

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5079515号
(P5079515)

(45) 発行日 平成24年11月21日(2012.11.21)

(24) 登録日 平成24年9月7日(2012.9.7)

(51) Int. Cl.	F I
GO 1 N 27/30 (2006.01)	GO 1 N 27/30 B
GO 1 N 27/327 (2006.01)	GO 1 N 27/30 3 5 3 Z
GO 1 N 27/416 (2006.01)	GO 1 N 27/30 3 5 3 R
C 1 2 M 1/40 (2006.01)	GO 1 N 27/46 3 3 8
C 1 2 Q 1/26 (2006.01)	C 1 2 M 1/40 B

請求項の数 23 (全 19 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2007-543044 (P2007-543044)	(73) 特許権者	504144529
(86) (22) 出願日	平成17年10月5日 (2005.10.5)		ニプロ ダイアグナスティックス、インコーポレーテッド
(65) 公表番号	特表2008-521002 (P2008-521002A)		アメリカ合衆国、フロリダ州 33309
(43) 公表日	平成20年6月19日 (2008.6.19)		、フォート ローダデール、エヌ. ダブリュー. 55 コート 2400
(86) 国際出願番号	PCT/US2005/036108	(74) 代理人	100078330
(87) 国際公開番号	W02006/057722		弁理士 笹島 富二雄
(87) 国際公開日	平成18年6月1日 (2006.6.1)	(74) 代理人	100087505
審査請求日	平成20年9月26日 (2008.9.26)		弁理士 西山 春之
(31) 優先権主張番号	60/629, 352	(74) 代理人	100129425
(32) 優先日	平成16年11月22日 (2004.11.22)		弁理士 小川 護晃
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 半導体電極又はルテニウム含有媒介物質を備えるバイオセンサ

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

電極に励起電位を印加し発生した電流を測定することによって、流体中の分析物を測定するバイオセンサであって、

少なくとも1つの半導体電極と、

ルテニウムヘキサアミン(III)三塩化物含有電子媒介物質及び前記分析物に対して特異的な酸化還元酵素を含む反応試薬システムと、を備えて構成したことを特徴とするバイオセンサ。

【請求項 2】

前記少なくとも1つの半導体電極は、酸化スズ、酸化インジウム、酸化チタン、酸化マンガン、酸化鉄及び酸化亜鉛から選択された材料から成ることを特徴とする請求項 1 に記載のバイオセンサ。

【請求項 3】

前記少なくとも1つの半導体電極は、インジウムを添加した酸化亜鉛、インジウムを添加した酸化スズ、亜鉛を添加した酸化インジウム又はスズを添加した酸化インジウムから成ることを特徴とする請求項 2 に記載のバイオセンサ。

【請求項 4】

前記少なくとも1つの半導体電極は、ホウ素、窒素又はリンを添加した炭素の同素体から成ることを特徴とする請求項 1 に記載のバイオセンサ。

【請求項 5】

10

20

前記分析物は、グルコース、コレステロール、乳酸塩、アセト酢酸（ケトン体）、テオフィリン及びヘモグロビン A 1 c から選択されることを特徴とする請求項 1 に記載のバイオセンサ。

【請求項 6】

前記分析物は、グルコースを包含してなり、前記分析物に対して特異的な前記少なくとも 1 つの酸化還元酵素は、グルコースオキシダーゼ、PQQ（ピロロキノリンキノン）- 依存性デヒドロゲナーゼ及び NAD（ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド）- 依存性グルコースデヒドロゲナーゼから選択されることを特徴とする請求項 5 に記載のバイオセンサ。

【請求項 7】

前記流体は、血液であり、前記反応試薬システムは、前記流体から赤血球を捕獲するための赤血球結合剤を含み、前記赤血球結合剤は、レクチンを含むことを特徴とする請求項 1 に記載のバイオセンサ。

【請求項 8】

前記反応試薬システムは、リン酸カリウムを含む少なくとも 1 つの緩衝剤物質を、更に含むことを特徴とする請求項 1 に記載のバイオセンサ。

【請求項 9】

前記反応試薬システムは、非イオン性、陰イオン性及び両性イオン性の界面活性剤から選択される少なくとも 1 つの界面活性剤を、更に含むことを特徴とする請求項 1 に記載のバイオセンサ。

【請求項 10】

前記反応試薬システムは、ヒドロキシプロピル - メチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、微結晶性セルロース、ポリエチレンオキシド、ヒドロキシエチルセルロース、ポリピロリドン、PEG（ポリエチレングリコール）及びポリビニルアルコールから選択される少なくとも 1 つの高分子結合剤を、更に含むことを特徴とする請求項 1 に記載のバイオセンサ。

【請求項 11】

前記反応試薬システムは、0.01% ~ 0.3% の非イオン性界面活性剤と、0.1% ~ 3% の高分子結合剤物質を含むことを特徴とする請求項 1 に記載のバイオセンサ。

【請求項 12】

前記反応試薬システムは、0.05% ~ 0.25% のアルキルフェノキシポリエトキシエタノールと 0.5% ~ 2.0% のポリビニルアルコールを含むことを特徴とする請求項 1 に記載のバイオセンサ。

【請求項 13】

電極に励起電位を印加し生じた電流を測定することによって、流体中の分析物を測定するバイオセンサであって、

少なくとも 1 つの導電体電極と、

ルテニウムヘキサアミン(III)三塩化物含有電子媒介物質及び前記分析物に対して特異的な酸化還元酵素を含む反応試薬システムと、

を備えて構成したことを特徴とするバイオセンサ。

【請求項 14】

前記少なくとも 1 つの導電体電極は、金、白金、ロジウム、パラジウム、銀、イリジウム、炭素、鋼、有機金属及びこれらの混合物から選択される又は得られることを特徴とする請求項 13 に記載のバイオセンサ。

【請求項 15】

前記少なくとも 1 つの炭素電極は、クロム（Cr）を更に含むことを特徴とする請求項 14 に記載のバイオセンサ。

【請求項 16】

前記分析物は、グルコース、コレステロール、乳酸塩、アセト酢酸（ケトン体）、テオフィリン及びヘモグロビン A 1 c から選択されることを特徴とする請求項 13 に記載のバ

10

20

30

40

50

イオセンサ。

【請求項 17】

前記分析物は、グルコースを包含してなり、前記分析物に対して特異的な前記少なくとも1つの酸化還元酵素は、グルコースオキシダーゼ、PQQ（ピロロキノリンキノン）-依存性デヒドロゲナーゼ及びNAD（ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド）-依存性グルコースデヒドロゲナーゼから選択されることを特徴とする請求項16に記載のバイオセンサ。

【請求項 18】

前記流体は、血液であり、前記反応試薬システムは、前記流体から赤血球を捕獲するための赤血球結合剤を含み、前記赤血球結合剤は、レクチンを含むことを特徴とする請求項13に記載のバイオセンサ。

10

【請求項 19】

前記反応試薬システムは、リン酸カリウムを含む少なくとも1つの緩衝剤物質を、更に含むことを特徴とする請求項13に記載のバイオセンサ。

【請求項 20】

前記反応試薬システムは、非イオン性、陰イオン性及び両性イオン性の界面活性剤から選択される少なくとも1つの界面活性剤を、更に含むことを特徴とする請求項13に記載のバイオセンサ。

【請求項 21】

前記反応試薬システムは、ヒドロキシプロピル-メチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、微結晶性セルロース、ポリエチレンオキシド、ヒドロキシエチルセルロース、ポリピロリドン、PEG（ポリエチレングリコール）及びポリビニルアルコールから選択される少なくとも1つの高分子結合剤を、更に含むことを特徴とする請求項13に記載のバイオセンサ。

