

申請日期：87.10.31

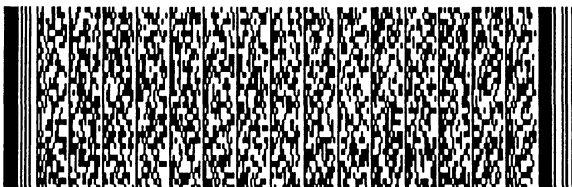
案號：871182

類別：G01N 33/50

(以上各欄由本局填註)

## 發明專利說明書

|            |                    |                                                                                            |
|------------|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| 一、<br>發明名稱 | 中文                 | 檢測生物流體中之分析物之非侵入性經皮系統及方法                                                                    |
|            | 英文                 | NONINVASIVE TRANSDERMAL SYSTEMS FOR DETECTING AN ANALYTE IN A BIOLOGICAL FLUID AND METHODS |
| 二、<br>發明人  | 姓名<br>(中文)         | 1. 潔克 L. 阿諾衛茲<br>2. 酋 R. 米倩                                                                |
|            | 姓名<br>(英文)         | 1. JACK L. ARONOWITZ<br>2. JOEL R. MITCHEN                                                 |
|            | 國籍                 | 1. 美國 2. 美國                                                                                |
|            | 住、居所               | 1. 美國佛羅里達州狄瑞海灘史蓋萊路6591號<br>2. 美國佛羅里達州葩潘諾海灘西南路15街3341號                                      |
| 三、<br>申請人  | 姓名<br>(名稱)<br>(中文) | 1. 美商技術化學產品公司                                                                              |
|            | 姓名<br>(名稱)<br>(英文) | 1. TECHNICAL CHEMICALS & PRODUCTS, INC.                                                    |
|            | 國籍                 | 1. 美國                                                                                      |
|            | 住、居所<br>(事務所)      | 1. 美國佛羅里達州葩潘諾海灘西南路15街3341號                                                                 |
|            | 代表人<br>姓名<br>(中文)  | 1. 潔克 L. 阿諾衛茲                                                                              |
|            | 代表人<br>姓名<br>(英文)  | 1. Jack L. Aronowitz                                                                       |

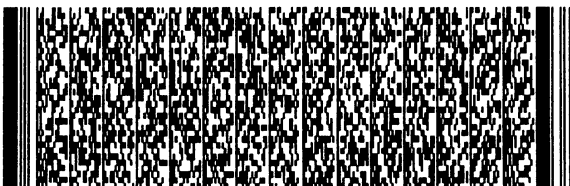


|              |             |
|--------------|-------------|
| 申請日期：88.5.10 | 案號：87118131 |
| 類別：          |             |

(以上各欄由本局填註)

## 發明專利說明書

|            |                    |                                                                                            |
|------------|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| 一、<br>發明名稱 | 中文                 | 檢測生物流體中之分析物之非侵入性經皮系統及方法                                                                    |
|            | 英文                 | NONINVASIVE TRANSDERMAL SYSTEMS FOR DETECTING AN ANALYTE IN A BIOLOGICAL FLUID AND METHODS |
| 二、<br>發明人  | 姓名<br>(中文)         | 1. 潔克 L. 阿諾衛茲<br>2. 酋 R. 米倩                                                                |
|            | 姓名<br>(英文)         | 1. JACK L. ARONOWITZ<br>2. JOEL R. MITCHEN                                                 |
|            | 國籍                 | 1. 美國 2. 美國                                                                                |
|            | 住、居所               | 1. 美國佛羅里達州狄瑞海灘史蓋萊路6591號<br>2. 美國佛羅里達州葩潘諾海灘西南路15街3341號                                      |
| 三、<br>申請人  | 姓名<br>(名稱)<br>(中文) | 1. 美商技術化學產品公司                                                                              |
|            | 姓名<br>(名稱)<br>(英文) | 1. TECHNICAL CHEMICALS & PRODUCTS, INC.                                                    |
|            | 國籍                 | 1. 美國                                                                                      |
|            | 住、居所<br>(事務所)      | 1. 美國佛羅里達州葩潘諾海灘西南路15街3341號                                                                 |
|            | 代表人<br>姓名<br>(中文)  | 1. 容後補呈                                                                                    |
|            | 代表人<br>姓名<br>(英文)  | 1. 容後補呈                                                                                    |



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

X 1997/09/11 08/929,262

有

本案優先權之主張應不予受理

有關微生物已寄存於

寄存日期

寄存號碼

無



## 五、發明說明 (1)

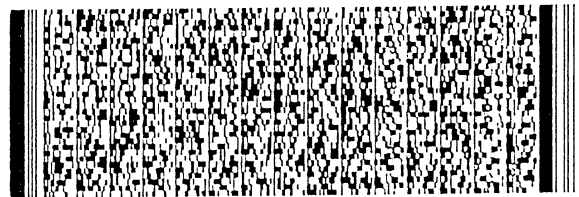
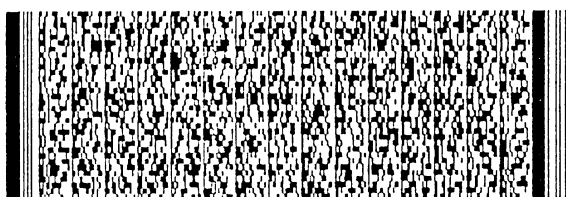
## 發明範疇

本發明係有關非侵入性經皮系統及自皮膚內或皮膚下之生物流體(如：組織間液)萃取分析物，並檢測分析物之方法。更特定言之，本發明係有關非侵入性經皮貼布，其包括一種濕化學成份，可自皮膚內或皮膚下生物流體萃取得檢測之分析物，並送至乾化學成份，與分析物交互作用，形成指示劑分子，以確定檢測到分析物，並有關其使用方法。

## 背景

個人之生理狀態測定經常需要靠化學分析法來檢測體液中分析物之存在及/或濃度。此操作法常見於糖尿病之診斷及處理。血糖濃度通常隨一天的時間及自個人最後進食時間起開始變化。因此糖尿病處理經常需要頻繁取樣及分析糖尿病患血液，以測定其相對葡萄糖濃度。糖尿病處理典型地涉及自身血液取樣，自行分析樣本之相對葡萄糖含量及投與胰島素，或吃糖，端賴所測得葡萄糖濃度而定。

為了測定血糖濃度，糖尿病患者每天需抽血數次。不幸的是，目前追蹤血糖濃度的方法有許多缺點。目前的方法通常靠刺破手指來追蹤血糖濃度，此方法並非每一個人都方便操作，尤其是幼童及老年人。此外，由於涉及到血液，因此經常有感染及傳染血液性疾病(如：AIDS)的危險。此外，亦需要操作及棄置血液的特殊步驟與系統。若此等個體之血糖濃度沒有保持適當程度時，此個體很容易出現許多生理問題如：失明、循環性病變、冠狀動脈疾病



## 五、發明說明 (2)

及腎衰竭。基於此等理由，極需要一種可追蹤血糖濃度之非侵入性方法。若不需侵入即可測定體液中物質濃度時，則各種疾病(如：糖尿病)患者之生活品質將會大幅改善。

市面上有許多種協助糖尿病患者自行測試血糖濃度之裝置。其中有一種裝置由奧狄比歐尼斯(Audiobionics)(現為加里德公司(Garid, Inc.))發展且說明於美國專利案No. 4,627,445 (1986年12月9日公佈)，其涉及使用含多層元件之固定物，供收集全血樣本，血樣由元件上施用點傳送到多孔膜中，多孔膜中含有一種乾化學試劑系統可分析血樣中葡萄糖濃度。

其他類似裝置述於美國專利案Nos. 5,462,064及5,443,080(頒予J. P. 狄安奇洛(D' Angelo)等人)，其涉及使用多格系統來收集及分析體液中組成份。狄安奇洛等人之系統中特別依賴一種多層凝膠基質，其包括一層分開之活化凝膠層與一層置於活化凝膠層下方之收集凝膠層，滲透流動促進劑(如：乙醚)，以促進收集分析物流體，及一種化學檢測法，以協助目測或電子測定待檢測之分析物。然而已知乙醚會刺激皮膚，且易燃及易爆。

另一種此類裝置說明於頒與D. W. 蕭恩道佛(Schoendorfer)等人之美國專利案No. 5,203,327，其涉及一種測定蒸發排汗中一種或多種預定分析物之非侵入性測定法與裝置。在D. W. 蕭恩道佛等人之裝置中，由皮膚濃縮貼布收集流體，於體熱下排除大部份水而濃縮，分析物會與固定化之專一性結合對象作最適當複合，通常成為分

## 五、發明說明 (3)

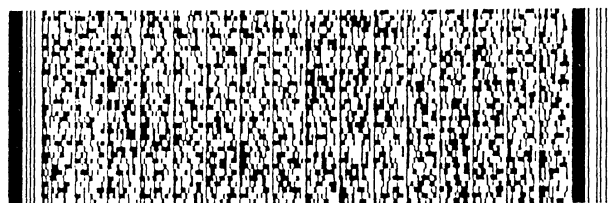
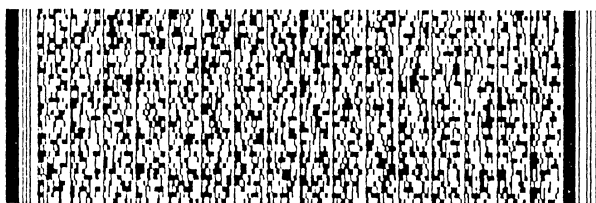
析物存在之標記。

其他此類裝置述於頒與培克(Peck)之美國專利案Nos. 4,960,467 ; 4,909,256 ; 4,821,733 ; 4,819,645 及 4,706,676。根據此等專利案，培克之裝置涉及一種皮膚物質收集裝置(DSCD)，其可依非侵入性方式，即時且連續追蹤組織間液或汗液或皮膚上或皮膚中任何物質之可檢測到含量之化學物質。更特定言之，培克之經皮膚物質收集裝置由三個基本成份組成：(1)物質結合貯槽，可經(2)液體轉移介質潤濕，該介質係作為液體橋樑，利用其可被液體潤濕之能力，將可溶性物質由皮膚表面轉移至結合貯槽中，及(3)一層密封蓋。

過去亦層提出用於追蹤血糖，必要時可例如：控制糖尿病患者之其他系統實例。其代表為例如：卡薩(Kaiser)之美國專利案No. 4,169,676，慕勒(Muller)之美國專利案No. 4,427,889及達尼(Dahne)等人之歐洲專利公告案No. 0160768及包爾(Bauer)等人之Analytica Chimica Acta 197 (1987) pp. 295-301。

卡薩之裝置中，採用可發射凝聚光束之二氧化碳雷射光源，以單一頻率，於中紅外線範圍照射血樣來測定血糖。來自雷射光源之紅外光束經由與血樣接觸之晶體所減弱之總反射度而與樣本偶合。該裝置使用兩道光束來檢視含樣本及不含樣本下，於單一頻率下之吸光度差異。

慕勒揭示一種定量血糖之系統，其係以來自在中紅外線範圍內，於兩個頻率下操作之雷射光之單一光束能量照射



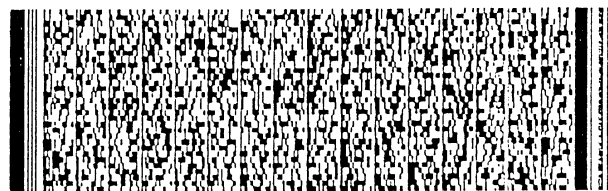
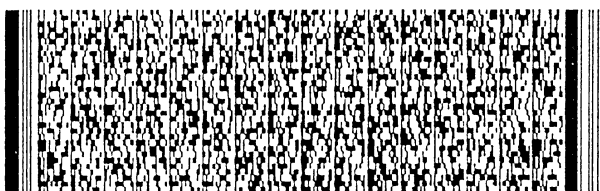
## 五、發明說明 (4)

血樣。紅外光照射係直接傳到樣本，或於試管內取樣時，利用減弱總反射度之晶體傳到樣本。照射樣本的一種頻率為10.53至10.6微米範圍，而其他照射頻率則在9.13至9.17微米範圍內。第一種頻率之照射建立樣本之吸收底線，而樣本中葡萄糖之吸收值則由樣本在第二種波長所減少之吸收強度測得。由樣本在第一種與第二種頻率之吸收比例即可為樣本中葡萄糖定量。

達尼等人利用受試者之手指或耳垂，採用近紅外光分光鏡，進行非侵入性傳送近紅外光光譜之光能。其中亦討論到利用由深部組織擴散性反射之近紅外光能量。由來自兩種不同波長之反應，可定量受試者之葡萄糖濃度。其中採用一種波長來測定背景吸收值，而其他波長則用於測定葡萄糖吸收值。由這二種不同波長下產生之強度比例來測定分析物生物流體樣本中葡萄糖含量。

包爾等人揭示之方法係利用佛瑞爾(Fourier)-轉型紅外光光譜測定法追蹤葡萄糖，其中說明數條吸光度相對於波長作圖之曲線。由數個已知濃度之樣本構成葡萄糖濃度相對於吸光度作圖之校正曲線，此代表樣本在一種波長下(以 $1035\text{ cm}^{-1}$ 較佳)吸收之紅外光能量強度。

儘管有上述裝置，最常用於測定生物流體中分子物質濃度之系統仍為酵素性、化學性及/或免疫性方法。然而，這些技術通常需要侵入性方法，方可自受試者身上抽出血樣，一天中必須刺破手指數次抽血樣，如目前糖尿病患者之作法，並於體外測定葡萄糖濃度，通常進行化學反應



## 五、發明說明 (5)

後，進行比色試驗。例如：糖尿病患者測定葡萄糖時，這種侵入性技術必須採用目前的方法進行。

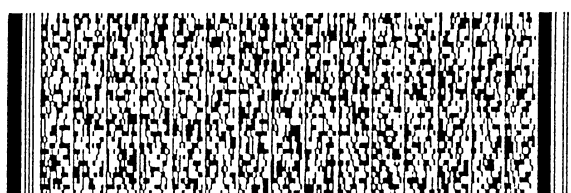
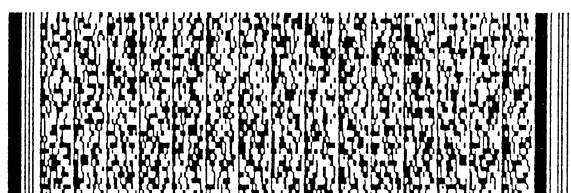
由於先前技藝之侵入性技術會疼痛，因此患者經常逃避血糖測量。對糖尿病患者而言，若未依規定計畫測量血糖時，會非常危險。此外，侵入性技術必需刺破血管，因此提高傳染疾病及感染的危險。

因此仍需要許多非侵入性、較無疼痛之測定體液(如：組織間液)中預定分析物之各種不同應用系統，其可用於檢測預定分析物之存在。若用於糖尿病患者時，顯然極需提供一種在糖尿病控制中可分析葡萄糖濃度之侵入性較低之系統。該系統應低成本且適合非醫護人員方便使用。

## 發明總結

簡言之，本發明經由發現一種可檢測生物流體中待檢測分析物之新穎經皮系統及其方法來克服上述缺點及不足之處，不需採用過去標準之侵入性且疼痛之技術。根據本發明，該新穎之非侵入性經皮系統可收集樣本，並於簡單且容易使用之整合系統中檢測，其成本低，且適合非醫護人員方便使用。此外，由於本發明之新穎經皮系統為非侵入性且無疼痛，因此相較於迄今常用之侵入性技術(例如：扎或刺破手指)，應可加強患者之適應性，並降低傳染疾病及感染之危險性。

基於上述動機及其他目的，根據本發明提供一種非侵入性經皮系統，供收集及檢測皮膚內或皮膚下生物流體中待檢測之分析物。一般而言，本發明之非侵入性經皮系統包

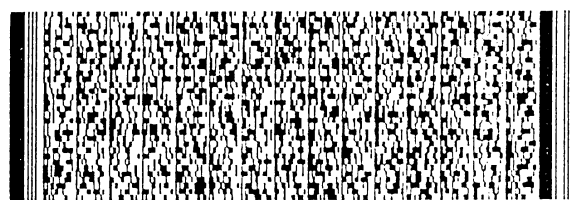
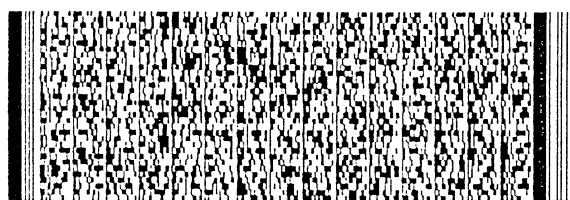


## 五、發明說明 (6)

含兩種基本成份：(1)一種乾化學成份，及(2)一種濕化學成份。乾化學成份包含一種超敏感或調理膜，膜中含有一組化學試劑，可與一種或多種待測定之分析物專一性反應。該分析物(群)與此等化學試劑之交互作用可由指示劑分子之釋出或形成(例如：顏色變化)發現，此表示生物流體中含有分析物(群)。可接受及曝露到待檢測分析物之超敏感或調理膜表面相當稠密，因此通常沒有可能干擾分析物與/化學試劑之交互反應及/或指標分子之檢測反應之細胞、粒子與/或其他微分子。反之，超敏感或調理膜之反應則較不稠密(較多孔)，因此可於製造期間容許試劑系統灌流，使指標或指示劑分子形成、擴散及目視觀察到，此表示含有待檢測之分析物，並指示其在體液中之濃度。本發明之超敏感或調理膜具有之獨特能力為在非常小體積中，例如：約25微升中檢測到極低濃度，至少可低達約5毫克/公合或約5微克/公升。

本發明之濕化學成份包括一般液體轉移介質，作為自皮膚內或皮膚下生物流體中轉移或萃取待檢測分析物至該超敏感或調理膜之液體橋樑，供與試劑反應，釋出或形成指標或指示劑分子，表示生物流體中有分析物存在。

更明確言之，根據本發明中，調理該薄膜之試劑包括化學試劑及針對該待檢測分析物之呈色劑。亦根據本發明，液體轉移介質係呈一層凝膠或凝膠基質形式，可自皮膚內或皮膚下生物流體中轉移或萃取待檢測之可溶性分析物至該超敏感或調理膜之反應位置。較佳者，該凝膠層為惰



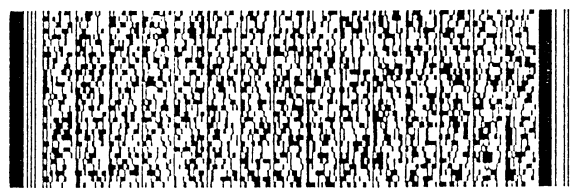
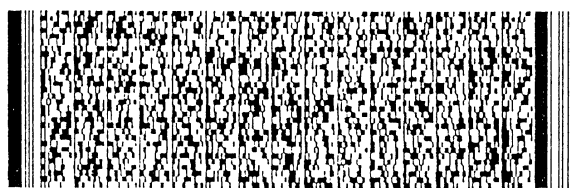
## 五、發明說明 (7)

性、不可燃且不刺激皮膚之疏水性凝膠。根據本發明之特別佳疏水性凝膠為使用羧基聚亞甲基(市場或出售名稱為 Carbopol<sup>®</sup>)及約0.5%至約2.0%濃度之去離子水(18 meg 歐姆)(以約1%濃度較佳之去離子水)調配之凝膠。

根據本發明另一項特色，該凝膠包括皮膚通透加強劑，其係針對該自待檢測之分析物，供加強自皮膚內或皮膚下之生物流體中轉移或萃取分析物至超敏感或調理膜中進行反應及檢測之液體橋樑性質。本發明所涵括之較佳皮膚通透加強劑為彼等不可燃、不爆炸且不刺激皮膚，且不干擾待檢測之分析物轉移至超敏感或調理膜且不干擾其與化學試劑之交互作用者。根據本發明，較佳皮膚通透加強劑為丙二醇，其於凝膠中之最佳混合濃度為約5%至約20%，且尤指於凝膠中之混合濃度為約10%。因此，根據本發明之特別佳凝膠包括約1%羧基聚亞甲基，例如：Carbopol<sup>®</sup>與含約10%丙二醇之去離子水(18 meg 歐姆)。

或者亦根據本發明，皮膚通透加強劑可先直接施用至欲施用介質或凝膠之目標皮膚區域。雖然本發明可與轉移介質或凝膠分開或另外使用通透加強劑，但已驚人地發現，當在轉移介質或凝膠中添加皮膚通透加強劑時，不必要在皮膚上先直接施用皮膚通透加強劑即可施用本發明之新穎非侵入性經皮系統。

亦根據本發明，該新穎之非侵入性經皮系統可形成一種非侵入性經皮貼布之組成元件，供收集及檢測皮膚內或皮膚下生物流體中之分析物。當形成非侵入性經皮貼布時，



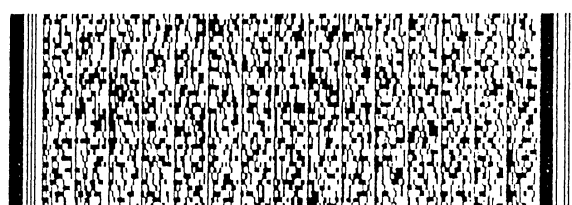
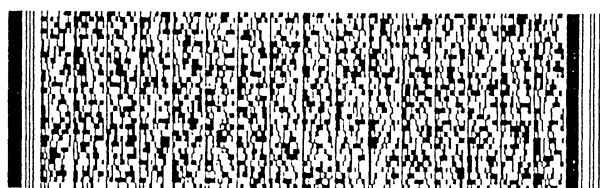
## 五、發明說明 (8)

乾化學成份與濕化學成份在使用前保持分開，當使用時，該超調理膜與轉移介質應為該待檢測分析物到達已灌流至膜上及/或膜內化學試劑之唯一方式。

根據本發明較佳具體實施例中，可經皮膚萃取分析物之體液為組織間液。

本發明另一項特色為可採用電子式顯示組件來檢測指標或指示劑分子，例如：由生物流體中所含分析物與化學試劑反應產生之顏色變化。電子式顯示組件應包括照亮指示劑分子之光源，感應指示劑分子反射強度之感光器及解讀該測得反射強度之系統，並提供該解讀結果之資料。

但咸了解，雖然根據本發明之新穎非侵入性經皮系統可採用任何市售可讀取波長範圍在例如：約500毫微米至約930毫微米且反射角度範圍在約 $30^{\circ}$ 至約 $90^{\circ}$ ，電壓約200 mV至約1 mV，靈敏度約 $\pm 0.1$  mV之顏色變化，但這種反射計之讀取資料頭最好與通往該新穎非侵入性經皮系統之乾化學成份之凹處或開口準確形成交界面。較佳者，反射計之讀取資料頭應具有配合之感應器及LED，可在約650毫微米至約670毫微米之波長範圍內，依約 $35^{\circ}$ 至約 $45^{\circ}$ 之反射角度下，在這種靈敏度下讀取到顏色之反射度。圖9說明根據本發明例舉之反射計，其讀取資料頭之組態可與通往乾化學成份或膜之凹處或開口準確形成交界面。圖9說明之反射計尚包括一種目視顯示器，可顯示反射計所檢測到之結果。圖10說明圖9所示反射計之橫切面，其與本發明經皮貼布之交界面呈約 $40^{\circ}$ 反射角，以讀取分析物檢測

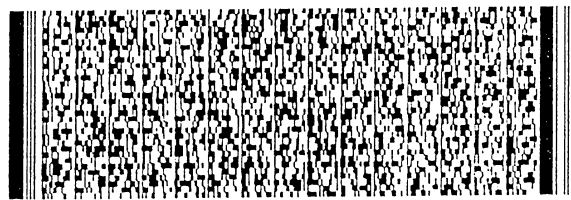
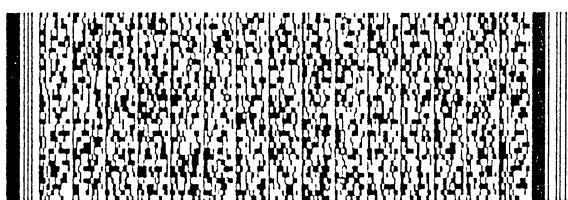


## 五、發明說明 (9)

法之顏色強度。

基於上述觀點，根據本發明提供一種用於生物流體組成份分析之收集與指示設備。其包括一種收集劑成份，可自某個體或受試者非侵入性或經皮式收集體液分析物，其係呈乾化學成份形式，包含一組化學試劑，可與分析物反應，指示其存在與否，及包括濕化學成份，可自皮膚內或皮膚下體液萃取並轉移分析物至化學試劑；其組態特別設計供乾化學成份與濕化學成份在未使用前保持完整且分開，但在測試期間則互相均勻混合，使乾化學成份可在測試期間被濕化學成份連續且均勻濕化，並自皮膚內或皮膚下體液萃取及轉移待檢測之分析物至超敏感或濃縮之膜中，與化學試劑交互反應，形成指標或指示劑分子(例如：顏色變化)，以確定分析物之存在。較佳者，體液為可經皮膚非侵入性萃取及收集分析物之組織間液。

換言之，本發明之新穎非侵入性經皮系統包括三種主要操作成份。第一種為濕化學成份，其功能為作為自皮膚內或皮膚下生物流體轉移待檢測之分析物至乾化學成份中之液體橋樑；第二種成份為乾化學成份，其中含有化學反應系統，可與待檢測其存在性之分析物專一性交互反應；且第三種成份為該系統之擔體或容器，其組態確使濕與乾化學成份在未使用時保持分開，但當使用該系統時則可直接且連續接觸，且可以讓使用者個人物理性地保有此系統，並可依快速且有意義的方式檢視所產生的數據。此外，本發明之新穎非侵入性經皮系統包括使用皮膚通透加強劑，



## 五、發明說明 (10)

其係混合至濕化學成份中及/或在目標皮膚區施用新穎之非侵入性經皮系統之前，先在此皮膚區域施用皮膚通透加強劑。此外，本發明新穎之非侵入性經皮系統包括電子式顯示組件，其組態特別與乾化學成份形成準確交界面，因此讀取資料頭可在約650毫微米 $\pm$ 10毫微米之較佳波長範圍內，依約 $40^\circ$ 之反射角度，約 $\pm 0.1$  mV之準確靈敏度，讀取顏色強度之變化。換言之，該系統之電子式顯示組件之組態使得在目視讀數不良或需要更準確之數值時，仍可讀取貼布組件之資料，此時則以格式方式提出數據報告。

本文說明一種由醫療技藝中已知之測試化學與組織間液收集介質之組合新方法，可以自皮膚或通過皮膚以非侵入性及經皮方式萃取足量待檢測之分析物供進行化學試驗，因而有能力在極短時間內，例如：數分鐘內讀取並記錄結果。此為本發明之主要目的之一。

在較佳具體實施例中，本發明涵括小型可棄式經皮貼布，採用反射計檢測分析物如：葡萄糖。根據本發明該小型可棄式經皮貼布以非侵入性方式測量血糖含量。正確言之，本發明小型可棄式經皮貼布有獨特能力來檢測組織間液中之葡萄糖含量，此含量與血中葡萄糖含量成正相關性。簡言之(但不限制)，咸信該方法之進行方式如下。本發明小型可棄式經皮貼布技巧上係置於目標皮膚區域上，在無疼痛下經過皮膚，自組織間液中抽出葡萄糖。由皮膚通透加強劑與可運送葡萄糖通過角質層(表皮之上層)之凝膠組合運送葡萄糖。組織間液中之葡萄糖則在乾化學膜之

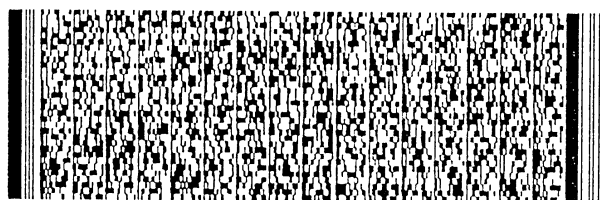
## 五、發明說明 (11)

位置進行葡萄糖專一性生化反應，該生化反應則包含在貼布之乾化學膜中。此化學反應會形成顏色，再利用反射計測定，與血糖濃度呈直接相關性。咸信本發明以膜為基礎的技術對檢測極低體積液體(例如：約25微升)中極低濃度分析物(例如：約5毫克/公合或5微克/毫升)之靈敏度比目前使用刺手指或扎手指之技術至少高100倍，甚至400至500倍。因此，根據本發明之萃取法與檢測法僅需要小型

貼布及小型手持式反射計。而且由於完全未涉及血液，因此可消除葡萄糖追蹤法常牽涉到之感染與傳染疾病的危險與疼痛。此外，不再需要特殊操作步驟或廢物處理系統。

本發明之非侵入性經皮系統分析組織間液而非血液中之分析物。組織間液為體組織內細胞間之營養液體。體內組織間液之體積比血液體積高三倍，且組織間液中各種組成份濃度通常與血液中此等相同組成份之濃度達成平衡。根據本發明，咸信組織間液中少量分析物會藉由凝膠與皮膚通透加強劑之組合之助，擴散進入該新穎之非侵入性經皮系統中。一旦進入本發明之系統中後，來自組織間液之待檢測分析物，例如：葡萄糖會進行酵素反應，形成有色之指示劑物質。咸信此產物之顏色與組織間液中分析物濃度成比例，因而亦與血液中分析物濃度成比例。此顏色之測量法為例如：利用固定波長之光度計測定表面反射度，然後與已建立之校正數值比較。檢測分析物之結果主要以毫克/公合單位表示。

本發明之整體組件為經皮貼布，該系統可作為臨床分析



## 五、發明說明 (12)

物之非侵入性皮膚試驗。此外，本人出示且說明各種不同型態，其均為新穎系統，可分析依非侵入性且經皮萃取生物流體之化學分析物。

本發明特有之其他特性則說明於附錄之申請專利範圍中。

雖然，本文中以用於分析生物流體組成份之整體非侵入性與經皮系統作為具體實施例來說明及闡釋本發明，但並無意受限於此等詳細內容中，因為在不偏離本發明之精神及申請專利權之同等物範圍及領域內，均可作各種修正及結構變化。

然而，當讀到下文中圖示說明與實例時，本發明之結構及其他目的與優點均可由下列明確具體實施例得到最佳了解。

本發明上述特色與優點將可參考下列詳細說明及實例更詳細了解。亦咸了解，說明本發明之特定方法與調配物僅供範例，並無意限制本發明。

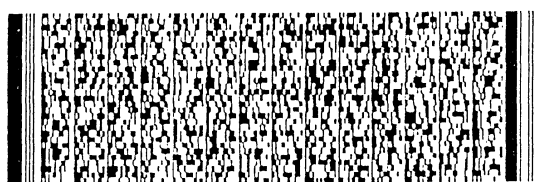
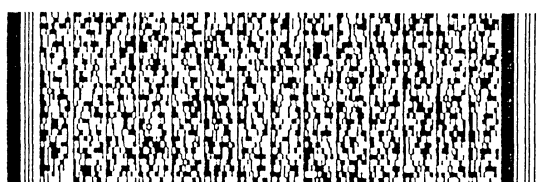
#### 圖示之簡要說明

