

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

少なくとも頂部表面、底部表面、および第一末端を有する第一層、
第一層の底部表面に実質的に隣接する頂部表面を有する第二層、
計器との電氣的接続に適合し、第一層の第一末端に隣接する第一接点、
第一層および第二層が第一層の頂部表面を通る開口部を有する空洞を定義し、該開口部が、
第一層の第一末端から離間されており、および
空洞の少なくとも 20 % を満たす試薬を包含するインピボで使用するための電気化学的バイオセンサーであって、該試薬が、電氣的導電性マトリックスおよび酵素を包含し、
該マトリックスが、第一接点と電氣的に接続している電気化学的バイオセンサー。

10

【請求項 2】

第一層が、非導電性材料から製造される請求項 1 記載の電気化学的バイオセンサー。

【請求項 3】

第二層が、非導電性材料から製造される請求項 1 記載の電気化学的バイオセンサー。

【請求項 4】

第一層が、ポリイミドから製造される請求項 1 記載の電気化学的バイオセンサー。

【請求項 5】

第一層が、約 10 μm と約 130 μm のあいだの平均厚さを有する請求項 1 記載の電気化学的バイオセンサー。

【請求項 6】

第一層が、約 20 μm と約 50 μm のあいだの平均厚さを有する請求項 5 記載の電気化学的バイオセンサー。

20

【請求項 7】

開口部が、面積 A を有し、および
試薬を横断しない開口部に平行に取られた空洞の各断面が、少なくとも A の面積を有する
請求項 1 記載の電気化学的バイオセンサー。

【請求項 8】

開口部に平行に取られた空洞の各断面が、少なくとも A の面積を有する請求項 1 記載の電気化学的バイオセンサー。

【請求項 9】

開口部に平行に取られた空洞の断面が、それらが、開口部から遠くに取られるにしたがって単調に増大する面積を有する請求項 8 記載の電気化学的バイオセンサー。

30

【請求項 10】

空洞の体積対開口部の面積の比が、頂部表面と底部表面とのあいだの少なくともおよその距離である請求項 1 記載の電気化学的バイオセンサー。

【請求項 11】

請求項 1 による電気化学的センサーstripp、および
センサー電極に電気信号を印加し、電気応答を測定するように適合された計器を包含する
電気化学的バイオセンサーシステム。

【請求項 12】

試薬が体液中の分析物と反応するために選択され、および
計器が、体液中の分析物の濃度に対応する測定信号を生成するようにさらに適応される請求項 11 記載のシステム。

40

【請求項 13】

頂部表面と底部表面、
接点末端と検出末端、
接点末端のまたはその近くの第一接点および第二接点、
検出末端のまたはその近くの第一電極位置を有する第一層、
該第一電極位置の近くの第二電極位置、
第一電極位置の第一層内および第一電極位置の第一層によって定義された空洞であって、

50

該空洞が頂部表面を通る開口部を有し、
空洞および第一接点を電氣的に接続する第一導電体、および
第二電極位置と第二接点を電氣的に接続する第二導電体を含む第一層上の少なくとも２つの導電体、
空洞の体積の少なくとも約２０％を満たす導電性マトリックスであって、該マトリックスが試薬を包含し、および
第二電極位置に対照電極を包含する分析物の濃度または存在を試験するためのストリップ。

【請求項１４】

空洞が、開口部を除いて、分析物によって非透過性である１つまたは複数の材料により実質的に囲まれている請求項１３記載のストリップ。 10

【請求項１５】

１つまたは複数の材料の少なくとも１つが、酸素透過性である請求項１４記載のストリップ。

【請求項１６】

少なくとも１つの酸素透過性材料の１つまたは複数が、第一層の底部表面に隣接した配置される側面を有する請求項１５記載のストリップ。

【請求項１７】

１つまたは複数の材料の少なくとも１つが、試薬に対する共反応体に透過可能である請求項１４記載のストリップ。 20

【請求項１８】

空洞の少なくとも一部が、酸素透過可能である材料によって定義される請求項１３記載のストリップ。

【請求項１９】

酸素透過可能である材料が、第一層の底部表面に隣接する請求項１８記載のストリップ。

【請求項２０】

溶着が、空洞の体積の少なくとも約８０％を満たす請求項１３記載のストリップ。

【請求項２１】

第一導電体が、その空洞を少なくとも部分的に定義する空洞に拡張する請求項１３記載のストリップ。 30

【請求項２２】

第一導電体が、第一層の頂部表面に沿って配置される請求項１３記載のストリップ。

【請求項２３】

第一導電体が、第一層の底部表面に沿って配置される請求項１３記載のストリップ。

【請求項２４】

導電性マトリックスが、空洞の体積の少なくとも約８０％を満たす請求項１３記載のストリップ。

【請求項２５】

導電性マトリックスが、空洞を実質的に満たす請求項１３記載のストリップ。

【請求項２６】 40

基板、
参照電極、および
基板によって少なくとも部分的に定義される空洞を実質的に満たす作用電極を包含する電気化学的センサーであって、該作用電極が多孔性導電性マトリックスおよび酵素を包含し、
該参照電極が、液体試料を通して作用電極に電氣的に接続可能である電気化学的センサー。

【請求項２７】

導電性マトリックスが、炭素粒子を包含する請求項２６記載の電気化学的センサー。

【請求項２８】 50

酵素が、グルコースオキシダーゼである請求項 2 6 記載の電気化学的センサー。

【請求項 2 9】

作用電極が、さらに触媒を包含する請求項 2 6 記載の電気化学的センサー。

【請求項 3 0】

触媒が、二酸化マンガンを含む請求項 2 9 記載の電気化学的センサー。

【請求項 3 1】

作用電極が、さらに結合剤を含む請求項 2 6 記載の電気化学的センサー。

【請求項 3 2】

結合剤が、重合体である請求項 3 1 記載の電気化学的センサー。

【請求項 3 3】

作用電極が、さらに触媒を含む請求項 3 1 記載の電気化学的センサー。

【請求項 3 4】

触媒が、二酸化マンガンである請求項 3 3 記載の電気化学的センサー。

【請求項 3 5】

結合剤が、重合体である請求項 3 3 記載の電気化学的センサー。

【請求項 3 6】

空洞が、実質的に円筒形状を示す請求項 2 6 記載の電気化学的センサー。

【請求項 3 7】

空洞が、実質的にピラミッド円錐台の形状を有する請求項 2 6 記載の電気化学的センサー。

【請求項 3 8】

空洞が、実質的に円錐台の形状を有する請求項 2 6 記載の電気化学的センサー。

【請求項 3 9】

空洞が、小型表面および

小型表面と少なくとも同じくらい大きな表面積を有する大型表面を有し、および、
小型表面は、分析物が空洞を通過するのに十分に開放している請求項 2 6 記載の電気化学的センサー。

【請求項 4 0】

大型表面が、酸素透過可能な材料に隣接している請求項 3 9 記載の電気化学的センサー。

【請求項 4 1】

小型表面が、円形である請求項 3 9 記載の電気化学的センサー。

【請求項 4 2】

大型表面が、円形である請求項 3 9 記載の電気化学的センサー。

【請求項 4 3】

小型表面が、円形である請求項 4 2 記載の電気化学的センサー。

【請求項 4 4】

作用電極の第一表面が開放されており、これによって、試料が分析物の拡散を制限する層を通過することなく、電極に入ることができるように請求項 2 6 記載の電気化学的センサー。

【請求項 4 5】

生物学上の流体中の分析物に応答する活性領域を有するバイオセンサー、および
活性領域上に配置された中間面の膜を含むインピボで使用するためのバイオセンサー・システムであって、これによって分析物が、膜の少なくとも一部を通過して測定のためのバイオセンサーに達し、
該膜が活性領域から離間され、および
膜の一部が、活性領域の少なくとも 2 倍の表面領域を有する
バイオセンサー・システム。

【請求項 4 6】

膜の一部が、活性領域の膜の少なくとも 4 倍の表面積を有する請求項 4 5 記載のバイオセンサー・システム。

10

20

30

40

50

【請求項 47】

膜の一部が、活性領域の膜の少なくとも 10 倍の表面積を有する請求項 45 記載のバイオセンサー・システム。

【請求項 48】

膜の一部が、活性領域の膜の少なくとも 100 倍の表面積を有する請求項 45 記載のバイオセンサー・システム。

【請求項 49】

膜が、活性領域に接触しない請求項 45 記載のバイオセンサー・システム。

【請求項 50】

生物学上の流体中の分析物に応答する活性領域を有するバイオセンサー、および
10 活性領域上に配置された中間面の膜を含むインピボで使用するためのバイオセンサー・システムであって、これによって分析物が、膜の少なくとも一部を通して、流動体の外部体積から、バイオセンサーおよび膜によって定義された内部体積に入り、内部体積のサイズが、少なくとも約 $s^{3/2} / 10$ であり、 s が、センサーの活性領域の領域であり、および内部体積が、バイオセンサーの活性領域と接触しているバイオセンサー・システム。

