

申請日期: 4/16/10

案號: 9111>26.5

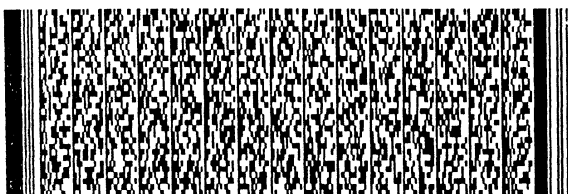
類別:

A61B 5/05, G01N 33/48, G01N 27/26

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、 發明名稱	中文	經由皮膚之生物流體成分抽樣及測量的裝置和方法
	英文	Percutaneous biological fluid constituent sampling and measurement devices and methods
二、 發明人	姓名 (中文)	1. 蘇波爾
	姓名 (英文)	1. Borzu SOHRAB
	國籍	1. 美國
	住、居所	1. 美國加州羅歐斯市田園廣場2220號(2220 Homestead Court, Los Altos, CA 94024, 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



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 09/878,742

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）

發明範疇

本發明關於經由皮膚之生物流體抽樣及分析物測量，更特定言之是關於有助於生物流體抽樣之成分轉移介質。

發明背景

生物流體內之分析物的偵測日益重要。分析物偵測檢驗應用於許多層面，其中包含臨床實驗室測試、家用測試等，此等測試的結果在許多疾病狀態的診斷和管理方面扮演著重要的角色。一般為人注意的分析物包含葡萄糖（例如針對糖尿病管理）、膽固醇等。

一種常見用以收集血液樣本供分析物判定的技術為刺穿皮膚至少到皮下層內接近下層血管以便在身體表面上造成局部出血。然後將取得的血液集中在一小試管內以進行運送及讓測試設備分析，此等測試設備通常是成一有一讓血液樣本放上之試劑測試條的手持儀器形式。指尖是此種血液收集方法最常使用的地方，因為有大量的小血管位在指尖內。此方法有著非常痛的重大缺點，因為指尖的皮下組織有著濃密的神經末端。需要經常性監測一受測物的患者逃避做血液抽樣的情事並不罕見。以糖尿病患者為例，疏於依循醫囑經常測量其葡萄糖水準會導致缺乏適當控制葡萄糖水準所需的資訊。失去控制的葡萄糖水準可能非常危險且甚至危及性命。此種血液抽樣技術亦有著讓患者感染和傳遞疾病的潛在危險，特別是以一高頻率基準進行者。此技術的問題因能用於經常性血液抽樣的皮膚表面有限而加重。

五、發明說明（2）

為克服上述技術及伴隨著嚴重疼痛之其他技術的缺點，迄今曾開發出利用微型針或類似結構物以接近皮膚內之間質流體的特定分析物偵測協定和裝置。微型針刺入皮膚內未達皮下層的深度以使患者的痛感減小。然後對間質流體抽樣並測試以判定目標成分的濃度。間質流體內一成分的濃度代表著其他體液（例如血液）內之該成分的濃度。

習知的微型針抽樣系統有一缺點在於因為人體內的間質流體處於一大約 6 毫米汞柱的負壓環境，經常要使用一些機械或真空構件組搭配微型穿刺構件。

舉例來說，世界專利申請案 WO 99/27852 號揭示利用真空壓力及/或熱以提高被施予真空或熱之皮膚區域的間質流體可取得量。真空壓力使得皮膚在真空附近的部分因間質流體而變得緊繃且腫脹，此有助於在進入皮膚內之後抽取流體。該案揭示另一種方法，其中將一局部加熱元件，定位於皮膚上方，導致該處的間質流體流得較快，從而能在每單位時間內收集到較多間質流體。

過去亦開發出避免將皮膚完全刺穿的其他偵測裝置。其取代方式為用一較被動的方式“弄破（disrupted）”皮膚的外層（稱為角質層）以提供皮膚內之生物流體的出入口或抽取處。此等方式包含利用振盪能量、對皮膚表面施加化學試劑等。舉例來說，世界專利申請案 WO 98/34541 號揭示一振盪濃縮器（例如一針或金屬線）的使用，其定位為離皮膚表面一段距離且藉由一電機變換器使其振動。該針浸沒於一安置為與皮膚接觸且內裝一液態介

五、發明說明(3)

質的容器內。此針的機械性振動轉移給液體，在皮膚表面上產生足以弄破角質層之細胞結構的流體動力學應力。世界專利申請案 WO 97/42888 號和 WO 98/00193 號亦揭示利用超音波振動之間質流體偵測方法。

因此，儘管在分析物測試之領域的工作已然達成，有一後續關注目標在於更貼合於相關市場需求之新分析物偵測方法的確認。而特別令人感興趣的是一實用、可產品化、精確、易於使用、且安全而有效之極小侵入性分析物偵測系統的開發。

相關文獻

相關美國專利包含：5,582,184 號；5,746,217 號；5,820,570 號；5,942,102 號；6,091,975 號及 6,162,611 號。其他相關專利文件和公告包含：世界專利 WO 97/00441 號；WO 97/42888 號；WO 98/00193 號；WO 98/34541 號；WO 99/13336 號；WO 99/27852 號；WO 99/64580 號；WO 00/35530 號；WO 00/57177 號及 WO 00/74765A1 號。

發明概述

本發明提出經由皮膚之生物流體抽樣及分析物測量的系統和裝置及其使用方法。本發明之一特徵在於一成分轉移介質的存在，該成分轉移介質抽樣並轉移於皮膚內取得之生物流體的至少目標成分至一用來測量該流體樣本內之目標成分的電化學巢室。本發明適用於取得生物流體（例

五、發明說明（4）

如血液和間質流體），以及出現在所取得生物流體內之多種分析物（例如葡萄糖、膽固醇、電解質、藥物、或禁藥、以及類似物）的偵測和測量。本發明特別適合間質流體成分（例如葡萄糖）之抽樣和測量。

整體而言，本發明之抽樣及測量裝置包含一用來提供生物流體之出入口的長形皮膚穿刺構件組，至少一個成成分轉移介質形式的抽樣構件組，及一成一電化學測量巢室形式與該成分轉移介質處於流體連通關係的測量構件組。

該皮膚穿刺構件組包含至少一微型針，該微型針定義一穿過微型針結構內部之至少一部分的大致環形孔或渠道且在一末稍端有一出入開口讓一或多個生物流體成分經此開口進入裝置內。在許多實施例中，該皮膚穿刺構件組包括此等微型針之一陣列。

該電化學測量巢室包括定位於微型針結構內且/或定義微型針結構的有間隔工作電極和參考電極。該等電極間的區域定義為反應區，真正的分析物濃度測量是在此區內進行。在某些實施例中，此電極對為同軸地定位且相互成同心間隔關係，其中至少外側電極有一中空筒狀構造且至少局部定義微型針結構。內側電極定位於該外側電極之筒壁以內且亦可為一筒狀構造（一內部填充一中央蕊心材料之中空圓筒或是一實心圓筒）。在其他實施例中，該電化學巢室以定位為大致橫斷於微型針之縱向軸線之二個平行間隔平面的形式定義微型針結構之基部端。