現在參考出示本發明相關特性之附圖來了解其一些新穎特色及優點：

圖1A為根據本發明一項具體實施例之非侵入性經皮貼布之透視圖。

圖1B為沿著非侵入性經皮貼布直線1A-1A切下之橫切面。

圖1C為圖1A所示非侵入性經皮貼布之透視圖，但為閉合



## 五、發明說明 (13)

之位置。

圖2為根據本發明圖1A之另一種非侵入性經皮貼布之打開後的正視圖。

圖3為根據本發明另一項具體實施例非侵入性經皮貼布之透視圖。

圖4為根據本發明另一項具體實施例非侵入性經皮貼布之透視圖。

圖5為根據本發明另一項具體實施例非侵入性經皮貼布之解析正視圖。

圖6為根據本發明另一項具體實施例非侵入性經皮貼布之透視圖。

圖7為根據本發明另一項具體實施例非侵入性經皮貼布之解析正視圖。

圖8為根據本發明另一項具體實施例非侵入性經皮貼布之解析正視圖。

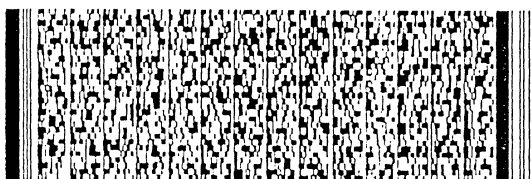
圖9為根據本發明反射計之透視圖。

圖10為圖9之反射計讀取資料頭之橫切面。

圖11為口服葡萄糖耐受性試驗之數據作圖，其係比較由本發明非侵入性經皮貼布得到之結果與由毛細管血糖使用APG法得到之結果。

圖12為口服葡萄糖耐受性試驗數據作圖，其係比較由本發明非侵入性經皮貼布得到之結果與毛細管葡萄糖使用APG法得到之結果。

圖13為當葡萄糖濃度提高時，本發明葡萄糖貼布中葡萄



## 五、發明說明 (14)

糖貼布反應化學之試驗線性結果之數據作圖。

圖14為說明本發明非侵入性經皮葡萄糖貼布之實際校正曲線之數據圖。

圖15A為說明圖14校正曲線數據之表。

圖15B為相應於圖11之數據表。

圖16說明本發明非侵入性經皮貼布得到之結果與毛細管葡萄糖採用標準LSII方法得到之結果之數據比較作圖。

圖17說明本發明非侵入性經皮貼布得到之結果與毛細管葡萄糖採用標準LSII方法得到之結果之數據比較作圖。

圖18說明本發明非侵入性經皮貼布之結果與毛細管葡萄糖採用標準LSII方法得到之結果之數據比較作圖。

圖19為出示本發明非侵入性經皮貼布之結果與毛細管葡萄糖採用標準方法得到之結果之間相關性之數據作圖。

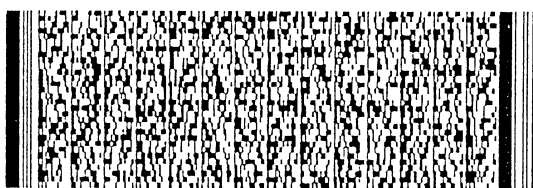
圖20為出示本發明非侵入性經皮貼布得到之結果與毛細管葡萄糖採用標準方法得到之結果之間相關性之數據作圖。

圖21為出示本發明非侵入性經皮貼布採用不同凝膠，在使用不同擦拭劑下試驗所得結果之數據長條圖。

圖22為出示本發明非侵入性經皮貼布採用不同凝膠，在使用不同擦拭劑下試驗所得結果之數據長條圖。

圖23為出示本發明非侵入性經皮貼布採用不同凝膠，在使用不同擦拭劑下試驗所得結果之數據長條圖。

圖24為出示本發明非侵入性經皮貼布採用不同凝膠，在使用不同擦拭劑下試驗所得結果之數據長條圖。



## 五、發明說明 (15)

圖25為出示本發明非侵入性經皮貼布採用不同凝膠，在使用不同擦拭劑下試驗所得結果之數據長條圖。

圖26一般說明根據本發明皮膚通透加強劑之通透加強力之試驗法。

圖27為本發明非侵入性經皮貼布所得結果與毛細管葡萄糖採用標準LSII方法所得結果之數據比較作圖。

圖28為本發明非侵入性經皮貼布所得結果與毛細管葡萄糖採用標準LSII方法所得結果之數據比較作圖。

圖29為出示本發明非侵入性經皮葡萄糖貼布之靈敏度圖。

圖30為本發明非侵入性經皮貼布所得結果與標準方法得到血糖結果之數據比較作圖。

圖31為本發明非侵入性經皮貼布所得結果與標準方法得到血糖結果之數據比較作圖。

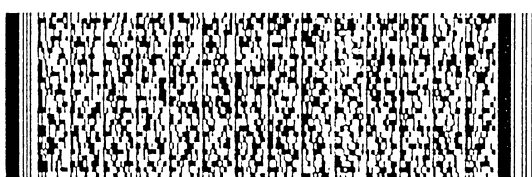
圖32為本發明非侵入性經皮貼布所得結果與標準方法得到血糖結果之數據比較作圖。

圖33為本發明非侵入性經皮貼布所得結果與標準方法得到血糖結果之數據比較作圖。

圖34為本發明非侵入性經皮貼布所得結果與毛細管血糖採用標準方法得到之結果之數據比較作圖。

圖35為本發明非侵入性經皮貼布所得結果與毛細管血糖採用標準方法得到之結果之數據比較作圖。

圖36為本發明非侵入性經皮貼布所得結果與毛細管血糖採用標準方法得到之結果之數據比較作圖。



## 五、發明說明 (16)

圖37為本發明非侵入性經皮貼布所得結果與毛細管血糖採用標準方法得到之結果之數據比較作圖。

圖38為本發明非侵入性經皮貼布所得結果與毛細管血糖採用標準方法得到之結果之數據比較作圖。

圖39為本發明非侵入性經皮貼布所得結果與毛細管血糖採用標準方法得到之結果之數據比較作圖。

圖40為本發明非侵入性經皮貼布所得結果與毛細管血糖採用標準方法得到之結果之數據比較作圖。

圖41為本發明非侵入性經皮貼布所得結果與毛細管血糖採用標準方法得到之結果之數據比較作圖。

圖42為本發明非侵入性經皮貼布所得結果與毛細管血糖採用標準方法得到之結果之數據比較作圖。

圖43為本發明非侵入性經皮貼布所得結果與毛細管血糖採用標準方法得到之結果之數據比較作圖。

圖44為本發明非侵入性經皮貼布所得結果與毛細管血糖採用標準方法得到之結果之數據比較作圖。

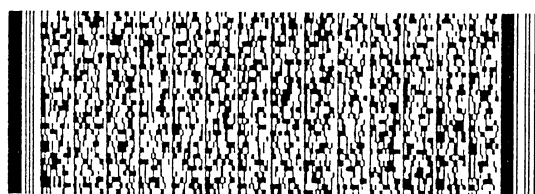
圖45為本發明非侵入性經皮貼布所得結果與毛細管血糖採用標準方法得到之結果之數據比較作圖。

圖46為出示本發明非侵入性經皮葡萄糖貼布在不使用擦拭劑下之不同凝膠效果之數據長條圖。

本發明之詳細說明

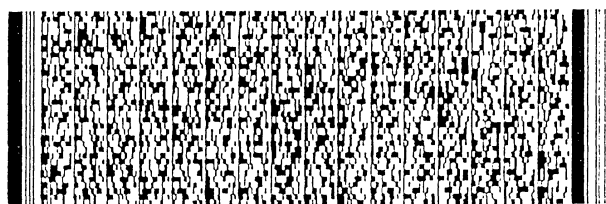
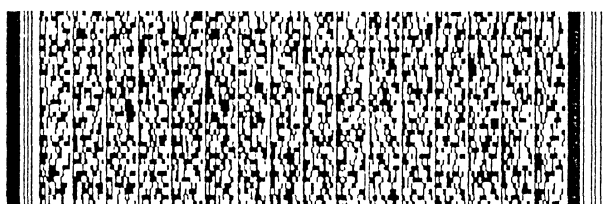
為了說明及更完全了解本發明及其許多優點，提出下列有關該新穎方法、調配物與組態之詳細說明及實例。

圖示之詳細內容且首先特別指圖1A、1B、1C及2係例舉



## 五、發明說明 (17)

根據本發明多層組合構造之非侵入性經皮貼布，如1一般所示，其係呈圓角長方貝殼形狀。非侵入性經皮貼布1包括二個分開容器30，32及在裝置1之正面上外層拉蓋4。因此，類似形狀之貼布(如：具直角之長方形貼布，等等)亦涵括在本發明內。外層拉蓋4及分開之容器30與32之功能為在未使用時，保持濕化學成份10與乾化學成份20互相分開，乾燥且不受污染。外層拉蓋4之功能亦作為最外面之保護層，其中附加一層感壓性黏著層5。外層拉蓋4可由阻隔空氣、濕氣及光之材料組成，如：由3M藥廠供應之粉紅色箔，名稱為Scotch Pak，產品編號1006 KG 90008，其厚度約0.010吋。黏著層5可為感壓性黏著劑，如：在底墊上雙層塗佈之米迪恩膠帶(Medium tape)，產品名稱3M 1522796A，可得自日光膠帶公司(Sunshine Tape)，其厚度約0.005吋。黏附在外層拉蓋4者為二個分開容器30，32，分別利用鏈條35連接。容器30包含一個通道口31，以接收及保留濕化學成份10，而容器32則包含一個通道口33，可目視觀察到乾化學成份20，如圖1B與圖2所示。如上所示，開口33之大小及讀取資料頭之組態應使其在使用時，具有準確之交界面，使反射計讀取顏色強度之能力達最高程度，以檢測分析物。除了經由容器30之通道口31接收濕化學成份10外，容器30亦有保留通道31中濕化學成份10之功能，因此濕化學成份10在使用期間保持與乾化學成份20接觸。因此應了解，本發明之凝膠應使用堅實度足以使開口31中之凝膠在保存及使用期間維持膠凝狀且可使分



## 五、發明說明 (18)

析物通過到達乾膜以供檢測之凝膠。因此，若本發明之凝膠太黏稠時，將會干擾檢測結果。另一方面，若凝膠黏度不足時，則會在試驗期間溢出流到貼布外，因而妨礙分析物之檢測。

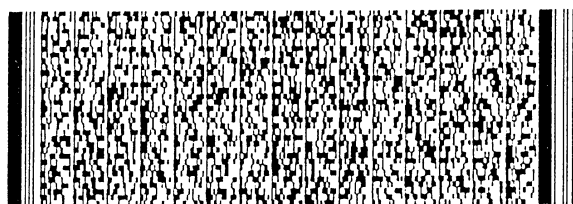
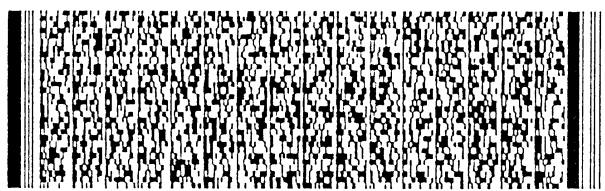
容器32中之通道口33之功能為可經由目視觀察到以該特定分析物所採用不同比色化學為基礎之化學反應。此外容器32之通道口33尚有接收電子式顯示組件(如：反射光度計)之功能，供電子方式目視觀察到如上述以不同比色化學為基礎之反應。雖然通道口31與33之尺寸大小可為任何合適大小，但根據本發明例舉之大小為直徑約3/16至約4/16吋。較佳者，容器30與32係由不透濕氣之交鏈密合胞孔海綿製造。更特定言之，交鏈密合胞孔海綿為聚乙烯泡綿，密度12磅，A型，產物編號GL-187丙烯酸psa，由3M藥廠供應。或者，容器30，32可由任何其他合適材料製備，如：尼龍、橡膠，等等。

各容器30，32分別利用黏著劑41附加一層連續白色美耐板40。合適之白色美耐板為由弗烈康公司(Flexcon Co, Inc.)供應之Dermaflex PM 500。Dermaflex PM 500為塗佈TC 200使之更容易印刷，及塗佈黏著劑#525之白色美耐板。夾在白色美耐板40與容器32為乾化學膜20。鄰接白色美耐板膜40表面且與乾化學膜20接觸者為Dermaflex PM 500美耐板材料之黏著劑#525。Dermaflex PM 500白色美耐板兩面亦可塗佈黏著劑#525。白色美耐板40之厚度約0.05吋，包括50K6底墊。白色美耐板40附裝通道口55與

## 五、發明說明 (19)

56。當容器30與32使用鏈條35折疊在一起時，通道口55與56讓濕化學成份10與乾化學成份20連續接觸，如圖3A所示。白色美耐板40的反面附接底層拉蓋70。底層拉蓋70如同外層拉蓋4一般，同樣由粉紅色箔形成，其功能亦可阻絕空氣、濕氣及光。

使用如圖1A、1B與1C所示之非侵入性經皮貼布時，受試者首先清潔欲施用試驗貼布裝置之皮膚區域。皮膚可使用例如：去離子水潤洗清潔。一旦皮膚區域已適當且徹底清潔並乾燥後，即可直接在已清潔區域施用皮膚通透加強劑。然而如已上述，若皮膚通透加強劑包埋在濕化學成份10中時，則不必要另外在皮膚上施用皮膚通透加強劑。在已清潔之皮膚區域施用非侵入性經皮貼布1之前，應拿掉外層拉蓋4及底層拉蓋70。一旦除掉外層拉蓋4與底層拉蓋70後，即可將容器30與32沿著鏈條35對折，因此容器30，32之反應36，37則會互相接觸，以致濕化學成份10會與乾化學膜20接觸(如圖1C所示)，確使乾化學成份或超敏感或調理膜20連續且均勻地濕化。換言之，容器30之通道口31與容器32之通道口33現在成為完美的直線排列。容器30之正面38則直接施用在已清潔之皮膚區域，使得濕化學成份10在試驗期間與已清潔之皮膚區域穩定接觸，使皮膚內或皮膚下生物流體(如：組織間液)中之分析物轉移至乾化學膜20中，形成化學反應指示劑分子，並檢測分析物。雖然如圖1A、1B或1C所示，正面38可包括感壓性黏著劑，以便在測試期間使貼布黏在皮膚上。



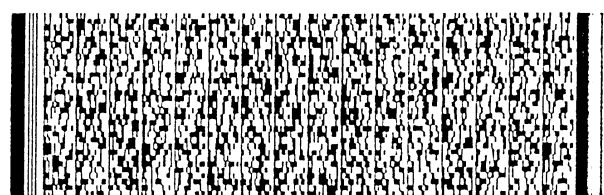
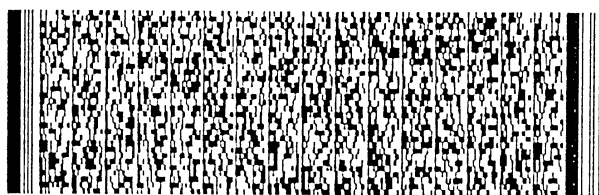
## 五、發明說明 (20)

非侵入性經皮貼布1當呈如圖1C所示對折操作情況時，其尺寸大小實例如下。寬約0.750吋，長約0.75吋，通道口31，33之直徑在約0.1875與0.25吋之間，高或厚度約0.125吋。

或者，該圓角長方形貝殼狀非侵入性經皮貼布1可另包含底層與頂層拉蓋80，81，夾在外層拉蓋4與容器30之正面38及容器32之正面39之間，如圖2所示。當採用這種頂層與底層拉蓋80，81時，其使用順序如下。清潔皮膚後，如前述，拿掉外層拉蓋4及底層拉蓋套70。然而，應再拿掉底層拉蓋80，將容器30之正面38施用在已清潔之皮膚區域。經過約3至約15分鐘後，拿掉頂層拉蓋81，可由使用者目視觀察或利用電子檢測器組件觀察所形成之指示劑分子(顏色變化)，如上文所述以確定分析物之存在。底層與頂層拉蓋80，81亦可由類似上述膜40之白色美耐板材料製造。

雖然圖1A、1B與1C所示之貼布為圓角之長方形狀，但圖1A、1B與1C之貼布僅係本發明範圍內所例舉之貼布。

雖然本發明非侵入性經皮測試貼布裝置必須施用之時間長短沒有明定，但通常咸信約3至約15分鐘，約4至約6分鐘較佳，且約5分鐘最佳，即足以適當轉移分析物，並反應提供可靠的檢測與定量結果。此外，雖然本發明非侵入性經皮貼布可施用至任何適當皮膚區域，自此區域之皮膚內或皮膚下(如：手臂、腋下、耳後、腿部、腿部內面、指尖、軀幹，等等)之生物流體萃取待檢測之分析物，但

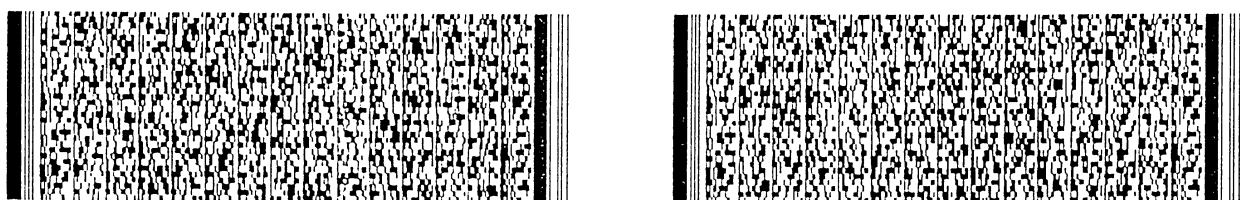


## 五、發明說明 (21)

最好將非侵入性經皮貼布置於無毛髮之皮膚區域上，如：前臂上，特定言之左手或右手前臂之內側。

圖2至8所示之組態構成本發明例舉之其他非侵入性經皮貼布之具體實施例。例如：圖3說明一種圓片型貼布，其包含一個外殼300，由示於容器320中心之乾化學膜310組成。乾化學成份310為一種經化學試劑系統飽和之膜，該試劑系統可與待檢測之分析物交互作用並檢測。使用時，先清潔目標皮膚區域，然後視需要以皮膚通透加強劑處理。然後自使用乾燥劑(未示出)包裝之箔包中取出圓片貼布300，在膜310背面施用選用之濕化學成份(未出示)，然後再施用至經前處理之皮膚區域一段充份時間，以加強皮膚內或皮膚下生物流體中之分析物轉移到乾化學膜310中，供檢測分析物。

圖4出示根據本發明另一種非侵入性經皮貼布。圖4中揭示一種貝殼型貼布400，其包括一個頂部容器410與一個底部容器420。容器410含有乾化學膜412及底部容器420含有濕化學成份或凝膠422。容器410與420最好利用鏈條430連接，且各包括內凹表面411與421，二個凹面互補。使用時，目標皮膚區域先經清潔，且可視需要經皮膚通透加強劑處理。皮膚前處理後，取下貝殼狀貼布400上的蓋子(未出示)，並密合，因此乾化學膜412會與濕化學成份或凝膠422接觸，確使乾化學膜411可以連續且均勻地濕化。然後將濕化學成份或凝膠422之底部423施用至經前處理之皮膚區域一段充份時間，使待檢測之分析物與乾化學膜412上

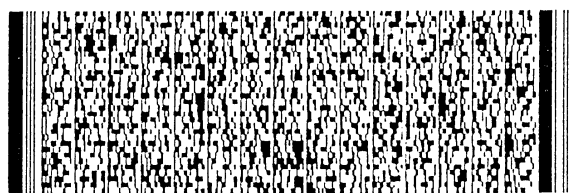
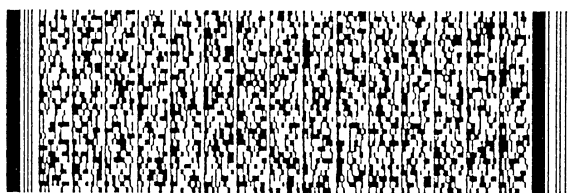


## 五、發明說明 (22)

飽和之化學試劑系統進行交互作用，以檢測分析物。

圖5中揭示一種根據本發明之擠壓貼布500，其包含二個分開容器510與520。這二個容器510與520均呈圓形，分別具有內凹表面511與521，二個表面互補。容器510包括乾化學膜512，而容器520包含濕化學成份522。此外，濕化學成份或凝膠522包括一個小洞523，當擠壓時即活化該化學反應。使用時，先清潔目標皮膚區域，且視需要以皮膚通透加強劑處理。自使用乾燥劑(未出示)包裝之箔包中取出擠壓裝置500，將容器510嵌入容器520中，因此乾化學成份512與濕化學成份或凝膠522互相接觸。擠壓二個容器510與520，使化學反應活化，並使乾化學膜512持續且均勻地濕化。將濕化學成份或凝膠512之底部施用至經前處理之皮膚上一段充份時間，使皮膚內或皮膚下生物流體中分析物轉移至乾化學膜512，以檢測分析物。

圖6說明另一種滑動貼布600。根據本發明，滑動貼布610包含頂部容器610及底部容器620。拉蓋630則夾在頂部與底部容器610與620之間。容器610包括乾化學膜612，且底部容器620包含濕化學成份或凝膠622。拉蓋630可由任何適當材料製備，但應可在不使用時，在乾化學膜612與濕化學劑或凝膠622之間維持一層不可通透之障礙。較佳者，容器610與620之內表面611與621呈凹形，且互相吻合，因此當拿掉拉蓋630時，乾化學成份612與濕化學成份622會穩定接觸，使乾化學成份612持續且均勻地濕化。使用時，先清潔目標皮膚區，若必要時，以皮膚通透加強劑

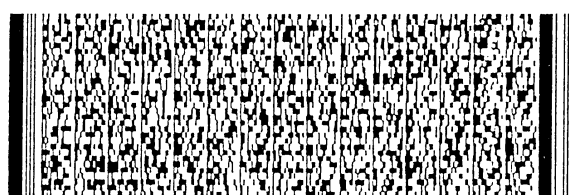
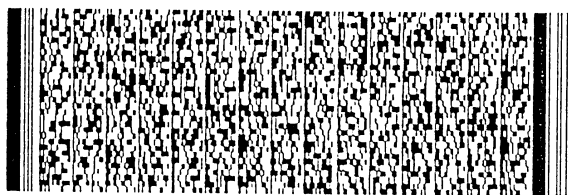


## 五、發明說明 (23)

處理，然後自使用乾燥劑(未出示)包裝之箔包取出滑動貼布600，拿掉拉蓋630，使乾與濕化學成份612與622之間之化學反應活化。然後將濕化學成份623底部施用在經前處理之皮膚區域一段充份時間，以檢測皮膚內或皮膚下生物流體中分析物。

圖7中，說明根據本發明之穿孔式貼布700。穿孔式貼布700包括容器710與720及穿孔盤730。容器710包括乾化學膜712，而720則包含濕化學成份或凝膠722。穿孔盤730包括供刺穿箔包之尖頭731，箔包內包裝且保存著濕化學成份722(未出示)，可釋出濕化學成份722，供持續且均勻地濕化乾化學膜712。穿孔盤730與尖頭731可由任何合適材料製造，如：金屬或塑膠。使用時，自使用乾燥劑(未出示)包裝之箔包中取出穿孔式貼布700，先清潔目標皮膚區域，且視需要以皮膚通透加強劑前處理。共同壓下容器710與720，活化穿孔式貼布700，使尖頭刺穿容器710與720之間之箔層(未出示)，釋出濕化學成份互相接觸。然後將濕化學成份722之底部表面施用至皮膚區域上一段充份時間，供檢測分析物。

圖8中，揭示一種放射式流動免疫分析貼布800，其包含二個分開之容器810與820。這二個容器810與820均呈圓形，且分別具有互補的內凹表面811與821。容器810包括乾化學膜812及甜甜圈形吸收性材料813，如：診斷試紙#470(由史萊希爾(Schleichr)與舒爾(Schull)供應)，且容器820包含濕化學成份822。濕化學成份822預先經一種

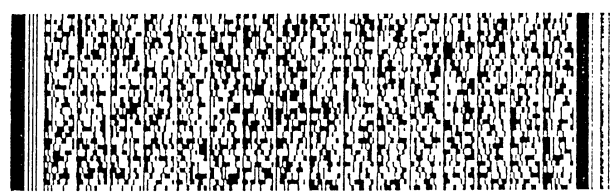
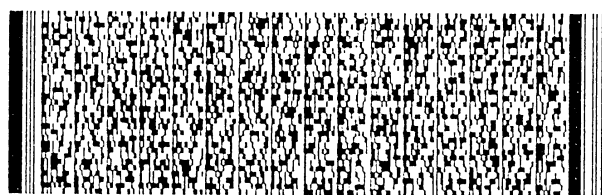


## 五、發明說明 (24)

共軛圓片單株抗體如：抗-BHCG濕化。此外，乾化學成份或凝膠812包括一小圓點抗體(如：AHCG)，在上面檢測抗原。使用時，先清潔目標皮膚區域，視需要以皮膚通透加強劑處理。自使用乾燥劑(未出示)之箔包中取出裝置800，將容器810嵌入容器820中，因此使乾化學成份812與濕化學成份或凝膠822互相接觸。共同擠壓二個容器810與820，以活化化學成份812。將濕化學成份或凝膠822之底部施用在經前處理之皮膚上一段充份時間，使皮膚內或皮膚下生物流體中分析物轉移至乾化學膜812中，以檢測分析物。

相關技藝專家們咸了解，上述圖3至8所示之另外幾種貼布代表根據本發明各種貼布組態之實例。更咸了解，此等例舉之貼布組態不構成本發明範圍所涵括之唯一貼布變化，反而本發明包括任何可完成本發明目的之任何貼布組態。此外，咸了解，圖3至8所示之貼布組態實例可由例如：本文所討論之材料及化學試劑系統或此技藝範圍任何其他合適材料製造。

如上文討論，本發明非侵入性經皮系統包括濕化學成份，其包含作為使皮膚內或皮膚下生物流體中待檢測分析物轉移至乾化學成份之液體橋樑，供與化學試劑進行生物反應，釋出或形成指標或指示劑分子(顏色變化)，此表示生物流體中含有分析物。根據本發明，濕化學成份係呈凝膠層且在貼布中之含量約20微升至約35微升，以約25微升較佳。在較佳具體實施例中，凝膠層為疏水性凝膠。較佳



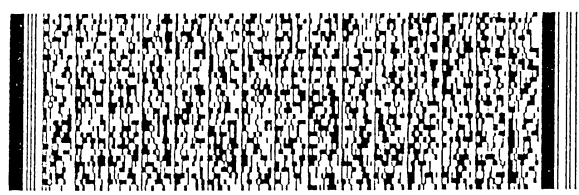
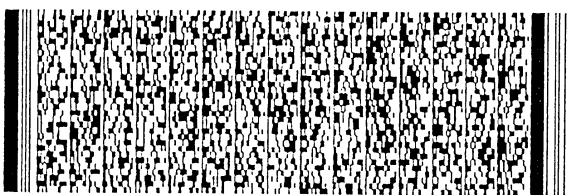
## 五、發明說明 (25)

疏水性凝膠係由羧基聚亞甲基(Carbopol™)，依濃度約0.5%至約2%所形成。根據本發明較佳疏水性凝膠為約1%羧基聚亞甲基(Carbopol™凝膠)。應咸了解，雖然以羧基聚亞甲基凝膠基質較佳，但亦可使用由例如：1%羧基甲基纖維素、瓊脂糖、10%甘油與1%羧基聚亞甲基之去離子水溶液，10%聚乙二醇於1%羧基聚亞甲基之去離子水溶液及10%月桂基硫酸酯鈉於1%羧基聚亞甲基之去離子水溶液中等製成之合適凝膠，只要其黏度適當且不干擾轉移或檢測之分析物即可。

本發明另一項特色中，濕化學成份可包含皮膚通透加強劑。可包含在濕化學成份中之皮膚通透加強劑為丙二醇、蒸餾水、去離子水、DMSO、異丙醇、乙酸乙酯、乙醇、聚乙二醇、羧甲基纖維素、1:1水:乙腈、1:1:1乙醇:丙二醇:dH<sub>2</sub>O、1:1乙醇:丙二醇、70:25:5乙醇:dH<sub>2</sub>O:油酸、70:25:5乙醇:dH<sub>2</sub>O:棕櫚酸異丙酯、1:1乙醇:H<sub>2</sub>O、75%乳酸之異丙醇溶液、90%乳酸與10% Tween 80、20%水楊酸之50%異丙醇之dH<sub>2</sub>O溶液、1:1:1乙酸乙酯:異丙醇:dH<sub>2</sub>O，等等。

製備本發明之濕化學成份或凝膠時，當製造例如：疏水性凝膠時，通常最好在緩慢混合下緩緩注入疏水性劑(如：羧基聚亞甲基)，以避免起泡，然後真空脫氣。若這當時，可採用高壓鍋殺菌。

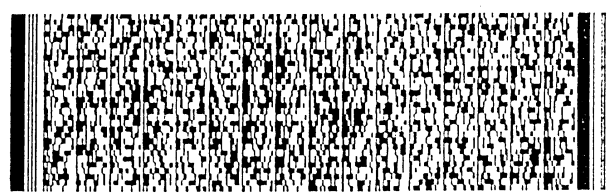
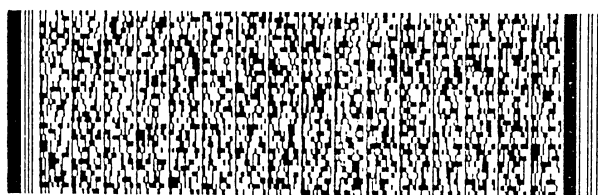
含皮膚通透加強劑之特別佳疏水性膠包含約1%羧基聚亞甲基，例如：卡伯波(carbopol)及約10%丙二醇。這種較



## 五、發明說明 (26)

佳疏水性凝膠製法可由1克Carbopol™ 1342 (BG古利奇公(Goodrich))緩緩加至總量約100毫升且含約10%丙二醇之去離子水中(18 meg 歐姆)並混合。混合期間應避免起泡。混合後，凝膠經真空脫氣。

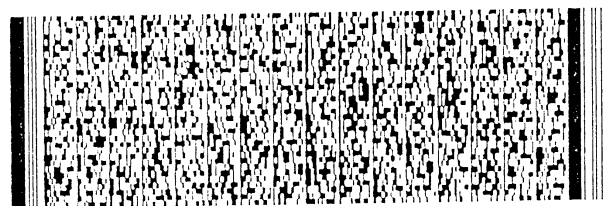
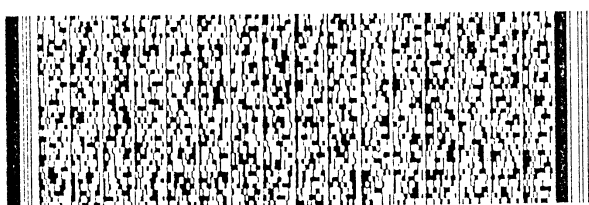
相關技藝專家們應咸了解，雖然轉移介質最好包含皮膚通透加強劑，但並不一定要在轉移介質中添加皮膚通透加強劑。或者本發明計畫使用不含皮膚通透加強劑之轉移介質，例如：疏水性凝膠。此等轉移凝膠實例之一為如上述1%羧基聚亞甲基凝膠或1%羧基甲基纖維素凝膠。儘管如此，應咸了解，當轉移介質中含有皮膚通透加強劑時，在施用非侵入性經皮貼布之前則可選擇性另外使用皮膚通透加強劑。然而，當選用不含皮膚通透加強劑之轉移介質時(如根據本發明之濕化學成份10)，皮膚最好先經皮膚通透加強劑前處理。本發明所涵括之較佳皮膚通透加強劑為丙二醇或異丙醇、去離子水(18 meg 歐姆)及乙酸乙酯之1 : 1 : 1 混合物，其製法只需簡單地混合這三種成份即可。根據本發明可使用之其他皮膚通透加強劑包括DMSO、乙醇、蒸餾水、去離子水(18 meg 歐姆)、丙二醇、異丙醇、乳酸、乙酸乙酯、羧甲基纖維素、Tween 80、水楊酸(20%含於去離子水/異丙醇50/50中)、萆烯、10%乳酸之異丙醇溶液、90 : 5 : 5 異丙醇 : Tween 80 : 萆烯、10%乳酸之異丙醇溶液與90%乳酸與10% Tween 80，等等。當然，咸了解，當選用皮膚通透加強劑時，應施用足量至即將進行測試之皮膚區域，並經過一段充份時間後，才施用非侵入性



