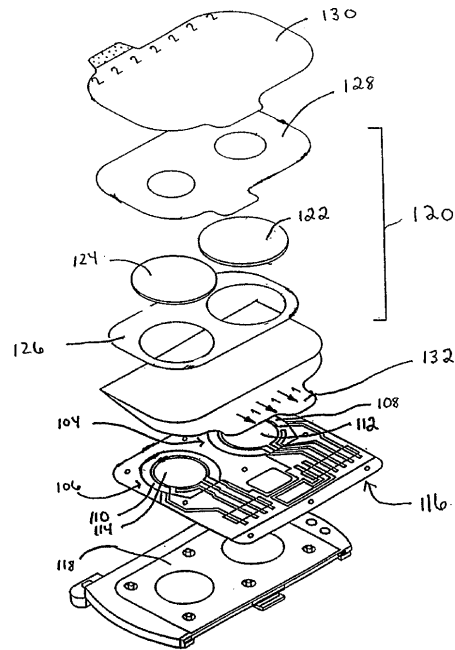


Figure 2

【図 3】

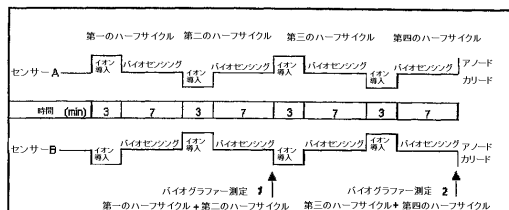


Figure 3

【図 5】

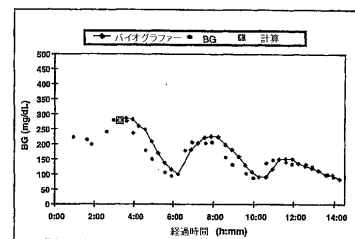


Figure 5

【図 4】

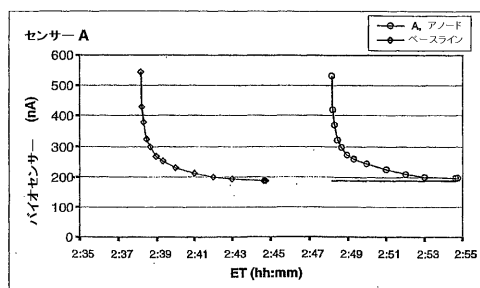


Figure 4

【図 6】

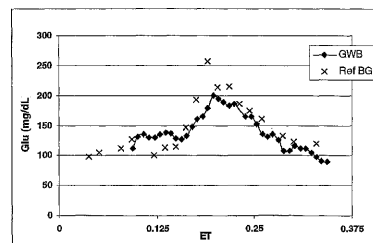


Figure 6

【 図 7 】

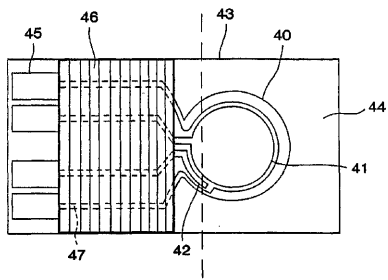


FIG. 7

【 図 8 】

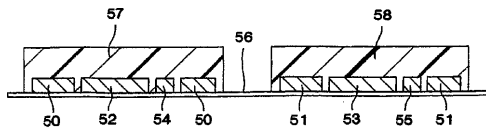


FIG. 8

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

H 0 1 B 1/20 (2006.01)

H 0 1 B 1/20 Z

H 0 1 B 5/14 (2006.01)

H 0 1 B 5/14 Z

H 0 1 B 13/00 (2006.01)

H 0 1 B 13/00 Z

H 0 1 B 13/00 5 0 3 A

審査官 川上 智昭

(56)参考文献 特開 2 0 0 0 - 0 9 7 8 9 8 (J P , A)

特開 2 0 0 1 - 1 3 1 4 2 6 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C08L7/00-33/00