【請求項 51】

膜内の流動体中の分析物の拡散係数が、膜内の分析物の拡散係数と少なくともほぼ同じくらい高い、配置された請求項 50 記載のバイオセンサー・システム。

【請求項 52】

20 内部体積のサイズが、少なくとも約 $s^{3/2}$ である請求項 50 記載のバイオセンサー・システム。

【請求項 53】

内部体積のサイズが、少なくとも約 $10 s^{3/2}$ である請求項 50 記載のバイオセンサー・システム。

【請求項 54】

生物学上の流動体中で分析物に応答する活性領域を有するバイオセンサー、および
30 活性領域上に配置された中間面の膜を含むインピボで使用するためのバイオセンサー・システムであって、これによって分析物が、膜の少なくとも一部を通して、流動体の外部体積から、バイオセンサーおよび膜によって定義された内部体積に入り、中間面の膜が、その最接近点で活性領域から約 $10 \mu m$ と約 $100 \mu m$ のあいだ離間されたバイオセンサー・システム。

【請求項 55】

分析物に敏感であるセンサー活性表面、および
40 活性表面の少なくとも一部を封入する膜を有する皮下空間に移植され得るセンサーヘッドを包含する
分析物の濃度または存在をインピボで試験するための皮下センサーであって、該膜が、センサーが皮下組織に移植される際、活性表面から離間され、活性表面と膜とのあいだに内部体積を供する皮下センサー。

【請求項 56】

40 化学的試薬を包含する、請求項 55 記載の皮下センサー。

【請求項 57】

膜が、生物適合性接着剤によってセンサーヘッドに接続される請求項 55 記載の皮下センサー。

【請求項 58】

膜が、センサーヘッドに加熱封印される請求項 55 記載の皮下センサー。

【請求項 59】

センサーが、測定のために電気化学的システムを使用する請求項 55 記載の皮下センサー。

【請求項 60】

10

20

30

40

50

センサーが、分析物に透過可能である生物適合性重合体で被覆する請求項 55 記載の皮下センサー。

【請求項 61】

センサーヘッドが、MPC で被覆される請求項 60 記載の皮下センサー。

【請求項 62】

膜が、半透過性透析中空繊維である請求項 55 記載の皮下センサー。

【請求項 63】

膜が、ポリアミドおよびポリスルホンからなる群から選択される材料から製造される請求項 55 記載の皮下センサー。

【請求項 64】

センサーが、グルコース・センサーであり、および

膜が、約 10 kD と約 100 kD のあいだのカットオフを有する材料から製造される請求項 55 記載の皮下センサー。

【請求項 65】

内部体積が、リンガー溶液で満たされる請求項 55 記載の皮下センサー。

【請求項 66】

請求項 55 ~ 65 いずれかに記載のセンサーを包含する皮下センサー。

【請求項 67】

請求項 55 によるセンサーを包含する皮下センサーの生物適合性を増大させる方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、インビボ測定に関する。さらに詳細には、本発明は、体内の流動体における特定の物質の濃度の検出、および検出のためのセンサーに関する。

【背景技術】

【0002】

体液中の特定の化合物の濃度の測定は、多くの型の医療診断および治療のために有用である。インスリン依存性糖尿病患者は、例えば、一日当たり複数回、彼らの血液中のグルコースの濃度を測定するかもしれない。インビボセンサーが開発されて、そして反復または継続した試験のための状況に有用であるが、しかし耐久性、精度、製造の容易さ、および使用時の可能性のある寿命で限定される。したがって、インビボセンサーおよび検出技術が改善される必要性がある。

【発明の開示】

【0003】

膜を、それを通して分析物の流れを制御するために使用することによって、分析物と試薬との間の反応を限定するセンサーが開発されてきた。これらの膜を使用すると、設計経費、製造経費を増し、そしてこのようなセンサーを使用に困難である。したがって、インビボセンサーおよび検出技術が改善されることがさらに必要である。

【0004】

したがって、費用、精度、簡便さ、耐久性、およびインビボ寿命の改善された特徴を有する検出用のセンサーおよび技術を提供することが、本発明の種々の実施態様の目的である。

【0005】

これらの目的および他のものは、センサーの幾何学的配置を使用して、試料が電極に、または中に流れることを制限することによって、例えば、試薬を包含する電導性マトリックスを含む三次元空洞に小型開口部を供することによって、本発明のいくつかの実施態様で達成される。

【0006】

本発明の 1 つの実施態様は、特定の化合物を電気化学的に検出または測定するインビボで使用するための電極である。第一（基材）層は、一方の末端または近隣に、計器に電気

10

20

30

40

50

的接続に適合される接点を有する。該層およびその頂点表面が第一層の底部表面に実質的に隣接する第二層は、一緒に、第一層の頂点表面を通る開口部を有する空洞の範囲を明確にし、そしてその開口部は、第一層の第一末端から離れて離間されている。試薬は、空洞の少なくとも20パーセントを満たし、導電性マトリックスを包含し、そして接点に電氣的に繋がっている。この実施態様のある種の変形では、第一層は、ポリイミドであり、そして他方では、第一層は、約2ミルと約10ミル、または約50 μ mと約250 μ mの間の厚みを有する。

【0007】

本実施態様のさらに他の変形では、その空洞は、第一層の頂点表面を通るその開口部と特定の関係を示す。例えば、ある種の変形では、開口部に平行であるが、しかし試薬充填部分上に取り込まれた空洞の各断面は、開口部の面積より小さくない面積を有する。他方では、試薬充填部分を横断する空洞の断面も、開口部と同様の大きさの面積を有する。この変形の微細な区別で、これらの断面の面積は、それらが、さらに開口部から取られる場合、単調に増大する。本実施態様の他の変動では、電極の体積または封じ込め空洞の体積のいずれかは、開口部の面積と特定の数値関係を示す。

10

【0008】

本発明の別の形態は、頂上および底部表面を有する第一層、接点末端および検出末端、接点末端にまたはその近くに2つの接点、検出末端にまたはその近くに配置される電極、第一電極位置の近くに別の電極位置、および第一電極位置で主要層内にそれにより定義される空洞を含む、分析物の濃度または存在を試験するためのストリップである。空洞は、頂部表面を通る開口部を有し、そして試薬を包含する電導性マトリックスによって少なくとも約20パーセント充填されている。導電体は、空洞を接点の一方と電氣的に接続する一方で、別の導電体は、他の電極位置と第二接点を電氣的に接続する。

20

【0009】

本実施態様の変形で、分析物に非浸透性である1つまたは複数の材料によって、開口部以外は、空洞を実質的に囲む。本実施態様の微細な区分では、少なくとも1つのこれらの材料は、空洞に含まれる試薬のコファクターに透過性である。これは、例えば、試薬がグルコースオキシダーゼを包含するグルコースセンサーの場合には酸素であり得る。これらの変形のいくつかでは、1つまたは複数のコファクター透過性材料は、一方の側面が主要層の底部表面に隣接して配置される第二層を形成する。

30

【0010】

本実施態様における他の変形では、少なくとも空洞の一部は、コファクター透過性である材料により定義される。その材料は、第一層の底部表面に隣接してよい。他の変形では、導電性マトリックスは、空洞の体積の少なくとも約80パーセントを満たす。

【0011】

本実施態様におけるさらに他の変形では、その空洞に達する導電体は、それを少なくとも部分的に定義するために空洞まで拡張する。他方では、導電体は、頂部表面に沿って配置される一方で、さらに他方では、導電体は、主要層の底部表面に沿って配置される。さらに別の変形では、導電体マトリックスは、空洞を実質的に満たす。

【0012】

本発明の別の実施態様では、電気化学的センサーは、基板、基板上の参照電極、および基板によって実質的に定義された空洞を実質的に満たす作用電極を含む。作用電極は、導電性マトリックスおよび酵素を含む。本実施態様の変形では、導電体マトリックスは炭素粒子を包含し、そして他方では、酵素はグルコースオキシダーゼである。本発明のさらに別の変形では、作用電極は二酸化マンガンのような触媒も含む。さらに別の変動では、電極は重合体のような結合剤も含み、そしてさらに、二酸化マンガンのような触媒を含み得る。これらの変形のいくつかでは、結合剤は重合体である。

40

【0013】

本実施態様の変形では、空洞は実質的に円筒形状を示す一方で、他方では、それは、実質的にピラミッド角錐台または円錐の形状を示す。後者の変形のいくつかでは、空洞は、

50

分析物がその空洞を通過するのに十分に開放している小型円形表面、および酸素透過性材料に隣接する大型円形表面を有する。本実施態様のさらに別の変形では、作用電極の一方の表面は、試料が分析物の拡散を制限する層を通過することなく、電極に入ることができるように開放されている。

【発明を実施するための最良の形態】

【0014】

本発明の原理を理解することを促進する目的のために、ここで、図面で示された実施態様に言及し、そして特定の言語が、本発明を説明するために使用される。それにもかかわらず、本発明の範囲の制限が、それにより意図されるものはないことが理解される。記載または例示された実施態様の代替物またはさらなる改質、およびここに示されるとおり本発明の原理のあらゆる別の応用が、本発明が関連する当業者に通常に起こるものとして意図される。

10

【0015】

本発明の種々の実施態様は、ここで、(1)実質的に平面の電極を使用する場合、分析物反応および電気化学的検出が起こる実質的に平面の領域に該当すること、および(2)多孔質の導電性試薬マトリックスを使用する場合、多孔質の導電性マトリックスを含む体積を、体液の体積に接続する開口部の実質的に平面な領域に該当する、センサーの「活性領域」で分析物および干渉物の性質を有利な制御を供するためにセンサーの幾何学を利用する分析物センサーを提供する。センサーを、皮膚の下に移植し、そして測定されるべき分析物を含む周囲の体液と接触している部分を含む。一般に、センサーは、体液と接触している第一の表面、そしてセンサーから受けた電気信号に基づいて分析を評価するために操作可能な計器に戻って連通する導電性トレースの表面と接触している第二の表面を有する多孔質の導電性マトリックスを含む。多孔質試薬の操作領域は、流動体接触表面、または、導電性トレースの表面より明らかに大きく、これにより、より平面な設計と比較して、分析物の反応および電気化学的検出反応のために、そして電極での測定された反応の毒性副産物の捕捉のためにより大きな表面積を供する。