在作業中，以該電化學巢室之電極其中之一做為參考

五、發明說明 (5)

電極，由一信號產生構件組經此電極對感測器提供一輸入參考信號。另一電極做為一工作電極將一來自於感測器之輸出信號供予一信號接收構件組。較佳來說，該參考電極位在裝置底部且工作電極位在裝置頂部。此輸出信號代表所取得生物流體內之目標分析物的濃度。

可在該電化學巢室內使用一氧化還原試劑系統或材料以協助鎖定目標分析物。所用的特定氧化還原試劑材料是以要測量之目標分析物為基礎做選擇。

抽樣構件組之成分轉移介質佔據兩電極間之區域（稱為反應區）以及每一微型針渠道的至少一部分。該成分轉移介質是由一親水性的水凝膠或膠體材料或母質製成，且對生物流體內之離子和陰離子粒子有一親和力。必要時可將該膠體母質構形為僅轉移有一低於指定分子量之分子量的粒子。該膠體的作用為將出現在一微型針之出入開口的目標生物流體成分轉移至反應區內。易言之，目標成分在組織內之該成分的濃度與膠體母質內之該成分的濃度達到平衡之前持續經由膠體母質遷移。與一單純依靠施加於生物流體之毛細作用力將生物流體轉移至電化學巢室內的中空微型針做比較，本發明之成分轉移介質可構形（亦即以一完全飽和狀態出現）為排除所取得生物流體內所含之水和其他流體的轉移而僅轉移生物流體的成分。電化學巢室的構造會從剩餘的測試成分選出目標成分。

本發明之膠體母質的特徵為一濃度梯度，其依據一階系統改變。此容許藉由一階系統之指數特性計算離子性和非離子性的成分濃度。

五、發明說明（6）

本發明之感測裝置可做為一包含一控制該感測裝置之構件組之分析物感測系統的一部分工作。明確地說為提供一控制單元，其中控制構件組與該感測裝置電耦接且其作用為對電化學巢室產生並發送輸入信號以及自該巢室接收輸出信號。這些機能是由一程式化在該控制單元內的軟體演算法執行，其在從電化學巢室收到一輸出信號之後自動地計算並判定生物樣本內之目標分析物的濃度。

本發明之一範例方法涉及使用至少一個包括一或多個中空微型針的本發明感測裝置，每一微型針有一開口末稍端定義一通往一體耦接之電化學巢室的成分轉移通道。一親水性膠體材料充滿於微型針及電化學巢室的內部。該微型針插入皮膚內達一預定深度，較佳為一避免觸及神經末端和血管的深度。其次，至少將出現在微型針開口末稍端之生物流體樣本的目標成分蕊吸至膠體材料內且轉移至該電化學巢室的反應區內。然後在該工作電極與參考電極之間進行一電化學測量，此一測量提供一代表該樣本內之成分濃度的電信號。然後由獲得的電信號推斷患者血液內該成分的濃度。然後可將一代表此濃度之數字化數值顯示在一顯示單元上。可利用一身為該裝置之一部分（例如程式化於出現在該裝置內的控制單元內）的軟體演算法判定由該控制單元對該巢室發出的信號位準及用以推斷目標分析物的濃度水準。

本發明之裝置、系統和方法適用於多種分析物之分析物濃度測量，且特別適合用於間質流體之葡萄糖濃度的測量。

五、發明說明 (7)

圖式簡單說明

圖 1 包含圖 1A、1B、1C 和 1D，其中圖 1A 為一本發明微型針之長向局部斷開剖視圖，圖 1B 為圖 1A 微型針沿箭頭 b-b 取得的剖面圖，圖 1C 為圖 1A 微型針沿箭頭 c-c 取得的剖面圖，且圖 1D 為圖 1A 微型針沿箭頭 d-d 取得的頂視圖；

圖 2 包含圖 2A 和圖 2B，其中圖 2A 為本發明微型針之另一實施例的長向局部斷開剖視圖，圖 2B 為圖 2A 微型針沿箭頭 b-b 取得的剖面圖；

圖 3 為本發明之膠體母質之一階系統的曲線圖；且

圖 4 為一本發明之抽樣及測量裝置的簡圖。

較佳實施例詳細說明

本發明提出經由皮膚之生物流體（例如間質流體）抽樣及分析物測量的感測裝置和系統及其使用方法。本發明適用於生物流體（例如血液和間質流體）內可見之成分的抽樣，且適用於多樣不同分析物（例如葡萄糖、膽固醇、電解質、藥物、禁藥及類似物）的偵測和測量。

整體而言，本發明之裝置包含一皮膚穿刺構件組，一個成一成分轉移介質形式的生物流體成分抽樣構件組，及一成一電化學測量巢室形式與該成分轉移介質處於流體連通關係的成分濃度測量構件組。

在說明本發明之前，要瞭解到本發明並不侷限於本說明書所提的實施例，因為可就這些實施例做變異而仍在所

五、發明說明（8）

附申請專利範圍項的範圍之內。另外要瞭解到本說明書所用術語僅是用來說明特定實施例，並不希望以其設限，因為本發明的範圍是由所附申請專利範圍建立。

在提出一數值範圍的情況中，要瞭解到本發明涵蓋在該範圍之上限與下限之間的每一區間內數值（若前後文未清楚敘述則計至下限之單位的十分之一）以及其他所述範圍或該所述範圍的區間內數值。此等較小範圍之上限和下限可能獨立地包含在較小範圍內亦屬於本發明，受所述範圍內之任何指定排他限制約束。在所述範圍包含此等限制其中之一或二者的情況中，本發明亦涵蓋排除此等內含限制之任二者的範圍。

除非另有定義，本說明書使用的所有技術性和科學性字詞的意義與熟習本發明所屬技藝者通常所瞭解的意義相同。雖然任何相似於或等效於本說明書所揭示之方法和材料亦能用於本發明之實施或測試，較佳的方法和材料為本說明書所揭示。本說明書提及的所有公告案皆以引用的方式併入本文中以揭示並敘述與所引用之公告案有關的方法及/或材料。

要注意到在本說明書及申請專利範圍中，單數表示法“一”或“該”（譯註：原文之“a”、“an”和“the”）若於前後文內未以其他方式明確指出則包含複數個對象。舉例來說，“一測試條（a test strip）”的說法包含複數個此等測試條，且“該處理器（the processor）”的說法包含一或多個處理器及熟習此技藝者所知的等效物，諸如此類。

五、發明說明（9）

本說明書引用的公告案僅止於本申請案之申請日之前之內容。本說明書並無隻字片語能解釋為承認本發明不是早於本質為習知發明之該等公告案定名。此外，本說明書引用之該等公告案的日期可能不同於真實公告日期，真實日期可能需要個別確認。

皮膚穿刺構件組

皮膚穿刺構件組包括至少一個用來刺穿皮膚至一讓疼痛和出血量減至最少（最好不存在）之深度的微型穿刺構件（最好成一微型針形式）。是以微型針最好是刺到有神經存在的深度以上。因此，可讓此等穿刺構件穿入的目標皮膚層包含真皮、表皮和角質層（亦即表皮的最外層）。

