

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3672525号  
(P3672525)

(45) 発行日 平成17年7月20日(2005.7.20)

(24) 登録日 平成17年4月28日(2005.4.28)

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>

F I

GO 1 N 27/327

GO 1 N 27/30 3 5 3 A

GO 1 N 27/416

GO 1 N 33/483 F

GO 1 N 33/483

GO 1 N 33/49 B

GO 1 N 33/49

GO 1 N 33/66 D

GO 1 N 33/66

GO 1 N 27/30 3 5 3 D

請求項の数 26 (全 14 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2001-365062 (P2001-365062)  
 (22) 出願日 平成13年11月29日(2001.11.29)  
 (65) 公開番号 特開2002-214188 (P2002-214188A)  
 (43) 公開日 平成14年7月31日(2002.7.31)  
 審査請求日 平成13年11月29日(2001.11.29)  
 (31) 優先権主張番号 09/729, 296  
 (32) 優先日 平成12年12月4日(2000.12.4)  
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 591003013  
 エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー  
 F. HOFFMANN-LA ROCH  
 E AKTIENGESELLSCHAFT  
 スイス・シーエイチー4070バーゼル・  
 グレンツアーヘルストラッセ124  
 (74) 代理人 100091096  
 弁理士 平木 祐輔  
 (74) 代理人 100118773  
 弁理士 藤田 節  
 (74) 代理人 100096183  
 弁理士 石井 貞次

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 バイオセンサー

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

第1および第2のプレート要素と、スペーサーと、電極とを含むバイオセンサーであって、

前記第1および第2のプレート要素は、第1および第2の端部ならびに第1および第2の側縁部を有し、前記第1の端部は、ほぼ凹面形であり、

前記スペーサーは、前記第1および第2のプレート要素の少なくとも一部が互いに協同して毛管状スペースの対向する壁部を形成し、かつ前記第1の端部と対向する前記側縁部の少なくとも一部とが前記毛管状スペースに連通した液体サンプル収容部を規定するように、前記第1のプレート要素と第2のプレート要素との間で前記1の端部から離されて配置されており、

前記電極は、前記毛管状スペース内に配置されている、バイオセンサー。

【請求項2】

側縁部がまっすぐである、請求項1に記載のバイオセンサー。

【請求項3】

側縁部が互いに平行である、請求項2に記載のバイオセンサー。

【請求項4】

側縁部が第1の端部に向かって収斂している、請求項2に記載のバイオセンサー。

【請求項5】

側縁部が湾曲している、請求項1に記載のバイオセンサー。

10

20

## 【請求項 6】

側縁部の少なくとも一部分がほぼ凹面形である、請求項 1 に記載のバイオセンサー。

## 【請求項 7】

第 1 および第 2 のプレート要素と、電極と、スペーサーとを含むバイオセンサーであって、

前記第 1 および第 2 のプレート要素は、端部ならびに第 1 および第 2 の側縁部を有するタブを備えており、

前記電極は、前記第 1 のプレート要素のタブ上に配置されており、

前記スペーサーは、前記タブが前記側縁部と端部の間に延在する毛管状スペースの対向する壁部を形成するように、前記プレート要素の間に配置されており、

前記端部と前記側縁部が協同して前記毛管状スペースに連通した液体サンプル収容部を規定している、バイオセンサー。

10

## 【請求項 8】

側縁部がまっすぐである、請求項 7 に記載のバイオセンサー。

## 【請求項 9】

側縁部が互いに平行である、請求項 8 に記載のバイオセンサー。

## 【請求項 10】

側縁部が第 1 の端部に向かって収斂している、請求項 8 に記載のバイオセンサー。

## 【請求項 11】

側縁部が湾曲している、請求項 7 に記載のバイオセンサー。

20

## 【請求項 12】

側縁部の少なくとも一部分がほぼ凹面形である、請求項 7 に記載のバイオセンサー。

## 【請求項 13】

タブが矩形である、請求項 7 に記載のバイオセンサー。

## 【請求項 14】

タブが三角形である、請求項 7 に記載のバイオセンサー。

## 【請求項 15】

タブが湾曲している、請求項 7 に記載のバイオセンサー。

## 【請求項 16】

側縁部がタブの端部から本体部の端部に向かって収斂している、請求項 7 に記載のバイオセンサー。

30

## 【請求項 17】

第 1 および第 2 のプレート要素と、電極と、スペーサーとを含むバイオセンサーであって、

前記第 1 および第 2 のプレート要素は、第 1 の寸法を有する縁部および対向する端部を備えた本体部ならびに前記対向する端部の一方から突出しているタブを含み、該タブは第 1 の寸法よりも小さい第 2 の寸法を有する側縁部を含んでおり、

