

申請日期

91.6.10

案號:

91112469

類別:

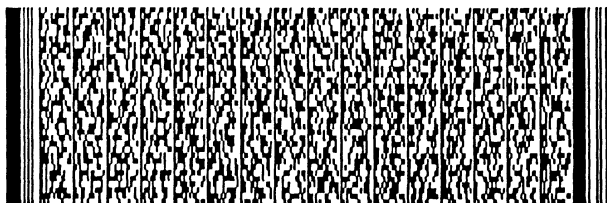
A61B 5/05, G01N 33/48, G01N 27/56

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

592662

一、 發明名稱	中文	生物流體成份之取樣及量測之裝置與方法
	英文	Biological fluid constituent sampling and measurement devices and methods
二、 發明人	姓名 (中文)	1. 羅伯特 2. 梁冠華
	姓名 (英文)	1. Robert SHARTLE 2. Koon-wah LEONG
	國籍	1. 美國 2. 美國
	住、居所	1. 美國加州來佛默城蓋尼佛路1264號 (1264 Geneve Court, Livermore, CA 94550, USA) 2. 美國加州桑尼維城百斯凱多路377號 (377 Pescadero Terrace, Sunnyvale, CA 94086, U. S. A.)
三、 申請人	姓名 (名稱) (中文)	1. 美商來富肯公司
	姓名 (名稱) (英文)	1. LifeScan, Inc.
	國籍	1. 美國
	住、居所 (事務所)	1. 美國加州密爾派塔市吉瑞大道1000號 (1000, Gibraltar Drive, Milpitas, California 95035, U. S. A.)
	代表人 姓名 (中文)	1. 雷傑姆
代表人 姓名 (英文)	1. James Riesenfeld	



申請日期：	案號：
類別：	

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、 發明名稱	中文	
	英文	
二、 發明人	姓名 (中文)	3. 柯瑟
	姓名 (英文)	3. Ernest KISER
	國籍	3. 美國
	住、居所	3. 美國加州洛艾特斯城克雷街1564號(1564 Clay Drive, Los Altos, CA 94024, U. S. A.)
三、 申請人	姓名 (名稱) (中文)	
	姓名 (名稱) (英文)	
	國籍	
	住、居所 (事務所)	
	代表人 姓名 (中文)	
	代表人 姓名 (英文)	



本案已向

國(地區)申請專利

申請日期

案號

主張優先權

美國 US

2001/06/12 09/879,188

有

有關微生物已寄存於

寄存日期

寄存號碼

無



五、發明說明(1)

發明說明

引言

發明範圍

本發明是關於經皮生物流體成份取樣與分析物量測
5 之裝置及方法。

背景

生物流體之分析物的偵測越來越重要。分析物偵測測定可用於各種用途，包括臨床實驗室測試，家庭測試等，
10 其中此測試的結果在各種疾病狀況的診斷與管理中扮演重要的角色。感興趣的常用分析物包含(例如，用於糖尿病管理的)葡萄糖、膽固醇與類似者。

用於收集血液樣本以供分析物決定的常用技術之一是至少刺入皮膚的皮下層而侵入其下的血管，以在身體表面
15 產生局部出血。然後，所取得的血液被收集至一小管中以便輸送及由測試裝備分析，測試裝備通常是手持式儀器的形式，具有一反應劑測試條，而血液樣本安置於其上。對於此血液收集方法而言，指尖是最常用的處所，原因在於其中安置大量的小血管。此方法具有的顯著缺點是很痛，
20 因為指尖的皮下組織具有大量神經末梢。對於需要經常監視分析物的病人而言，避免抽取他們的血液並非不尋常的。就(例如)糖尿病而言，未能以規定的基準經常量測他們的葡萄糖位準導致缺乏適當控制葡萄糖位準所需要的資訊。未受控制的葡萄糖位準可能很危險，甚至於威脅到生

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (2)

命。此抽血技術也有將疾病傳染及散播至病人的風險，特別是當以高頻率為基準而進行時。只有數量有限的皮膚表面可以用於經常抽血的事實使此技術的問題惡化。

為了克服以上技術及關聯於高度疼痛的其他技術之缺點，已經發展出某些分析物偵測協定與裝置，其使用微穿刺、微切削元件或類似的結構以取得皮膚內的間質流體。微針刺入皮膚的深度小於皮下層，使病人感受到的疼痛減至最小。然後，將間質流體取樣及測試，以決定目標分析物的濃度。

10 傳統的微針取樣系統具有的缺點是，因為人體內部的間質流體是在約 6 公厘/汞的負壓，故通常使用某種機械或真空裝置配合微穿刺構件。

例如，國際專利申請案 WO 99/27852 號揭示使用真空壓力及/或熱，以增加在施加真空或熱之皮膚區域的間質流體之可用性。真空壓力促使在真空附近之皮膚部分變成伸展且塞滿間質流體，便利於流體進入皮膚時的擷取。在所揭示的另一方法中，一局部加熱元件安置於皮膚上，促使間質流體在該位置更快速流動，以允許每單位時間收集更多間質流體。

20 已經發展出其他偵測裝置，其避免全然穿透皮膚。其做法是皮膚的最外層(稱為角質層)由更被動的裝置「破壞」，以取得或擷取皮膚內的生物流體。此裝置包含使用振盪能量、施加化學反應劑至皮膚表面等。例如，國際專利申請案 WO98/345541 號揭示使用一種振盪集中器，諸

五、發明說明 (3)

如針或線，其安置成與皮膚表面相隔一段距離，且由電子-機械轉換器促使振動。針浸入一貯藏器中，貯藏器含有安置成為與皮膚接觸的液體介質。針的機械振動傳送至液體，在皮膚表面上產生足以破壞角質層之細胞結構的氫

5 動力應力。國際專利申請案 WO 97/42888 與 WO 98/00193 號也揭示使用超音波振動的間質流體偵測方法。

於是，儘管在最小侵入性分析物測試領域已完成的成果，人們持續關注於較不昂貴且不需要輔助裝備(例如，
10 振盪、吸入與熱產生裝置)之新分析物偵測方法的確認。特別關注的是發展一種最小侵入性分析物偵測系統，其不昂貴、容易使用、可整合成為單一元件且安全而有效。