20

【0016】

特定の実施態様では、導電性マトリックスにより占有される体積は、一般に、流動体接触表面から離れて導電性トレース表面に向かって進行するときに、断面積において増大する。部分的に充填された空洞を有する他の場合では、空洞は、一般に、流動体接触開口部から離れて試薬の体積に下降して進行するときに、断面積において増大する。さらにほかには、空洞は、一般に、流動体接触表面から離れて進行するときに、断面積において増大する。

30

【0017】

いくつかの実施態様では、所定の体積を、基板を通して開放し、そして試薬をそこに入れる。開口上から空洞までの膜は、分析物に透過性があるが、所定の干渉物にはない。別の膜が、他の開口部を被覆し、そして分析物に非透過性である。この実施態様の変形では、第二膜は分析物を排除するために選択的に透過性があるが、しかし流動体中の1つまたはそれより多くのコファクター(酸素のような)を反応空洞に通過させる。

【0018】

本発明のいくつかの実施態様は、電気化学的手段によって測定可能な広く多様な分析物の皮下検出に有用である。例の目的として、ここでの検討は、グルコースセンサーに関して提供され、そして化学および他の要素が識別されることに対応する。しかし、他の分析物を、本発明を使用して十分に検出し得ること、そして化学および同等物における対応の変化が、当業界で周知であることは、当業者によく理解される。

40

【0019】

特に図面に関して、図1は、本発明の1つの実施態様によるセンサーの構成要素を示す。センサーストリップ10は、ヘッド部分12および本体部分14を有する。ヘッド部分12は、電圧計、ポテンシオスタット、電流計、および/または他の検出または表示構成要素に電氣的に接続するための接点16、18および20を含む。接点は、電気化学的バ

50

イオセンサー技術で周知であるとおり、センサー中の電位および電流を制御し、そしてセンサーの検出部分から電気的信号を受取および評価するように作動するこのようなデバイスと直接的に、または間接的に接触させ得る。

【0020】

本体部分14は、参照電極28、作用電極30、および対向電極29を含む。導電体トレース22は、参照電極28に接点16を接続し、導電体トレース24は、作用電極30に接点18を接続し、そして導電体トレース26は、対向電極29に接点20を接続する。下の実施例で検討されるとおり、これらの構造の各々は、基板32中または上に作製され、該基板は、好ましくは、ポリイミドまたはポリエステルのような、目的の分析物（類）に非透過性である材料の約2と約10ミルのあいだ（約50 μm と約250 μm のあいだ）の厚さを有する可塑性層である。トレース22、24および26は、好ましくは、金または炭素から製造されるが、しかし他の導電性材料も使用され得る。

10

【0021】

本実施態様の1つの形態では、センサーストリップ10の本体部分14は、形状において、長さ約25mmそして幅450 μm であるおよそ長方形であり、そして使用中に生物適合性を増大する中空繊維膜（図示せず）内に配置される。作用電極30は、長方形（図1でのとおり、上から見たときに少なくとも）であり、そして幅約100 μm 、そして長さ325 μm である。作用電極30は、塗布に適した試薬混合物を含む。本実施態様の1つの形態では、試薬混合物は、（炭素粒子の）導電性マトリックス、触媒（二酸化マンガ）、酵素（グルコースオキシダーゼ）、重合体結合剤、および重合体結合体のための溶媒を包含する。溶媒の除去において、この試薬混合物は、基板32中の空洞を満たすか、または少なくとも実質的に満たして、電極30を形成する多孔質の導電性マトリックスを形成する。これらの構造の作製は下で検討される。これらの形態では、電極の平面部分がまったく小さい場合でさえ、多孔質試薬マトリックスは、反応のために多大な試薬表面積をさらす。封じ込め空洞の開口部は、空洞の中に、そして外に分析物による拡散を調節し、これは、いくつかの実施態様では、反応測定における変動の制御が改善されること、および測定精度において対応する改善を供する。

20

【0022】

センサーを配置したとき、生物学的流動体が、作用電極30を含む空洞に入り、そして流動体中のグルコースは、酵素と反応し、そして作用電極30の電気的インピーダンス特性を変化させる。稼動回路を、それぞれ、接点18およびトレース24を介して電極30と、そして接点16および20を介して参照電極28と対向電極29と、そしてトレース22および26と電気的に連通させる。1つまたは複数の電極での電気的電位を制御し、そして当業で知られるとおり、生じる電流を分析して（または反対に）流動体中のグルコースの濃度を決定する。

30

【0023】

種々の代替実施態様では、より多くのまたはより少ない電極が、当業者に理解されるであろうとおり、センサーストリップ10に含まれる。

【0024】

流動体は、特定の結果を達成する特定の 방법으로一定の大きさに作られた空洞と接触している。これらの実施態様のいくつかは、形状でおよそ円筒形である封じ込め体積（他所での「空洞」）を含む。他の実施態様では、封じ込め体積の一方の末端は、実質的に他方より広くてよく、そこでは他方の末端で円形開口部の直径の二倍である直径を示す円形開口部など）分析物透過性膜が、小型開口部上であり、そして共反応体透過性膜は大型開口部上にあり、その結果分析物の移動は一方の側で制御され得るが、しかし十分な共反応体は他方の側を通して流体から獲得される。

40

【0025】

空洞内で、試薬、およびある場合には、コファクターは、周囲の体積から生物学的流動体の構成要素と反応する。電気的電位は、この反応位置で作られ、そして試料中の分析物の濃度を測定する測定回路に運ばなければならない。これらの好ましい実施態様で

50

は、空洞の体積は、空洞の重要な部分全体に試薬を存在し、そしてさらに（マトリックスの導電特性のため）空洞に、好ましくはその周囲表面で拡張する導電性トレースまで、反応位置で生じた電荷を運ぶ多孔質の導電性マトリックスで少なくとも約 20%（好ましくは、少なくとも約 50%、さらに好ましくは少なくとも約 80%、そして最も好ましくは約 100%）満たされる。導電性トレースは、基板の表面に、そして接点パット上に拡張し、該接点パットは、計器ユニットまたは他の試験回路と電気接触する。

【0026】

図 1 での所定の構造を引き続き参照しながら図 2 A ~ 2 G に変わり、本発明による一種のセンサーを作製する 1 つの方法を、ある程度図面形態で示されるものがある。図 2 A は、基板 32 を示し、そしてそれは、当業者が想定するであろう、多かれ少なかれ堅い物質であり得る。例えば、基板 32 は、ポリイミド、セラミック材料、または別の材料であり得る。

10

【0027】

図 2 B は、導電性材料の層 34 が、基板 32 上に配置されたことを示す。種々の実施態様では、導電性層 34 は、当業者が想定するであろうとりのスパッタリング、蒸着、または別の方法によって溶着される。導電性層 34 を、例えばリソグラフまたはレーザー除去技術を使用してその後パターン化して、図 2 C で示されるとおり、基板 32 上に導電体トレース 22、24、および 26 を定義する。他の実施態様では、導電体トレース 22、24、および 26 を、スクリーンプリント印刷または他のパターン化技術を使用して、基板 32 上にプリント印刷または別の方法で形成する。

20

【0028】

図 2 D は、比較的非導電性の材料 36 の層が、導電体 22、24、および 26 上に溶着されたことを示す。材料 36 は、当業者が想定するように、例えば、各タイー アイ デュボン・ド・ネモール・アンド・カンパニー（E.I. DuPont de Nemours and Company）（ここで「デュボン」）によって販売されるパイラウレックス（PYRALUX）またはバクレル（VACREL）または同等物であり得る。

【0029】

図 2 E は、凹所 38 が、層 36 に作製されたことを示す。凹所 38 は、例えば、選択的化学エッチング、レーザー除去、または他の技術によって作り出される。その後、試薬 40 を、凹所 38 を含む構造 31 E 上に溶着させて、図 2 F に示されるとおり構造 31 F を得る。試薬 40 は、炭素粒子のような導電性マトリックス、二酸化マンガンのような触媒、グルコースオキシダーゼのような酵素、および重合体結合剤を包含する。これらの構成要素は、典型的に、この溶着段階のあいだに有機溶媒中に分散される。過剰（上の材料 36）は、スクイージー、化学的機械的仕上げ（CMP）、または類似の技術によって除去して、図 2 G に示される構造 31 G を得る。溶媒ペアリング試薬 40 を、加熱または真空により蒸散させて、試薬 40 が、凹所 38 を実質的に充填するようにする。他の実施態様では、試薬 40 は凹所 38 に直接溶着される。

30

【0030】

本発明によってセンサーを作製する別の方法は、ここで、図 3 A ~ 3 G に関連して記載される。デバイス 50 A は、血液に対して透過性でない材料から製造される基板 52 を包含する。図 3 B で示される空洞 54 は、抽出により基板 52 中に形成されて、デバイス 50 B を作り出す。図 3 C で示されるとおり、デバイス 50 C は、凹所 54 に、そしてデバイス 50 C の頂上表面に沿って拡張する導電性層 56 の追加と共に、デバイス 50 B を包含する。