前記電極は、前記タブ間に配置されており、

前記スペーサーは、前記タブが毛管状スペースの対向する壁部を形成するように前記本体部の縁部間に配置されており、

前記タブが協同して前記毛管状スペースに連通した液体サンプル収容部を規定している、バイオセンサー。

40

## 【請求項 18】

側縁部がまっすぐである、請求項 17 に記載のバイオセンサー。

## 【請求項 19】

側縁部が互いに平行である、請求項 18 に記載のバイオセンサー。

## 【請求項 20】

側縁部が第 1 の端部に向かって収斂している、請求項 18 に記載のバイオセンサー。

## 【請求項 21】

側縁部が湾曲している、請求項 17 に記載のバイオセンサー。

50

## 【請求項 2 2】

側縁部の少なくとも一部分がほぼ凹面形である、請求項 1 7 に記載のバイオセンサー。

## 【請求項 2 3】

タブが矩形である、請求項 1 7 に記載のバイオセンサー。

## 【請求項 2 4】

タブが三角形である、請求項 1 7 に記載のバイオセンサー。

## 【請求項 2 5】

タブが湾曲している、請求項 1 7 に記載のバイオセンサー。

## 【請求項 2 6】

側縁部がタブの端部から本体部の端部に向かって収斂している、請求項 1 7 に記載のバイオセンサー。 10

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

## 【発明の属する技術分野】

本発明は、バイオセンサー、特に電気化学バイオセンサーに関する。

## 【0002】

## 【従来の技術】

電気化学バイオセンサーは公知である。電気化学バイオセンサーは、生物学的サンプル、特に血液中の種々のアナライトの濃度を測定するために使用されている。バイオセンサーは、米国特許第5,413,690号、5,762,770号、5,798,031号および5,997,817号（これらの開示内容はそれぞれ参照により本明細書に援用される）に記載されている。 20

## 【0003】

## 【課題を解決するための手段】

本発明は、第1および第2のプレート要素と、スペーサーと、電極とを含むバイオセンサーであって、

前記第1および第2のプレート要素は、第1および第2の端部ならびに第1および第2の側縁部を有し、

前記スペーサーは、前記第1および第2のプレート要素の少なくとも一部が互いに協同して毛管状スペースの対向する壁部を形成し、かつ前記第1の端部と対向する前記側縁部の少なくとも一部とが前記毛管状スペースに連通した液体サンプル収容部を規定するように、前記第1と第2のプレート要素の間に水平に配置されており、 30

前記電極は、前記毛管状スペース内に配置されている、バイオセンサーを提供する。このバイオセンサーにおいて、側縁部はまっすぐであってよく、この場合側縁部は互いに平行であってもよく、第1の端部に向かって収斂していてもよい。さらに、側縁部は湾曲していてもよい。また、スペーサーは接着剤であってよい。また、第1および第2のプレート要素の端部は互いにずれていてもよく、この場合第1および第2のプレート要素の端部は互いに平行であってよい。

## 【0004】

本発明はさらに、第1および第2のプレート要素と、電極と、スペーサーとを含むバイオセンサーであって、 40

前記第1および第2のプレート要素は、端部ならびに第1および第2の側縁部を有するタブを備えており、

前記電極は、前記第1のプレート要素のタブ上に配置されており、

前記スペーサーは、前記タブが前記側縁部と端部の間に延在する毛管状スペースの対向する壁部を形成するように、前記プレート要素の間に水平に配置されており、

前記端部と前記側縁部が協同して前記毛管状スペースに連通した液体サンプル収容部を規定している、バイオセンサーを提供する。このバイオセンサーにおいて、タブは矩形であってよく、この場合第1および第2のプレート要素の端部は互いにずれていてもよく、さらに側縁部は端部と同じ長さであってよい。また、タブは三角形であってよい。また、タブは湾曲していてもよい。 50

## 【0005】

本発明はさらに、第1および第2のプレート要素と、電極と、スペーサーとを含むバイオセンサーであって、

前記第1および第2のプレート要素は、第1の寸法を有する縁部および対向する端部を備えた本体部ならびに前記対向する端部の一方から突出しているタブを含み、該タブは第1の寸法よりも小さい第2の寸法を有する側縁部を含んでおり、

前記電極は、前記タブ間に配置されており、

前記スペーサーは、前記タブが毛管状スペースの対向する壁部を形成するように前記本体部の縁部間に水平に配置されており、

前記タブが協同して前記毛管状スペースに連通した液体サンプル収容部を規定している、

バイオセンサーを提供する。このバイオセンサーにおいて、側縁部はまっすぐであってよく、この場合タブは矩形であってよく、さらにタブは端部を含み、かつ前記タブの前記端部は第2の寸法と同じ第3の寸法を有していてもよい。また、タブは三角形であってよい。また、側縁部は湾曲していてもよい。

10

## 【0006】

本発明のさらなる特徴は、下記の本発明を実施する最良の形態を例示する好ましい実施形態の詳細な説明を考慮すれば当業者には明らかになるであろう。

## 【0007】

## 【発明の実施の形態】

使用直前にユーザーに見えるであろうとおりの本発明のバイオセンサー10を図1に示す。

図2に示されているように、バイオセンサー10は片持ち梁型の毛管デザインを備えることにより少量のサンプルを処理できる。バイオセンサー10は一体形デザインの経済的な使い捨てセンサーであり、約500nLといった少量のサンプルの取扱いが可能である。

20

## 【0008】

図1～11に、本発明の態様を上部プレート要素12および下部プレート要素14、導電性トラック26、28、ならびにプレート要素12、14とスペーサー16の間に設置された試薬80を備えたバイオセンサー10の形態で図示する。スペーサー16は上部要素12と下部要素14を分離しており、それらの一部分が互いに協同して片持ち梁型の毛管状流路18を規定している。バイオセンサー10は好ましくは矩形である。しかし、バイオセンサー10は本発明の開示にしたがって任意の形状をとることができ、片持ち梁型の毛管状流路を2個以上含んでいてもよい。バイオセンサー10は、好ましくは、ロール状の材料から製造されるが、本発明の開示にしたがって個別のシートから構成することもできる。したがって、バイオセンサー10をロール状の材料から製造する場合、バイオセンサー10の組立のための材料を選択する際には、ロール加工のために十分に柔軟であるが、完成したバイオセンサー10に対して有用な剛性を付与するのに十分な硬さを有する材料の使用を要する。本発明の種々の態様を図1～11に示す。これらの図は定尺で描かれておらず、各図中、同様の構成要素には同様の番号が付されている。

