

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4124827号
(P4124827)

(45) 発行日 平成20年7月23日(2008.7.23)

(24) 登録日 平成20年5月16日(2008.5.16)

(51) Int.Cl.	F 1
A 6 1 B 5/1473 (2006.01)	A 6 1 B 5/14 3 3 1
A 6 1 B 5/00 (2006.01)	A 6 1 B 5/00 N
G 0 1 N 27/30 (2006.01)	G 0 1 N 27/30 A
G 0 1 N 27/327 (2006.01)	G 0 1 N 27/30 3 5 3 Z

請求項の数 18 (全 23 頁)

(21) 出願番号	特願平10-538680
(86) (22) 出願日	平成10年3月3日(1998.3.3)
(65) 公表番号	特表2001-510382(P2001-510382A)
(43) 公表日	平成13年7月31日(2001.7.31)
(86) 国際出願番号	PCT/US1998/004090
(87) 国際公開番号	W01998/038906
(87) 国際公開日	平成10年9月11日(1998.9.11)
審査請求日	平成17年2月24日(2005.2.24)
(31) 優先権主張番号	08/811,473
(32) 優先日	平成9年3月4日(1997.3.4)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(73) 特許権者	デクスコム、インコーポレーテッド アメリカ合衆国 92121 カリフォルニア州、サンディエゴ、スウィート 10 O、メサ リッジ ロード 6725
(74) 代理人	弁理士 平木 祐輔
(74) 代理人	弁理士 石井 貞次
(72) 発明者	シェルツ、マーク、シー。 アメリカ合衆国 53711 ウィスconsin州、マディソン、グレゴリー ストリート 2810

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】アナライトレベルを測定するための装置及び方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下のa) ~ c) を含む、体液測定装置。

- a) 電子回路手段、及び該電子回路手段に機能可能なように接続された少なくとも 2 個の電極を含む外被、
- b) i) 生体保護膜、及び ii) 外被から前記生体保護膜よりも遠くに位置している脈管形成層を含み、前記外被の前記電極に機能可能なように接続されたセンサー手段、及び
- c) 前記外被に係合されている、生体組織に前記装置を固定するための手段

【請求項 2】

前記生体保護膜が実質的にマクロファージ不透過性である請求項 1 に記載の体液測定装置 10
。

【請求項 3】

前記生体保護膜が孔を含み、該孔が約0.1ミクロン～約1.0ミクロンの範囲の直径を有している請求項 1 に記載の体液測定装置。

【請求項 4】

前記生体保護膜がポリテトラフルオロエチレンを含む請求項 1 に記載の体液測定装置。

【請求項 5】

前記脈管形成層がポリテトラフルオロエチレンを含む請求項 1 に記載の体液測定装置。

【請求項 6】

前記固定手段がポリエチレンテレフタレートを含む請求項 1 に記載の体液測定装置。 20

【請求項 7】

センサー手段が生物学的サンプル中のグルコースの量を測定するための手段をさらに含む請求項1に記載の体液測定装置。

【請求項 8】

前記グルコース測定手段がグルコースオキシダーゼを含む膜を含み、前記グルコースオキシダーゼを含む膜が、外被から生体保護膜よりも近くに位置する請求項7に記載の体液測定装置。

【請求項 9】

前記外被が、装置の外部の位置にデータを伝送するための手段をさらに含む請求項1に記載の体液測定装置。

10

【請求項 10】

以下のa)～c)を含む、体液中のグルコースを測定するための装置。

a) 電子回路手段、及び該電子回路手段に機能可能なように接続された少なくとも2個の電極を含む外被、

b) i) 前記電極に機能可能なように接続された、生物学的サンプル中のグルコースの量を測定するための手段、ii) 前記外被から前記グルコース測定手段よりも遠くに位置し、実質的にマクロファージ不透過性である生体保護膜、及びiii) 前記外被から前記生体保護膜よりも遠くに位置している脈管形成層を含む、前記外被の前記電極に機能可能なように接続されたセンサー手段、及び

c) 前記外被に係合されている、生体組織に前記装置を固定するための手段

20

【請求項 11】

前記グルコース測定手段がグルコースオキシダーゼを含む膜を含む請求項10に記載の体液測定装置。

【請求項 12】

前記生体保護膜が、約0.1ミクロン～約1.0ミクロンの範囲の直径を有する孔をさらに含む請求項10に記載の体液測定装置。

【請求項 13】

前記生体保護膜の前記孔が約0.2ミクロン～約0.5ミクロンの範囲の直径を有する請求項12に記載の体液測定装置。

30

【請求項 14】

前記生体保護膜がポリテトラフルオロエチレンを含む請求項10に記載の体液測定装置。

【請求項 15】

前記脈管形成層がポリテトラフルオロエチレンを含む請求項10に記載の体液測定装置。

【請求項 16】

前記固定手段がポリエチレンテレフタレートを含む請求項10に記載の体液測定装置。

【請求項 17】

前記外被が、前記装置の外部の位置にデータを伝送するための手段をさらに含む請求項10に記載の体液測定装置。

【請求項 18】

前記データ伝送手段が無線通信手段を含む請求項17に記載の体液測定装置。

40

【発明の詳細な説明】**発明の分野**

本発明は、一般的にはアナライトレベルを測定するための装置及び方法に関し、特に、体液中のグルコースレベルをモニターするための埋込み可能な装置及び方法に関する。

発明の背景

体液中の物質の連続的な測定は、代謝異常疾患の制御と研究に重要である。この目的のための電極系が開発されており、これによれば（例えば、反応物または生成物の濃度の変化により）酵素触媒反応が電気化学的センサーによってモニターされる。そのような電極系においては、電気化学的センサーは、溶解あるいは不溶状態の酵素を含む薄層と密着した、電位差測定あるいは電流測定機能を有する電極を含む。一般に、酵素を含む電極の薄層

50

は測定される物質を含む体液のサンプルから半透膜により隔てられている。

電流測定上不活性な物質を電流測定上活性な反応生成物に変換するために酵素を含む電極系が使用されている。例えば、グルコース含量についての血液の分析においては、グルコース（電流測定上比較的不活性である）は酸素と水の存在下で酵素グルコースオキシダーゼによってグルコン酸及び過酸化水素に触媒的に変換され得る。変換されたグルコースの各分子に比例する酸素または過酸化水素センサー電流が発生するので、グルコースの濃度を追跡することができる [Shultsらの米国特許第4,757,022号及び第4,994,167号、これらはいずれも引用により本明細書の一部とする]。過酸化水素はアノードにおいて活性であり、過酸化水素の濃度に比例した電流を生成し、これはサンプル中のグルコースの濃度に直接関連する [Updikeら、Diabetes Care, 11:801-807 (1988)]。

埋込み可能なグルコースモニター装置の分野における最近の進歩にもかかわらず、現在使用されている装置では、長期間（例えば数月あるいは数年）安全に高い信頼度でデータが得られない [例えばMoatti-Siratら、Diabetologia 35:224-30 (1992) 参照]。例えば、Armourら、Diabetes 39:1519-26 (1990) は、血管内に置かれる超小型センサーを記載しており、センサーの先端が常に血液に接触するようになっている。残念ながら、脈管系に直接に置かれるプローブは、受容者に血栓鬱血症 (thrombophlebosis)、血栓塞栓症及び血栓性静脈炎の危険をもたらす。

組織中（例えば皮下に）に埋込み得る現在利用可能なグルコースモニター装置もいくつかの欠点を有する。例えば、埋め込まれた装置のプローブの先端に血流量に応じたサンプルが届かない。同様に、効果的であるためには、プローブは多少の酸素とグルコースを消費しなければならないとしても、測定が意図される利用可能なグルコースに影響を及ぼさぬ程度でなくてはならないところ、皮下に埋め込んだプローブは比較的停滞した環境中に存在する場合が多く、そのような環境ではプローブ先端付近の酸素またはグルコースが枯渇していて誤った低測定値を与え得る。最後に、装置が組織にうまく固定されないためにプローブが「運動性アーティファクト (motion artifact)」にさらされ、信頼度の低い結果を生じる。このような限界等により、アナライトの量の変化に関する正確な情報（例えば血液グルコースレベルが増加しているか減少しているか）を得ることはこれまで困難であった。このような情報はしばしば非常に重要であり、例えば糖尿病患者の治療において即時の対処が必要であるかどうかを確認する際に重要である。

体液中のグルコースのような特定のアナライトの存在と量を正確に、そして連続的に測定する装置についての必要性が存在する。そのような装置は使用するのが容易であり、長期間にわたってアナライトを正確に測定することができ、運動性アーティファクトに容易に対応できるものでなければならない。

発明の概要

本発明は、一般的にはアナライトレベルを測定するための装置と方法に関し、特に、体液中のグルコースレベルをモニターするための埋込み可能な装置及び方法に関する。

本発明の装置及び方法は、グルコースモニター装置のようなアナライトモニター装置の埋込みを可能とするものであり、該装置は脈管系中の濃度に応じた血液流濃度で埋込み装置にサンプルを供給する。また本発明の装置は被検者の組織内に固定され、これにより「運動性アーティファクト」の現象を大幅に減少させあるいは排除する。さらに本発明の装置は、センサー界面における環境応力による割れを排除あるいは有意に遅延させる材料を使用し、正確なデータを長期間与える能力を有する。

これらの効果は、部分的には、異物被膜 (FBC) の形成を促進する材料の使用から得られる。これまで、FBC形成はセンサー機能に対して悪影響を与えるものと見られており、研究者はFBC形成を最低限にしようと試みてきた（例えばHubbellらの米国特許第5,380,536号参照）。しかし本発明の方法と装置は、長期間にわたって信頼できるデータの生成を阻害しない種類のFBCを生成する特異的な材料と微細構造を利用するものである。本発明の装置は、生体組織に特徴的な環境である約37°C、低pO₂において長期間（例えば数月～数年）にわたって正確に動作し得る。

本発明の装置の電極-膜領域は、独特な微細構造の配置を含む。好ましい態様においては

10

20

30

40

50

、電極表面は、薄い電解質相と接触しており（または機能可能なように結合されており）、そしてこれは酵素、例えばグルコースオキシダーゼ及びポリマー系を含む酵素膜により覆われている。生体保護膜がこの酵素膜系を覆っており、外力及び環境応力による割れを生じ得る原因からセンサーを保護することにも役立つ。さらに、脈管形成層が生体保護膜の上に置かれ、センサー界面領域で血管新生を促進するのに役立つ。その他の形態（例えば上記したものの変形）も本発明によって意図されるものであり、その範囲内にあるものである。

本発明は体液測定装置を企図するものであり、該装置はa) 電子回路手段及び電子回路手段に機能可能なように接続した少なくとも2つの電極を含む外被、及びb) 外被の電極に機能可能なように接続したセンサー手段を含み、該センサー手段はi) 生体保護膜、及びi) 脈管形成層を含み、脈管形成層は外被から生体保護膜よりも遠くに置かれている。特定の態様においては、生体保護膜は、マクロファージに対して実質的に不透過性である。ある態様においては、生体保護膜は、約0.1ミクロンから約1.0ミクロンの範囲の直径を有する孔を有する。ある態様においては、生体保護膜はポリテトラフルオロエチレンを含み、特定の態様においては、脈管形成層もポリテトラフルオロエチレンを含む。

