

肆、聲明事項：

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項 ☐ 第一款但書或 ☐ 第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 美國；2000/3/27；09/536,235

2.

3.

4.

5.

☐ 主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.

2.

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

本發明是有關於一種結合取樣與分析組織間質液(interstitial fluid)及全血(whole blood)樣本的方法及裝置，並適合使用於醫院與家庭中。

發明背景

很多醫療情況的處理需要測量與偵察體液中之各種分析物。傳統上，測量血液中之分析物需採用侵入性技術(invasive technique)，例如靜脈穿刺或手指穿刺，以取得血液樣本。一般利用侵入性技術從血液樣本中取得作為例行測試之用的分析樣本為葡萄糖。為了控制糖尿病患者之病況，必須在正常基礎下來偵察他們的葡萄糖濃度。然而，若利用侵入性技術來取得作為分析之用的血液樣本會使患者感覺疼痛，如此一來會降低患者接受正常偵察之意願。重複之測試，例如在指尖上會導致疤痕之生成，以致要在此區域繼續取得樣本更加不容易。更甚者，侵入性取樣之程序存在著感染或傳染疾病的危險。

另一種替代情況為從組織間質液中取樣，而不是從全血中取樣。其中組織間質液是一種間質液，其充滿於結締組織與真皮層細胞之間的空隙中。一篇發表在雜誌 Lab. Clin. Med. 1997, 130, 436-41 的文章即為在偵察葡萄糖之濃度時，以組織間質液來取代血漿或全血作為偵察樣本的實例。

美國專利 US 5,879,367、US 5,820,570US5 與 US 582,184 揭露利用一連接至特定裝置之細針，來限制穿刺

之深度，以獲取小量之組織間質液，並偵察其中之葡萄糖濃度。但是這些專利並未揭露能適合於家庭或醫院中使用之分析樣本的方法。

發明概述

目前之趨勢為發展出一種不需藉由傳統方式來抽取血液樣本，即能測量人體與其它動物體內之分析物濃度的方法。目前之趨勢亦為希望發展出便宜且用之即可拋棄的裝置，使得此簡單之裝置能適合於家庭或醫院中使用。

本發明提供一種適當的替代裝置與方法，此方法具有較傳統全血取樣技術為低之侵入性，且本發明所使用之方法需要較傳統靜脈穿刺或手指穿刺取樣之方法為小之樣本容積。由於所需的樣本容積較小，因此為取得樣本而造成之傷口亦較小。在傳統刺手指之方法(finger stick method)中，先在手指頂端形成血滴，而後用此血滴潤濕感測器樣本入口處。由於樣本接觸到皮膚表面，使得樣本可能會受到皮膚表面物質的污染。本發明所揭露之裝置與方法並不需要在皮膚表面上形成血滴，因而可降低樣本受到污染的可能性。

本案之一實施例提供一間質液取樣裝置，此裝置包括一主體與一分析室，其中此主體包括一真皮穿刺探針(penetration probe)，此探針具有一穿刺端與一聯絡端(communicating end)，其中分析室具有一近端(proximal end)與一遠端(distal end)，且此分析室具有一容積，其中穿刺探針與分析室彼此相通，使得間質液能從穿刺探針流至分

析室內。此分析室具有至少一彈性壁，此彈性壁能壓縮分析室之容積。此穿刺探針包括針、刺血針(lancet)、管子、通道或固體突出物，且此穿刺探針之材料係選自碳纖維、硼纖維、塑膠、金屬、玻璃、陶磁類、合成材料及其組合所組成之族群。此穿刺探針包括彼此大致對準之二材料薄片，且每一材料薄片具有一突出部分，這二材料薄片彼此分開，在這二材料薄片之間能藉由毛細作用來抽取間質液。其中這二材料薄片能延伸進裝置，以形成前室。此穿刺探針能配置在裝置之近端的凹處內，而此凹處形狀可與所選定的真皮表面形狀大致契合。

本案之另一實施例之裝置更包括一前室，此前室具有一容積及第一與第二端，其中前室插入穿刺探針與分析室之間，使得前室的第一端與穿刺探針的聯絡端相鄰，前室的第二端與分析室的近端相鄰。前室的容積大於或等於分析室的容積。此前室具有至少一彈性壁，此彈性壁能壓縮前室之容積。前室亦包括在第一端之一閥，此閥能將前室與穿刺探針之間給封住。

本案之又一實施例之裝置更包括一可壓縮的氣囊，此氣囊與分析室相通，此氣囊能對分析室施正壓或負壓。

在本案之再一實施例中，前室與分析室皆能有不同的毛細作用力，且分析室的毛細作用力能大於前室的毛細作用力。此部分係由於前室與分析室之高度不同，因而造成毛細作用力的差異。在此實施例中，前室的內表面包括至少第一與第二前室壁，且第一與第二前室壁彼此分開一第

一距離，以定義此前室的高度，而分析室的內表面包括至少第一與第二分析室壁，且第一與第二分析室壁彼此分開一第二距離，以定義此分析室的高度，其中分析室的高度低於前室的高度。

在本案之再一實施例中，至少其中一室能包括一物質，此物質能增加或減少此室的毛細作用力。此物質包括一聚合物、樹脂、粉粒、網狀物、纖維材料、晶狀材料或多孔材料。適當的物質包括聚乙烯乙二醇(polyethylene glycol)、聚乙烯一氮五園酮(polyvinylpyrrolidone)、表面活性劑(surfactant)、親水性的塊狀共聚合物(hydrophilic block copolymer)以及醋酸聚乙烯(polyvinylacetate)。

本案之再一實施例之裝置更包括一可釋放之促動器(actuator)，此促動器能提供一力，而此力能使得穿刺探針穿刺真皮層。此促動器能與主體外接或與主體整合，當釋放出促動器時能將主體推向真皮層。

在本案之再一實施例中，分析室能包括一電化學反應槽，此電化學反應槽包括一工作電極與一對照/參考電極，與一連接儀表之介面，其中此介面能傳送電壓或電流。

本案之再一實施例提供一方法來決定間質液中之分析物的存在與否，此方法包括提供一如上所述之間質液取樣裝置的步驟；以穿刺探針穿刺真皮層；容許樣本從穿刺探針流向分析室，以將間質液樣本充滿分析室；偵測分析室內之分析物的存在與否。樣本包括組織間質液與全血。在偵測步驟中，能定性與定量地測量樣本之特性。樣本之特

性包括分析物之反應產物，例如為顏色指示劑、電流、電位、酸、鹼、還原物、沉澱物以及氣體。分析物包括離子例如為鉀、元素、糖、酒精例如為乙醇、荷爾蒙、蛋白質、酵素、輔助因子、核酸序列、脂質、製藥品、藥品、膽固醇以及乳酸鹽(lactate)，其皆為可分析之物質。