20

【請求項 22】

前記反応試薬システムは、0.01%～0.3%の非イオン性界面活性剤と、0.1%～3%の高分子結合剤物質を含むことを特徴とする請求項13に記載のバイオセンサ。

【請求項 23】

前記反応試薬システムは、0.05%～0.25%のアルキルフェノキシポリエトキシエタノールと0.5%～2.0%のポリビニルアルコールを含むことを特徴とする請求項22に記載のバイオセンサ。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、血液のような体液中の分析物を測定するためのバイオセンサに関し、それも独特な電極、独特な電子媒介物質又はこれらの組み合わせを備えたバイオセンサに関する。

【背景技術】

【0002】

電気化学センサは、流体サンプル中における分析物の存在を検出又は測定するために長い間用いられてきている。最も基本的な観念では、電気化学センサは、少なくとも1つの電子移動因子（「電子媒介物質」とも称される）と分析物特異バイオ触媒タンパク質とを含む試薬混合物と、1つ以上の電極と、を備える。そのようなセンサは、電子媒介物質と電極表面との間の電子移動に依存し、電気化学的酸化還元反応を測定することによって機能する。電気化学バイオセンサシステム又は装置に用いる場合、電子移動反応が、流体サンプル中で測定される分析物の濃度と相関関係を有する電気信号に変換される。

40

【0003】

血液或いは血液由来成分、涙、尿及び唾液のような体液中の分析物を検出するためにそのような電気化学センサを使用することが、重要になってきており、場合によっては、特定の個人の健康を維持するためには不可欠でもある。例えば、糖尿病患者に対して血糖を

50

検査し調整することは、目、神経及び腎臓に対する重い障害をもたらす危険を低減することができる。

【0004】

代表的な電気化学バイオセンサが、米国特許第6743635号明細書（以下、635特許と称す）に記載されており、ここでは、その記載全体を参照用とすべく組込むものとする。前記635特許は、血液サンプル中のグルコース値を測定するために用いられる電気化学バイオセンサを記載している。この電気化学バイオセンサシステムは、検査ストリップと計測器からなる。検査ストリップは、サンプル室、作用電極、対向電極及び充填量検出（fill-detect）電極を含む。試薬層は、サンプル室内に配置される。前記試薬層は、グルコースに対して特異的な酵素、例えばグルコースオキシダーゼと媒介物質、例えばフェリシアン化カリウムとを含む。使用者が、検査ストリップ上のサンプル室に血液サンプルを供給すると、試薬が血液サンプル内のグルコースと反応し、計測器は、酸化還元反応を生じさせるために電極間に電圧を印加する。計測器は、作用電極と対向電極との間に流れる電流を計測し、その電流測定に基づいてグルコース値を算出する。

10

【0005】

既存のグルコースバイオセンサは、一般的には、電子媒介物質としてフェリシアン化カリウムを含む。フェリシアン化物は、特定の電極について電気化学的検出に適しているが、欠点を有する。特に、フェリシアン化物は、水分及び高温の少なくとも一方に曝された場合に、フェロシアン化物に変化する。これは、ブランクを増加させて使用可能なバイオセンサの保管期間の短縮をもたらす。また、フェリシアン化物は、体液中にも存在する、アセトアミノフェン、アスコルビン酸塩或いは尿酸のような電氣的に酸化し易い種に干渉される電気化学的検出を行うためにより高い印加電位を必要とする。

20

【0006】

前記635特許に記載されたこのような電気化学バイオセンサを用いる主な利点は、その測定を行うために必要な血液サンプルがごく少量であることである。しかしながら、測定を行うために必要な血液サンプルの量が減少するにつれて、バイオセンサの感度も低下する。そこで、電極表面の酸化還元反応中の電子移動速度の測定能力を改善して、測定精度を確保する必要がある。より効果的な電子移動速度測定能を持つバイオセンサは、結果としてセンサ性能を向上させ、従って、極めて望ましいことになる。

【0007】

依って、新規なバイオセンサは、現在の電子媒介物質の欠点を克服し、測定がより正確になるように既存の電気化学バイオセンサ技術を改善することが望まれる。

30

【発明の開示】

【0008】

本発明は、独特な電極、独特な電子媒介物質又はこれらの組み合わせを備え、血液のような体液中の分析物の測定に使用されるバイオセンサを開示する。1つの実施形態において、優れた電子移動速度を示すバイオセンサは、半導体物質からなる少なくとも1つ以上の電極を含むということを記載する。使用可能な半導体電極の例としては、酸化スズ、酸化インジウム、酸化チタン、酸化マンガン、酸化鉄及び酸化亜鉛、又は、インジウムを添加した酸化亜鉛或いは酸化スズ又は亜鉛やスズを添加した酸化インジウムのようなこれら物質を組み合わせたものを含むが、これらに限定されない。

40

【0009】

別の実施形態において、バイオセンサの電子移動速度は、薄膜炭素物質からなる少なくとも1つ以上の電極を含むバイオセンサを使用することで改善されるであろう。

【0010】

また、本発明は、ルテニウム含有電子媒介物質のような独特な電子媒介物質の使用によって特性の改善されたバイオセンサを開示する。本発明において、前記ルテニウム含有媒介物質は、ルテニウムヘキサアミン（III）三塩化物である。この場合、電極を、上述したような半導体材料又は薄膜炭素で構成するとよく、又は、別の実施形態において、電極を、これらに限定されないが金、白金、ロジウム、パラジウム、銀、イリジウム、銅、有

50

機金属及びこれらの混合物を含む金属のような以前から用いられている導電体電極材料で構成してもよい。

【0013】

下記の記載から明らかになるであろう上述及びその他の目的に鑑みて、本発明を添付図面を参照しながら説明する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0014】

本発明によれば、血液、尿、唾液及び涙から選択された体液のような不均質な流体サンプル中の分析物を測定するために開発された電気化学バイオセンサを提供する。最小限、バイオセンサは、少なくとも1つ以上の電極と、電子媒介物質及び測定すべき分析物に対して特異的な酸化還元酵素を含む反応試薬システムとを含む。1つの実施形態において、電子媒介物質は、ルテニウムヘキサアミン(III)三塩化物のようなルテニウム含有物質を含む。

10

【0015】

本明細書に用いられているように、「作用電極」という語句は、電気化学的な酸化又は還元反応が起こる電極であり、例えば、分析物、代表的な電子媒介物質が酸化又は還元される電極である。

【0016】

「対向電極」は、作用電極と対を成す電極である。作用電極と等しい大きさで反対の極性の電流が対向電極を流れる。

20

【0017】

本発明の別の態様によれば、半導体材料及び導電体材料を含む独特な電極材料を備えるバイオセンサを提供する。前記導電体材料は、伝統的な金属の他に、新規な薄膜炭素材料も含む。

【0018】

半導体材料の例としては、酸化スズ、酸化インジウム、二酸化チタン、酸化マンガン、酸化鉄及び酸化亜鉛を含むが、これらに限定されず、これらのいくつか又は全てに別の元素を添加してもよい。例えば、酸化亜鉛又は酸化スズにインジウムを添加してもよい。また、酸化インジウムに、亜鉛又はスズを添加してもよい。

【0019】

このような半導体電極材料は勿論伝統的な導電体電極材料と組み合わせてルテニウム含有電子媒介物質を使用することは、現用のバイオセンサより、周囲環境において安定であり、湿気に暴露されることに対する感応性が低いバイオセンサをもたらすことが分かった。これは、バイオセンサの有効保管期間を延ばし、バイオセンサ検査ストリップの保管期間中における暗条件(バックグラウンド)の増大から生じる偏り(バイアス)を低減する。更に、ルテニウム含有媒介物質が非常に低い電気化学酸化電位を有するので、このようなバイオセンサは、生物サンプル(生体)中に存在する電氣的に酸化し易い種による影響もまた顕著に減少させる。

