

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 1 部門第 2 区分

【発行日】平成 16 年 12 月 24 日 (2004.12.24)

【公表番号】特表 2003-524462 (P2003-524462A)

【公表日】平成 15 年 8 月 19 日 (2003.8.19)

【出願番号】特願 2000-608939 (P2000-608939)

【国際特許分類第 7 版】

A 6 1 B 5/145

G 0 1 N 33/49

【F I】

A 6 1 B 5/14 3 1 0

G 0 1 N 33/49 K

【手続補正書】

【提出日】平成 13 年 10 月 9 日 (2001.10.9)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【書類名】明細書

【発明の名称】2 機能分析デバイス

【特許請求の範囲】

【請求項 1】以下の (a) 及び (b) を具備している、組織から採取される流体中の少なくとも 1 種の物質を検出する装置：

(a) 組織に付着させるのに適当な分析デバイス、ここでこの分析デバイスは、第 1 のタイプの光エネルギーに対して反応性の反応領域を有し、この第 1 のタイプの光エネルギーは、加熱及び伝導により組織に熱を送って、組織を除去し、組織に少なくとも 1 つの開口を作るのに適当であり、この開口を通して流体が採取され、また前記反応領域は、前記流体がこの反応領域と接触したときに、組織から採取された流体中の少なくとも 1 種の物質に対しても反応性である；並びに

(b) 活性化ヘッド、

第 1 のタイプの光エネルギーを出力として提供する第 1 の光エネルギー源、

前記反応領域が前記少なくとも 1 種の物質に接触したときに、この反応領域の反応から、前記少なくとも 1 種の物質の特性を測定する光学検出デバイス、及び

それぞれ、第 1 の光エネルギー源を前記活性化ヘッドに接続し、それによって前記第 1 の光エネルギー源からの第 1 のタイプの光エネルギーを、前記活性化ヘッドから前記分析デバイスの前記反応領域に送り、前記組織に少なくとも 1 つの開口を作り、また前記光学検出デバイスを前記活性化ヘッドに接続し、それによって前記活性化ヘッドから前記光学検出デバイスに、前記少なくとも 1 種の物質の特性を示す光エネルギーを送る、光ファイバー、

を具備している光学機器。

【請求項 2】前記光学機器の活性化ヘッドが、前記第 1 のタイプの光エネルギーに反応した前記反応領域によってもたらされる熱を前記組織から吸収するのに適当な材料で作られている、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 3】前記光学機器が、前記反応領域との光学的な相互作用をもたらしのに適当な第 2 のタイプの光エネルギーを出力として提供する第 2 の光エネルギー源を更に具備し、それによって前記分析デバイスによって散乱及び / 又は前記分析デバイスから反射される光エネルギーが、前記少なくとも 1 種の物質の特性を示すようにする、請求項 1 に記載の

装置。

【請求項 4】前記光学機器が、制御ユニットを更に具備し、この制御ユニットが、前記第 1 の光エネルギー源からの第 1 のタイプの光エネルギーの適用、前記第 2 の光エネルギー源からの第 2 のタイプの光エネルギーの適用、及び前記光学検出デバイスによって受け取られる光エネルギーの処理を管理する、請求項 3 に記載の装置。

【請求項 5】前記制御ユニットが、前記光エネルギーを受け取って処理し、前記少なくとも 1 種の物質の特性を決定するプロセッサを具備している、請求項 4 に記載の装置。

【請求項 6】前記分析デバイスが、第 1 の面及び第 2 の面を有する基体を含み、前記反応領域が、この基体の第 1 の面に堆積され又は配置された光感受性材料の層を有する、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 7】前記光感受性材料の層が、前記第 1 の光エネルギー源からの第 1 のタイプの光エネルギーに対して反応性であり、それによって加熱されて前記組織の表面に伝導によって熱を送って、前記少なくとも 1 つの開口を作り、それによってこの少なくとも 1 つの開口を通して前記組織からの流体が流れて、前記分析デバイスに接触するようにする又は採取されるようにする、請求項 6 に記載の装置。

【請求項 8】前記光感受性材料の層が更に、前記流体中の前記少なくとも 1 種の物質の存在に対して反応性であり、それによって前記分析デバイスによって散乱される及び / 又は前記分析デバイスから反射される光エネルギーが、前記少なくとも 1 種の物質に対応する波長のエネルギー信号を含むようにする、請求項 7 に記載の装置。

【請求項 9】前記光感受性材料の層がグルコースに対して反応性である、請求項 8 に記載の装置。

【請求項 10】前記分析デバイスが、前記反応領域を実質的に取り囲んで第 1 の面に配置された付着性材料を更に有する、請求項 6 に記載の装置。

【請求項 11】前記分析デバイスが、前記基体の第 2 の面に配置された付着性材料を更に有する、請求項 10 に記載の装置。

【請求項 12】前記分析デバイスの第 2 の面の前記付着性材料が、前記反応領域の反対側の窓の周囲のマスクを形成している、請求項 11 に記載の装置。

【請求項 13】前記基体の第 2 の面の前記付着性材料によって、前記分析デバイスが前記活性化ヘッドに脱着可能に取り付けられている、請求項 12 に記載の装置。

【請求項 14】前記第 1 の光エネルギー源が、前記第 1 のタイプの光エネルギーをもたらすのに適当なレーザーを含む、請求項 3 に記載の装置。

【請求項 15】前記第 2 の光エネルギー源が、白熱電球、タングステンハロゲン電球、希ガス充填タングステン電球、レーザー、レーザーダイオード、又は LED からなる群より選択されるエネルギー源である、請求項 3 に記載の装置。

【請求項 16】前記光ファイバーが、前記第 1 のエネルギー源を前記活性化ヘッドに接続する少なくとも 1 つの光ファイバー、前記第 2 の光エネルギー源を前記活性化ヘッドに接続する少なくとも 1 つの光ファイバー、及び前記光学検出デバイスを前記活性化ヘッドに接続する少なくとも 1 つの光ファイバーを含む、請求項 3 に記載の装置。

【請求項 17】前記反応領域が、前記第 1 のタイプの光エネルギーの適用に対して反応性であって、前記組織に少なくとも 1 つの微細孔を形成する、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 18】組織からの流体中の少なくとも 1 種の物質に対して反応性の分析デバイスを、光学機器の活性化ヘッドに配置すること、
前記活性化ヘッドを前記組織の表面に配置し、それによって前記分析デバイスを前記組織の表面と接触させること、
前記組織の表面を通る少なくとも 1 つの開口を、前記分析デバイスの下に作り、それによって前記組織からの流体がこの少なくとも 1 つの開口を通り、前記分析デバイスに接触するようにすること、及び
前記流体に対する前記分析デバイスの反応を検出して、前記組織からの流体中の前記少なくとも 1 種の物質の特性を測定すること、
を含む、組織からの流体中の物質を検出する方法。