在本案之再一實施例中，可藉由趨動力將流動之樣本推至分析室內，而趨動力例如為毛細作用力或壓力差異。其中此分析室具有一彈性壁，在穿刺真皮層之前此彈性壁能壓縮分析室之容積。然後釋放壓縮力，以在分析室內形成部分真空。前室亦包括在第一端之一閥，此閥能將前室與穿刺探針之間給封住。間質液取樣裝置更包括一可壓縮的氣囊(bladder)，能壓縮此氣囊，以減少它的容積，然後在穿刺真皮層之後釋放壓縮力，以在可壓縮的氣囊與分析室內形成部分真空。

圖式之簡單說明

第 1 圖所繪示為依照本發明之一取樣裝置實施例的上視圖（未依照比例來繪示），以說明穿刺探針、前室與分析室之佈置關係；

第 2 圖所繪示為沿著第 1 圖中之 A-A' 線的剖面圖（未依照比例來繪示）；

第 3 圖所繪示為依照本發明之一取樣裝置實施例的上視圖（未依照比例來繪示），以說明穿刺探針、前室與分析室的佈置關係，其中在裝置的近端形成一凹處；

第 4 圖所繪示為依照本發明之一取樣裝置實施例的上

視圖（未依照比例來繪示），以說明穿刺探針、前室與分析室之佈置關係；

第 5 圖所繪示為沿著第 4 圖中之 B-B' 線的剖面圖（未依照比例來繪示）；以及

第 6a、6b 圖所繪示為本發明之實施例，其中將裝置載荷在可釋放之促動器內，以促進穿刺探針穿刺真皮層。第 6a 圖所繪示為將裝置載荷在促動器內，其中促動器位於朝上位置，以準備隨時啟動。第 6b 圖所繪示為啟動後之裝置與促動器。

圖式標記說明：

- 10 取樣與分析的裝置
- 12 穿刺探針
- 14 前室
- 20 分析室
- 22 氣囊
- 54 前室
- 84 彈力-負載機構
- 86 彈簧
- 88 觸發器

較佳實施例

雖然本發明將以較佳實施例揭露如下，然其並非用以限定本發明，任何熟習此技藝者，在不脫離本發明之精神和範圍內，當可作各種之更動與潤飾。間質液樣本之最佳化取樣的方法與裝置更在共同審理的美國專利申請號 / 中討論，其標題為“METHOD OF PREVENTING SHORT SAMPLING OF A CAPILLARY OR WICKING FILL DEVICE”

本發明揭露一種結合取樣與分析皮下之組織間質液樣本的方法及裝置，且此裝置適合使用於醫院與家庭中。此間質液樣本能由動物的組織間質液或全血組成，但不限於動物的組織間質液或全血。任何從植物或動物之皮下組織取得的間質液樣本都能被取樣與分析，因此本發明在人類醫學、獸醫學與園藝學上皆有寬廣的應用範疇。本發明之裝置與方法適用於任一分析物，而此分析物在間質液樣本中具有實用地代表性之濃度。為清楚起見，本發明將主要討論葡萄糖之偵察，然而其並非用以限定本發明，以下討論之其他分析物亦能如此測量。

本發明係利用整合式之取樣與分析的裝置 10，此裝置 10 包括一能穿刺患者之真皮層的穿刺探針 12，以萃取患者之組織間質液與全血樣本，且本發明將樣本從穿刺探針 12 中轉移至分析室 20 中。在本發明之一實施例中，裝置 12 可為一次即丟之裝置，此裝置 12 可插進一儀錶，且此儀錶與分析室 20 相通，以執行樣品之分析程序，並顯示

與選擇性地儲存分析後之結果。

在裝置 10 中，穿刺探針 12 係用以穿刺目標物之真皮層，以收集目標物之組織間質液或全血樣本，而此穿刺探針 12 與分析室 20 整合。本發明僅需要數十秒來收集足夠的樣本，以便作為分析之用。對一分析室 20 而言，應盡量避免在分析過程中讓分析物進行反應，否則不易獲得正確的測試開始時間，且亦不易使得反應劑在樣本中均勻地分佈。在本發明之第二方面中揭露一種方法，此方法在前室 14 中收集樣本，當充滿樣本後，再迅速地將樣本轉移至分析室 20 中。

在此專利說明書中，除非在不同之用處，“proximal”指的是接近或鄰近欲穿刺的真皮表面的一裝置區域或結構，且“distal”指的是接近裝置的遠端(non-proximal)之一裝置區域或結構。例如穿刺探針 12 係位於裝置之近端(proximal)。

穿刺探針

穿刺探針 12 可以是穿刺患者真皮層至一特定深度之任一裝置，且此裝置能將樣本轉移至前室 14 中或分析室 20 中。此穿刺探針 12 包括兩端，如第 1 圖所示。穿刺探針 12 之穿刺端 11 係插進真皮層之一端，而穿刺探針 12 之聯絡端 13 係用以與前室 14 或分析室 20 相通之一端。

具有至少一尖端或尖點的一或更多之突出物(protrusions) 12 即適合作為穿刺探針 12。穿刺探針 12 之材質係選自塑膠、金屬、玻璃、陶磁類、合成材料（例如

陶磁類與金屬顆粒所形成之合成材料) 及其組合所組成之族群。穿刺探針 12 能包括固體突出物、針、刺血針、管子或通道。通道可沿著一或更多之延長邊開通。本發明之較佳實施例的穿刺探針 12 包括大致上彼此對齊之二材料薄片 30，且每一材料薄片具有一尖端的突出部分，且這二材料薄片彼此分開，以在這二材料薄片之間能藉由毛細作用來抽取間質液。在較佳實施例中，這二材料薄片 30 能延伸至分析室 20，並與分析室 20 部分重疊，以形成前室 14，以便收集樣本。

當抽取組織間質液作為樣本時，能藉由限制突出於取樣裝置 10 近端表面 34 的穿刺探針 12 長度來控制穿刺深度，並使其小於真皮層的厚度。在較佳實施例中，此突出物 12 的長度小於 2 至 3 mm，長度更佳為 1.5 mm。在穿刺至適合的深度（相對於突出部分 12 之長度）之後，由於真皮層表面與分析裝置的表面 34 接觸，因此能防止進一步的穿刺動作。若作為其他用途，例如從厚的真皮層或家畜抽取組織間質液作為樣本，突出物 12 之長度以大於 3 mm 為佳。依此，本發明之突出物 12 可為任何長度，但以足夠抽取組織間質液為樣本的長度為準。當抽取全血為樣本時，需要使用稍微較長的穿刺探針 12，例如大於 2 至 3 mm 之長度。

穿刺探針 12 之直徑或寬度係依穿刺探針 12 之設計而定。適合的直徑或寬度係能提供足夠之樣本流量。在突出物 12 上形成尖端或尖點、管子或通道的例子中，最小的

直徑或寬度通常大於約 $10\ \mu\text{m}$ 。當穿刺裝置 12 包括大致對齊之二片薄片 30，且每一薄片具有一尖端突出部分，而這二個突出部分彼此分開通常為 $1\ \text{mm}$ 至 $10\ \mu\text{m}$ 。