該微型針定義一穿過一具有一讓生物流體成分可進入微型針內之末稍出入開口之窄小長形結構物之內部的大致環形孔或渠道。在本發明之感測裝置的某些實施例中，該皮膚穿刺構件組包括此等微型針之一陣列。

本發明之微型針構形為機械性穩定且強固到足以刺穿角質層而不會斷裂或撓曲。較佳來說，其是由一生物相容性材料製成以使其不會導致皮膚過敏或不好的組織反應。雖然此等感測裝置可為拋棄式的，就可多次使用的實施例來說，最好微型針及/或微型針陣列的材料能夠承受消毒過程。

微型針及/或微型針陣列可由一絕緣材料構成或塗佈著一絕緣材料，例如一陶瓷、玻璃、二氧化矽、聚合物、塑膠及類似物。聚合物類之實例為聚丙烯酸酯類，環氧樹

五、發明說明（10）

脂類，聚酯型聚醚醚酮，液晶聚酯類，或以上的組合物。陶瓷類的實例為氧化鋁，碳化矽及氧化鋯。適合的金屬材料包含不銹鋼，鈦，貴金屬或其合金以及類似物。

今參照圖 1 和 2 說明本發明之範例微型針的整體構造。圖 1A 和 2A 分別繪出微型針 100 和 200，此等微型針有一大致沿縱向軸線成平直狀態且有一大致圓形橫斷面的構造。然其可運用任何適當的橫斷面型態，其中非侷限性包含其他環狀形狀（例如橢圓形和長圓形）或是多邊形構造（例如方形和矩形）。一微型針在其最厚點的外徑約介於 200 微米至 300 微米，通常約不超過 350 微米。在某些實施例中，該外徑通常約為 250 微米。

本發明之一重要觀點為其排除或至少大幅減少一患者在抽樣程序中遭受的疼痛和出血。因此，微型針之穿刺長度和直徑必須在某些特定範圍內以達成此目的。當然，這些數值會因想要取樣的生物流體類型（例如間質流體、血液或二者）以及接受測試之特定患者之皮膚層的厚度等而異。

皮膚包含三個不同的層：一稱為表皮的頂層，一稱為真皮的中間層及一稱為皮下層的底層。表皮的厚度約為 60 微米至 120 微米且包括四個不同的層：一稱為角質層的 10 微米至 20 微米外層，接著是粒層、表皮生髮層及生長層。角質層含有充滿了交聯角質素和角質層透明質束且受一脂質細胞外母質包圍的細胞。內三層總括稱為活表皮且總厚度在大約 50 微米至 100 微米的範圍內。該活表皮負責對真皮往來擴散代謝產物。表皮不含血球或神經末端。

五、發明說明 (11)

真皮比表皮厚得多，其厚度大約在 2000 微米至 3000 微米的範圍內。真皮層大致由一結締組織（包含膠原纖維）之濃密底床和遍及該等纖維散佈的間質流體組成。在真皮層底下為皮下組織，其內含有微血管以及皮膚內之神經末端的絕大多數。

因此在許多實施例中，本發明之微型針最好具有在完全刺入皮膚內時不延伸至比真皮層更深處的穿刺長度以使疼痛減至最小；然其在有特定抽樣用途之需求時可為較長。微型針的長度對直徑比例為決定此等微型針之一最佳長度的另一考量因素。為了有效且無創傷地刺穿皮膚，微型針的長度通常是微型針直徑的至少約五倍，然可為較多或較少。最小微型針直徑是依電極間之必要間距以及電化學巢室之其他組件的直徑而定。

因此，此等微型針的長度大致在約 500 微米至 4000 微米的範圍內，通常約介於 600 微米至 3000 微米間，更常見的是約介於 1000 微米至 2000 微米之間；然此等長度會因患者而異，端視接受測試之特定患者的皮膚層厚度而定。儘管此等微型針可具有比目標皮膚層之深度更長的長度，該微型針可以刺入皮膚內一小於該微型針結構之長度的深度（稱為穿刺長度）。因此，為了使患者的疼痛減至最少，微型針之穿刺長度約在 50 微米至 4000 微米範圍內的穿刺長度，更常見的是約 100 微米至 3000 微米。舉例來說，就僅需刺入表皮層內的抽樣應用來說，微型針之穿刺長度通常約介於 50 微米至 120 微米之間。就需要刺入但不超過真皮層內的抽樣應用來說，微型針的穿刺長度通

五、發明說明（12）

常約介於 2000 微米至 3000 微米之間。

微型針 100 和 200 分別在末稍端 104 和 204 以一有一一斜面或切片構造的針尖 102 和 202（如圖 1D 所示）了結使其更易於刺穿皮膚。然針尖 102 和 202 可具有其他適當構造，例如不縮細且在一垂直於微型針縱向軸線之平面內定義一邊緣的構造（圖中未示）。

本發明可運用成一陣列形式之任何適當數量微型針。所用微型針的數量會因許多因素而定，其中包含要偵測的物質、微型針將插入的身體表面位置、取樣點、流體容積及類似因素。該微型針陣列可包含具有不同形狀、長度、寬度和針尖構造的微型針。

電化學巢室

本發明之電化學巢室包含一工作電極和一參考電極之一電極排列，其對已抽樣的生物流體成分提供一輸入參考信號且提供一代表該已抽樣流體內之目標成分或分析物之濃度的輸出信號。此二電極成一間隔關係使一電極之一表面面向另一電極之一表面。該二電極間之空隙定義一反應區，已抽樣的成分為轉移至此反應區內並接受測試以求取一目標分析物的濃度。

本發明可運用分析物偵測及測量之技藝中為人所知的多種不同電化學系統，其中包含電流計量（亦即測量電流）、電量計量（亦即測量電荷）或電位計量（亦即測量電壓）的系統。這些類型的電化學測量系統之實例更見於美國專利第 4,224,125 號，4,545,382 號和 5,266,179

五、發明說明 (13)

號；以及世界專利 WO 97/18465 號和 WO 99/49307 號，以上專利的內容以引用的方式併入本文中。

圖 1 和 2 繪出本發明之電化學巢室的二個範例實施例。特定言之，圖 1A-C 繪出一電化學巢室實施例，其有二個完全罩在微型針內的同軸校直同心間隔電極。圖 2A 和 B 繪出一電化學巢室實施例，其在微型針之一基部端有二個平行間隔的大致平坦電極。

今參照圖 1A-C，微型針 100 包含一電化學巢室提供代表從一已抽樣生物流體成分內測量所得之分析物濃度的電信號。該電化學巢室包括以相互成同心關係之方式排列的多個不同組件或層。更明確地說，此同心排列亦可稱為周圍的或同軸的。