【請求項 19】少なくとも 1 つの開口を形成する前記工程が、前記分析デバイスの光感受性材料を電磁エネルギーで照射することを含み、それによってこの光感受性材料が前記電磁エネルギーに反応し、加熱されて伝導によって前記組織の表面に熱を伝えて、前記少なくとも 1 つの開口を形成する、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】光感受性材料を照射する前記工程が、光エネルギーを放射することを含む、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】少なくとも 1 つの開口を形成する前記工程が、前記組織にそれぞれ間隔をあけて複数の開口を作ることを含み、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 22】少なくとも 1 つの開口を形成する前記工程が、少なくとも 1 つの微細孔を作ることを含む、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 23】前記検出工程が、
電磁エネルギーで前記分析デバイスを照射すること、
前記分析デバイスによって散乱される及び / 又は前記分析デバイスから反射される電磁エネルギーを検出すること、並びに
前記散乱及び / 又は反射された電磁エネルギーを評価して、前記組織中の少なくとも 1 種の物質の特性を決定すること、
を含む、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 24】前記分析デバイスを照射する工程が、光エネルギーを放射することを含む、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 25】前記検出工程がグルコースを検出することを含む、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 26】グルコースの読みを出力する工程を更に含む、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 27】前記検出工程の後で、前記活性化ヘッドから前記分析デバイスを除去する工程を更に含む、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 28】(a) 活性化ヘッド、
(b) 前記活性化ヘッドを受け取る開口部を有するハウジング、
(c) 前記ハウジング内に配置された第 1 のエネルギー源、
(d) 前記ハウジング内に配置された第 2 のエネルギー源、
(e) 検出ユニット、並びに
(f) 前記第 1 のエネルギー源、第 2 のエネルギー源及び検出ユニットを、前記活性化ヘッドに接続する光ファイバー、
を具備しており、前記活性化ヘッドが、前記第 1 及び第 2 のエネルギー源からのエネルギーを分析デバイスに送る、組織内のグルコースを含む物質を検出する装置。

【請求項 29】前記第 1 のエネルギー源が、前記活性化ヘッド通して、組織に接触して配置された光感受性材料を加熱するのに適当な放射を行って、前記組織の表面を通る少なくとも 1 つの開口を作る、請求項 28 に記載の装置。

【請求項 30】前記第 1 のエネルギー源が、レーザー、レーザーダイオード、ラジオ信号発生器、マイクロ波信号発生器、音響信号発生器、可視光線信号発生器、紫外線信号発生器、x 線発生器、線発生器、線発生器、又は線発生器からなる群より選択されるエネルギー源である、請求項 29 に記載の装置。

【請求項 31】前記第 2 のエネルギー源が、前記活性化ヘッド通して、流体に接触する前記分析デバイスに光作用を起こさせるのに適当なエネルギーを提供し、前記検出ユニットが、前記分析デバイスから散乱及び / 又は反射されるエネルギーに基づいて、前記流体中の少なくとも 1 種の物質の特性を検出する、請求項 28 に記載の装置。

【請求項 32】前記第 2 のエネルギー源が、白熱電球、タングステンハロゲン電球、希ガス充填タングステン電球、LED、レーザー、又はレーザーダイオードからなる群より選択されるエネルギー源である、請求項 31 に記載の装置。

【請求項 33】前記検出ユニットが、
(a) 前記光感受性材料によって反射及び / 又は散乱されるエネルギーに対して反応性のセンサー、並びに

(b) 前記センサーに接続されて、前記センサーの出力を受け取って処理し、前記少なくとも１種の物質の特性を決定するプロセッサ、
を具備している、請求項 29 に記載の装置。

【請求項 34】前記プロセッサがグルコース測定を行う、請求項 33 に記載の装置。

【請求項 35】(a) 第 1 の面及び反対側の第 2 の面を有する基体、及び
(b) 前記第 1 の面に配置された反応領域、ここでこの反応領域は光感受性材料を有し、この光感受性材料は、照射される電磁エネルギーに対して反応性であって、この照射によって加熱されて伝導によって前記組織の表面に熱を伝えて、少なくとも 1 つの開口を作る、またこの反応領域は、前記流体中の少なくとも 1 種の物質に対して反応性であって、前記組織からの流体中の前記少なくとも 1 種の物質の特性を検出することを可能にする、
を具備している、組織から採取された流体中の少なくとも 1 種の物質を検出する分析デバイス。

【請求項 36】前記反応領域が、グルコースに対して反応性の光感受性材料を含む、請求項 35 に記載の分析デバイス。

【請求項 37】グルコースに対して反応性の前記光感受性材料が、光反射及び／又は散乱、及び／又は蛍光測定技術に基づく、光学センサーによって検出可能な光学的特性を変化させる、請求項 36 に記載の分析デバイス。

【請求項 38】前記光感受性材料が、

(a) 酵素系、及び

(b) 前記組織の前記少なくとも 1 種の物質の指示薬、
を含む、請求項 36 に記載の分析デバイス。

【請求項 39】前記酵素系が、グルコースオキシダーゼ／ペルオキシダーゼ系、グルコースデヒドロゲナーゼ系、又は NAD である、請求項 38 に記載の分析デバイス。

【請求項 40】前記指示薬が、4 - アミノアンチピリン (4 - AAP)、3 - メチル - 2 - ベンゾチアゾロンヒドラゾン、オルト - ジアニシジン、オルト - トルイジン、3, 3', 5, 5' - テトラメチルベンジジン、ABTS 及び電子媒介剤、並びにクロモゲンに伴うジパホラーセからなる群より選択される、請求項 38 に記載の分析デバイス。

【請求項 41】前記光感受性材料が、フェノール又はアニリンの誘導体を更に含む、請求項 40 に記載の分析デバイス。

【請求項 42】前記誘導体が、フェノール、p - ヒドロキシ安息香酸、p - ヒドロキシベンゼンスルホネート、アニリン、N - エチル - N - (2 - ヒドロキシ - 3 - スルホプロピル) アニリン、及び N - (2 - ヒドロキシ - 3 - スルホプロピル) アニリンからなる群より選択される、請求項 41 に記載の分析デバイス。