穿刺探針 12 能位於測試長條 10 之任何適合部分，例如，一邊緣 34、一角落 42 或一平坦表面 44。爲了保護穿刺探針 12，可將其置於一形成於測試長條 10 遠端 34 之凹處，如第 3 圖所示，或在測試長條 10 之表面 44 的低窪處。在一較佳實施例中，測試長條 10 的遠端 34 之凹處形狀可與所選定的真皮表面形狀契合，例如爲指尖之形狀。然而凹處亦能爲其他適合的形狀，例如正方形凹處、V 形凹處、彎曲凹處、多角形凹處等等。在較佳實施例中，穿刺探針 12 並未突出近端 34 的最近部份或裝置 10 的表面 44，但當推壓皮膚時，被推壓之皮膚會變形而進入此凹處，並被穿刺探針 12 穿刺。如此的配置係藉由壓擠皮膚區域至取樣點周圍來幫助取樣。穿刺探針 12 能與測試長條 10 之另一組份整合，此組份例如爲前室 54 之一端，如第 2 圖所示。在另一替代情況下，穿刺探針 12 能爲一分開的部分，此分開的部份可藉由任何適合的方式，例如黏著劑、熱結合、連鎖、壓力等等，與測試長條 10 連結或合併。其中穿刺探針 12 能具有可伸縮性。

能藉由任何適合的工具來完成穿刺動作，包括藉由手操作或是可釋放的促動器來插進穿刺裝置 12，其中可釋放的促動器包括一彈力-負載機構(spring-loaded mechanism) 84，如第 6a 與 6b 圖所示。如此的彈力-負載機構包括一

彈簧 86，可藉由一觸發器(trigger) 88 來壓縮此彈簧 86，即當啟動觸發器 88 後，觸發器 88 能釋放出力量來壓縮此彈簧 86。能以手操作的方式來啟動觸發器 88，或利用一裝置 84 來啟動觸發器 88，此裝置 84 包括一壓力感測器，此壓力感測器指示出抽取樣本所需的壓力之後，進而啟動觸發器 88。在一實施例中，裝置 10 的遠端係放在彈力-負載機構 84 內，當啟動觸發器之後會釋放出力量來壓縮彈簧 86，而此釋放出之力量會移轉至裝置 10，並使得裝置 10 從機構 84 內彈出，而將穿刺探針 12 插進真皮層中。

任何適合的主體部分皆能做為取樣之用。在較佳實施例中，取樣區域為不具有高密度之神經末端的部位，例如前臂。通常需要 5 至 15 秒來獲得足夠之樣本，並可能需要施壓以抽取組織間質液或全血。為了易於施以適當的壓力，裝置 10 中可包括一壓力感測器，以指示出已施予足夠之壓力。樣本之取得時間能藉由對直接取樣區域之周遭施予更高之壓力來加以改善。一些因素能影響組織間質液或全血之取得，例如患者之年齡、皮膚厚度、溫度以及水合作用。作為測試之用的組織間質液或全血之收集量較佳為約 0.02 μ l 或更大，更佳為約 0.1 μ l 或更大，最佳為約 0.5 μ l。

在一較佳實施例中，在取得樣本之前，裝置 10 能插入一儀錶。在如此之實施例中，儀錶具有多重功能，包括支撐裝置 10，提供一啟動抽取樣本之自動化裝備以及指示出取樣之完成。

將樣本從穿刺探針中轉移至分析室中

在較佳實施例之取樣裝置 10 中，裝置 10 包括兩部分-即穿刺探針 12 與分析室 20。在另一較佳實施例中，如第 1、2 圖所示，裝置 10 包括穿刺探針 12 與前室 14。此前室 14 能與分析室 20 整合或經由一介面與分析室 20 相通。

在另一實施例中，分析室 20 能與一設備整合或經由一介面與此設備連接，以利於前室之填充步驟。此裝備包括一可摺疊的或可壓縮的氣囊 22，如第 3、4 圖所示，此氣囊 22 能對分析室 20 施加正壓或負壓（例如部分真空）。可壓縮的氣囊 22 包括任何具有彈性壁之室，此彈性壁能壓縮室之容積。當釋放出壓縮氣囊 22 的力量時，會形成部份之真空，以抽取樣本進分析室 20。在較佳實施例中，可壓縮的氣囊 22 之容積需要足夠大，以致當幾乎完全壓縮氣囊 22 時，壓縮氣囊後所減少之容積要等於或大於分析室 20 的容積，因此能確保將樣本填充至分析室。然而，當可壓縮的氣囊 22 具有比分析室 20 小的容積時，亦能有效地幫助將樣本填充至分析室 20 中。

在另一種替代情況下，分析室 20 本身為可摺疊的或可壓縮的。在此實例中，活塞或其他壓縮物，例如醫院患者或醫生的手指，能先壓縮分析室，再釋放，以在分析室中形成部份之真空。在釋放壓縮力之後，由於存在部份的真空，而使得樣本從穿刺探針 12 流至分析室中。

前室

在較佳實施例中，如第 1、2 圖所示，前室 14 與取樣、

測試裝置 10 整合，在將樣本轉移至分析室之前，此前室 14 先聚積並儲存樣本。若所使用的分析方法需要在一短時間內就填充分析室 20，以獲得正確的結果，則前室 14 的配置是有其必要性。其中短時間指的是比從真皮層中抽取足夠之樣本的時間還要短的時間。在較佳實施例中，前室 14 的容積要大於分析室 20 的容積，以確保在前室 14 中收集足夠之樣本量，而此樣本量將能完全填充分析室 20。

在較佳實施例中，如第 1、2 圖所示，穿刺探針 12 與前室 14 的第一端相通，而前室 14 的第二端與分析室 20 相通。前室 14 可不包含試劑或其他物質，或能選擇性地包含一種或多種物質，這些物質能增加或減少前室 14 壁所施加的毛細作用力，或是在分析之前，先以這些物質來處理樣本。這些物質係選自聚合物、樹脂、粉粒、網狀物、纖維材料、晶狀材料或多孔材料及其組合所組成之族群。爲了有效地填充分析室 20，一較佳實施例係利用前室 14 與分析室 20 高度的不同來完成，如第 2 圖所示。其中分析室 20 的高度（通常爲最小之室的尺寸）小於前室 14 的高度，所產生的毛細作用力能將間質液從前室 14 中抽取至分析室 20 中。第一氣孔 64 能形成在分析室 20 之一端 70，此氣孔 64 與前室 14 之開口 62 相對，當樣本進入分析室時，此氣孔 64 能排出分析室 20 內之空氣，此有助於分析室 20 之填充步驟。在另一可選擇的例子中，位於前室 14 之另一端 60 的第二氣孔 74 與前室 14 相通，而此端 60 與穿刺探針 12 相通。此氣孔 74 提供前室 14 空氣，以

取代從前室 14 轉移至分析室 20 之樣本。氣孔 74 能置於測試長條 10 之任何適合位置。在較佳實施例中，此氣孔 74 包括一尖銳之轉角，例如 90 度，以作為“毛細作用的阻礙物”，以防止樣本從前室 14 之氣孔 74 排出。