前記体液測定装置の特定の態様はさらにc) 生物組織に装置を固定するための手段を含み、該手段は外被に結合されている。ある態様においては、固定手段は、ポリエステルペロアジャケットを含む。好ましい態様においては、固定手段は上部表面（例えば、後記するような上部部材または上部部材シース）及びセンサー界面の一部を覆うものである。固定手段は一般には全センサー界面を覆ってはならない点に留意する必要がある。これはそのようにすると血管の体液測定装置にサンプルを供給する能力が阻害されるからである。好ましい態様においては、固定手段はポリエチレンテレフタレートを含む。

別の態様においては、体液測定装置のセンサー手段は、生物学的サンプル中のグルコースの量を測定するための手段をさらに含む。ある態様においては、グルコース測定手段はグルコースオキシダーゼを含む膜を含み、グルコースオキシダーゼを含む膜は、外被に対して生体保護膜より近位に置かれる。別の態様においては、外被はさらに装置の外部の位置にデータを伝送するための手段（例えば、無線測定手段）を含む。

本発明はまた、a) 電子回路手段及び電子回路手段に機能可能なように接続された少なくとも1つの電極を含む外被、及びb) 外被の電極に機能可能なように接続された測定センサー手段を含み、該センサー手段がi) 電極に機能可能なように接続された、生体サンプル中のグルコースの量を測定する手段、ii) 外被からグルコース測定手段よりも遠くに置かれ、マクロファージに対して実質的に不透過性である生体保護膜、及びiii) 外被から生体保護膜よりも遠くに置かれている脈管形成層を含む、体液中のグルコース測定装置を企図するものである。

特定の態様においては、グルコース測定手段は、グルコースオキシダーゼを含む膜を含む。ある態様においては、脈管形成層はポリテトラフルオロエチレンを含む。

ある態様においては、生体保護膜の孔は約0.1ミクロンから約1.0ミクロンの範囲の直径を有し、別の態様においては孔は約0.2ミクロンから約0.5ミクロンの範囲の直径を有する。ある態様においては、生物保護膜はポリテトラフルオロエチレンを含む。

さらに別の態様はさらにc) 生物組織に装置を固定するための手段を含み、該固定手段は外被に結合されている。特定の態様においては、固定手段はポリエチレンテレフタレートを含む。別の態様は、装置の外部の位置にデータを伝送するための手段を含む。ある態様においては、データ伝送手段は無線測定を含む。

本発明はまた、グルコースレベルをモニターするための方法を企図するものであり、該方法はa) i) 宿主、及びii) 外被及び体液中のグルコースの量を測定するための手段を含む装置を用意し、b) 前記装置が90日を越える期間、正確にグルコースを測定するように装置を前記宿主に埋込むことを含む。ある態様においては、装置は150日を越える期間にわたり正確にグルコースを測定し、別の態様においては装置は360日を越える期間にわたり正確にグルコースを測定する。

本発明はまた、a) i) 宿主、及びii) 正確な連続的グルコース検知ができる体液中のグル

10

20

30

40

50

コースの量を測定するための手段を含む装置を用意し、b) 前記装置を、2日目頃から25日目頃の間にグルコースの連続検知を開始する条件下で装置を前記宿主に埋込むことを含む、体液中のグルコース測定方法を企図するものである。ある態様においては、グルコースの検知は3日目頃から21日目頃の間に開始される。特定の態様においては、埋込みは皮下に行われる。

本発明の装置は、例えばグルコースレベルに関する連続的な情報を与える。そのような連続的な情報はグルコースレベルの傾向の判定を可能とし、これは糖尿病患者患者の管理において非常に重要であり得る。

定義

本発明の理解を容易にするため、いくつかの用語を定義する。

10

用語「正確に」は、例えば、95%の測定値が、血漿分析による実測値の25%の範囲内、好ましくは実測値の15%の範囲内、最も好ましくは実測値の5%の範囲内にあることを意味する。どのような分析装置においてもそうであるように、装置の最も正確な動作のためには、カリブレーション、カリブレーション確認、及び再カリブレーションが必要であると理解される。

用語「アナライト」は、分析され得る体液（例えば血液または尿）中の物質または化学成分をいう。前記本発明の装置及び方法による測定の好ましいアナライトはグルコースである。

用語「センサー界面」、「センサー手段」等は、特定のアナライトの検出に関与するモニター装置の領域をいう。例えば、グルコースモニター装置のある態様においては、センサー界面は、生物学的サンプル（例えば血液または間質液）またはその一部が（直接または1以上の膜または層の通過後）酵素（例えばグルコースオキシダーゼ）に接触し、生物学的サンプル（またはその一部）の反応が生物学的サンプル中のグルコースレベルの測定を可能とする反応生成物の形成を生じる領域をいう。本発明の好ましい態様においては、センサー手段が脈管形成層、生体保護層、酵素層及び電解質相（すなわち電解質含有流体を含む自由流動液相 [以下にさらに説明する]）を含む。ある好ましい態様においては、センサー界面は、外被の平面を越えて突出している。

20

用語「機能可能なように結合された」、「機能可能なように連結された」等は、例えば部品間のシグナルの伝達を可能とするような形態で別の部品に結合されている1以上の部品をいう。例えば、1以上の電極をサンプル中のアナライトの量を検出し、その情報をシグナルに変換するのに使用し得、そしてそのシグナルは電子回路手段に伝送され得（すなわち電極が電子回路手段に「機能可能なように連結され」ている）、この電子回路手段はシグナルを公知の標準数値へ変換することができる。

30

用語「電子回路手段」は、体液中の特定のアナライトに関してセンサー手段によって得られた情報を処理し、それにより体液中のアナライトの量に関するデータを与えるのに必要な体液測定装置の電子回路部品をいう。Shultsらの米国特許第4,757,022号（先に引用により本明細書の一部とした）が、適する電子回路手段を記載している（例えば図7を参照）。もちろん本発明はそこに記載された電子回路手段の使用に限定されるものではない。種々の回路があり、限定するものではないが、米国特許第5,497,772号及び第4,787,398号に記載される回路が挙げられる。これらの特許は引用により本明細書の一部とする。

40

用語「脈管形成層」、「脈管形成膜」等は、装置のセンサー領域の周辺で血管微小循環の生成を促進し維持する体液測定装置の領域、膜等をいう。下記に詳述するように、本発明の装置の脈管形成層は、例えば、ポリテトラフルオロエチレン、親水性ポリフッ化ビニリデン、混合セルロースエステル、ポリ塩化ビニル並びに、限定するものではないが、ポリプロピレン、ポリスルホン、ポリメタクリレート等のその他のポリマーを、単独あるいは組合せた膜材料から構成することができる。

用語「よりも遠くに位置する」は、引用した特定の位置と比較した種々の要素の空間的位置関係をいう。例えば、体液測定装置のある態様は、生体保護膜と脈管形成層/膜の両者を含む。体液測定装置の外被を参照点とし、脈管形成層が外被から生体保護層よりも遠くに位置するとした場合、生体保護層は、脈管形成層よりも外被に近い。

50

用語「生体保護膜」、「生体保護層」等は、酸素及びグルコースが浸透でき、センサーの先端の上に置かれて、白血球（例えば組織マクロファージ）が酵素膜に接近し損傷を与えないようにする、数ミクロン以上の厚さの保護生体材料からなる半透膜をいう。ある態様においては、生物保護膜は、孔（通常は約0.1から約1.0ミクロン）を有する。好ましい態様においては、生物保護膜はポリテトラフルオロエチレンを含み、直径約0.4ミクロンの孔を有する。細孔径は製造業者あるいは供給業者によって与えられる細孔径として定義される。

用語「実質的にマクロファージが不透過性である」手段は、バリアー（例えば生体保護膜）を通過することができるマクロファージはあったとしてもごくわずかであることを意味する。好ましい態様においては、生体保護膜と接触したマクロファージの1%未満が通過できるものである。10

用語「前記装置を生物組織に固定するための手段」は、例えば、異物被膜の纖維組織に本発明の装置を付着させることに適した材料をいう。適當な材料としては、限定するものではないが、ポリエチレンテレフタレートが挙げられる。好ましい態様においては、外被の上部は、外科用等級の織布の形態の材料で覆われるものであり、より好ましい態様では、センサー界面領域においてもその材料を含む（図1Bを参照）。

用語「生物学的サンプル中のグルコースの量を測定するための手段」は、グルコースを定量できる任意の機構（例えば、酵素的あるいは非酵素的なもの）を広くいうものである。例えば、本発明のある態様は、グルコースのグルコネートへの変換：グルコース+O₂ グルコネート+H₂O₂を触媒するグルコースオキシダーゼを含む膜を利用する。グルコネートに変換される各グルコース分子について、共反応物O₂と生成物H₂O₂が比例的に変化するので、共反応物あるいは生成物のそのときの変化をモニターすることによりグルコース濃度を測定することができる。20

用語「前記装置の外部の位置にデータを伝送するための手段」は、それにより被検者内に埋込まれた体液測定装置によって集められるデータが被検者の外部に転送され得る任意の機構を広くいうものである。本発明の好ましい態様においては、無線測定手段を使用して血液グルコースレベル、傾向等に関するデータを提供する。用語「無線測定手段」、「無線測定装置」等は、データが記録され、所望の場合はそれがさらに処理される、生体外の記憶装置（例えばコンピューター）に、埋込まれた装置によって記録されたデータを電波により伝送することをいう（例えば米国特許第5,321,414号及び第4,823,808号 [これらは引用により本明細書の一部とする]、PCT国際公開WO 9422367を参照）。30

用語「宿主」は、ヒト及び動物をいう。

用語「連続的なグルコースの検知」は、血漿グルコース濃度をモニターすることが連続的に実施される期間をいう。より具体的には、連続的グルコース検知が行われる期間の最初にバックグラウンドセンサーワットプットノイズが消失し、センサーワットプットが長期（例えば数日にわたる）に安定化し、センサーの先端へのグルコース及び酸素の適切な微細循環分配を反映する（図2参照）。本発明を実施するためにはこの効果を理解する必要はないが、これは血液グルコースモニター装置のセンサー界面に終始接觸している適切に脈管形成された異物被膜組織によるものと思われる。適切な脈管形成あるいはセンサーとの組織の一貫した接觸が得られないと、連続的グルコース検知が得られない。40

【図面の簡単な説明】

図1Aは、本発明の移植可能なアナライト測定装置の1つの態様の断面図を示す。

図1Bは、図1Aのセンサー界面ドームの分解断面図を示す。

図1Cは、図1Bの電極-膜領域の分解断面図を示し、センサー先端と機能膜層の詳細を示している。

図2は、移植後の日数の関数として、グルコースレベルを図示するものである。

図3は、本発明の1つの装置によるグルコース灌注試験における相関プロット（21～62日）を図示する。

図4は、本発明の装置のグルコースについてのin vitroカリブレーションに対する代表的な反応を示す。50

図5A、5B及び5Cは、移植後25、88及び109日における、本発明の1つの装置についての参考血液グルコース値に対してプロットした3種のin vivoセンサー応答曲線を図示する。図6は、図5Bの88日からの、カリブレーション因子の単一セットを使用する本発明の1つの装置についてのセンサーグルコース対参考グルコースを図示する。

発明の詳細な説明

本発明は一般に、アナライトレベルを測定するための装置及び方法に関し、特に体液中のグルコースレベルをモニターするための埋込み可能な装置及び方法に関する。好ましい態様においては、本発明の装置及び方法は被検者中のグルコースレベルを測定するために使用され、これは糖尿病患者にとって特に重要な項目である。