30

## 【0009】

バイオセンサー10の下部プレート要素14は、本体部20、タブ22、および接続部23を含む。

本体部20、タブ22、および接続部23はそれぞれ、導電性トラック26、28を支持する第1の表面24と、反対側の第2の表面30とを含む。図1および2参照。さらに、本体部20は対向する端部32、34と、端部32、34の間に延在する縁部36、38を有する。タブ22は第1の端部32から突出し、端部32は所定の幅を有する。この幅は本発明の開示にしたがって様々でありうる。接続部23は本体部20の反対側の端部34から突出している。

40

## 【0010】

タブ22は、側縁部42、44と、端部46を含む。側縁部42、44は本体部20の端部32の幅よりも小さい所定の幅を有する。さらに、タブ22は凹部48を含むように形成されている。凹部48は3つの側部を有するように形成されており、端部32から電極26、28のまわりに延びている。凹部48の詳細な説明は、2000年10月6日に米国特許商標庁にBhullarらによって出願された、米国特許出願第09/684,257号(発明の名称：バイオセンサー(BIOSENSOR))に記載

50

されている。この開示内容は参照により本明細書に援用される。バイオセンサーは本発明の開示にしたがって凹部48なしで形成してもよい。さらに、下部要素14は、広範な種類の絶縁材料から構成することができる。望ましい電気特性および構造特性をもたらす絶縁材料の例としては、限定するものではないが、ガラス、セラミック、ビニルポリマー、ポリイミド、ポリエステル、およびスチレニクス(styrenics)が挙げられる。下部プレート要素14は、屈曲性ポリマー、例えばポリエステルまたはポリイミドなどであるのが好ましい。適当な材料の例としては、限定するものではないが、5ミル(mil)厚のKALADEX(登録商標)(E.I.DuPont de Nemours(Wilmington, Delaware)から市販されている)が挙げられる。

#### 【0011】

図1および3に示されているように、導電性トラック26、28は、プレート要素14の第1の表面24上に作成または分離される。トラック26、28は、バイオセンサー10の電極セットである。本明細書において「電極セット」という用語は、少なくとも2個の電極、例えば2~200個または3~20個の電極のセットを意味する。これらの電極セットとしては、例えば、作用電極および補助電極が挙げられる。トラック26、28は協同して、タブ22上に配置されたかみ合わせ構造の電極アレイ50およびアレイ50から本体部20を横切って端部34の方向に延びるリード線52を形成する。トラック26は作用電極であってよく、トラック28は補助電極であってよい。

#### 【0012】

トラック26、28は、導電性材料から構成される。導電性材料の例としては、限定するものではないが、アルミニウム、炭素(グラファイトなど)、コバルト、銅、ガリウム、金、インジウム、イリジウム、鉄、鉛、マグネシウム、水銀(アマルガムとして)、ニッケル、ニオブ、オスミウム、パラジウム、白金、レニウム、ロジウム、セレン、ケイ素(高ドーピング多結晶性ケイ素など)、銀、タンタル、スズ、チタン、タングステン、ウラン、バナジウム、亜鉛、ジルコニウム、それらの混合物、およびこれらの元素の合金、酸化物または金属化合物が挙げられる。好ましくは、トラックは、金、白金、パラジウム、イリジウム、またはこれらの金属の合金を含む。なぜなら、そのような貴金属およびその合金は、生物学的系において不活性であるからである。最も好ましくは、トラック26は、金製の作用電極であり、トラック28は、同じく金製であり、作用電極と実質的に同じ大きさの補助電極である。

#### 【0013】

トラック26、28は、好ましくは、レーザーアブレーション(削摩)により残りの導電性表面から分離される。レーザーアブレーションを用いて表面上に電極を形成する技術は公知である。例えば、1999年10月4日に出願された米国特許出願第09/411,940号(発明の名称"LASER DEFINED FEATURES FOR PATTERNED LAMINATES AND ELECTRODE")参照。この開示内容は参照により本明細書に援用される。トラック26、28は、好ましくは、電極の周辺の領域から導電性材料を除去することにより作成される。したがって、トラック26、28は、約25 $\mu$ m~約500 $\mu$ m、好ましくは約100 $\mu$ m~約200 $\mu$ mの幅を有する間隙によって下部要素14上の残りの導電性材料から分離される。あるいは、トラック26、28は、下部要素14上にレーザーアブレーション単独で作成することができる。さらに、トラック26、28は、本発明の開示にしたがって積層してもよく、スクリーン印刷してもよく、フォトリソグラフィ技術によって形成してもよい。

#### 【0014】

本発明の開示にしたがって多電極構成とすることも可能である。例えば、追加の導電性トラック(図示せず)を含むバイオセンサーを形成することが考えられる。三電極構成においては、第1のトラックは作用電極であり、第2が対向電極であり、第3の電極は基準電極である。代替の三電極構成は、本発明の開示にしたがって、トラックが作用電極であり、第3の電極が補助電極または基準電極として提供される場合にも可能である。トラックの数、およびアレイ50におけるトラック間の間隔は、本発明の開示にしたがって変動しうるし、多くのアレイが当業者によって認識されるように形成されうるものである。