在另一實施例中，前室 14 係為一管子、或一具有彈性壁的其他形狀之室，此前室 14 與穿刺探針 12 相通。在此實施例中，可永久性地將前室 14 固定至分析室 20 或以一通孔(port)與分析室 20 對齊。在使用時，藉適當地置於外接的裝置內，例如測量用之儀錶內，即需此對齊步驟。另一方面，前室 14 更包括一閥，此閥能控制穿刺探針 12 與前室 14 之間の間質液樣本流量。此閥包括一或更多之滾軸、活塞或擠壓裝置，而此閥能關閉前室 14 之第一端，並同時壓縮前室 14，使得前室 14 中之間質液被迫流至前室 14 的第二端 62，再流至分析室 20 中。

在另一情況下，前室 14 係為一管子、或具有彈性壁的其他形狀之一室，此前室 14 與穿刺探針 12 相通。在另一方面，在穿刺之前，使用一或更多之滾軸、活塞或擠壓裝置來壓縮分析室 20。在穿刺探針 12 穿刺真皮層之後，釋放出壓縮力，以形成真空，而將樣本抽進分析室 20 中。在此之實施例中，若能產生足夠之真空環境來快速抽取樣本，則不需要配置前室 14。在此實施例中，裝置 10 不需要具有氣孔 64、74，以避免干擾形成真空。

在另一較佳實施例中，如第 3、4 圖所示，形成一適當大小的前室 14，此前室 14 的一端 60 與穿刺探針 12 相

通，而此前室 14 的另一端 62 與分析室 20 相通。分析室 20 的一端 70 與氣囊 22 相通，且此端 70 與通於前室 14 的開口彼此相對。其中氣囊 22 可另外分開形成，並與分析室 20 的一端 70 連結。在另一情形下，氣囊 22 可藉由移除位於測試長條 10 內之中間(laminate)成合層 82 上的部份來形成，類似於專利 WO097/0041 中所揭露之方法，如本發明第 3、4 圖所示。

使用時，在將穿刺探針 12 插入患者皮膚之前，先以適當之工具壓縮在長條 10 內之氣囊 22。穿刺探針 12 之插入動作可藉由一感測器來確認，此感測器例如為壓力感測器，或患者藉由視覺或觸覺來確認穿刺探針 12 之插入動作。在後者之情況下，感覺之後病人能對儀錶發出信號通知，例如按鈕。在此時，收回壓縮氣囊 22 之工具至一半的位置，以便將樣本抽取至前室 14 中。當感測器測得前室 14 已裝滿時，儀錶將指示患者收回穿刺探針 12。然後將壓縮氣囊 22 之工具完全收回，以將樣本從前室 14 中抽取至分析室 20 中。在另一例子中，若氣囊 22 起初之吸入(suction)動作導致能以足夠的速度來聚積樣本，則可免去前室 14 之配置，而藉由氣囊 22 直接將樣本從穿刺探針 12 抽取至分析室 20 中。在另一些實施例中，裝置不需要具有氣孔 64、74，以避免干擾真空之形成。

分析室

在較佳實施例中，分析室 20 位於分析裝置 10 內，此分析裝置 10 包括一可丟棄之分析長條，此分析長條類似

於專利 WO097/00441 中所揭露之分析長條。專利 WO097/00441 中所揭露之分析長條包含一生物感測器 (biosensor)，以決定分析物在載體中之濃度，例如葡萄糖在間質液中之濃度。分析長條內之電化學分析反應槽 20 的有效容積為 $1.5\mu\text{l}$ 或更小，且此電化學反應槽包括一多孔薄膜、在此薄膜一邊之一工作電極、以及在此薄膜另一邊之一對照/參考電極。在較佳實施例中，分析反應槽 20 之有效容積為 $0.02\mu\text{l}$ 或更大，而其更佳容積範圍約為 $0.1\mu\text{l}$ 至 $0.5\mu\text{l}$ 。

在此實施例的另一方面，穿刺探針 12 為一小針，並藉由插穿分析室 20 之一壁，而與分析長條 10 整合，以致針 12 之一端與長條分析室 20 相通。在使用具有如此配置方式之裝置 10 以獲取與分析組織間質液樣本時，針 12 插入患者之真皮層中，且藉由毛細作用力將樣品抽取至針 12 內。當需要分析樣品時，樣本藉由毛細作用力從針 12 內轉移至分析室 20 中。在此分析室 20 內之一開口 64 通至外界大氣，並遠離針 12 通至室之部份，當分析室 20 裝滿了樣本時，此作為氣孔之用的開口 64 可讓分析室 20 中原有之空氣從其中排出去。由於專利 WO97/00441 中所揭露之分析裝置能裝非常小的如組織間質液之樣本體積，所以特別適合於依這種配置方式來使用。

分析室 20 可包含一或更多之物質以增加或減少此分析室 20 壁所施加的毛細作用力。這些物質係選自聚合物、樹脂、粉粒、網狀物、纖維材料、晶狀材料、多孔材料以

及上述材料之組合所組成之族群。這些物質亦可使用於上述所討論之前室中。例如在分析室 20 之壁 24 塗上親水性的物質，以加速間質液樣本流入分析室中。適當之親水性物質包括包括聚乙烯乙二醇(polyethylene glycol)、聚乙烯一氮五環酮 (polyvinylpyrrolidone)、表面作用劑 (surfactant)、親水性的塊狀共聚合物 (hydrophilic block copolymer) 以及聚丙烯酸(polyacrylic acid)。分析室 20 亦可包含能與分析物或與存在於樣本中之其他物質反應之試劑。存在於樣本中之其他物質包括能干擾決定分析物之存在與否的物質。在這種情況，試劑與此種物質反應，使得此種物質不再干擾分析作業。

一般可使用此種裝置 10 來分析任何存在於間質液樣本中之可偵測到的分析物。通常此分析物可包括鐵、元素、糖、酒精、荷爾蒙、蛋白質、酵素、輔助因子、核酸序列、脂質以及藥品，然其並非用以限定本發明。在較佳實施例中，葡萄糖係作為測試用的分析物。通常分析物可包括乙醇、鉀離子、製藥、藥品、膽固醇以及乳酸鹽，其皆為可分析之物質，然其並非用以限定本發明。

一般能直接決定分析物之存在與否。但是在另一種情況下，分析物與在分析室內之一種或多種試劑反應後，才能藉由測試反應產物來決定分析物之存在與否。適當之反應產物例如為顏色指示劑、電流、電位、酸、鹼、沉澱物或氣體，然其並非用以限定本發明。

一般能使用任何適當之分析方法，以決定分析物或分

析物反應後之反應產物的存在與否。適當之分析方法包括電化學方法、光吸收偵測方法(photoabsorption detection methods)、光放射偵測方法(photoemission detection methods)以及磁化率的測量(measurement of magnetic susceptibility)。在反應產物與分析物之顏色不同、或反應後形成沉澱物或氣體之情況下，能以視覺的方式來決定分析物之存在與否。