以下の記載は主としてグルコースをモニターする装置とその使用法についてのものであるが、本発明の装置及び方法はグルコース測定に限定されるものではない。さらに前記装置及び方法は、体液中に存在するその他のアナライト（限定するものではないが、アミノ酸、乳酸エステル等が含まれる）、特にオキシダーゼ酵素の基質であるアナライトを検出し定量するのに使用できる。[例えば、Goughらの米国特許第4,703,756号参照、引用により本明細書の一部とする]。さらに本発明の装置及び方法は、酵素以外の測定方法、限定するものではないが、表面プラズマ共鳴、表面音波、遠赤外域における吸光度、及び偏光施光性に基づくもの等に体液成分を適用するために使用することができる。

I. 異物被膜の性質

組織（例えば皮下に）に埋込まれるプローブには、外来物質の導入に対する生体応答の一部として殆ど常時異物皮膜（FBC）が生成する。FBCの性質の正確な理解が本発明の実施に必要というわけではないが、一般的にいうと、グルコースセンサーを埋込むと、最初に急性の炎症反応（組織マクロファージの湿潤を含む）が起こり、その後纖維組織の形成が生じる。主として無血管性纖維状組織からなる成熟した皮膜（すなわちFBC）が装置の周囲に形成される [Woodward, Diabetes Care, 5:278-281 (1982)]。センサーと皮膜との間の皮膜空間内に流体があることが多いが、この流体内のアナライト（例えばグルコース及び酸素）の量は体内脈管構造中のレベルを反映するものではなく、正確な測定を困難にする。下記実施例4は、埋込まれたグルコースセンサーの応答に反映された、典型的なFBC形成の各段階を記載するものである。

一般にFBCができると、少なくとも循環系中の低分子量成分と完全に平衡している体液と埋込んだ装置のセンサーとが隔離され、信頼できる連続的な情報収集が妨げられる。同様に、FBCの組成は埋込んだ装置の安定化を妨げ、結果の信頼性を損なう運動性アーティファクトを助長する。従って、これまでに寿命が短い針状のものを使用し、あるいはセンサーに皮膜を施して、異物反応を最小にすることによりFBCの形成を抑えようとすることが当業者の実務となっていた。

先行技術と異なり、本発明の教示は、FBCの形成がどのようなセンサーにせよ長期間の埋込みに必然的に伴う事象であり、センサー性能を阻害あるいはプロックするのではなく、むしろそれを支持するように利用しなければならないと認識するものである。例えば、センサーの表面に直接供給される毛細管を豊富に有する充分接合された内植が豊富にできる程度にFBCが成熟するまで、センサーは十分機能しないことが多い。この成熟過程は、少なくとも数日かかり、本発明に従って開始された場合、脈管形成を開始し調整する生体材料と宿主因子の関数であり、そして纖維細胞内植を増強し制御する。本発明は、特別な材料を使用してセンサー界面（電極-膜領域とも称し、以下に説明する）に隣接した脈管形成を促進し、FBC内に装置を固定することを企図する。

II. 本発明の埋込み可能なグルコースモニター装置

本発明は、埋込み可能な装置のセンサー界面周囲に、独特な微細構造組織を使用することを企図する。さらに本発明は、装置の全てあるいは部分を被覆して移植後の装置の安定化を助ける材料の使用を企図するものである。しかし、本発明は特別な電子部品（例えば電極、回路等）を含む装置を必要としないことが指摘される。実際、本発明の教示は、埋込みに適した（あるいは埋込みを可能とする改変に供される）実質的あらゆるモニター装置に使用することができる。適する装置としては、限定するものではないが、Shultsらの

10

20

30

40

50

米国特許第4,703,756号及び第4,994,167号、Goughらの米国特許第4,703,756号及びBessmanらの米国特許第4,431,004号（それぞれの内容は引用により本明細書の一部とする）、及びBindraら、Anal. Chem. 63:1692-96 (1991) に記載されたものが挙げられる。

以下の記載においては、本発明の特徴を有する埋込み可能な装置の例を最初に記載する。その後、本発明により企図される、例えばセンサー界面の特異的な特徴について詳細に記載する。

一般的にいうと、本発明での使用が意図される埋込み可能な装置は長円形であるが、もちろんその他の形態の装置も本発明で使用され得る。サンプル装置は上部部分、及びこれとともに空洞部を形成する下部部分を有する外被を含む。図1Aは、埋込み可能な測定装置の1つの態様の断面図を示す。図1Aを参照すると、装置は、その周囲にそって上方に向かって曲げられた伸延部を有する底部部材1からなる主要な外被（ケースまたはパッケージともいう）を含む。同様な形状の上部部材2の下方に向かって伸びる4つの伸延部は底部部材1の上方に向かって伸びる伸延部と係合している。図1Aに示すように、上部部材2は開口を有し、センサー界面ドーム30が突出することを可能とする。本発明の好ましい態様は、センサー界面ドーム30のそのような突出を必要とし、突出の効果の正確な理解は本発明実施には必要でないが、ある態様においては、突出はセンサー界面ドーム30の領域における脈管系の形成を促進し、従ってサンプルの電極への露出を促進すると考えられる。

ある態様においては、上部部材シース4が上部部材2を覆っている。上部部材2と同様に、上部部材シース4には開口があり、それを通してセンサー界面ドーム30が突出することを可能とする。図1Bに詳細に示すように、上部部材シース4は、開口の付近で上方に曲っており、センサー界面被膜付着層15をそれに固定することを可能としている。上部部材シース4は、シース被膜付着層16で覆うことができ、ある態様においては、シース被膜付着層は、上部部材シースを越えて延びている（例えば、それは装置の側面または底部部材を覆うことができる）。

埋込みアナライトモニターセンサーのような埋込まれた異物の近傍に血液供給を維持するためには、異物表面上にFBC組織を安定に固定することが必要である。これは例えば、組織を修復あるいは補強するために開発された被膜付着膜材料（例えばセンサー界面と上部部材外被付着層を含む材料）により得られる。そのような材料としては、限定するものではないが、ポリエステル（DACRON^R : DuPont、ポリエチレンテレフタレート）ベロア、発泡ポリテトラフルオロエチレン（TEFLON^R : Gore）、ポリテトラフルオロエチレンフェルト、ポリプロピレン布、同様な多孔性埋込み材料等が挙げられる。FBC付着のための好ましい材料は、外科用等級のポリエステルベロアである。FBC組織は上記材料中に侵襲的に増殖する傾向を示し、強力な物理的結合（すなわち被膜の付着）を形成する。被膜におけるこの移植植物の固定は運動性アーティファクトあるいは新たに生成した毛細管血液供給の搅乱を防ぐために必須である。好ましい態様においては、被膜付着材料をセンサー界面領域中に使用せず、その領域中の脈管系形成を妨げないようにする。

側面固定部材3は、上部部材シース4を底部部材1に固定している（図1Aを参照）。慣用のOリング7またはその他の適当な物理的手段を使用して膜層（例えば酵素層）の付着を補助し得る。好ましい態様においては、外被は底部部材1の底からシース外皮付着層16の最上部まで約1.4cm、長さ約7.0cmである。

外被の内部（すなわち空洞部）は、機能可能なように電子回路手段（例えば回路板8）に接続された1以上の電池9を含む。そして電子回路手段は機能可能なように少なくとも1の電極（下記に説明する）に接続されている。好ましい態様においては、少なくとも2つの電極が外被に装着されている。信頼できる連続的な結果を長期（例えば数月～数年）にわたって与えるならば、任意の電子回路及び電池を本発明の装置に使用し得る。

本発明の装置の外被は、単純で低コストの包装技術を使用し、好ましくは少なくとも1年間、水性媒体中で装置の部品を保護する。好ましい態様においては、外被の部品（例えば、上部及び底部部材）は熱成形された高密度ポリエチレンからなる。電池、電子回路等を取り巻く外被の空洞中の領域は封入剤40で充填し得（図1A参照）、この材料は部品を空洞内の所定の位置に固定するが、それらの部品の動作を妨害しないものである。好ましい態

10

20

30

40

50

様においては、封入剤40は石油ワックスとホットメルト接着剤の分野で開発された低融点樹脂の混合物をベースとするものである [Shultsら、IEEE Trans. Biomed. Eng. 41: 937-942 (1994)]。この方法により高品質の水分バリアーが形成されることに加えて、電池が切れたときに、封入剤を再溶融、排出して電子部品（例えば回路板8）を再使用することができる。

本発明の好ましい封入剤の組成は、約54%のPW 130/35Hワックス（Astor Wax）、約40%のM VO 2528樹脂（Exxon Chemical）、及び約6%のXS 93.04樹脂（Exxon Chemical, Houston, TX）を含む。これらのペレット状コンパウンドは、約120 °Cで約1時間加熱混合することにより十分に混合された溶液となる。そしてこの溶液を、例えばリチウム電池を使用している場合は約160 °Cである破裂温度を越えないように注意しながら、埋込み電子部品を含むポリエチレン外被に注ぐ。10

図1Bは、図1Aのセンサー界面ドーム30の分解断面図を示す。図1Bを参照すると、センサー界面ドームは、例えば、銀基準電極20、白金作用電極21、及び白金対電極22が埋め込まれたエポキシ絶縁体10の領域を含む。本発明は、電極の組成あるいはセンサー界面ドーム30内のそれらの位置のいずれによっても限定されるものではない。

図1Cは、図1Bに示した電極-膜領域の分解断面図であり、センサー先端と機能膜層の詳細を示すものである。図1Cに示すように、電極-膜領域は異なるいくつかの膜層を含み、それらの組成及び機能については以下に詳細に記載する。電極の上端は、自由流動流体相である電解質相31と接触している。電解質相は、例えばグルコースオキシダーゼのような酵素を含む酵素膜32、及び機能的ないいくつかのポリマー層（下記に説明する）によって覆われている。そして生体保護膜33が酵素膜32を覆い、センサーを酵素膜32の環境応力による割れを生じ得る外力から保護するためにも機能する。そして脈管形成層34は生体保護膜33の上に置かれ、センサー界面領域において脈管形成を促進するように機能する。20

例えばシリコーンゴムからなる保持ガスケット18は、センサー界面被膜付着層15（図1A-B）及び脈管形成層34及び生体保護膜33（図示していない）を保持するために使用される。好ましい態様においては、脈管形成層34及び生体保護膜33は、Oリング7の上方で、そして界面被膜付着層15及び保持ガスケット18の下方で、センサー界面ドーム30の先端上を通過する。

本発明は、標準的な薄膜コーティング技術を使用したセンサー界面領域の膜層の構造を企図する。この型の膜製造により、膜物性及び膜試験の制御が容易になる。30

III. センサーインターフェース

上に言及し、また図1Cに開示したように、好ましい実施形態において、センサーインターフェース領域は、埋込み可能なアナライト測定器具の電極を覆う数種の異なる層および膜を含んでいる。これらの層および膜の特性をここでさらに詳細に検討する。層および膜は、生物学的液体試料と電極との直接接触を防止する一方で、電極との電気化学反応のために、この液体中の所望の物質（例えばアナライト）はそれらを通過できるようにしてある。

センサーインターフェース領域に使用する膜は半透膜である。一般的には、特定物質の通過量を制限する、半透膜における2つの基本的な拡散プロセスは、i) 多孔質構造としての半透膜を通る拡散、およびii) 一体的均質構造としての半透膜を通る拡散、である。本発明はセンサーインターフェース領域に使用する半透膜の性質によって限定されるものではない。40