## 【0015】

試薬80は、特定のアナライトに対する電気化学プローブを提供するものであり、かみ合わせ構造の電極アレイ50を覆うように開口部18内に配置される。試薬80は、タブ22の第1の表面24の上にアレイ50全体を覆うようにほぼ均一な厚さのフィルムとして配置される。試薬80は、毛管の開口部18の内側に親水性表面を付与する。

## 【0016】

特定の試薬80の選択は、測定される特定の1種または複数種のアナライトに依存し、当業者には周知である。本発明のバイオセンサー10で使用する試薬の例は、全血サンプルからグルコースを測定するための試薬である。ヒト血液サンプル中のグルコースを測定するための試薬の例には、限定するものではないが、62.2mgのポリエチレンオキシド(平均分子量100~900キログルトン)、3.3mgのNATROSOL 250M、41.5mgのAVICEL RC-591F、89.4mgのリン酸二水素カリウム、157.9mgのリン酸水素二カリウム、437.3mgのフェリシアン化カリウム、46.0mgのコハク酸ナトリウム、148.0mgのトレハロース、2.6mgのTRITON X-100界面活性剤、および試薬1g当たり2000~9000単位の酵素活性が含まれる。酵素は、12.5mgの補酵素PQQおよび $1.21 \times 10^6$ 単位のキノプロテイングルコースデヒドロゲナーゼのアポ酵素から酵素溶液として調製される。この試薬は、さらに米国特許第5,997,817号に記載されており、その開示内容は参照により本明細書に援用される。

10

## 【0017】

ヘマトクリット値を測定する場合、試薬には、酸化型または還元型の可逆的電気活性化合物(それぞれ、ヘキサシアノ鉄(III)酸カリウム(「フェリシアン化物」)およびヘキサシアノ鉄(II)酸カリウム(「フェロシアン化物」))、電解質(リン酸カリウムバッファー)、および微晶性物質(Avicel RC-591F、88%微結晶性セルロースおよび12%のナトリウムカルボキシメチル-セルロースのブレンド、FMC Corp.から入手可能)が含まれる。乾燥前の試薬に含まれる成分の濃度は下記のとおりである：400ミリモル(mM)のフェリシアン化物、5mMのフェロシアン化物、400mMのリン酸カリウム、および2.0%(重量：体積)のAvicel。ヘマトクリットアッセイのための試薬のさらなる説明は、米国特許第5,385,846号に記載されており、この開示内容は、参照により本明細書に援用される。

20

## 【0018】

本発明のセンサー10における特定のアナライトの測定で使用する酵素およびメディエーターの例を表1に示すがこれらに限定されるものではない。

30

## 【0019】

## 【表1】

| アナライト          | 酵素                                                   | メディエーター<br>酸化型                                                       | 追加のメディエーター                                                     |
|----------------|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| グルコース          | グルコースデヒドロゲナーゼ<br>およびジアホラーゼ                           | フェリシアン化物                                                             |                                                                |
| グルコース          | グルコースデヒドロゲナーゼ<br>(非ノブロテイン)                           | フェリシアン化物                                                             |                                                                |
| コレステロール        | コレステロールエステラーゼおよび<br>コレステロールオキシダーゼ                    | フェリシアン化物                                                             | 2,6-ジメチル-1,4-ベンゾキノン<br>2,5-ジクロロ-1,4-ベンゾキノンま<br>たはフェナジンエトスルフェート |
| HDL<br>コレステロール | コレステロールエステラーゼ<br>およびコレステロールオキシダーゼ                    | フェリシアン化物                                                             | 2,6-ジメチル-1,4-ベンゾキノン<br>2,5-ジクロロ-1,4-ベンゾキノンま<br>たはフェナジンエトスルフェート |
| トリグリセリド        | リボタンパク質リパーゼ、<br>グリセロールキナーゼ、および<br>グリセロール-3-リン酸オキシダーゼ | フェリシアン化物または<br>フェナジンエトスルフェ<br>ート(ethosulfate)                        | フェナジンメトスルフェート                                                  |
| 乳酸             | 乳酸オキシダーゼ                                             | フェリシアン化物                                                             | 2,6-ジクロロ-1,4-ベンゾキノン                                            |
| 乳酸             | 乳酸デヒドロゲナーゼ<br>およびジアホラーゼ                              | フェリシアン化物<br>フェナジンエトスルフェ<br>ート、または<br>フェナジンメトスルフェ<br>ート(methosulfate) |                                                                |
| 乳酸<br>デヒドロゲナーゼ | ジアホラーゼ                                               | フェリシアン化物                                                             | フェナジンエトスルフェートまた<br>はフェナジンメトスルフェート                              |
| ビルビン酸          | ビルビン酸オキシダーゼ                                          | フェリシアン化物                                                             |                                                                |
| アルコール          | アルコールオキシダーゼ                                          | フェニレンジアミン                                                            |                                                                |
| ビリルビン          | ビリルビンオキシダーゼ                                          | 1-メトキシフェナジンメト<br>スルフェート                                              |                                                                |
| 尿酸             | ウリカーゼ                                                | フェリシアン化物                                                             |                                                                |

10

20

## 【0020】

30

表1に示した例のいくつかにおいては、少なくとも1種の追加の酵素が反応触媒として使用される。さらに、表1に示した例のいくつかは、追加のメディエーターを利用してもよく、追加のメディエーターは酸化型のメディエーターへの電子移動を促進する。追加のメディエーターは、酸化型のメディエーターよりも少ない量で試薬に供給しうる。上記アッセイを記載する一方、本発明の開示にしたがってバイオセンサー10を用いた場合、電流、電荷、インピーダンス、コンダクタンス、電位またはサンプルのその他の電気化学的に示される特性が、サンプル中のアナライトの濃度に正確に相関しうるものと考えられる。