顯示/儲存所測量之數據

在一較佳實施例中，如上所描述之分析長條或其他實施例中之取樣裝置 10 能與一測量裝置整合，此測量裝置例如為儀錶，此儀錶能顯示、儲存或記錄所測試之數據，這些數據可以電腦可讀性之格式來儲存或記錄。在此實施例中，測試長條 10 包括一介面，以與儀錶溝通，此介面例如為連接電化學反應槽 20 之電極的導線。在電化學測量的例子中，介面傳送一電壓或一電流至電化學反應槽 20。

雖然本發明已揭露幾種方法與材料如上，然其並非用以限定本發明，任何熟習此技藝者，在不脫離本發明之精神和範圍內，當可對本發明方法與材料作各種潤飾以及對本發明製造方法與裝備作各種更動，因此本發明之保護範圍當視後附之申請專利範圍所界定者為準。

伍、中文發明摘要：

本發明揭露一種結合取樣與分析皮下的間質液樣本的方法及裝置 10，並適合使用於醫院與家庭中，其中皮下的間質液樣本例如為組織間質液及全血。此裝置包括一穿刺探針 12，其中間質液能在此穿刺探針 12 與分析室 20 之間流通。本發明可應用到存在於間質液樣本中之任一分析物，且此分析物在間質液樣本中具有實用地代表性之濃度，尤其特別適合於葡萄糖之偵察。

陸、英文發明摘要：

The invention disclosed in this application is a method and device (1) for combining the sampling and analyzing of sub-dermal fluid samples, e.g., interstitial fluid or whole blood, in a device suitable for hospital bedside and home use. The device includes a dermal layer penetration probe (12) in fluid communication with an analysis chamber (20). It is applicable to any analyte that exists in a usefully representative concentration in the fluid, and is especially suited to the monitoring of glucose.

柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ ）圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

拾、申請專利範圍：

1.一種間質液取樣裝置，包括一主體，該主體包括具有一穿刺端與一聯絡端之一真皮層穿刺探針以及具有一近端與一遠端之一分析室，該分析室具有一容積，其中該穿刺探針與該分析室彼此相通，以使該間質液從該穿刺探針流至該分析室。

2.如申請專利範圍第 1 項所述之一種間質液取樣裝置，其中該分析室具有至少一彈性壁，而壓縮該彈性壁，會使得該分析室之一容積減小。

3.如申請專利範圍第 1 項所述之一種間質液取樣裝置，更包括一前室，該前室具有一容積、一第一端與一第二端，其中該前室插入該穿刺探針與該分析室之間，使得該前室的該第一端與該穿刺探針的該聯絡端相鄰，並使得該前室的該第二端與該分析室的該近端相鄰。

4.如申請專利範圍第 3 項所述之一種間質液取樣裝置，其中該前室的該容積大於或等於該分析室的該容積。

5.如申請專利範圍第 3 項所述之一種間質液取樣裝置，其中該前室具有至少一彈性壁，當壓縮該彈性壁時，會使得該分析室之該容積減小。

6.如申請專利範圍第 3 項所述之一種間質液取樣裝置，其中該前室包括在該第一端之一閥，該閥能大致將該前室與該穿刺探針之間給封住。

7.如申請專利範圍第 3 項所述之一種間質液取樣裝置，其中該前室能施加一第一毛細作用力，該分析室能施

加一第二毛細作用力，該第一毛細作用力與該第二毛細作用力不同。

8.如申請專利範圍第 7 項所述之一種間質液取樣裝置，其中該分析室所施加之該第一毛細作用力大於該前室所施加的該第二毛細作用力。

9.如申請專利範圍第 8 項所述之一種間質液取樣裝置，其中該前室的一內表面包括至少一第一前室壁與一第二前室壁，且該第一前室壁與該第二前室壁彼此分開一第一距離，以定義一前室高度，而該分析室的一內表面能包括至少一第一分析壁與一第二分析室壁，且該第一分析室壁與第二分析室壁彼此分開一第二距離，以定義一分析室高度，其中該分析室高度低於該前室高度，其中該第一毛細作用力與該第二毛細作用力之不同係至少部分出自於該前室高度與該分析室高度之不同。

10.如申請專利範圍第 7 項所述之一種間質液取樣裝置，其中至少一室包括一物質，該物質能增加或減少該室所施加的該毛細作用力。

11.如申請專利範圍第 10 項所述之一種間質液取樣裝置，其中該物質係選自由一聚合物、一樹脂、一粉粒、一網狀物、一纖維材料、一晶狀材料、一多孔材料及其組合所組成之族群。

12.如申請專利範圍第 10 項所述之一種間質液取樣裝置，其中該物質係選自由聚乙烯乙二醇、聚乙烯一氮五環酮、一表面作用劑、一親水性的塊狀共聚合物以及醋酸聚

乙烯所組成之族群。

13.如申請專利範圍第 3 項所述之一種間質液取樣裝置，其中該前室包括至少一第一前室與一第二前室壁，其中該分析室包括至少一第一分析室壁與一第二分析室壁，其中該些前室壁之間的距離大於該些分析室壁之間的距離。

14.如申請專利範圍第 1 項所述之一種間質液取樣裝置，更包括一可壓縮的氣囊，該氣囊與該分析室相通，該氣囊能對該分析室施一正壓或一負壓。

15.如申請專利範圍第 14 項所述之一種間質液取樣裝置，其中該可壓縮的氣囊與該分析室之該遠端相通。

16.如申請專利範圍第 1 項所述之一種間質液取樣裝置，其中該穿刺探針係選自由一針、一刺血針、一管子、一通道或一固體突出物所組成之族群。

17.如申請專利範圍第 1 項所述之一種間質液取樣裝置，其中該穿刺探針係選自碳纖維、硼纖維、塑膠、金屬、玻璃、陶磁類、一合成材料及其組合所組成之族群。

18.如申請專利範圍第 1 項所述之一種間質液取樣裝置，其中該穿刺探針包括大致彼此對齊之二材料薄片，且每一材料薄片具有一突出部分，其中該二材料薄片彼此分開，因此能在該二材料薄片之間藉由毛細作用來抽取該間質液。