多孔質構造の半透膜は、多数の「ミクロホール（microhole）」即ち分子サイズの細孔を含んでいる比較的非透過性のマトリックスで構成される。これらの膜を通じた移動は主として物質のこの細孔を通る通過による（すなわち、膜はミクロ細孔障壁、即ち節として作用する）。多孔質の半透膜形成に使用できる物質の例として、限定するわけではないが、ポリエチレン、ポリ塩化ビニル、ポリテトラフルオロエチレン、ポリプロピレン、ポリアクリルアミド、酢酸セルロース、ポリメチルメタクリレート、シリコーンポリマー類、ポリカーボネート、およびセルロース性ポリマーが含まれる。

拡散は主として物質の細孔を経由する通過によるので、透過性は細孔の有効サイズ、膜の50

厚さ、および拡散する物質の分子サイズに関係する。その結果、化学的および構造的に類似する2種の分子の分離においては、これらの分子サイズが細孔のサイズとほぼ同程度の場合を除いて、選択性がほとんどない。その場合は、物質と細孔チャネルの表面間に作用する力が移動速度に影響することもある。その上、拡散可能なサイズの上限は最大の細孔直径によって決まり、そして全体としての拡散速度は細孔の総数に応じて決まる。

対照的に、物質が一体的均質膜を通る通過は、固体非多孔質フィルムを通る溶質としての物質の、選択性の溶出および拡散に依存する。ここで使用する用語「一体的」は、本質的に非多孔質で一般に非破壊表面を有することを意味する。膜に関連した用語「均質な」とは、膜の一方の側から他方まで本質的に均一な特性を有することを意味している。しかし、例えばブロックコポリマー（すなわち、同一のモノマー単位からなる別種のブロックが交互に入れ替わっている）を使用して製造された非均質構造膜であっても、物質の分離が節作用ではなく溶出に依存するならば、均質であるとしてよい。このように、拡散する物質のサイズ、形状および密度以外の性質に基づいて溶液の成分を選択的に分離する際には、一体的均質膜を使用することができます。一体的均質膜には、何らかの物質がそれを通じて優先的に拡散するために、障壁として作用する。これらは多孔質膜について上に列記したもの等から形成することができる。これらとして、限定するわけではないが、ポリエチレン、ポリ塩化ビニル、テトラフルオロエチレン、ポリプロピレン、ポリアクリルアミド、ポリメチルメタクリレート、シリコーンポリマー類、ポリカーボネート、コラーゲン、ポリウレタン類およびこれらのブロックコポリマーが含まれる（ブロックコポリマーはここに参照により組み入れる米国特許第4,803,243号および第4,686,044号で検討されている）。

A . 脈管形成層

埋込み可能なグルコースモニター用装置のためには、生細胞で構成される組織になるべく適合し、酸素およびグルコースの濃度情報をセンサーに伝えるセンサー／組織インターフェースを作製しなければならない。こうしたインターフェースがないと、センサーは不安定で混乱した挙動をすることになり、これは不適切な酸素および／またはグルコース情報がセンサーに届くことを意味する。別の情況下で、好適とされるインターフェースの開発が報告されている。例えば、埋込まれた膜内で、臍島で要する必要酸素量を供給するよう、FBCの内部の血管を刺激し、そしてこれを維持する技術が開発された〔例えば、Braukerら、Abstract from 4th World Biomaterials Congress, Berlin (1992) 参照〕。これらの技術は埋込まれた膜の外側に生ずる血管化層の利用に一部依存している。しかし、既述の埋込み可能なアナライトモニター用装置では、センサーインターフェースへの十分な血流の維持に成功していない。

上記のように、電極 - 膜領域の最外層は脈管形成物質を含んでいる。本発明の装置における脈管形成層は、親水性ポリフッ化ビニリデン（例えばDurapore^(R) : Millipore）、セルロースエステル混合物（例えばMF : Millipore）、ポリ塩化ビニル（例えばPVC : Millipore）、ならびに限定するわけではないがポリプロピレン、ポリスルホンおよびポリメタクリレートを含むその他のポリマーなどの膜材料で構築することができる。好ましくは、脈管形成層の厚さは約10 μm～約20 μmである。脈管形成層は約0.5～約20 μm、より好ましくは約1.0 μm～約10 μmのサイズの細孔を含み、これは例えばマクロファージを含む大部分の物質を通過させるサイズである。好ましい材料は厚さ約15 μm、細孔サイズ約5 μm～約10 μmの発泡PTFEである。

脈管形成を妨害しないで、安定な異物莢膜構造をさらに推進するために、上記の好ましいPTFEの上に、薄い低密度不織ポリエステル（例えばGore製）で構成される材料の最外層をさらにラミネートすることができる。好ましい実施形態において、この層の厚さは約120 μmである。この付加材料の薄層は脈管形成を妨害せず、また脈管形成層の形成能力を強化する。〔参考により本明細書に組み入れるBraukerらの米国特許第5,453,278号；Baxter社出願のPCT特許公開第96/32076, 96/01611および92/07525号参照〕。

b . 生体保護膜

FBC生成を開始継続する炎症性応答には、利点および欠点の両方がある。i) 適切な酸素お

10

20

30

40

50

およびグルコースを継続的に送り出し、そしてii) 埋込み物を固定し、人工物の動き(motion artifact)を阻止するよう組織を十分内部成長させる目的で、センサーの表面近傍に新しい毛細管床を創出するためには、炎症性応答が必要である。他方、炎症は多くの人工的な生物材料(最近までこれらのいくつかは非生分解性と考えられていた)を生分解する能力を有する組織マクロファージの侵襲に関係がある。異物によって活性化されると、組織マクロファージは脱顆粒化し、その細胞質ミエロペルオキシダーゼ系から次亜塩素酸塩(漂白作用)、H₂O₂およびその他のオキシダント類を放出する。次亜塩素酸塩およびH₂O₂はいずれも環境ストレス性分解と称される現象によって、ポリウレタンを含む各種のポリマーを破壊することが知られている[Phillipsら、J.Biomat.Appl.,3:202-227(1988);Stokes,J.Biomat.Appl.3:228-259(1988)]。実際、環境ストレス性分解は、グルコースセンサーの先端に張られた酵素活性ポリウレタン膜の寿命および挙動を短くすることが示された[Updikeら、Am.Soc.Artificial Internal Organs.40:157-163(1994)]。

次亜塩素酸塩およびH₂O₂はin vivoでいずれも短命な化学物質であるので、マクロファージを酵素活性膜から十分な距離に隔てれば、生分解は発生しない。本発明は、酸素およびグルコース透過性であって、マクロファージをセンサー膜に近づけないようにセンサー先端を覆う厚さ数ミクロン以上の保護性生物材料(すなわち、生体保護膜)の使用を意図する。本発明の装置は生体保護層の性質によって限定されるものではないが、生体保護層は長期間(例えば数年間)生体安定性でなければならない;本発明は限定するわけではないが、ポリプロピレン、ポリスルホン、ポリテトラフルオロエチレン(PTFE)およびポリ(エチレンテレフタレート)(PET)を含むポリマーの使用を意図している。

好ましくは、生体保護層は細孔サイズ約0.2μm~約0.5μm、および厚さ約15~約35μmの発泡PTFEで構成される。最も好ましくは、生体保護層は細孔サイズ約0.4μm、および厚さ約25μmの発泡PTFE(例えばMillipore CM-Biopore^(R):Millipore)で構成される。

C. 酵素膜

本発明は酵素を浸み込ませた膜を意図している。本発明を酵素膜の性質によって限定するつもりはない。好ましい実施形態の酵素膜を单一の均質構造として図1Cに示す。しかし、好ましい実施形態において、酵素膜は複数の異なる層を含む。特に好ましい実施形態において、酵素膜は(生体保護膜から電極面へ順に)以下の4層を含む:i) 抵抗層;ii) 酵素層;iii) 抑止層;およびiv) 電解質層。

抵抗層

血液試料中には、酸素量に比較してモル過剰のグルコースが存在する。実際、細胞外液では、遊離の各酸素分子あたり典型的には100を超えるグルコース分子が存在する[Updikeら、Diabetes Care 5:207-21(1982)]。しかし、補因子として酸素(O₂)を使用する固定化酵素に基づくセンサーでは、酸素圧変化に応答しないでグルコース濃度変化に比例応答するためには、律速とならないよう過剰量の酸素が供給されなければならない。より具体的には、グルコースモニター反応が酸素量によって決まる場合は、グルコースの最少濃度より上では直線性は達成されない。酵素層上に半透膜がない場合、グルコースレベルに対する直線応答は約40mg/dLまでしか得ることができない:しかし、臨床的には、グルコースレベルに対する直線応答は少なくとも約500mg/dLまで必要である。

抵抗層は、その下層の酵素層への酸素およびグルコースの透過を調節し(すなわちグルコースの透過を制限し)、律速とならないよう過剰の酸素必要量を供給する、半透膜を含んでいる。その結果、グルコース測定の直線性の上限は抵抗層がない場合よりもずっと高い数値になる。本発明の装置は、酸素対グルコースの透過性比が約200:1のポリマー膜を含む抵抗層を意図している。その結果、反応物の一方向拡散により、皮下マトリックス中に予想されるすべての通常なグルコースおよび酸素濃度につき、過剰の酸素が供給されることとなった[Rhodesら、Anal.Chem.,66:1520-1529(1994)]。

好ましい実施形態において、抵抗層は約45μm未満、より好ましくは約15~約40μmの範囲、そして最も好ましくは約20~約35μmの範囲の厚さである。

酵素層

グルコースオキシダーゼに加え、本発明は例えばガラクトースオキシダーゼなどの別のオ

10

20

30

40

50

キシダーゼを浸み込ませた膜の層の使用をも意図している。酵素に基づく電気化学的グルコースセンサーをうまく作動させるために、センサーの応答は酵素活性によっても補因子濃度によっても制限されてはいけない。非常に丈夫なグルコースオキシダーゼを含めて、酵素は周囲の条件に応じて不活性化されるので、長期使用のためのセンサーを作製するには、この挙動を考慮する必要がある。

必要な耐用期間を持つセンサーを提供するために、酵素層中にどの程度の酵素を含ませる必要があるかを計算する際に、ある特定の時間に当初の酵素活性が半減するという原理を使用することができる（実験の節を参照されたい）。以前、研究者らは37 の生理食塩水中に入れたとき、グルコース電極はその電極酵素活性が85～105日で半減することを発見している [例えば、Tse and Gough, Biotechnol. Bioeng. 29:705-713 (1987) 参照]。平均的糖尿病状態および正常な酵素使用量（例えば 2×10^{-4} Mグルコースオキシダーゼ、実施例4 参照）の下で、有用なセンサーの耐用期間は1年以上とすることができます。しかし、センサーを長期間低酸素レベルの下で高グルコースレベルに曝露すると、センサー寿命が短くなることがある [Rhodesら、Anal. Chem., 66:1520-1529 (1994)]。

センサーの寿命長期化のためには、過剰のグルコースオキシダーゼ使用が必要である。実験の節では、酵素層に含ませるべき酵素の適切な量を決定する方法が提供される。過剰のグルコースオキシダーゼを使用した時、本発明が意図するグルコースモニター用装置では2年までの作動が可能である。

抑止層

抑止層は、非膨潤性で低分子量カットオフ性の薄い疎水性膜を含む。この抑止層は過酸化水素などの比較的低分子物質を透過させるが、グルコースおよびアスコルビン酸を含む高分子量物質の通過は制限する。この抑止層は電極部で測定したいアラナイト等の物質は通過させるが、それ以外の物質の通過は妨害する働きがある。