## 【0021】

図1に再び言及すると、バイオセンサー10のスペーサー16は、上部プレート要素12と下部プレート要素14の間に横たわるように配置されている。さらに、図2中の矢印40で示しているように、スペーサー16は上部および下部プレート要素12、14と協同してアレイ50をバイオセンサー10の毛管状流路にアプライされている液体サンプルに暴露する。スペーサー16は、下部プレート要素14とトラック26、28に結合される両面塗布接着テープである。そのような接着剤の例としては、限定するものではないが、Minnesota Mining and Manufacturing Company(ミネソタ州セントポール)から市販されている、3M High Performance Double Coated Tape 9500 PCが挙げられる。スペーサー16は種々の材料から製造でき、広範な種類の市販の接着剤を用いて上部および下部プレート要素12、14に結合することができる。さらに、要素14の表面24が露出され、導体によって覆われない場合、スペーサー16は、本発明の開示にしたがって溶接(加熱または超音波)によってプレート要素14に結合することができる。

40

50

## 【 0 0 2 2 】

バイオセンサー10の上部プレート要素12は、スペーサー16に面する第1の表面58および反対側の第2の表面60を含む。図2参照。バイオセンサー10の上部プレート要素12は、トラック26、28に重なる本体部54と、本体部54からアレイ50全体にわたって延びるタブ56を含む。さらに、本体部54は対向する端部62、64と、端部62、64の間に延在する縁部66、68を備える。タブ56は第1の端部62から突出し、端部62は所定の幅を有する。端部62の幅は、端部32の幅とほぼ等しいが、この幅は本発明の開示にしたがって様々であってよい。

## 【 0 0 2 3 】

上部プレート要素12のタブ56は、側縁部72、74と端部76とを含む。側縁部72、74は、本体部54の端部62の幅よりも小さい所定の幅を有する。組立の際には、本体部54の端部64は、本体部20の端部34にほぼ揃えて配置される。メーター(図示せず)に電氣的に接続できる程度までトラック26、28を露出させ、液体サンプルをバイオセンサー10にアブライした後、該メーターにより該サンプルについてのいくつかの電気特性を測定する。上部プレート要素12は広範な種類の絶縁材料から製造することができる。望ましい特性をもたらす絶縁材料の例としては、限定するものではないが、ガラス、セラミック、ビニルポリマー、ポリイミド、ポリエステル、およびスチレニクス(styrenics)が挙げられる。上部プレート要素12は、屈曲性ポリマー、例えばポリエステルまたはポリイミドなどであるのが好ましい。適当な材料の例としては、限定するものではないが、厚さ7ミル(mil)のMELINEX(登録商標)329(E.I.DuPont de Nemours(Wilmington, Delaware)から市販されている)が挙げられる。

## 【 0 0 2 4 】

複数のバイオセンサー10は、典型的には、バイアル中にパッケージングされ、通常、ストッパーを設けてバイアルを密閉する。しかし、バイオセンサー10は個別にパッケージングされてもよく、あるいはバイオセンサーはお互いに折り重なっていても、コイル状に巻かれていても、カセット入れに積み重ねられていても、またはブリストア包装で包装されていてもよい。

## 【 0 0 2 5 】

バイオセンサー10は、例えば下記のものに接続して使用されるが、これらに限定されない：

1. 電極に電氣的に接続されており、作用電極の表面で還元型のメディエーターの拡散限界電気酸化を引き起こすのに十分な電位差を電極間に供給可能な電源、および
2. 電極に電氣的に接続されており、上記電位差を印加した場合に還元型のメディエーターの酸化によって生じる拡散限界電流を測定可能なメーター。

## 【 0 0 2 6 】

メーターは、通常、電流測定値にアルゴリズムを適用するように改造されており、よってアナライト濃度が提供され、視覚的に表示される。そのような電源、メーターおよびバイオセンサーシステムの改良は、本発明の譲受人に譲渡された米国特許第4,963,814号(1990年10月16日発行)、米国特許第4,999,632号(1991年3月12日発行)、米国特許第4,999,582号(1991年3月12日発行)、米国特許第5,243,516号(1993年9月7日発行)、米国特許第5,352,351号(1994年10月4日発行)、米国特許第5,366,609号(1994年11月22日発行)、Whiteらの米国特許第5,405,511号(1995年4月11日発行)、およびWhiteらの米国特許第5,438,271号(1995年8月1日発行)の主題である。これらの開示内容は参照により本明細書に援用される。

## 【 0 0 2 7 】

多くの液体サンプルを分析することができる。例えば、ヒトの体液(全血、血漿、血清、リンパ液、胆汁、尿、精液、脳脊髄液、脊髄液、涙液および便検体など)ならびに当業者に容易に認められるその他の生物学的液体が測定可能である。液体の組織標本も、食物、発酵製品および環境物質(潜在的に環境汚染物質を含む)とともにアッセイすることができる。好ましくは血液が本発明によってアッセイされる。