## 五、發明說明 (27)

經皮系統，使皮膚通透加強劑可依有效方式促進生物流體（如：組織間液）中待檢測分析物轉移，或可利用本發明乾化學成份20檢測。雖然用量與時間依選用之皮膚通透劑而定，但皮膚通透加強劑之用量應可在短時間內迅速乾燥，避免在目標皮膚位置過度累積。亦應了解，當根據本發明選用皮膚通透加強劑時，應將待檢測分析物列入考慮，避免選用會干擾待檢測物質或其檢測法之皮膚通透劑。例如，當待檢測分析物為葡萄糖時，可能無法與纖維素型皮膚通透加強劑相容。

本發明之乾化學成份20係由新穎之超敏感或調理膜（乾化學膜）組成，其靈敏度通常比目前用於檢測全血中分析物之乾化學膜高約至少100倍，甚至高達400至500倍。事實上，且相當驚訝地發現，超敏感或調理膜有能力準確且迅速地小體積中（如：25微升樣本），甚至檢測到極低濃度（例如：約5毫克/公合或5微克/毫升）。此外，本發明之感應器有能力在小至HPLC法中通常檢測之小樣本大小中檢測分析物。一般而言，HPLC法檢測待檢測之分析物時，樣本大小需至少約200微升。雖然本發明之超敏感或調理膜可採用任何合適材料作為基底材料，如：美耐板材料，如：包爾吉曼公司（Paul Gelman）所供應之BioDyne A或BioDyne B，但特別佳之材料為吉曼科技（Gelman Sciences）產品名稱Supor 450™之聚醚酮。此特殊聚醚酮材料之孔徑大小約0.45微米。雖然以此特殊聚醚酮材料較佳，但其他聚醚酮材料亦可使用，如：孔徑大小約0.8微



## 五、發明說明 (28)

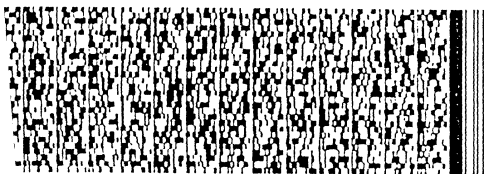
米之尼龍。

根據本發明一種典型之超敏感或調理膜包含用於非侵入性經皮葡萄糖貼布之葡萄糖反應性調配物。葡萄糖反應性調配物包含如下列之基礎製劑及酵素成份：

葡萄糖貼布之葡萄糖反應性調配物

|         |                                                                    |
|---------|--------------------------------------------------------------------|
|         | 基礎製劑：100毫升                                                         |
| 6.0克    | 聚乙烯吡咯酮 K-30[分子量 40,000](希格馬化學公司 (Sigma Chemical))                  |
| 1.2克    | 檸檬酸三鈉鹽(艾力公司(Aldrich))                                              |
| 0.1克    | 檸檬酸單水合物                                                            |
| 0.028克  | NaBH <sub>4</sub> (氫硼酸鈉)                                           |
| 0.10克   | 牛血清白蛋白[BSA]                                                        |
| 0.545克  | O-聯甲苯胺(希格馬化學公司)                                                    |
|         | 調至pH 5.9-6.0                                                       |
|         | 添加2.0毫升10% Gantrez S-95,2丁烯酮酸(10/0克/100毫升)(ISP科際)以NaOH調至pH 5.9-6.0 |
| 4.0克/升  | 75%硫代琥珀酸二辛酯DOSS(0.533克)(希格馬化學公司)                                   |
| 121.0毫克 | 葡萄糖氧化酶(GOD)150單位/毫升[150單位 100毫升124單位/毫克](費恩糖公司(Fynn Sugar))        |
| 38.53克  | 辣根過氧化酶(POD)100單位/毫升[100單位100毫升/259.55單位/毫克](華丁頓公司(Worthington))    |

葡萄糖反應性調配物之製法如下。首先，均勻混合上述成份，製成基礎製劑。其次，於去離子水中混合O-聯甲苯胺至溶解為止。第三，依下列方法製備酵素溶液。在合適小之乾淨容器中，測量經計算之酵素溶液。緩緩添加已



## 五、發明說明 (29)

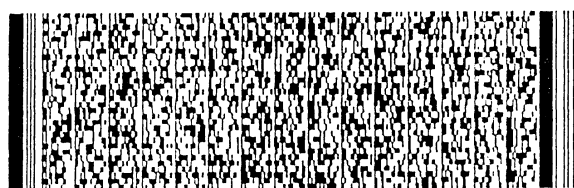
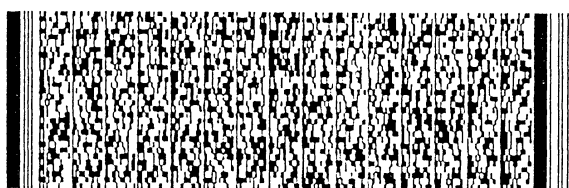
製成之0-聯甲苯胺至基礎溶液中，同時混合至溶液澄清為止。混合時，添加20% Gantrex，混合約15至20分鐘。之後在同時混合下添加DOSS，並續混合15至10分鐘。使用NaOH調至pH 6.8-6.9。此時，溶液應澄清。之後，在同時混合下添加GOD至澄清溶液中。一旦添加GOD後，即停止混合，並添加POD。一旦POD溶解，即再混合15至20分鐘。現在葡萄糖反應性溶液即可使用。製備期間，混合過程應防止起泡，避免BSA變性。相關技藝專家們咸了解，由於葡萄糖反應性調配物含有過量酵素與發色團，0-聯甲苯胺，因此製備時，基礎製劑需要溶解過量發色團(0-聯甲苯胺)及酵素。

超敏感或調理葡萄糖反應性膜之製法如下。取一片聚醚砜或其他材料浸入上述製備之葡萄糖反應性溶液中，浸入角度約45°，以排除膜材料上之空氣，同時使葡萄糖反應性溶液進入膜材料中。緩緩自溶液中拉出膜材料，使膜材料飽和。該濕的飽和膜材料依約2呎/分鐘之速度通過約41°C以下之一般10呎長乾燥機中約5分鐘進行乾燥。一旦乾燥後，即應拿掉該超敏感或調理膜之頂端與底端，因為頂端與底端之飽和度不均勻。現在超敏感或調理膜即可用為本發明之乾化學膜20。

另一種葡萄糖反應性膜之製法如下。

由下列材料及試劑依上述類似濃度製備根據本發明之乾化學試紙條：

(a) 膜



## 五、發明說明 (30)

1) 吉曼科技(Gelman Sciences, Ann Arbor, MI), 聚醚砜(Supor) 孔徑0.22至0.8微米

(b) 指示劑約1%(w/w) 去離子水溶液(18 meg 歐姆)

0-聯甲苯胺鹽酸鹽

(c) 葡萄糖專一性試劑混合液

1) 葡萄糖氧化酶每毫升125 IU 活性

2) 過氧化酶每毫升50 IU 活性

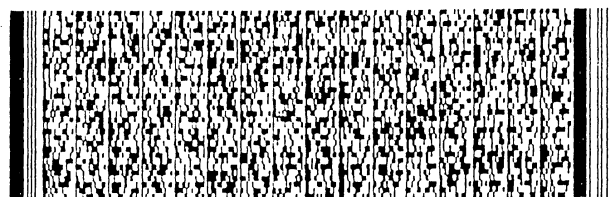
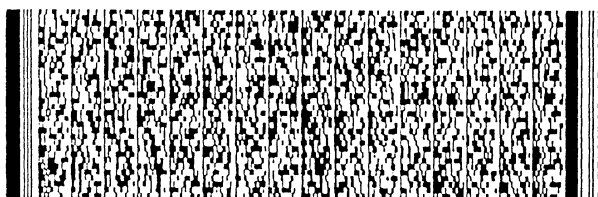
3) 白蛋白0.2% (w/v)(酵素安定劑)

(d) 調理及流動控制劑-聚乙烯吡咯烷酮3%(w/v), 硫代琥珀酸二辛酯0.2%及2-丁烯二酸聚合物(0.35%), 均經0.1M 檸檬酸鹽(pH 6.4) 緩衝。

上述各試劑係由試劑級化學藥品及去離子水新鮮製備。首先混合成份製成基礎製劑。然後依序添加指示劑及試劑混合液。一旦製成後, 將膜短暫地(約30秒)浸入直到均勻濕化為止。然後於37°C 下風乾約15分鐘。乾燥的膜則使用乾燥劑在無水份與無光照下保存。將此乾化學膜切成長條, 其可包埋(亦即黏住)在塗佈膠黏劑之美耐板折疊處, 然後固定在裝置中。咸信當選擇此另一種葡萄糖調配物及製法時, 約需5升方可有效塗佈約200平方呎的膜, 如:

BioDyne A 膜。

現已驚人地發現, 上述葡萄糖反應性膜有獨特的能力可檢測自組織間液擴散至濕化學成份中之低至約5毫克/公合或5微克/毫升之葡萄糖。相關技藝專家們亦很容易了解, 本發明之新穎非侵入性經皮貼布可以相當準確且可靠地定

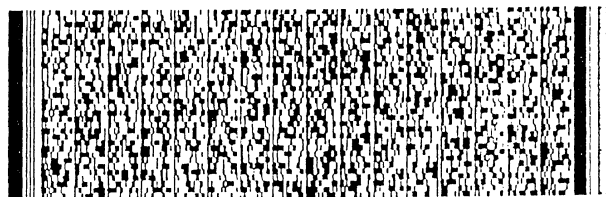
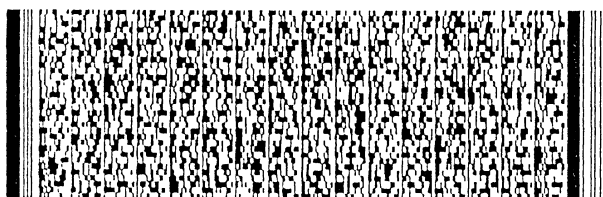


## 五、發明說明 (31)

量受試者之葡萄糖濃度。此外，本發明之新穎非侵入性經皮貼布簡單且方便非醫護人員使用，同時免除對迄今仍使用之侵入性且疼痛之技術之需求。因此相關技藝專家們很容易了解，本發明之新穎非侵入性經皮貼布比過去收集及檢測體液分析物之系統及技術提供顯著之改善。

雖然本文說明之本發明乾化學膜20特別提及某種葡萄糖膜，但應了解，依據本發明可使用任何其他合適膜，如彼等說明於美國專利案No. 4,774,192中者，該案已完全以提及之方式併入本文中。相關技藝專家們亦應了解，雖然上文所討論之超敏感或調理膜採用發色團0-聯甲苯胺製備，但任何其他合適發色團(如：四甲基聯苯胺(TMB))亦可使用。亦咸了解，可採用其他指示劑系統(如：螢光團或極譜或酵素電極)利用本發明之非侵入性系統來檢測分析物，只要不影響本發明之目的即可。

此外，相關技藝專家們應了解，上述有關組織間液之葡萄糖分析法之討論同樣可延伸用於檢測生物流體樣本(如：組織間液)中出現之各種其他典型分析物之超敏感或調理膜之製備及其於檢測上之臨床分析。因此本發明超敏感或調理膜系統可用於臨床分析例如：膽固醇、三酸甘油酯、膽紅素、肌酸酐、尿素、 $\alpha$ -澱粉酶、L-乳酸、丙胺酸胺基轉化酶(ALT/GPT)、天冬胺酸鹽胺基轉化酶(AST/GOT)、白蛋白、尿酸、果糖胺、鉀、鈉、氯化物、丙酮酸鹽脫氫酶、苯基丙胺酸羥化酶、嘌呤核苷酸酵素及苯基丙胺酸羥化酶或其受質，如：苯基丙胺酸、苯基丙酮



## 五、發明說明 (32)

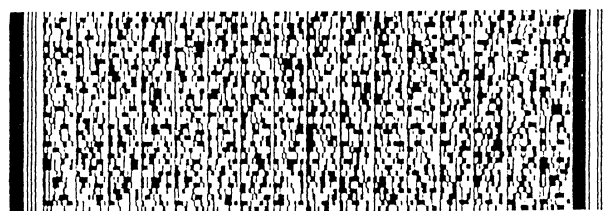
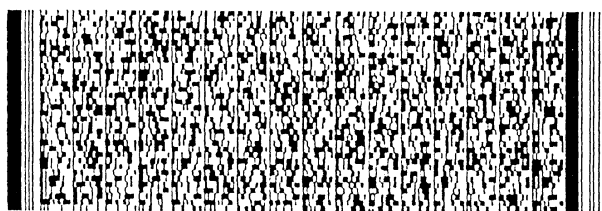
酸鹽或苯基乳酸鹽，等等。分析法基本上與前述葡萄糖之分析法相同，或可視需要使用調理膜/試劑系統與一種或多種其他夾層(亦即塗抹層、照射阻隔層、半通透擴散層，等等)之組合。

基本上可依製備葡萄糖專一性乾化學試劑系統之相同方法(例如：以流動控制劑調理該膜，並吸收指示劑/試劑混合液)，製備含有各用於檢測上述分析物之乾化學試劑系統之調理膜。因此該膜之調理作用可在膜與乾化學試劑系統中一種或多種組成份接觸之同時或之前進行。

一般而言，在丙胺酸胺基轉化酶(ALT/GPT)分析法中，酵素會與丙胺酸及 $\alpha$ -酮基戊二酸鹽反應，產生丙酮酸鹽與麩胺酸鹽。所形成之丙酮酸鹽會與2,4-二硝基苯基肼反應，於490-520毫微米呈色。丙胺酸胺基轉化酶含量高時，與肝炎或其他肝病有關。在天冬胺酸鹽胺基轉化酶(AST/GOT)分析法中，酵素則與1-及2-氧戊二酸鹽反應，形成草醯基乙酸鹽及麩胺酸鹽。所形成之草醯基乙酸鹽會與2,4-二硝基苯基肼反應，於490至520毫微米下呈色。草醯基乙酸鹽含量高時，與心肌梗塞、肝炎及其他肝病與肌肉營養不良皮肌炎有關。在膽紅素分析法中，溴甲酚紅紫與人類血清白蛋白定量結合，形成在600毫微米具有最大吸光度之穩定複合物。人類血清白蛋白含量低時，與肝病、腎病症候群、營養不良及蛋白質腸病有關。脫水時，人類血清白蛋白含量提高。前白蛋白可作為糖尿病及營養不良之診斷數值。正常數值為3至5克/公合(30至50克/

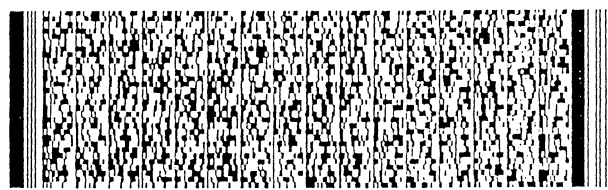
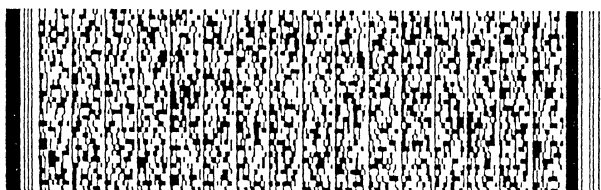
## 五、發明說明 (33)

升)。兒童的臨界限值為低於10-25克/升或高至60-80克/升。在膽紅素分析法中，重氮化磺胺酸會與共軛膽紅素定量反應，形成在560毫微米具有最大吸光度之偶氮膽紅素。膽紅素含量高則與膽囊阻塞及肝血管疾病有關。當含有二甲亞砷(DMSO)時，不論共軛(直接)或非共軛(游離)，均會與膽紅素反應，成為成人及新生兒溶血性病變的指標。成人的臨界值上限為5至30毫克/公合(86至513微莫耳/升)及兒童的86至342微莫耳/升；血清共軛的正常值為至高0.3毫克/公合，但對新生兒為1至12毫克/公合(96至308微莫耳/升)。根據本發明貼布在數分鐘後可讀到此等數值之1/50。在氯化物分析法中，由硫代異氰酸汞與氯離子反應，產生氯化汞，而形成之硫氰酸鹽則與鐵反應，產生紅褐色產物。氯化物含量低時，與胃腸道或脫鹽之腎炎艾迪森氏症(Addisons disease)有關。含量高時，則與心臟衰竭及庫辛氏症(Cushing's syndrome)有關。其臨界值為60至90毫莫耳/升(本發明貼布應可檢測到此數值之1/50)。正常數值為95至103毫當量/升。在膽固醇總量分析法中，由膽固醇酯與膽固醇酯酶反應。所有游離膽固醇則再與膽固醇氧化物反應，隨而產生過氧化物，此過氧化物則使用與呈色染料0-聯甲苯胺偶合之過氧化酶檢測。膽固醇含量增高時，與動脈硬化症、腎病、糖尿病、黏液水腫、及阻塞性黃膽有關。甲狀腺亢進、貧血、吸收不良及耗廢性症候群均會出現膽固醇含量下降現象。正常值為150至250毫克/公合(隨飲食與年齡而異)。超過200毫克/公合時建議



## 五、發明說明 (34)

應就醫。在果糖胺分析法中，果糖胺在鹼性pH下會還原硝基四唑鎢鹽藍。果糖胺適用於處理糖尿病，其含量為葡萄糖控制的指標。在乳酸分析法中，由豬乳酸鹽脫氫酶(百靈藥廠(Boehringer Mannheim)與乳酸鹽，在菸鹼胺腺嘌呤二核苷酸(NAD)之存在下反應，產生NADH(還原NAD)加丙酮酸鹽。然後使用酵素心肌黃酶(優狄卡公司(Unitika)與四唑鎢鹽反應，產生呈色之甲臈，來檢測NADH。產生之顏色則與乳酸濃度成正比。乳酸適用於病危護理情況下，作為支持性療法是否成功的指標，以預估死亡率。高含量時，與臨床症狀嚴重性呈相關性。血中乳酸鹽含量已成為急性心肌梗塞患者存活率之預測指標。糖尿病與肝衰竭患者亦會出現乳酸酸中毒。運動醫學上可用於評估耐力與適應力。靜脈血中之正常值為5至20毫克/公合；動脈血中之數值較低，為3至7毫克/公合。臨界值可高至20.7-45毫克/公合(2.3至5.0毫莫耳/升)。在鉀分析法中，貼布與皮膚接觸數分鐘後，離子專一性電極轉呈足夠穩定及靈敏來檢測貼布中之待測含量(臨界值達血液中含量之1/50，亦即0.05至0.07毫莫耳/升)。鉀適用於病危護理情況下，作為支持性療法是否成功的指標，以預估死亡率。高含量時，與臨床症狀嚴重性呈相關性。血中鉀含量已成為急性心肌梗塞患者存活率之預測指標。血漿中正常值為3.8至5.0毫當量/升(與毫莫耳/升相同)；臨界值為低至2.5至3.6毫莫耳/升或高至5-8毫莫耳/升。在鈉分析法中，貼布與皮膚接觸數分鐘後，離子專一性電極轉呈足夠穩定及靈敏來檢



## 五、發明說明 (35)

測貼布中之待測含量(臨界值達血液中含之1/50)。血漿中正常值為136至142毫當量/升(與毫莫耳/升相同)；臨界值為低至110-137毫莫耳/升或高至145-170毫莫耳/升。在三酸甘油酯分析法中，由三酸甘油酯與脂蛋白脂酶反應，產生甘油，當磷酸化時，則於甘油磷酸酯氧化酶之存在下產生過氧化物。此物質可由本發明非侵入性經皮貼布使用呈色染料或過氧化酶檢測。三酸甘油酯含量高時，則與腎病症候群、冠狀動脈心臟病、糖尿病及肝病有關。血清中正常值為10-190毫克/公合。在尿酸分析法中，由尿酸與尿酸酶反應，形成尿囊素與過氧化物，可採用適當方式檢測。尿酸含量高時，與痛風、白血病、孕婦之毒血症及嚴重腎受損有關。正常值男性為2.1-7.8毫克/公合；女性為2.0-6.4毫克/公合。臨界值至高為10-15毫克/公合(595-892微莫耳/升)。

根據本發明可製造之超敏感或調理膜實例說明如下。

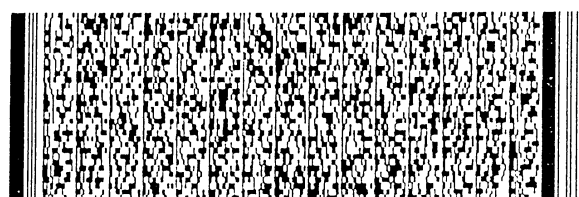
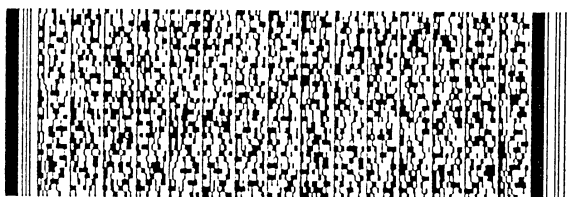
用於檢測尿素之超敏感或調理膜之製法可在調理膜中吸收適當濃度之尿素酶、緩衝劑、及對pH變化敏感之指示劑。當全血樣本與膜之樣本接收面接觸時，由膜吸收血清。血清中所含之尿素會被尿素酶分解，因而在溶液中釋出氨。氨再與合適指示劑(亦即：質子化之部花青染料)反應。膜之pH經緩衝至約8.0，使氨之平衡濃度保持相當低。於520毫微米下追蹤指示劑。此專一性試劑系統之其他詳細內容則說明於公開文獻中，參見例如：R.W. 史帕迪(Spayd)等人，Clin. Chem., 24(8):1343。

## 五、發明說明 (36)

檢測  $\alpha$ -澱粉酶之超敏感或調理膜之製法係在調理膜中吸收適當濃度經衍化之受質(亦即澱粉)與緩衝劑。當全血樣本施用至試紙條之樣本接收面時，血清被膜吸收，因而由樣本中  $\alpha$ -澱粉酶開始分解該衍化之受質。此受質分解釋出發色團或螢光團，即可根據可接受之技術及容易取得之設備追蹤。此專一性試劑系統之其他詳細資料亦可參見本文前文中提及之史帕迪文獻。

用於檢測膽紅素之超敏感或調理膜之製法係在調理膜中吸收適當濃度之某種陽離子聚合物(亦即聚合性四級鹽類)及磷酸鹽緩衝劑(pH約7.4)。當組織間液樣本施用至試紙條之樣本接收面時，液體會被膜吸收，藉以啟動膽紅素與該陽離子性聚合物之交互作用。這種交互作用造成膽紅素之最大吸光度波長由440遷移至460毫微米，同時在新波峰之吸光度大幅提高。有關此專一性試劑系統之其他詳細資料亦說明於前文提及之史帕迪文獻中。

用於測定三酸甘油酯(三鹼基甘油)之超敏感或調理膜之製法可由調理膜吸收界面活性劑、脂酶、腺苷三磷酸(ATP)、甘油激酶及L- $\alpha$ -甘油磷酸酯氧化酶，及一種三芳基咪唑無色染料。簡言之，界面活性劑促進脂蛋白複合物解離，因此脂酶可與三酸甘油酯反應，形成甘油及脂肪酸，甘油再於甘油激酶之存在下，經腺苷三磷酸磷酸化。所產生之L- $\alpha$ -甘油磷酸酯再經L- $\alpha$ -甘油磷酸酯氧化酶氧化，形成二羥基丙酮磷酸酯及過氧化氫。過氧化氫則氧化該無色染料，產生呈色指示劑，其中640毫微米出現吸收



## 五、發明說明 (37)

峰。其他有關此專一性試劑系統之詳細資料可參見前文提及之史帕迪文獻。

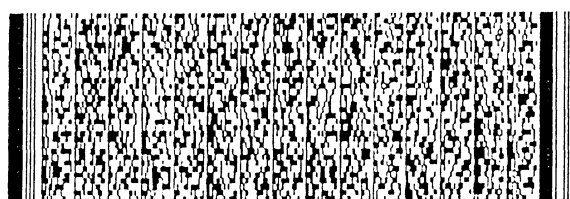
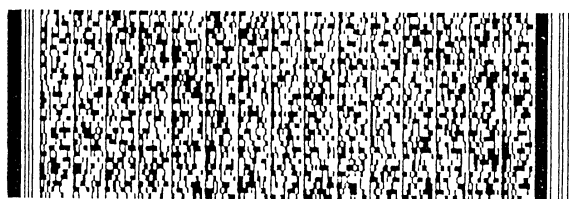
用於分析三酸甘油酯之另一種且較佳之化學試劑系統之製法可由調理膜吸收脂酶、甘油脫氫酶、對碘硝基四唑鎧鹽紫(INT)及心肌黃酶。血清中三酸甘油酯先與化學試劑系統交互作用，並水解成游離甘油及脂肪酸。游離甘油則於NAD之存在下，經甘油脫氫酶轉化成二羥基丙酮。此轉化反應之同時，INT(無色)於NADH之存在下經心肌黃酶還原成紅色染料(最大珞瑪=500毫微米)。試條紙於500毫微米之吸光度變化與血清中三酸甘油酯濃度成正比。

用於測定組織間液中總膽固醇含量之超敏感或調理膜之製法可由調理膜吸收膽固醇酯水解酶、膽固醇氧化酶、無色染料及過氧化酶。當全血施用至試紙條之樣本接收面時，血清被膜吸收，藉以啟動膽固醇酯轉化成膽固醇，膽固醇再經膽固醇氧化酶氧化，藉以釋出過氧化物。該過氧化物再與無色染料於過氧化酶之存在下交互作用，形成高度呈色之指示劑，可利用目視追蹤，或利用儀器追蹤。其他有關此專一性試劑系統之詳細說明參見公開文獻，G.N. 達朋(Dappen)等人，Clin. Chem., Vol 28, No.5 (1982), 1159。

或者，用於檢測組織間液中總膽固醇量之超敏感膜可根據本發明，由下列材料及試劑製備：

## (a) 膜

1) 康寧公司(Corning Costar, Cambridge, MA)，



## 五、發明說明 (38)

Bioblot 尼龍加孔徑0.22-0.8微米

(b) 指示劑約1%(w/w)四甲基聯苯胺去離子水溶液

(c) 膽固醇專一性試劑混合試劑混合液

1) 膽固醇氧化酶每毫升150 IU 活性

2) 膽固醇酯酶每毫升150 IU 活性

3) 過氧化酶每毫升50 IU 活性

4) 酵素之安定劑-白蛋白0.2% (w/v)

(d) 調理與流動控制劑-聚乙烯吡咯烷酮3%(w/v)及硫代琥珀酸二辛酯0.2%與2-丁烯二酸聚合物，均經0.1M檸檬酸鹽(pH 6.4)緩衝。

上述各試劑係由試劑級化學藥品及去離子水新鮮製備。混合成份製成均勻溶液，然後將膜短暫地(約30秒)浸入直到均勻濕化為止。然後於37℃下風乾約15分鐘。乾燥的膜則使用乾燥劑在無水份與無光照下保存。將此乾化學膜切成長條，其可包埋(亦即黏住)在塗佈膠黏劑之美耐板折疊處，然後固定在裝置中。

另一項用於檢測膽固醇之膽固醇反應性調配物之超敏感或調理膜可使用下列酵素溶液製劑製備。酵素溶液製劑可使用前文中葡萄糖貼布之葡萄糖反應性調配物之基礎製劑調配。

膽固醇酵素溶液製劑

## 五、發明說明 (39)

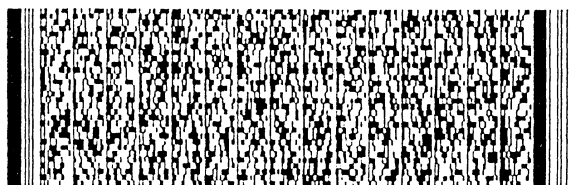
製成30毫升：

|                 |           |              |         |
|-----------------|-----------|--------------|---------|
| O-聯甲苯胺5.45克/升   |           | 163.5毫克      |         |
| 辣根過氧化酶          | 14.3U/毫克  | [259.55]     | 1.65毫克  |
| 膽固醇氧化酶20.0IU/毫升 |           | [25.1 IU/毫克] | 23.9毫克  |
| 膽固醇酯酶           | 60.5 U/毫克 | 160.0 U/毫克   | 11.34毫克 |

一旦製成此等膽固醇反應性調配物後，即可在合適膜材料上風乾，如：吉曼科技公司供應之聚醚醚膜，Supor 450，或包爾吉曼公司供應之BioDyne A或BioDyne B膜，並使用本發明之濕化學成份10，如：包含約1%羧基聚亞甲基與10%丙二醇之疏水性凝膠。

用於檢測乳酸鹽之超敏感或調理膜之製法可例如：由下列配方與前述用於葡萄糖貼布之葡萄糖反應性調配物之基礎製劑混合，然後由合適膜材料吸收至飽和，如：吉曼科技公司供應之聚醚醚Supor 450膜，或包爾吉曼公司供應之BioDyne A或BioDyne B膜。

乳酸鹽貼布之乳酸鹽反應性配方

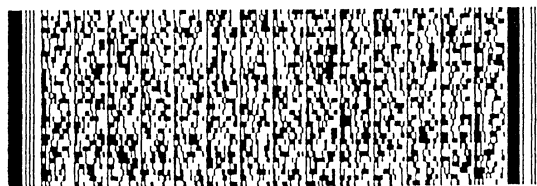
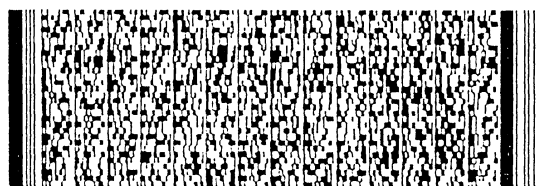


## 五、發明說明 (40)

以100毫升為基準計

|                   |                        |
|-------------------|------------------------|
| PVP K-30          | 6.0%                   |
| K-PO <sub>4</sub> | 0.15M                  |
| BSA               | 0.10%                  |
| LDH(兔子肌肉)         | 15000U(百靈藥廠)           |
| NAD               | 2.0mM(優狄卡公司)           |
| 心肌黃酶II            | 10000U(多金朵(Dojindo)公司) |
| WST4(四唑鎗鹽)        | 1.0 mM                 |

用於檢測肌酸酐之超敏感或調理膜之製法係由調理膜吸收適當濃度肌酸酐胺基水解酶與氨指示劑(亦即溴酚藍)。當施用組織液樣本至膜之接受面時，組織間液會被膜吸收，藉以啟動肌酸酐與酵素(肌酸酐胺基水解酶)之交互作用，而釋出氨。氨再與指示劑反應，所產生的顏色則以目視追蹤或以一般儀器追蹤。有關此專一性試劑之其他詳細內容可參見公開文獻，例如：J. 托菲狄(Toffaietti)等人，Clin. Chem., Vol. 29, No. 4 (1983), 684。本發明乾化學試劑系統亦可用於伊斯曼柯達公司(Eastman Kodak Company of Rochester, N.Y.)所發展之多夾層試紙片(下文稱為"柯達型")。其中將可通透性材料(亦即塗抹層)與處理膜之樣本接受面連續接觸。這種接觸將會影響(改變)組織間液通過膜傳送之速率與量，結果可由膜內分析物專一性成份調節反應之速率與程度。血中分析物濃度較高時，通過膜傳送之樣本可能導致分析物過多，因而縮短可利用測定範圍。