40

【0031】

導電性層 56 をパターン化して、図 3 D で示されるデバイス 50 D を形成する。導電体トレース 22'、24' および 26' は、一般に、図 1 中の導電体 22、24、および 26 に対応する。試薬組成物 58 を、少なくとも凹所 54 を満たすのに十分なデバイス 50 D の頂部に溶着させて、図 3 E に示されるデバイス 50 E を形成する。

【0032】

50

その後、過剰試薬 58 (基板 52 の上部表面上の) を除去して、図 3 F に示されるデバイス 50 F を得る。さらに、この除去を、スクイージー、CMP、または当業者が想定するであろう他の適切な工程によって行う。封入材料 60 の層を、デバイス 50 F 上に重ね、図 3 G で示されるようにデバイス 50 G を形成する。使用時に、体液は、表面開口部 62 で導電性試薬 58 と直接接触する。検出のために使用される酸素または別の物質を、層 60 を通して、そして表面 / 開口部 64 を通して試薬 58 に輸送する。

【0033】

本実施態様の 1 つの好ましい形態では、グルコースセンサー、基板 52 は、ポリアミドであり、そして封入層 60 はシリコンである。導電体層 56 (およびしたがって、導電体トレース 22'、24' および 26') は金である。試薬 58 は、酵素のための固定および安定化マトリックスとしてのみならず、活性電極要素としても機能する多孔質導電性マトリックス中に炭素粒子を包含する。凹所中の導電性マトリックス 54 は、導電体トレース 24' と接触し、該導電体トレースは、作用電極から計器または他の回路に接続するための (図 1 で接点 18 のような) センサーのコネクター領域まで導電性経路を形成する。

10

【0034】

他の実施態様では、コネクターは、別の金属であるか、または基板の表面に印刷またはそうでなければ溶着した炭素トレースである。さらに他の実施態様では、導電体を、凹所 54 内の周囲に溶着させ、凹所 54 の一方の壁に溶着させ、試薬 58 上に溶着させるか、またはそうでなければ、電極マトリックスと接触する。種々の実施態様では、(導電性マトリックスを含む) 試薬混合物は、凹所 54 の少なくとも約 20% を、好ましくは凹所 54 の少なくとも約 80%、そして最も好ましくは凹所 54 の実質的に全てを満たす。凹所の残りは、当業者が想定するように、空気 (未使用センサー中)、流動体 (使用中のセンサー中)、または他の材料のいずれかを含有する。さらに他の実施態様では、凹所 54 は、それが、それを通して試料が電極に入る開口部 64 を横切る最短距離の幅の少なくとも半分くらい深く、そして好ましくは、凹所 54 は、少なくとも、それが、開口部 64 を横切る最短距離の幅と同程度に深い。

20

【0035】

グルコースセンサーの好ましい実施態様では、試薬 58 中の触媒は、好ましくは二酸化マンガンであり、これは、炭素電極上の水素過酸化物質酸化のために要求される電位を減少させる。この触媒のための他の適切な材料は、ここで参照して組込まれる欧州特許第 0603154 号に見られる。インビボ測定のための他のセンサーでは、プラチナまたはパラジウムの金属性電極を使用して、 H_2O_2 を検出する。このような電極で、合理的に正確な測定のために要求される電位差は、 $Ag / AgCl$ に対して約 600 ~ 800 mV である一方で、触媒として MnO_2 を用いて、要求される電位は、300 ~ 400 mV に減少される。

30

【0036】

本発明の多くの実施態様の設計は、凹所 54 における体積に渡って分析物の効率的な変換を可能にし、該凹所は効率的に、導電体 24' に電氣的に接続される。上に記述される例示的实施態様では、酵素、グルコースオキシダーゼは、重合体結合剤マトリックス中に捕捉され、炭素粒子の表面に吸着される。この固相吸着は、酵素の安定性を増大し、そして非乾燥環境における保存を可能にし、そしてセンサーを製造および保存する便宜を増大させる。重合体結合剤マトリックスの疎水性環境も、酵素の安定性を増大すると考えられる。

40

【0037】

本発明の好ましい実施態様で使用するための試薬は、予備配合されたスクリーン印刷インク混合物として炭素粒子を有する重合体結合剤物質を含有する溶媒を、触媒および稼動性混合物を生成するために要求されるあらゆる追加の溶媒と混合することによって製造する。いったんそれらの成分を合わせると、洗浄剤または試薬の湿潤特徴を改善する 1 つまたは複数の親水性重合体、または試薬の酸素輸送特性を改善する 1 つまたは複数のフルオ

50

ロカーボン重合体のような他の添加剤が含まれる。酵素も、試薬中に含まれ、一段階試薬を生成し得る。別の変形では、触媒のみをインク配合物と混合し、そして酵素および他の添加剤を、後に水溶液から得られる硬化した多孔質電極試薬に添加する。

【0038】

シリンジ針から試薬混合物を分散させるか、または凹所上またはその中に過剰量の試薬を入れ、その後、ブレードまたはスクイジーで過剰量を除去することによって、容器を、試薬混合物で充填させ得る。代わりに、試薬をスクリーン印刷するか、またはそうでなければ凹所に直接堆積させ得る。基板を通して穴を作り出すことによって、凹所が形成される場合には、試薬を、大型開口部を有するセンサーの側から空洞（または、空洞が円筒形状にされる場合いずれかの側）に塗布でき、その凹所を、図3Gに示される開口部64を通して毛細管作用により充填する。各々場合には、試薬は、試薬に存在する重合体結合剤の要求によって、オープンで、または真空中で、または室温で乾燥され得る。

10

【0039】

別の実施態様では、試薬はそれ自身、センサーの使用壽命にわたり、タンパク質吸着に耐性があり、そして酵素の損失を防止する重合体材料で被覆し得る。MPC、ペレサン（PELLETHANE）、および血漿産生グリム被覆剤は、この目的のために適した物質の例である。米国特許番号第5,322,063号および米国特許番号第6,509,148号で記述されるもののような親水性ポリウレタン被覆剤が特に有利である。さらに、被覆剤材料は、アスコルビン酸、尿酸、およびアセトアミノフェンのような化合物からの干渉に耐えるように設計または選択され得る。ナフィオン（NAFION）（デュポンによって販売）およびPVCマロネートのような負荷電した被覆剤は、この目的のために特に適切である。代わりに、欧州特許第0603154号で検討されるもののような正荷電した被覆剤を使用し得る。基板中を通して形成される孔を有するセンサー構築物の場合には、通常には、試験されるべき試料と接触しない凹所の裏側を、不透過性材料で、または好ましくは試薬によって要求されるあらゆるコファクターに透過性であるが、水または分析物に透過性でない材料で被覆し得る。シリコン重合体（例えば、ダウ・コーニング・コーポレーションから得られるシルガード（SYLGARD）184）のような材料は、試薬がオキシダーゼを包含するときに、この用途に適切である。

20

【0040】

代わりに、またはさらに、試薬がオキシダーゼを包含するときに、センサーの酸素耐性を改善するために、酸素輸送を改善する材料は、それ自身試薬に組み込まれ得る。ナフィオンのようなフルオロカーボン重合体は、この目的のために適している。

30

【0041】

本発明の種々の実施態様での参照電極28は、当業者に理解されるとおり、あらゆる固体であり得る。このような参照電極材料の1つは、上で検討された試薬材料に類似の形態で、パターン化した金領域に塗布される銀-塩化銀（Ag/AgCl）インクである。対向電極29は、炭素ペースト、貴金属インク、露出した金属表面、または当業者が想定するであろう他の材料から製造される。

【0042】

いったん作製されると、センサーは、当業者に知られている種々の方法のうちのいずれかにより基板から切断される。好ましい方法は、センサーの周囲に切断部を作り出し、そして平滑で丸いエッジを残す湿潤エッジ法である。センサーの輪郭は、好ましくは、電極のパターン化および試薬溶着の前に作り出される。他の実施態様では、輪郭は、電極のための凹所が形成されると同時に形成され得る。好ましくは、架橋がその後の加工段階を容易にするための基板シートに関して固定された位置にセンサーを保持するように残される。作製後、架橋を、切断または打ち抜いて、そしてセンサーをシートから除去し得る。その後、センサーを、中空繊維膜に挿入して、追加の生物適合性および細胞材料からのセンサーの分離および皮下環境下にしばしば存在する大型タンパク質を供し得る。

40

【0043】

種々の他の実施態様では、リソグラフ技術を使用して試薬のための凹所を形成する。円

50

筒状電極位置は、ピラックスまたはバクレルのような光画像性被覆を、パターン化された基板上に積層し、その後、その被覆剤を露出および現像して、穴（例えば、 $100\mu\text{m}$ と $1000\mu\text{m}$ のあいだの直径を有し、そして厚さ約 $10 - 125\mu\text{m}$ である）を形成することによって作り出される。代わりに、凹所を、湿潤エッチング法によりポリイミド基板に溶蝕するか、またはレーザーにより穴を開けるか、またはインプリントのような他の機械的方法により作り出し得る。

【0044】

さらに他の実施態様では、上の2A - 2Gおよび3A - 3Gに関連して、凹所上および凹所中に過剰の試薬を注ぎ、その後、過剰量を、ブレードまたはスクイージーで除去することによって、凹所を試薬混合物で充填させる。さらに他の実施態様では、試薬を凹所に分散またはスクリーン印刷する。凹所がポリイミド基板中に形成される別の実施態様では、試薬を基板の対峙側から塗布し、毛細管作用により凹所を充填する。