【請求項 43】前記光感受性材料が、グルコース結合プロテインの系を含む、請求項 36 に記載の分析デバイス。

【請求項 44】前記グルコース結合プロテインの系が、1 分子系グルコース結合プロテインを含む、請求項 43 に記載の分析デバイス。

【請求項 45】前記グルコース結合プロテインの系が、2 分子系を包含する多分子系グルコース結合プロテインを含む、請求項 43 に記載の分析デバイス。

【請求項 46】前記分析デバイスが、前記反応領域を実質的に囲んでいる第 1 の面に配置された付着性材料を更に有する、請求項 35 に記載の分析デバイス。

【請求項 47】前記分析デバイスが、前記第 2 の面に配置された付着性材料を更に含む、請求項 35 に記載の分析デバイス。

【請求項 48】前記第 2 の面に配置された付着性材料が、前記反応領域の反対側の窓を囲むマスクを作っている、請求項 47 に記載の分析デバイス。

【請求項 49】前記分析デバイスが、前記基体に取り付けられた引き剥がしタブを更に有する、請求項 35 に記載の分析デバイス。

【発明の詳細な説明】

【0001】

[発明の分野]

本発明は、組織から採取される流体中のグルコースを含む物質を検出する装置及び方法に関する。

【 0 0 0 2 】

[従来技術の説明]

グルコースは、生体活性に関して重要な物質である。例えば糖尿病を患っている人は、日常的にグルコースの存在及びその量を検出又は測定することが必要である。しかしながら現在利用できる測定技術は、侵襲試験を行うことが多い。グルコース試験の1つの方法は、血液に基づく分析試験を含む。「指」血液分析試験技術は、現在アメリカ合衆国で最も広く受け入れられているグルコース試験方法である。当然に侵襲による手法は、試験を行うために血を流すことを必要とする。患者、特に若い患者にとってこれは非常に不快である。更にこの手法では時間がかかる。

【 0 0 0 3 】

従って、血液及び間質流体のような流体から、グルコースのような物質の濃度を測定するための、非侵襲又は侵襲が最少の技術を提供することが望ましい。

【 0 0 0 4 】

[発明の概略]

簡単に述べると、本発明は組織から採取される流体中のグルコースのような物質を検出する装置及び方法に関する。1つの面では、本発明の装置は分析デバイスと光学機器を具備している。この分析デバイスは組織に付着させるのに適当である。この分析デバイスは、組織から採取された流体に接触させたときに、この流体中の少なくとも1種の物質に反応し、且つ加熱して伝導によって熱を組織に伝えて組織を除去し、組織に少なくとも1つの開口部を作るのに適当な第1のタイプの光学的なエネルギーに反応する反応性領域を有する2機能デバイスである。この開口からは流体を採取する。光学機器は、分析デバイスが取り付けられる活性化ヘッド、及び第1のタイプの光エネルギーを放出する第1の光エネルギー源を有する。光学機器には光学検出デバイスが具備されており、反応領域が流体中の少なくとも1種の物質に接触するときの反応領域の反応から、少なくとも1種の物質の特性を測定する。

【 0 0 0 5 】

1つの面では、本発明は組織からの流体中のグルコースのような物質を検出する方法を提供する。この方法は、光学機器の活性化ヘッドに、少なくとも1種の物質に対して反応性の分析デバイスを取り付けること、活性化ヘッドを組織の表面に配置し、それによって分析デバイスを組織の表面に接触させること、組織の表面を通る少なくとも1つの開口を、分析デバイスの下に作り、それによって組織からの流体がこの少なくとも1つの開口を通して流出して、分析デバイスに接触するようにすること、及び流体に対する分析デバイスの反応を検出して、流体中の少なくとも1種の物質の存在を測定することを含む。この方法は、本発明の好ましい態様の装置を使用して行うことができる。

【 0 0 0 6 】

本発明の更に他の面では、第1の面及び第2の面を有する基体と、この基体の第1の面に配置又は堆積された反応領域とを具備する分析デバイスを提供する。この反応領域は、組織の表面に接触して配置され、且つこの反応領域に放射される適当な電磁エネルギーに対して反応性の光感受性材料を具備し、それによって加熱されて熱を組織の表面に伝導させて、少なくとも1つの開口を作り、それによってこの少なくとも1つの開口を通る組織からの流体が分析デバイスに接触するようにする。更に光感受性材料は、流体中の少なくとも1種の物質に対して反応性であり、ここから反射及び/又は散乱される電磁エネルギーに基づいて、少なくとも1種の物質の特性を検出する。

【 0 0 0 7 】

本発明の更なる利点及び特徴は、以下の説明でその一部を挙げており、またこの説明から一部が明らかであり、又は本発明を実施することによって理解される。本発明の利点は、特に特許請求の範囲で挙げる要素及び組み合わせによって得られまた認識される。上述の一般的な説明及び以下の詳細な説明の両方が、単なる例示及び説明であり、特許請求の範

囲と違って本発明を限定するものではない。本発明の好ましい形のこれらの及び他の利点を、図面を参照して以下で説明する。

【 0 0 0 8 】

[図面の詳細な説明]

定義

ここで使用する場合、「生体流体」又は単に「流体」という用語は、生体細胞間の空間を占めている透明な流体である「間質流体」(I S F)、又は血液を少なくとも包含する。

【 0 0 0 9 】

ここで使用する場合、「組織」という用語は、細胞間物質を伴う特定の種類の細胞の集合体を意味している。これは動物又は植物の構造材料を形成している。組織の少なくとも1つの表面は、電磁放射で処理でき、それによって本発明を実施することができなければならない。好ましい組織は肌である。本発明を使用するために適当な他の組織としては、粘膜組織及び軟器官を挙げることができる。

【 0 0 1 0 】

ここで使用する場合、「グルコース」という用語は、D - グルコース、D - グルコピラノース、ブドウ糖、トウモロコシ糖、デキストロース及びセレロースとしても知られる単糖を意味している。グルコースは、動物の体液、例えば血液、リンパ液、又は間質液中に存在する。グルコースは、小腸からの吸収によって血流に入る。これは門脈から肝臓に移動し、ここで一部がグリコーゲンとして蓄えられ、残部が再び循環系に入る。グリコーゲンを貯蔵する他の部位は筋組織である。

【 0 0 1 1 】

ここで使用する場合、「解析物」、「物質」又は任意の同様なそのような用語は、解析において検出又は測定される成分に言及している。特に解析物は、当該技術分野で既知の生体膜を透過させるのに適当な、任意の化学的又は生体的な物質又は化合物でよい。この物質又は化合物は、人が生体内における濃度又は活性を知ることが望ましいものである。グルコースは肌を通すのに適当な砂糖であるので、解析物の特定の例である。例えば糖尿病を患っている人は、自分の血中グルコース濃度を知りたい場合がある。解析物の他の例としては、限定するわけではないが、ナトリウム、カリウム、ビリルビン、尿素、アンモニア、カルシウム、鉛、鉄、リチウム、サリチル酸塩、及び医薬化合物等の化合物を挙げることができる。