抑止層は好ましくは約5 μm未満、より好ましくは約0.1～約5 μmの範囲、そして最も好ましくは約0.3～約3 μmの範囲の厚さである。

電解質層

電気化学反応を確実にするために、電解質層はセンサーインターフェースの電極領域での親水性を維持する半透性のコーティングを含む。電解質層は抑止層を形成する膜を保護および支持することによって、本発明の抑止層の安定性を強化する。さらに、電解質層は電極の立ち上がりの問題を克服し、かつ不適切な電解質が原因となる問題を解決することによって、装置の安定化を助ける。電解質層に含まれる緩衝化電解質溶液は、電極の電気化学的活性による疎水性抑止層と電極（または電極群）間の大きなpH勾配形成に由来する、pH仲介性損傷をも保護する。

コーティングは「乾燥フィルム」の厚さが、好ましくは約2.5 μm～約12.5 μm、より好ましくは約6 μmの、柔軟且つ水膨潤性で実質的に固体ゲル状のフィルムを含む。「乾燥フィルム」の厚さとは、慣用の塗布法によりコーティング剤から膜表面に製膜された硬化フィルムの厚さを称する。コーティング剤はフィルム形成性ポリマーのプレミックスと架橋剤を含み、温和な加熱により硬化させることができる。

好適なコーティングは、ウレタンポリマーと親水性膜形成性ポリマーとの硬化型コポリマーで形成される。特に好ましいコーティングは、アニオン性カルボキシレート官能基を有するポリウレタンポリマーと非イオン性親水性ポリエーテルセグメントとで形成され、これをポリビニルピロリドンの存在下で架橋し、そして約50 の温和な温度で硬化する。

この目的のために特に好適なのは、架橋可能なカルボキシル官能性を有する完全反応したコロイド状ポリウレタンポリマーの水性分散物である（例えばBAYBOND^(R) ; Mobay Corporation）。これらのポリマーは、XW-121およびXW-123と称されるカルボキシレート基含有ポリカーボネート - ポリウレタン骨格を有するもの、ならびにXW-110-2と称されるカルボキシレート基含有ポリエステル - ポリウレタン骨格を有するものの分散物グレードで供給される。特に好ましいのは脂肪族ポリカーボネートウレタンポリマーの水性アニオン分散物、BAYBOND^(R) 123で、これは水および共溶媒N-メチル-2-ピロリドン中の35%溶液と

10

20

30

40

50

して、市販されている。

ポリビニルピロリドンもまた親水性水溶性ポリマーとして特に好ましく、広範囲の粘度グレードおよび約18,000～約500,000の範囲の平均分子量でPVP K^(R) ホモポリマーシリーズとして、BASF WyandotteおよびGAF Corporationから市販されている。特に好ましいのは、PVP-K90と命名された平均分子量が約360,000のホモポリマー（BASF Wyandotte）である。N-ビニルピロリドンおよび酢酸ビニルのコポリマー、N-ビニルピロリドン、エチルメタクリレートおよびメタクリル酸モノマーのコポリマーなどの、N-ビニルピロリドンの親水性膜形成性コポリマーも好適である。

ポリマーのプレミックスを調製し、製膜直前に架橋剤を添加することにより、ポリビニルピロリドンの存在下で、ポリウレタンポリマーを架橋させる。好適な架橋剤としてはカルボジイミド、エポキシドおよびメラミン／ホルムアルデヒド樹脂がある。カルボジイミドが好ましく、そして好ましいカルボジイミド架橋剤はUCARLNK^(R) XL-25（Union Carbide）である。

コーティング剤中の成分の乾燥固体重量を変更し、膜の柔軟性および硬度を所望に応じ調節することができる。用語「乾燥固体重量」とは、架橋剤を含ませた時点後の総コーティング組成物に基づく乾燥重量パーセントを称する。好ましい有用なコーティング剤には、約6～約20乾燥重量%、好ましくは約8重量%のポリビニルピロリドン：約3～約10乾燥重量%、好ましくは約5重量%の架橋剤：および約70～約91重量%、好ましくは約87重量%のポリウレタンポリマー、好ましくはポリカーボネート・ポリウレタンポリマーを含有させることができる。こうしたコーティング剤の反応生成物を本明細書中ではポリウレタンおよびポリビニルピロリドンの水膨潤性架橋マトリックスと称する。

D. 電解質相

電解質相は、電流を導く1以上の化合物、通常は可溶性塩化物を含有する溶液を含む自由流動相である。電解質相は電極上を流動し（図1C参照）、酵素膜の電解質層と接している。本発明の装置は標準的な市販の溶液を含むあらゆる好適な電解質溶液の使用を意図している。

一般的に言えば、電解質相は分析すべきサンプルに等しいかまたはそれ以下の浸透圧のものとすべきである。本発明の好ましい実施形態において、電解質相は標準生理食塩水を含んでいる。

E. 電極

本発明の電極部品も、電流測定に普通に利用される様式で使用することができる。分析すべき液体サンプルを基準電極、例えば銀／塩化銀、および本発明の電極、好ましくは白金製、に接触させる。電極を電流計またはポーラログラフ装置に接続し、電極間に所望の直流バイアス電圧をかけて電流を読み取るかまたは記録する。

本発明の装置の電極部品にあっては、未希釈の全血サンプルを含む液体中のグルコースなどの物質を広範囲の濃度で正確に測定し、これらの物質の濃度の正確で迅速な定量を可能にする。糖尿病を含む代謝疾患の研究および管理にこの情報を利用することができる。

IV. センサーの埋込みおよび無線測定用出力

無線測定用出力が可能な埋込み装置により、長期間のセンサーの性能発揮ができ、また経皮性の感染が排除される。本発明は、血液グルコースレベル、その傾向などに関するデータを提供するための無線測定の使用を意図している。用語「無線測定」とは、埋込み装置で記録されたデータを体外記録装置（例えばコンピュータ）へ電波で伝達することをいい、そこでデータは記録されて、所望ならばさらに処理される。

完全に埋込んだ無線測定出力を有する耐用3ヶ月のグルコースセンサーが動物モデルの静脈内部位で試験されたことがある〔例えば、Armourら、Diabetes, 39:1519-1526 (1990) 参照〕が、皮下埋込みが埋込みの好ましい様式である〔例えば、Gilliganら、Diabetes Care 17:882-887 (1994) 参照〕。皮下部位には、感染の血行性拡散を伴う血栓性静脈炎の危険を低下させる利点があり、また肺塞栓症を伴う静脈血栓症の危険も低下させる。その上、皮下の設置は静脈内設置よりも技術的に容易でコスト的にも効率がよい。なぜならば、これは外来患者扱いで、外科医ではない保健医療担当者によって局所麻酔で実施するこ

10

20

30

40

50

とができるからである。

好ましくは、本発明に関連して使用することを意図する無線測定装置は、小さいパッケージサイズ、適切な電池寿命、許容可能な程度に雑音がない伝達範囲、電気的妨害がないこと、ならびに容易なデータ収集および操作、を含む性質を有する。無線測定はいくつかの利点を提供するが、その中の最も重要なものは、埋込まれた器具により密封された無菌環境下でアナライトレベルを測定できることである。

本発明はその使用について無線測定装置またはその方法のものに限定されるわけではない。実際、本発明の装置に使用するために、市販の装置を改造することができる（例えば、Data Services製の装置）。同様に、本発明の埋込み可能なアナライト測定装置と組合わせ、文献報告されているものなどの特注の無線測定装置を使用することができる〔例えば、McKean and Gough, IEEE Trans.Biomed.Eng.35:526-532 (1988) :Shichiriら、Diabetes Care 9:298-301 (1986) :およびShultsら、IEEE Trans.Biomed.Eng.41:937-942 (1994) 参照〕。好ましい1実施形態では、被験者の必要に応じて4-, 32-, または256-秒間隔で発信するように、発信機を外部磁石で操作する。現状では、現行の最大の発信間隔（約256秒）での電池の寿命はおよそ2年間までである。

V. 応答時間および検量 (calibration)

どの測定方法でも、測定実行後いくらか遅れてデータが報告される。有用なデータとしては、その方法の要求に応じて、この遅れを希望値よりも小さくしなければならない。そこで、本発明の応答時間を慎重に検討した。用語「初期応答」の使用を用語「応答時間」と混同してはならない。グルコース濃度を変化させた後、センサーシグナルに最初の明白な変化が発生するまでの時間の遅れが「初期応答」であり、一方、長時間後の定常状態シグナルの90%に達するまでの時間の遅れが「応答時間」である。「応答時間」は、センサーが動力学的に変化する系をどの程度迅速に追跡できるかの標準的指標である。

さらに、FBC中にあるグルコースセンサーが、ボーラス静脈内グルコース注射に対する初期応答を示すまでに要する時間は、動物の「循環時間」およびセンサーの「初期応答」の関数である。循環時間とはボーラスグルコース注射がセンサー埋め込み部位に到達するのに要する時間である。

一般的に言って、血管および間質部間のグルコースの平衡化は非常に迅速なので、これは初期応答または観察される応答時間のいずれにも関係しない。センサーの先端が間質部（例えばFBC）と密着しているならば、毛細管内腔からセンサーの先端へのグルコースの拡散に有意な遅れはない。本発明者らは本発明のグルコースセンサーが犬において約30秒の初期応答を提供することを知見した。この約半分が循環時間である。この犬モデルはグルコースモニター用装置の有効性を判定するための有用で確認し得るモデルの一例である。本発明の装置は特定の応答時間を必要とはしないが、本発明の好ましい実施形態において、皮下に埋め込むこととなる装置について37、in vitroでの90%応答時間は、犬において2~5分の範囲である。本発明の装置の使用には応答時間に影響する因子またはその作用機構についての知識を必要としないが、in vivo応答時間は主としてセンサー膜（例えば40 0~60ミクロンの膜）を通るグルコースの拡散の関数であると信じられている。注意すべきことは、約10分までの応答時間であれば、糖尿病患者の血中グルコースを連続記録するため臨床上問題ないことである。なぜならば、生理的または病的グルコースレベルは1分間に数%以上急速に変化しないからである。

本発明のグルコースセンサーを検量する際には、4週間ごとに利用可能なグルコース標準試料により1点法でセンサーを再検量することが好ましい（例えば、指の刺傷から得た血液に対する検量）。一般的に、再検量はセンサー感度を僅かに補正すればよい。センサーの零点電流（すなわち0mg/dLグルコースの時の電流）は、最適のデータを提供するためには、埋込み期間中そのセンサーについて不变である必要がある。

実験

以下の実施例は本発明のいくつかの好ましい実施形態および態様を説明するために提供されるものであって、これらの範囲を限定するものではない。

前記説明および以下の実験の開示において、以下の略語を使用する：EqおよびEqs（等量

10

20

30

40

50

) ; mEq (ミリ等量) ; M (モル濃度) ; mM (ミリモル濃度) ; μ M (マイクロモル濃度) ; N (規定) ; mol (モル) ; mmol (ミリモル) ; μ mol (マイクロモル) ; nmol (ナノモル) ; g (グラム) ; mg (ミリグラム) ; μ g (マイクログラム) ; Kg (キログラム) ; L (リッター) ; mL (ミリリッター) ; dL (デシリッター) ; μ L (マイクロリッター) ; cm (センチメーター) ; mm (ミリメーター) ; μ m (マイクロメーター) ; nm (ナノメーター) ; h および hr (時間) ; min. (分) ; s および sec. (秒) ; (セ氏温度) ; Astor Wax (Titusville, PA) ; BASF Wyandotte Corporation (Parsippany, NJ) ; Data Sciences, Inc. (St. Paul, MN) ; DuPont (DuPont Co., Wilmington, DE) ; Exxon Chemical (Houston, TX) ; GAF Corporation (New York, NY) ; Markwell Medical (Racine, WI) ; Meadow Medical, Inc. (Oakland, NJ) ; Mobay (Mobay Corporation, Pittsburgh, PA) ; Sandoz (East Hanover, NJ) ; ならびにUnion Carbide (Union Carbide Corporation, Chicago, IL)。 10