相關文獻

15 所關注的美國專利包含：5,161,532、5,582,184、5,746,217、5,820,570、5,879,310、5,879,367、5,942,102、6,080,116、6,083,196、6,091,975 與 6,162,611 號。所關注的其他專利文件與出版物包含：WO 97/00441、WO 97/42888、WO 98/00193、WO 98/34541、
20 WO 99/13336、WO 99/27852、WO 99/64580、WO 00/35530、WO 00/45708、WO 00/57177、WO 00/74763 與 WO 00/74765A1。

發明概述

五、發明說明(4)

本發明提供經皮生物流體成份取樣與分析物量測系統及裝置及其使用方法。該裝置之特徵是一成份傳送介質，其將皮膚內所取得的生物流體取樣且至少將其中的(諸)目標成份傳送至一電化學單元，以量測生物流體之至少一目標成份，例如，分析物。本發明可以用於取得生物流體，諸如血液與間質流體，且可用於各種分析物(諸如葡萄糖、膽固醇、電解質、藥、或禁藥等)的取樣、偵測及量測。本發明特別適用於間質流體成份的取樣及間質流體中之葡萄糖濃度的量測。

- 5
- 10 通常，該裝置包含一皮膚穿刺或皮膚穿透裝置、至少一成份傳送介質形式的取樣裝置、一與成份傳送介質係流體連通的電化學電池形式的量測裝置。

- 皮膚穿透裝置包含至少一中空微針，其界定一通過微針結構內部之大致上環形的孔或通道，且具有一取得開口，藉由彼可取得生物流體，且(諸)目標分析物通過彼而進入感測器裝置。在很多實施例中，皮膚穿刺裝置包括一陣列之此微針。
- 15

- 電化學量測單元包括二電極，其成為隔開的關係。二電極之間的空間界定一反應區，一生物流體樣本在其中測試，以決定目標分析物的濃度。至少一電極具有多孔性結構，其中一第一或遠電極是多孔性，具有至少一孔或洞通過它的平面結構之厚度。每一孔或洞對準一微針通道。
- 20

操作時，電化學單元的電極之一充當參考電極，一輸入參考信號藉由彼而自一信號產生裝置提供至感測器。另

五、發明說明 (5)

一電極如同工作電極而操作，其自細胞提供一輸出信號至一信號接收裝置。較佳地，參考電極位於底部，而工作電極位於裝置的頂部。此輸出信號代表在所取樣的流體中之目標分析物的濃度。

- 5 成份傳送介質充填於反應區、遠電極中的孔與各微通道的至少一部分。成份傳送介質由親水性的凝膠材料或基體製成，即，高度喜好生物流體中的離子與陰離子粒子。選擇性地，凝膠基體(也稱為水凝膠)可以構建成為只傳送分子量小於某些重量的粒子。凝膠的作用是至少將存在於
- 10 微針的取得開口之(諸)目標生物流體成份傳送至反應區中。另言之，(諸)目標成份經由凝膠基體而遷移，直到在組織中的(諸)成份之濃度與凝膠基體中的(諸)成份之濃度之間到達平衡為止。與中空微針相比，中空微針只依賴它施加於生物流體的毛細作用力做為將生物流體傳送到電化
- 15 學電池的裝置，而標的成份傳送介質可以構建(即，以完全飽和的狀態存在)成為免除所取得的生物流體中所包含之水與其他流體之傳送，而只傳送生物流體的成分。電化學電池的構造是自剩餘的成份選擇(諸)目標成份，以供測試。

- 20 該裝置可以充當分析物感測系統的一部分，其包含一用於控制該裝置之裝置。特別地，提供一控制單元，其中控制裝置電耦合於感測器裝置，且其作用是產生及送出輸入信號至電化學電池，及從電池接收輸出信號。這些功能(相對於其他功能而言)可以由控制單元中之程式化的軟體

五、發明說明(6)

算法執行，控制單元在從電化學電池收到輸出信號時，自動計算及決定生物樣本中的目標分析物之濃度。

也由本發明提供的是使用該裝置與系統及工具(其用於實施本發明的裝置、系統與方法)的方法。

- 5 本發明可以用於各種分析物的分析物濃度量測，且特別適用於間質流體中之葡萄糖濃度的量測。

圖式簡單說明

- 10 圖 1 包含圖 1A 與 1B，其中圖 1A 是本發明之示範性生物流體感測與分析物量測裝置的切開側視圖，而圖 B 是沿著箭頭 b-b 所作之圖 1A 的裝置之切開頂視圖；而

圖 2 是使用本發明的生物流體感測與分析物量測裝置之示範性手持式裝置的示意代表。

15 較佳實施例詳細說明

- 20 在進一步說明本發明以前，應該了解，本發明不限於下述本發明的特殊實施例，因為特殊實施例可以變化，而仍然在附屬申請專利範圍的範疇內。也應該了解，所使用的術語是為了說明特殊實施例，且不企圖加以限制。本發明的範疇是由附屬申請專利範圍所建立。

在提供一範圍的値之處，應該了解，在該範圍的上與下限之間的每一中間值(至下限的單位之十分之一，除非上下文另外清楚規定)及在該所述範圍的其他所述或中間值係涵蓋於本發明內。可以獨立包含於較小的範圍中之這

五、發明說明 (7)

些較小的範圍之上與下限也涵蓋於本發明內，局限於所述範圍中任何特別排除在外的極限。在所述範圍包含極限之一或二者之處，那些所包含的二極限除外的範圍也包含在本發明中。

- 5 除非另外界定，此處所用的全部技術與科學術語具有與一般專精於本發明所屬之技藝的人通常所了解者相同的意義。雖然與此處說明者類似或等效的任何結構與方法也可以用於實施或測試本發明，但現在說明的是較佳的結構與使用方法。此處提到的全部出版物附於此供參考，以揭示及說明與所引証的出版物相關的結構及/或方法。