【 0 0 1 2 】

ここで使用する場合、「孔形成」、「微細孔形成」又は任意の同様なそのような用語は、小さいくぼみ又は孔又は開口を、所望の深さで又は肌若しくは粘膜若しくは器官の外側層のような生体膜を通して作って、解析される表面の下からの解析物のような、生体流体の通過に対するこの生体膜の保護性を低下させることを意味している。好ましくはくぼみ又は微細孔は、以下で説明するように、直径約 1 m m (1 , 0 0 0 μ m) 以下であり、選択された深さまで延びている。

【 0 0 1 3 】

ここで使用する場合、「孔」又は「微細孔」という用語は、上述の微細孔形成法で作られた開口を意味している。

【 0 0 1 4 】

ここで使用する場合、「反応体」、「活性成分」又は任意の同様なそのような用語は、本発明で教示される方法及び/又は当該技術分野で既知の方法で使用するのに適当な任意の化学物質又は化合物を意味している。この化学物質又は化合物は、生体学的効果、光学的効果又は他の観察可能な効果のような所望の効果をもたらす。これは限定するわけではないが、以下の(1)~(3)を含む:(1)組織から採取された流体中の少なくとも1種の物質に接触させたときに、この領域に与えられるエネルギーに対して、この化合物又は配合物の測定可能な反応の検出可能なシフトを与えること、ここでこの領域に与えられるエネルギーは、電磁エネルギー、機械的エネルギー、熱エネルギー、光エネルギー、音響エネルギーでよい;(2)組織から採取された流体中の少なくとも1種の物質と接触した

ときに反応をもたらし、それによってこの反応から、少なくとも１種の物質の性質を測定又は検出できるようにすること；及び／又は（３）組織と接触しているときに、この化学物質又は化合物に放射される電磁エネルギーのタイプに反応し、加熱され組織への伝導によって熱を移動させて、組織を除去し組織に少なくとも１つの開口を作り、ここから流体を採取できるようにすること。ここで使用する場合、「光感受性材料」という用語は、放射される１つのタイプの電磁エネルギーに反応して、組織に接触しているときに加熱され伝導によって熱を移動させて組織を除去し、また、流体中の少なくとも１種の物質に対して、少なくとも反応性である。少なくとも１種の反応体又は活性成分を含む材料を意味している。

【００１５】

本発明は、組織から採取される流体中の少なくとも１種の物質を検出する装置及び方法を意図している。例えば装置及び方法は、人体から採取される血液又は間質流体中のグルコースを検出する用途に関して説明する。明らかに本発明の方法及び装置は、任意の生体流体中の他の物質を検出するために使用できる。

【００１６】

特に図１は、組織４０から採取される流体中のグルコースのような物質を検出するための、光学機器５０と組み合わせた取り外し可能な分析デバイス２０を利用する装置１００を示している。この光学機器５０は、ほぼ人間の手の大きさのハウジング５２を有する。第１のエネルギー源５４、第２のエネルギー源５６及び検出器５８が、このハウジング５２内に存在する。第１のエネルギー源５４、第２のエネルギー源５６及び検出器５８は、光ファイバー６０を経由して活性化ヘッド７０につながっている。活性化ヘッド７０は、ハウジング５２の保持具７２の開口端７４に受け取られている。保持具７２は、特に活性化ヘッド７０の形状に依存して任意の形状でよく、従って活性化ヘッド受け取り要素として言及することもできる。図１に示される好ましい態様では、保持具７２は錐体型である。保持具７２は、ハウジング５２の一部であっても別個の部品であってもよい。好ましくは保持具７２が、活性化ヘッド７０を受け取ることができて、取り外し可能分析デバイス２０でグルコース測定をできるようにすること、測定を行った後で、取り外し可能分析デバイス２０を容易に取り外せるようにすること、そして新しい分析デバイス２０を活性化ヘッド７０に再び取り付け、それによって装置１００で容易に新たな測定をできるようにすることが可能である。図１で示されている光学機器５０は、米国特許第５，７９２，０４９号明細書で一般的に開示されている機器からもたらすことができる。この特許明細書の記載は、ここで参照して本明細書の記載に含める。

【００１７】

好ましい態様では、第１のエネルギー源５４が、適当な強度で電磁放射３９の形の第１のタイプのエネルギーを送る。好ましくはこの第１のエネルギー源５４は、光学エネルギー源、例えばレーザーであり、これは誘導によって放射の放出を行い、また赤外、可視光又は紫外領域で操作し、本発明の実施に適当である。あるいは第１のエネルギー源５４はレーザーダイオード、ラジオ信号発生器、マイクロ波信号発生器、音響信号発生器、可視光線信号発生器、紫外線信号発生器、ｘ線発生器、線発生器、線発生器、線発生器、又は任意の他のタイプの電磁信号発生器でよい。

【００１８】

第２のエネルギー源５６は、物体、すなわち分析デバイス２０への出力として、第２のタイプのエネルギーを提供する。好ましくは第２のエネルギー源５６は、光エネルギー源、例えば白熱電球、タングステンハロゲン電球、希ガス充填タングステン電球、１又は複数のＬＥＤ、又は目的とする光スペクトルの所望の領域を提供する他の同様な光学デバイスである。この第２のエネルギー源５６は、第２のタイプのエネルギーを、光ファイバー６０を通して活性化ヘッド７０に送る。活性化ヘッド７０は、第２のタイプのエネルギーを分析デバイス２０に送る。あるいは第２のエネルギー源５６を、ハウジング５２内の保持具７２に近い場所に配置して、第２のエネルギー源５６が、直接に分析デバイス２０に第２のタイプのエネルギーを送るようにすることができる。第２のエネルギー源５６が光エ

エネルギーを提供する態様では、活性化ヘッド 70 を通して光エネルギーを分析デバイス 20 を使用に送って、組織 40 から流体と接触している分析デバイス 20 を照らすことができる。分析デバイス 20 から反射及び / 又は散乱される光エネルギーを集め、活性化ヘッド 70 を通して検出器 58 に送って、組織 40 から流体中の少なくとも 1 種の物質、例えばグルコースの存在を検出及び / 又は測定することができる。図 1 に示される態様では第 1 及び第 2 のエネルギー源 54 及び 56 が別個の要素であるが、単一のエネルギー源が第 1 及び第 2 のタイプのエネルギーの両方を提供できることも考えられる。そのようなエネルギー源の例は、強度及び波長が調節可能なレーザーである。この光学機器 50 は、第 1 のエネルギー源 54 から第 1 のタイプのエネルギーを適用し第 2 のエネルギー源 56 から第 2 のタイプのエネルギーの適用し、且つ検出器 58 によって受け取られるエネルギーを処理する制御ユニット（図示せず）も具備することができる。