30

【0020】

このように、ルテニウム含有電子媒介物質を含むバイオセンサは、伝統的な導電体電極材料を使用することもできる。導電体材料の例としては、金、白金、ロジウム、パラジウム、銀、イリジウム、炭素、銅、有機金属及びこれらの混合物を含むが、これらに限定されない。また、ルテニウム含有電子媒介物質を含むバイオセンサは、薄膜炭素電極を使用してもよい。

40

【0021】

電気化学バイオセンサの性能は、一般的には、電極の電気化学特性を計測することによって決定される。改善されたバイオセンサ性能は、ルテニウム含有媒介物質を有するものに限らないということが分かる。むしろ、半導体電極又は薄膜炭素電極を有するバイオセンサが、優れた電子移動速度と可逆的な電気化学的性能を示すように思われる。従って、電極の少なくとも1つが、半導体材料又は薄膜炭素電極からなる場合、その電子媒介物質

50

はルテニウム含有電子媒介物質に限る必要がないことが理解される。よって、少なくとも1つの半導体電極又は少なくとも1つの薄膜炭素電極と、電子媒介物質及び流体サンプル中の測定すべき分析物に対して特異的な酸化還元酵素を含む反応性試薬システムと、を備え、流体中の分析物を測定するためのバイオセンサも、本明細書の記載中に開示する。

【0022】

ルテニウム含有電子媒介物質に加えて、本発明によれば、別の媒介物質を用いてもよい。これら媒介物質は、遷移金属錯体を主成分とする媒介物質と有機媒介物質を含む。例えば、フェリシアン化カリウムとフェロセン及びこれらの誘導体を用いることができる。更に、本発明の特定の実施形態で用いることが可能であるこの分野で周知の種々な他の媒介物質因子は、フェナジンエトスルフェート、フェナジンメトスルフェート、フェイレンジアミン (phenylenediamine)、1-メトキシ-フェナジンメトスルフェート、2,6-ジメチル-1,4-ベンゾキノン、2,5-ジクロロ-1,4-ベンゾキノン、インドフェノール類、オスミウムビピリジル錯体、テトラチアフルバレン及びフェナントロリンキノン (phenanthroline quinone) を含むが、これらに限定されない。

10

【0023】

別の実施形態において前述したように、少なくとも1つの電極は、薄膜炭素材料からなってもよい。本明細書の記載中で使用される「炭素材料」は、導電体の電極を有したいか半導体の電極を有したいかの要求に呼応して。あらゆる炭素同素体を包含することを意味する。更に具体的に言えば、炭素同素体は、炭素の異なる分子構造を包含することを意味し、ダイヤモンド、六方晶ダイア (ダイヤモンドの六角多形体)、グラファイト、無定形炭素、フラーレン及びカーボンナノチューブを含むがこれらに限定されない。

20

【0024】

半導体電極として本発明において使用を検討される炭素の同素体の一例は、ホウ素、窒素又はリンを添加したダイヤモンドのようなドーパダイヤモンドである。

【0025】

炭素は、天然ガス或いは石油の不完全燃焼によって生成された炭素の様々な微細な形として定義されるカーボンブラック状の導電体炭素のような、同素体として明確に定義されない形態を取ることにもできる。カーボンブラックは、完全に又は主に無定形炭素からなるコロイド物質であるが、通常、例えば酸性又は塩基性の官能基のような不純物、或いは、芳香族化合物のような製造過程で生成され吸着した他の副生成物のある程度の量含む。

30

【0026】

更に、電極が少なくとも1つの導電体炭素材料からなる場合、その材料は、スパッタした炭素或いはスクリーン印刷した炭素からなってもよい。スパッタした場合、その炭素電極は、一般的には、基材への炭素の密着を促進し、膜の導電性を高めるためにシード層に存在するクロム (Cr) を、更に含む。

【0027】

別の実施形態において、上述した電極は、更に、付着された半導体、導電体又は薄膜炭素材の薄い層の上に不活性な支持材を含む。本明細書の記載中で用いられる「薄膜」とは、50オングストローム~400 μ mの範囲を包含することを意味している。

40

【0028】

前記支持材の例としては、例えばポリエチレンテレフタレート (PET)、グリコール変性ポリエチレンテレフタレート (PETG)、ポリ塩化ビニル (PVC)、ポリウレタン、ポリアミド、ポリイミド、ポリカーボネート、ポリエステル、ポリスチレン又はこれら高分子化合物の共重合体のような高分子材や樹脂材は勿論、例えば、ケイ素、チタン、タンタル及びアルミニウムの酸化物及びガラスのようなセラミック材を包含するが、これらに限定されない。絶縁特性に加えて、前記個々の支持材が、温度安定性と可撓性、剛性及び強度を含む所望の機械特性とに基づいて選択される。

【0029】

また、本発明の電気化学バイオセンサを用いて流体サンプル中の分析物の濃度を測定す

50

る方法を、本明細書に開示する。代表的な方法は、半導体材料、導電体材料又は薄膜炭素材料からなる少なくとも1つ以上の電極と、ルテニウム含有電子媒介物質及び分析物に対して特異的な酸化還元酵素を含む反応試薬システムとを含むバイオセンサを流体に接触する工程と、

前記電極に電圧を印加する工程と、

前記サンプル流体でその反応室を満たしつつ該サンプル流体を検出する工程と、

前記電極に励起電位を印加する工程と、

発生した電流を測定する工程と、

測定電流を流体サンプル内の分析物濃度に変換する工程と、

を含む。

10

1つの実施形態において、ストリップを挿入することによって計測装置をONできる。

【0030】

前記方法は、半導体電極とルテニウム含有電子媒介物質を含む反応試薬システムとを備えるバイオセンサを用いることに限定されない。むしろ、前記方法は、本発明として考えられるいかなるバイオセンサの使用を包含する。例えば、ルテニウム含有電子媒介物質を備える反応試薬システムの場合、少なくとも1つ以上の電極は、導電体材料又は薄膜炭素材料で構成してもよい。

【0031】

また、前記方法は、半導体材料からなる少なくとも1つ以上の電極とルテニウムを含有することに限定されない電子媒介物質を含む反応試薬システムとからなるバイオセンサを用いてもよい。例えば、前記方法が、少なくとも1つ以上の半導体電極を有するバイオセンサを使用する構成である場合、前記媒介物質は、フェロセンカルボン酸、又はフェリシアン化カリウムのようなフェリシアン化合物は勿論、その他の前述した媒介物質、例えばフェナジンエトスルフェート、フェナジンメトスルフェート、フェイレンジアミン (phenylenediamine)、1-メトキシ-フェナジンメトスルフェート、2,6-ジメチル-1,4-ベンゾキノン、2,5-ジクロロ-1,4-ベンゾキノン、インドフェノール類、オスミウムビピリジル錯体、テトラチアフルバレン及びフェナントロリンキノン (phenanthroline quinone) のどれでも含んでよい。