## 【 0 0 2 8 】

使用の際、ユーザーは液体サンプルをバイオセンサー10のタブ22、56に抗して配置する。

液体サンプルは図2の矢印40で示されているように毛管状流路内に引き込まれる。試薬80が上記のようにグルコースを測定するための試薬である場合、アナライトを含むサンプルは毛管状流路18内で試薬80を溶解し、アナライトは酸化され、酸化型のメディエーターは還元される。アナライトと試薬80の反応は完了するまで行なわせる(完了は、作用電極の表面における還元型メディエーターの酸化によって生じる拡散限界電流にアナライト濃度を相関させるのに十分なアナライト、酵素、およびメディエーター(酸化型)を含む反応と定義される)。

#### 【0029】

反応が完了したら、電源(例えばバッテリー)が電極間に電位差を印加する。電位差を印加する場合、補助電極における酸化型のメディエーターの量と電位差が、作用電極の表面における還元型のメディエーターの拡散限界電流を引き起こすのに十分でなければならない。電流測定メーター(図示せず)は、作用電極の表面において還元型のメディエーターの酸化により生じる拡散限界電流を測定する。下記の必要条件を満たす場合、測定された電流はサンプル中のアナライトの濃度と正確に相関しうる：

1. 還元型のメディエーターの酸化速度が、作用電極表面への還元型メディエーターの拡散速度によって決定され、
2. 生じる電流が、作用電極表面における還元型メディエーターの酸化によって限定される。

#### 【0030】

バイオセンサー10を製造するには、金属化フィルムロールを、ガイドロールに通してアブレーション/洗浄および乾燥機構に送り込む。下部要素材料をアブレートすることが可能なレーザーシステムは当業者には公知である。その例としては限定するものではないがエキシマーレーザーが挙げられ、アブレーションパターンはミラー、レンズおよびマスクによって制御される。そのようなシステムの例としては、限定するものではないが、LPX-300またはLPX-200があり、その両方とも、LPKF Laser Electronic GmbH(Garbsen、ドイツ)から市販されている。

#### 【0031】

レーザーアブレータでは、金属化フィルムの金属層を予め決定されたパターンでアブレートし、分離された電極セットのリボンを形成する。分離された電極セットを形成した後、金属化フィルムをさらにアブレートして各電気化学領域に隣接して配置された凹部48を作成する。このリボンを引張ループでさらにガイドロールに通し、任意の光学または電氣的検査システムに通す。この検査システムは、不具合を検査するための品質管理に使用される。

#### 【0032】

試薬80を調合し、分配および乾燥機構にてアレイ50の中心に液体状態でアブライする。試薬80は、Fluilogic Systems Oy, Espoo, Finlandから市販されているディスペンサーによってアブライすることができる。試薬は、本発明の開示にしたがってアレイ50の中心に液体状態で、または乾燥もしくは半乾燥などのその他の状態でアブライしうる。

#### 【0033】

さらに、ロール状の上部プレート要素材料を穿孔機構に送り込んで、上部プレート要素材料にタブ56の輪郭を打ち抜く。次に、上部プレート要素材料をロール状のスペーサー材料と一緒に組立機構に送り込む。スペーサー材料の一方の側のライナーをその機構内で除去し、上部プレート要素をスペーサー材料の一方の側に貼り付けて、上部プレート要素/スペーサー半組立品を作成する。上部プレート要素/スペーサー半組立品をバイオセンサー10の列に適した幅に細断する。次いで、新たな剥離ライナーをスペーサー材料のカバーと反対側に追加して、該半組立品を巻いてロールにする。任意の市販の分配ユニット、切断ユニット、およびセンサパンチユニットを、本発明の開示にしたがってバイオセンサー10の形成に使用することができる。

#### 【0034】

試薬をコーティングした下部プレート要素のリボンをほどいて、上部プレート要素/スベ

10

20

30

40

50

ーサー半組立品と一緒にセンサー組立機構に送り込む。スペーサーからライナーを除去し、半組立品を下部プレート要素14上に置いて試薬80を覆う。次に、組立られた材料を切断して個々のバイオセンサー10を形成させ、それをバイアルに分けて包装して、それぞれ乾燥剤を含有するストッパーで密閉することにより、パッケージングされたセンサーストリップが得られる。

#### 【0035】

上記の方法および製品は、特に診断装置で使用するための使い捨てのバイオセンサーを含む。しかし、任意の生物学的サンプル、環境サンプルまたはその他のサンプル中のアナライトを測定するといった非診断用途の電気化学センサーも含まれる。上記のように、バイオセンサー10は様々な形状および大きさで製造することができる。図4～13に非限定的な例を示す。図4～13に示したバイオセンサーはそれぞれそのタブの形状以外はバイオセンサー10と同様に作成される。

10

#### 【0036】

図4に言及すると、バイオセンサー110は、スペーサー115で分離された上部プレート112と下部プレート114を含む。プレート112、114はそれぞれ矩形のタブ116を含むように形成されている。タブ116は、側縁部118、120および端部122を含む。説明すると、側縁部118、120は互いにほぼ平行であり、端部122の第2の寸法126よりも大きい第1の寸法124を有する。第1の寸法124および第2の寸法126は、第1の寸法124が第2の寸法126よりも大きい限り、本発明の開示にしたがって様々であってよい。

#### 【0037】

20

図5に示したように、バイオセンサー150はスペーサー164で分離された上部プレート152と下部プレート154を含む。プレート152、154はそれぞれ湾曲したタブ156を含むように形成されている。タブ156は、端部162で出会う湾曲した側縁部158、160を含む。側縁部158、160は、本発明の開示にしたがって様々な曲率を有するように形成することができる。