実施例 1

ポリウレタンは好ましくはLyman [J.Polymer Sci.45:49 (1960)]に一般的に記載されているような溶液重合技術によってブロックコポリマーとして調製される。特に、以下の2段階溶液重合が使用される：ポリ(オキシエチレン)グリコールが最初にジイソシアネートとの反応で「キャップ形成」されてマクロジイソシアネートが形成される。次にこのマクロジイソシアネートがジオール(またはジアミン)およびジイソシアネートと連結して、ブロックコポリエーテルウレタン(またはブロックコポリウレタンウレア)を形成する。生成したブロックコポリマーは硬くて弾性があり、そしてN,N-ジメチルホルムアミド中で成膜することができ、水で膨潤させた時に良好な湿潤強度を示す透明なフィルムを形成する。 20

特に、ジメチルスルホキシド / 4-メチル-2-ペニタノン (50/50) 20mL中のポリ(オキシエチレン)グリコール (CARBOWAX^(R) 1540, Union Carbide) 8.4g (0.006mol) および4,4'-ジフェニルメタンジイソシアネート3.0g (0.012mol) の混合物を、スターラーおよびコンデンサーを装備し、湿気から防護した三つ口フラスコ中に入れる。反応混合物を攪拌し、約1時間110℃に加熱する。この透明な溶液に1,5-ペニタジオール1.5g (0.014mol) および4,4'-ジフェニルメタンジイソシアネート2.0g (0.008mol) を添加する。

110℃にさらに2時間加熱した後、生成した粘性溶液を水中に注ぐ。形成した硬い、ゴム状の白色ポリマーをワーリング・ブレンダー (Waring Blender) で細断し、水で洗浄し、そして真空オーブン中で約60℃で乾燥する。収量は基本的に定量的である。N,N-ジメチルホルムアミド中のこのコポリマー(濃度が約0.05重量%)の固有粘度は30℃で0.59である。 30

実施例 2

前述のように、電極に最も近い膜層である電解質層を水膨潤性フィルムでコーティングすることができる。この実施例ではカルボジイミドによって架橋することができる、アニオン性カルボキシレート官能基および親水性ポリエーテル基を有するポリウレタンならびにポリビニルピロリドン(PVP)を含むコーティングを説明する。

カルボキシレート基を含有するポリカーボネート-ポリウレタン(PC-PU)骨格を有するウレタンポリマーおよび水溶性親水性ポリマー、PVP粒子の水性コロイド状分散物のプレミックスからなるコーティング調製剤を準備する。これはコーティング膜の製造直前に架橋剤の添加によって架橋される。コーティング剤の例を表1に示す。 40

表 1

	A		B		C	
	重量	乾燥固体 重量%	重量	乾燥固体 重量%	重量	乾燥固体 重量%
プレミックス						
PVP ¹	48	6	64	8	160	20
PC-PV ²	260	91	248	87	200	70
架橋剤						
カルボジイミド ³	6	3	10	5	20	10
合計	314	100	322	100	380	100

10

20

30

1. BASF Wyandotte Corporation によって商標名 BASF K90 として粉末で市販されている、約 360,000 の数平均分子量を有するポリビニルピロリドンから調製した、PVP 12.5% を含有する水性溶液。

2. 約 53 重量% の水および約 12 重量% の N-メチル-2-ピロリドン (BAY BOND^(R) 123 または XW123; Mobay Corporation) の共溶媒混合物中の約 35 固体重量% のポリカーボネートポリウレタン(PCPU) ポリマーのコロイド状分散物。供給された時、分散物の pH は約 7.5~9.0 である。

3. プロピレングリコールモノメチルエーテルアセテートの溶媒溶液中、約 50 固体重量% で供給されるカルボジイミド (UCARLNK^(R) XL25SE, Union Carbide Corporation)。

架橋剤を添加する前に水を添加するかまたは希アンモニア溶液もしくは等量の塩基で pH を調整することによって、処理中、かつ有用な寿命を延長させるため、プレミックスの粘度および pH を制御し、維持することができる。

製造のため、多層膜の未結合の表面上に Meyer 棒でコーティングを実施することができる。適用するコーティングの量は約 2.5 μm ~ 約 12.5 μm、好ましくは約 6.0 μm の「乾燥フィルム」の厚さを有するフィルムを形成するものとする。コーティング物を室温より上、好ましくは約 50 度で乾燥する。このコーティング物は電極部品中の電極を覆う膜と電極の間の電解液を使用中に維持するために、実質的に水膨潤性となる固体のゲル状フィルムまで乾燥する。

実施例 3

酵素層に含ませるべき酵素の量を決定するために、以下の操作法を使用した。本発明はこの方法または同様の操作法の使用に限定されるものではなく、当分野で既知のその他の手

40

50

法の使用をも意図するものと理解されるべきである。

酵素重量および酵素層の最終容積から 2×10^{-4} Mの出発グルコースオキシダーゼ濃度を算出した。その後、酵素濃度を50%ずつ(1回の「半量負荷」の変化と称する) 7.8×10^{-7} Mまで漸減させることによって、8種の新たな膜用調製剤を準備した。次に、この範囲の酵素負荷についてセンサーの応答を収集し、コンピュータでシミュレートしたセンサーの出力と比較した。使用したシミュレーションパラメーターにはあらかじめ測定した膜の透過性ならびに文献からのグルコースオキシダーゼの機構および動力学を含ませた[Rhodesら、Anal. Chem., 66:1520-1529 (1994)]。

すべての負荷において、実測とシミュレートしたセンサーの出力はよく一致した(データは示していない)。センサーの出力が10%低下するには、酵素活性のおよそ6~7回の「半量負荷」に相当する低下が必要であり、全部を負荷したセンサー応答の50%のセンサー応答まで低下するには、さらに2~3回の半量負荷に相当する酵素活性の低下が必要だった。これらの結果は、センサーが高グルコース量および生理的に低い O_2 濃度に長期間遭遇しなければ、これらのセンサーについて、使用した負荷量と測定した減衰率では2年までの実施が可能であることを意味している。10

実施例4

この実施例では本発明が意図するセンサー器具の犬の皮下への埋め込み後の、長期間のグルコースセンサー器具の応答を説明する。FBCの発達段階が長期間のグルコースセンサー器具の応答によって指示される。

図2は埋め込み後の日数の関数としてのグルコースレベルのグラフを示している。図2中のデータは埋め込み後60日間、4分間隔でとった。埋め込み前の37での一回の検量からセンサーの応答を算出した。比較のため、正常な犬の空腹時グルコース濃度5.5mMを示す。20

図2に示すデータを使用して、FBC形成における典型的に同定し得る4期を説明することができる。第1期は埋め込み時から急速に低下する応答、この場合は3日までを示す。本発明を実施するためにはセンサー出力のこの低下の機構を理解する必要はないが、これはセンサーに接触する液体中の低 pO_2 および低グルコース存在量を反映するものと信じられている。第2期は、この場合3日目からほぼ13日目まで、漿液(seroma fluid)中のセンサーと組織の間欠的な接触を示す。この期の間は不安定な新組織および血液供給管が(漿液に囲まれた)センサーと間欠的に接触している。第3期は、この場合13日目と22日目の間で、毛細管供給の安定化を示す。さらに特定すると、ノイズが消失し、およそ6日目以降からセンサー出力が上昇して、FBCグルコースの連続記録に関係する長期のレベルになる。この効果も解釈もやはり本発明の実用には必要ではないが、この効果はセンサー表面とFBC組織との一定の接触を反映するものと信じられている。第4期、この場合22日目から60日目までは、センサー器具の耐用期間を示す。センサー器具間でこれらの段階の時期の差異はあるが、一般的に言って、この過程の最初の3段階は3日から3週間を要し、継続したセンサー作用はその後(例えば150日間またはそれ以上)観察された。30

実施例5

図4に示したような本発明のセンサーから正常血糖または非糖尿病犬のデータを収集する他に、センサー宿主の静脈内グルコースを人工的に操作することによって、センサーの検量の安定性、動力学的範囲、酸素依存からの自由度、応答時間および直線性を研究することができる。40

この実施例において、静脈内への50%無菌Dextrose 15gの約20秒未満でのボーラス注入を通じて、この研究を実施した。次に、ボーラス注入後2~5分間隔で2時間目まで、別の静脈から参照血中グルコースデータをとった。図3は本発明のセンサーの1つについて7~10日間隔での6回のボーラス注入の研究の相関関係プロットを図示している。センサーグルコース濃度は37、埋め込み前のin vitroでの1回の検量を使用して算出する。参照血液のサンプリング時間におけるセンサーグルコース濃度を算出する際に、センサーのデータを4分間時間移動させることによって、センサー応答時間を考慮に入れる。

あらゆる分析システムにおけると同様に、本発明の器具について定期的な検量を実施すべ50

きである。このように、本発明は分析、臨床および調節用の需要に合致するように、何らかの間隔での検量および／または制御試験を意図している。

実施例 6

この実施例では、本発明が意図するいくつかのセンサー器具のセンサー精度および長期間のグルコースセンサー応答を目的とする実験について記載する。

埋め込み前 *in vitro* 評価

既述 [Gilligan ら、Diabetes Care 17:882-887 (1994)] と同様の様相でセンサー器具の *in vitro* 試験を実施した。簡単に述べると、0mg/dL から 400mg/dL (22mM)までの間で、10 10 0mg/dL グルコース濃度段階について直線性を示し、このグルコース濃度段階までの 90% 時間応答が 5 分未満となることを証明することによって、センサーの性能を検査した。このプロトコルを満足する典型的な応答を図 4 に示す。本発明の好ましいセンサー器具について、溶解酸素濃度を pO_2 150 から 30mm Hg (0.25 から 0.005mM) まで修整しても、400mg/dL におけるセンサー出力の低下は 10% 以下を示した。埋め込みパッケージを完成するために最終の生体保護性および血管形成性膜を添加するまでの 1 週間、検量の安定性は 10% 以内に維持された。埋め込み段階に移すセンサーについて、最終的な検量チェックを実施し、その前の結果の 20% 以内になるようにした。これらの最終の検量係数 (0 グルコース電流および 100mg/dL に対する出力電流までについての直線最小二乗回帰) を初期 *in vivo* 検量のために使用する。次にセンサー器具を埋め込みの直前の 24 時間、0.05% チメロザール (thimerosal) で湿潤無菌化した。

in vivo 試験

同一の雑種非糖尿病犬の脊椎傍皮下組織中に、一般的な麻酔（作用するまでペントタール (pentothal) ）で、その後ハロタン (halothane) で維持）下で、上記のパラメーターに合致するセンサー器具 6 種を手術によって埋め込んだ。各埋め込み物について脊柱から数インチのところに 2 インチの皮膚切開をし、わずかに剥離してぴったり合う皮下の凹みを形成させた。次に埋め込み物をセンサーが下になる配置でこの凹みに挿入した。次に皮下の組織を 3-0 ヴィクリル (vicryl) で、皮膚を 2-0 ナイロンで閉じた。手術後、動物が不快でないかを厳重に監視し、必要ならば鎮痛剤を投与した。