20

【0032】

更に別の実施形態において、流体サンプル中の分析物濃度測定方法は、少なくとも1つ以上の薄膜炭素材料からなる電極を含むバイオセンサの使用を含む。前に開示したが、薄膜炭素材料は、炭素のどんな同素体も含むいかなる炭素形態をも含むことができる。電極が炭素材料からなる場合、電子媒介物質を、フェロセンカルボン酸又はフェリシアン化カリウムのようなフェリシアン化合物のような従来からの媒介物質のみならずルテニウム含有媒介物質 (例えばルテニウムヘキサアミン(III)三塩化物等)、更には、その他の前述した媒介物質、例えばフェナジンエトスルフェート、フェナジンメトスルフェート、フェイレンジアミン (phenylenediamine)、1-メトキシ-フェナジンメトスルフェート、2,6-ジメチル-1,4-ベンゾキノン、2,5-ジクロロ-1,4-ベンゾキノン、インドフェノール類、オスミウムビピリジル錯体、テトラチアフルバレン及びフェナントロリンキノン (phenanthroline quinone) から選択することができる。

30

40

【0033】

本明細書の記載中で述べた電気化学バイオセンサを、血液のような不均質な体液中の分析物濃度を監視するために使用することができる。このような分析物の例としては、グルコース、コレステロール、乳酸塩、骨粗しょう症、ケトン、テオフィリン及びヘモグロビンA1cを含むが、これらに限定されない。前記流体中に存在する特異酵素は、特定の分析物を検出するために設計されたバイオセンサのその特定の分析物に依存し、その代表的な酵素は、グルコースオキシダーゼ、グルコースデヒドロゲナーゼ、コレステロールエステラーゼ、コレステロールオキシダーゼ、リポタンパク質リパーゼ、グリセロールキナーゼ、グリセロール-3-リン酸オキシダーゼ、乳酸オキシダーゼ、乳酸デヒドロゲナーゼ

50

、ピルビン酸オキシダーゼ、アルコールオキシダーゼ、ビリルビンオキシダーゼ、ウリカーゼ等を含む。

【0034】

検査対象の分析物がグルコースである場合の実施形態において、酸化還元試薬システムの酵素成分は、グルコースオキシダーゼ、PQQ-依存性グルコースデヒドロゲナーゼ及びNAD-依存性グルコースデヒドロゲナーゼのようなグルコース酸化酵素である。

【0035】

本明細書で述べた電気化学バイオセンサは、全て、その全部を参照することによって予め組込まれている米国特許第6743635B2公報に記載されているように、血液中のグルコース濃度の測定システムに用いることができる。

【0036】

血液中の分析物を測定するために使用した場合、反応試薬システムは、一般的に、赤血球を捕らえるための赤血球結合剤を、更に含む。そのような結合剤はレクチンを含む。

【0037】

検査対象の分析物に応じて、反応試薬システムは、緩衝剤、界面活性剤及び膜形成ポリマーのような選択成分を含んでもよい。本発明に用いることができる緩衝剤の例としては、リン酸カリウム、クエン酸、アセテート、TRIS、HEPES、MOPS及びMES緩衝剤を含むが、これらに限定されない。更に、代表的な界面活性剤は、トリトンX-100（登録商標）やサーフィノール（登録商標）のような非イオン性界面活性剤、陰イオン性界面活性剤及び両性イオン性界面活性剤を含む。トリトンX-100（アルキル・フェノキシ・ポリエトキシ・エタノール）とサーフィノールは、アセチレンジオールの化学性質に基づく一群の洗浄剤である。更に、反応試薬システムは、選択的に、シルウェット（登録商標、GEシリコン社で製造されたポリアルキレンオキサイド変性ヘプタメチルトリシロキサン）を含む有機シリコン界面活性剤のような湿潤剤を含む。

【0038】

更に、反応試薬システムは、選択的に、少なくとも1つの高分子結合剤物質を含む。そのような物質は、一般的に、ヒドロキシプロピル-メチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、微結晶性セルロース、ポリエチレンオキシド、ポリエチレングリコール（PEG）、ポリピロリドン、ヒドロキシエチルセルロース又はポリビニルアルコールからなるグループから選択される。

【0039】

特定の選択成分の使用が、より均一に拡散し且つ注入場所の僅かなずれをより許容するRu媒介物質を含む試薬製剤をもたらすことができることが分かった。センサ上の試薬のそのような均一な拡散は、一般的に試薬付着の端で生じる厚い付着（「コーヒーリング」又は「イグラー」効果と称される）を解消する傾向がある。その結果として、センサの再現性又は精度特性が改善され、平坦でない試薬の付着或いはずれた付着による異常ストリップを低減又は解消する。例えば、ポリビニルアルコール（PVA）及びナトロゾール（登録商標、ヘラクレス社の事業部のアクアロン社で製造されたヒドロキシエチルセルロース）及びトリトンX-100又はシルウェットを含む製剤は、非常に均一な試薬の拡散を実現する。

【0040】

1つの実施形態において、1%のナトロゾール250Lと0.05%のトリロンX-100を含む試薬製剤は、临床上重要な75mg/dLのグルコース値で、4%を超える精度特性を示した。別の実施形態において、2%のPVAと0.15%のトリロンX-100を含む試薬製剤は、あらゆるグルコース値で4%を超える精度を示した。更に、拡大下でのセンサの検査は、ずれた付着（中心からずれた試薬の付着）がないことを示した。

【0041】

例えば、1つの実施形態において、0.01%~0.3%、例えば0.05%~0.25%のトリロンX-100のような非イオン性界面活性剤を、0.1%~3%、例えば0.5%~2.0%のPVAのような高分子結合剤物質と組み合わせて用いるとよい。

10

20

30

40

50

【 0 0 4 2 】

別の選択成分は、グルコース反応を妨げない染料を含み、付着の検査を容易にする。1つの実施形態において、黄色の染料（フルオレセイン）を用いるが、これに限定されない。

【 0 0 4 3 】

分析物に対して特異的な酵素と電子媒介物質に加えて、上述した反応試薬システムは、緩衝剤、高分子結合剤及び界面活性剤を含む前述の選択成分も含む。この試薬層は、一般的に、作用電極の少なくとも一部は勿論、対向電極も覆う。

【 0 0 4 4 】

電気化学血糖センサとして用いる場合、試薬層における化学成分は、下記の方法で血液サンプル中のグルコースと反応する。グルコースオキシダーゼのような酵素は、グルコースをグルコン酸に酸化する反応を起こし、電子媒介物質を還元する。例えば、使用時、フェリシアン化物をフェロシアン化物に還元する。ルテニウムヘキサアミン $[Ru(NH_3)_6]^{3+}$ を用いる場合、それを $[Ru(NH_3)_6]^{2+}$ に還元する。適切な電圧が作用電極に印加された場合、対向電極について電子媒介物質が酸化される。例えば、フェロシアン化物はフェリシアン化物に酸化され、それによって、血液サンプル中のグルコース濃度に応じた電流を生じる。ルテニウムヘキサアミン $[Ru(NH_3)_6]^{2+}$ を用いた場合、それは $[Ru(NH_3)_6]^{3+}$ に酸化される。そのような反応の効率を測定するために、下記の電気化学分析を行った。

電極材料と評価

【 0 0 4 5 】

本発明による電極材料は、半導体、スパッタした炭素、及び、スパッタリングのような真空蒸着技術を用いて付着されるか又は有機金属化合物から得られる金属膜の薄膜を含む。金が優れた電極材料として定着しているため、これら材料の性能を金膜の性能と比較した。

【 0 0 4 6 】

これら材料の物理的特性を、下記に挙げた標準的な方法を用いて評価した。

【 0 0 4 7 】

導電率測定：4点接触抵抗測定点を設けるパウ法（Van der Pauw）を用いてシート抵抗を測定した。

【 0 0 4 8 】

電気化学特性：リン酸塩緩衝剤を含むサイクリックボルタンメトリー（バックグラウンド電流）を、フェリシアン化物、ルテニウムヘキサアミン及びフェロセンカルボン酸（これらに限定されない）を含む種々の電子媒介物質と併用して用いた。