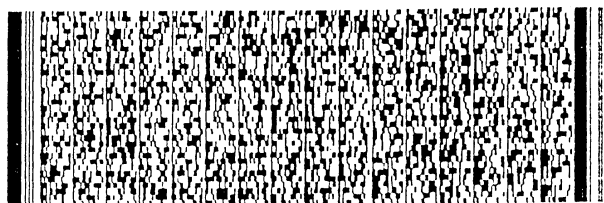
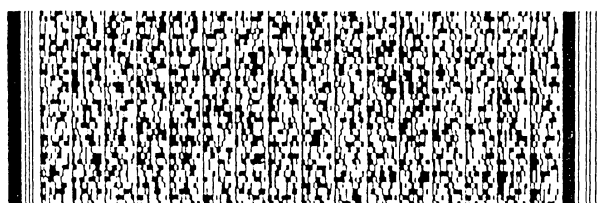


## 五、發明說明 (41)

本發明亦包括採用該膜應用在李歐塔(Liotta)之美國專利案No. 4,446,232說明之置換免疫分析法中，該案以提及之方式併入本文中。在組態上，膜之接受面上塗佈標識酵素之抗原或抗體(下文稱為"標識酵素之共軛物")。在接受面上施用塗層之方法應確實防止塗層材料滲入膜之基質中。免疫化學試劑系統中其餘部份主要為酵素之發色或螢光受質，加至調理膜中，而由表面塗層形成物理性阻隔。樣本與膜表面上塗層接觸結果置換了標識酵素之材料。標識酵素之共軛物之置換作用係以動態平衡為主，其係由樣本中所含分析物所引起，並與共軛物競爭結合表面塗層上分析物之模擬物。

此被置換之標識酵素共軛物連同樣本中一部份流體一起被膜基質吸收。此共軛物之酵素部份與酵素之專一性受質交互作用，因而產生可分辨之顏色或螢光變化，作為待檢測分析物之指標。此變化可由目測觀察(若為顏色變化時)或利用為此目的設計之儀器觀察。

操作本發明時，測試之目標皮膚區域應徹底清潔。其作法為以水徹底洗滌該區域，然後乾燥。一旦清潔後，若分開使用之皮膚通透加強劑則應施用足量至皮膚區域上一段充份時間。典型地，並未指定用量，但用量應如本文所述為有效用量。時間應足使皮膚通透加強劑滲入皮膚，促進萃取體液(如：組織間液)。此過程通常僅需數秒。當然，若選用皮膚通透加強劑時，不應以任何方式干擾待檢測之分析物。之後，應立即施用非侵入性經皮系統，如：圖



## 五、發明說明 (42)

1A、1B、1C或2所示之貼布，使濕化學成份10與經皮膚通透加強劑前處理或未處理的已清潔皮膚區域直接且連續接觸，且乾化學成份20再與濕化學成份10直接且連續接觸。較佳者，這種施用法應持續約3至15分鐘，以約4至約6分鐘較佳，約5分鐘更佳。此外，亦可在即將施用至皮膚之前，使濕與乾化學成份10及20互相接觸，使乾化學成份20連續且均勻濕化，因此方可進行可靠之分析物檢測。

雖然不期望受到任何特定機轉或作用機轉之限制，但咸信貼布之基本機轉如下。首先，貼布中之化學物質暫時溶解皮膚之脂質屏障，此屏障原本封住了角質層最上層的死細胞。其結果係將之轉化成半通透膜而滲入角質層，抽出含葡萄糖的組織間液。來自組織間液的葡萄糖與申請專利的傳送介質組合，經皮膚擴散至膜上含葡萄糖專一性反應物之化學反應位置。約3至4分鐘後，達到生化平衡，產生終點顏色反應，利用高敏感度反射計測定光度。

本發明各種不同具體實施例將參考下列實例更詳細說明。

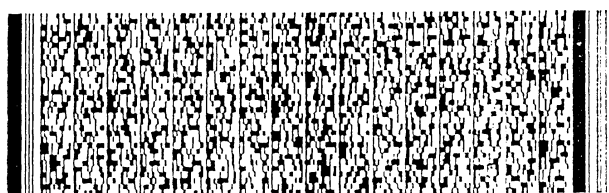
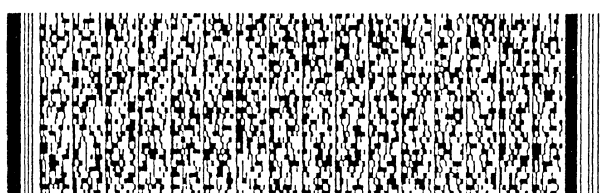
除非在明確實例中另有說明，否則下列實例中之目標皮膚區或乾化學膜之處理法及製法分別如下。

製造乾葡萄糖化學膜時，首先製備100毫升基礎製劑。此基礎製劑含有：

約60克聚乙炔吡咯烷酮K-30(分子量40,000)

約1.2克檸檬酸三鈉

約0.1克檸檬酸單水合物



## 五、發明說明 (43)

約0.028克 $\text{NaBH}_4$ (硼酸鈉)

約0.1克牛血清白蛋白(BSA)

取基礎溶液之成分溶解，均勻混合。一旦製成基礎溶液時，添加下列用量之調理劑、流動劑及安定劑與指示劑：

約0.546克O-聯甲苯胺

調至約pH 5.9至約6.0

添加約2.0毫升10% Ganttrez S-95(10.0克/100毫升)，以NaOH調至約pH 5.9至約6.0

約4.0克/升75% DOSS(0.533克)

取調理流動劑、安定劑(BSA)及指示劑(O-聯甲苯胺)溶解，均勻混合至基礎製劑中。一旦此等試劑及指示劑均勻混合至基礎製劑中後，即添加與葡萄糖專一性反應之酵素：

約121.0毫克 葡萄糖氧化酶(GOD)150u/毫升

[150u\* 100毫升/124u/毫克]

約38.53毫克 辣根過氧化酶(POD)100u/毫升

[100u\* 100毫升/259.55u/毫克]

添加酵素並攪拌均勻。

膜之製法為取Biodyne A膜(孔徑0.45微米)短暫浸入已製成之酵素混合物中約30秒，直到均勻濕化止。然後於約37℃下風乾約15分鐘。乾後之膜使用乾燥劑在無水份及無光照下保存。乾燥之葡萄糖化學膜可切成約0.75吋大小之長條，可曝露之測試區約3/16吋，且該切開之試紙條可包埋或黏在貼布組態中塗佈黏著劑之美耐板(如：Dermaflex

## 五、發明說明 (44)

PM 500) 折疊處，如圖3所示。威信約需5升酵素混合液方可有效處理200平方呎之Biodyne A膜。

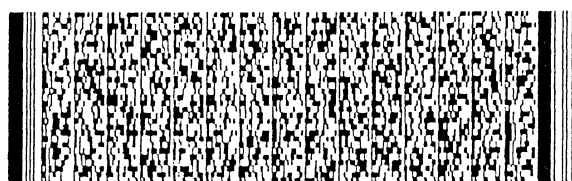
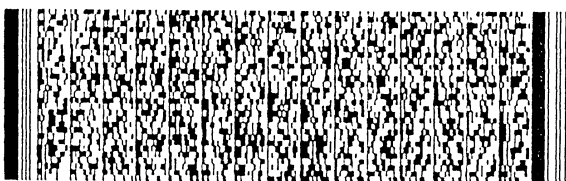
進行實驗之前，先依下列方式處理使用者之目標皮膚區及雙手，除非另有說明。

首先，使用者以去離子水(18 meg 歐姆)徹底清潔雙手及目標皮膚區域。目標皮膚區域及雙手可使用去離子水清洗或以未漂白紙巾沾濕去離子水擦拭。清潔後之皮膚區域與雙手再以未漂白紙巾擦乾。使用者應避免使用漂白紙巾及加氯的水。

若目標皮膚區域需先經皮膚通透加強劑前處理時，則以紙巾KimWipe<sup>®</sup>沾濕約0.5毫升選用之皮膚通透加強劑擦拭已清潔且乾燥的目標皮膚區域一次或多次。施用0.5毫升皮膚通透加強劑之KimWipe<sup>®</sup>合適大小為5x5公分。雖然使用KimWipe<sup>®</sup>，但任何其他特別清潔、無線頭且未漂白之紙巾均可使用。KimWipe<sup>®</sup>由金百利公司(Kimberly Clarke)提供。

一旦以皮膚通透加強劑處理已清潔之目標皮膚後，則應確定該前處理之皮膚上沒有過多皮膚通透加強劑。若施用太多時，貼布膠黏劑可能沒有黏性。因此，在施用貼布之前，應先以例如：KimWipe<sup>®</sup>去除任何過量之皮膚通透加強劑。

若選用有機溶劑型皮膚通透加強劑時，如：異丙醇或乙酸乙酯，最好使用有機溶劑先乾燥或蒸發後，才將貼布施用在經處理之皮膚區域上，以避免有機溶劑型皮膚通透加



## 五、發明說明 (45)

強劑與膜上化學試劑可能發生之不良交互作用。若選用之皮膚通透加強劑不為有機溶劑，則皮膚區域在接受這種皮膚通透加強劑處理後即可立即施用貼布。

施用貼布之前，自含1克乾燥劑之箔包中取出。取出後，將選用之轉移介質或凝膠加到貼布底部小孔中，使膜均勻且持續濕化。一旦膜被凝膠濕化後，即應在5至10分鐘內進行測試。此外，濕膜不應曝露到亮光。

一旦貼布位於目標皮膚區域時，則留置約5分鐘，此時利用反射計讀取顏色變化，以檢測葡萄糖的存在。

此外，除非另有說明，否則所採用之濕化學凝膠為含約1%羧甲基纖維素之去離子水(18 meg 歐姆)。

## 實例1

下列二種圖形代表根據本發明葡萄糖貼布得到之數據。葡萄糖膜之製法類似上述。

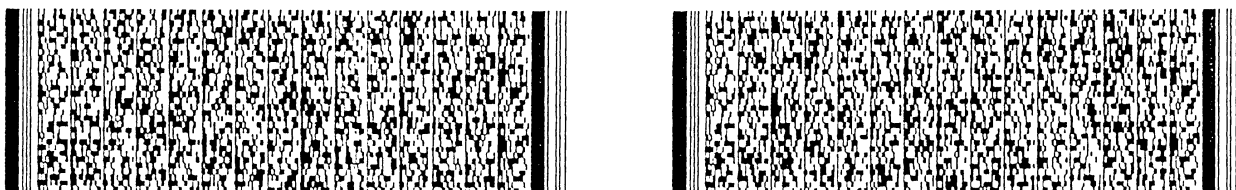
圖11出示非糖尿病患者之3小時期間內進行之葡萄糖耐受性試驗結果。圖11之結果顯示葡萄糖貼布與現行常用之針刺手指法之間有高度相關性。本實例中，擦拭劑為丙二醇。

## 實例2

圖12出示依賴胰島素之I型糖尿病患者之21天期間進行之一系列試驗結果。每天以隨機方式取得一份樣本，不控制一天內之取樣時間或與患者之胰島素之關係。

## 實例3

圖13出示測試葡萄糖貼布反應化學與逐漸提高葡萄糖濃



## 五、發明說明 (46)

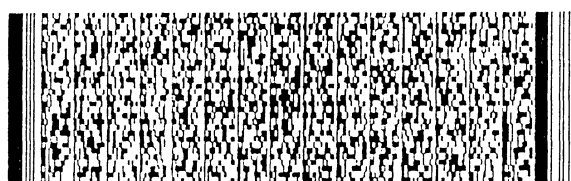
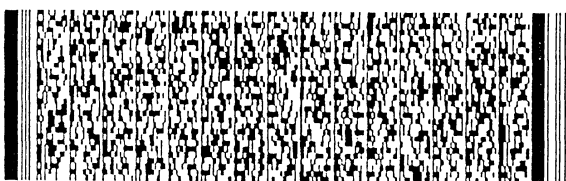
度之線性關係之一系列實驗結果。每天以一系列標準物測定四次葡萄糖，測試四天後，其結果具相關性。此等結果顯示檢測膜可以測定微量葡萄糖。

圖14出示葡萄糖貼布之實際校正曲線。數據示於圖15A。各標準值使用九張貼布，以校正標準值分析一系列葡萄糖貼布。5分鐘反應時間後之標準曲線變異係數平均低於4%， $r$ -值為0.99。

## 實例4

下列數據為自願者口服葡萄糖耐受性試驗之結果。試驗設計係比較來自其他公司之"相關技藝"毛細管血糖測試法與葡萄糖貼布所得之結果。採用本文說明之反射計得到貼布反射度數據。這些人在測試前12小時均未進食。初次葡萄糖測定後，他們在5分鐘內喝下100克葡萄糖溶液。續在1.5至3小時期間內進行比較試驗。可注意到，毛細管血糖值在30至50分鐘內上升至高峰，然後再降至"正常值"，此點已預期應出現在非糖尿病患者身上。貼布反射值則與毛細管血糖值平行，且更容易取得。

所有血液結果均使用FDA"可接受"之標準針刺手指式毛細管血糖法，依製造商建議之程序使用電子式測定儀測定各試驗及試紙條。



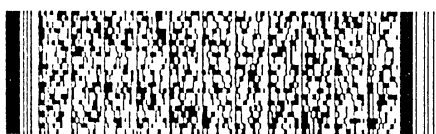
## 五、發明說明 (47)

患者1為正常人(年長的高加索種男性)，在空腹狀態至服用100克葡萄糖後3小時期間進行測試：

| 餐後時間<br>(分) | 血糖<br>生命掃描器(LS)(II)<br>毫克/公合 | 貼布葡萄糖<br>毫克/公合 |
|-------------|------------------------------|----------------|
| 0           | 78                           | 80             |
| 15          | 94                           | 78             |
| 25          | 120                          | 130            |
| 32          | 117                          | 110            |
| 68          | 92                           | 95             |
| 110         | 92                           | 95             |
| 150         | 76                           | 75             |
| 180         | 73                           | 85             |

患者2為正常人(年長的高加索種男性)，其係在空腹狀態至服用100克葡萄糖後3小時期間進行測試：

| 餐後時間<br>(分) | 血糖<br>生命掃描器(LS)(II)<br>毫克/公合 | 貼布葡萄糖<br>毫克/公合 |
|-------------|------------------------------|----------------|
| 0           | 73                           | 92             |
| 15          | 91                           | 99             |
| 50          | 128                          | 125            |
| 90          | 99                           | 98             |
| 120         | 95                           | 95             |
| 180         | 75                           | 60             |



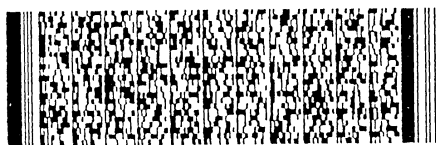
## 五、發明說明 (48)

患者3為正常人(年輕的高加索種女性)，其係在早餐後至午餐時間，適度運動及食用點心下測試3小時：

| 餐後時間<br>(分) | 血糖<br>生命掃描器(LS)(II)<br>毫克/公合 | 貼布葡萄糖<br>毫克/公合 |
|-------------|------------------------------|----------------|
| 0           | 77                           | 120            |
| 24          | 130                          | 136            |
| 90          | 111                          | 106            |
| 120         | 113                          | 113            |
| 180         | 143                          | 102            |

患者4為正常人(年輕非裔美籍男性)，其係在空腹下測試2小時：

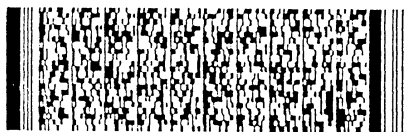
| 餐後時間<br>(分) | 血糖<br>生命掃描器(LS)(II)<br>毫克/公合 | 貼布葡萄糖<br>毫克/公合 |
|-------------|------------------------------|----------------|
| 0           | 55                           | 81             |
| 30          | 103                          | 108            |
| 60          | 90                           | 85             |
| 120         | 98                           | 88             |



## 五、發明說明 (49)

患者5為I型糖尿病患者(年長的高加索種男性)，其係利用數種不同萃取調配物測試22次：

| 餐後時間<br>(分) | 血糖<br>生命掃描器(LS)(II)<br>毫克/公合 | 貼布葡萄糖<br>毫克/公合 |
|-------------|------------------------------|----------------|
| 1           | 268                          | 247            |
| 2           | 196                          | 157            |
| 3           | 109                          | 110            |
| 4           | 108                          | 101            |
| 5           | 314                          | 265            |
| 6           | 207                          | 251            |
| 7           | 140                          | 106            |
| 8           | 267                          | 203            |
| 9           | 367                          | 248            |
| 10          | 267                          | 256            |
| 11          | 267                          | 228            |
| 12          | 267                          | 251            |
| 13          | 267                          | 218            |
| 14          | 227                          | 190            |
| 15          | 216                          | 196            |
| 16          | 213                          | 200            |
| 17          | 222                          | 180            |
| 18          | 214                          | 181            |
| 19          | 183                          | 127            |
| 20          | 179                          | 130            |
| 21          | 180                          | 127            |
| 22          | 178                          | 125            |



## 五、發明說明 (50)

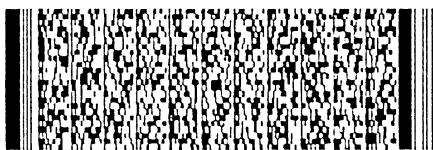
患者6為正常人(年輕非裔美籍男性)，其係測試2小時：

| 餐後時間<br>(分) | 血糖<br>生命掃描器(LS)(II)<br>毫克/公合 | 貼布葡萄糖<br>毫克/公合 |
|-------------|------------------------------|----------------|
| 0           | 132                          | 116            |
| 30          | 113                          | 110            |
| 60          | 115                          | 120            |
| 90          | 144                          | 142            |
| 120         | 116                          | 118            |

患者7為正常人(年輕高加索種女性)，其係在早餐後至午餐期間，適度運動，及食用點心下測試2 1/2小時：

| 餐後時間<br>(分) | 血糖<br>生命掃描器(LS)(II)<br>毫克/公合 | 貼布葡萄糖<br>毫克/公合 |
|-------------|------------------------------|----------------|
| 0           | 111                          | 120            |
| 30          | 237                          | 160            |
| 60          | 167                          | 98             |
| 90          | 121                          | 125            |
| 120         | 173                          | 140            |
| 150         | 180                          | 165            |

患者8為正常人(年長的高加索種男性)，其係在空腹狀



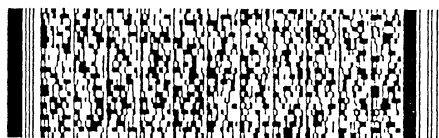
## 五、發明說明 (51)

態下至服用100克葡萄糖後2小時期間測試：

| 餐後時間<br>(分) | 血糖<br>生命掃描器(LS)(II)<br>毫克/公合 | 貼布葡萄糖<br>毫克/公合 |
|-------------|------------------------------|----------------|
| 0           | 95                           | 70             |
| 15          | 113                          | 104            |
| 25          | 120                          | 122            |
| 40          | 83                           | 78             |
| 50          | 90                           | 86             |
| 75          | 92                           | 75             |
| 110         | 79                           | 69             |

患者9為正常人(年輕亞裔女性)，其係在早餐至中餐期間及食用點心下測試2小時：

| 餐後時間<br>(分) | 血糖<br>生命掃描器(LS)(II)<br>毫克/公合 | 貼布葡萄糖<br>毫克/公合 |
|-------------|------------------------------|----------------|
| 0           | 141                          | 120            |
| 30          | 91                           | 110            |
| 60          | 97                           | 100            |
| 90          | 144                          | 126            |
| 120         | 233                          | 165            |



## 五、發明說明 (52)

患者10為正常人(年輕高加索種男性)，其係在早餐後再服用葡萄糖後測試2小時：

| 餐後時間<br>(分) | 血糖<br>生命掃描器(LS)(II)<br>毫克/公合 | 貼布葡萄糖<br>毫克/公合 |
|-------------|------------------------------|----------------|
| 0           | 89                           | 105            |
| 30          | 125                          | 123            |
| 60          | 97                           | 105            |
| 120         | 105                          | 120            |

患者代號

N= 正常

D=I 型糖尿病

O= 老年人

= 中年人(未測試)

Y= 年輕人

C= 高加索種

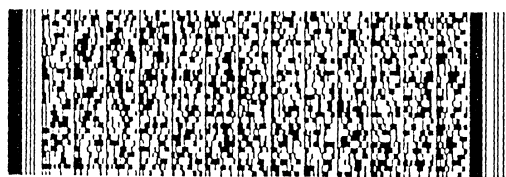
A= 非裔美籍

AS= 亞裔

M= 男性

F= 女性

標準針刺手指法與葡萄糖貼布受試者進行葡萄糖耐受性試驗之結果比較示於圖16、17與18。其中包括一名I型糖



## 五、發明說明 (53)

尿病受試者(#5)。比較時，亦採用二種不同"不擦拭"(NO WIPE)針刺手指法。受試者#9(見圖11)在試驗期間從事一些重度勞力工作，因此儘管她服用葡萄糖仍可見到她的血糖下降。她開始進行葡萄糖耐受性試驗的時間較晚並在試驗期結束前吃午餐。

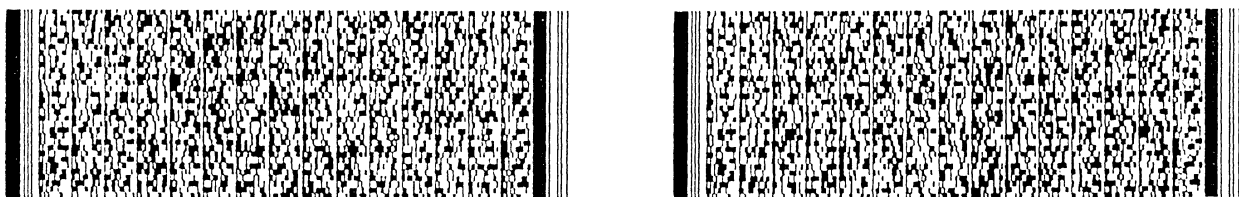
受試者5(見圖18，上圖)為糖尿病患者，在不同皮膚部位連續進行22次分析。此患者未隨其他9位患者一般服用葡萄糖，而改為延後投與胰島素，然後在二次分開之四個試驗期中，在投與胰島素之前及之後均測試。圖18中上圖比較#8至22可見，一天中一系列試驗包括在不同皮膚位置同時施用6張貼布，其係在投與胰島素之前進行，當天稍後進食後，但在患者注射前，再於相同位置同時施用5張貼布，最後在一段充份時間使胰島素足以降低患者葡萄糖含量後，在不同位置同時施用4張貼布。

## 實例5

圖19說明八位非糖尿病患者使用貼布與針刺手指法測定血糖量之比較結果。由圖可確定，採用相同品牌與一般試紙比較不同針刺手指測試法時，針刺手指測試法與血漿葡萄糖之相關性在 $r^2=0.53-0.93$ 之範圍內。

## 實例6

由糖尿病患者進行類似之一系列實驗。見圖20，圖20中出示貼布與針刺手指法測定之血糖含量呈高度顯著之相關性，測定係數 $r^2=0.791$ ，且顯著水準 $p=0.001$ 。這些結果係由一位受試者經過數個月取得。此數據證明在100至300



## 五、發明說明 (54)

毫克/公合之葡萄糖範圍內有良好相關性。試驗期間之糖尿病療程或胰島素劑量均未改變。當一位受試者之各手臂上有三張貼布時，一部份糖尿病數據即會限定其變異性。

## 實例7

二位自願者MM與JM接受5種不同凝膠及6種不同擦拭劑配合根據本發明之超敏感或調理葡萄糖膜進行測試。

葡萄糖膜原型係依本文前面述及之其他葡萄糖反應性膜之製法製造。

其中已置放葡萄糖膜之葡萄糖貼布類似圖3所示之貼布。

## 凝膠：

五種凝膠如下：

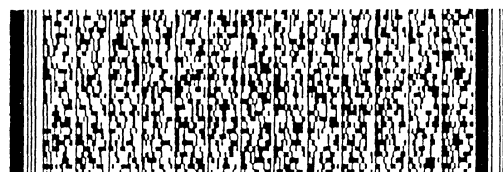
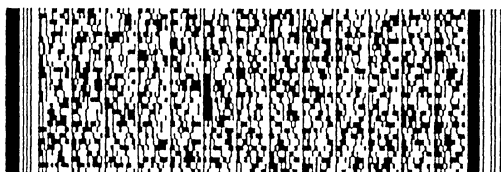
1. 含約1%羧基聚亞甲基(carbopol)之去離子水；
2. 含約10%甘油與約1%羧基聚亞甲基之去離子水；
3. 含約10%聚乙二醇與約1%羧基聚亞甲基之去離子水；
4. 含約10%丙二醇與約1%羧基聚亞甲基之去離子水；
5. 含約10%月桂基硫酸酯鈉與約1%羧基聚亞甲基。

依本文所示簡單地共同均勻混合此等成份，製成凝膠。

## 擦拭劑：

六種擦拭劑之製法如下：

1. 含約10%甘油之去離子水；
2. 含約10%聚乙二醇之去離子水(18 meg 歐姆)；
3. 含約10%丙二醇之去離子水(18 meg 歐姆)；
4. 含約10%月桂基硫酸酯鈉之去離子水(18 meg 歐姆)；



## 五、發明說明 (55)

5.1 : 1 : 1 乙醇 : 異丙醇 : 去離子水

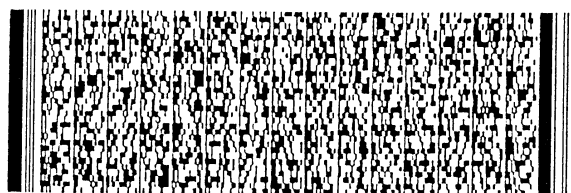
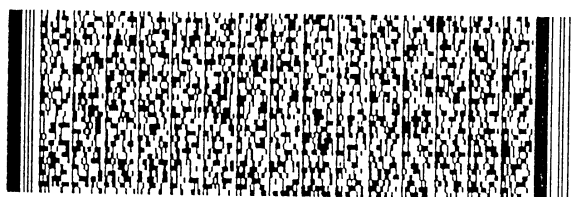
6.1 : 1 : 1 乙酸乙酯 : 異丙醇 : 去離子水 (18 meg 歐姆)。

擦拭劑之製法如下：混合並均勻攪拌，保存在琥珀色瓶子中，加上鐵弗龍襯底的蓋子，以儘量降低污染及蒸發。

測試時，均以LS II法測試各受試者之血糖。MM的血糖測得96毫克/公合，JM的血糖為100毫克/公合。葡萄糖貼布之反射度測定係採用本說明書中明確說明之反射計。

進行測試時，各受試者即將施用貼布之目標皮膚區域先使用去離子水徹底擦拭乾淨。清潔後，在一項試驗中，未先以擦拭劑擦拭即直接在已清潔之皮膚區域施用5張不同的凝膠葡萄糖貼布。其他所有試驗中，先以6種擦拭劑中一種為已清潔之皮膚區域進行前處理。為皮膚區域進行前處理時，利用ChemWipe™施用適量擦拭劑。若施用太多時，則用乾的ChemWipe™擦掉過多的擦拭劑。

然後在擦拭後10秒內，取5張不同的凝膠葡萄糖貼布施用在已擦拭的皮膚區域。在已清潔的皮膚區域上施用凝膠之前，使乾化學葡萄糖膜與凝膠持續接觸，以均勻地濕化乾化學葡萄糖膜。貼布與已清潔之皮膚區域接觸約5分鐘，此時膜之顏色變化則由反射計測定反射度來讀取，以檢測MM與JM之組織間液中葡萄糖。MM與JM使用各凝膠及擦拭劑之反射度數值分別根據下表，以長條圖示於圖21、22、23、24與25中。本文中凝膠及擦拭劑之編號相當於圖21、22、23、24及25中之編號。



## 五、發明說明 (56)

MM

| 擦拭劑/<br>凝膠 | 1    | 2    | 3    | 4    | 5    | 6    | 7    |
|------------|------|------|------|------|------|------|------|
| 1          | 2504 | 2399 | 2415 | 2428 | 2411 | 2388 | 2456 |
| 2          | 2542 | 2463 | 2465 | 2428 | 2463 | 2433 | 2494 |
| 3          | 2471 | 2542 | 2529 | 2549 | 2561 | 2545 | 2590 |
| 4          | 2684 | 2454 | 2640 | 2467 | 2493 | 2405 | 2443 |
| 5          | 2480 | 2449 | 2516 | 2431 | 2468 | 2452 | 2385 |

JM

| 擦拭劑/<br>凝膠 | 1    | 2    | 3    | 4    | 5    | 6    | 7    |
|------------|------|------|------|------|------|------|------|
| 1          | 2495 | 2519 | 2398 | 2463 | 2468 | 2481 | 2478 |
| 2          | 2557 | 2532 | 2532 | 2488 | 2628 | 2545 | 2486 |
| 3          | 2526 | 2578 | 2551 | 2525 | 2604 | 2578 | 2532 |
| 4          | 2507 | 2520 | 2635 | 2556 | 2528 | 2478 | 2613 |
| 5          | 2502 | 2636 | 2633 | 2593 | 2438 | 2386 | 2585 |

## 實例8

測試下列皮膚通透加強劑之通透加強性。首先以一塊沾濕下列一種通透加強劑調配物之棉片擦拭皮膚。取一隻玻璃量筒對著經過擦拭的皮膚區域利用O型封環封住，取定

## 五、發明說明 (57)

體積蒸餾水加至玻璃量筒內部(見圖26)。水與皮膚接觸數分鐘後，取出水，利用高效液相層析儀，使用生物分析系統公司(Bioanalytical System, Inc.)之酵素檢測系統分析其中葡萄糖濃度。所檢測葡萄糖對使用蒸餾水擦拭(對照組)時之檢測量之比例則用於分析各調配物加強通透性之能力。HPLC之結果如下：

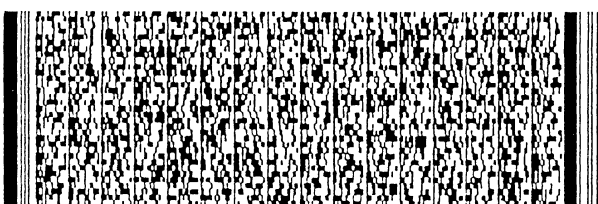
皮膚通透加強劑

## 與使用水之結果之比例

|                         |           |
|-------------------------|-----------|
| 1)含20%水楊酸之50：50異丙醇：去離子水 | 7.02→10.9 |
| 2)Tween 80              | 3.5→6.5   |
| 3)萼烯                    | 1→5.7     |
| 4)異丙醇                   | 1.1→1.8   |
| 5)丙酮                    | 1.1→1.8   |
| 6)1：1：1乙基丙酮：異丙醇：水       | 1→2.3     |
| 7)90：5：5異丙醇：Tween 80：萼烯 | 1.7→8     |
| 8)含10%乳酸之異丙醇            | 4→11      |
| 9)90%乳酸與10% Tween 80    | 7→16      |

與實例7之層析法平行進行試驗時，由某一種通透加強劑調配物作為前擦拭劑，配合實際葡萄糖追蹤貼布進行評估。由所得結果與以蒸餾水作為前擦拭劑之結果比較，來評估這一種通透加強劑調配物之效能。該調配物在重覆測試中均產生可再現之結果，見圖27。