10

【0045】

図4は、本発明の別の実施態様による代替的空洞配置を強調している。この実施例実施態様では、空洞は、先端を切断された円錐形状を示し、その頂部は大きな円形であり、そしてその底部は小さな円形である。試薬は、その空洞の少なくとも約80%を満たす。分析物を含有する試料は、小さな円形を通して空洞に入る。本実施態様のいくつかの変形では、大きな円形は、空洞中の反応に関与し得る、酸素のようなあらゆるコファクターに透過性である層に隣接する。小さい円形に平行に取られた空洞の断面は、それらが、小さな円形からより遠くにしたがって単調に増大する領域を有する。単元的幾何学は、切断された正円錐（「円錐台」）、および所与の小さな円半径 r_0 、大きな円半径 r_1 、および高さ h については、小さな円の面積は、 $A = r_0^2$ であり、そして空洞の総体積は、 $V = h/3(r_0^2 + r_0r_1 + r_1^2)$ である。空洞体積対試料開口部の領域の比は、したがって $V/A = h/3(1 + r_1/r_0 + r_1^2/r_0^2)$ である。Rを、大きな（底部）半径対小さな（頂部）半径の比 r_1/r_0 であると定義する場合、それにより $R > 1$ であり、そして体積対入口領域比は、 $V/A = h/3(1 + R + R^2) > h$ であることに注目される。いくつかの実施態様では、 h は、少なくとも、小さな円の直径 $2r_0$ とおよそ同じ程度の長さであり、したがってこのような実施態様では、この V/A 比は、小さな（頂部）半径 r_0 の少なくとも約二倍である。他の実施態様では、 h は、少なくとも、小さな円の直径 $2r_0$ の約二倍程度長く、したがってこのような実施態様では、この V/A 比は、少なくとも

20

30

【0046】

図5は、本発明のさらに別の実施態様による代替的空洞配置を示す。この実施態様では、空洞は、切断されたピラミッドの形状を示し、その頂部および底部は、実質的に四角形である。再度、試料は、（頂部の）小さな四角の開口部を通して空洞に入る。例えば、この空洞は、上に示される実施態様で検討された導電性試薬マトリックスで実質的に満たされている。再度、小さな四角形に平行に取られた空洞の断面は、それらが、小さな四角形開口部からさらに遠くなるにしたがって単調に増大する領域を有する。小さな四角形開口部側面長さ s_0 、大きな四角形開口部側面長さ s_1 、および高さ h を示すこの切断された正方形ピラミッド（「角錐台」）を考慮すると、小さな四角形の領域は、 $A = s_0^2$ であり、そして空洞の体積は、 $V = h/3(s_0^2 + s_0s_1 + s_1^2)$ である。空洞体積対試料開口部の領域の比は、したがって $V/A = h/3(1 + s_1/s_0 + s_1^2/s_0^2)$ である。再度、Rを、大きな開口部の側面長さ対小さな開口部の側面長さの比（すなわち s_1/s_0 ）であると定義する場合、それにより再度、 $V/A = h/3(1 + R + R^2) > h$ である。いくつかの実施態様では、この比は、小さな（頂部）四角形開口部の側面長さ s_0 と少なくともほぼ同じである。

40

【0047】

図6は、本発明のさらに別の実施態様による別の代替的空洞配置を示す。この実施態様では、空洞は、円筒状であり、そして少なくとも約20パーセントが、導電性試薬マトリックスで充填されている。円筒の断面は、空洞の一方の末端から他方まで実質的に同じで

50

ある。この実施態様によって半径 r の円筒空洞で、試料開口部の領域は、再度、 $A = r^2$ であり、そして空洞の総体積は、 $V = r^2 h$ である。空洞体積対試料開口部の領域の比は、したがって、 $V / A = h$ である。いくつかの好ましい実施態様では、この比は、少なくとも約 $2r$ であるか、または少なくとも試料開口部のおおよその半径である。

【0048】

回路技術の皮下センサーは、体液と直接接触しているセンサー活性表面を覆う膜を使用する。これらの膜は、センサー測定範囲または線形性を改善するために、センサー活性表面に分析物の拡散を制限する目的の役割を果たす。それらは、センサー活性表面を詰まらせることによるような、センサー性能に影響を与えるかもしれない外部流体から材料または物質のセンサー表面に近づくことを阻止する役割も果たす。これらの膜は、一般に、時間と共に生物学的材料で詰まり始め、そしてそれらを通した分析物の拡散は、制限される。この環境で、センサーの感度は変化し、そしてセンサーを再校正しなければならないか、または不正確な結果を送り出す。

10

【0049】

膜に付随する他の問題も起こり得る。例えば、膜は、体液の吸着を通して膨張し、そして分析物の透過性を増大する可能性があるか、または膜は、体液との接触により分解され得る。酵素のような体内の成分、またはマクロファージからのような細胞活性は、分析物に対する透過性を増大させ得る。そのようなセンサーの膜の透過性におけるいかなる変化も、不正確さまたは再校正の必要性を導く。

【0050】

20

最新の皮下センサーは、タンパク質または細胞材料の吸着を減少させる膜でそれらを被覆することによって、インビボ環境で接触する効果に抵抗するようになる。これらの膜も、頻繁に、膜を通して分析物の拡散を制限するように形成される。この拡散制限は、要求される測定範囲にわたりその分析物に対する感度を達成することが要求され得る。これらの膜は、センサーの感受性領域を覆い、そして両方の要求される機能を満足させる表面に密着して接着する。

【0051】

例えば、皮下グルコースセンサーは、典型的に、それらが移植される組織に干渉を供する膜を組み込む。このような膜は、典型的に、センサー表面へのグルコースおよび他の小分子の拡散を可能にするが、しかし、タンパク質のような大型分子、および無傷の細胞の通過を防止する。膜は、生物学的干渉を供すること、脈管形成を助長し、センサーへのグルコースの拡散を減少させ、センサーへの酸素送出を増強するような多機能を合わせ得る。しかし、これらの膜は、センサーの寿命にわたって、詰まり、膨張、または分解し、グルコースがセンサーに拡散できる速度を変え、センサーの有効な感度における変化を引き起こし、そして測定値における誤差を生じるか、または再校正の必要性を生じる。

30

【0052】

前述の問題に、多様な方法で対処されてきた。多少の範囲まで詰まりを減少および対抗する膜が、開発され、そして使用されてきた。膜透過性からいっそう独立している測定法が開発された。最も広範に推し進められた代替的アプローチは、分析物がインビボ組織で平衡になった液体試料を収集するための、そして分析のためのセンサー・システムに試料を除去するための微細透析または微細灌流の使用である。これらの方法は、皮下環境からセンサーを除去する。微細灌流は、微細透析の利点を有し、そしてタンパク質吸着によって防ぐことができないカテーテルにおける大きな穴の使用を通した膜の詰まりに対する抵抗が改善されたことを主張する。

40

【0053】

しかし、膜詰まりおよびセンサードリフトは、改善された膜および材料を有する皮下グルコースセンサーでなお重要な問題である。微細透析方法は、測定デバイスの複雑さを大いに増大させ、そしてシステム内の液体を移動させる要求により、時間的ずれを被る。流体が、低速で、リモートセンサーにポンプで汲み取って、組織からの分析物を一定な回収を確実にしなければならない場合、これは、分析的システムのために非常に長い応答時間

50

も生じる。

【0054】

本発明のいくつかの実施態様は、感度に明らかな変化を生じない皮下センサーを提供し、誤った結果を導くか、または再較正を必要とする。本発明の溶液は、微細透析溶液の利点を維持するが、しかし増大した複雑さを避ける。

【0055】

本発明の種々の形態は、皮下センサーおよび関連システム、および先行技術アプローチを越える固有の利点を供する方法を提供する。一般に、本発明のいくつかの実施態様は、バイオセンサー、およびバイオセンサーと接触して流動体の内部体積を供するためにバイオセンサーから離間された封入膜を含むセンサーシステムを提供する。膜は、外部の体液および内部体積の流動体間の望ましい平衡を可能にし、したがって、バイオセンサーによる正確な分析物読取に対処する。種々の実施態様では、空間を固定し（バイオセンサーと膜のあいだにスペースを使用する）または可変的（バイオセンサーが、膜との堅固な空間的關係で確保されない）なものである。いくつかの実施態様では、膜と活性領域とのあいだの距離 h は、最短点の間の距離、その表面に垂直に取られた活性表面における各点からの平均距離、または活性領域の表面に垂直な活性領域に最も近い膜の地点として定義されるかもしれない。内部体積のサイズは、好ましくはセンサーの活性領域に関連して制御される。好ましい実施態様では、センサー活性領域 s とすると、内部体積は、少なくとも約 $s^{3/2} / 10$ 、または $s^{3/2}$ 、または $10 s^{3/2}$ である。

10

【0056】

センサー・システムは、バイオセンサーの活性領域に直接配置されるよりむしろバイオセンサーから空間を空けられた個々の膜が含まれる点で、少なくとも数個の先行技術から区別される。これは、そのバイオセンサーの活性領域に比較して非常に大きい膜の表面領域を可能にする。これは、さらに、バイオセンサーの活性領域と、膜を介して体液との両方と流体で連通している流体の貯蔵容器、すなわち、流体の内部体積を提供する。さらに、内部体積は、内部体積における分析物の拡散係数が、膜中の分析物の拡散係数とほぼ同じであるか、またはより大きいという点で特徴づけられる。