參照圖 1A 之縱長剖面 and 圖 1B 之橫斷面，微型針 100 包含一實心線蕊 106 和一外鍍層 114。實心線蕊 106 為微型針結構提供剛性且可為相鄰電極的一部分。外鍍層 114，可為不銹鋼或類似物製成。在線蕊 106 與外鍍層 114 之間為本發明的電化學巢室，此電化學巢室由內而外包含一第一或內電極 108、一第二或外電極 112 及一介於電極之間的反應區 110。第二電極 112 和外鍍層 114 延伸至定義微型針 100 之邊緣 116 和針尖 102。

如圖 1C 沿圖 1A 箭頭 c-c 取得的末稍端基部圖所示，第一或內電極 108 覆蓋實心線蕊 106 之基部端；然該基部端可為外露的。第一電極 108 和實心線蕊 106 一同延伸至一點 118（末稍端 104 的基部），其中此二層具有大致相互齊平的末稍邊緣。這些齊平的邊緣定義一內腔部分 120

五、發明說明（14）

的封閉基部端，該內腔部分有一由第二電極 112 和外鍍層 114 定義延伸至末稍邊緣 116 一末稍開口（如圖 1A 所示）的腔壁。

由內腔 120 和反應區 110 在微型針 100 內部定義的開放或中空空間填充著一成分轉移介質（在此如前所述為一親水性膠體材料）。此膠體的作用為吸收出現在針尖 102 之生物流體的成分並將其轉移至內腔 120 內然後送入反應區 110 內。

圖 1 電化學巢室之各組件的適當尺寸如下。一般而言，外電極 112 的長度可與微型針之穿刺長度大致相同，因此依期望的穿刺長度而定通常約不超過 4000 微米或更小。更常見的外電極長度為介於約 1000 微米至 3000 微米，最好大約 2000 微米。內電極可與外電極等長，但最好是略短。內電極的長度通常約比外電極短 20% 且大致約不超過 3200 微米或更小，通常約介於 800 微米至 2400 微米之間，更常見的是約 1600 微米。

實心線蕊 106 之直徑是在約 80 微米至 100 微米的範圍內，通常約不超過 120 微米。在某些實施例中，其直徑通常約為 90 微米。第一電極 108 有一筒狀構造（但其他構造亦為可行），其厚度在約 70 埃至 200 埃的範圍內，通常約不超過 300 埃。因此，由於第一電極造形為圍繞蕊心 106，其外徑略大於蕊心 106 的外徑。第二電極 112 亦有一筒狀構造（但其他構造亦為可行），其厚度是在約 70 埃至 200 埃的範圍內，通常約不超過 300 埃。兩電極間之反應區或空隙亦有一筒狀構造（但其他構造亦為可行），

五、發明說明 (15)

其厚度是在約 50 埃至 80 埃的範圍內，通常約不超過 200 埃。電鍍上第二電極 112 之薄外管 114 的厚度在約 12 微米至 20 微米的範圍內，通常約不超過 25 微米。因此，微型針 100 的總外徑大致約不超過 200 微米，通常在約 250 微米至 300 微米的範圍內，更常見的是約不超過 350 微米。內腔 120 的容積大致在約 20 nL 至 140 nL 的範圍內，通常約不超過 250 nL。

今參照圖 2A 和 B，圖中繪出一有一由外鍍層 214 和內腔 220 定義之管狀構造的微型針 200。內腔 220 的容積大致在約 25 nL 至 280 nL 的範圍內，更常見的是在約 25 nL 至 160 nL 的範圍內。不同於圖 1 之微型針 100，其全部長度都是中空的。微型針 200 可具有與前述相同或相似的長度和直徑尺寸，然可代以較小的尺寸，因為其電化學巢室位在微型針內腔 220 以外而非罩在內部。

一由平行的平坦電極 208 和 212 定義之電化學巢室定，位於微型針 200 的基部端 205。因此，該電化學巢室在微型針插入一患者的皮膚內之後仍留在皮膚表面之外。電極 208 定義一表面從微型針 200 之基部端 205 繞周延伸。此時電極 208 是成一圓環形式，如圖 2B 所示，然其可具有任何適當形狀如方形或矩形。電極 212 與電極 208 相隔不遠，在其間定義一空隙當作電化學巢室的反應區 210。該空隙大致在約 50 微米至 80 微米的範圍內，通常不會超過 150 微米。電極 212 最好有一呼應於電極 208 之形狀和大小的形狀和大小。此時電極 212 最好有一圓盤形狀及一與電極 208 之外徑相同的直徑。此直徑尺寸大致在約 600 微

五、發明說明 (16)

米至 800 微米的範圍內，通常不會超過 1 公釐。電極 108 之內徑最好符合外鍍層 214 的直徑，因而具有前文提及的數值。

至少面向微型針 100 和 200 內之反應區 110 和 210 的圖 1 和圖 2 電極表面是由高傳導性金屬製成，例如鈇、金、鉑、銀、銻、碳、銦摻雜氧化錫、不銹鋼和類似物、或以上材料之一組合。最常使用的金屬為金、鉑或鈇。雖然整個電極可為金屬製成，每一電極可為由一在表面上具有電極之一金屬組件薄層（例如一電鍍金屬層）的嵌入支撐或背襯基板構成。

親水性膠體材料

本發明之抽樣構件組的成分轉移介質可佔用反應區 110 和 210 的全部容積以及每一微型針內腔 120 和 220 的至少一部分，然亦可為完全填滿內腔。該成分轉移介質最好是由一對水有高親和力（亦極微高吸水性）的水基膠體材料或母質製成。親水性膠體有助於預先調節電極並重組試劑材料以準備目標分析物之電化學測量。

轉移介質吸收流體（特別是水）的能力與轉移介質在暴露於此流體之前的飽和程度息息相關。為了減少微型針插入或施加於皮膚的時間，成分轉移介質最好在微型針插入皮膚內之前處於一完全飽和狀態。因此，僅會轉移生物流體內所含的非流質成分（包含一或多個目標成分），藉此免除生物流體之初期轉移的時間。舉例來說，由於間質流體大約有 98% 是水，通過膠體之擴散時間的縮減在某些

五、發明說明（17）

應用可能會很明顯。

在能夠擴散通過膠體母質的成分之間，其到達反應區的速率會因成分的分子大小而異。整體而言，分子越小則通過膠體的擴散速率越快。由於一般常見的分析物如葡萄糖、電解質、抗壞血酸、尿酸等具有小分子，此等分析物會比間質流體內由較大分子組成之其他組份較快擴散通過膠體母質。

選定的水凝膠之濃度動力學是一階系統。因此，生物流體的成分轉移速率以及分析物濃度水準更可預測。此一階系統以下列方程式及圖 3 之曲線圖表示：

$$C = C_0 \left[1 - e^{-\left(\frac{t}{T}\right)} \right]$$

其中 C 是膠體材料內之分析物濃度， C_0 為間質流體內之分析物濃度，t 為測量進行時間，且 T 為系統的時間常數。該時間常數的值依下列因素而定：（1）水凝膠與間質流體間之介面的面積（亦即由微型針 100 和 200 之邊緣，116 和 216 定義之開口的表面積）；（2）水凝膠容積；及（3）目標分析物通過所用特定水凝膠材料的傳遞特性。