實例9



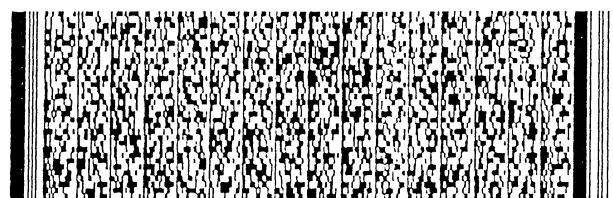
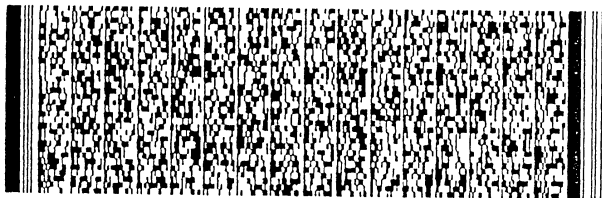
## 五、發明說明 (58)

其次，由使用各種不同經皮貼布之患者結果與使用市售針刺手指式血糖追蹤法之結果比較。進行口服葡萄糖耐受性試驗(亦即在空腹自願者身上取得底線數值，然後喝下50至75克葡萄糖，在3小時內定期再測試葡萄糖)。底線及隨後之測定均使用葡萄糖貼布及使用市售針刺手指式血糖測定系統進行。見圖28。此實驗中葡萄糖貼布凝膠為1% Carbopol<sup>®</sup> 及含10%丙二醇之去離子水(18 meg 歐姆)。

## 實例10

一旦葡萄糖自組織間液擴散至貼布基質材料中後，即利用最好含在聚醚醚膜上之葡萄糖氧化酶及過氧化酶進行酵素性定量法。過氧化酶反應之呈色產物O-聯甲苯胺則利用光度反射計測定。此測定法可動態測定，其係在一定時間間隔下測定光密度變化，或可在5分鐘結束時的單一固定時間終點測定。本文採用後者，酵素之連續階段變化及呈色系統均在本文中詳細說明。此化學系統不論目視或利用反射計分析，均產生正確且可再現之結果，且穩定性可超過一年。由標準曲線可得到可再現之斜率，此表示可採用保留的校正值來轉換光度計毫伏特讀數成為以毫克/公合表示之葡萄糖濃度。該裝置之靈敏度約0.5毫克/公合，由圖20可見。

圖29所示且測試之葡萄糖濃度製法如下。先製備葡萄糖保存液1000毫克/公合。自此保存液取樣，於dH<sub>2</sub>O(18 meg 歐姆)中稀釋至所需之葡萄糖濃度。測試所製成之各葡萄糖濃度，並示於圖29。然後各葡萄糖濃度以本發明1%羧基



## 五、發明說明 (59)

聚亞甲基及10%丙烯凝膠稀釋1:50，供測試用。根據圖29，本發明之葡萄糖系統靈敏度約0.5毫克/公合或5微克/毫升，如上文及圖29所示。

## 實例11

受試者之標準針刺手指法與葡萄糖貼布之比較結果示於圖30-33。凝膠為1% Carbopol<sup>®</sup> 凝膠。施用葡萄糖貼布之前，先以丙二醇擦拭目標皮膚區域。

圖30之受試者在進行第一次葡萄糖含量測試後約10分鐘時，服用葡萄糖。如所預期，此受試者服用葡萄糖後由標準針刺手指法及葡萄糖貼布測得之葡萄糖濃度均上升，如圖30所示。

圖31之受試者在進行第一次葡萄糖含量測試後約20分鐘食用高糖量餐點。如圖31所示，此受試者在食用高糖量餐點後，葡萄糖含量上升。

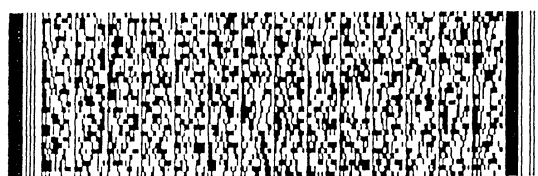
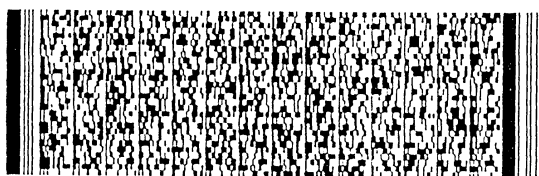
圖32中，受試者在進行第一次葡萄糖含量測試後約50分鐘進食。由圖32可見，葡萄糖含量稍微上升。

圖33中，受試者在進行第一次葡萄糖含量測試後約20分鐘服用葡萄糖，葡萄糖含量僅稍微上升，此可能因受試者在試驗期間從事重度勞力工作所致，此結果可見於圖33中葡萄糖貼布及標準針刺手指法中。

此等結果證明在50至200毫克/公合之葡萄糖範圍內，葡萄糖貼布與標準針刺手指法具有良好相關性。

## 實例12

比較二種標準針刺手指法(亦即血液LSP及血液LS II)與



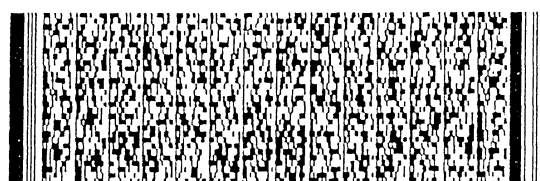
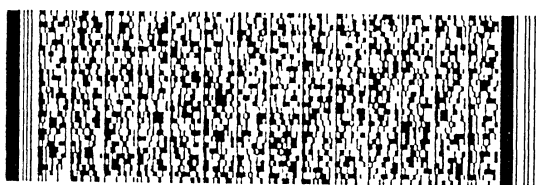
## 五、發明說明 (60)

葡萄糖貼布受試者之結果，如圖34-35所示。所有受試者中，除了圖37及44-45之受試者外，均不使用擦拭劑。圖37及44-45之受試者則使用丙烯酸擦拭劑預先擦拭。加至此實例12之葡萄糖貼布上之凝膠為含於去離子水(18 meg 歐姆)中之1% Carbopol<sup>®</sup> 及10%丙二醇。結果顯示這二種標準針刺手指法(亦即血液LSP及血液LSII)在葡萄糖範圍約75毫克/公合至約350毫克/公合內，與葡萄糖貼布呈良好相關性。

## 實例13

在六位受試者身上測試三種不同凝膠之通透與擴散加強能力。這三種凝膠為1% Carbopol<sup>®</sup> (CAR)，含1% Carbopol<sup>®</sup> 與10%丙二醇之去離子水(18 meg 歐姆)(CARPG)及含1% Carbopol<sup>®</sup> 與1%月桂基硫酸酯之去離子水(18 meg 歐姆)。測試凝膠時，係加在葡萄糖貼布上，與皮膚接觸約5分鐘，使葡萄糖擴散至膜中進行化學反應，供檢測。結果示於圖46，雖然三種凝膠均有效，但由圖46可見，其中以1% Carbopol<sup>®</sup> 與10%丙二醇凝膠更有效。

相關技藝專家們咸了解，本文說明之本發明可延伸到所有此等修飾及變化，亦延伸到本說明書及圖示中特色之組合及附屬組合。

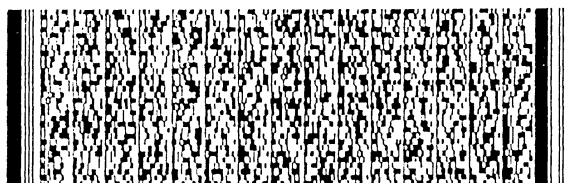
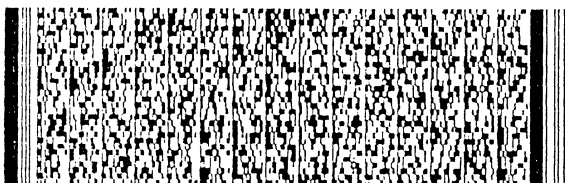


## 四、中文發明摘要 (發明之名稱：檢測生物流體中之分析物之非侵入性經皮系統及方法)

本發明係有關自皮膚內或皮膚下生物流體(如：組織間液)萃取分析物並檢測分析物之非侵入性經皮系統及方法。更特定言之，本發明係有關非侵入性經皮式貼布，其係由一種濕化學成份及一種乾化學成份組成。濕化學成份為一種呈凝膠層形式之液體轉移介質，可自皮膚內或皮膚下生物液體中萃取得待檢測之分析物，並作為液體轉移橋樑送至乾化學成份中。乾化學成份為一種超敏感或經過調理的薄膜，其帶有試劑系統，可與待檢測之分析物交互作用，產生指示劑分子，例如：顏色變化，以確定檢測到分析物，並有關其使用方法。指示劑分子可由個別使用者目視觀察到或利用電子判別組件觀察，如：供檢測用之反射式分光計。根據本發明可準確、可靠及定量檢測之特別值

## 英文發明摘要 (發明之名稱：NONINVASIVE TRANSDERMAL SYSTEMS FOR DETECTING AN ANALYTE IN A BIOLOGICAL FLUID AND METHODS)

The present invention relates to noninvasive transdermal systems and methods for analyte extraction from a biological fluid within or beneath the skin, such as intersitial fluid, and detection of the analyte. More particularly, the present invention relates to noninvasive transdermal patches comprised of a wet chemistry component and a dry chemistry component. The wet chemistry component is a liquid transfer medium in the form of a gel layer for the extraction and

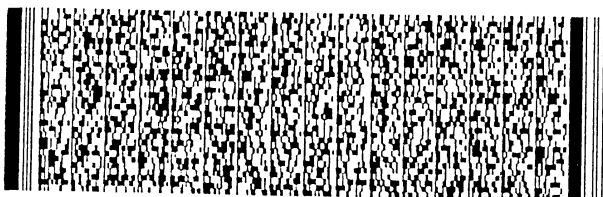


四、中文發明摘要 (發明之名稱：檢測生物流體中之分析物之非侵入性經皮系統及方法)

得注意之分析物為葡萄糖。本發明非侵入性經皮系統成本低且適合非醫護人員方便使用。

英文發明摘要 (發明之名稱：NONINVASIVE TRANSDERMAL SYSTEMS FOR DETECTING AN ANALYTE IN A BIOLOGICAL FLUID AND METHODS)

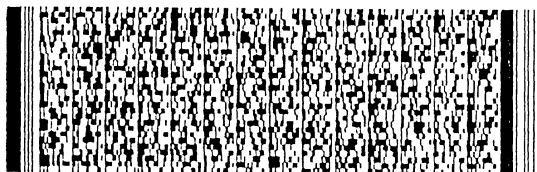
liquid bridge transfer of the analyte of interest from the biological fluid within or beneath the skin to the dry chemistry component. The dry chemistry component is a super sensitive or conditioned membrane carrying a reagent system for interacting with the analyte of interest to generate an indicator molecule, e.g., color change, to confirm detection of the analyte, and methods of use thereof. The indicator molecule may be visually observed by the individual user or



四、中文發明摘要 (發明之名稱：檢測生物流體中之分析物之非侵入性經皮系統及方法)

英文發明摘要 (發明之名稱：NONINVASIVE TRANSDERMAL SYSTEMS FOR DETECTING AN ANALYTE IN A BIOLOGICAL FLUID AND METHODS)

observed by an electronic interpretation component, such as a reflectance spectrophotometer for detection. A particular analyte of interest which may be detected accurately, reliably and quantitatively in accordance with the present invention is glucose. The noninvasive transdermal systems of the present invention are low in-cost and suitable for convenient use by non-medical personnel.



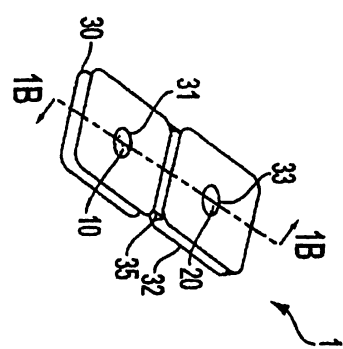


圖 1A

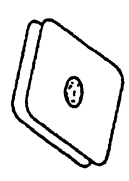


圖 1C

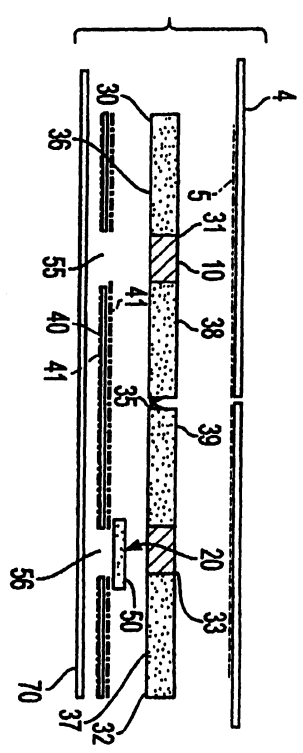


圖 1B

| 圖例        |      |
|-----------|------|
| 美耐(MYLAR) | ——   |
| 黏著劑       | ---- |
| 粉紅色箔      | ——   |
| 化學成分      | ——   |
| #6        | ——   |
| 線         | ---- |
| 凝膠        | ——   |

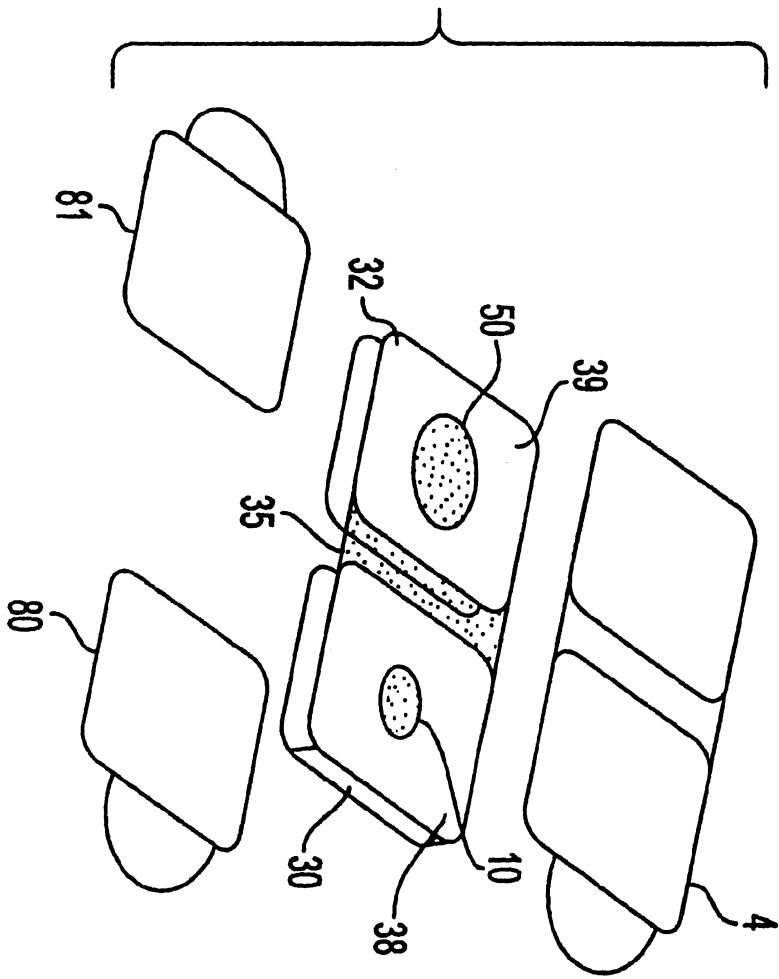


圖 2

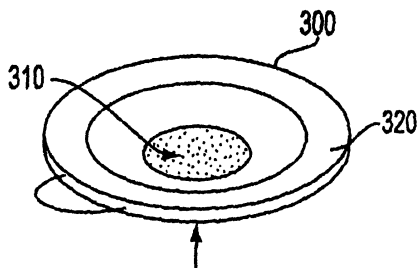


圖 3

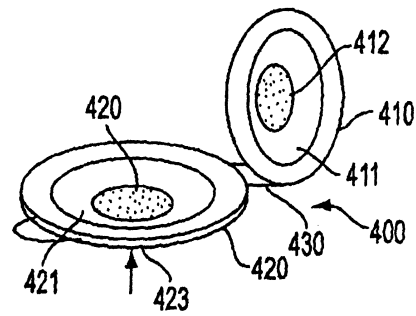


圖 4

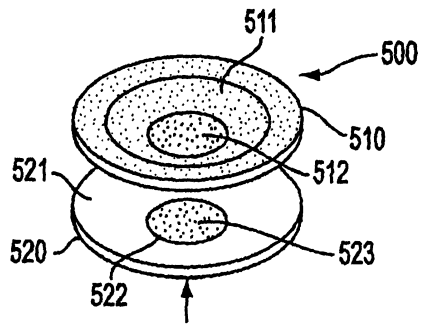


圖 5

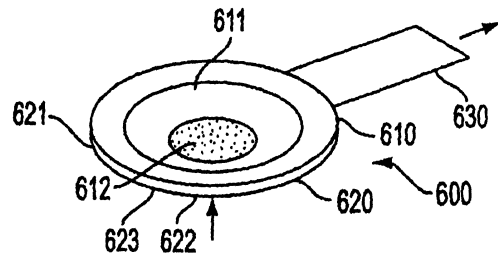


圖 6

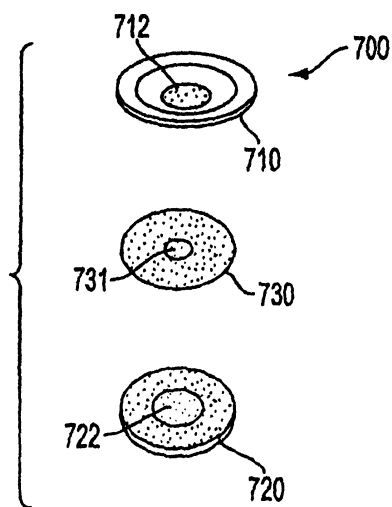


圖 7

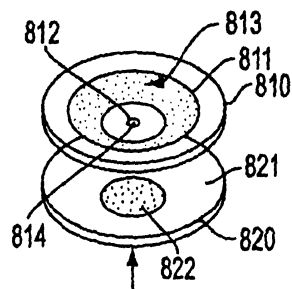
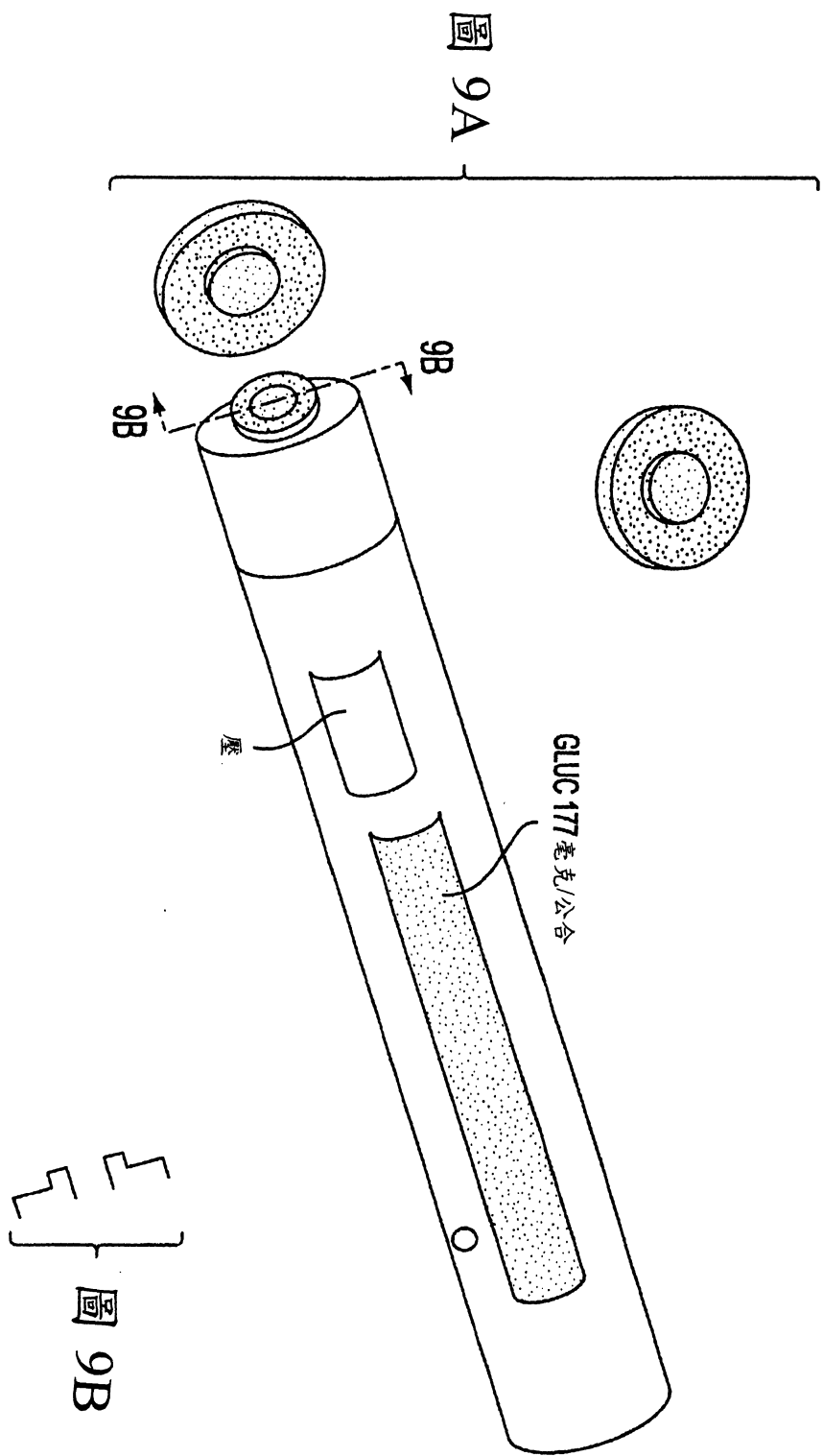


圖 8



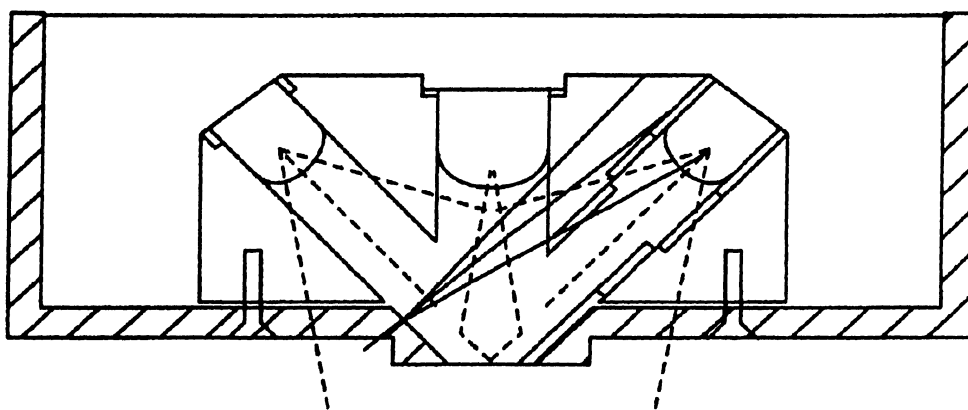


圖 10

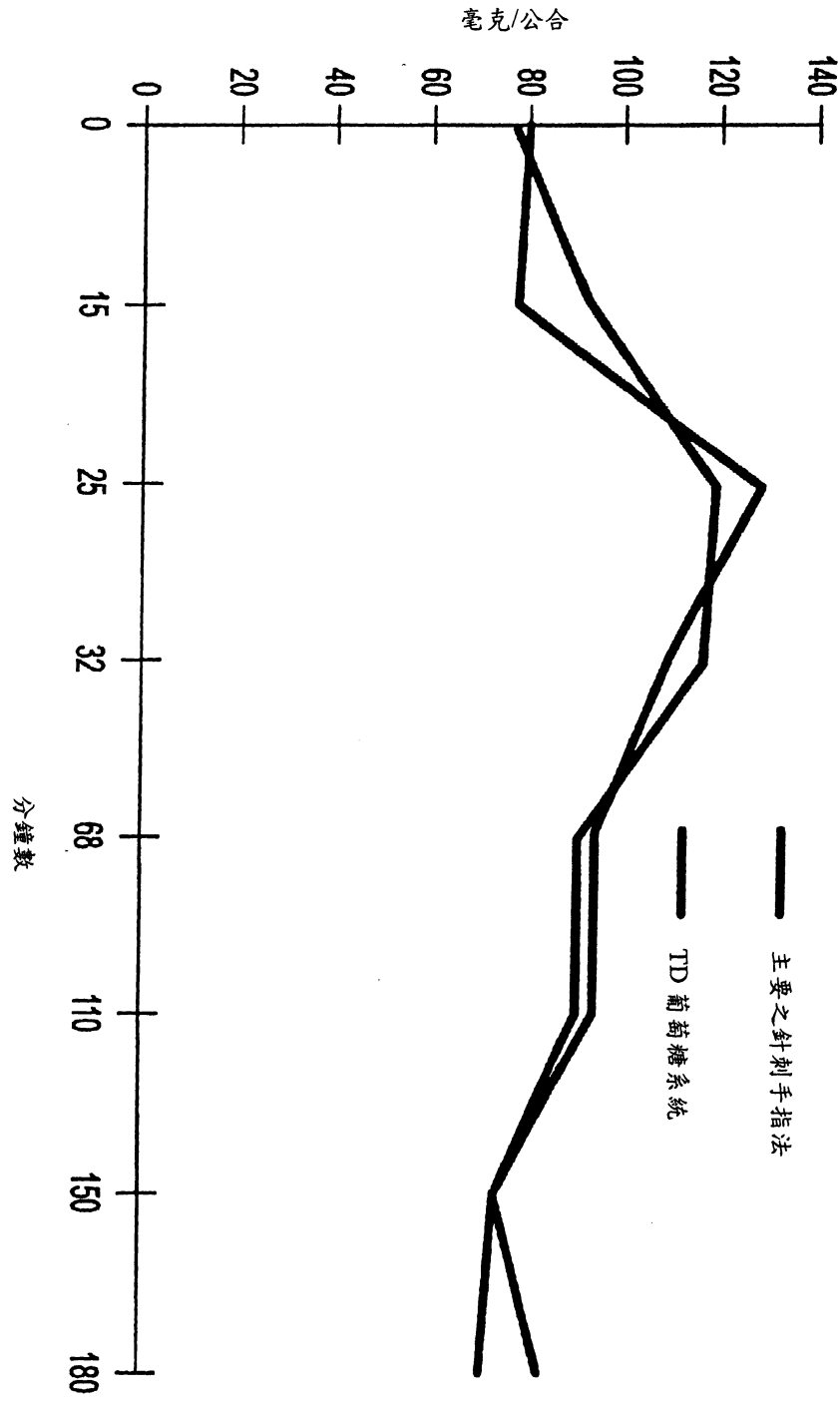


圖 11

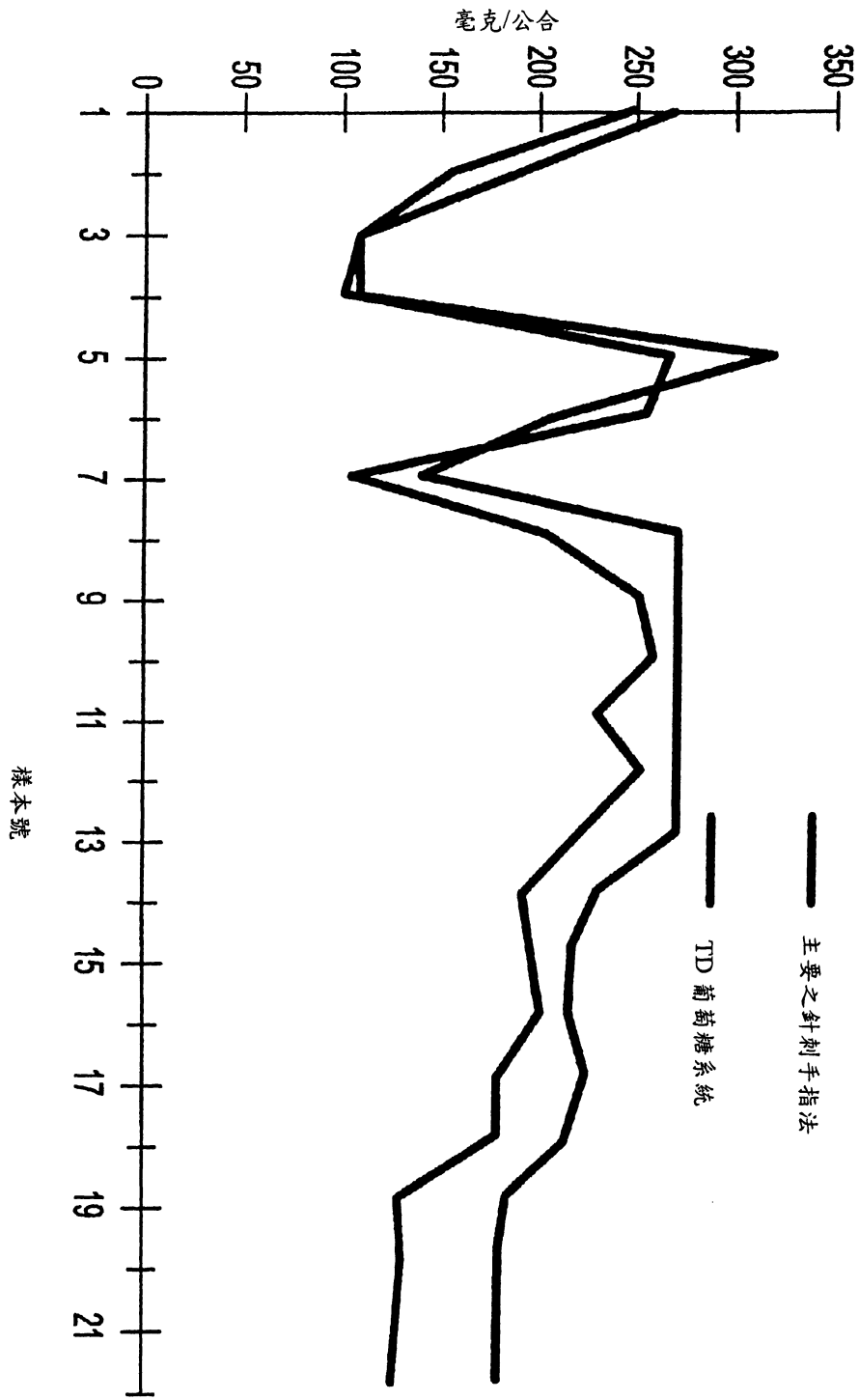


圖 12

相對反射計 2

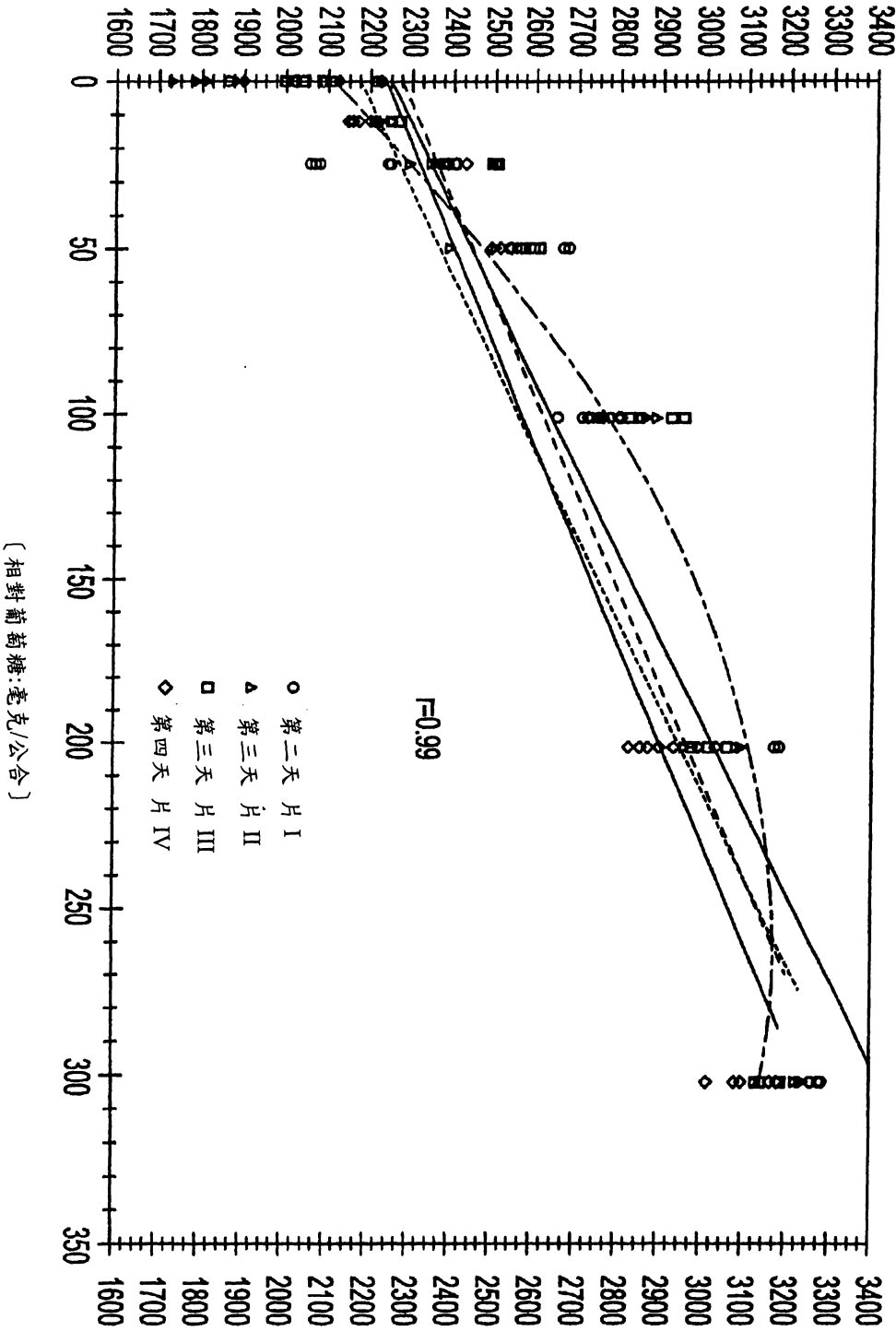


圖 13

[ 相對葡萄糖:毫克/公合 ]