- 10 必須注意，在此處與附屬的申請專利範圍中使用的單一形式"a"、"and"與"the"包含複數對象，除非上下文另外清楚指明。於是，例如，提到「一測試條」時包含複數此類測試條，且提到「尺」時包含專精於此技藝的人習知的一或更多尺與等效事物等等。

此處討論或引証的出版物只限於在本申請案的申請日期以前揭示者。此處，不應該認為本發明不會早於當作先前發明之此類出版物。此外，出版物的日期可不同於實際出版日期，其可能必須獨立確認。

20

概觀

提供經皮生物流體成份取樣與量測裝置及系統以及使用彼的方法。本發明可用於取得生物流體，諸如血液與間質流體，及用於各種分析物(諸如葡萄糖、膽固醇、電解

五、發明說明 (8)

質、藥、禁藥與類似者)的取樣、偵測及量測。

通常，該裝置(也稱為「感測器裝置」)包含一皮膚穿刺或皮膚穿透裝置、至少一形式為成份傳送介質的生物流體成份取樣裝置、一形式為與成份傳送介質係流體連通之電化學電池的成份濃度量測裝置。在某些實施例中，這些

5 部件整合成為單一結構。

皮膚穿透裝置

皮膚穿透裝置包含至少一中空微突起物，即，係微針

10 的形式，界定一通過微突起物結構內部的大致上環形孔或通道，且具有一取得開口，生物流體經由彼進入感測器裝置。在很多實施例中，皮膚穿透裝置包括一陣列的此微針。

標的微突起物或微針的構造是機械性穩定且足夠堅

15 固，以穿透角質層，不會破裂或撓曲。較佳地，它們由生物相容材料製成，以免刺激皮膚或造成不欲的組織反應。雖然本發明的感測器裝置對於可再使用的實施例而言可以是可拋棄的，但較佳為微針及/或微針陣列的材料能夠忍受消毒循環。

20 微針及/或微針陣列可以由絕緣材料(諸如陶瓷、玻璃、矽石、聚合物、塑膠)形成或塗佈。聚合物之例是聚丙烯酸鹽、環氧樹脂、聚酯、polyetheretherketone、液晶聚酯或它們的組成物。陶瓷之例是氧化鋁、碳化矽與氧化鈾。在其他實施例中，微針及/或微針陣列由導電材料(諸

五、發明說明(9)

如燒結的金屬顆粒)形成或塗佈，以形成一組電感測器。適當的金屬材料包含不銹鋼、鈦、貴重金屬或其合金。

現在，將參考圖 1A 與 1B，說明本發明的示範性感測器裝置之一般構造。圖 1A 中顯示一感測器裝置 10，
5 具有一由皮膚接觸表面 20 分隔的微針 12 陣列 16。每一微針 12 具有一尖銳敞開的遠尖端 14 與一通道 13，遠尖端 14 用於容易地穿過皮膚，通道 13 用於取得與允許生物流體進入感測器裝置 10。

圖 1A 顯示，微針 12 具有圓錐形的構造，但專精於
10 此技藝的人可以明白，微針 12 可以具有任何適當的構造，較佳為非管狀，諸如 3 或 4 側式金字塔構造。微針 12 的軸可具有環形剖面或任何適當的非環形剖面，諸如多邊形。

微針 12 的外徑是，在針的基部大體上在約 100 至
15 400 微米之間，而在尖端 14 大體上小於約 10 微米。微針 12 的平均外徑大體上在約 100 至 300 微米之間，典型上在約 120 至 200 微米之間。微針 12 的通道直徑 13 或內徑是，在針的基部大體上是在約 10 至 200 微米之間。

微針 12 的長度依所欲的插入深度而定。更特別地，
20 微針 12 的長度與尺寸在某些範圍內依欲取樣的生物流體(例如，間質流體、血液或二者)之型式與所測試的特殊病人之皮膚層厚度而定。如此，標的皮膚穿刺裝置可插入的目標皮膚層包含真皮、表皮與角質層(即，表皮的最外層)。通常，微針 12 的長度至少是約 0.05 微米，更典型

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (10)

的是至少約 0.1 微米，其中長度可以大至 500 微米或更大，但典型上不超過約 200 微米，更典型的是不超過約 100 微米。

如上述，多於一的皮膚穿透裝置可以使用於標的感測器裝置。任何適當數目的微針 12 可以由本發明使用。最佳數目依各種因子而定，包含所偵測的試劑、微針所插入的身體表面位置與所欲的精確度界限。與微針 12 的數目無關，它們充分地分開，以確保可以穿透角質層，而未施加不適當的壓力於皮膚。通常，微針 12 與相鄰的微針分離一段距離，即，皮膚接觸表面 20 的長度大體上是自約 10 微米至約 2 公厘，典型上是自約 100 至 1000 微米，更典型上是自約 200 至 400 微米。

陣列 16(包含微針 12 與皮膚接觸表面 20)可以界定一外殼 18 的底部分 18a，其頂部分由蓋 18b 界定。外殼部分 18a 提供一用於成份傳送介質 22 的支撐結構，且如針對微針 12 而討論於上者，可以由絕緣或導電材料製成。外殼 18b 較佳為由諸如塑膠或聚合物材料的絕緣材料製成，以隔離電化學電池。

20 電化學電池

如上述，感測器裝置 10 又包括形式為電化學量測電池的量測裝置。電化學量測電池包括成為隔離關係的二電極，俾使一電極的表面面對另一電極的表面。較佳地，電極大致上是平面形，且互相平行。二電極之間的空間界定

五、發明說明 (11)

一反應區，其中測試一生物流體樣本，以決定目標分析物的濃度。氧化還原反應劑系統或材料可用以便利於針對(諸)目標分析物。氧化還原反應劑材料沈積於二電極之互相面對的表面的至少之一，使存在於反應區中的生物流體與反應劑材料化學反應。所用的特殊氧化還原反應劑材料是根據用於量測的分析物而選擇。