【 0 0 4 9 】

膜特性：電子顕微鏡及び光学顕微鏡を、均一性と欠陥について膜を評価するために用いた。

【 0 0 5 0 】

形態：原子間力顕微鏡（AFM）を、電極材料の表面粗さを測定するために使用した。

【 0 0 5 1 】

結晶学的組織と結晶化度：X線回折を、特に半導体膜について、結晶構造を測定するために用いた。

サイクリックボルタンメトリーに関する実験手順

【 0 0 5 2 】

電気化学データを、本明細書で述べた種々のバイオセンサを用いて得た。バイオセンサの「サンプル」を、作用電極としての電気化学セル内に配置した。白金（Pt）線を対向電極として用い、銀（Ag）/塩化銀（AgCl）電極を標準電極として用いた。測定対象の溶液を、対向電極と標準電極と共に作用電極の上方まで設け、浸漬するようにした。電位を、図1～図8に示した電位範囲内でCHI 600A電気化学アナライザを用いて印

10

20

30

40

50

加し、その結果生じた電流を記録した。表1は、サイクリックボルタンメトリーデータの概要である。

【0053】

【表1】

表1 サイクリックボルタンメトリーデータの概要

電極材料/酸化還元プローブ	酸化 ピーク電流 (μA)	ピーク分離 (V)	抵抗率 (Ω/cm^2)
フェリシアン化物酸化還元プローブを 備えた薄膜炭素スパッタ膜	120	0.38	9
ルテニウムヘキサアミン酸化還元プローブを 備えた薄膜炭素スパッタ膜	220	0.11	7
フェリシアン化物酸化還元プローブを 備えたITO/Au膜	260	0.28	23
ルテニウム酸化還元プローブを 備えたITO/Au膜	230	0.14	22
フェロセンカルボン酸酸化還元プローブを 備えた薄膜炭素スパッタ膜	75	0.75	7
ルテニウム酸化還元プローブを 備えたIZO/Au膜	195	0.11	26
ルテニウムヘキサアミン酸化還元プローブを 備えた有機金属パラジウム薄膜	200	0.10	7
フェリシアン化物酸化還元プローブを 備えた有機金属パラジウム薄膜	210	0.37	7

注記：ルテニウムヘキサアミン及びフェリシアン化物溶液：リン酸塩緩衝剤内に5mM、pH6.9。

フェロセンカルボン酸溶液：リン酸塩緩衝剤内に1mM、pH6.9。陽極サイズ：0.28mm²。

走査速度：100mV/s。

【0054】

サイクリックボルタンメトリー内の測定対象の関連パラメータは、ピーク電流、ピーク電位及びピーク分離を含む。大きな酸化ピーク電流は、特定の媒介物質を用いて、特定の媒介物質濃度及び走査速度で、得ることができる大きな信号を示す。ピーク分離は、電子移動速度を示しており、理想的なシステムでは60mV/nであるべきである。ここで、nは、酸化還元プローブと電極表面との間で交換された電子数である。

電極の物理的特性の分析

【0055】

電子移動の過程は、電極と電解液との間の界面の関数となっている。従って、酸化還元速度は、活性電子移動場所の表面面積と密度を含む電極の物理的特性によって影響される。形態と表面粗さを含むそのような特性を分析するために、原子間力顕微鏡を用いた。電極材料の代表的な形態を、IZO/Au膜と炭素膜のそれぞれについて、図9及び図10に示す。

【0056】

電極の表面粗さは、一般的には、膜付着時のチャンバー圧力の増大に伴って増大する。どんな理論にも制約されたくないが、圧力が高い程、その表面に入射するイオンを熱運動化する効果があり、その結果として表面粗さを大きくする。

【 0 0 5 7 】

一般的に、膜附着時のチャンバー圧力の増大に起因する表面粗さの増大は、充電電流の増大をもたらす。しかしながら、そのような粗い表面の持つピーク分離とピーク電流において一般的に大きな相違はない。

グルコースバイオセンサの評価

【 0 0 5 8 】

また、得られたバイオセンサを、分析物と媒介物質の濃度の関数としても評価した。特に、ルテニウム媒介物質について、用量応答と血糖値を、それぞれグルコース濃度と励起電圧の関数として測定した。例えば、図 1 1 は、1 0 0、1 5 0 及び 2 0 0 m M のルテニウムヘキサアミン (III) 三塩化物を含む媒介物質を用いたバイオセンサについて、グルコース濃度の関数として用量応答を示す。1 5 0 m M と 2 0 0 m M では、バイオセンサ応答は、ほとんど同一であり、特に高い血糖値でほとんど同一である。

10

【 0 0 5 9 】

図 1 2 は、グルコースオキシダーゼと媒介物質としてルテニウムヘキサアミン (III) 三塩化物を含む試薬製剤を用いた 1 0 0 m g / d L の血液サンプルについて励起電圧の関数として血糖値を示す。特に、2 0 0 0 U / m L のグルコースオキシダーゼと 1 0 0 m M のルテニウムヘキサアミン (III) 三塩化物を含む試薬製剤を含むバイオセンサを評価した。

20

短縮されたテスト時間

【 0 0 6 0 】

また、そのバイオセンサに関するテスト時間も、媒介物質の関数として分析した。R u 媒介物質を用いて作成したストリップは、培養時間が零でも精度、安定性又は温度感受性の劣化を示さないことが分かった。培養時間を、サンプル検出から励起電圧印加までの間の時間として定義する。

【 0 0 6 1 】

図 1 3 に示すように、ルテニウム媒介物質を備えて作成されたストリップは、フェリシアン化物媒介物質を備えて作成されたストリップより待機時間零で大きな反応速度を示した。特に、図 1 3 (B) は、フェリシアン化物の信号 (図 1 3 (A)) について存在する反応速度の初期の立上りが、ルテニウムの信号には無いことを示している。この理由について、フェリシアン化物の反応速度の初期 (立上り) 位相は、ルテニウムより高いグルコースサンプルでより変化するので、その応答においてフェリシアン化物のストリップでは初期に精度を悪化させる。

30

【 0 0 6 2 】

更に、本発明を、本発明の典型例であることを意図する下記の実施例によって更に説明するが、これらには限定されないことは言うまでもない。

実施例 1 : 半導体電極

【 0 0 6 3 】

本実施例は、本発明による種々の半導体電極について物理的及び電気化学的分析の結果を要約する。スズを添加した酸化インジウム (「 I T O 」) 膜と亜鉛を添加した酸化インジウム (「 I Z O 」) 膜を、9 0 / 1 0 の酸化インジウム / 酸化チタン又は酸化亜鉛のターゲットを用いてスパッタリング (直流マグネトロンスパッタ装置) によって蒸着した。費用効率の高い方法で膜の導電率を高めるために、I T O と I Z O を、金の薄層 (6 0 ~ 1 0 0 オングストローム ()) 上に蒸着した。

40

【 0 0 6 4 】

I T O の半導体膜を、室温でスパッタ蒸着した。スパッタ膜の X 線回折分析は、それらが非晶質であることを示し、非晶質サンプルの電気化学的特性は、僅かな電子移動特性を表す僅かな信号又は無信号のボルタモグラムを示した。一方、非晶質膜を 2 5 0 で 1 時