これらのセンサー器具を同一の犬に 1 回に 2 個ずつ、約 6 週間間隔で埋め込んだ。これらのセンサー器具の 4 個を PTFE からなる血管形成層で被覆し（これらのセンサー器具を Sensor 1901, 1902, 1903 および 1905 と命名した）、一方センサー器具の 2 個を対照センサー器具用として、血管形成層を含ませなかった。すなわち、これらには前記のように生体保護膜とその下のセンサーインターフェース構造を含ませた（これらのセンサー器具を Sensor 1904 および 1906 と命名した）。この器具が皮下組織に確実に固定されるように、各埋め込み体のセンサーの先端部の真上以外のセンサー側を手術グレードのダブルベルア (double velour) ポリエステル布 (Meadox Medical, Inc.) で覆った。ラジオ遠隔測定を使用してすべてのセンサー器具を埋め込み後 4 分間隔で連続記録し、正常血糖に対する長期間のセンサーの応答をたどることによって、センサーの長期の安定性を検査した。埋め込み後の選択された日のグルコースの変化に対するセンサーの応答についてスクリーニングするため、皮下に投与されたグルカゴン 0.5mg に対する応答を評価した。グルカゴンの投与前に特徴的な安定なシグナルがあり、その後グルカゴンの注射後 20 分以内にシグナルの増加があるものを、応答性があるセンサーと同定した。その後、センサーの過渡電流はグルカゴンの注射後 1 時間以内に逆行して以前のシグナルレベルにもどった。

in vivo のセンサー応答時間、短期間の安定性、グルコース濃度に対する直線性、および考えられる酸素補因子制限効果を決定するため、犬について、5 時間までのグルコース注入研究を実施した。これらの研究はほぼ 3 週間に 1 回実施した。その犬は安静に休息するように予備訓練し、この試験の期間は完全に健常であった。この実験ではインスリンの放出を阻害するためにソマトスタチン (somatostatin) 類似体のオクトレオタيد (octreotide) (SANDOSTATIN^(R), Sandoz) を使用して、血中グルコースが 400 ~ 500mg/dL 濃度の範囲にゆっくり上昇するようにした。

6 個までのセンサー器具の同時連続記録を可能にするため、センサーを 32 秒間隔でモニタ

10

20

30

40

50

ーした。このプロトコルにおいて、グルコース注入の開始の1.5~20分前に、オクトレオタイド(36~50 μg/kg)を注射した。犬の2本の末梢静脈にカニューレを挿入して、グルコースの注入および血中グルコースのサンプリング用とした。血中グルコースをほぼ空腹時グルコース濃度の約100mg/dLから400mg/dLを超えるまでなだらかに上昇させるため、10%デキストロース(0.55mM)を次第に速度を増加させながら連続的に注入した。この注入プロトコルはその動物から血液サンプルを5~10分毎に採取するならば、参照血漿グルコース値と相関させることができるセンサーグルコース濃度データが提供される。最初の参照グルコースの決定はDuPont Dimension AR^(R)でのヘキソキナーゼ法を使用して実施した。実験期間中、参照血中グルコース値の二次的モニター用として、また400mg/dLに達した時点を推断するために、DIRECT 30/30^(R)測定器もまた使用した。この時点で、グルコース注入ポンプを停止させ、血中グルコースをその正常値に戻した。
10

上記のプロトコルのその他の変更として、オクトレオタイドの注射前の、血中グルコース濃度に対するインスリン投与の影響の研究を加えた。この研究のため、インスリン5単位を静脈注射し、血中グルコースが40mg/dLに低下するまでDIRECT 30/30^(R)(Markwell Medical)で連続記録し、前記のようにオクトレオタイドを注射し、その後注入ポンプをスタートさせた。当初のグルコースポンプの速度は同一だったが、インスリンに対抗して同一の実験速度を維持するために、速度を前よりも上昇させた。

試験が完結した後、埋め込まれたセンサーのグルコース濃度を算出するために、最終in vitroセンサーの検量係数を使用して、データをまず分析した。参照血中グルコースに対してセンサーの直線回帰を最適化するためにこれらの係数の変更が必要な場合は、それを実施し、記録して、そのセンサー器具の使用期間中それにしたがった。
20

時間が経過すると、埋め込んだセンサー器具は最適でなくなり、その時は原因を判定するために、摘出した(最適でないとは2回の連続した試験間でグルコースの注入を正確に連続記録することができないことと定義した)。摘出手術のプロトコルは、卵型の埋め込み体の周囲を囲む異物莢膜を開く以外は、埋め込み操作で使用したものに非常に類似するものとした。囲いの背面および側面には組織の付着はなく(そこはポリエチルベロアで覆われていなかったからである)、したがって周囲の組織から容易に分離された。次に付着した莢膜を有するセンサー器具の上部を皮下組織から注意深く切り離した。

摘出後、センサー器具について、センサー膜に接触している莢膜組織の状態を見るために、解剖用の顕微鏡で注意深く調べた。これを特性決定し記録した後、膜表面から組織を注意深く取り出し、組織学的試験のために保存した。センサーを明視できるようにして完全な膜層が確認された場合、当初のin vitro検量のチェックを実施した。次に、センサーを上部の膜から下に(すなわち電極から最も遠い膜から)分解しながら、各層の除去後、グルコースおよび過酸化水素検量チェックを実施した。これによって、膜の中で最適でない結果をもたらした機構の識別、および周囲のストレス破壊、生体汚染(biofouling)、または酵素活性の消失などのどのプロセスが発生したかを判定することができた。
30

結果および結論

典型的なグルコース注入研究:オクトレオタイド-グルコース注入プロトコルを使用して、6個のセンサー器具を20~150日間連続記録して評価した。図5A, 5Bおよび5CはSensor 1903について、埋め込み後25, 88および109日目の参照血中グルコースに関連させた(最良の場合の検量係数を使用した)3種のin vivoセンサー応答曲線のグラフを示す。このデータは本発明のセンサー器具で得ることができる代表的なデータである。図5A~Cに関連して、「#1」と表記した矢印はオクトレオタイドの注射を指示し、「#2」と表記した矢印はグルコース注入ポンプの作動開始を指示し、そして「#3」と表記した矢印はこのポンプの停止を指示する。このセンサーの耐用期間中の90%応答時間は5~10分の範囲であり、示したデータについては5分だった。糖尿病患者における変化は注入プロトコルで使用した速度よりも遅い速度で発生するので、この時間応答で十分である。
40

図6は88日目からの検量係数の1セットを使用して、(Sensor 1903についての)参照グルコースに対するセンサーグルコースをグラフに図示したものである。図6に示したように、参照グルコースに対してセンサーグルコースをプロットすると、センサーの耐用期間
50

中のセンサーの検量の変化が明らかになる。これらの変化は主として既知のグルコース濃度段階に対する出力の感度を反映しており、一方ゼロ電流はかなり安定のままである。この結果は、このセンサーについて最適のグルコース連続記録を提供するためには、毎月の *in vivo* 再検量が好ましいことを示唆している。

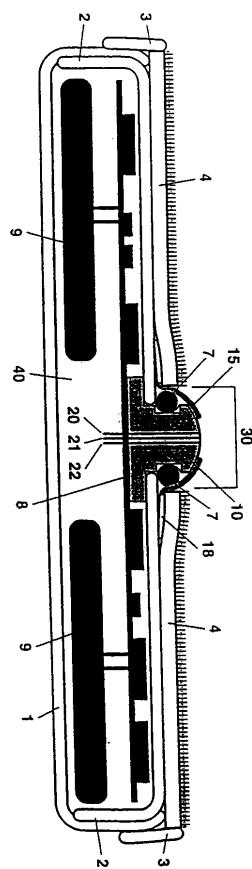
性能の比較

対照膜センサー対血管形成刺激性膜センサー：一般的に言って、センサーの改良の証明は、センサーの立ち上がり時間の有意な改善、グルコースセンサーの操作効率の増大、センサーの耐用期間の延長、および検量係数の維持が発生するかどうかである。グルコースセンサーの耐用期間は最初のグルコースの検出（この場合はグルカゴンチャレンジ中）から濃度変化に対して正しいグルコース傾向を提供する最後のグルコース注入試験までの時間として定義される。すべてのセンサーがグルコースの連続記録を示し、ただ1つのセンサーが10日未満の期間を示した。血管形成刺激性膜を含有するセンサーについて、 84 ± 10 日の平均のセンサー耐用期間が観察され、この数値は 35 ± 10 日の耐用期間しか示さない対照センサーより優れていた。その上、血管形成膜を組み込んだセンサーの1つは150日までの最適のデータを提供した。

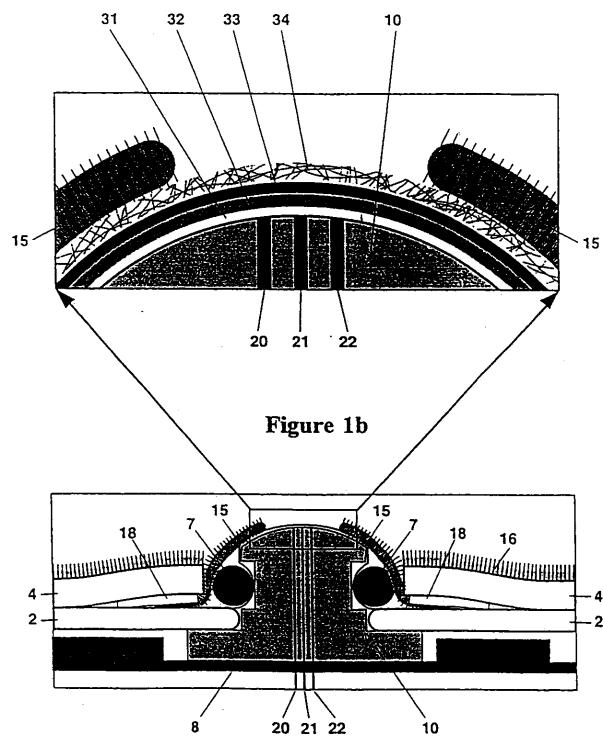
上に示した記載および実験材料は本発明を説明するためのもので、これらの範囲を限定する意図はない。当業者にとって本発明の精神および範囲から離れることなく変更および改変することができることは明らかである。