二電極中的至少之一是多孔性。更特別地，一第一或遠電極是多孔性，具有至少一通過它的平面結構厚度之孔或洞。每一孔或洞對準一微針通道，俾使一流體路徑形成，其始於微針的取得開口，通過微針通道，通過電極孔，進入反應區。孔的數目依感測器裝置使用的微針數目而定。

第二或近電極可以完全由固體導電材料組成，或可具有多孔性結構，諸如金屬化的多孔性材料，其中孔通過大部分結構，且遠小於第一電極的孔。第二電極的孔的尺寸，係足夠小，以在與它接觸的流體上產生毛細作用力，促使在反應區中的流體經由第二電極被抽取或吸取而進入它本身。此構造便利於將所取樣的生物流體及/或其中的成份連續吸取至電化學電池內，以將電池內的空氣清除或移走。空氣之存在於電池中可能干擾分析物量測。替代地，可使用傳統共平面電極對，以取代頂電極。該裝置可以又提供一在第二電極上方的絕緣材料層，用於隔離電化學電池及用於容納裝置。就剛才說明的具有一多孔性近電極之實施例而言，一或更多通氣孔可形成或產生於電極附近的

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (12)

外殼中。

在分析物偵測與量測的技藝中習知的各種電化學系統和方法可以由本發明使用，包含電流測定(即，量測電流)、電量測定(即，量測電荷)或電位測定(即，量測電壓)

5 系統。這些形式的電化學量測系統之例在美國專利 4,224,125、4,545,382 與 5,266,179 及 WO 97/18465 與 WO 99/49307 號中有進一步的說明，其揭示附於此供參考。

再一次參考圖式，圖 1A 所示的電化學電池具有一第一或底電極 26 與一第二或頂電極 28，其互相隔離。電極 10 26 與 28 之間的區域界定電池的反應區 30，在其中測試生物流體，以決定(諸)目標分析物的濃度。電池可以又含有一根據(諸)特殊目標分析物而選擇的氧化還原反應劑系統或材料。如此，反應區 30 中的目標分析物與反應劑材料化學反應。面對反應區之電極表面的至少一部分由高導電 15 材料組成，諸如鈇、金、鉑、銀、鈦、碳、摻雜的鈦錫氧化物、不銹鋼與類似者或此材料的組合。反應劑材料(包括氧化酵素與中介物成份)沈積於互相面對的電極表面之一或二者上。

電極 26 與 28 較佳為大致上互相平行，以確保精確的 20 分析物量測，且較佳為具有大致上平面形構造，但可具有任何適當的構造或形狀，諸如正方形、矩形、圓形等。二電極的尺寸較佳為相同，其中每一電極 26 與 28 的足印在自約 0.1 至 2 平方公分的範圍內，典型上在約 0.25 至 1 平方公分之間。電極很薄，厚度大體上在自約 50 至 1000

五、發明說明（ 13 ）

埃的範圍內，更典型上在自約 100 至 500 埃，更典型上在自約 150 至 300 埃。電極之間の間隔大體上在自約 1 至 1000 微米的範圍內，更典型上在自約 10 至 100 微米，更典型上在自約 10 至 25 微米。

5 現在參考圖 1B，第一或底電極 26 由微針 12 之間的陣列 16 之表面區域(即，皮膚接觸部分 20 的頂表面)結構性支撐。第一電極 26 之高導電性材料的軌線自第一電極 26 之表面區域的邊緣 27(見圖 1B)側向向外延伸於底外殼 18a 的頂表面上，以提供一第一導電接觸件 32，用於電耦
10 合第一電極 26 至一控制單元 52(參考圖 2 討論如下)。替代地，第一導電接觸件 32 可以是延伸環的形狀。第一電極 26 在它的整個表面區域具有隔開的孔或洞 15。孔 15 的直徑大體上在自約 25 至 200 微米的範圍，典型上在約 50 至 150 微米之間，更典型上在約 100 至 150 微米之
15 間。

第二或頂電極 28 可以只由形成於頂外殼 18b 下側上之非多孔性、導電材料或由諸如燒結金屬材料的多孔性導電材料組成。在任一狀況，一金屬插入物延伸通過頂外殼 18b 的厚度(見圖 1A)，以提供一第二導電接觸件 34，用
20 於電耦合第二電極 28 至一控制單元 52(參考圖 2 討論如下)。具有多孔性構造的第二電極 28 中之孔的尺寸大體上在自約 0.1 至 50 微米的範圍，典型上在自約 0.1 至 10 微米。此多孔性構造便利於所取樣的生物流體及/或其中的(諸)成份之連續吸入至電化學電池內，以經由外殼蓋

五、發明說明 (14)

18b(未顯示)中之一或更多小空氣孔清除或移走電池內的空氣。此是重要的，因為空氣之存在於電池內可能干擾分析物量測。

5 成份傳送介質

在很多實施例中，取樣裝置之成份傳送介質大致上佔據反應區的全部體積、遠電極的孔及每一微針通道的至少一部分，但可大致上或完全佔據通往取得開口的通道。成份傳送介質較佳為由對於水具有高親和力的水基材料製

10 成。在很多實施例中，成份傳送介質由親水凝膠材料或基體製成。親水凝膠可以幫助預先處理電極及重建所準備的反應劑材料，以用於目標分析物的電化學量測。

傳送介質吸收流體(特別是水)的能力依傳送介質在暴露於流體以前的飽和程度而定。為了減少微針插入或施加
15 至皮膚的時間，成份傳送介質較佳為在微針插入皮膚以前以完全飽和的狀態提供。如此，只有包含於生物流體中的非流體成份(包含一或更多目標成份)被傳送，以免除生物流體初步傳送的時間。因為間質流體(例如)是約 98%的水，故在某些應用中，通過凝膠的擴散時間之減少可能是
20 顯著的。

在能夠擴散進入及通過凝膠基體的成份之間，它們到達反應區的速率依成份的分子尺寸而定。大體上，分子越小，通過凝膠的擴散率越快。因為很多常用的目標分析物(諸如葡萄糖、電解質、抗壞血酸、尿酸等)具有小的分