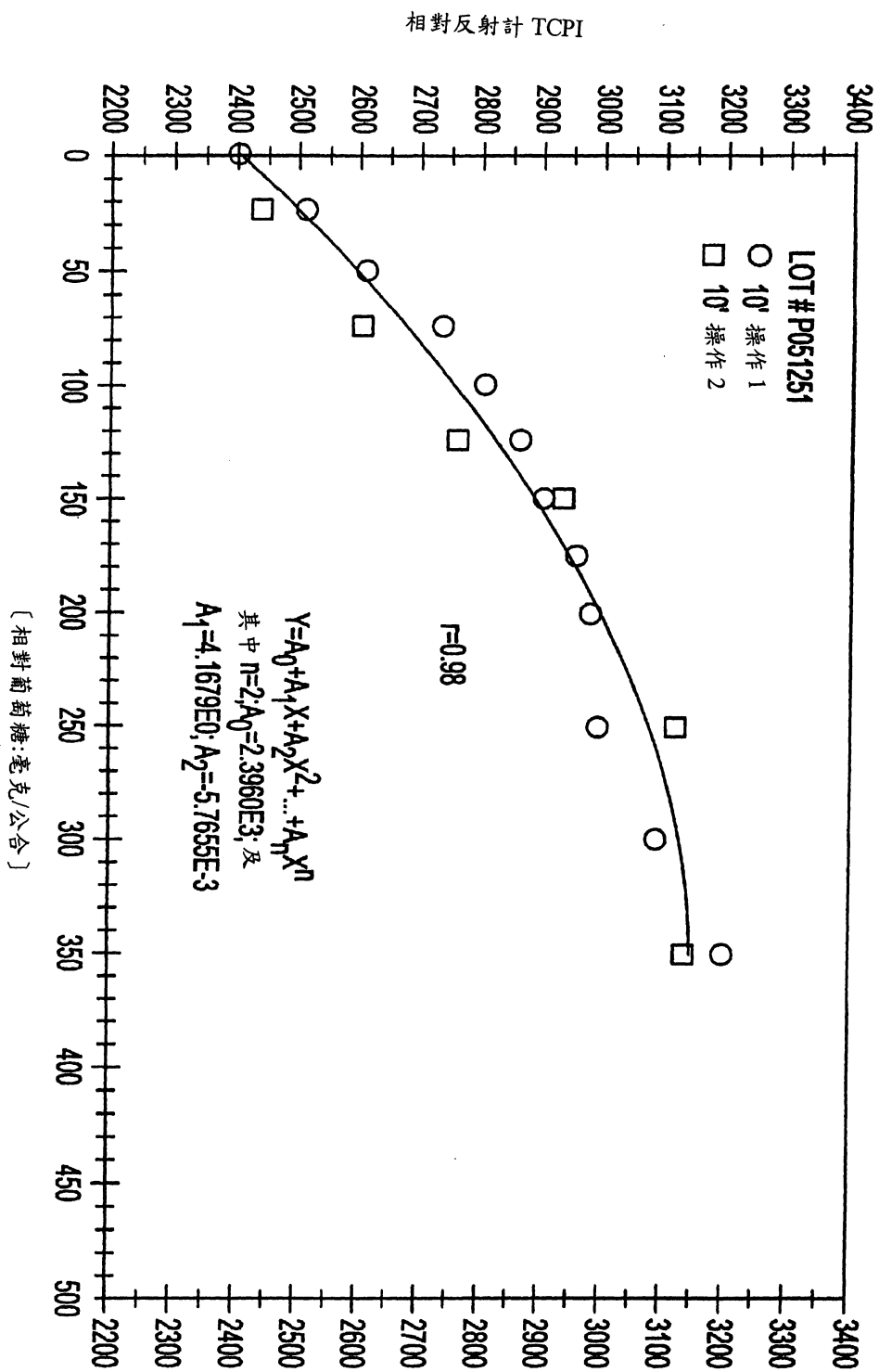


圖 14

| 〔葡萄糖〕毫克/公合 | 反射    |
|------------|-------|
| 0.0        | 2,025 |
| 12.5       | 1,932 |
| 25.0       | 2,387 |
| 50.0       | 2,508 |
| 100.0      | 2,770 |
| 200.0      | 2,928 |
| 300.0      | 3,137 |

各樣品之九次量測平均值

4% c.v

$r=0.99$

圖 15A

| 餐後時間<br>(分鐘) | 血液葡萄糖<br>標準方法 | 計算之非入侵性<br>葡萄糖測試套組* | 反射#<br>非入侵性測試 |
|--------------|---------------|---------------------|---------------|
| 0            | 78            | 80                  | 2,559         |
| 15           | 94            | 78                  | 2,544         |
| 25           | 120           | 130                 | 2,680         |
| 32           | 117           | 110                 | 2,599         |
| 68           | 92            | 95                  | 2,547         |
| 11           | 92            | 95                  | 2,546         |
| 150          | 76            | 75                  | 2,434         |
| 180          | 73            | 85                  | 2,520         |

每時間點之二次量測平均值

男性 53 歲空腹 12 小時後

服用 100 克 D-葡萄糖

\* $r=0.94$

圖 15B

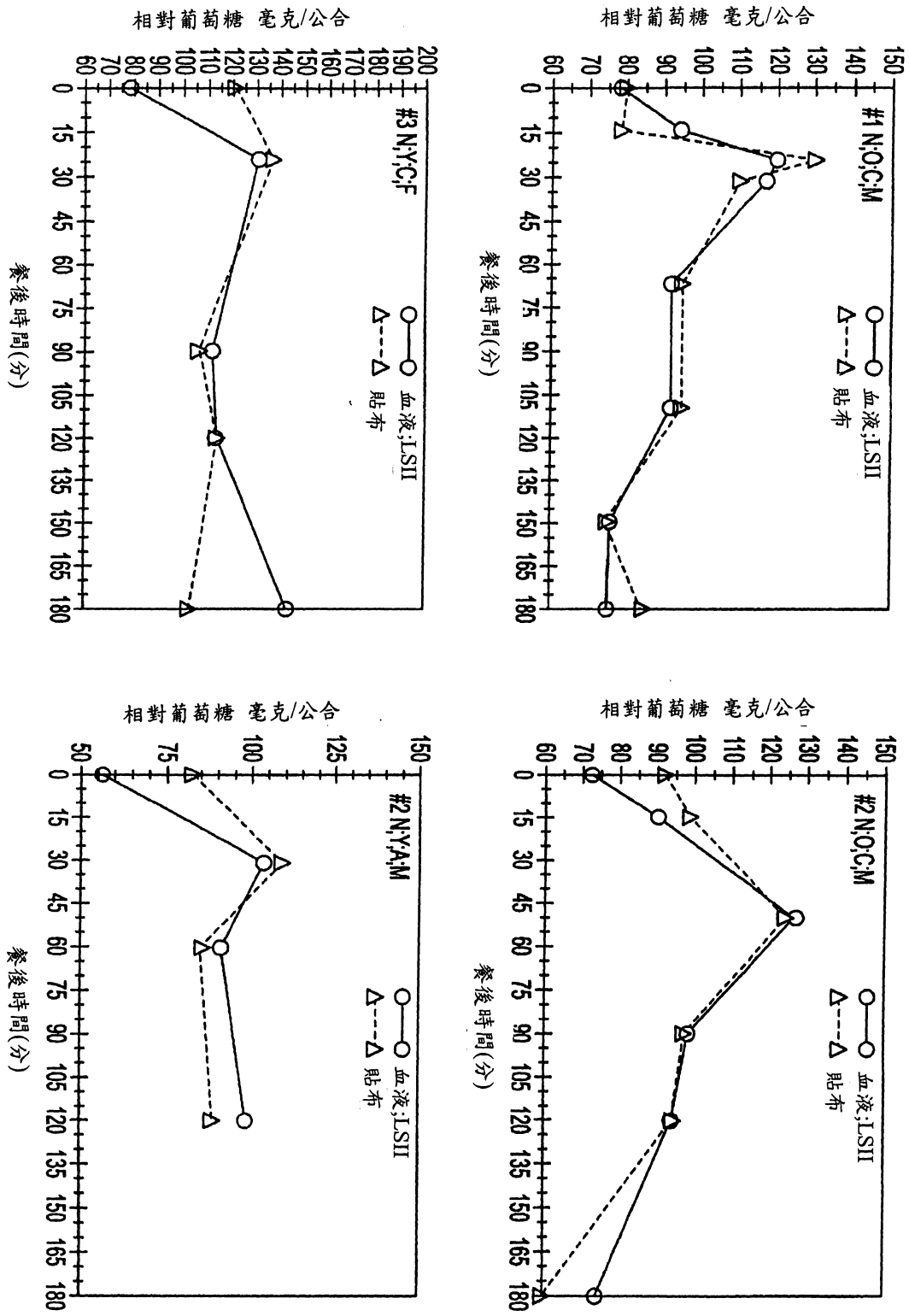


圖 16

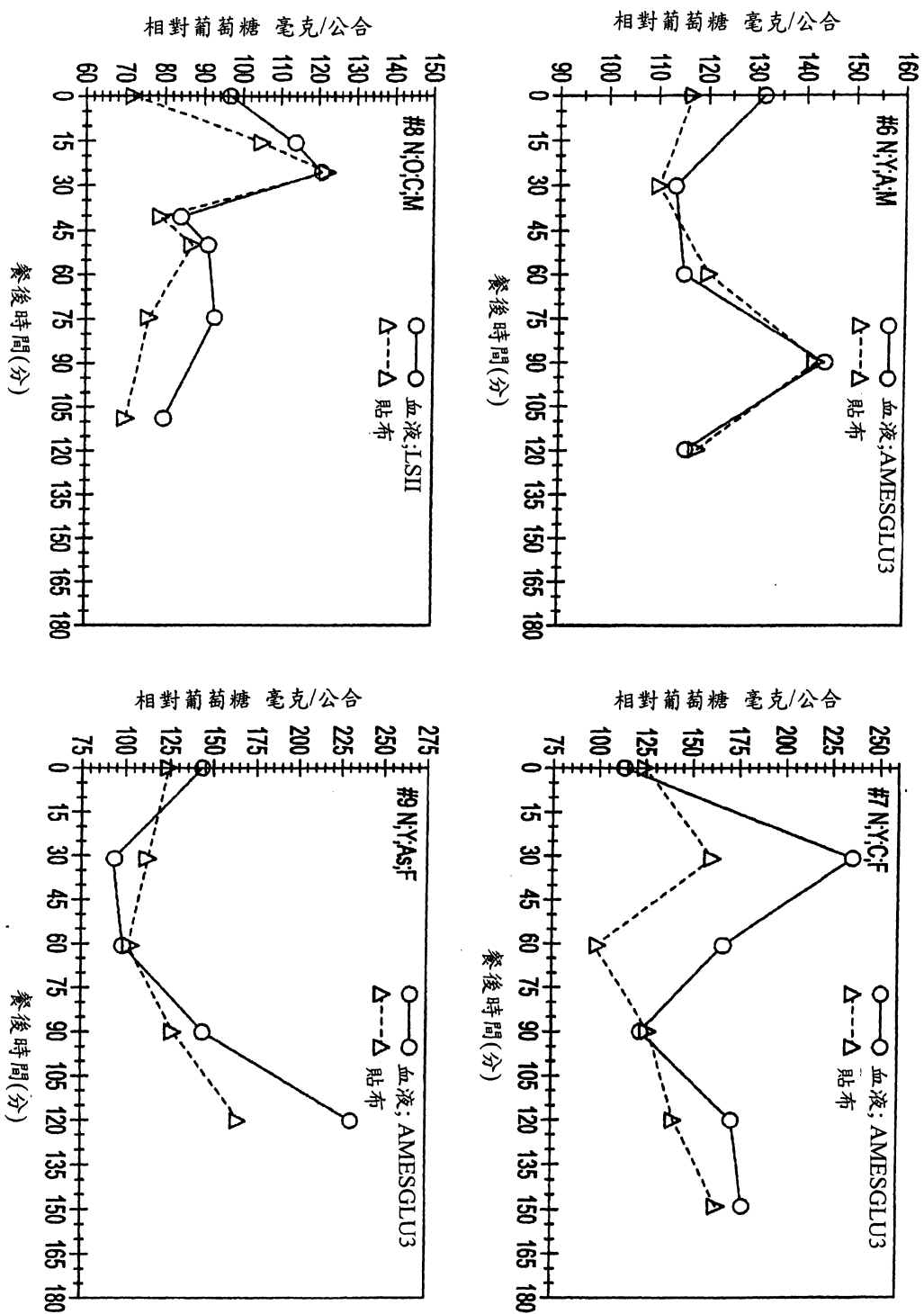


圖 17

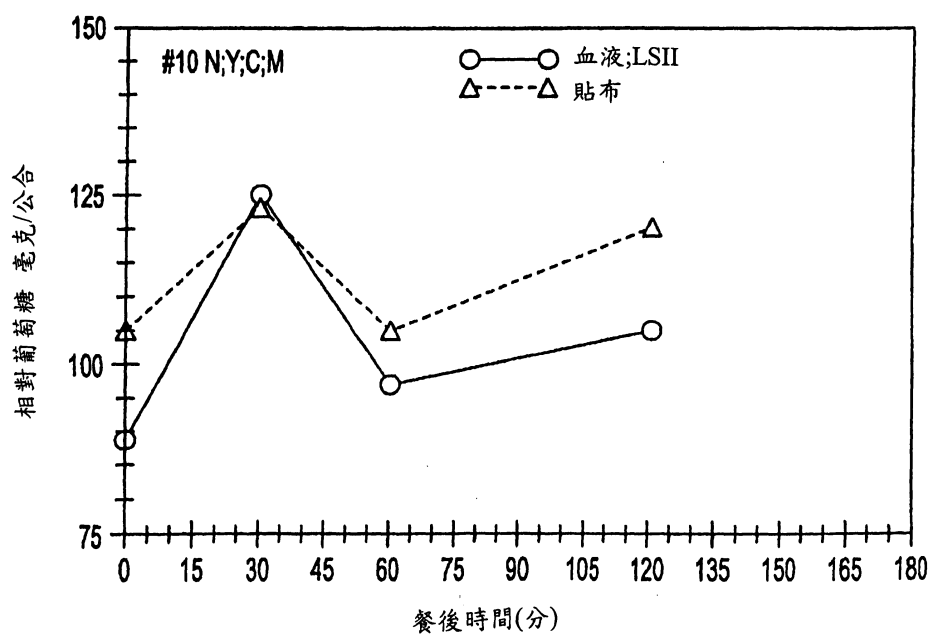
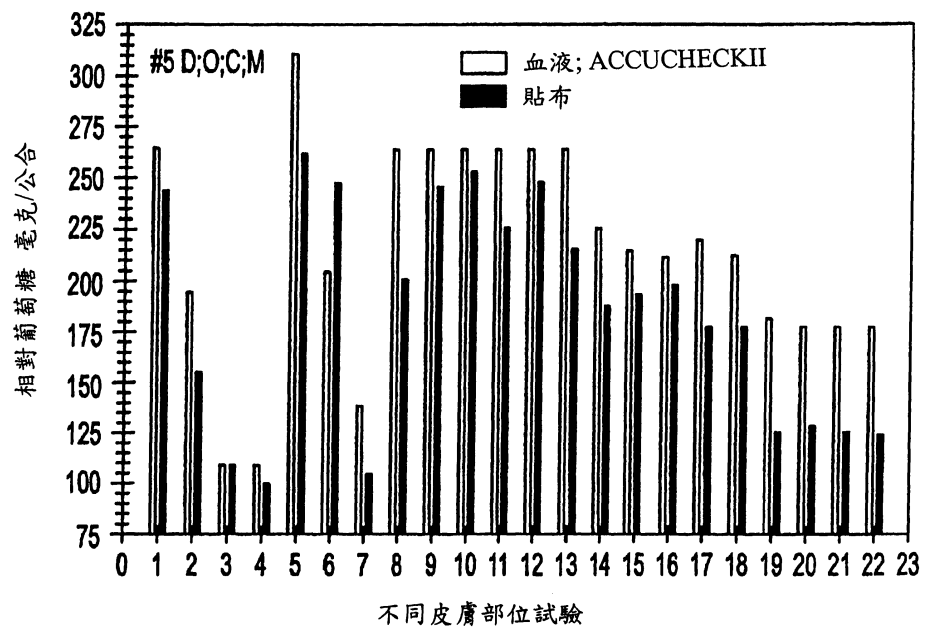


圖 18

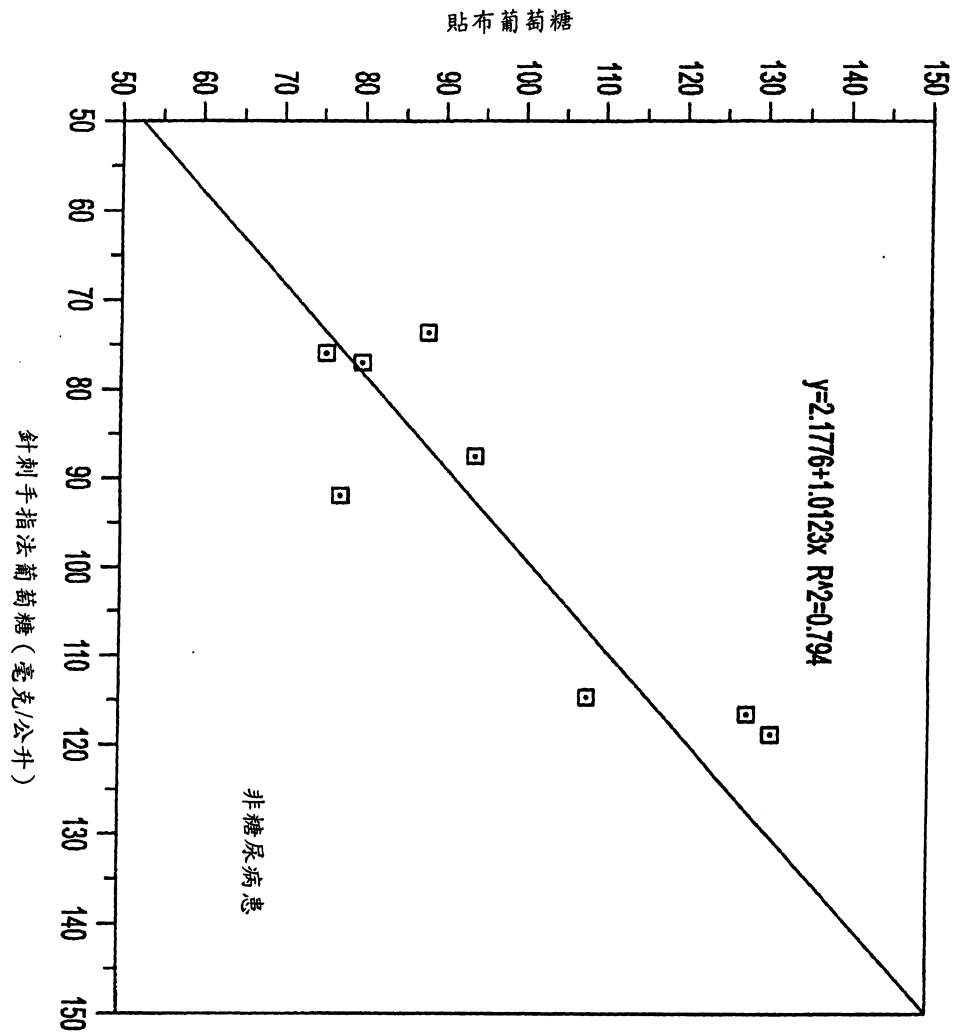


圖 19

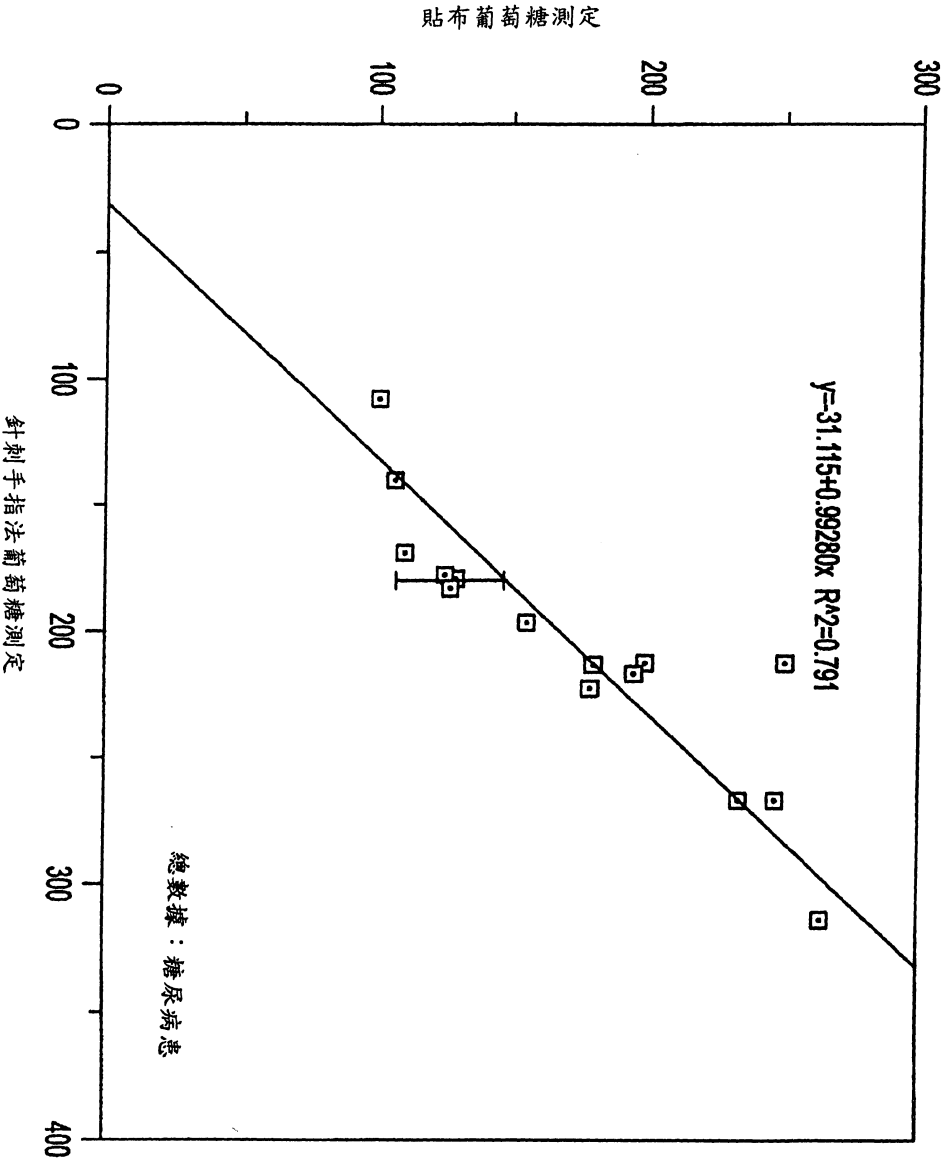


圖 20

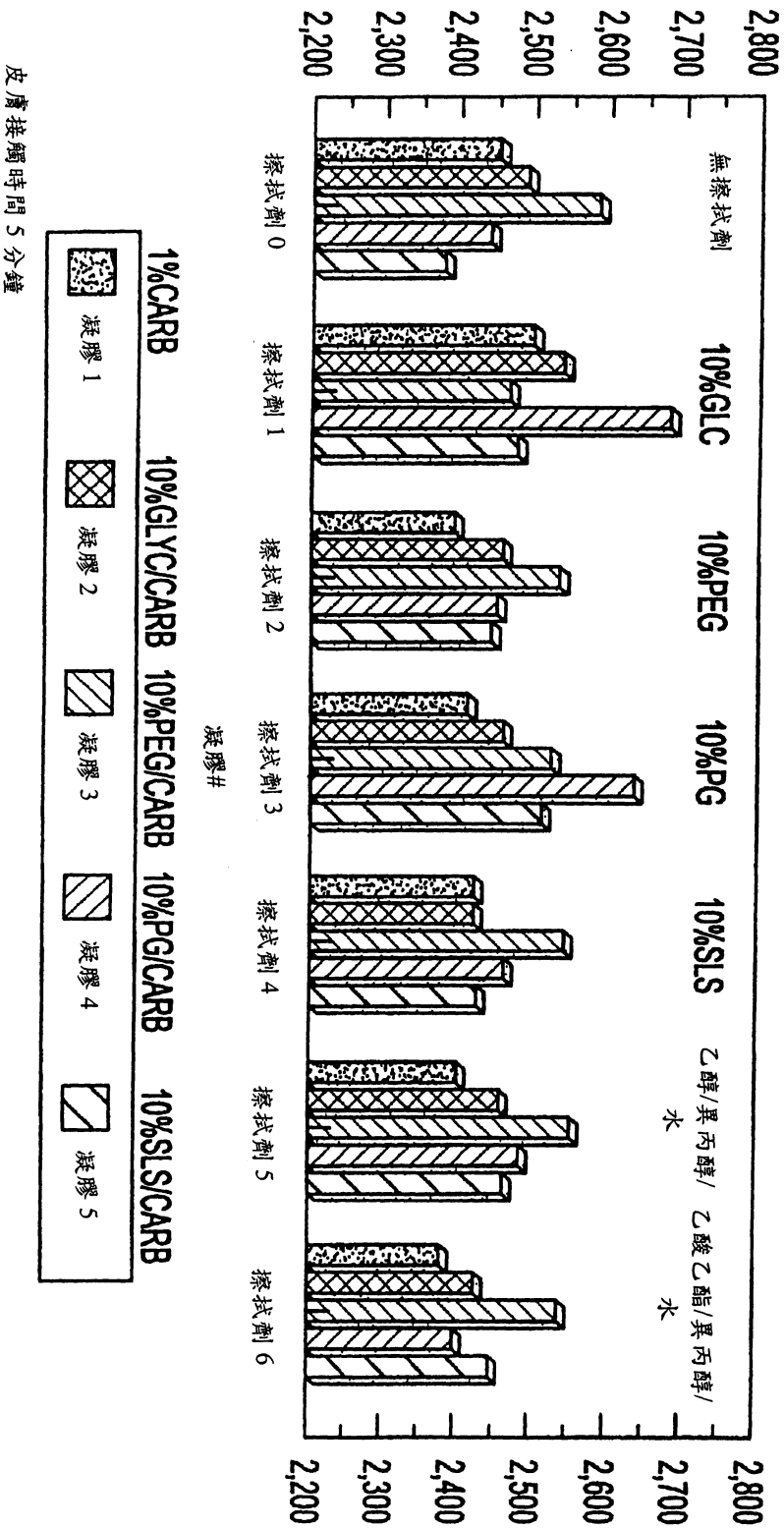


圖 21

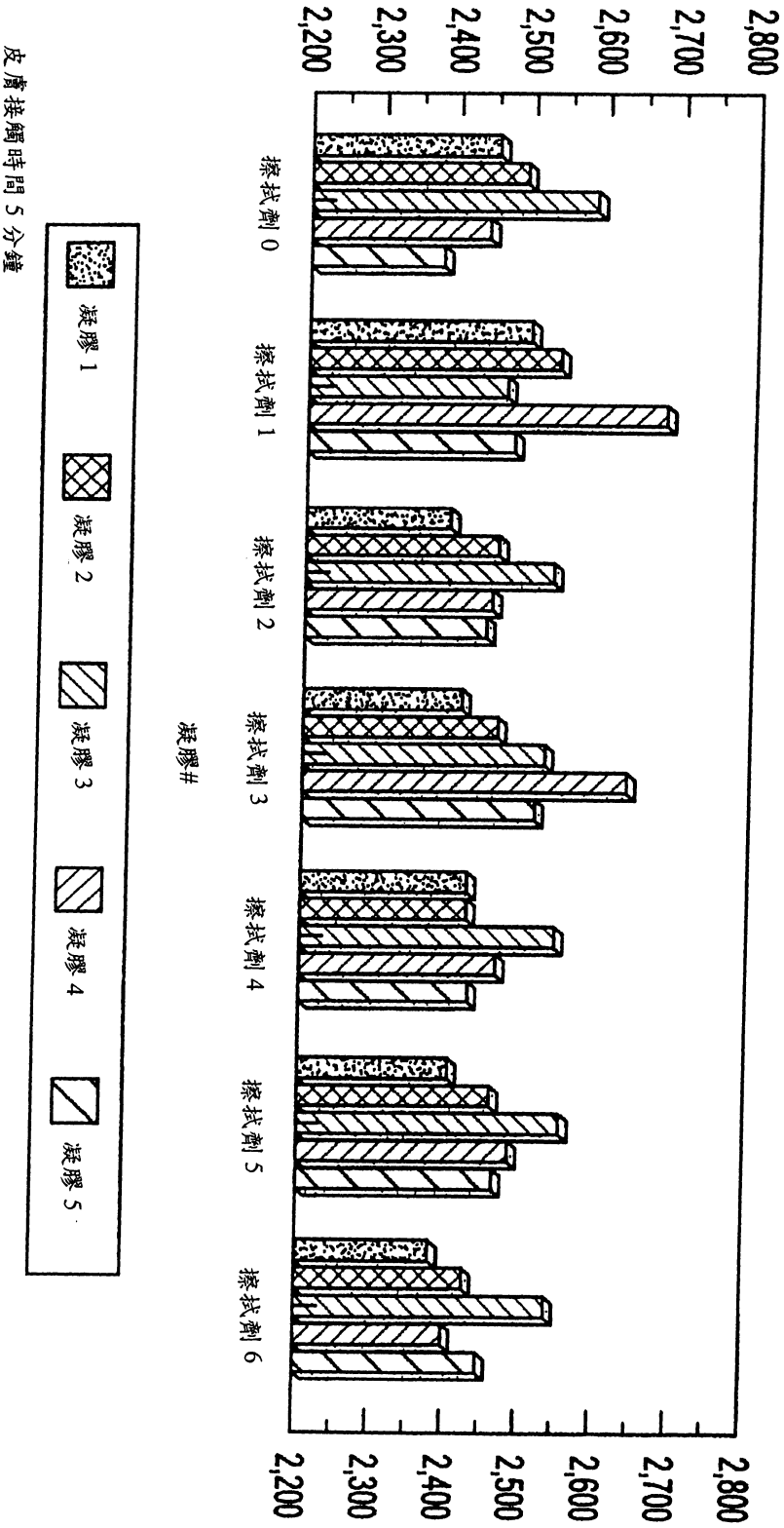


圖 22

皮膚接觸時間 5 分鐘

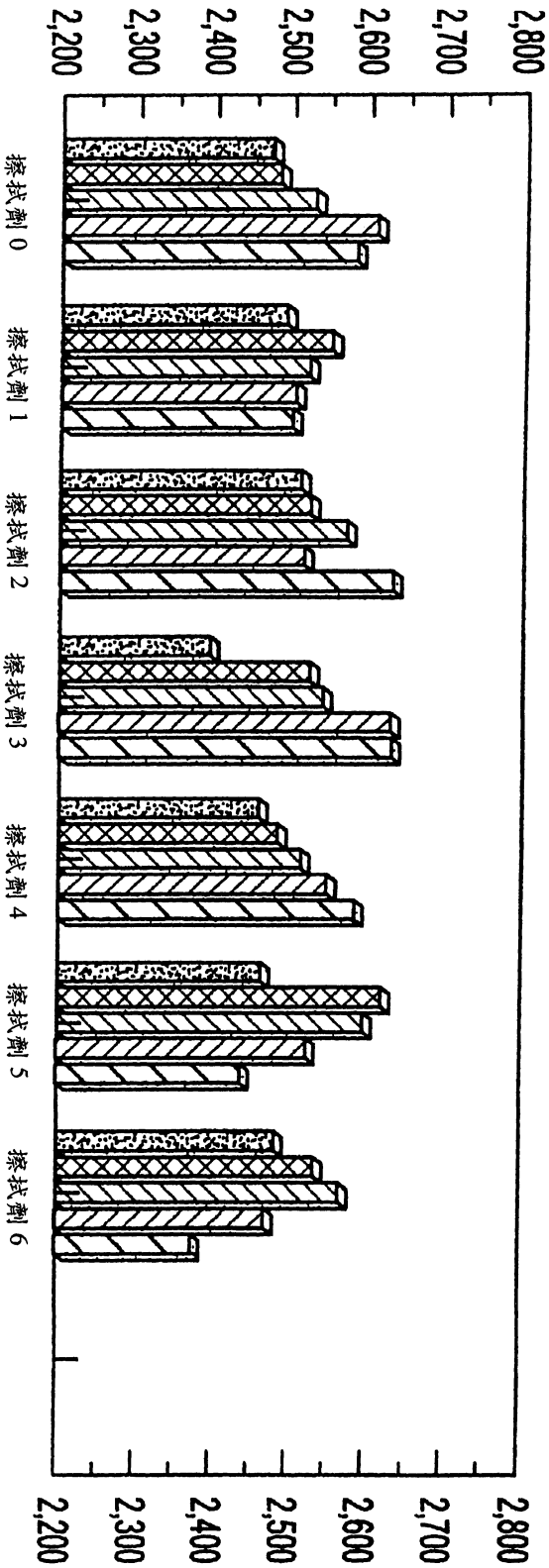
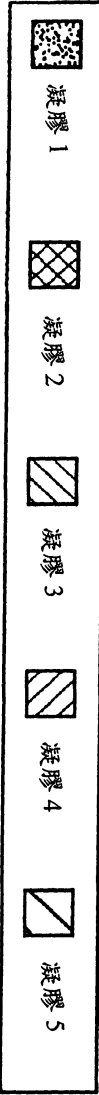