【0019】

更に図 1 を参照すると、検出器 58 は光検出デバイス、例えば分光計である。分光計としては例えば、ニューヨーク州 Farmingdale の American Laubscher 社が提供する小型分光計である VIS / NIP 小型分光計を挙げることができる。検出器 58 は、特定の波長の検出器のような他の種類の電磁信号検出器であってもよい。検出器 58 は、光ファイバー 60 のうちの 1 つによって活性化ヘッド 70 と接続されており、分析デバイス 20 と組織 40 から採取される流体中のグルコースとの反応に対応するエネルギースペクトルに基づいて、組織 40 から採取された流体中のグルコースのような少なくとも 1 種の物質の特性を検出及び / 又は測定する。エネルギースペクトルとしては、第 1 のエネルギー源 54 及び第 2 の光エネルギー源 56 の少なくとも一方によって放射されて分析デバイス 20 から散乱及び / 又は反射される電磁エネルギーを挙げることができる。第 2 のエネルギー源 56 を使用して分析デバイス 20 を照らす態様では、エネルギースペクトルは、分析デバイス 20 から反射及び / 又は散乱して、流体中のグルコースのような物質の存在を示す波長の光を含み、また所望の光の作用は、分析デバイス 20 の領域での色（可視的な色又は不可視的な色）の変化及び / 又は出現を含むことができる。あるいは検出器 58 によって検出されるエネルギースペクトルがこの物質を示す特定の波長成分を含まない場合、物質の存在量を測定することができる。更に、第 1 及び第 2 のエネルギー源 54 及び 56 のタイプ、及び / 又は以下でより詳細に説明する分析デバイス 20 で使用する光感受性材料のタイプに依存して、グルコースのような流体中の物質の存在量を、蛍光強度、蛍光寿命、表面プラズモン共鳴、蛍光分極、円二色性、ラマン散乱、及び他の既知の技術、又は本発明の態様に関するこれらの技術のうちの少なくとも 2 つの組み合わせによって測定できる。分析デバイス 20 は、以下により詳細に示すように、流体と接触して、グルコースに対して反応性の反応領域を有する。検出器 58 は好ましくは、分析デバイス 20 によって散乱及び / 又は分析デバイス 20 から反射されたエネルギーに反応するセンサー（図示せず）、並びにこのセンサーと組み合わせられており、このセンサーの出力を受け取って処理して、少なくとも 1 種の物質の存在を決定するプロセッサー（図示せず）を有する。更に、光学機器 50 の外側に配置された表示部分（LCD 又は他のタイプの表示部分）を、検出器と組み合わせる測定結果を表示することができる。

【0020】

光ファイバー 60 は、可撓性の透明ファイバーデバイスの束又は透明ファイバーの束を含む単一可撓性透明ファイバーデバイスでよい。好ましくは光ファイバー 60 はファイバーの性質を有し、像を移すことを要求される光のガイドであり、ここでは情報は比較的短い距離にわたって連続的に送られる。光ファイバー 60 は、複数の様式の段階的な屈折率分布を組み合わせた単一の又は組み合わせたファイバー、段階的な屈折率の複数様式のファイバー、及び単一の様式の段階的な屈折率のファイバーでよい。しかしながら好ましくは、光ファイバー 60 は単一の又は組み合わせた複数様式の段階的な屈折率分布のファイバーである。例えば、直径が $1 \sim 1,000 \mu\text{m}$ の 3M 社が製造する光ファイバーを使用して、本発明実施することができる。

【0021】

図 7 に示す本発明の 1 つの態様では、それぞれ第 1 のエネルギー源 5 4、第 2 のエネルギー源 5 6 及び検出器 5 8 の電磁エネルギー伝達のために、光ファイバー 6 0 は光ファイバー 6 0 a、6 0 b 及び 6 0 c を具備している。図 8 に示す本発明の他の 1 つの態様では、光ファイバー 6 0 は、複数の可撓性透明ファイバーデバイス 6 0 a、6 0 b 及び 6 0 c の束を具備している。例えば光ファイバー 6 0 a は、第 1 のエネルギー源 5 4 と活性化ヘッド 7 0 とを接続しており、光ファイバー 6 0 b は、第 2 のエネルギー源 5 6 と活性化ヘッド 7 0 とを接続しており、また光ファイバー 6 0 c は、検出器 5 8 と活性化ヘッド 7 0 とを接続している。図 8 で示されているように、複数の光ファイバー 6 0 b 及び 6 0 c が存在して、活性化ヘッド 7 0 が第 2 のタイプのエネルギーを分析デバイス 2 0 に放出する能力、並びに析デバイス 2 0 が反射及び / 又は散乱したエネルギーを回収する能力を促進している。

【 0 0 2 2 】

図 1 を参照すると、ハウジング 5 2 の湾曲した部分 6 6 によって、分析デバイス 2 0 が取り付けられた光学機器 5 0 を含む装置 1 0 0 を、使用者の手がうまくつかんで位置を定めることを可能にし、それによって組織 4 0 に対して分析デバイス 2 0 をしっかりと押しあて、測定できるようになっている。この場合には、測定者は自分の親指でボタン 6 1 を押すことによって測定を開始できる。

【 0 0 2 3 】

図 6 で示すように、活性化ヘッド 7 0 には凹型に湾曲した部分 7 1 がある。図 6 は、例示のために活性化ヘッド 7 0 と組織 4 0 との間隔をあけて示しており；実際の操作においては、分析デバイス 2 0 を活性化ヘッド 7 0 に取り付けて、これを組織 4 0 に接触させる。凹型に湾曲した活性化ヘッド 7 0 は、活性化ヘッド 7 0 によって分析デバイス 2 0 を組織 4 0 に押し付けたときに、分析デバイス 2 0 を組織 4 0 にしっかりと接触させることを可能にする。更に活性化ヘッド 7 0 は好ましくは、操作の間に反応領域 2 4 によって発生させる熱を組織から吸収するのに適当な材料でできている。従って活性化ヘッド 7 0 は熱だめとして機能して、操作の間に付随的にもたらされる組織の熱を除去することによって、患者のような対象への刺激を減少させる。活性化ヘッド 7 0 の材料は、アルミニウム、又は熱だめとしての性質が良好な他の適当な金属若しくは合金である。