五、發明說明 (15)

子，故這些分析物通過凝膠基體的擴散速率將比由大分子組成的間質流體之其他成份快。

適當的凝膠材料包含天然凝膠與合成凝膠，天然凝膠由天然發生的聚合物(諸如瓊脂糖、明膠、黏多醣、澱粉與類似者)組成，合成凝膠由(至少部分由)合成聚合物組成，合成聚合物是諸如中性可溶於水的聚合物或聚電解質(即，合成或天然聚合物，其在溶解於水時形成離子電荷)之一，諸如聚乙烯吡咯烷、聚乙烯乙二醇、聚丙烯酸、聚乙烯乙醇、聚丙烯醯胺及其共聚物。

10 再參考圖式，成份傳送介質 22 的凝膠材料駐留於且充填於微針通道 13 的至少一部分，且延伸通過孔 15 而進入反應區 30。在很多實施例中，凝膠材料完全充填於反應區 30，且完全遮蓋及接觸第一與第二電極 26、28 之互相面對的表面，俾使在凝膠中與反應區 30 中無空氣包。

15 如此，成份傳送介質 22 提供一路徑予生物流體成份，以自敞開的遠尖端 14 行進至反應區 30。

製造技術

20 製造本發明的裝置(諸如圖 1 的感測器裝置 10)之一示範性方法包含下列步驟。一稱為微射出成型的製造過程可以用於製造底外殼 18a。首先，提供一鑄模，其具有外殼 18a 之所欲的物理尺寸，且其含有一或更多心部銷，心部銷具有所選擇的直徑，以提供一結構，在該結構上可以製造微針。如此，心部銷將界定微針通道。然後，鑄模充填

五、發明說明 (16)

高壓的熔融塑膠，然後冷卻。一旦充分冷卻，將心部銷移除，然後，自鑄模頂出所得的結構。適用於製造微針的材料包含(但不限於)polyetheretherketone、液晶聚酯、尼龍、聚醯亞胺、環氧樹脂、聚丙烯酸酯及充填或未充填的熱塑膠。然後，第一電極 26 可藉由噴濺適當的金屬或金屬的組合(諸如在裝置的說明中提到者)而形成於微針的近側上。

頂外殼 18b 可以藉由上述微射出成型過程而模製。為了形成頂或第二電極 28，一金屬材料(諸如上述之一或更多)可以藉由(例如)噴濺、電漿沈積或電沈積技術沈積於外殼 18b 的底表面上。替代地，第二電極 28 可以使用金屬粉末藉由射出成型製成。然後，藉由所施加的壓力，凝膠材料的混合物被迫進入微針的孔中。一反應劑(係所關注的分析物特有者)沈積於頂電極 28 上。此可藉由噴墨沈積容易地達成。然後，所得的外殼部分 18a、18b 可以密封在一起，以形成感測器裝置 10。第一與第二導電接觸件 32 與 34 提供將感測器裝置 10 電耦合至控制單元(諸如圖 2 之手持式控制單元 52)的裝置。最後，以適當的凝膠材料充填微針。

20

反應劑

為了挑出及感測選用於分析的目標分析物或成份，以有別於所取樣的生物流體中之其他成份，氧化還原反應劑典型上使用於電化學電池的反應區中。反應劑可以駐留於

五、發明說明 (17)

一或二電極的反應表面上。典型上，此是藉由相關技藝中習知的「噴墨」沈積過程而達成，但也可以使用相關技藝中習知的其他技術。

反應劑包括一或更多酵素與一選擇性中介物成份。使用於本發明的酵素將所關注的分析物氧化。在很多實施例中，反應劑的酵素成份是將所關注的分析物氧化之一酵素或一起工作的複數酵素。另言之，反應劑系統的酵素成份是由將所關注的分析物氧化之單一分析物氧化酵素或一起工作的二或更多酵素之集合所組成。所關注的酵素包含氧化酵素、去氫酵素、脂肪、激酶、心肌黃、奎諾蛋白質與類似者。存在於反應區中的特定酵素依電化學測試裝置設計所欲偵測的特殊分析物而定，代表性的酵素包含：葡萄糖氧化酵素、葡萄糖去氫酵素、膽固醇酯酶、膽固醇氧化酵素、脂蛋白脂肪、甘油激酶、甘油-3-磷酸氧化酵素、15 乳酸氧化酵素、乳酸去氫酵素、丙酸鹽氧化酵素、乙醇氧化酵素、膽紅素氧化酵素、尿酸與類似者。在很多實施例中，其中所關注的分析物是葡萄糖，反應劑系統的酶成份是葡萄糖氧化酶(例如，葡萄糖氧化酵素或葡萄糖去氫酵素)。各種成份的數量可以改變，其中酶成份的數量典型上在自約 0.1 至 10%重量的範圍。

反應劑系統的選擇性第二成份是由一或更多中介劑組成的中介物。各種不同的中介劑在此技藝中是習知的，且包含：氰化鐵、吩秦乙基硫酸、吩秦甲基硫酸、苯二胺、1-甲氧吩秦甲基硫酸、2,6-二甲基-1,4-苯醌、2,5-二氣-

五、發明說明 (18)

1,4-苯醌、二茂鐵衍生物、鐵二吡啶錯化物、鈦錯化物與類似者。在葡萄糖是所關注的分析物且葡萄糖氧化酵素或葡萄糖去氫酵素是酶成份的那些實施例中，特別關注的中介物是氫化鐵。可以存在於反應區中的其他反應劑包含緩衝劑(例如，檸檬酸鹽、檸檬酸鹽、磷酸鹽)、「良好的」緩衝物或類似者。