50

間焼きなまし後は、前記膜は、多結晶膜が形成されたことを表す強い結晶質ピークを示した。

【0065】

多結晶サンプルの電気化学的特性は、非晶質サンプルより効果的な電子移動を表す、強い信号を持つボルタモグラムを示した。

【0066】

多結晶サンプルと非晶質サンプルを、ルテニウムヘキサアミン電子媒介物質とフェリシアン化物電子媒介物質でそれぞれテストした。これらの分析物は、充電差及び種々の電極材料上の電気化学的挙動が十分に立証され理解されているという事実によって選択された。

10

【0067】

図1及び図2に示すように、ITO膜はルテニウムヘキサアミンとフェリシアン化物の両方でよく機能しているが、フェリシアン化物(図2)と比較した場合、ルテニウムヘキサアミン(図1)を使用した方がより理想的なボルタモグラムを有する。更に、図3に示すように、ルテニウムヘキサアミン媒介物質を持つIZOを使用した場合のサイクリックボルタモグラムは、優れた電子移動速度を示した。

実施例2：スパッタした炭素電極

【0068】

本実施例は、本発明によるスパッタした炭素電極について物理的及び電気化学的分析の結果を要約する。

20

【0069】

炭素の薄膜をポリエチレンテレフタレート(PET)基板の上にスパッタ(直流マグネトロン)した。スパッタリング方法は、シード層としてクロム(Cr)のスパッタリングを含み、Crターゲット上のパワーを徐々に低下すると同時に炭素ターゲット上のパワーを増大する。その結果生成された膜は、厚さ0.5µmで8オーム/平方の導電率を有した。クロム(Cr)をシード層として初めにスパッタしたので、前記膜は、約5%のクロム(Cr)を含有した。図10は炭素膜電極の原子間力顕微鏡(AFM)像を示す。

【0070】

図4に示すように、前述した炭素膜に関して得られたルテニウムヘキサアミンのサイクリックボルタモグラムは、優れた電子移動速度を示す。電子媒介物質としてフェリシアン化物を備える炭素膜の性能を、図5に示し、その電気化学特性は、バイオセンサ用途に使用可能である。更に、図6に示すように、その炭素膜は、電子媒介物質としてフェロセンカルボン酸で理想的なサイクリックボルタンメトリー応答を与えた。

30

実施例3：グルコースバイオセンサにおける亜鉛を添加した酸化インジウム電極の性能

【0071】

亜鉛を添加した酸化インジウム(IZO)電極を、センサ性能評価用の目的で、グルコースセンサストリップを取付けて用いた。IZO膜を、全面的に25オーム/平方の導電率となるように厚さ10nmの金属の上面にスパッタした。電極を、レーザー切断によって、各々の電極間が少なくとも100µmの間隔を有するように形成した。センサを、グルコースオキシダーゼ(GO)とグルコースデヒドロゲナーゼ(GDH)のどちらかを含んだ2つの異なる化学反応溶液を用いて取付けた。全ての場合において、ルテニウムヘキサアミンを媒介物質として用いた。GDHの場合、スクロースを酵素に対する安定剤として製剤に加えた。金(ゴールド)電極を取付けたセンサを、IZO電極で製造したセンサと平行してテストした。

40

【0072】

グルコースオキシダーゼ(GO)を含んだ化学反応溶液を有する金(ゴールド)とIZOの各センサに関するデータの概要を表2に示す。

【0073】

50

【表 2】

表 2

センサ	化学成分	目標血糖値 (mg/dL)	平均値 (nA)	S. D.	%CV
金	ルテニウム ヘキサアミン、 GO、PVA	0	191	6.14	3.22
		75	626.6	11.82	1.89
		245	2017.6	31.12	1.54
		600	4985.6	31.00	0.62
IZO	ルテニウム ヘキサアンミン、 GO、PVA	0	55	2.11	3.84
		75	398.6	4.55	1.14
		245	1920.9	26.39	1.37
		600	4322.2	33.89	0.78

10

【0074】

また、表 2 の結果を、グラフで図 1 4 にも示す。これらの結果は、IZO センサが金（ゴールド）センサと同程度の信号及び精度を与えるということを実証した。更に、IZO センサは、金センサよりも非常に低いバックグラウンド信号を有し、較正曲線の安定性及び直線性の改善をもたらした。低いバックグラウンド信号は、用量応答のグラフ（図 1 4）に明らかに見られる。図 1 4 では、両方のセンサについて直線性が見られ IZO センサについては低いバックグラウンドによるオフセットが示されている。

20

【0075】

グルコースデヒドロゲナーゼ（GDH）を含んだ化学反応溶液を有する金と IZO のセンサに関するデータの概要を表 3 に示す。

【0076】

【表 3】

表 3

センサ	化学成分	目標血糖値 (mg/dL)	平均値 (nA)	%CV
金	ルテニウム ヘキサアミン、 GDH、PVA、 スクロース	0	241.2	8.10
		75	1099.4	5.50
		245	2861.8	4.95
		600	5888	5.11
IZO	ルテニウム ヘキサアミン、 GDH、PVA、 スクロース	0	35.5	18.10
		75	942.1	4.93
		245	3010.2	3.82
		600	5677.3	2.71

30

40

【0077】

また、表 3 の結果を、グラフで図 1 5 にも示す。これらの結果は、金電極と IZO 電極の間のバックグラウンド信号の相違が、GO を主成分とする化学反応溶液より GDH を主成分とする化学反応溶液の方がはっきりしていることを実証した。

50

【 0 0 7 8 】

示された性能の利点に加えて、I Z Oは、金より傷つき難いので、異なった計測装置のコネクタ部品に適合することができる。

実施例 4：感湿性分析

【 0 0 7 9 】

本実施例は、媒介物質としてルテニウムヘキサアミン(III)三塩化物を含む試薬製剤の感湿性の大幅な改善を示す。

【 0 0 8 0 】

分離したセンサストリップを、(1)媒介物質としてフェリシアン化カリウム又は(2)媒介物質としてルテニウムヘキサアミン(III)三塩化物の一方を含む試薬製剤で準備した。センサストリップを乾燥ビン内に保管した。1組の乾燥ビンを、蓋に意図的に穴を開け、5日間、高い湿度環境(30 / 80%RH)に曝した。別の組の乾燥ビンを、穴を開けず、対照として室温で普通に保管した。

【 0 0 8 1 】

高い湿度で5日間培養した後、ストリップを、110mg/dLのグルコースを含むグルコース対照と血液サンプルとを用いてテストした。テスト結果を表4と表5にまとめた。

【 0 0 8 2 】

【表4】

表4 グルコース対照テスト結果

	フェリシアン化 製剤	ルテニウム 製剤	0.1%ナトロゾール 250L を有するルテニウム製剤
室温で保管された 対照ストリップ	128	195	231
30℃、80%RH で5日間曝されたス トリップ	293	201	234

【 0 0 8 3 】

表4に示すように、媒介物質としてフェリシアン化カリウムを用いたセンサは、グルコース回収値において165mg/dLの増加を示し、一方、媒介物質としてルテニウムヘキサアミン(III)三塩化物を用いたセンサは、グルコース回収値において3~6mg/dLの増加を示しただけである。グルコース回収値は、同じグルコース対照でテストした場合、異なる試薬製剤について異なり、グルコース回収値の変化のみが、環境に対する感受性を示すことに注意しなくてはならない。それゆえ、ルテニウムヘキサアミン(III)三塩化物媒介物質は、現在、市場に出回っている多くのグルコーステストストリップのための媒介物質として用いられているフェリシアン化物と比較した場合、はるかに感湿性が低いことがわかった。

【 0 0 8 4 】

10

20

30

40

【表 5】

表5 血液サンプルテスト結果

	フェリシアン化 製剤	ルテニウム 製剤	0.1%ナトロゾール 250L を有するルテニウム製剤
室温で保管された制 御ストリップ	109	117	120
30℃、80%RH で5日間曝されたス トリップ	319	136	130