10

【図1a】
Figure 1a



【図1b】
Figure 1c



【図 1 c】

Figure 1c

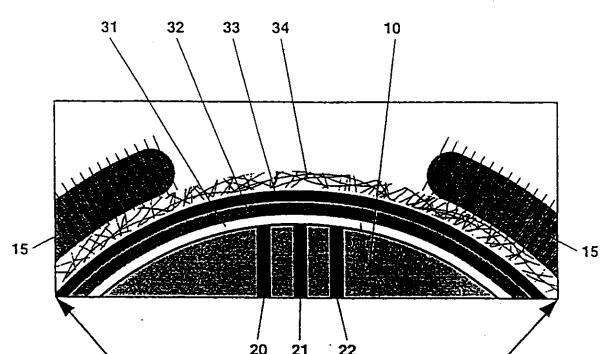
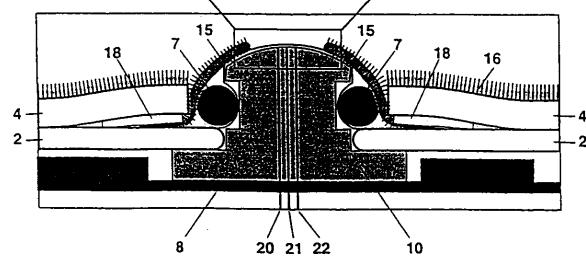
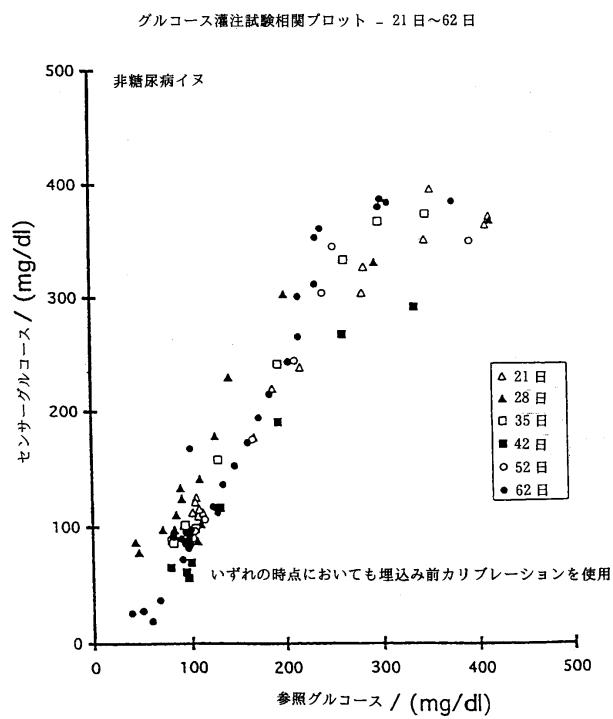


Figure 1b



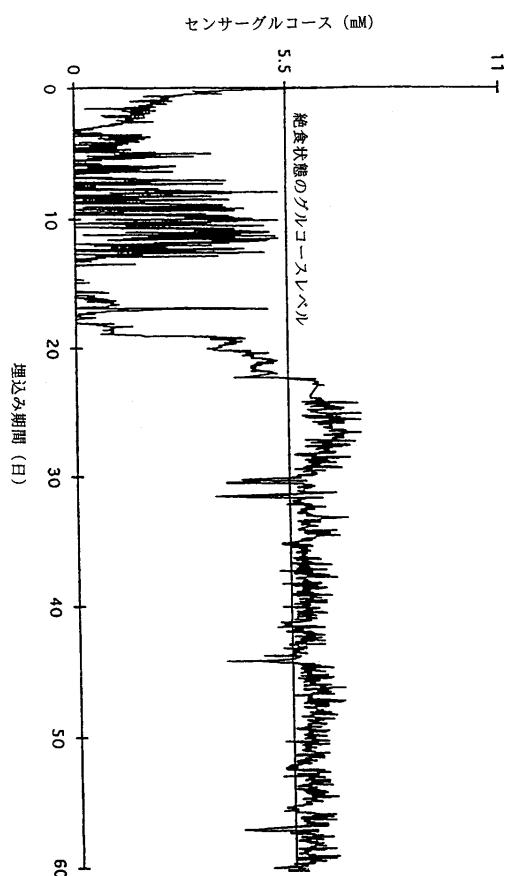
【図 3】

Figure 3



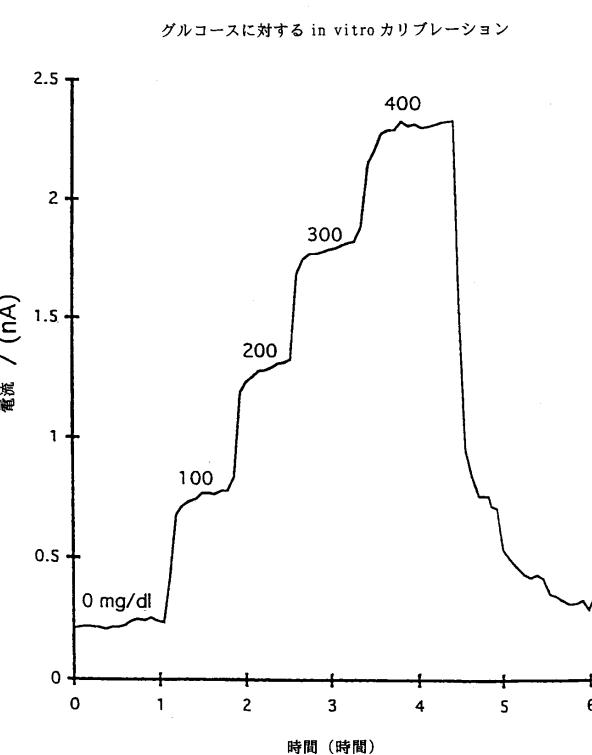
【図 2】

Figure 2



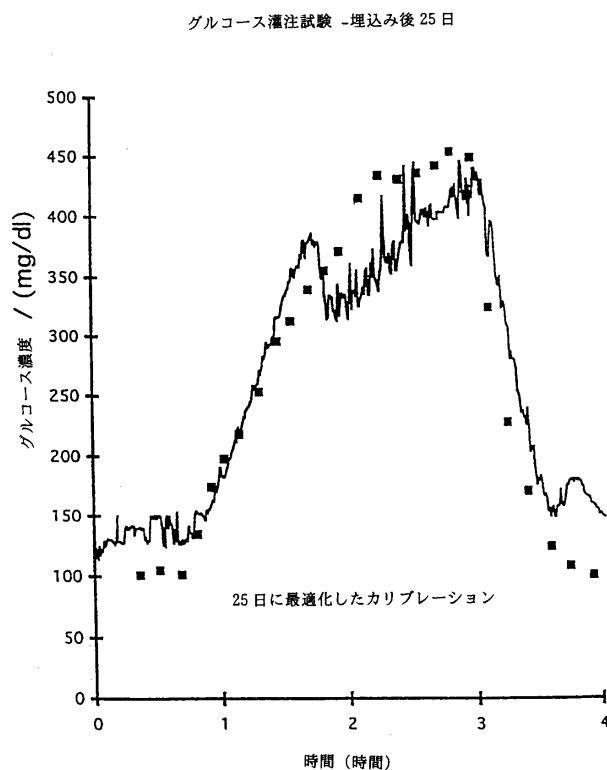
【図 4】

Figure 4



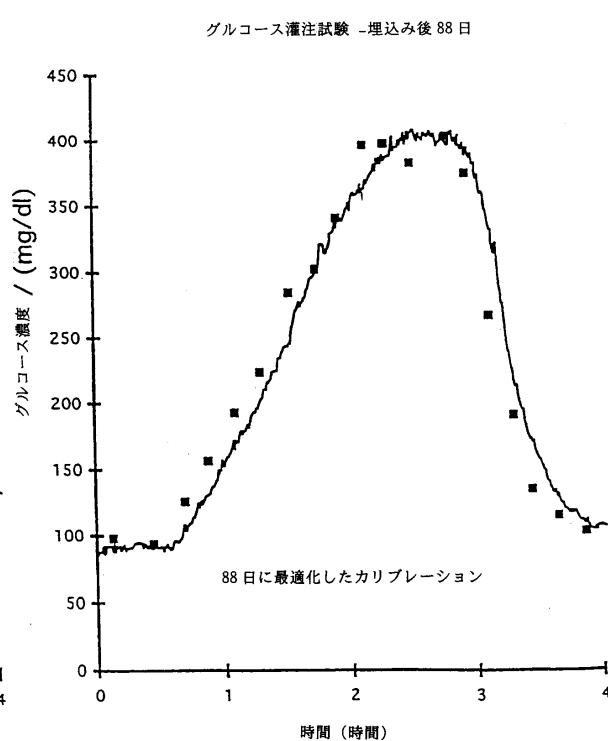
【図 5 a】

Figure 5a



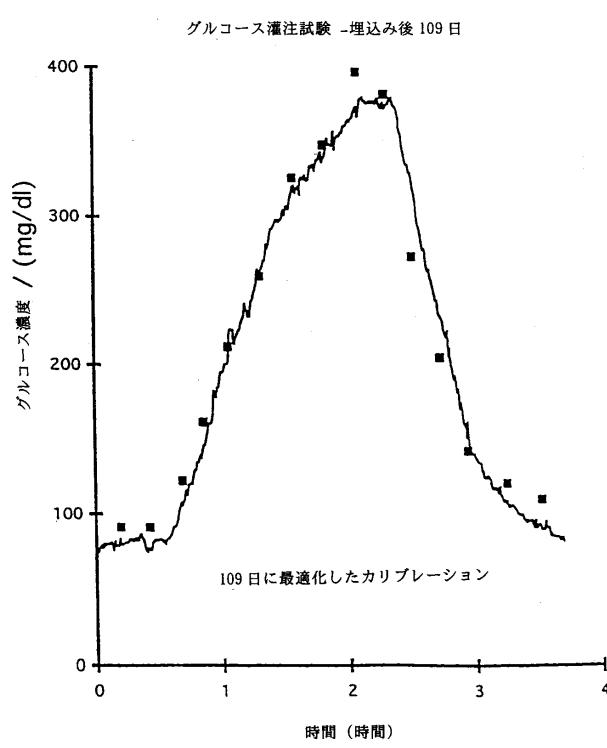
【図 5 b】

Figure 5b



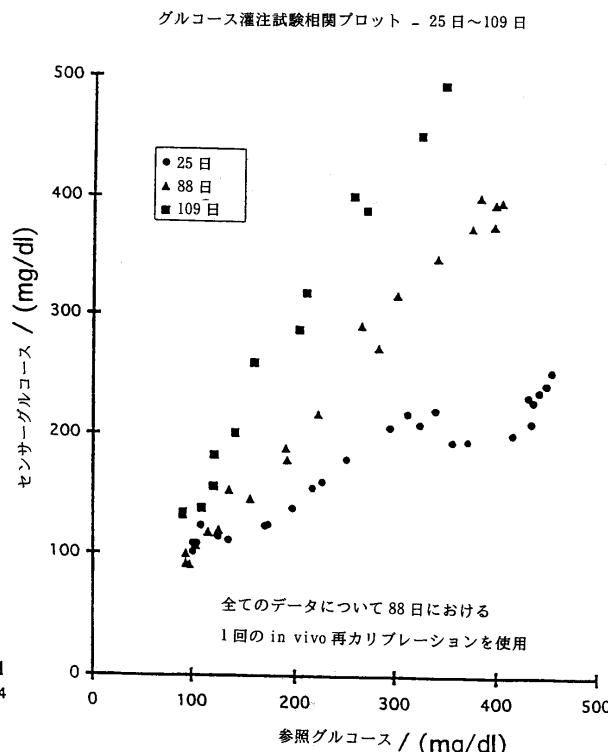
【図 5 c】

Figure 5c



【図 6】

Figure 6



フロントページの続き

(72)発明者 アップダイク , スチュアート , ジェイ
アメリカ合衆国 53711 ウィスコンシン州 , マディソン , ウエノナ ドライブ 1309

(72)発明者 ロデス , ラスバン , ケー .
アメリカ合衆国 53713 ウィスコンシン州 , マディソン , ブリッジ ロード 6421

審査官 上田 正樹

(56)参考文献 国際公開第92/013271 (WO , A1)
特表平05-504704 (JP , A)
特表平08-507949 (JP , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

A61B 5/1473

A61B 5/00