圖 3 之曲線圖繪出上式一階系統。相依軸線代表時間（t），其中 t_0 為一微型針插入皮膚的時間點。就適合本發明之水凝膠材料的條件來說，使水凝膠內之成分濃度與出現於微型針之末稍開口的生物流體達成平衡要用掉的時間大致約不超過該系統之時間常數的五倍。若要達成平衡的時間對一給定應用而言為不實用，可在達成平衡之前將微型針移離皮膚，然後能以該系統之一階特性為基礎計算患者體內的分析物濃度水準（ C_0 ）。另一種選擇，微型針

五、發明說明（18）

與間質流體間之接觸持續時間可受到控制（亦即為固定的）且以前述的一階方程式導出 C_0 。

適合做為本發明之成分轉移介質的膠體材料包含：由天然生成之聚合物製成的天然膠體，例如瓊脂膠糖、明膠、黏多糖類、澱粉類及類似物；至少部分由合成聚合物製成的合成膠體，例如任何中性水可溶解的聚合物類或聚合電解質（亦即在溶解於水時會形成離子電荷的合成或天然聚合物），例如聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、聚丙烯酸、聚乙烯醇、聚丙烯醯胺、及以上的共聚物。

試劑

為了略過已抽樣生物流體內其他成分挑出並感知經選為接受分析之目標分析物或成分，通常在電化學巢室之反應區內使用一氧化還原試劑。該氧化還原試劑材料通常沈積在兩電極之面向表面的至少其中之一上，藉以讓出現在反應區內的生物流體與該試劑材料產生化學反應。因此，試劑最好是藉由浸塗法塗佈或沈積在表面上。所用試劑是以偵測對象的分析物為基礎做選擇。將試劑系統與對應成分或分析物的交互作用運用於電化學測量協定以判定巢室內之目標分析物或成分的濃度。

出現在反應區內之試劑系統通常包含至少一酵素和一介體。在許多實施例中，該試劑系統之酵素構件為一同使目標分析物氧化的一種酵素或多種酵素。易言之，該試劑系統之酵素組份是由單一分析物氧化酵素或一同使目標分析物氧化之兩種或更多酵素的集合構成。適用的酵素包含

五、發明說明（19）

氧化酶、脫氫酶、脂酶、激活酶、心肌黃酶、奎諾蛋白（quinoproteins）及類似物。出現在反應區內之指定酵素依電化學測試條所設計要偵測的特定分析物而定，其中代表性的酵素包含：葡萄糖氧化酶，葡萄糖脫氫酶，膽固醇酯酶，膽固醇氧化酶，脂蛋白脂酶，甘油激活酶，三磷酸甘油酯氧化酶，乳酸鹽氧化酶，乳酸鹽脫氫酶，焦葡萄糖酸鹽氧化酶，酒精氧化酶，膽紅質氧化酶，尿酸酶及類似物。在目標分析物為葡萄糖的許多較佳實施例中，試劑系統之酵素組份為一使葡萄糖氧化的酵素（例如一葡萄糖氧化酶或葡萄糖脫氫酶）。

試劑系統之第二組份為一介體組份，其由一或多種介體劑組成。此技藝中有多種不同介體劑為人所熟知且包含：氰鐵酸鹽，吩嗪硫酸乙酯，吩嗪硫酸甲酯，苯二胺，1-甲氧基-吩嗪硫酸甲酯，2,6-二甲基-1,4-苯醌，2,5-二氯-1,4-苯醌，二茂鐵衍生物，銻雙吡啶錯合物，鈦錯合物，及類似物。在以葡萄糖為目標分析物且葡萄糖氧化酵素或葡萄糖脫氫酵素為酵素組份的實施例中，較佳的介體為氰鐵酸鹽。其他可出現在反應區內的試劑包含緩衝劑（例如檸檬酸鹽、檸檬酸鹽、磷酸鹽），“Good”緩衝物及類似物。

試劑一般是以脫水形式出現。各組份的量可能各自不同，其中酵素組份的量通常為約 0.1% 至 10% 重量百分比。

感測系統

五、發明說明（20）

在本發明之感測系統中，電化學巢室之參考電極和工作電極與一控制構件組電聯絡，該控制構件組設定發給電化學巢室的輸入參考信號、從電化學巢室接收輸出信號然後由輸出信號推斷樣本內之分析物濃度。易言之，控制構件組提供一在該二電極間施加一電流、測量該電流隨時間之變化並使觀察所得電流變化與出現在電化學巢室內之分析物的濃度產生關聯。然後推斷出患者血液內的分析物濃度，最好將其數字化數值以一輸出信號供予一顯示構件組。

較佳來說，控制和顯示構件組為一體地罩在一手持式控制單元內，如圖 4 所示。該控制單元最好亦提供一將一或多個微型針或一微型針陣列固定或抓持於一適合拿在手上進行特定的抽樣和測量應用之位置和排列的構件組。

今參照圖 4，其中顯示本發明之一感測系統 50 的簡圖。感測系統 50 包含一手持式控制單元 52 及一如前所述，有作用地安裝在控制單元 52 之末稍端 54 的感測裝置 10。感測裝置 10 包含本發明微型針（例如圖 1 和 2 的微型針 100）之一陣列。控制單元 52 有一殼體 56，此殼體最好由一醫藥級塑性材料製成，具有低矮型構造，罩住一用來控制裝置 10 之測量構件組（亦即產生並發送給微型針 100 之電化學巢室的輸入參考信號且從該巢室接收輸出測量信號）的構件組（圖中未示）。一程式化在控制單元 52 內之軟體演算法在收到該輸出信號之後自動地計算並判定生物樣本內之目標分析物的濃度。然後將濃度水準（連同其他想要的資訊）發送至一外接顯示構件組或螢幕 58 將資

五、發明說明（21）

訊顯示給使用者。提供控制介面按鈕 60 讓使用者能對控制構件組輸入資訊，例如其所針對要測量的分析物類型。

感測裝置 10 在電氣和實體兩方面皆耦接於控制單元 52。二者間的電聯絡是藉由裝置 10 上的傳導性接觸件（圖中未示）以及控制單元 52 內的對應導電軌條（圖中未示）建立。較佳來說，裝置 10 和控制單元 52 是由一快速鎖放機構（許多此類機構為眾人所熟知）做實體耦接，使得一用過的裝置能輕易卸下更換。控制單元 52 通常是可多次使用的且可與任何數量的本發明感測裝置一同使用。這些特性有助於以一有效且快速的方式取得多個樣本和測量。

使用方法

本發明亦提出利用本發明之裝置和感測系統判定一生物樣本內之一分析物之濃度的方法。有多種不同的分析物，可用本發明之裝置和系統偵測，其中代表性的分析物包含葡萄糖、膽固醇、乳酸鹽、酒精、及類似物。