圖 23

皮膚接觸時間 5 分鐘

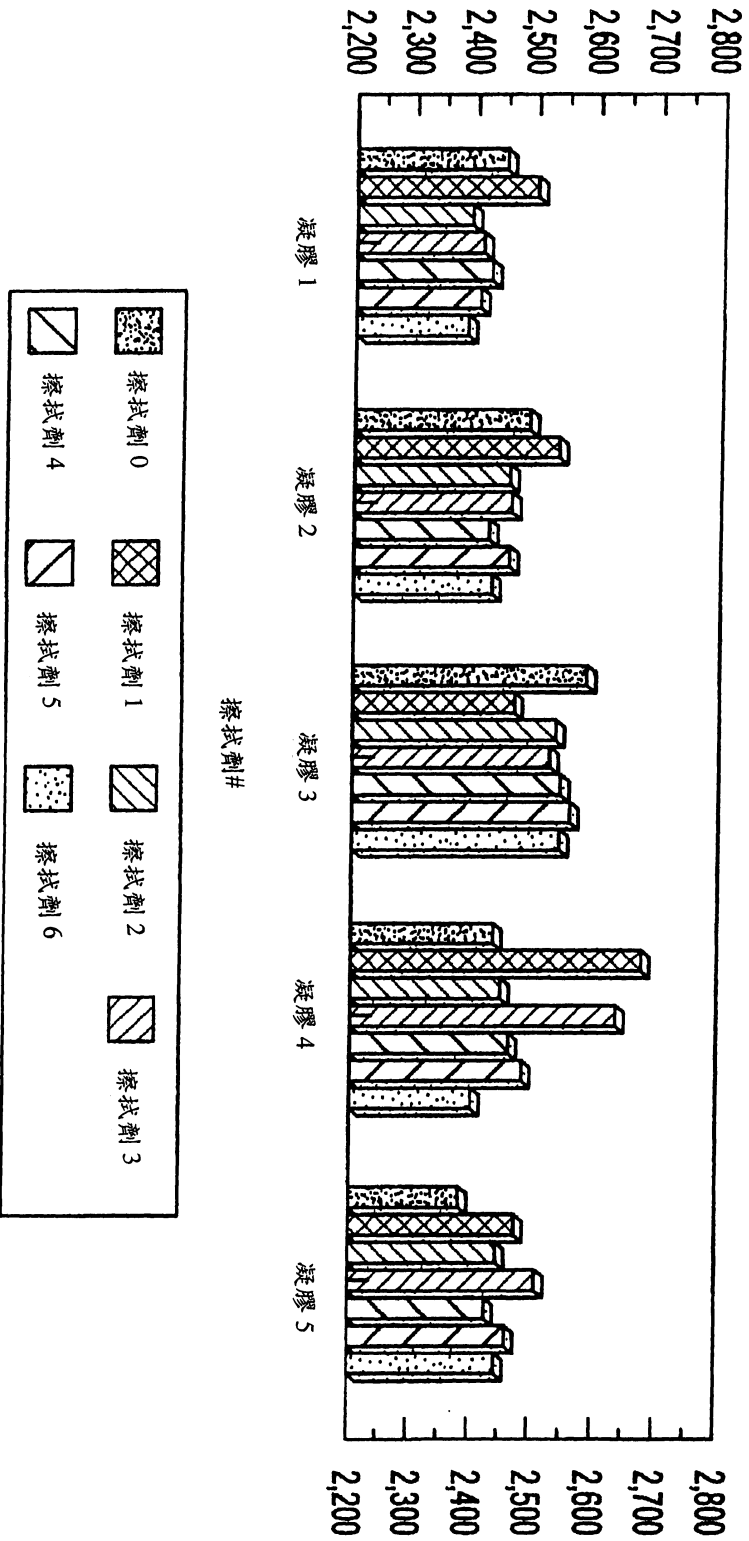


圖 24

皮膚接觸時間 5 分鐘

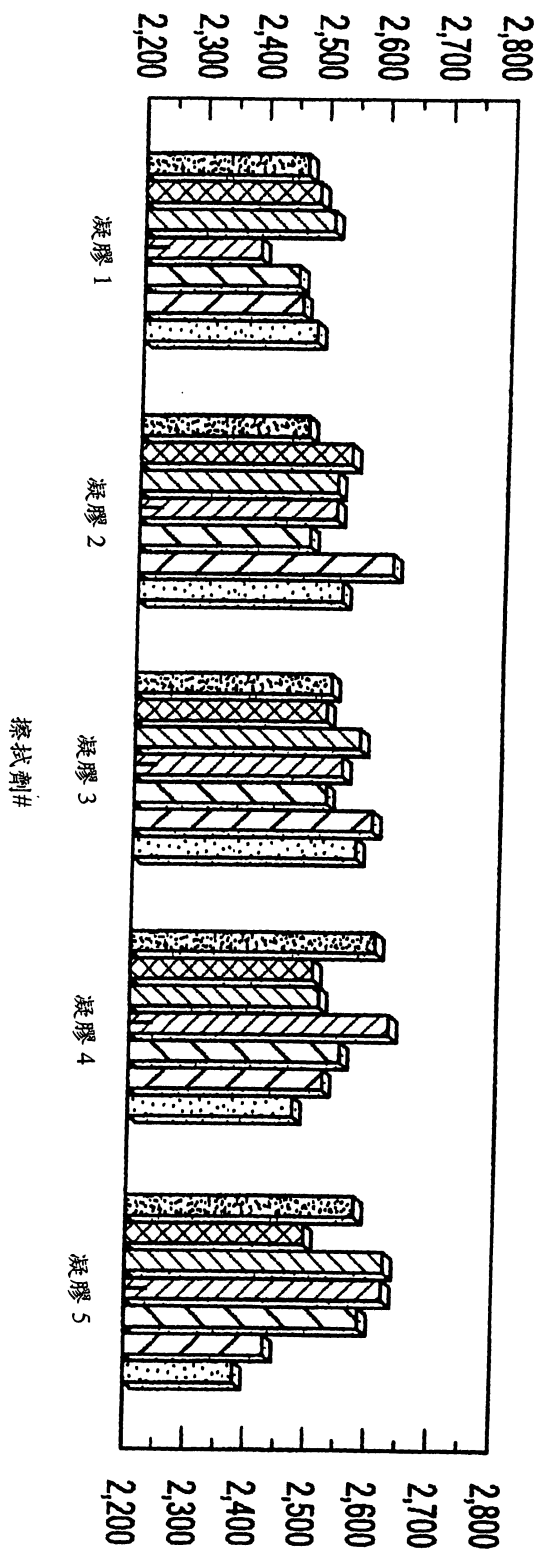


圖 25

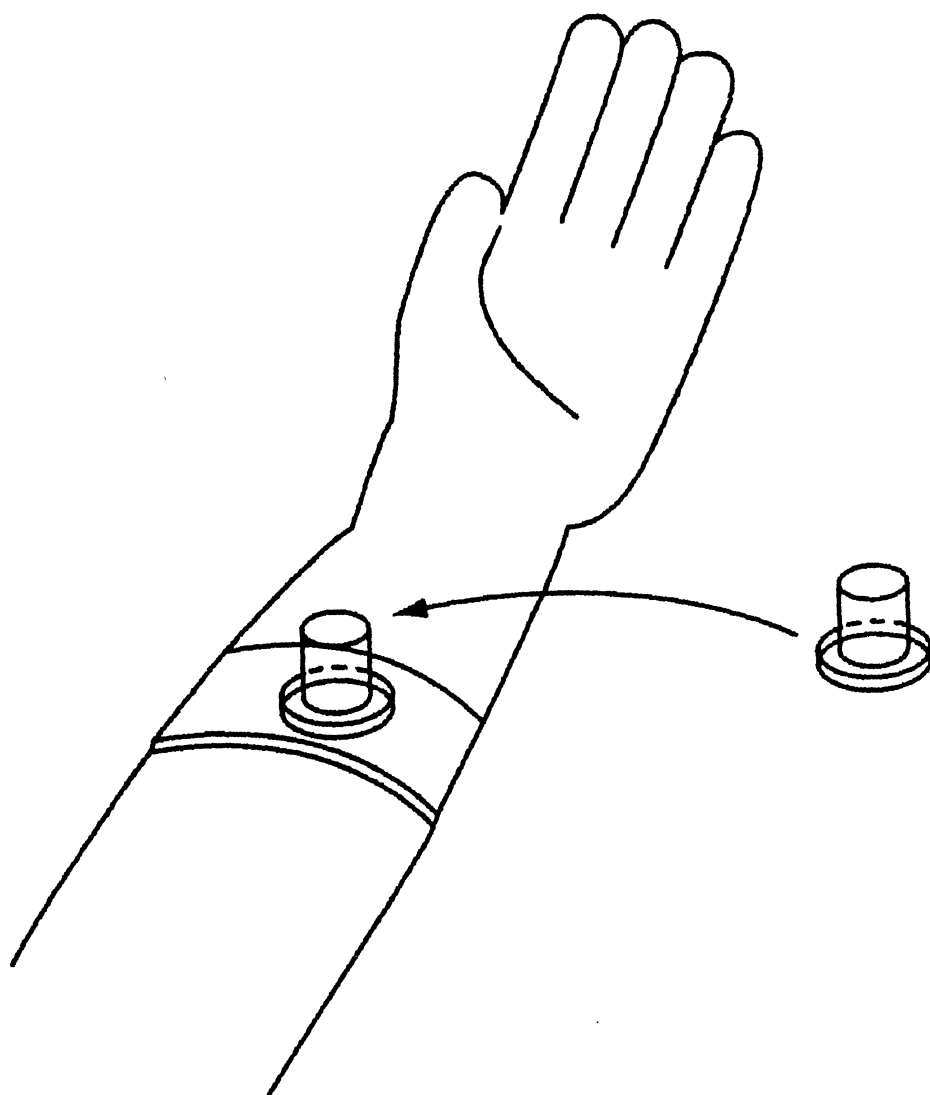


圖 26

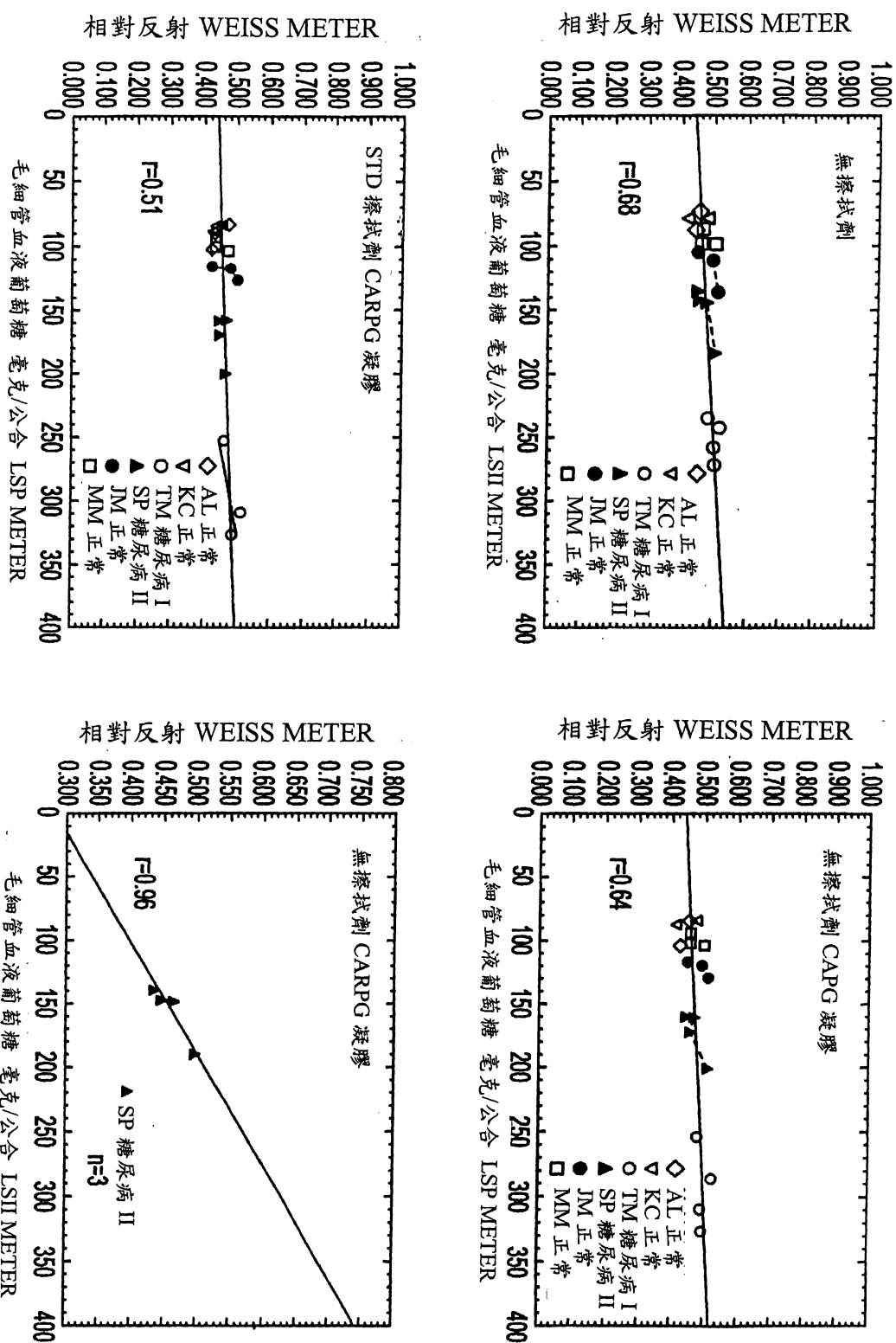


圖 27

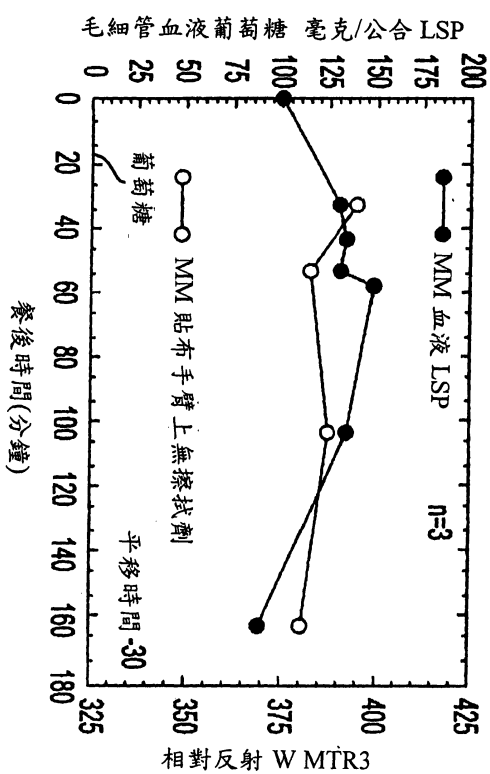
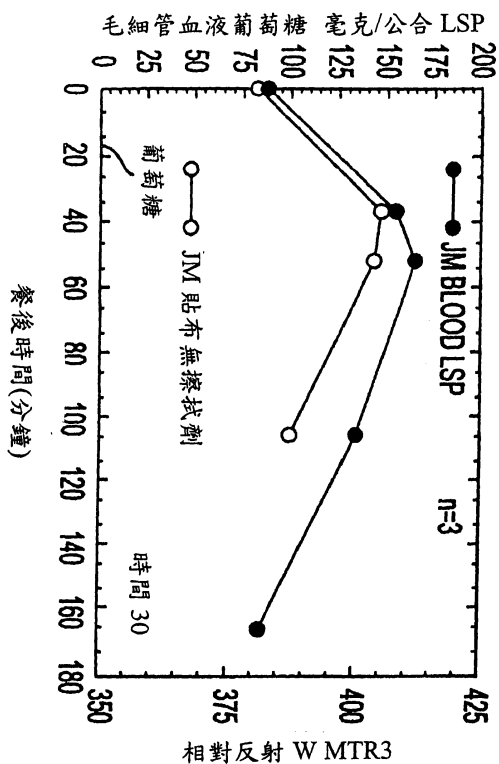
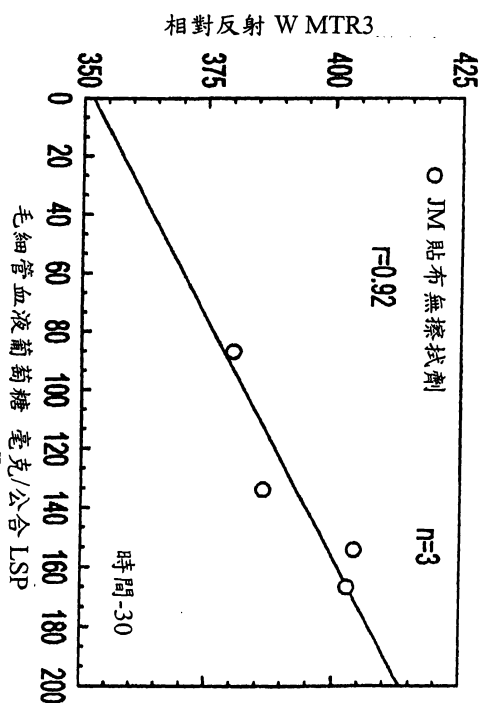
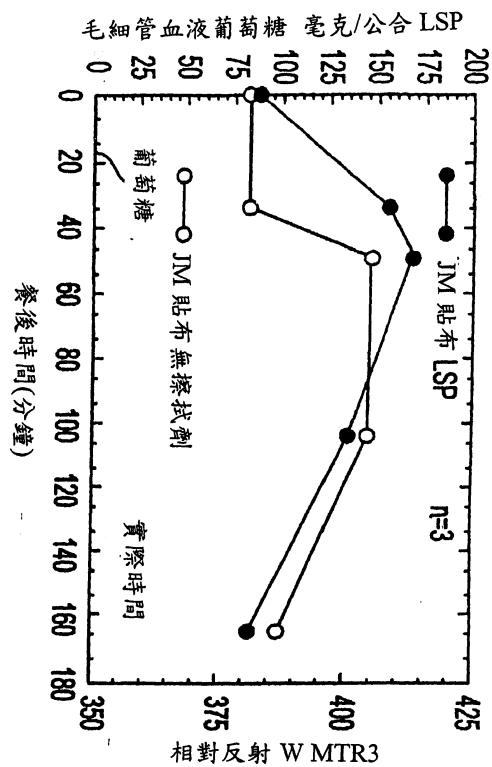