感測器系統

在本發明的感測器系統中，參考與工作電極電連通於一控制裝置，控制裝置設定傳輸至電化學電池的輸入參考信號，自電化學電池接收輸出信號，然後自輸出信號導出所取得的生物流體內之(諸)目標分析物的濃度位準，例如，用於在二電極之間施加電流、量測隨著時間之電流改變、使觀察到的電流改變關聯於存在於電化學電池中之分析物濃度之裝置。然後，自所取得的生物流體中的濃度位準導出病人血液中的分析物濃度，其數值可當作輸出信號而提供至一顯示裝置。

在某些實施例中，控制與顯示裝置整體容納於一手持式控制單元中，諸如圖 2 所示者。控制單元較佳為也提供一裝置，其將一或更多微針或一微針陣列固定或支持在適用於方便特殊取樣與量測應用的位置與配置。

現在參考圖 2，其顯示本發明之感測器系統 50 的代表。感測器系統 50 包括一手持式控制單元 52 與一諸如圖 1 的裝置 10 之感測器裝置，其操作性安裝至控制單元 52

五、發明說明 (19)

的遠端 54。控制單元 52 具有一外殼 56，其較佳為由醫療等級塑膠材料或類似者製成，具有低輪廓結構，其容納一裝置(未顯示)，用於控制感測器裝置 10 的量測裝置，即，產生與傳輸輸入參考信號至裝置 10 的電化學電池且
5 從電池接收輸出量測信號。一在控制單元 52 中程式化的軟體算法於收到輸出信號時自動計算及決定所取得的生物流體中之目標分析物的濃度。然後，濃度位準(凌駕於其他所欲的資訊)傳輸到外部顯示裝置或螢光幕 58，其顯示資訊予使用者。控制介面按鈕 60 允許使用者輸入資訊至
10 控制裝置，諸如用於量測的分析物型式。

感測器裝置 10 電耦合及實體耦合至控制單元 52。二者之間的電連通是藉由裝置 10 上的導電接觸件 32 與 34(參考圖 1 而說明者)與控制單元 52 中的對應電軌線(未顯示)而建立。較佳地，裝置 10 與控制單元 52 藉由快速
15 鎖定與釋放機構(機構中有很多係一般知道及了解者)實體耦合，俾使可以容易地移除及取代使用過的感測器裝置。控制單元 52 較佳為可再使用，及可使用於本發明之任何數目的感測器裝置。這些特徵便利於以有效及快速的方式獲得複數樣本與量測。

20 諸如控制單元 52(其自動計算與決定生物流體及/或病人的系統中之一選擇的分析物之濃度，俾使用者只需要插入本發明之一微針於病人的皮膚中，然後從裝置的顯示讀取最後的分析物濃度結果)的裝置進一步說明於名稱為

「使電化學測定的計時開始之樣本偵測」之美國專利

五、發明說明 (20)

6,193,873 號，其揭示附於此供參考。

使用方法

也由本發明提供的是使用該裝置與系統以決定生理樣
5 本中之一分析物濃度的方法。各種不同的分析物可以使用
標的感測器系統偵測，其中代表性的分析物包含葡萄糖、
膽固醇、乳酸鹽、酒精與類似者。

在實行標的方法(參考圖式)時，第一步驟是提供一感
測器 10，其較佳為特殊構造(即，含有適當的反應劑)，以
10 針對所關注的(諸)分析物。感測器 10 可以與一可由使用
者人工握持及控制的控制單元 52 操作性啣合及交界。控
制單元 52 係程式化，以測試(諸)目標分析物。使用者將
感測器 10 安置於病人皮膚之所選擇的區域，且以略微的
壓力促使感測器裝置 10 的(諸)微針 12 刺入皮膚。微針 12
15 插入的深度依個別微針的長度而定，或者，關聯於用於限
制插入深度的感測器單元 10。

插入病人皮膚時，藉由利用水凝膠濃度梯度的擴散機
構，促使一數量(即，一樣本)之存在於微針 12 的敞開尖
端 14 之生物流體中的至少(諸)目標成份通過敞開尖端 14
20 而進入通道 13。所取樣的成份繼續由凝膠吸收，且在近
方向擴散通過通道 13，通過第一電極 26 的孔 15，進入反
應區 30。一旦在反應區 30 中，(諸)目標成份或分析物與
所選擇的(諸)反應劑化學反應，以形成電活性產品。然
後，電活性產品由選擇性中介物或直接由工作電極 28 氧

五、發明說明 (21)

化或還原。然後，所得的輸出信號位準由電極 28 引導至控制單元。然後，一在控制單元 52 中程式化的軟體算法自動決定輸出與參考信號之間的差，從此差值導出所取得的生物流體中之(諸)目標分析物的濃度，然後導出病人血液中之所選擇的(諸)分析物之對應濃度位準。

工具

也由本發明提供的是用於實行標的方法之工具。本發明的工具包含至少一標的感測器裝置，其具有本發明之一或更多微針。工具也可以包含一可再使用或可拋棄的控制單元，其可使用於工具或來自本發明的其他工具之可再使用或可拋棄的感測器裝置。這些工具可以包含感測器，其具有一陣列之長度相同或不同的微針。某些工具可以包含各種感測器，每一感測器含有相同或不同的反應劑。而且，多於一的反應劑可以提供於單一微針陣列中，其中一，或更多微針具備一用於測試第一目標分析物的第一反應劑，且一或更多其他微針具備用於測試其他目標分析物的其他反應劑。最後，工具較佳為包含使用標的感測器以決定一生理樣本中之分析物濃度的指令。這些指令可存在於一或更多封裝、一標籤插入物或存在於工具中的容器及類似者。

從以上的說明，顯然，本發明容易使用，免除了用於增加皮膚中之流體流動的數量或速度以補償皮膚中之負壓的輔助部件。此外，本發明可以快速交換及更換感測器，

五、發明說明 (22)

減少每一取樣與量測活動所需要的時間，其在單一病人上進行複數測試或必須連續測試很多病人時特別有利。如此，本發明代表對於此領域之顯著的貢獻。

此處，以認為是最實用及較佳的實施例顯示及說明本發明。然而，當了解，可對本發明作一些變異，但這些變異仍在本發明的範疇內，且專精於此技藝的人在閱讀此揭示時可以思及明顯可知的修改。