要實行本發明之方法（對照圖式），第一步為提供一具有一或多個本發明微型針 100 的感測裝置 10。較佳來說，感測裝置 10 經特別規劃（亦即含有適當試劑）以針對目標分析物。感測裝置 10 與一能由使用者拿持並控制的控制單元 52 有作用地接合並接界。控制單元 52 經程式化為用來測試目標分析物。將感測裝置 10 定位於使用者皮膚之一選定區域上，且用些微壓力使感測裝置 10 之微型針 100 的陣列刺入皮膚內。微型針 100 插入的深度會取

五、發明說明（22）

決於個別微型針長度或由伴隨著感測裝置 10 用來限制插入深度的其他構件組決定。

在插入使用者皮膚內之後，該膠體基成分轉移介質藉由滲透作用將出現在微型針 100 之開口針尖 102 的一些生物流體（亦即一生物流體樣本）吸收至個別的微型針內腔 120 內。一旦在反應區內，目標分析物會與選定的試劑進行化學反應而形成電活性產物。然後藉由任選的介體或是直接用工作電極 108 使此等電活性產物氧化或還原。然後用電極 108 將結果的輸出信號位準傳導至控制單元。然後一程式化於控制單元 52 內之軟體演算法自動地判定輸出信號與參考信號之間的差，由此差值推斷出樣本內的分析物濃度，然後推斷患者血液內之選定分析物的對應濃度水準。任一或所有上列數值可由顯示構件組或螢幕 58 顯示。

一自動計算並判定在一生物樣本及/或患者系統內之一選定分析物的濃度使得一使用者僅需將一本發明微型針插入患者皮膚內然後從一顯示器讀取最終分析物濃度結果的裝置（例如控制單元 52）在標題為“Sample Detection to Initiate Timing of an Electrochemical Assay”的美國專利第 6,193,873 號有進一步的說明，該專利的內容以引用的方式併入本文中。

套組

本發明亦提出用以實行本發明方法的套組。本發明之套組包含至少一個具有一或多個微型針的本發明感測裝

五、發明說明（23）

置。該套組亦可包含一可與該套組或來自於其他本發明套組之可多次使用或可拋式裝置一起使用的可多次使用或可拋式控制單元。此等套組可包含具有長度相同或不同之微型針之一陣列的裝置。某些套組可包含各自裝有相同或不同試劑的多個感測器。又，在單一微型針陣列內可具備一種以上的試劑，其中一或多個微型針具備一用來測試第一目標分析物之第一試劑，且一或多個其他微型針具備用來測試其他目標分析物的其他試劑。最後，該套組最好包含利用本發明裝置判定一生理流體內之一分析物濃度的使用說明。此等使用說明可為在一或多個包裝件、一標籤嵌入物、或套組內具備的容器以及類似物上。

從以上說明明顯可知本發明易於使用且能以不需要割開皮膚的方式進行分析物測試而僅有微量或根本沒有疼痛或出血。因此，本發明對此範疇有卓著的貢獻。

本發明是以吾人認為最為實用且較佳的實施例於本說明書中列出說明。然而，應了解到可由此做出在本發明之範圍內的新發展，而此等明顯的修改在熟習此技藝者閱覽過本說明書之後即會知曉。

儘管本發明適用於許多用途，對眾多生物流體抽樣以及偵測許多成分類型，本發明迄今主要是就間質流體內之分析物的偵測做說明，且特別適用於間質流體內之葡萄糖的偵測。因此，本說明書所揭示之特定裝置和方法和其應用以及提及的生物流體和成分均視為範例說明而非限制。達到本說明書所揭示概念之等效意義和範圍內的修改（例如熟習此技藝者所能輕易想到者）視為是包含在所附申請

五、發明說明（24）

專利範圍項的範圍以內。

裝

訂

線

五、發明說明（25）

圖式之元件代號說明：

代表符號	名稱
10	感測裝置
50	感測系統
52	控制單元
54	控制單元末稍端
56	殼體
58	螢幕
60	控制介面按鈕
100	微型針
102	針尖
104	末稍端
106	實心線蕊
108	第一（內）電極
110	多孔隔絕物
112	第二（外）電極
114	外鍍層
116	邊緣
118	末稍端基部點
120	內腔
200	微型針
202	針尖
204	末稍端
205	基部端
208	電極
210	反應區
212	電極
214	外鍍層
216	邊緣
220	內腔

四、中文發明摘要（發明之名稱：經由皮膚之生物流體成分抽樣及測量的
裝置和方法）

本發明提出一種裝置，其用來抽樣至少一生物流體成分並測量該生物流體內之至少一目標成分。該裝置具有至少一微型針，該微型針有一開口末稍端用來刺穿皮膚達到一讓疼痛和出血減至最少的深度。該裝置更在該微型針內

5 包含一用來取樣生物流體成分之親水性凝膠及一用來測量已抽樣生物流體成分內之目標成分濃度的電化學巢室。在某些實施例中，該電化學巢室與該微型針整合為一體，藉以使抽樣和測量步驟完全就地進行。在其他實施例中，該電化學巢室位在該微型針之基部端的外部。本發明亦提出

10 成分抽樣及測量的系統、方法和套組。

四、英文發明摘要（發明之名稱：Percutaneous biological fluid constituent sampling and measurement devices and methods）

A device for sampling at least one biological fluid constituent and measuring at least one target constituent within the biological fluid. The device has at least one micro-needle having an open distal end used to penetrate the skin to a depth where pain and bleeding are minimized. The device further includes a hydrophilic gel within the micro-needle for sampling the biological fluid constituents and an electrochemical cell for measuring the concentration of targeted constituents within the sampled biological fluid constituents. In certain embodiments, the electrochemical cell is integrated within the micro-needle whereby the steps of sampling and measuring are performed completely in-situ. In other embodiments, the electrochemical cell is located external to the micro-needle at its proximal end. Constituent sampling and measurement systems, methods and kits are also provided.