【 0 0 2 4 】

ここで図 6 と関連させて図 2 ~ 4 を参照すると、本発明の好ましい態様では、分析デバイス 2 0 は、第 1 の面 2 2 及び第 2 の面 3 2 を有する基体又は支持部材 2 1 を含む。基体 2 1 は、第 1 及び第 2 のエネルギー源 5 4 及び 5 6 が放出する第 1 及び第 2 のタイプのエネルギーに対して透明なファイバー又は他の適当な材料からできている小さいディスク状の部材でよい。あるいは基体 2 1 は、楕円形、方形、長方形又は任意の他の幾何学的な形状でよい。同様に基体 2 1 はプラスチック、ポリマー、薄い金属フィルム、ボール紙又は他のタイプの材料でできていてよい。図 2、4 及び 6 で示すように、分析デバイス 2 0 の第 1 の面 2 2 は、第 1 の面 2 2 に配置又は堆積された反応領域 2 4 又は小さい点を有する。好ましくはこの反応領域 2 4 は実質的に、第 1 の面 2 2 の中央に位置している。本発明の好ましい態様では、反応領域 2 4 は、光感受性材料の層を有する。ここでこの材料は、第 1 のエネルギー源 5 4 によって放出される電磁エネルギーに対して反応性であり、それによって加熱され組織 4 0 の表面に熱を伝導させて、図 6 で示すように少なくとも 1 つの開口又は微細孔 4 1 を作り、それによってこの少なくとも 1 つの開口又は微細孔 4 1 を通して、組織 4 0 からの流体が分析デバイス 2 0 の第 1 の面 2 2 に接触するようにする。この微細孔形成技術は、米国特許第 5,885,211 号明細書で一般的に説明されており、この特許明細書の記載はここで参照して本明細書の記載に含める。更に反応領域 2 4 又は光感受性材料の層は、流体中の注目する物質に対して反応性であり、第 2 のタイプの光学エネルギーの適用を受けて、反応領域 2 4 から反射及び / 又は反応領域 2 4 によって散乱される電磁エネルギーを、検出可能な様式で変化させ、それによって組織 4 0 中の少なくとも 1 種の物質の特性を示す。

【 0 0 2 5 】

分析デバイス 20 の第 1 の面 22 には随意に、図 2 に示すように、反応領域 24 を実質的に覆わないようにして、付着性材料 26 が堆積又は配置されている。付着性材料 26 を使用して、活性化ヘッド 70 が分析デバイス 20 を組織 40 に押し付けるときに、分析デバイス 20 を組織 40 に付着させることができる。分析デバイス 20 は随意に、第 2 の面 32 に堆積した付着性材料 36 を有する。この付着性材料 36 を使用して、分析デバイス 20 を、光学機器 50 の活性化ヘッド 70 に付着させることができる。随意に、付着性材料 36 を基体 21 上に堆積させて、第 1 の面 22 の反応領域 24 の反対側の窓 34 の周囲にマスクを形成する。窓 34 は、第 1 のエネルギー源 54 からの電磁エネルギー 39 a、例えばレーザーが第 1 の面 22 の反応領域 24 に達してこれを加熱し、そして熱 39 c' を組織 40 の表面に送って、図 6 で示すように少なくとも 1 つの開口又は微細孔 41 を作るようにする。これによって組織からの流体が、少なくとも 1 つの開口 41 を通って、第 1 の面 22 の反応領域 24 に接触する。また窓 34 は、第 2 のエネルギー源 56 からの電磁エネルギー 39 b が反応領域 24 に達して、反応領域 24 との所望の光学的反応を起こすことを可能にする。ここでこの光学的反応は、上述のように散乱及び/又は反射されたエネルギー 39 c によって検出できるものである。

【0026】

図 2 及び 3 を参照すると、随意に分析デバイス 20 は引き剥がしタブ 28 を有する。引き剥がしタブ 28 は、基体 21 の一部でよく、又はにかわ若しくは他の種類の接着剤、若しくは熱融着等によって基体 21 に取り付けられた別個の部分でよい。測定の前、測定中又はその後で、引き剥がしタブ 28 を使用して、分析デバイス 20 を取り扱うこと又は輸送することができる。例えば測定を行う前に、引き剥がしタブ 28 を使用して、分析デバイス 20 を、光学機器 50 の活性化ヘッド 70 に取り付けることができる。同様に、測定を行った後で、引き剥がしタブ 28 を使用して、活性化ヘッド 70 から分析デバイス 20 を引き剥がすことができる。そして、新しい分析デバイス 20 を活性化ヘッド 70 に取り付け、組織 40 について、装置 100 で次の測定を行うための準備を行う。

【0027】

反応領域 24 において使用される光感受性材料は好ましくは、活性成分及び/又は不活性成分の配合物を含む。上述のように、光感受性材料の配合物は、少なくとも 2 つの機能を提供する。この機能の 1 つ目は、注目する 1 又は複数の物質と反応して、電磁気的手段によってこれを検出できるようにする機能であり、またこの機能の 2 つ目は、ここに集められる特定のタイプの電磁エネルギーを吸収して、加熱して隣接する組織に熱を伝導させ、組織に少なくとも 1 つの開口を作る機能である。本発明の 1 つの態様では、不活性な成分は、活性成分の位置の固定及び安定化ができる数種類の既知のポリマーバインダーを含む。これらのポリマーバインダーとしては、限定するわけではないが、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、ウシ血清アルブミン、及びコラーゲンを挙げることができる。随意に、活性成分の比較的迅速な再溶解及び比較的均一な広がりを可能にする界面活性剤を、不活性成分として加えることができる。本発明のために適当な界面活性剤としては多くの選択肢が存在し、例えば界面活性剤は、ナトリウムドデシルスルフェート、Triton X100、コラート、ジオクチルスルホスクシネート、Tween 20 及び Span 20 のようなポリオキシエチレンソルビタン、及び Brij 35 のようなポリオキシエチレンエーテル等でよい。

【0028】

本発明の他の好ましい態様では、不活性成分として緩衝剤を配合物に含有させることができる。一般に使用されている緩衝剤は、シトレート、ホスフェート及び様々な「生物学的緩衝剤」、例えば HEPES、MES、Bis-Tris、BES、ADA、ACES、MOPSO、MOPS、Bis-Tris プロパン、TES 等である。配合物への緩衝剤の添加は、光感受性材料の安定性及び性能を改良することができる。しかしながら緩衝剤系の選択は、以下で論じられる指示薬系の選択に大きく依存している。

【0029】

光感受性材料層の活性成分は、測定する組織 40 中の少なくとも 1 種の物質の指示薬及び

酵素系を含む。本発明の好ましい態様では、活性成分は、グルコースへの結合親和性が高い特定の酵素又は化合物を含み、また補助酵素又は媒介剤を含有することができる。これらの成分は、クロモゲン又は蛍光プローブのような1又は複数の指示薬と関連して使用して、それぞれスペクトルの吸収又は吸収及び放出に変化をもたらす。