雖然本發明可以用於很多用途、各種生物流體的取樣與很多種分析物的偵測，但在上下文中已將本發明主要描述為間質流體中的分析物偵測，及特別可用於間質流體中之葡萄糖的偵測。於是，此處揭示的特殊裝置與方法、所討論的生物流體與分析物係視為闡釋性而非限制性。企圖將在所揭示的觀念之等效事項的意義與範圍內之修改(諸如可由專精於此技藝的人易於思及者)包含於附屬申請專利範圍的範疇內。

圖式之元件代號說明

代 號	名 稱
10	感測器裝置
12	微針
13	通道
14	遠尖端
15	孔或洞
16	陣列
18	外殼
18a	底部分
18a	底外殼

五、發明說明 (23)

18b	蓋
18b	頂外殼
20	皮膚接觸表面
22	成份傳送介質
26	第一或底電極
27	邊緣
28	第二或頂電極
30	反應區
32	第一導電接觸件
34	導電接觸件
50	感測器系統
52	控制單元
54	遠端
56	外殼
58	螢光幕
60	控制介面按鈕

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 線

四、中文發明摘要 (發明之名稱： 生物流體成份之取樣及量測之裝置與方法)

提供一種裝置，用於取得生物流體、抽樣生物流體成份及決定該被取得的生物流體中之至少一目標成份的濃度。裝置具有至少一微穿刺構件、一成份取樣裝置與一成份量測裝置，微穿刺構件用於穿透皮膚至所選擇的深度及取得生物流體。成份取樣裝置包括一成份傳送介質，諸如親水性凝膠材料，被取樣的成份藉由彼而自微穿刺構件傳送到量測裝置。量測裝置包括一具有至少一多孔性電極的電化學電池，經由該電極，促使至少一被取樣的成份進入電化學電池。提供取樣皮膚中的成份與量測被取樣的成份及用於實行本發明的工具之方法。

英文發明摘要 (發明之名稱： BIOLOGICAL FLUID CONSTITUENT SAMPLING AND MEASUREMENT DEVICES AND METHODS)

A device for accessing biological fluid, sampling biological fluid constituents and determining the concentration of at least one target constituent within the accessed biological fluid is provided. The device has at least one micro-piercing member used to penetrate the skin to a selected depth and to access biological fluid, a constituent sampling means and a constituent measuring means. The constituent sampling means comprises a constituent transfer medium, such as a hydrophilic gel material, by which sampled constituents are transferred from the micro-piercing member to the measuring means. The measuring means includes an electrochemical cell having at least one porous electrode through which at least one sampled constituent is caused to enter into the electrochemical cell. Methods of sampling constituents within the skin and measuring the sampled constituents, as well as kits for practicing the invention are provided.

六、申請專利範圍

1. 一種生物流體成份取樣與濃度量測裝置，該裝置包括：
 - (a) 至少一皮膚穿刺構件，其包括一生物流體取得開口；
 - (b) 一用於量測該生物流體內的分析物濃度的電化學電池，其中該電池包括至少一多孔性電極；及
 - (c) 一成份傳送介質，其包括一與該至少一皮膚穿刺構件及該至少一多孔性電極流體連通的親水性材料。
2. 如申請專利範圍第1項之裝置，其中該親水性材料包括一凝膠基體。
3. 如申請專利範圍第1項之裝置，其中該電化學電池包括界定一反應室之二隔開的電極，至少一電極是多孔性。
4. 一種生物流體成份取樣與濃度量測裝置，該裝置包括：
 - (a) 一微針陣列，每一微針具有一取得開口；
 - (b) 一在該陣列上方的親水性凝膠材料層；
 - (c) 一在該親水性凝膠材料層上方的第一導電材料層，其中該第一導電材料層是多孔性，且該取得開口，該親水性凝膠材料層與該第一導電材料層提供一成份傳送路徑；及
 - (d) 一第二導電材料層，其中該第一導電材料層與該第二導電材料層隔開，存在於該取得開口的生物流體被促使傳送至該第一與第二導電材料層之間的空間。

六、申請專利範圍

5. 如申請專利範圍第4項之裝置，其中又包括一在該第二導電材料層上方的絕緣材料層。
6. 一種用於自病人皮膚取樣生物的流體成份及量測被取樣的生物流體成份中之至少一目標成份之系統，該系統
- 5 包括：
- (a) 至少一如申請專利範圍第1項之裝置；及
- (b) 一與該至少一裝置電連通的控制裝置，該控制裝置包括：
- (1) 用於送出電輸入信號至該裝置及用於自該裝置接收電輸出信號的裝置，及
- 10 (2) 一軟體算法，其在收到該電輸出信號時，自動計算與決定在該被取得的生物流體中之目標分析物的濃度。
7. 一種用於取得病人皮膚中的生物與用於取樣其內的成份及決定其內所含有的至少一目標分析物濃度之方法，該方法包括的步驟有：
- 15 提供至少一微針，其包括一敞開的遠端與一通過該遠端的通道；
- 將該至少一微針插入該皮膚至所選擇的深度；
- 20 將存在於該敞開的遠端之生物流體中的成份吸入該微針通道中；及
- 使該被吸收的成份擴散及通過一導電材料而進入一量測室。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

六、申請專利範圍

8. 如申請專利範圍第7項之方法，其中又包括的步驟有：
促使該被取樣的成份與該量測室中之所選擇的反應劑
化學反應；
提供一第一信號至該量測室；及
- 5 自該量測室接收一第二信號，其中該第二電信號代表在
該被取得的生物流體中之目標分析物的濃度。
9. 如申請專利範圍第7項之方法，其中又包括的步驟有：
施加毛細作用力至存在於該量測室中之被取樣的生物
流體；及
- 10 將該被取樣的成份傳送通過一第二導電材料。
10. 一種用於取樣病人皮膚中的生物流體成份及用於量測
其內所含有的一或更多目標分析物濃度之方法，該方法
包括的步驟有：
提供一系統，其包括一如申請專利範圍第1項之第一個
成份取樣與分析物濃度量測裝置及一控制單元，其中該
15 第一個裝置操作性耦合至該控制單元；
操作性施加該第一個裝置至該病人的皮膚，其中該系統
取樣該病人的生物流體成份及量測其內之該一或更多
目標分析物的濃度；
- 20 自該病人的皮膚移除該第一個裝置；
自該控制單元移除該第一個裝置；
操作性耦合一如申請專利範圍第1項之第二個成份取樣
與分析物濃度量測裝置至該控制單元；及