20

【0057】

したがって、本発明のこれらの型は、活性領域が、中間面の膜から除去され、そしてセンサーが移植される組織と接触する中間面の膜の領域より非常に小さな活性領域を有するセンサーシステムを提供する。膜の大きな表面領域により、内部の平衡体積は、膜を横断する分析物の拡散が妨害されるか、または減じられるときでさえ、それが浸透される組織のものと非常に近く一致する分析濃度を維持する。他方では、バイオセンサーは、平衡体積との比較的小さな接触領域により、少量の分析物を消費する。したがって、センサーが測定する分析物濃度は、膜表面に渡る阻害された拡散の存在下でさえ、周囲組織での濃度ときわめて近く一致する。さらに、中間面の膜の比較的大きな領域は、膜がバイオセンサーの活性領域に比較可能である大きさに作られる状況に対して、詰まりが起こるのに長くかかることを意味する。これは、センサーシステムについてより長い有用な寿命を得る。

30

【0058】

本発明の利点が、バイオセンサーおよび封入膜についての多様な配置で得られることがよく理解される。例えば、1つのアプローチでは、バイオセンサーは、活性領域である表面の一部を有し、そして封入膜は、バイオセンサーの活性領域を越えて伸び、そしてそこから離間される。別のアプローチでは、1つまたは複数の不活性領域を含めた全バイオセンサーは、膜によって囲まれる。特に好ましい実施態様では、バイオセンサーは、円筒の形状、または他の都合のよい形状にある膜構造内に受け取られる。例えば、センサー膜は、図7で示されるとおり平面であるか、図9で示されるとおり円筒状であるか、または別の形状であり得る。内部体積の形状は、センサー膜の形状、そしてバイオセンサーの検出領域によって主として決定される。これらの多様な配置は、全て、「封入」膜に参照してここに包含されることが意図される。

40

【0059】

50

本発明は、きわめて多様なバイオセンサーとの有用性を見出す。本発明のいくつかの実施態様の背後の有効な概念は、一般に、膜の外側で外部流動体と平衡であり、そしてバイオセンサーの検出領域と連通している膜内の内部体積と一緒に、バイオセンサーの活性領域に比べて、比較的大きな封入膜を有するセンサーシステムである。したがって、バイオセンサーの性質は、本発明の動作に重要でなく、そしてそれが、流動体中で分析物を検出するために稼動するとき、分析物の濃度または量を変えるあらゆるバイオセンサー型は、本発明で有用である。好ましい実施態様では、バイオセンサーは、電気化学的センサーであり、そしてセンサーシステムの特定の実施例は、バイオセンサーが上に記述されるとおり、または欧州特許第 0 6 0 3 1 5 4 号でグルコースの検出について有用であるものである。しかし、本発明の範囲が、そのように限定されず、そしてこれらは、ただ、多くの他のバイオセンサー、および本発明がそれで有用性を示す分析物の実施例を表すことがよく理解される。

10

【0060】

バイオセンサーが、流体の内部体積と連通を供する種々の配置を個々に含み得ることが、さらに特筆される。例えば、バイオセンサーは、内部流体と直接的に接触する外側表面を有し得るか、またはそれは、さらに、検出領域に分析物の拡散に影響を与える表面層または膜を含み得る。ここで使用される場合、用語「検出領域」は、このような広範なバイオセンサー配置を包含することが意図される。検出領域は、実際の検出、例えば電気化学的反応が起こる有効な領域である。

【0061】

20

封入膜の選択は、同様に広範に変化し得る。本発明の形態は、広く多様な分析物に有用であり、したがって、膜は、分析物の型および使用されるバイオセンサーの型に相関させて選択され得る。膜は、生物学的干渉を供すること、脈管形成を推進すること、分析物のセンサーへの拡散を減少させること、センサーへの酸素送出を強化することなどのような多数の機能を合わせ得る。このような膜は、バイオセンサーの検出領域に直接使用するための、当業界で周知であり、そして実施例の手段により、これらの同じ膜は、封入膜として本発明で使用され得る。したがって、種々の分析物の検出のために本発明で 사용되는ための適切なバイオセンサーおよび関連膜の選択は、十分に当技術内にある。

【0062】

内部体積のサイズが、センサーシステムの感度および他の操作特徴に影響を与えることがよく理解される。大きな内部体積は、分析物が膜を通して拡散する遅滞時間により、外部体液における変化があるときに平衡に達するのに長くかかる。他方では、比較的大きな内部体積が、時間を付随する膜の詰まりの効果を減少させるように、他の点で助成する。

30

【0063】

平衡体積およびバイオセンサーの相対的寸法における特定の限定は、外部環境での分析物濃度における変化に対するシステムの応答時間である。これは、応答時間の増大に対する拡散抵抗の増大のトレードオフの機会を示す。例えば、遅滞時間は、膜のサイズ、位置、および形状に関連して、センサーの形状および寸法を選択することによって、所望の用途に「調整」され得る。このようなパラメーターの適切な選択は、さらに安定な結果、およびより少ない頻度で較正され、そして長い使用寿命を有するセンサーシステムを得る。

40

【0064】

封入膜のサイズ、したがって内側体積のサイズは、特定のセンサーシステムのために選択および最適化され得る。これは、バイオセンサー、分析物、体液、膜および他の因子の特性による。このようなシステムについてのパラメーターの選択は過度な実験なしに、当業界の技術内にあり、したがって、ここでのさらなる検討は必要ない。

【0065】

図 7 ~ 10 に関して、本発明のセンサーシステムのいくつかの代替的实施態様が示される。図 7 におけるシステムは、センサー活性表面 71 を含むバイオセンサーを有する。バイオセンサーのこの部分は、目的の分析物に感受性あり、そして例えば、分析物を、測定可能な信号に変換する。このような表面は、例えば、電気化学的な酵素的センサーであり

50

得る。センサー活性表面 7 1 は、センサー内側体積 7 2 と流動体で接触しており、そしてセンサー内側体積 7 1 における分析物の量または濃度に関連している信号を発生する。センサー内側体積 7 2 は、センサー膜 7 3 により外部体積 7 4 から分離される。センサー膜 7 3 は、センサー内側体積 7 2 を、外部体積 7 4 から分離する。分析物は、センサー膜 7 3 を貫通して、センサー内側体積 7 2 に達し得る。しかし、外部体積 7 4 のいくつかの構成要素は、センサー内側体積 7 2 に入ることから、センサー膜 7 3 により阻害または防止される。センサー膜 7 3 は、例えば、ポリアミドまたはポリスルホンから製造される微細透析膜であり得る。

【0066】

封入膜 7 3 の領域は、センサー活性表面 7 1 の領域より、例えば約 2 倍、4 倍、または 10 倍大きく、そして約 100 倍まで大きく、著しく大きい。膜 7 3 が、外部体積 7 4 からの材料により詰まり始めると、膜 7 3 に渡る分析物の拡散の最大限の可能な速度が減少する。膜 7 3 を渡る分析物の量は、膜 7 3 の単位領域当たりの総速度および領域の産物である。小型センサーは、センサー内側体積 7 2 におけるその濃度と、センサー活性表面 7 1 の領域とに比例した速度で分析物を消費する。したがって、センサー活性表面 7 1 に関するセンサー膜 7 3 の領域が大きければ大きいほど、センサー信号は、膜 7 3 を渡る分析物拡散の最大限速度での変化に応答して、変化が少なくなる。

10

【0067】

前記の材料は、インビボ使用に適しているバイオセンサーの実施態様である。別のアプローチは、前述の設計について、およびさらに一般的の両方で、このようなセンサーの生物適合性を増強するのに有用であり得ることが分かった。これを例示するために、以下のものが、生物適合性リン脂質被覆材 (MPC) および / または半透過性中空繊維膜の使用の検討を示す。以下は、この手段で、インビボデバイスの配置を例示する 1 つの実施態様を表し、そしてこれらの実施態様に対する改変、並びにインビボセンサーの他の設計が、ここで検討された概念によって容易に達成され得ることはよく理解される。

20

【0068】

十分な生物適合性は、安全性および効率の上で、ヒトにおけるあらゆるセンサーの使用に必須条件である。センサーの生物適合性を改善すること、およびインビボ寿命を増強するために、センサーを、生物適合性リン脂質被覆剤 (MPC) および / または半透過性中空繊維膜で被覆する。MPC 被覆剤および中空繊維膜の両方が、大型タンパク質および細胞を排除し、そして電極詰まり過程を避けるべきである。さらに、皮下空間への強力な毒性成分の拡散は、遅められるか、または回避されるべきである。

30

【0069】

バイオセンサーの移植の後、生物は、様々な相で外傷治癒過程を開始する。外傷治癒は、非常に複雑な工程であり、そしていくつかの詳細な点でなお不明確である。これらの相の内の 1 つ、繊維反応 (FBR) は、いっそう緩いまたは周密な繊維性の組織の増加に伴伴する。繊維芽細胞は、コラーゲンを産生し始め、そして数日後、数週まで、外来材料 (ここで、バイオセンサー) は、コラーゲン (性) 袋に封入される。このようなコラーゲン (性) 袋の厚さは、外来材料 (例えば、バイオセンサー) の生物適合性による。測定されるべき分析物の少なくとも拡散時間は、このカプセルの厚さによる。