【0030】

本発明の好ましい態様で有益な1つの酵素系は、グルコースオキシダーゼ\ペルオキシダーゼ系である。この酵素系は、様々な指示薬、例えばフェノール又はアニリンの様々な誘導体を伴う3-メチル-2-ベンゾチアゾロンヒドラゾン(MBTH)又は4-アミノアンチピリン(4-AAP)と関連して使用できる。これらの誘導体としては、フェノール、p-ヒドロキシ安息香酸、p-ヒドロキシベンゼンスルホネート、アニリン、N-エチル-N-(2-ヒドロキシ-3-スルホプロピル)-3,5-ジメチルアニリン、N-エチル-N-(2-ヒドロキシ-3-スルホプロピル)-3-メチルアニリン、N-エチル-N-(2-ヒドロキシ-3-スルホプロピル)アニリン、N-(2-ヒドロキシ-3-スルホプロピル)アニリン等を挙げることができる。グルコースオキシダーゼ\ペルオキシダーゼ系で使用できるいくつかの指示薬系は、1種類のためのクロモゲンの使用を必要とし、4-AAP又はMBTHなしで使用できる。そのような指示薬の例としては、オルト-ジアニシジン、オルト-トルイジン、3,3',5,5'-テトラメチルベンジジン、ABTS等を挙げることができる。

【0031】

本発明の好ましい態様で有益な他の酵素系は、グルコースデヒドロゲナーゼ及びNADである。この酵素系は、NADHの紫外線検出で、又はクロモゲンを伴う電子媒介(又はジアホラーゼ)と組み合わせて使用できる。電子媒介剤は、フェエロシアニド、フェナジンメトスルフェート又はフェナジンエトスルフェートのような化合物の群から選択できる。指示薬は、一般的なテトラゾリウム染料、例えばヨードニトロテトラゾリウム、ネオ-テトラゾリウムブルー、ニトロ-テトラゾリウムブルー又はいくつかの比較的新しい水溶性テトラゾリウム(WST)のうちの1つでよい。

【0032】

グルコースオキシダーゼ\ペルオキシダーゼ系又はグルコースデヒドロゲナーゼ系を使用して、第1のタイプの電磁(光)エネルギーを吸収して、組織に開口を作れる、細胞染色で使用する染色剤(染料及び顔料)の大きな分類が存在する。

【0033】

更に、グルコースの存在を検出するために、酵素を使用する代わりに、グルコース結合プロテインを本発明の好ましい態様で使用できる。そのようなグルコース結合プロテインは、非破壊的であり、グルコース結合の単一の変化に基づいている。活性成分としてグルコース結合プロテインを使用するグルコース検出系は、一般に蛍光剤に基づいている。本発明では、少なくとも2つのタイプのグルコース結合プロテインを使用できる。このうちの1つは、1分子系であり、他方は、2分子又は多分子系である。

【0034】

単一分子系では、本発明の1つの態様によれば、結合分子は2つの発蛍光団に共役している。ここでこの2つの発蛍光団では、一方の蛍光染料(供与体)の放出スペクトルが、他方の染料(受容体)の吸収スペクトルに重なっている。結合が起こると、通常はプロテイン分子に構造変化が起こり、これがこれら2つの染料間の相対的な距離を変化させる。典型的に染料は互いに近づく方向に移動する。このタイプの作業のために推薦されるグルコース結合プロテインは、グルコース-ガラクトース結合プロテイン(GGBP)、ヘキソキナーゼ(ATPが存在しない場合)、及びアポ-グルコースオキシダーゼである。グルコースが結合することによって構造変化する任意の多数の分子を使用して、本発明を実施することができる。供与体染料を励起させる波長で放射すると、2つの染料間の距離が、励起した供与体染料の何パーセントが非放射で受容体染料にエネルギーを移動させるかを決定する。ここで、2つの染料が比較的近い場合、この最低エネルギーよりも大きいエネルギーの移動が起こる。このプロセスは一般に、蛍光共鳴エネルギー移動(FRET)と

呼ばれる。測定された FRET の量が、直接にグルコース濃度に関連づけられる。この非放射伝達は、以下の様々な様式で測定できる：これは例えば、供与体及び受容体染料から放出される光の強度を測定すること、供与体染料の蛍光寿命を測定すること、及び / 又は入射光に関する蛍光分極の減少を測定することによる。

【0035】

本発明の他の好ましい態様では、2 分子系において、単一の又は複数のグルコース分子を含む高分子を、供与体又は受容体蛍光染料と共役させる。これに対してグルコース結合プロテインは、他の染料と共役させる。すなわちグルコースを有する分子が供与体染料と共役する場合、グルコース結合プロテインは受容体染料と共役させる。この用途で使用する一般的なグルコース結合プロテインは、コンカナバリン A である。他のレクチン及び GGD P、ヘキソキナーゼ及びアポ - グルコースオキシダーゼを使用して、この系でグルコースを結合することができる。先ほどと同様に、この 2 分子系で発生する FRET の量は、グルコース濃度に比例しており、上述の 1 分子系の場合と同じ様式で測定される。

【0036】

光感受性材料は、当業者に既知のように薄いフィルム又は小さい点として、又は上述のように不活性成分及び活性成分の配合物を含有する粉末の凝集体として、基体 21 上に堆積させ又は配置する。反応領域 24 は、光感受性材料によって作る又は定める。

【0037】

図 5 は、本発明に従って装置 100 を使用して、組織 40 についての測定を行うことに関する工程を示している。特に工程 502 は、光学機器 50 の活性化ヘッド 70 に分析デバイス 20 を配置することに関する。上述のように、分析デバイス 20 は、組織 40 からの流体中の少なくとも 1 種の物質に反応する。本発明の 1 つの用途は、装置 100 を使用して、組織 40 から採取される流体中のグルコースの存在量を測定することである。この場合には分析デバイス 20 はグルコースに対して反応性である。付着性材料 36 は、分析デバイス 20 を活性化ヘッド 70 に付着させて、測定のための適当な位置を維持する。

【0038】

工程 504 は、活性化ヘッド 70 を組織 40 の表面に配置し、それによって分析デバイス 20 を組織 40 の表面に接触させることに関する。活性化ヘッド 70 をしっかりと優しく組織 40 に押し付け、それによって反応領域 24 を組織 40 の表面に直接に接触させることが好ましい。