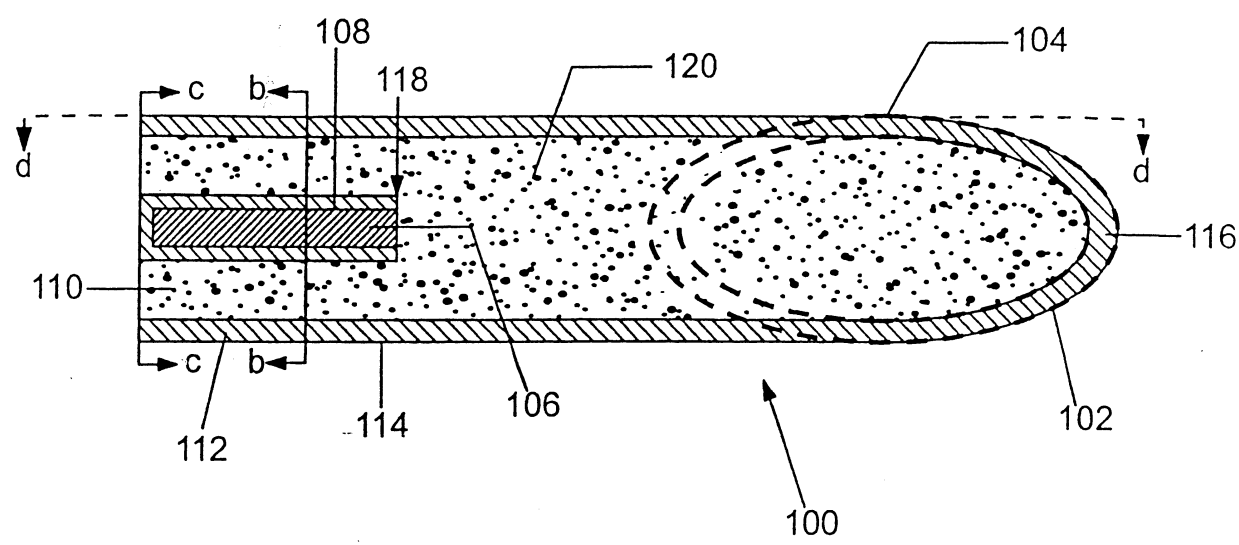


圖 1A

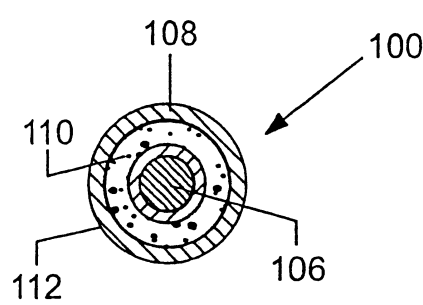


圖 1B

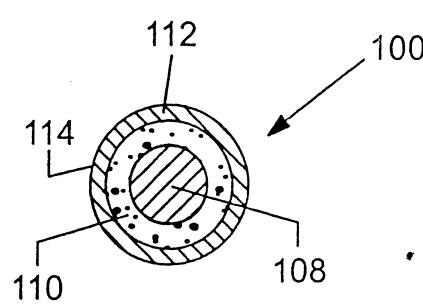


圖 1C

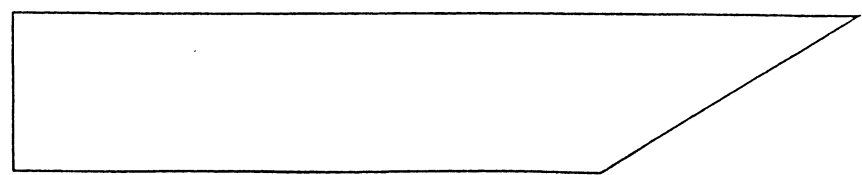


圖 1D

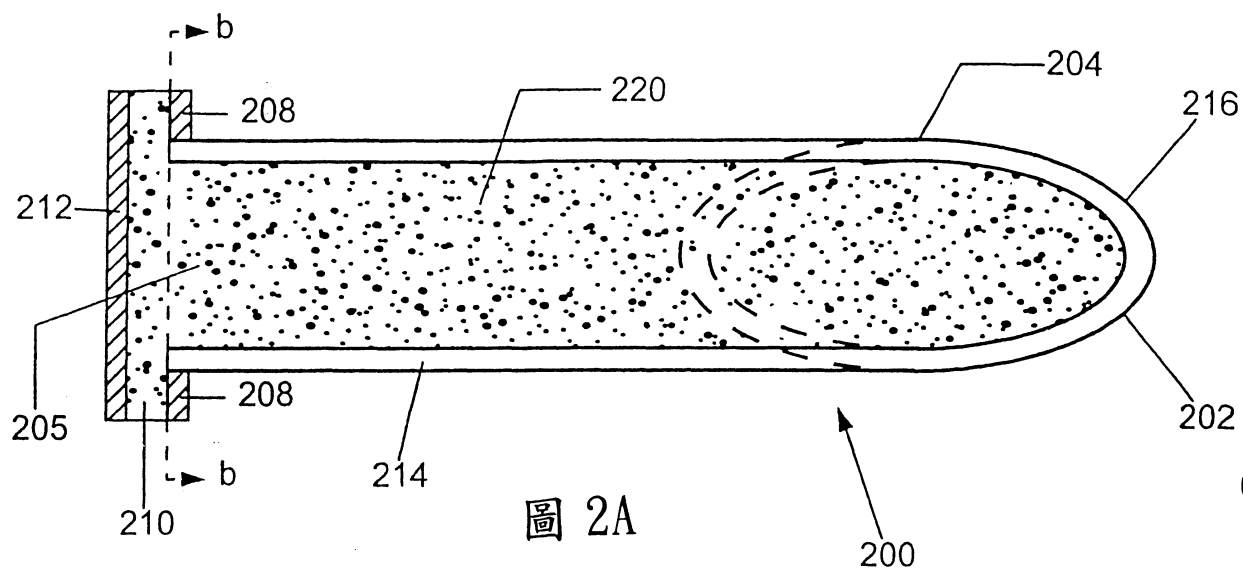


圖 2A

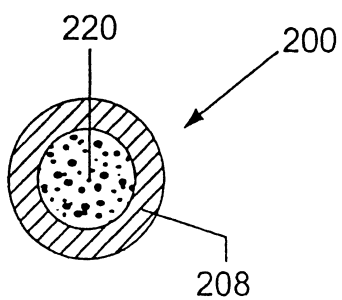


圖 2B

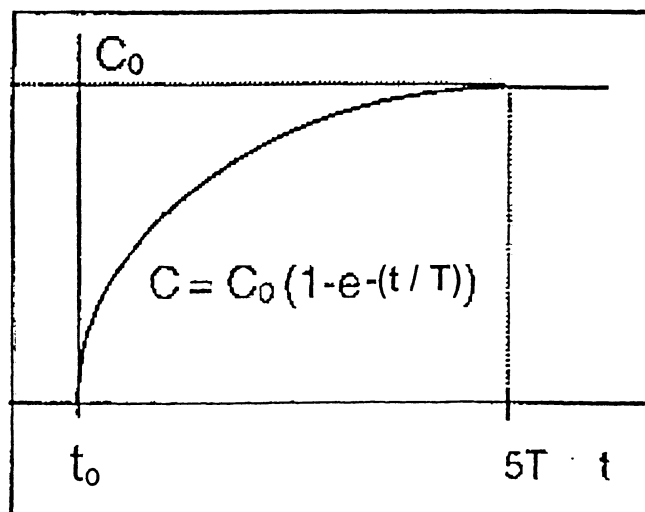


圖 3

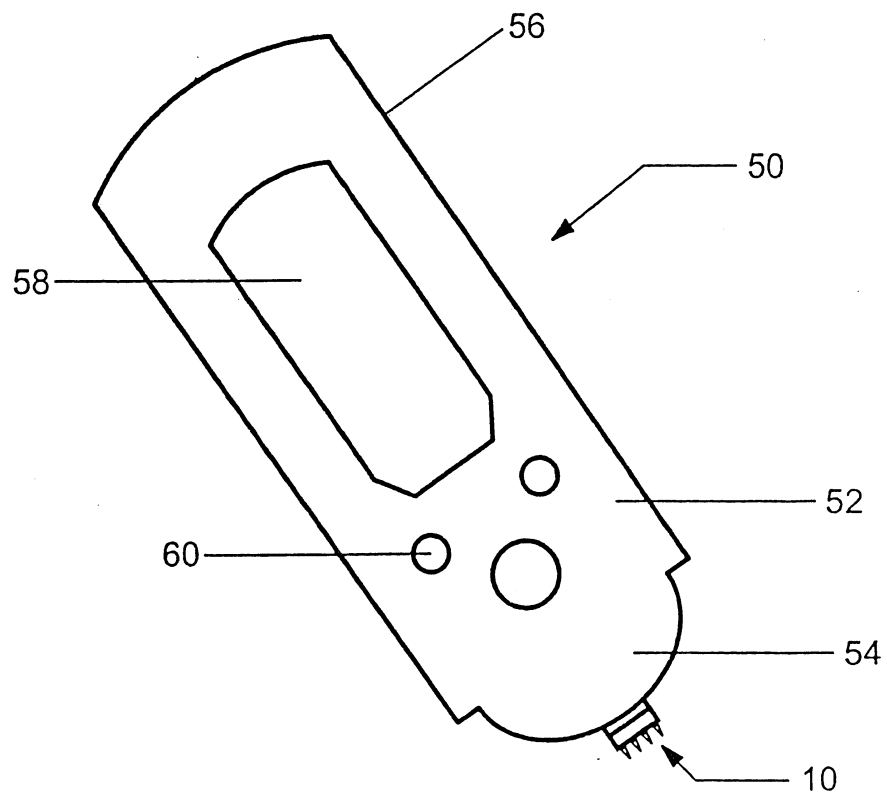


圖 4

六、申請專利範圍

專利申請案第 91112465 號
ROC Patent Application No.91112465
修正後無劃線之申請專利範圍中文本 - 附件(三)
Amended Claims in Chinese - Encl. (III)
5 (民國 93 年 12 月 / 日送呈)
(Submitted on December / , 2004)

1. 一種生物流體成分抽樣及分析物濃度測量的裝置，其包括：
- 10 (a) 一長形構件，其有一構形為用來刺穿一皮膚表面及提供生物流體出入口的開口末稍端；
- (b) 同心間隔的電極，該等電極定位於該長形構件內定義一用來測量該生物流體內之目標分析物濃度的電化學巢室；及
- 15 (c) 一成分轉移介質，其包括一與該長形構件以及該電化學巢室成流體連通關係的親水性材料，其中該成分轉移介質將出現在該長形構件開口末稍端之至少一生物流體成分轉移至該電化學巢室內。
2. 如申請專利範圍第 1 項之裝置，其中該長形構件包括
- 20 一內腔，其中該開口末稍端提供一通入該內腔之通道。
3. 一種用來抽樣生物流體成分及測量該生物流體內至少一目標成分的濃度之裝置，其包括：
- 一第一電極，其有一第一長度；
- 25 一第二電極，其有一第二長度大於該第一長度且定位為同心地包圍該第一電極且有所間隔，其中該第二電極構形為用來刺穿皮膚；及
- 一水凝膠材料，其在該第一電極與第二電極間之空

六、申請專利範圍

間內。

4. 如申請專利範圍第 3 項之裝置，其有一深度不超過真皮的穿刺長度。
5. 如申請專利範圍第 3 項之裝置，其中該第二電極有一開口末稍端且在該裝置內定義一空間，其中該空間內實質填滿該水凝膠材料。
6. 一種用來抽樣一生物流體成分且測量該生物流體內之一目標成分的微型針，其包括：
 - 一蕊心，其有一長度；
 - 10 一第一電極，其同軸地依循包圍該蕊心長度；
 - 一第二電極，其與該第一電極呈同軸地分開且有一延伸至該蕊心長度以外並終結於一開口針尖的長度；