40

【0070】

皮下空間へのバイオセンサーの移植の後のこの組織反応の理由 (組織損傷、炎症、不十分な外傷治癒、繊維性組織での封入、様々の炎症細胞の浸潤、メディエーター、サイトカインなど) の内の 1 つは、特にセンサーの活性領域 7 1 の周囲で、細胞内の (細胞) 毒性化合物 (例えば、過酸化水素) の拡散により引起される試薬基材のセンサーの場合である。

【0071】

生物は、それ自体、多くの天然の防御機構 (例えば、酸化還元系、カタラーゼのような酵素 (過酸化水素の場合には) で役割を果たし得るので、この局所組織反応は、毒性化合物の局所濃度による。

50

【 0 0 7 2 】

本発明の膜系の使用で、これらの化合物は、センサーの表面 7 1 と膜 7 3 との間の人工的区分内の組織流動体中で他の反応性剤と反応し得る。さらに、これらの活性物質は、全膜表面にわたって拡散でき、その結果、総量は分散される。さらに、センサーの探知表面領域 7 1 の周囲の毒性化合物のさらなる局所蓄積がもはやなく、そしてこれらの化合物は、膜 7 3 の全表面を越えて拡散し、その結果、領域当たりの量は、因子が少ない。すなわち、単位領域当たりの蓄積の特定の速度は、センサー活性領域に直接的に隣接の膜のみを使用するものより大きな表面領域を有する膜を使用して、システム中で低く全体のデバイスに影響する。

【 0 0 7 3 】

このような膜システムを使用するための別の理由は、膜の孔の部分的閉鎖の場合に（例えば、細胞接着またはタンパク質吸着による）、全膜表面にわたって、活性領域まで拡散する可能性である。つまり、さらに膜表面領域が、外部流動体体積から、内部体積まで、センサーの活性領域まで、分析物の拡散に利用可能であるので、孔の部分的閉鎖を生じる膜の詰まりは、センサー性能における影響が少ないことを示す。

【 0 0 7 4 】

図 8 および 9 は、本発明によるさらに別のインビボセンサーを示す。図 8 では、センサー 8 0 は、生物探知活性領域の周囲に膜 8 3 を含む。1 つまたは複数の目的的分析物を含む流動体の外部体積 8 4 は、膜 8 3 と接触しており、それを通して、分析物が活性領域それ自身に達するために移動する。リード 8 5 は、対照デバイスまで膜 8 3 の外に拡張し（図示せず）、これは、電気化学的センサーを稼働させ、そして過剰の実験なしに、通常に習得したものによって理解されたとおり、出力データを獲得する。

【 0 0 7 5 】

図 9 は、図 8 に示されるとおり、センサー 8 0 の断面を示す。外部体積 8 4 中の分析物は、膜 8 3 を通して内部体積 8 2 まで移動する。センサーの活性領域 8 1 は、電気化学的検出反応を稼働および監視する試薬および電気的リードを含む。この実施態様では、膜 8 3 は、活性センサー領域 8 1 および活性領域 8 1 が、中または上にある基板を囲む。これは、膜 8 3 についてのきわめて大きな表面領域を提供し、そして生じる利点はここで検討される。

【 0 0 7 6 】

図 1 0 に示される実施態様を含めた本発明のいくつかの実施態様は、分析物について感受性があるセンサー活性体積 9 1 と共に、皮下空間 9 4 に移植され得るセンサーヘッドを包含する分析物の濃度または存在のインビボ試験のための皮下センサー 9 0、およびセンサーの活性体積 9 1 の少なくとも一部を封入する膜 9 8 を提供し、それにより、膜 9 8 は、センサー 9 0 が皮下組織に移植されるときに、センサーの活性体積 9 1 と膜 9 8 との間の流動体 9 2 の内部体積（または内部区分）を供する表面から空間を空けられる。皮下センサー 9 0 は、さらに、活性体積 9 1 中に化学的試薬を包含し得て、そして内部体積 9 2 は、空気気泡を避けるために、溶液、たとえばリンガー溶液で満たされ得る。

【 0 0 7 7 】

センサー膜は、生物適合性糊のような、あらゆる適切な手段によってセンサーヘッドと接続させ得る。1 つの実施態様でのセンサーを、分析物について透過性である生物適合性重合体、例えば MPC で被覆する。米国特許番号第 5, 3 2 2, 0 6 3 号または米国特許番号第 6, 5 0 9, 1 4 8 の親水性ポリウレタン被覆剤は、有益に使用され得る。図 1 0 で示される実施態様は、炭素ペースト、 MnO_2 、および GOD を含む活性体積 9 1 中の導電性マトリックスを含む。カバー層 9 6 は、内側空間 9 2 での流動体との相互作用から導電性トレース 9 5 を保護し（そして、同様に導電体から流動体を保護する）、そして活性体積 9 1 の一方の末端に渡ってシリコン膜 9 3 を含む。したがって、このグルコース探知実施例では、グルコースおよび酸素が、ポート 9 9 を通して活性体積 9 1 に入り、そして酸素は、シリコン膜 9 3 を通して入る。グルコース酸化反応は、活性体積 9 1 で起こり、そして導電体 9 5 上に電気信号を発生させ、そしてそれは、活性体積 9 1 の側面を

10

20

30

40

50

、センサー出力リードに電氣的に接続する。他のセンサーでは、様々な膜、電極構造、および構成要素形状は、過剰の実験なしに、当業界で通常に習熟したものに起こるとおり、使用され得る。

【0078】

膜は、半透過性透析中空繊維であり得るか、または、ポリアミドまたは適切な中断（例えば、グルコースセンサーの場合には、10 - 20 kDの間）を有する別の材料（例えば、重合体）から製造され得る。

【0079】

代表的実施態様については、細胞毒性を、材料それ自体を使用してISO 10993 - 5によって試験し、そしてISO 10993 - 12によって抽出させ、細胞成長および損傷の阻止を評価した。センサーの稼動条件（ $U = 370 \text{ mV}$ ）下での細胞成長およびその形態学における効果の不在は、電極化学のおよその固定および閉じ込めを示す。非稼動条件下での中程度の細胞毒性は、GOD指向性グルコース酸化によって発生される H_2O_2 により引起され得る。

【0080】

膜を用いないか、または用いた作用電極（WE）に対する組織形態学的応答は、10日の移植期間の後、オスのスプラージ・ダウレイ速度で調査した。試験材料を、皮下で挿入した。センサーの基材箔を、対照として使用した。外来本体反応（FBR）および脈管形成を測定した。

【0081】

なんら膜なしにセンサーを使用して、重篤なFBRが起こった。MPCとポリアミド膜の両方が、FBRを減少させた。MPCおよびポリアミド膜の両方により被覆されるセンサーは、対照に匹敵するFBRを生じた。その結果は、最悪の条件下でさえ試験されるセンサーの生物適合性を示した（例えば、電力不全の場合には、 H_2O_2 消費を損なう）。

【0082】

これらの調査は、MPC被覆および中空繊維膜による被覆が、細胞毒性を避ける上で、そして生物適合性を改善する上で有効であることを示す。FBRの減少および新脈管形成の強化は、インビボで素晴らしいセンサー性能を供する。

【0083】

ここに引用される全ての出版物、先行出願、および他の書類は、各々が、まるで、個々に参照して組み込まれ、そしてここに十分に説明されるように、その全体で参照してここに組込まれる。

【0084】

本発明は、図面および先述の説明で詳細に示されそして記述された一方で、同じものは、特徴の上で例示であるとみなされるべきであって、制限的でなく、そしてそれは、好ましい実施態様のみが、示されそして記述されたこと、そして関連技術で当業者に起こるであろう全ての变化および修正が、保護されるべきであると望まれることが理解される。