【0039】

工程 506 は、分析デバイス 20 の下で、組織 40 の表面を通して少なくとも 1 つの開口又は微細孔 41 を形成し、それによって組織 40 からの流体が少なくとも 1 つの開口 41 を通って、分析デバイス 20 に接触し、反応性領域 24 をぬらすようにすることに関する。特に図 6 を参照すると、工程 506 は、エネルギー 39a で基体 21 の反応領域 24 を照射して、反応領域 24 の光感受性材料をエネルギー 39a に対して反応させ、それによって加熱させて熱 39a を伝導によって組織 40 の表面に移動させて、少なくとも 1 つの開口 41 を作ることに関する。あるいは、組織に互いに離れた複数の開口又は微細孔を作ることができる。この微細孔は、肌のような組織内に所定の深さまで、組織の表面を通して作る。深さを制御された微細孔の 1 つのタイプは、一般的に米国特許第 6,022,316 号明細書でより詳細に説明されている。この特許明細書の記載は、ここで参照して本明細書の記載に含める。1 又は複数の開口を形成した後で、活性化ヘッド 70 を組織 40 に押し付けて、組織 40 から分析デバイス 20 への流体の流れを補助することができる。

【0040】

工程 508 は、流体に対する分析デバイス 20 の反応を検出して、組織 40 中の少なくとも 1 種の物質の存在量を測定することに関する。図 6 を参照すると、工程 508 は、第 2 のエネルギー源 56 からの光エネルギー 39b 又は光のようなエネルギーで、分析デバイス 20 を照射すること、分析デバイス 20 の反応領域 24 から反射及び / 又は散乱されるエネルギー 39c を検出すること、並びに反射及び / 又は散乱されたエネルギー 39c を評価して、組織 40 中の少なくとも 1 種の物質の存在を評価（及び / 又は測定）すること

、に関する。検出は、検出光学機器又は装置 5 8 によって行える。

【 0 0 4 1 】

随意に組織 4 0 についての測定を行った後で、分析デバイス 2 0 を、光学機器 5 0 から取り外して廃棄することができる。上述の工程 5 0 2 ~ 5 0 8 を繰り返して、新たな測定を行うことができる。

【 0 0 4 2 】

本発明の本質及び本発明の範囲内で、当業者には様々な変形及び変更が明らかである。また本発明は、上述の説明のための態様によって限定されないことを理解すべきである。

【図面の簡単な説明】

【図 1】

図 1 は、組織から採取される流体中の少なくとも 1 種の物質を検出する本発明の装置の概略図である。

【図 2】

図 2 は、図 1 で示される本発明の装置に関連する分析デバイスの第 1 の面を示している。

【図 3】

図 3 は、図 1 で示される本発明の装置に関連する分析デバイスの第 2 の面を示している。

【図 4】

図 4 は、図 1 で示される本発明の装置に関連する分析デバイスの横断面を示している。

【図 5】

図 5 は、本発明の方法を使用するプロセス全体を一般的に示すフローチャートを示している。

【図 6】

図 6 は、図 1 で示される光学装置の分析デバイス及び活性ヘッドの、使用における部分断面図である。

【図 7】

図 7 は、図 1 で示される本発明の光学機器の活性ヘッドの第 1 の態様の底面断面図である。

【図 8】

図 8 は、図 1 で示される本発明の光学機器の活性ヘッドの第 2 の態様の底面断面図である。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図 5

【補正方法】変更

【補正の内容】

【 図 5 】

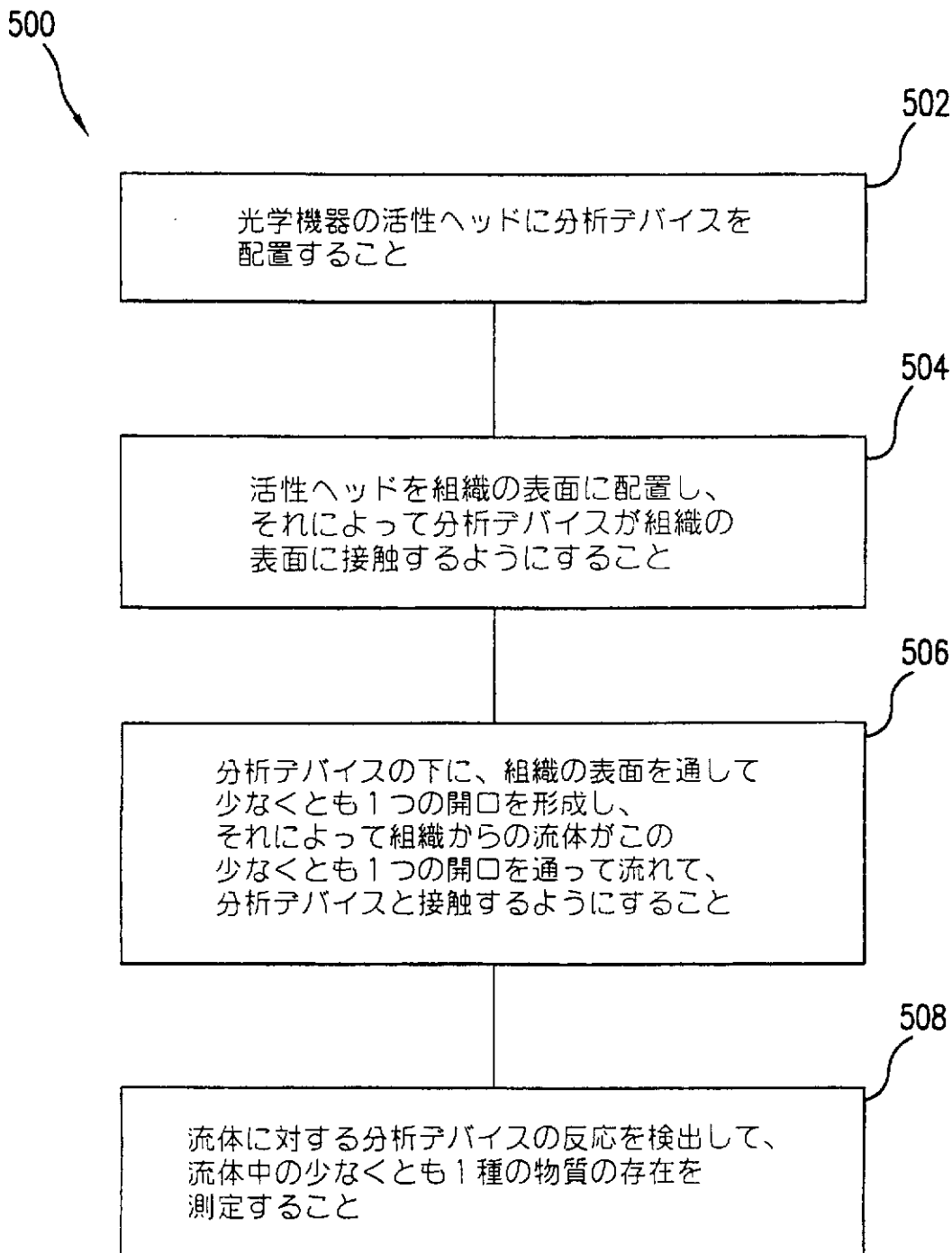


FIG.5