10

【0085】

表5に示すように、同様の結果が、ストリップを血液サンプルでテストした場合に見られた。媒介物質としてルテニウムヘキサアミン(III)三塩化物を用いたセンサは、媒介物質としてフェリシアン化物を用いたセンサよりはるかに感湿性が低かった。例えば、ルテニウムヘキサアミン(III)三塩化物媒介物質を含むセンサは、約10~20mg/dLの増加を示し、一方、媒介物質としてフェリシアン化物を含むセンサは、約210mg/dL増大した。

20

【0086】

特に別段の指示がなければ、明細書及び特許請求の範囲に用いた成分、反応条件及びその他の量を表現している全ての数字は、「約」という文言を伴う全ての場合において、その数値から変更されてもよいものと理解すべきであり、依って、別に指示が無い限り、明細書及び添付した特許請求の範囲に示した数値パラメータは、本発明によって得ようとする所望の特性に応じて変化しても良い近似値である。

【0087】

本発明の他の実施形態は、明細書を考察することにより、当業者には自明であろう。本発明の他の実施形態は、明細書及びここに開示した本発明の実施を考察することにより、当業者には自明であろう。明細書及び実施例は単に例示的なものであり、本発明の真の範囲及び精神は、特許請求の範囲が示すものである。

30

【図面の簡単な説明】

【0088】

【図1】ルテニウムヘキサアミン電子媒介物質を備えるスズを添加した酸化インジウム(ITO)電極の使用と関連するサイクリックボルタモグラムである。

【図2】フェリシアン化物電子媒介物質を備えるITO電極の使用と関連するサイクリックボルタモグラムである。

【図3】ルテニウムヘキサアミン電子媒介物質を備える亜鉛を添加した酸化インジウム(IZO)電極の使用と関連するサイクリックボルタモグラムである。

【図4】ルテニウムヘキサアミン電子媒介物質を備える薄い炭素膜電極の使用と関連するサイクリックボルタモグラムである。

40

【図5】フェリシアン化物電子媒介物質を備える薄い炭素膜電極の使用と関連するサイクリックボルタモグラムである。

【図6】フェロセンカルボン酸電子媒介物質を備える薄い炭素膜電極の使用と関連するサイクリックボルタモグラムである。

【図7】ルテニウムヘキサアミン電子媒介物質を備える有機金属手法を用いて準備されたパラジウム薄膜電極の使用と関連するサイクリックボルタモグラムである。

【図8】フェリシアン化物電子媒介物質を備える有機金属手法を用いて準備されたパラジウム薄膜電極の使用と関連するサイクリックボルタモグラムである。

【図9】本発明によるIZO/Au膜の原子間力顕微鏡(AFM)像である。

50

【図10】本発明による薄い炭素膜の原子間力顕微鏡(AFM)像である。

【図11】100, 150及び200mMのルテニウムヘキサアミン(III)三塩化物を含む媒介物質を用いたバイオセンサのグルコース濃度の関数としての用量応答を示すグラフである。

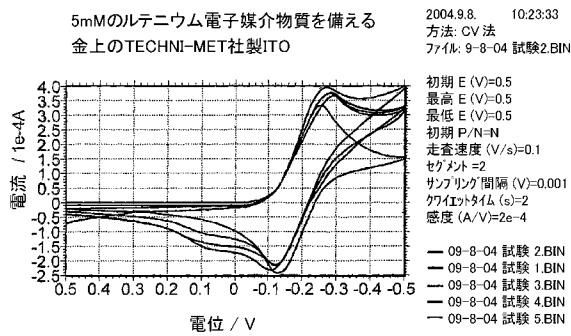
【図12】グルコースオキシダーゼ及びルテニウムヘキサアミン(III)三塩化物媒介物質を含む試薬製剤を用いて100mg/dLの血液サンプルに対する励起電圧の関数としてのグルコース値を示すグラフである。

【図13】待ち時間零(培養時間零)で炭素電極上の電子媒介物質で製造された電極の反応速度を示すグラフで、(A)は電子媒介物質がフェリシアン化物であり、(B)は電子媒介物質がルテニウムヘキサアミン(III)三塩化物である。

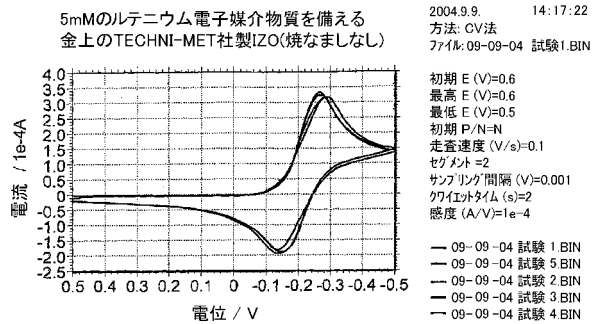
【図14】グルコースオキシダーゼ(GO)を含む化学反応溶液を持つ金電極及びIZO電極に関する用量応答を示すグラフである。