【図面の簡単な説明】

【0085】

【図1】本発明の1つの実施態様によるセンサーの基板の平明図である。

【図2】図2A - 2Gは、本発明の別の実施態様による、製造の種々の段階で図1に示されるセンサーの断面図である。

【図3】図3A - 3Gは、本発明の別の実施態様による、製造の種々の段階で図1に示されるセンサーの断面図である。

【図4】本発明の1つの実施態様によるセンサーストリップの末端での斜視図である。

【図5】図4のセンサーで使用するための代替的空洞配置の斜視図である。

【図6】図4のセンサーで使用するための別の代替的空洞配置の斜視図である。

【図7】本発明の別の実施態様によるセンサーの斜視図である。

【図8】本発明のさらに別の実施態様によるセンサーの平面図である。

【図9】図8で示される実施態様によるセンサーの斜視図である。

10

20

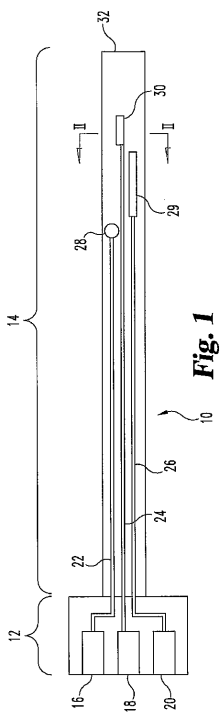
30

40

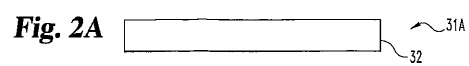
50

【図 10】本発明のなお別の実施態様によるセンサーの斜視図である。

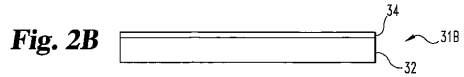
【図 1】



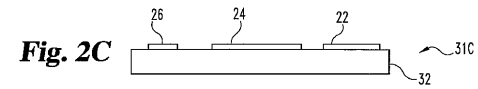
【図 2 A】



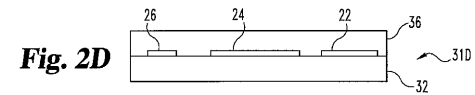
【図 2 B】



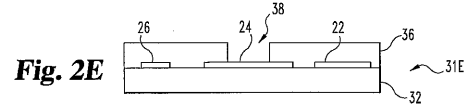
【図 2 C】



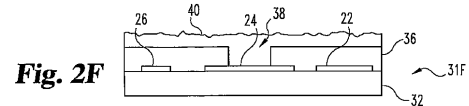
【図 2 D】



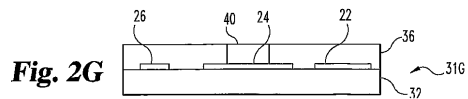
【図 2 E】



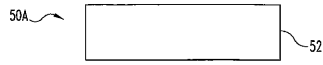
【図 2 F】



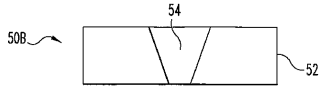
【図 2 G】



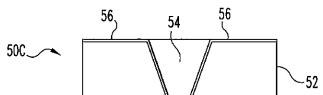
【図 3 A】

Fig. 3A

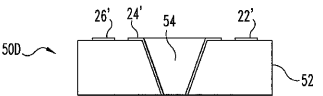
【図 3 B】

Fig. 3B

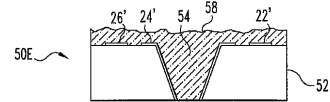
【図 3 C】

Fig. 3C

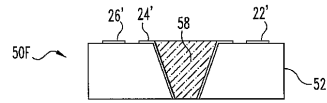
【図 3 D】

Fig. 3D

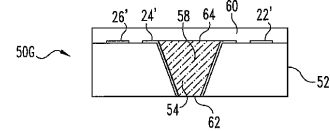
【図 3 E】

Fig. 3E

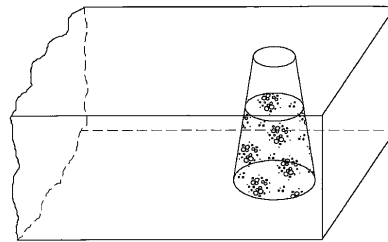
【図 3 F】

Fig. 3F

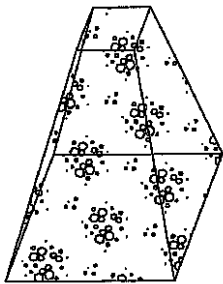
【図 3 G】

Fig. 3G

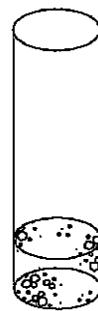
【図 4】

**Fig. 4**

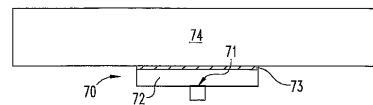
【図 5】

**Fig. 5**

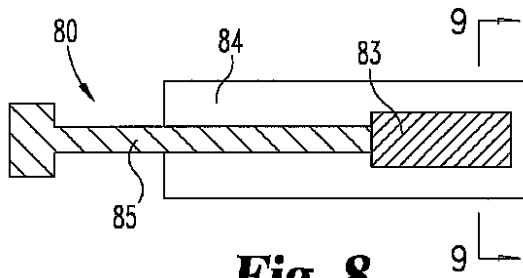
【図 6】

**Fig. 6**

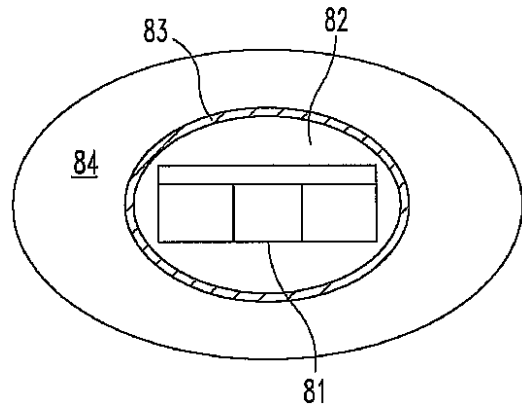
【図 7】

**Fig. 7**

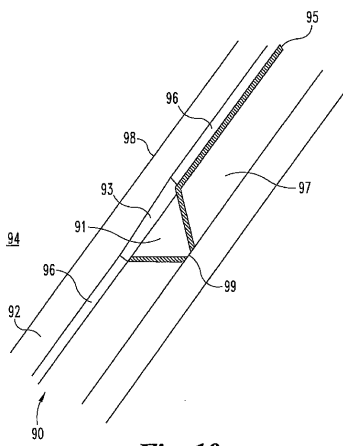
【 図 8 】

**Fig. 8**

【 図 9 】

**Fig. 9**

【 図 10 】

**Fig. 10**

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US2004/032293

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61B5/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61B		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01/69222 A (ROCHE DIAGNOSTICS GMBH ; ESSENPREIS MATTHIAS (US)) 20 September 2001 (2001-09-20) page 2, line 19 - page 3, line 20 page 5, line 25 - page 7, line 20 figures 1-12	1-44
A	US 6 343 225 B1 (CLARK JR LELAND C) 29 January 2002 (2002-01-29) column 6, line 23 - column 7, line 66 figures 1,2	1-44
A	US 5 385 846 A (OCHS MARY L ET AL) 31 January 1995 (1995-01-31) column 2, line 61 - column 4, line 46 column 5, line 45 - column 7, line 5	1-44
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the International filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the International search 25 February 2005		Date of mailing of the International search report 22 03. 2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Rivera Pons, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US2004/032293

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 916 156 A (HILDENBRAND KARLHEINZ ET AL) 29 June 1999 (1999-06-29) column 4, line 39 - column 7, line 31 -----	1-44
X	US 2001/051768 A1 (SCHULMAN JOSEPH H ET AL) 13 December 2001 (2001-12-13) paragraphs '0013!, '0024!, '0026!, '0033!, '0034! -----	45-50, 54-56, 59,66
A	US 4 650 547 A (GOUGH ET AL) 17 March 1987 (1987-03-17) column 3, lines 16-43 column 5, line 58 - column 6, line 2 -----	45-67
A	EP 1 113 263 A (ROCHE DIAGNOSTICS CORPORATION) 4 July 2001 (2001-07-04) page 3 figures 1-3 -----	45

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2004/032293**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

see additional sheet

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US2004/032293

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-44

An electrochemical biosensor for in vivo use, having a layer defining a cavity and electrical contacts to the electrodes and reagents filling the cavity.

2. claims: 45-67

A biosensor for in vivo use, having an active area covered by a membrane positioned over it to allow the pass of an analyte to the active area.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US2004/032293

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0169222	A	20-09-2001	AU 6013001 A CA 2406814 A1 WO 0169222 A2 EP 1304952 A2 JP 2003527599 T	24-09-2001 20-09-2001 20-09-2001 02-05-2003 16-09-2003
US 6343225	B1	29-01-2002	AU 2112001 A CA 2383435 A1 EP 1214586 A2 JP 2003513230 T WO 0120019 A2 US 2002068860 A1	17-04-2001 22-03-2001 19-06-2002 08-04-2003 22-03-2001 06-06-2002
US 5385846	A	31-01-1995	CA 2140903 A1 DE 69422687 D1 DE 69422687 T2 EP 0653068 A1 ES 2142946 T3 JP 8500190 T JP 3369183 B2 WO 9429731 A1	04-12-1994 24-02-2000 29-06-2000 17-05-1995 01-05-2000 09-01-1996 20-01-2003 22-12-1994
US 5916156	A	29-06-1999	DE 19605583 A1 CA 2197385 A1 EP 0790498 A1 JP 9229894 A	21-08-1997 16-08-1997 20-08-1997 05-09-1997
US 2001051768	A1	13-12-2001	US 6119028 A US 2003065254 A1	12-09-2000 03-04-2003
US 4650547	A	17-03-1987	US 4484987 A	27-11-1984
EP 1113263	A	04-07-2001	US 6627057 B1 CA 2328751 A1 EP 1113263 A2 JP 2001208716 A	30-09-2003 23-06-2001 04-07-2001 03-08-2001

フロントページの続き

(51) Int.Cl.

F I

テーマコード(参考)

G 0 1 N 27/46 3 3 8

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 バック、ハービー ビー

アメリカ合衆国、 4 6 2 5 6 インディアナ州、 インディアナポリス、 ベイ ブルック ドライブ
8 1 4 7

(72)発明者 ガリスン、マイケル ディー

アメリカ合衆国、 9 2 6 7 7 カリフォルニア州、 レイグナ ナイゲル、 サットンレーン 2 4 5
4 6

(72)発明者 ジャーニガン、ウォルター

アメリカ合衆国、 4 6 0 3 3 インディアナ州、 カーメル、 ヘザーストーン プレイス 1 2 4 7
0

F ターム(参考) 4C038 KK10 KL01 KL09 KY03

4C117 XA01 XB01 XC19 XC21 XE05