 - 及
 - 一水凝膠材料，其位於該第一電極與第二電極之間；及
 - 15 一試劑，其容納在該微型針內，其中該試劑是以該目標成分為基礎做選擇。
7. 一種生物流體成分抽樣及分析物濃度測量的裝置，其包括：
 - 20 (a) 一長形中空構件，其有一構形為用來刺穿一皮膚表面及提供生物流體出入口的開口末稍端以及一基部端；
 - (b) 二個平行間隔的電極，該等電極定位於該長形中空抽樣構件之基部端且定義一用來測量該生物流

六、申請專利範圍

體內之分析物濃度的電化學巢室；及

- 5 (c) 一成分轉移介質，其包括一與該長形中空構件以及該電化學巢室成流體連通關係的吸水性材料，其中該成分轉移介質將出現在至少一穿刺構件之開口末稍端的生物流體轉移至該電化學巢室內。
8. 一種用來從一患者之皮膚抽樣生物流體成分且測量該生物流體內之一目標成分之系統，該系統包括：
- (a) 至少一微型針，其至少局部為中空且有一用來讓該生物流體出入的開口末稍端；
- 10 (b) 一伴隨微型針之電化學巢室，該巢室包括相互有所間隔之一參考電極和一工作電極；
- (c) 一吸水性膠體母質，其至少部分地包容在該微型針之中空部分以及該等電極間之空間內；及
- (d) 一控制單元，其與該電化學巢室電聯絡，該
- 15 控制單元包括：
- (1) 對該參考電極發送一參考電信號及從該工作電極接收一輸出電信號的構件組，及
- (2) 一軟體演算法，其在收到該輸出電信號之後自動地計算並判定該生物樣本內之目標
- 20 成分的濃度。
9. 一種用來判定生物流體內所含之至少一目標成分的濃度之方法，該方法包括以下步驟：
- 提供至少一微型針，該微型針包括一開口末稍端及一內腔；

六、申請專利範圍

在該內腔內提供一電化學巢室，該電化學巢室包括一同心分層的電極構造；

將該微型針之開口末稍端插入皮膚內達一選定的深度；

- 5 將出現在該開口末稍端之生物流體樣本內之至少一目標成分之一樣本經由該內腔轉移至該電化學巢室內；

對該電化學巢室提供一第一電信號；及

- 10 接收一由該電化學巢室產生的第二電信號，其中該第二電信號為該生物流體內之該成分的濃度的代表。

10. 一種用來判定生物流體內所含之至少一目標成分的濃度之方法，該方法包括以下步驟：

提供至少一中空微型針，該微型針包括一開口末稍端、一開口基部端及一在此二端間延伸的內腔；

- 15 提供一與該中空微型針成流體連通關係的電化學巢室，該電化學巢室包括一平行間隔的電極構造，其中該電極構造大致橫斷於該微型針地定位於該中空微型針的開口基部端；

- 20 將該中空微型針之開口末稍端插入皮膚內達一選定的深度；

將出現在該中空微型針之開口末稍端的至少一目標生物流體成分之一樣本轉移至該電化學巢室內；

對該電化學巢室提供一第一電信號；及

- 25 接收一由該電化學巢室產生的第二電信號，其中該第二電信號為該生物流體內之該成分的濃度的代表。