19.如申請專利範圍第 18 項所述之一種間質液取樣裝置，其中該二材料薄片延伸進該裝置，以形成一前室，該

前室與該分析室相鄰，且該間質液流通於該前室與該分析室之間。

20.如申請專利範圍第 1 項所述之一種間質液取樣裝置，其中該裝置有一近端，該近端具有一凹處，其中該穿刺探針配置在該凹處中。

21.如申請專利範圍第 20 項所述之一種間質液取樣裝置，其中該凹處之形狀可與所選定的真皮表面之一形狀大致契合。

22.如申請專利範圍第 1 項所述之一種間質液取樣裝置，更包括一可釋放之促動器，其中該促動器能提供一力，而該力足夠使得該穿刺探針穿刺該真皮層。

23.如申請專利範圍第 22 項所述之一種間質液取樣裝置，其中該促動器與該主體外接，當釋放出該促動器時會將該主體推向至該真皮層。

24.如申請專利範圍第 22 項所述之一種間質液取樣裝置，其中該促動器與該主體整合。

25.如申請專利範圍第 24 項所述之一種間質液取樣裝置，其中當釋放出該促動器時會將該穿刺探針推向至該真皮層。

26.如申請專利範圍第 1 項所述之一種間質液取樣裝置，其中該分析室包括一電化學反應槽，該電化學反應槽包括一工作電極與一對照/參考電極。

27.如申請專利範圍第 1 項所述之一種間質液取樣裝置，更包括一介面，該介面與儀錶相通。

28.如申請專利範圍第 27 項所述之一種間質液取樣裝置，其中該介面能傳送一電壓或一電流。

29.如申請專利範圍第 1 項所述之間質液取樣裝置，其中該間質液取樣裝置之使用方法包括：

提供如申請專利範圍第 1 項所述之間質液取樣裝置；

以該間質液取樣裝置之該穿刺探針穿刺一真皮層；

容許一間質液樣本從該穿刺探針流向該間質液取樣裝置之該分析室，以將該間質液樣本充滿該分析室；以及

偵測該分析室中之一分析物的存在與否。

30.如申請專利範圍第 29 項所述之間質液取樣裝置，其中該樣本係選自由組織間質液與全血所組成之族群。

31.如申請專利範圍第 29 項所述之間質液取樣裝置，其中該偵測步驟包括該樣本之一特性之一定性測量或一定量測量。

32.如申請專利範圍第 31 項所述之間質液取樣裝置，其中該樣本之該特性包括該分析物反應後之一反應產物之該特性。

33.如申請專利範圍第 32 項所述之間質液取樣裝置，其中該反應產物係選自由一顏色指示劑、一電流、一電位、一酸、一鹼、一沉澱物以及一氣體所組成之族群。

34.如申請專利範圍第 29 項所述之間質液取樣裝置，其中該分析物係選自由一離子、一元素、一糖、一酒精、一荷爾蒙、一蛋白質、一酵素、一輔助因子、一核酸序列、一脂質、一製藥品、一藥品所組成之族群。

35.如申請專利範圍第 29 項所述之間質液取樣裝置，其中該分析物係選自由鉀離子、乙醇、膽固醇以及乳酸鹽所組成之族群。

36.如申請專利範圍第 29 項所述之間質液取樣裝置，其中該間質液樣本從該穿刺探針流向該分析室是經由一驅動力，其中該驅動力包括一力，該力係選自由毛細作用力或壓力差異所組成之族群。

37.如申請專利範圍第 29 項所述之間質液取樣裝置，其中該間質液取樣裝置更包括一前室，該前室具有一容積、一第一端與一第二端，其中該前室插入該穿刺探針與該分析室之間，使得該前室的該第一端與該穿刺探針的該聯絡端相鄰，並使得該前室的該第二端與該分析室的該近端相鄰。

38.如申請專利範圍第 37 項所述之間質液取樣裝置，其中該前室能施加一第一毛細作用力，該分析室能施加一第二毛細作用力，該第一毛細作用力與該第二毛細作用力不同。

39.如申請專利範圍第 38 項所述之間質液取樣裝置，其中該分析室所施加之該第一毛細作用力大於該前室所施加的該第二毛細作用力。

40.如申請專利範圍第 39 項所述之間質液取樣裝置，其中該前室的一內表面包括至少一第一前室壁與一第二前室壁，且該第一前室壁與該第二前室壁彼此分開一第一距離，以定義一前室高度，而該分析室的一內表面能包括至

少一第一分析壁與一第二分析室壁，且該第一分析室壁與第二分析室壁彼此分開一第二距離，以定義一分析室高度，其中該分析室高度低於該前室高度，其中該第一毛細作用力與該第二毛細作用力之不同係至少部分出自於該前室高度與該分析室高度之不同。

41.如申請專利範圍第 39 項所述之間質液取樣裝置，其中至少一室包括一物質，該物質能增加或減少該室所施加的該毛細作用力。

42.如申請專利範圍第 41 項所述之間質液取樣裝置，其中該物質係選自由聚合物、樹脂、粉粒、網狀物、纖維材料、晶狀材料、多孔材料及其組合所組成之族群。

43.如申請專利範圍第 41 項所述之間質液取樣裝置，其中該物質係選自由聚乙烯乙二醇、聚乙烯一氮五園酮、一表面作用劑、一親水性的塊狀共聚合物以及聚丙烯酸所組成之族群。

44.如申請專利範圍第 36 項所述之間質液取樣裝置，其中該壓力差異包括對該分析室施一正壓。

45.如申請專利範圍第 36 項所述之間質液取樣裝置，其中該壓力差異包括對該分析室施一負壓。

46.如申請專利範圍第 37 項所述之間質液取樣裝置，其中該前室更包括至少一彈性壁，當壓縮該彈性壁時，會使得該前室之該容積減小。

47.如申請專利範圍第 46 項所述之間質液取樣裝置，其中該前室更包括在該第一段之一閥，該閥能大致將該前

室與該穿刺探針之間給封住。

48.如申請專利範圍第 47 項所述之間質液取樣裝置，其中將樣本充填該分析室的步驟包括關閉該閥與壓縮該前室。

49.如申請專利範圍第 29 項所述之間質液取樣裝置，其中該分析室更包括至少一彈性壁，當壓縮該彈性壁時，會使得該分析室之該容積減小。

50.如申請專利範圍第 49 項所述之間質液取樣裝置，其中該間質液取樣裝置之使用方法更包括下列步驟：

施一壓縮力至該分析室之該彈性壁，以減少該分析室之該容積；以及

釋放該壓縮力，以在該分析室中形成一部份真空。

51.如申請專利範圍第 50 項所述之間質液取樣裝置，其中該穿刺步驟係在施該壓縮力的步驟之後，但在釋放該壓縮力的步驟之前。

52.如申請專利範圍第 30 項所述之間質液取樣裝置，其中間質液取樣裝置更包括一可壓縮的氣囊，該可壓縮的氣囊與該分析室相通，該可壓縮的氣囊能對該分析室施一正壓或一負壓。