【図15】グルコースデヒドロゲナーゼ(GDH)を含む化学反応溶液を持つ金電極及びIZO電極に関する用量応答を示すグラフである。

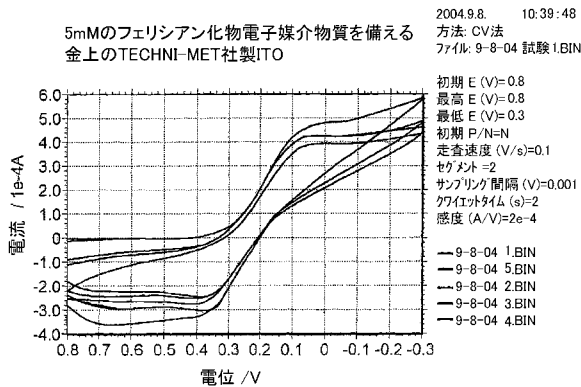
【図1】



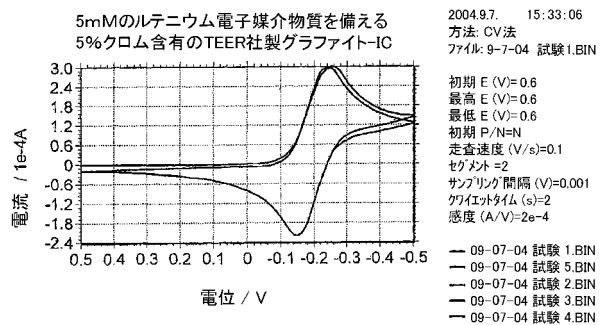
【図3】



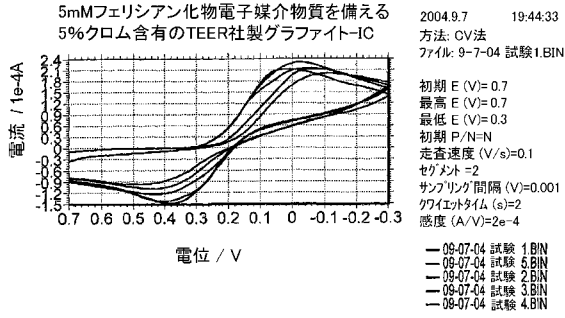
【図2】



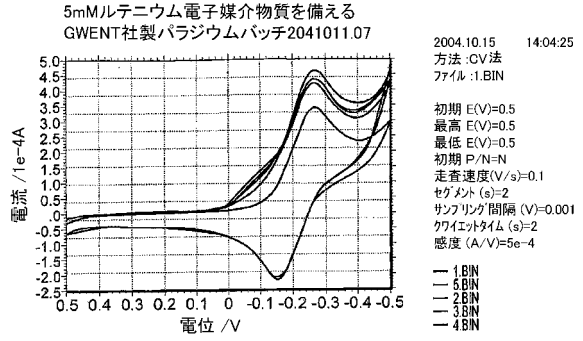
【図4】



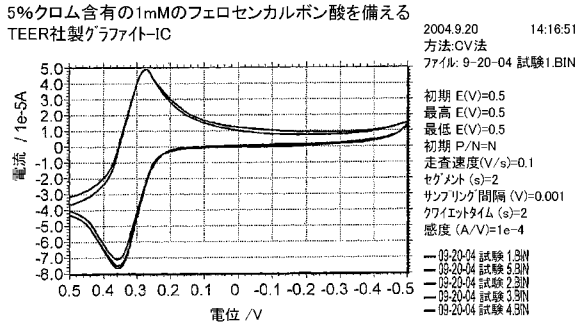
【 図 5 】



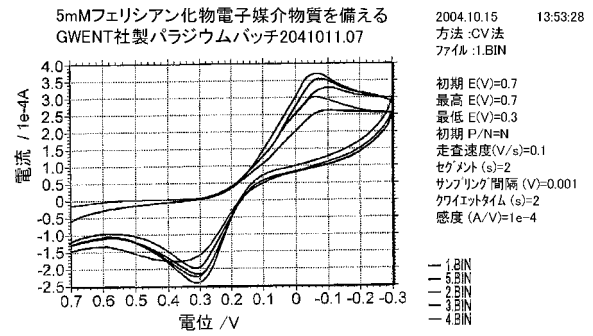
【 図 7 】



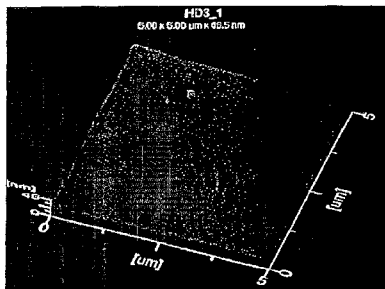
【 図 6 】



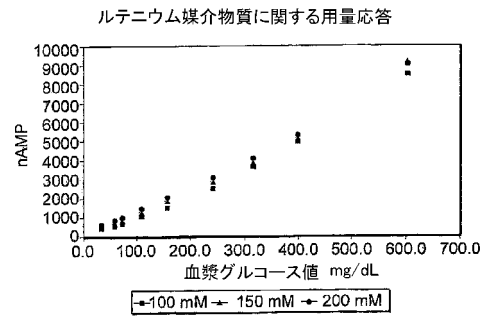
【 図 8 】



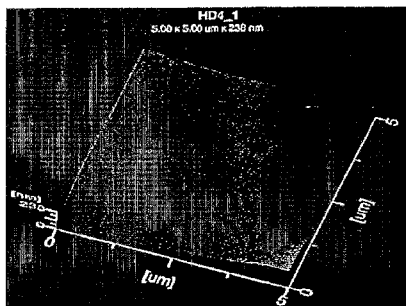
【 図 9 】



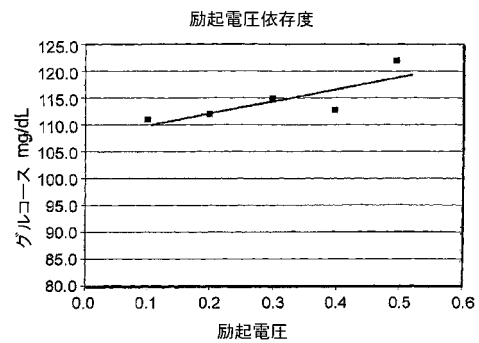
【 図 1 1 】



【 図 1 0 】

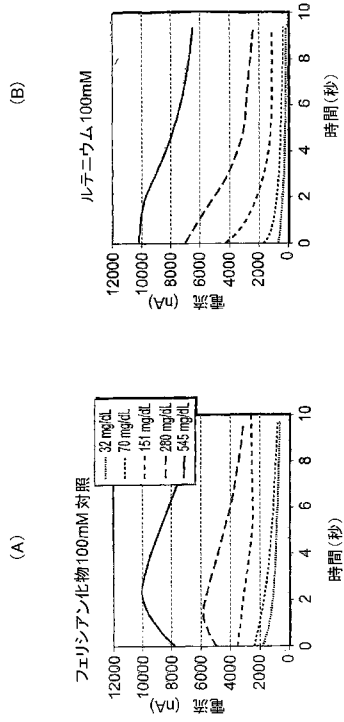


【 図 1 2 】

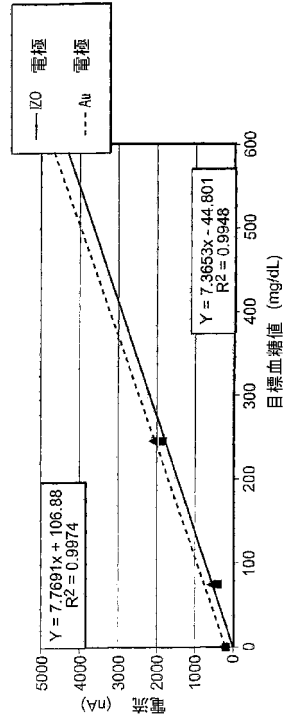


100mg/dL血液サンプルについて励起電圧の関数としての血糖値。
試薬製剤は、2000U/mLのグルコースオキシダーゼと100mMのルテニウムヘキサアミンを含む。

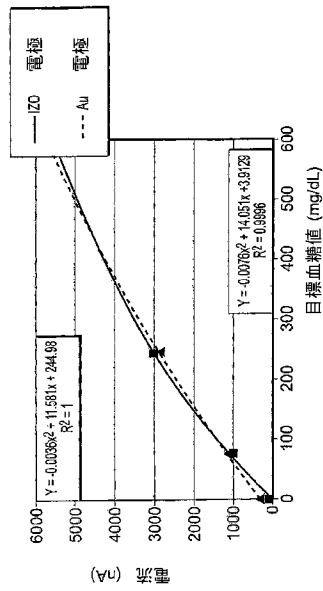
【 図 1 3 】



【 図 1 4 】



【 図 1 5 】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 1 2 Q 1/26

(72)発明者 デング, デイヴィッド, ゼット.

アメリカ合衆国、フロリダ州 3 3 3 2 7、ウェストン、ナンディナ ドライブ 9 5 9

(72)発明者 ポポビッチ, ナターシャ, ディー.

アメリカ合衆国、フロリダ州 3 3 0 6 0、ポンパーノ ビーチ、サウスイースト 1 アベニュー
- 1 2 1 1

(72)発明者 ハンター, トーマス, ジェイ.

アメリカ合衆国、フロリダ州 3 3 0 2 6、クーパー シティー、サンズ ウェイ 2 5 4 0

(72)発明者 スロムスキー, デニス

アメリカ合衆国、フロリダ州 3 3 4 6 7、ウェリントン、トリアノン プレイス 1 0 2 9 9

(72)発明者 ベル, ダグラス

アメリカ合衆国、フロリダ州 3 3 0 6 7、コーラル スプリングス、ノースウエスト 8 4 ロ
ード 5 1 5 5

審査官 柏木 一浩

(56)参考文献 特表2 0 0 2 - 5 2 4 0 2 1 (J P , A)

欧州特許出願公開第0 0 7 5 7 2 4 6 (E P , A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

G01N 27/30

C12M 1/40

C12Q 1/26

G01N 27/327

G01N 27/416