圖 28

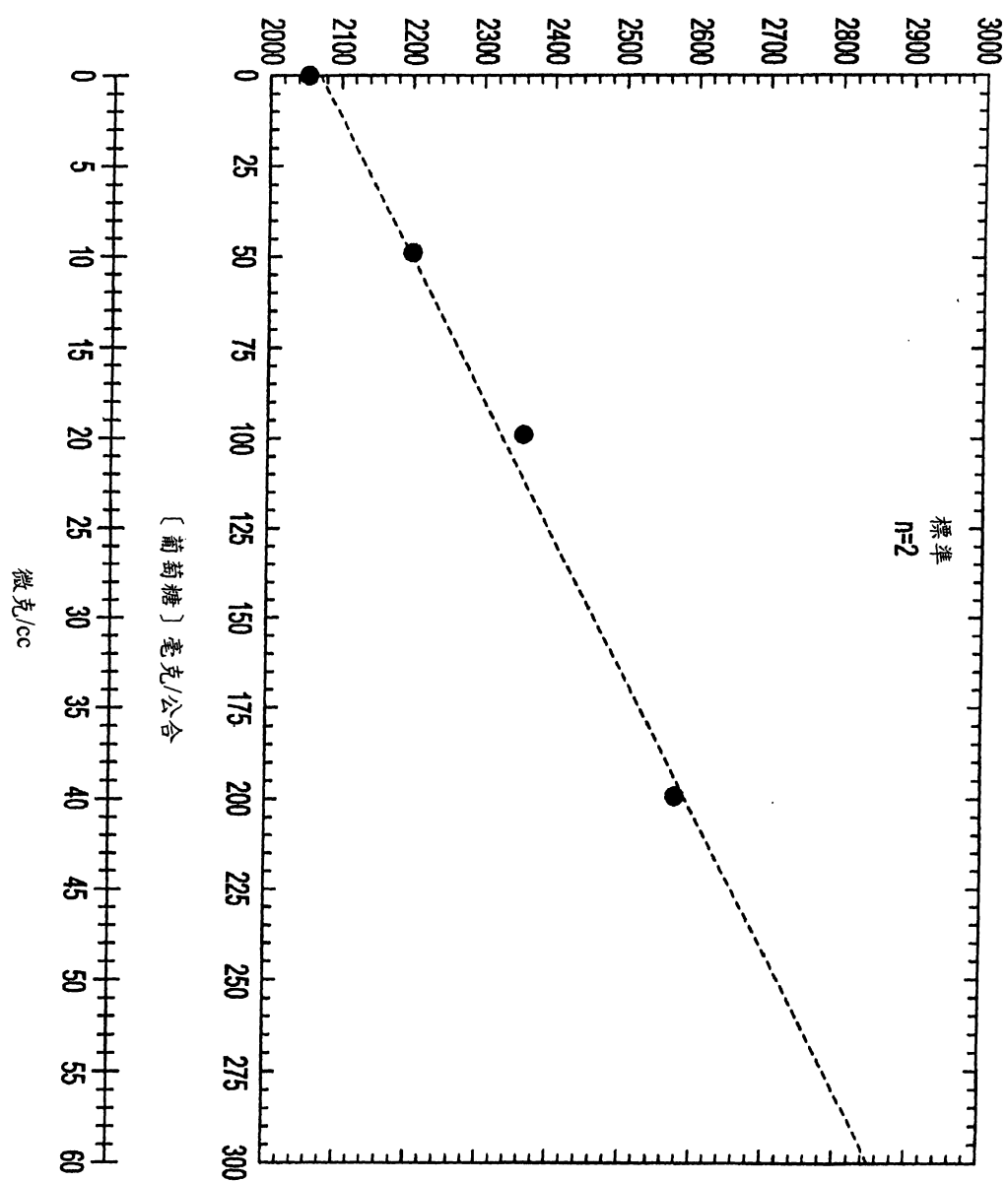


圖 29

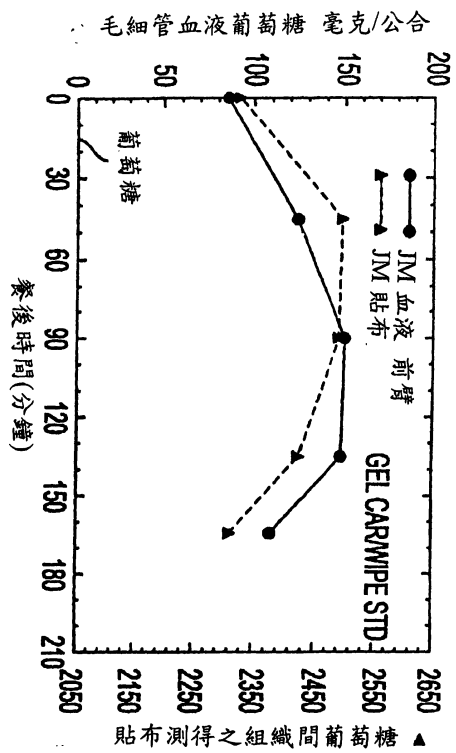


圖 30

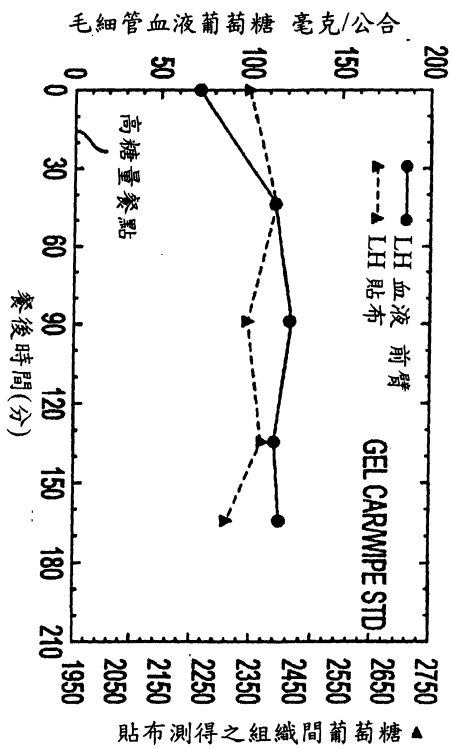


圖 31

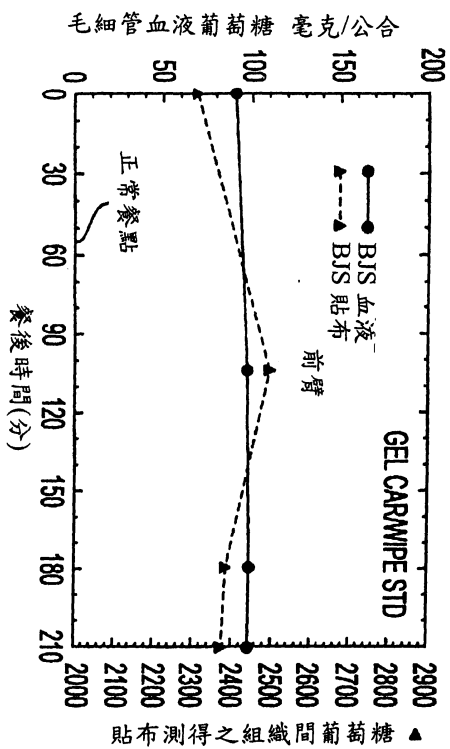


圖 32

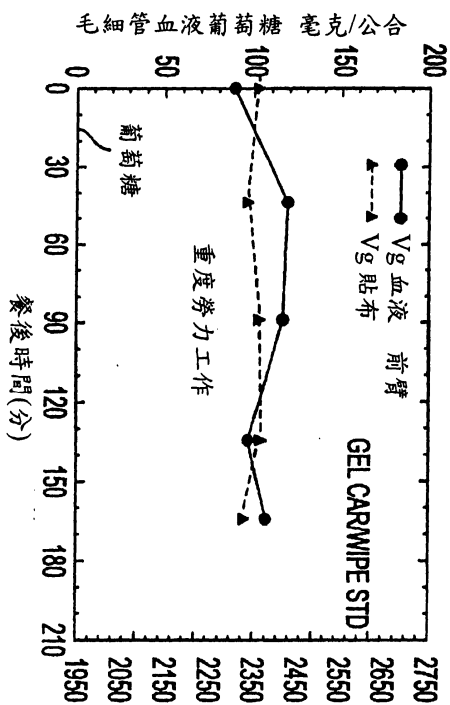


圖 33

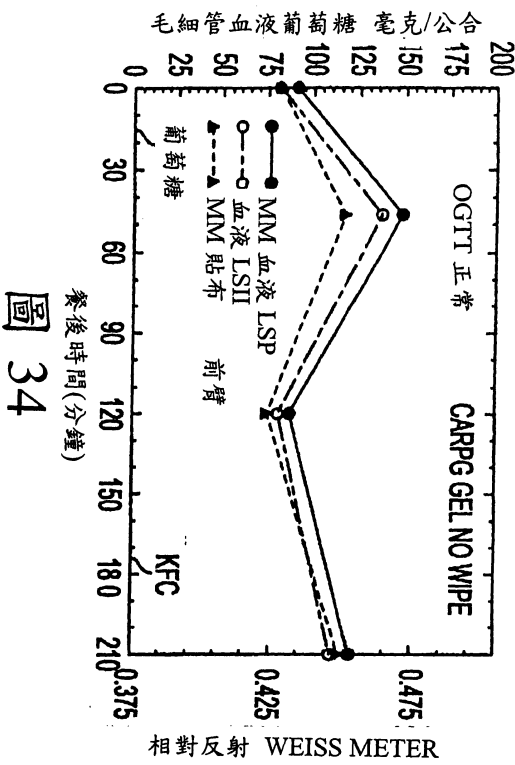


圖 34

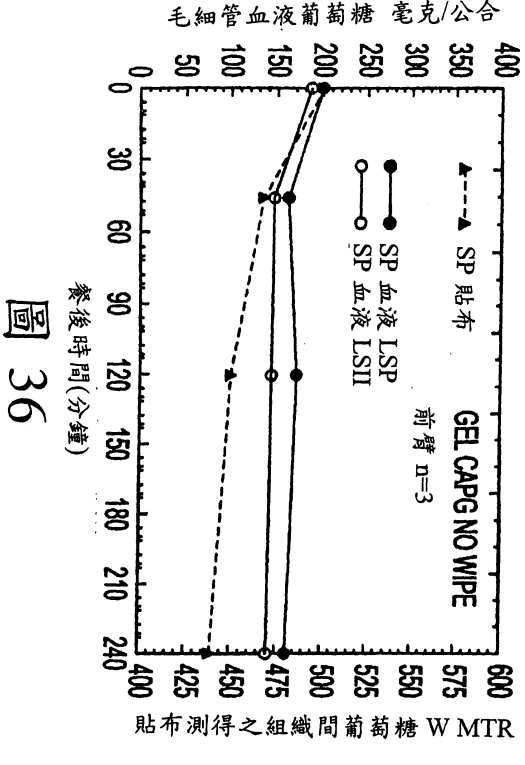


圖 36

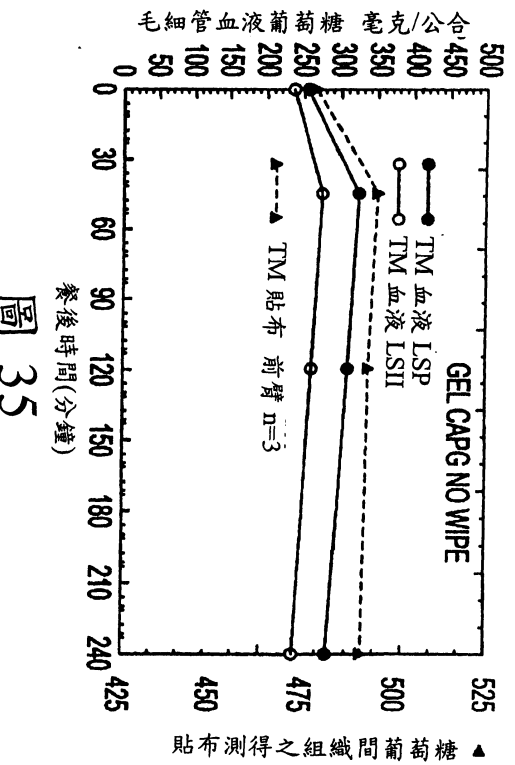


圖 35

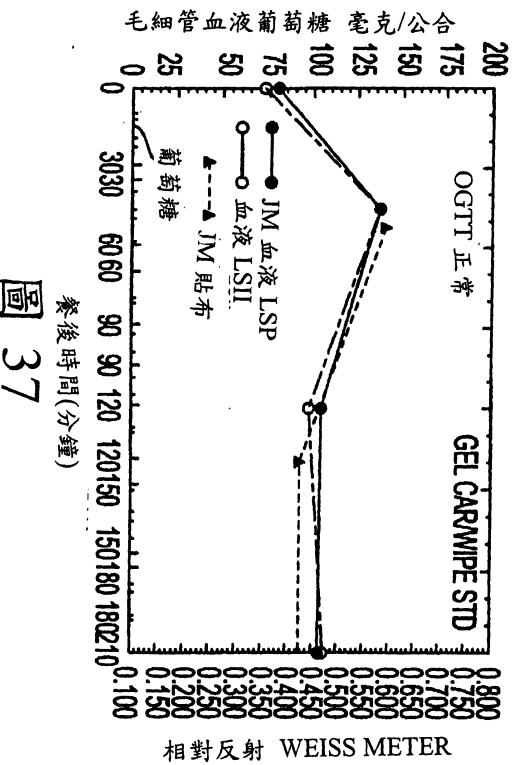


圖 37

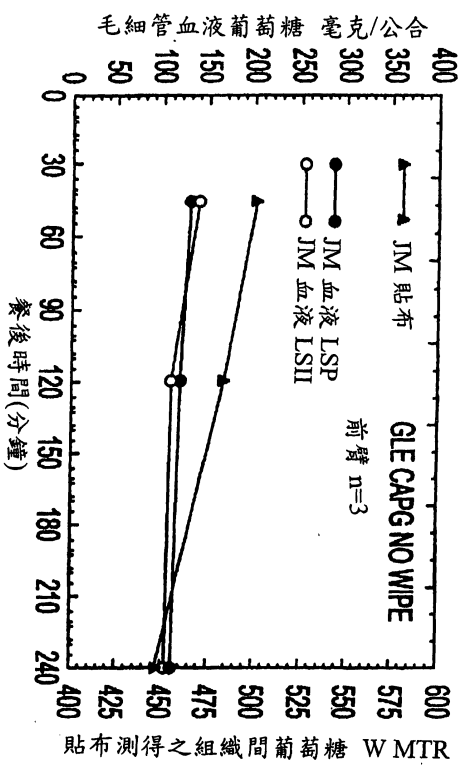


圖 38

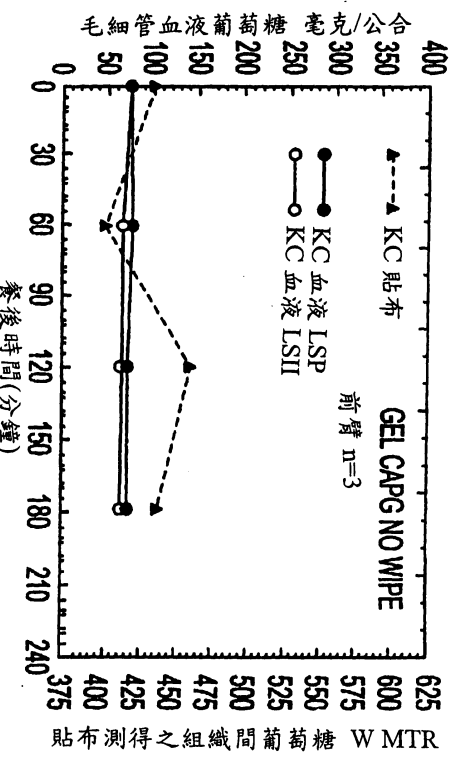


圖 39

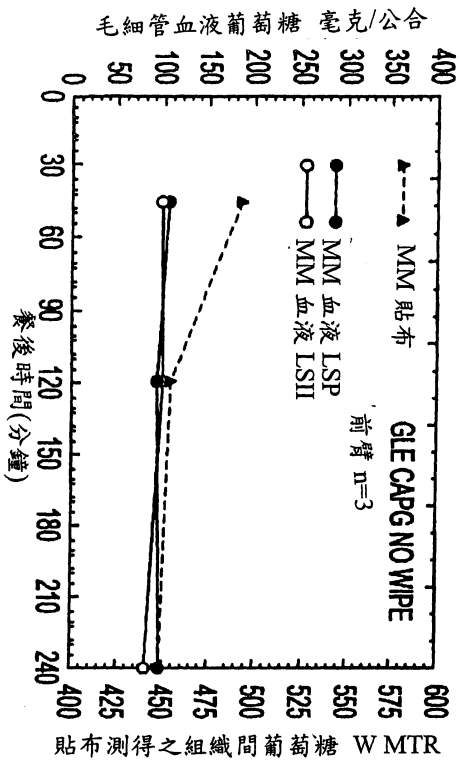


圖 40

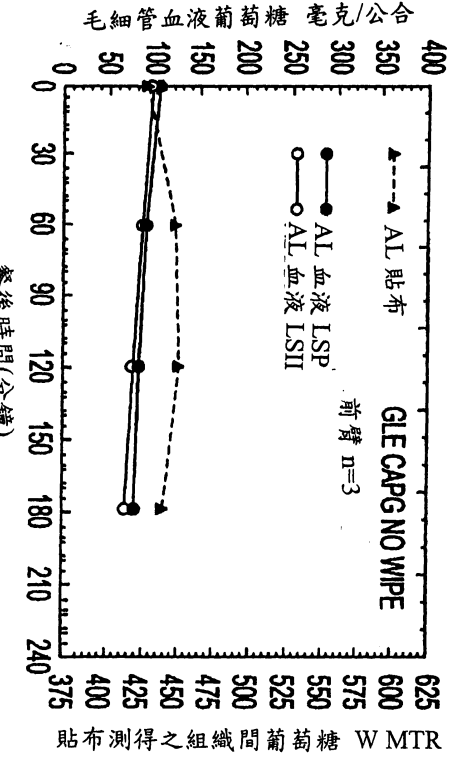


圖 41

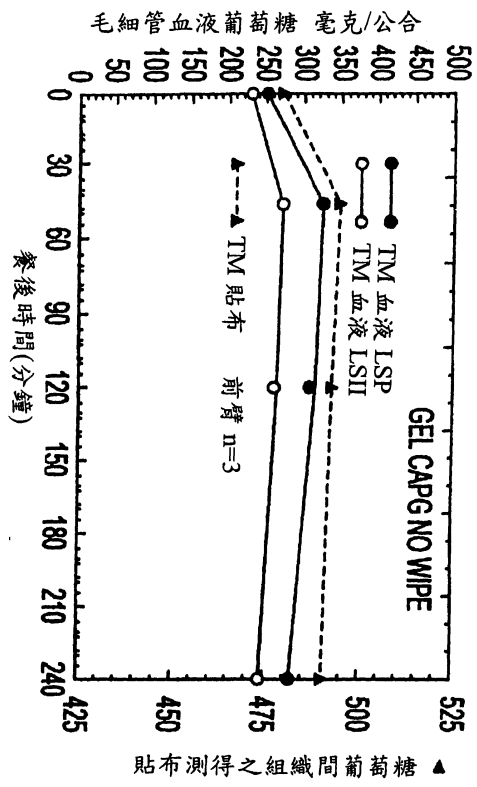


圖 42

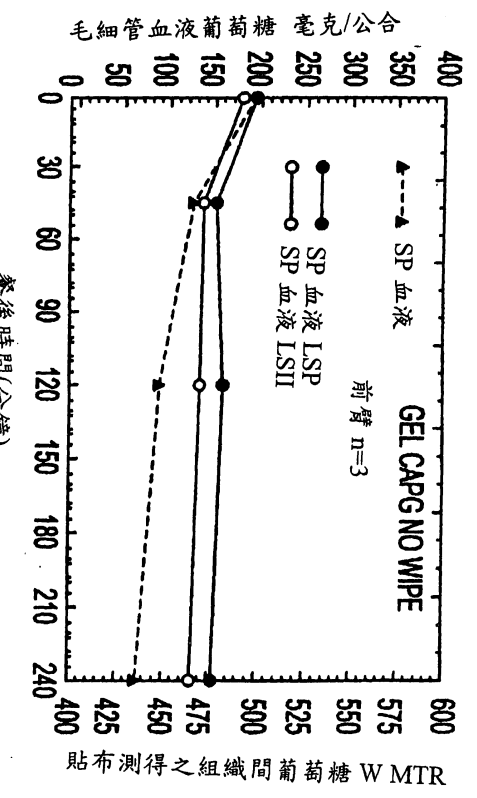


圖 43

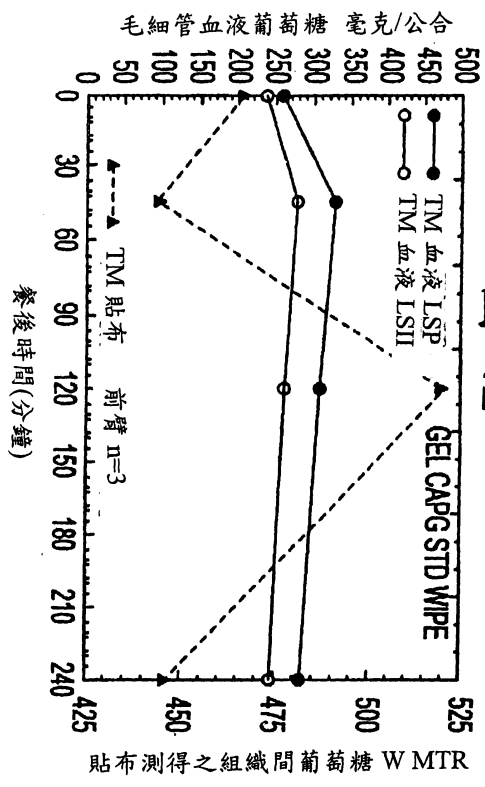


圖 44

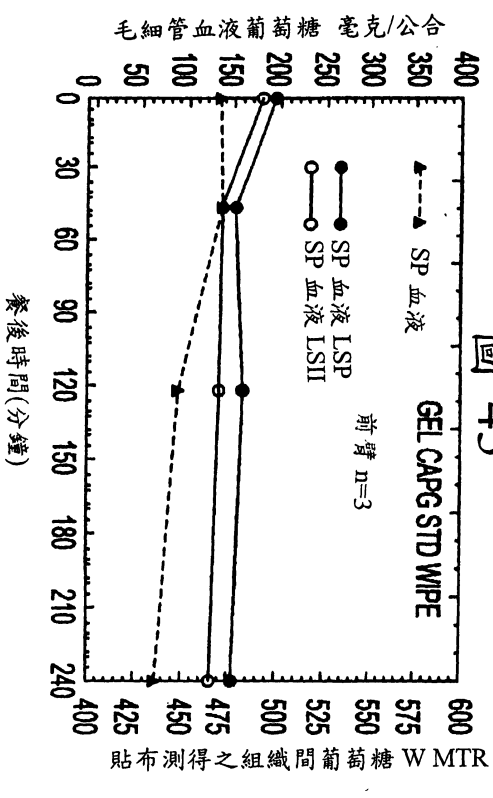
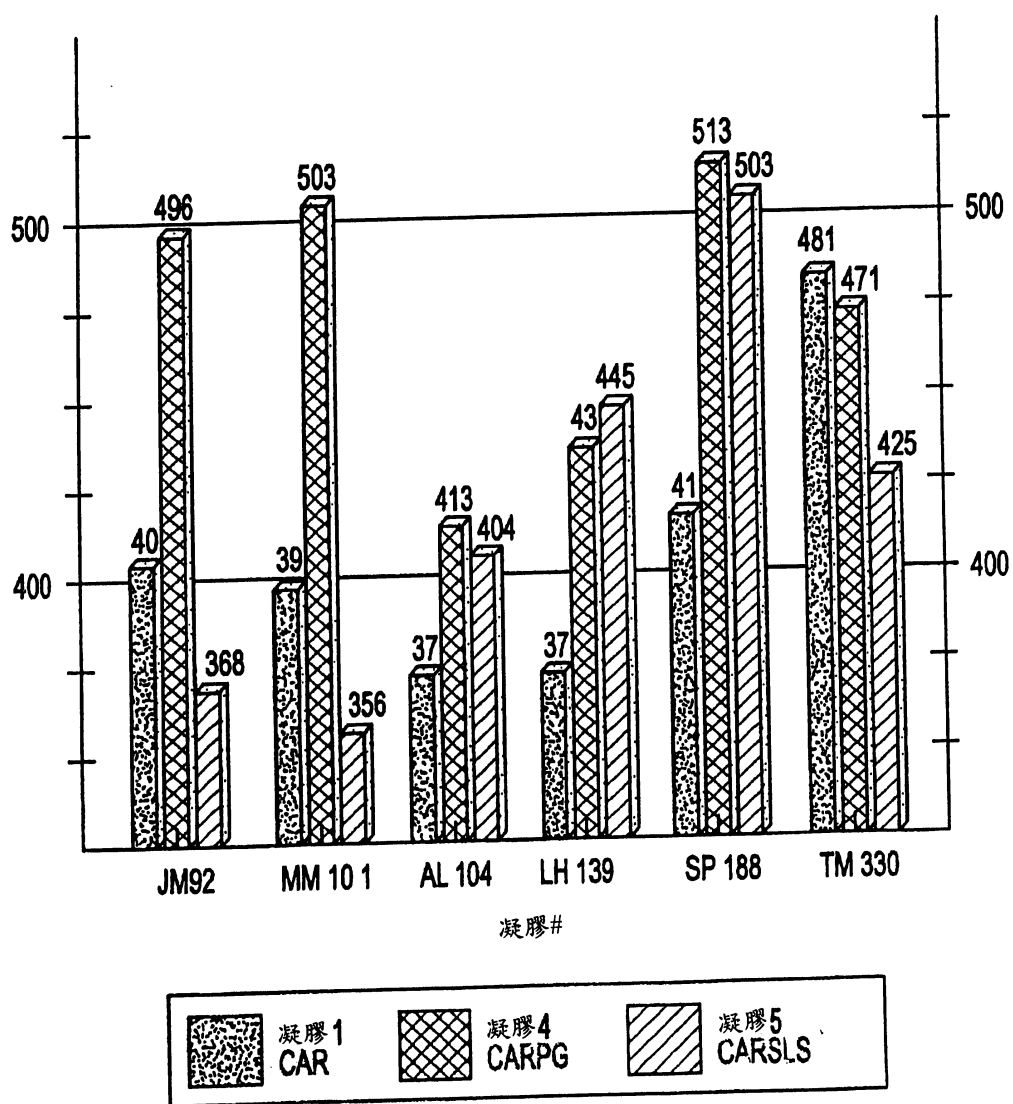


圖 45



皮膚接觸時間 5 分鐘

圖 46

圖式簡單說明



## 六、申請專利範圍

1. 一種用於偵測自受體皮膚或皮膚底下取得之分析物的非侵入性經皮系統，該非侵入性經皮系統包括：

一可與該分析物彼此產生作用的乾化學成份，該乾化學成份具有使其可於該非侵入性經皮系統施用於受體皮膚上後約6分鐘或更短的時間內，得以偵測自皮膚或皮膚底下取得之分析物的敏感度，及

一用於潤濕該乾化學成份、及用於將一足夠量的該分析物自皮膚或皮膚底下傳送至該乾化學成份的濕化學成份，以使得該乾化學成份可於該非侵入性經皮系統施用於受體皮膚上後約6分鐘或更短的時間內偵測到該分析物，其中在該非侵入性經皮系統施用於受體皮膚之前，該乾化學成份及該濕化學成份係彼此分別貯存，及其中在該非侵入性經皮系統施用於受體皮膚之後，該乾化學成份係與該濕化學成份彼此相通，以使該濕化學成份可於該非侵入性經皮系統施用於受體皮膚期間，連續地潤濕該乾化學成份以使該分析物與該經潤濕之乾化學成份相互反應。

2. 如申請專利範圍第1項之非侵入性經皮系統，其中該濕化學成份係凝膠。

3. 如申請專利範圍第2項之非侵入性經皮系統，其中該凝膠包含羧基聚亞甲基與丙二醇。

4. 如申請專利範圍第2項之非侵入性經皮系統，其中該凝膠基本上係由約1% 羧基聚亞甲基與約10% 丙二醇所構成。

5. 一種用於偵測自受體皮膚或皮膚底下擴散之分析物



## 六、申請專利範圍

的非毒性及非可燃性之非侵入性經皮系統，該非侵入性經皮系統包括：

一可與該分析物彼此產生作用而偵測得該分析物的單層乾化學成份，該乾化學成份具有使其可於該非侵入性經皮系統施用於受體皮膚上後約15分鐘或更短的時間內，得以偵測自生物流體擴散之分析物的敏感度，及

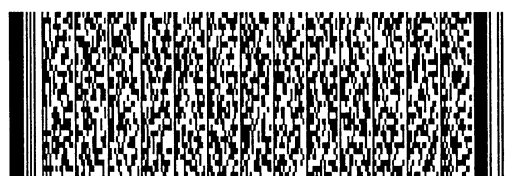
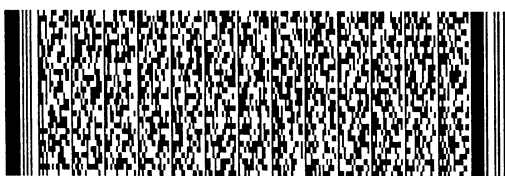
一用於將一足夠量的該分析物自皮膚或皮膚底下傳送至該乾化學成份的單層濕化學成份，以使得該乾化學成份可於該非侵入性經皮系統施用於受體皮膚上後約15分鐘或更短的時間內偵測到該分析物，其中在該非侵入性經皮系統施用於受體皮膚之前，該單層乾化學成份及該單層濕化學成份係彼此分別貯存，及其中在該非侵入性經皮系統施用於受體皮膚之後，該單層乾化學成份係與該單層濕化學成份彼此相通，以使該單層濕化學成份可於該非侵入性經皮系統施用於受體皮膚期間，連續地潤濕該單層乾化學成份。

6. 如申請專利範圍第5項之非侵入性經皮系統，其中該生物流體為組織間液。

7. 如申請專利範圍第5項之非侵入性經皮系統，其中該分析物為葡萄糖。

8. 如申請專利範圍第5項之非侵入性經皮系統，其中該濕化學成份係一凝膠，其包含羧基聚亞甲基與丙二醇。

9. 一種用於偵測自受體皮膚或皮膚底下取得之分析物的非侵入性經皮貼布，該非侵入性經皮貼布包括：



## 六、申請專利範圍

一含有可與該分析物彼此產生作用之乾化學成份的第一容器，該乾化學成份當潤濕後，具有可以可靠偵測及定量分析物之敏感度，使其得以偵測自皮膚或皮膚底下取得之分析物，該第一容器具有外頂部表面及內底部表面以及於其之間之通道，於其中，該乾化學成份之配置，使該分析物得以在乾化學成份潤濕時與其反應，以使得該分析物與該乾化學成份(當潤濕時)間的交互作用，可以目測觀察並偵測到分析物；

一含有濕化學成份的第二容器，該濕化學成份係用於潤濕該乾化學成份、及用於將一足夠量的該分析物自皮膚或皮膚底下傳送至該乾化學成份，以使得該乾化學成份當於潤濕時，可與該分析物反應並偵測到該分析物，該第二容器具有內頂部表面及外底部表面以及於其之間之通道，於其中，該濕化學成份係經安置；

該非侵入性經皮貼布在施用於受體皮膚前，係處於未經安裝之形式，該第一及第二容器係彼此分別貯存；及藉此，當該非侵入性經皮貼布處於安裝形式時，該第二容器之該內頂部表面係安置相鄰於該第一容器之該內底部表面，且該非侵入性經皮貼布之該第二容器的該外底部表面係安置靠於受體皮膚上，使得該濕化學成份在使用期間，可連續與皮膚及該乾化學成份接觸，以使得該濕化學成份可潤濕該乾化學成份並可將自受體皮膚或皮膚下取得之生物流體中的該分析物傳送至該經潤濕之乾化學成份上，使分析物得與該經潤濕的乾化學成份反應，因而使該分析物



## 六、申請專利範圍

可於該經安裝之非侵入性經皮貼布置於受體皮膚上及放置於該受體皮膚上後約15分鐘或更短的時間內，被可靠及定量地測得。

10. 如申請專利範圍第9項之非侵入性經皮貼布，其中該第一及第二容器係由濕氣無法滲透之經交聯密合胞孔海綿所構成。

11. 如申請專利範圍第10項之非侵入性經皮貼布，其中該濕氣無法滲透之經交聯密合胞孔海綿係聚乙烯發泡綿。

12. 如申請專利範圍第9項之非侵入性經皮貼布，其中該非侵入性經皮貼布當處於未經安裝之形式時，另包含位於該第一容器之內底部表面及該第二容器內頂部表面之可移除的外頂部拉條層。

13. 如申請專利範圍第12項之非侵入性經皮貼布，其中將一感壓性黏著劑固定於該外頂部拉條的一個表面上，以使該外頂部拉條可移除式地予以安置相鄰於該第一容器之內底部表面及該第二容器之內頂部表面。

14. 如申請專利範圍第9項之非侵入性經皮貼布，其中該非侵入性經皮貼布進一步包含經安置相鄰於該第一容器外頂部表面及該第二容器外底部表面之濕氣無法滲透之片狀物，該濕氣無法滲透之片狀物包含第一及第二穿透孔，其中該第一穿透孔係與該第一容器之通道呈一直線，而該第二穿透孔係與該第二容器之通道呈一直線。

15. 如申請專利範圍第14項之非侵入性經皮貼布，其



## 六、申請專利範圍

中該濕氣無法滲透之片狀物具有頂部及底部表面，以及同時固定該濕氣無法滲透之片狀物之該頂部及底部表面之感壓性黏著劑。

16. 如申請專利範圍第14項之非侵入性經皮貼布，其中該非侵入性經皮貼布當處於未經安裝之形式時，另包含位於該濕氣無法滲透之片狀物上之可移除的外底部拉條層。

17. 如申請專利範圍第9項之非侵入性經皮貼布，其中該受體皮膚係受體前臂之右或左手掌皮膚部份。

18. 如申請專利範圍第9項之非侵入性經皮貼布，其中該乾化學成份包括用於與該分析物反應以釋出或形成一通訊分子或指示分子的乾化學試劑，該經釋出或形成的通訊分子或指示分子用於顯示生物流體中分析物的存在，以使分析物可被可靠及定量地測得。

19. 如申請專利範圍第18項之非侵入性經皮貼布，其中該第一容器包含一以該乾化學試劑調理之薄膜。

20. 如申請專利範圍第19項之非侵入性經皮貼布，其中該薄膜係由聚醚砜所構成。

21. 如申請專利範圍第18項之非侵入性經皮貼布，其中該乾化學試劑包括酵素及發色團。

22. 如申請專利範圍第18項之非侵入性經皮貼布，其中該乾化學試劑包括發色團、酵素、過氧化酶、白蛋白、聚乙烯吡咯烷酮、硫代琥珀酸二辛酯及2-丁烯二酸。

23. 如申請專利範圍第21項之非侵入性經皮貼布，其



## 六、申請專利範圍

中該發色團為0-聯甲苯胺。

24. 如申請專利範圍第22項之非侵入性經皮貼布，其中該發色團為0-聯甲苯胺。

25. 如申請專利範圍第21項之非侵入性經皮貼布，其中該發色團為四甲基聯苯胺。

26. 如申請專利範圍第22項之非侵入性經皮貼布，其中該發色團為四甲基聯苯胺。

27. 如申請專利範圍第21項之非侵入性經皮貼布，其中該酵素為葡萄糖氧化酶。

28. 如申請專利範圍第22項之非侵入性經皮貼布，其中該酵素為葡萄糖氧化酶。

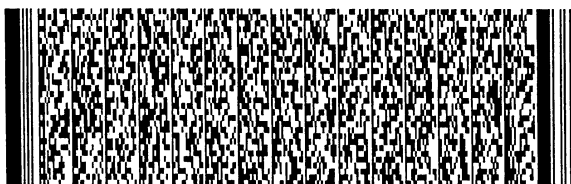
29. 如申請專利範圍第21項之非侵入性經皮貼布，其中該酵素為膽固醇氧化酶及膽固醇酯酶。

30. 如申請專利範圍第22項之非侵入性經皮貼布，其中該酵素為膽固醇氧化酶及膽固醇酯酶。

31. 如申請專利範圍第9項之非侵入性經皮貼布，其中該分析物為葡萄糖。

32. 如申請專利範圍第9項之非侵入性經皮貼布，其中該分析物為膽固醇。

33. 如申請專利範圍第9項之非侵入性經皮貼布，其中該分析物係選自由三酸甘油酯、膽紅素、肌酸酐、尿素、 $\alpha$ -澱粉酶、乳酸酯、乳酸、丙胺酸胺基轉化酶(ALT/GPT)、天冬胺酸鹽胺基轉化酶(AST/GOT)、白蛋白、尿酸、果糖胺、鉀、鈉、氯化物、丙酮酸鹽脫氫酶、苯基



## 六、申請專利範圍

丙胺酸羥化酶、嘌呤核苷酸酵素及苯基丙胺酸羥化酶、苯基丙胺酸、苯基丙酮酸鹽及苯基乳酸鹽所構成群組。

34. 如申請專利範圍第9項之非侵入性經皮貼布，其中該偵測發生於約3分鐘至約15分鐘或更短的時間內。

35. 如申請專利範圍第9項之非侵入性經皮貼布，其中該偵測發生於約4分鐘至約6分鐘或更短的時間內。

36. 如申請專利範圍第9項之非侵入性經皮貼布，其中該濕化學成份係凝膠。

37. 如申請專利範圍第32項之非侵入性經皮貼布，其中該凝膠係疏水性凝膠。

38. 如申請專利範圍第32項之非侵入性經皮貼布，其中該凝膠包含羧基聚亞甲基。

39. 如申請專利範圍第32項之非侵入性經皮貼布，其中該凝膠包含皮膚穿透促進劑。

40. 如申請專利範圍第35項之非侵入性經皮貼布，其中該皮膚穿透促進劑係丙二醇。

41. 如申請專利範圍第32項之非侵入性經皮貼布，其中該凝膠包含羧基聚亞甲基及丙二醇。

42. 如申請專利範圍第32項之非侵入性經皮貼布，其中該凝膠基本上係由約1% 羧基聚亞甲基與約10% 丙二醇所構成。

43. 如申請專利範圍第32項之非侵入性經皮貼布，其中該凝膠存在於該第二容器中之量係介於約20 mcls至35 mcls之間。



## 六、申請專利範圍

44. 如申請專利範圍第32項之非侵入性經皮貼布，其中該凝膠存在於該第二容器中之量為約25 mcIs。

45. 如申請專利範圍第9項之非侵入性經皮貼布，其中該非侵入性經皮貼布能偵測到濃度至少低至約5 mcg/ml之分析物。

46. 如申請專利範圍第9項之非侵入性經皮貼布，其中該生物流體係組織間液。

47. 如申請專利範圍第5項之非侵入性經皮系統，其中該偵測發生於約4分鐘至約6分鐘或更短的時間內。

48. 如申請專利範圍第5項之非侵入性經皮系統，其中該濕化學成份係凝膠。

49. 如申請專利範圍第44項之非侵入性經皮系統，其中該凝膠之存在量為約25 mcIs。

50. 如申請專利範圍第5項之非侵入性經皮系統，其中該非侵入性經皮系統能偵測到濃度至少低至約5 mcg/ml之分析物。

51. 如申請專利範圍第2項之非侵入性經皮系統，其中該凝膠之存在量為約25 mcIs。

52. 如申請專利範圍第1項之非侵入性經皮系統，其中該非侵入性經皮系統能偵測到濃度至少低至約5 mcg/ml之分析物。

53. 如申請專利範圍第1項之非侵入性經皮系統，其中該生物流體係組織間液。

54. 如申請專利範圍第1項之非侵入性經皮系統，其中



六、申請專利範圍

該分析物係葡萄糖。