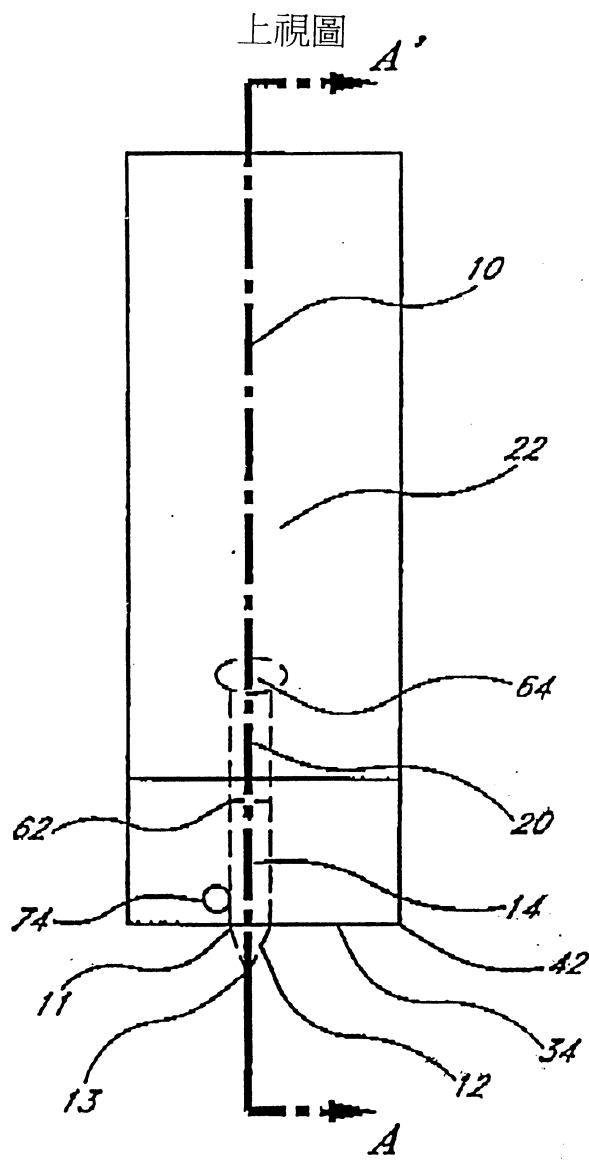
53.如申請專利範圍第 52 項所述之間質液取樣裝置，其中該間質液取樣裝置之使用方法更包括下列步驟：