#### 【0038】

バイオセンサー200は本発明の別の態様にしたがって提供され、図6に示される。バイオセンサー200はスペーサー224で分離された上部プレート212と下部プレート214を含む。プレート212、214はそれぞれタブ216を含むように形成されている。タブ216は側縁部218、220および端部222を含む。説明すると、側縁部218、220は端部222に向かって広がっている。側縁部218、220は、本発明の開示にしたがって互いに様々な広がりを持つように形成することができる。

30

#### 【0039】

バイオセンサー250を図7に示す。バイオセンサー250はスペーサー264で分離された上部プレート252と下部プレート254を含む。プレート252、254はそれぞれタブ256を含むように形成されている。タブ256はほぼまっすぐな側縁部258、260と端部262とを含む。側縁部は互いにほぼ平行に配置されており、端部262はほぼ凹面形である。端部262は様々な曲率を有することができ、または本発明の開示にしたがって数多くの様式でくぼませることができる。

#### 【0040】

図8に言及すると、バイオセンサー300はスペーサー316で互いに分離されている上部プレート312と下部プレート314を含む。各プレート312、314は、対向する端部318、320と、対向する側縁部322、324を有する。さらに、端部320と側縁部322、324の一部326は、毛管状スペースに連通した液体サンプル収容部を規定する。側縁部322、324の一部326の長さは本発明の開示にしたがって様々であってよい。

40

#### 【0041】

図9に示されているように、バイオセンサー350はスペーサー368で互いに分離された上部プレート352と下部プレート354を含む。プレート352、354はそれぞれタブ356を含むように形成されている。タブ356は、第1の先細部分362と、先細部分362と端部366の間に延在する第2の部分364を含む側縁部358、360を含む。第1の先細部分362の角度と第2の部分364の長さは本発明の開示にしたがって様々であってよい。

50

## 【 0 0 4 2 】

さらに、図10に示されているように、バイオセンサー400は上部プレート412と下部プレート414を含み、これらはスペーサー(図示せず)で互いに分離されている。プレート412、414はそれぞれタブ416を含むように形成されている。タブ416は端部422に向かって収斂する側縁部418、420を含む。側縁部418、420は本発明の開示にしたがって様々な角度で互いに収斂しうる。

## 【 0 0 4 3 】

図11には本発明のバイオセンサー450が例示されている。バイオセンサー450は上部プレート452と下部プレート(図示せず)を含み、これらはスペーサー456で互いに分離されている。各プレートは凹面形の第1の端部458と、対向する側縁部460、462とを有する。さらに、端部458と、側縁部460、462の一部464は、毛管状スペースに連通した液体サンプル収容部を規定する。

10

## 【 0 0 4 4 】

図12には本発明によるバイオセンサー500を例示する。バイオセンサー500は、上部プレート502と下部プレート504を含み、スペーサー(図示せず)で互いに分離されている。プレート502、504はそれぞれタブ506を含むように形成されている。タブ506は側縁部508、510と、フリー端部512とを含む。端部512には複数のV形の切欠き部514が含まれる。端部512は本発明の開示にしたがって様々な形状および大きさで形成される任意の数の切欠き部を含むことができる。

## 【 0 0 4 5 】

20

図13には本発明によるバイオセンサー550を例示する。バイオセンサー550は上部プレート552と下部プレート554を含み、これらはスペーサー(図示せず)で互いに分離されている。プレート550、552はそれぞれタブ556を含むように形成されている。タブ556は側縁部558、560と、フリー端部562を含む。側縁部558、560および端部562には、複数の凹面形の切欠き部564が含まれる。側縁部558、560および端部562はそれぞれ本発明の開示にしたがって様々な形状および大きさで形成された任意の数の切欠き部を含むことができる。