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

六、申請專利範圍

重複以上步驟，直到已執行所欲的數目之取樣與量測為止。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

1 / 2

圖 1A

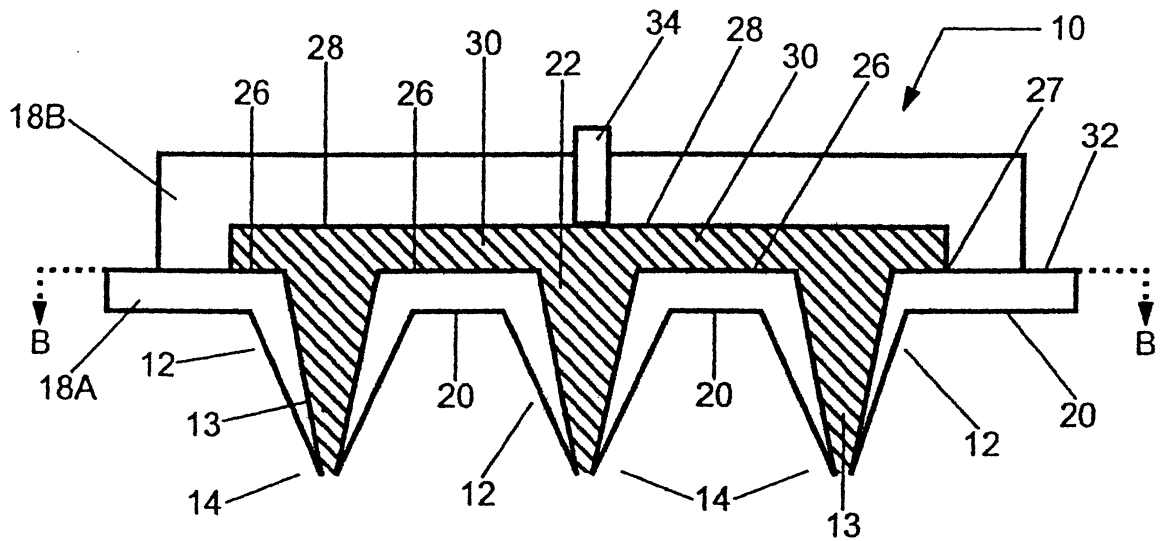


圖 1B

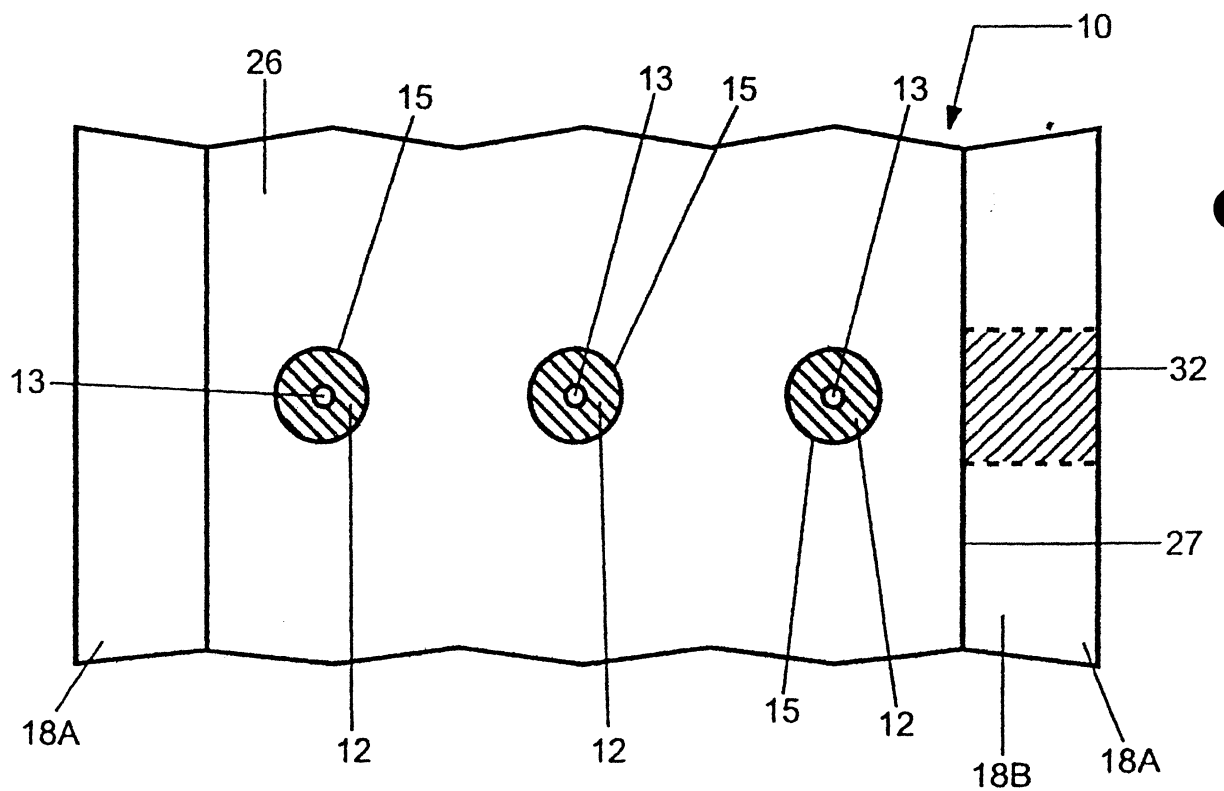


圖 2