施一壓縮力至該可壓縮的氣囊，以減少該可壓縮的氣囊之該容積；以及

釋放該壓縮力，以在該可壓縮的氣囊中與該分析室中

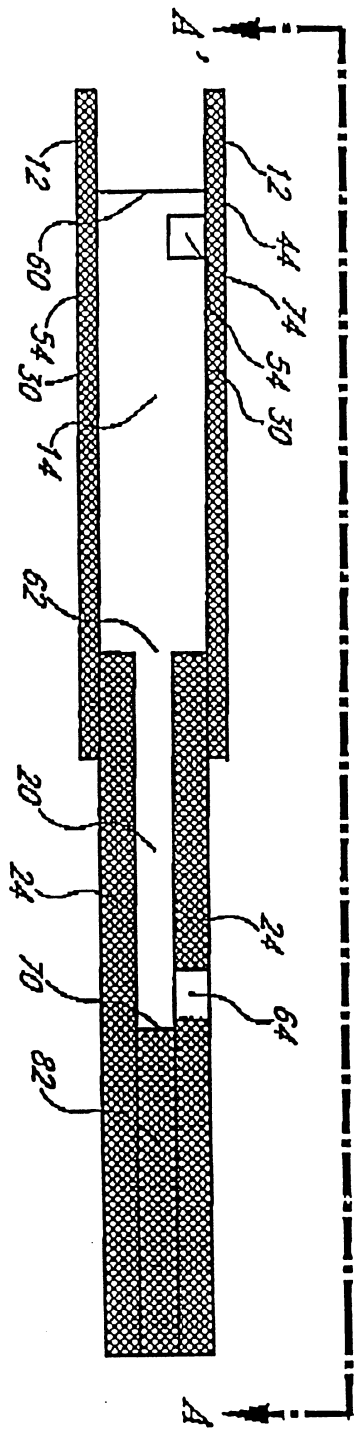
形成一部份真空。

54.如申請專利範圍第 53 項所述之間質液取樣裝置，其中該穿刺步驟係在施該壓縮力的步驟之後，但在釋放該壓縮力的步驟之前。



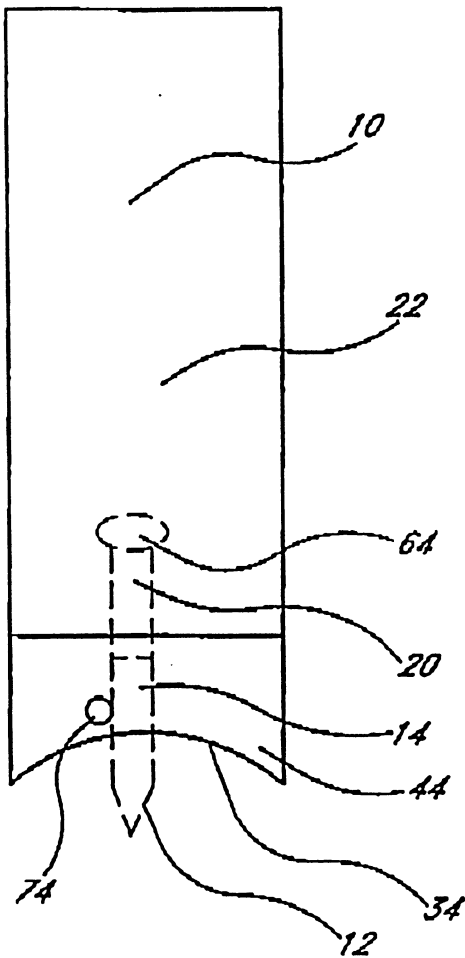
第 1 圖

沿著第 1 圖中之 A-A'線的剖面圖

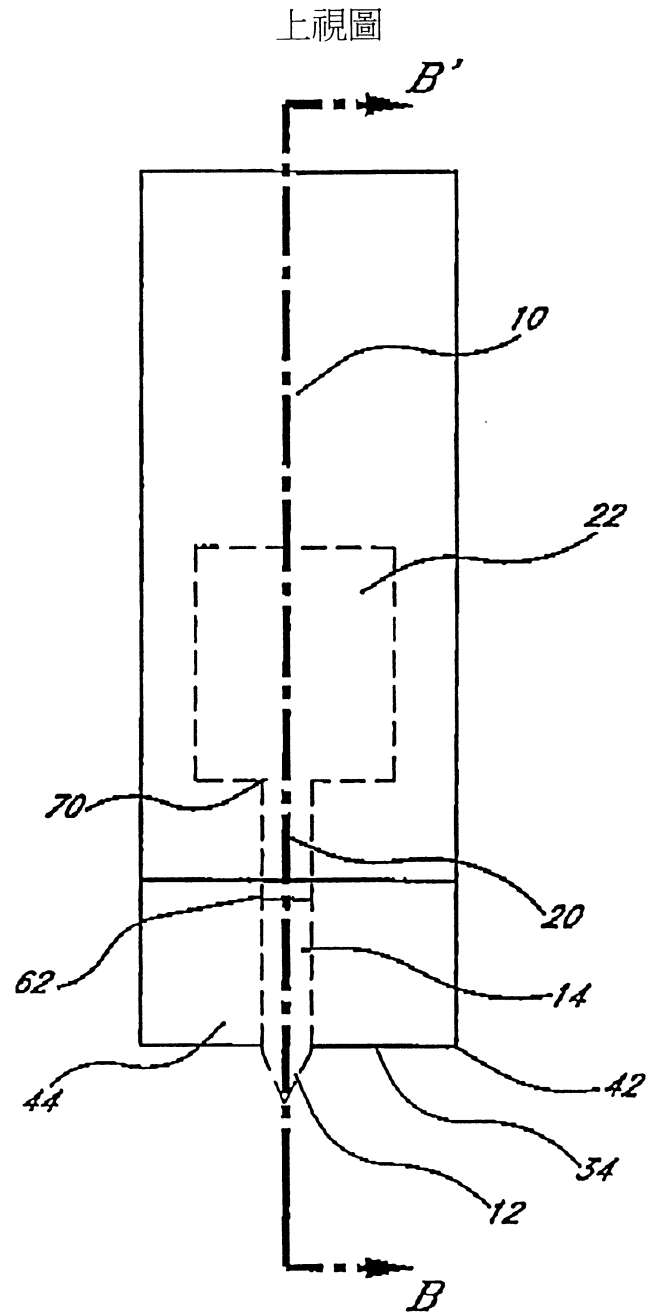


第 2 圖

上視圖

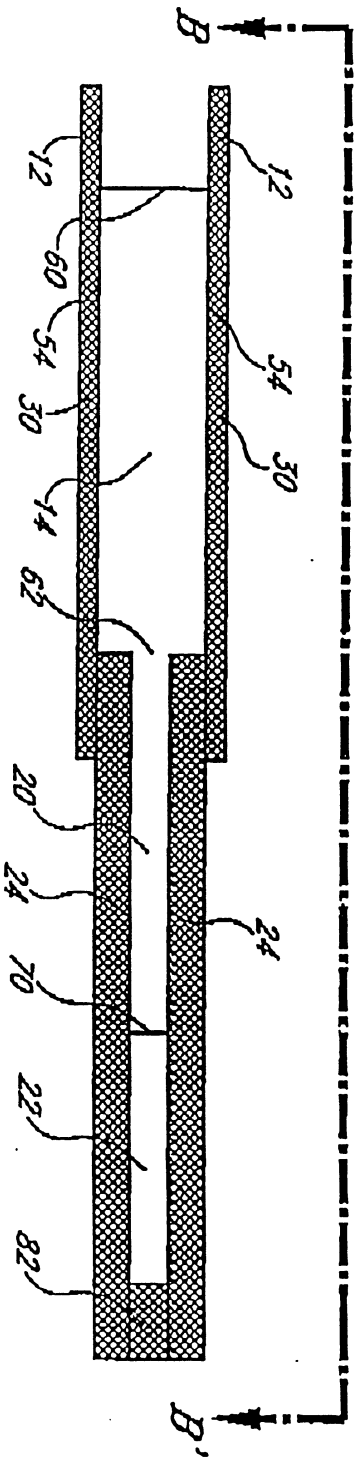


第 3 圖

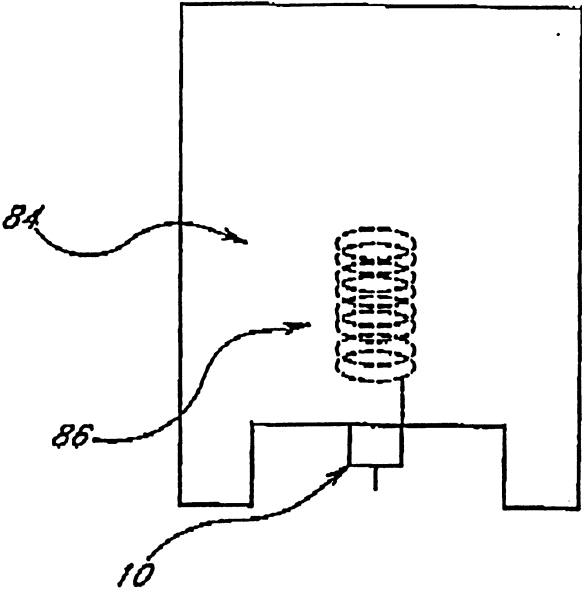


第 4 圖

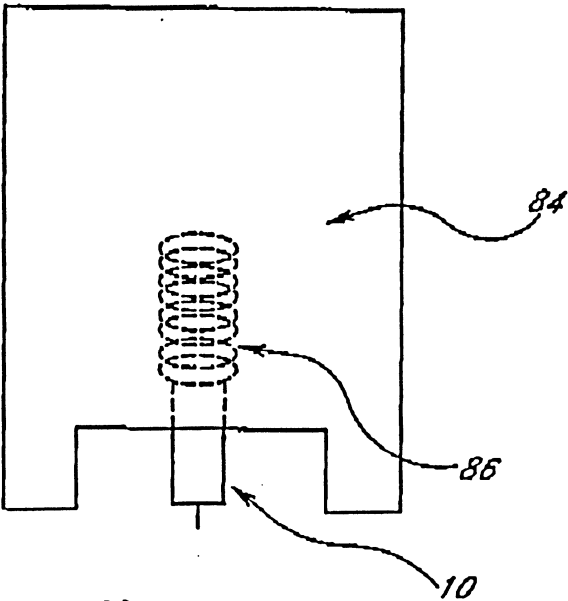
沿著第 4 圖中之 B-B' 線的剖面圖



第 5 圖



第 6A 圖



第 6B 圖

93 5 10

07466PIF1.doc/012

公告本

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

發明專利說明書

592665

※申請案號：90/108732

※申請日期：90.4.12

※IPC 分類：A61B14, G01N1/0

壹、發明名稱：(中文/英文)

組織間質液及全血樣本之分析與取樣的方法及裝置

METHOD AND DEVICE FOR SAMPLING AND ANALYZING

INTERSTITIAL FLUID AND WHOLE BLOOD SAMPLES

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

生命檢測公司 / LIFESCAN, INC.

代表人：(中文/英文) 伯納德 E. 薛 / BERNARD E. SHAY

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國加州 95035-6312 苗必達吉伯列特大道 1000 號

1000 GIBRALTAR DRIVE, MILPITAS, CALIFORNIA 95035-6312, U.S.A.

國籍：(中文/英文) 美國 / US

參、發明人：(共 3 人)

姓名：(中文/英文)

1. 賀治 艾勒斯德 馬克林多 / HODGES, Alastair McIndoe

2. 薩特利爾 隆 / CHATELIER, Ron

3. 湘柏爾 葛瑞 / CHAMBERS, Garry

住居所地址：(中文/英文)

1. 美國加州 92126 聖地牙哥威斯特凡悠林園大道 11752 號 6 棟

11752 Westview Parkway, Apartment 6, San Diego, CA 92126, USA

2. 美國加州 92126 聖地牙哥威斯特凡悠林園大道 11816 號 174 棟

11816 Westview Parkway, Apartment 174, San Diego, CA 92126, USA

3. 美國加州 92126 聖地牙哥威斯特凡悠林園大道 11782 號 84 棟

11782 Westview Parkway, Apartment 84, San Diego, CA 92126, USA

國籍：(中文/英文) 1~3. 澳洲 / Australia