## 【 0 0 4 6 】

本発明を好ましい実施形態を参照して詳細に説明したが、特許請求の範囲に記載し、規定した本発明の範囲および精神には変更および改変が存在する。

## 【 図面の簡単な説明 】

30

【 図 1 】 本発明のバイオセンサーの分解組立透視図である。

【 図 2 】 図 1 の 2 - 2 線断面図である。

【 図 3 】 図 1 のバイオセンサーの、破断された一部分についての拡大平面図である。

【 図 4 】 本発明の別の実施形態によるバイオセンサーの平面図である。

【 図 5 】 本発明の別の実施形態によるバイオセンサーの平面図である。

【 図 6 】 本発明の別の実施形態によるバイオセンサーの平面図である。

【 図 7 】 本発明の別の実施形態によるバイオセンサーの平面図である。

【 図 8 】 本発明の別の実施形態によるバイオセンサーの平面図である。

【 図 9 】 本発明の別の実施形態によるバイオセンサーの平面図である。

【 図 1 0 】 本発明の別の実施形態によるバイオセンサーの平面図である。

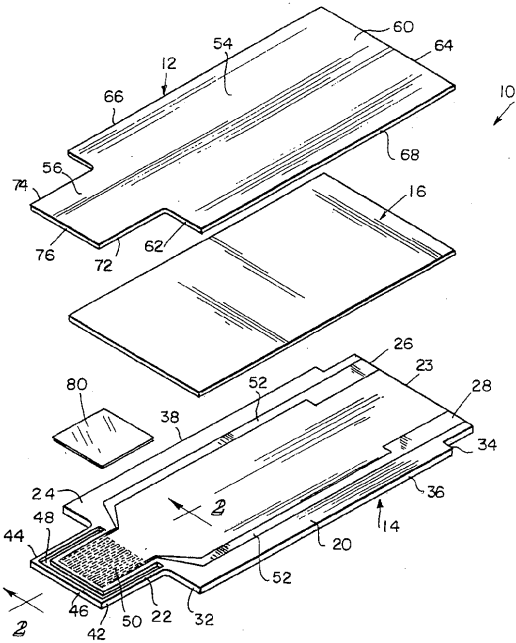
40

【 図 1 1 】 本発明の別の実施形態によるバイオセンサーの平面図である。

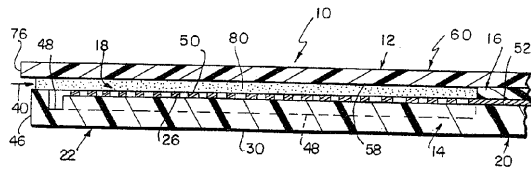
【 図 1 2 】 本発明の別の実施形態によるバイオセンサーの平面図である。

【 図 1 3 】 本発明の別の実施形態によるバイオセンサーの平面図である。

【図 1】



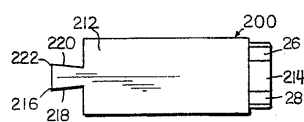
【図 2】



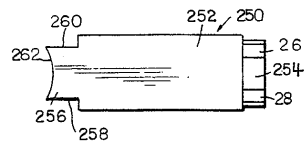
【図 5】



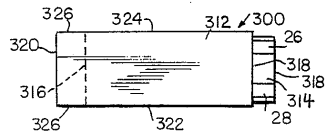
【図 6】



【図 7】



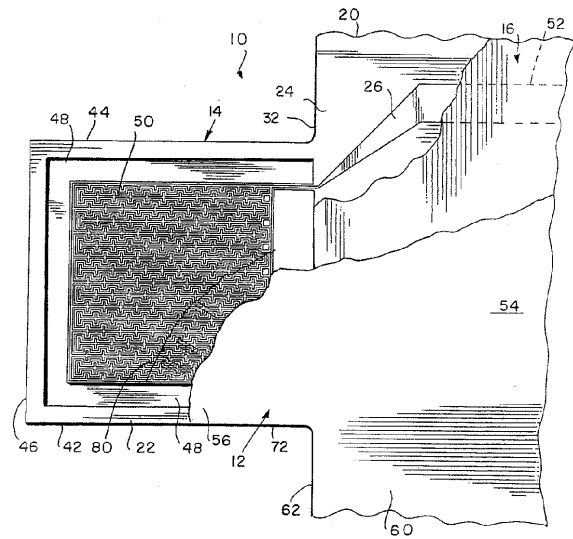
【図 8】



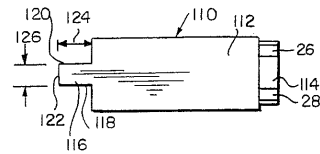
【図 9】



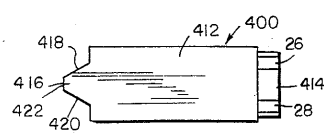
【図 3】



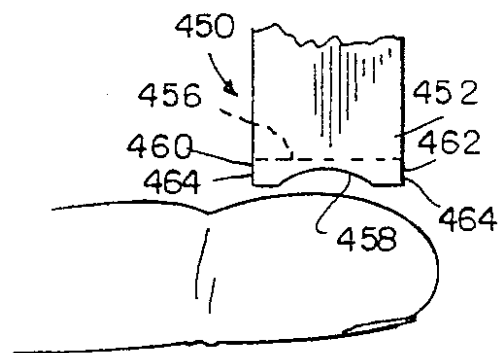
【図 4】



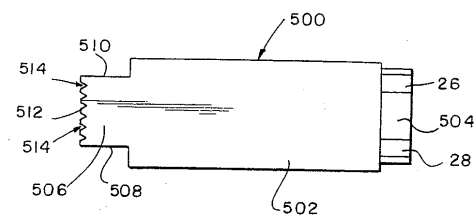
【図 10】



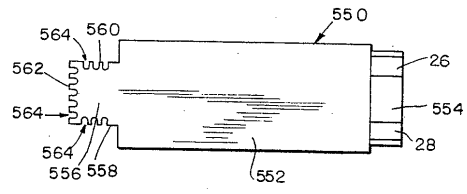
【図 11】



【図 12】



【図 13】



---

 フロントページの続き
(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

F I

G 0 1 N 27/30 3 5 3 T

G 0 1 N 27/46 3 3 8

G 0 1 N 27/30 3 5 3 Z

(72)発明者 ラグビー シング ブーラー

 アメリカ合衆国 4 6 2 3 6 インディアナ州 , インディアナポリス , チャズウォース ウェイ  
 6 1 3 0

(72)発明者 クリストファー ディー・ウィルセイ

アメリカ合衆国 4 6 0 3 2 インディアナ州 , カーメル , オーク ドライブ 5 1 6

(72)発明者 ブライアン エス・ヒル

 アメリカ合衆国 4 6 1 2 3 インディアナ州 , エイヴォン , イー・シーオー・ロード・2 0 0  
 エヌ・7 7 5 9

審査官 竹中 靖典

(56)参考文献 特開平 1 1 - 3 0 4 7 4 8 ( J P , A )

特開平 1 2 - 1 3 1 2 6 3 ( J P , A )

(58)調査した分野(Int.Cl.<sup>7</sup> , D B名)

G01N 27/327

G01N 27/416

G01N 33/483

G01N 33/49

G01N 33/66