

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4373217号
(P4373217)

(45) 発行日 平成21年11月25日(2009.11.25)

(24) 登録日 平成21年9月11日(2009.9.11)

(51) Int. Cl.	F I		
A 6 1 B 5/145 (2006.01)	A 6 1 B	5/14	3 1 0
A 6 1 B 5/00 (2006.01)	A 6 1 B	5/00	N
G O 1 N 27/28 (2006.01)	G O 1 N	27/28	P
G O 1 N 27/327 (2006.01)	G O 1 N	27/30	3 5 3 Z
G O 1 N 27/416 (2006.01)	G O 1 N	27/46	3 3 6 G
請求項の数 44 (全 15 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2003-555963 (P2003-555963)
 (86) (22) 出願日 平成14年12月17日(2002.12.17)
 (65) 公表番号 特表2005-514088 (P2005-514088A)
 (43) 公表日 平成17年5月19日(2005.5.19)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2002/040303
 (87) 国際公開番号 W02003/055384
 (87) 国際公開日 平成15年7月10日(2003.7.10)
 審査請求日 平成17年12月15日(2005.12.15)
 (31) 優先権主張番号 10/024,506
 (32) 優先日 平成13年12月21日(2001.12.21)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 595117091
 ベクトン・ディキンソン・アンド・カンパニー
 BECTON, DICKINSON AND COMPANY
 アメリカ合衆国 ニュー・ジャージー O
 7417-1880 フランクリン・レイクス
 ベクトン・ドライブ 1
 1 BECTON DRIVE, FRANKLIN LAKES, NEW JERSEY 07417-1880, UNITED STATES OF AMERICA
 (74) 代理人 100077481
 弁理士 谷 義一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 被検体レベルをモニターする低侵襲システム及び方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

患者の少なくとも1つの被検体を検出する装置であって、
複数の活性電極であって、前記活性電極が前記被検体に到達するのに十分であり、かつ神経終末が存在する真皮の深さより小さい深さまで角質層を通り抜け、前記被検体の電気化学的検出を可能とするように構成される長さを有する活性電極と、
前記活性電極各々を少なくとも部分的に取り囲むように構成され、装置が前記患者に対して配置され、前記少なくとも1つの被検体を検出するために操作されるとき、患者の皮膚の表面に接触するように構成されている補助電極と、
を備え、
前記複数の活性電極は、前記装置の少なくとも1つの活性位置に順次配置されるように構成されていることを特徴とする装置。

【請求項 2】

前記装置は、前記補助電極と一体のベース部分をさらに含み、
 前記活性電極は、前記ベース部分を越えて前記被検体に到達するのに十分な長さまで突出可能であることを特徴とする請求項 1 に記載の装置。

【請求項 3】

前記活性電極は、前記ベース部分内に引き込み可能であることを特徴とする請求項 2 に記載の装置。

【請求項 4】

前記活性電極は、前記ベース部分を越えて自動的に突出可能であり、前記ベース部分内に自動的に引き込み可能であることを特徴とする請求項 3 に記載の装置。

【請求項 5】

前記活性電極は、前記ベース部分を越えて手動で突出可能であり、前記ベース部分内に自動的に引き込み可能であることを特徴とする請求項 3 に記載の装置。

【請求項 6】

前記補助電極は、前記患者の皮膚に接触するのに適している研磨された表面を有することを特徴とする請求項 1 に記載の装置。

【請求項 7】

前記補助電極は、前記患者の皮膚に接触しているとき、角質層内に入るのに適していることを特徴とする請求項 1 に記載の装置。

10

【請求項 8】

前記少なくとも 1 つの被検体又は前記患者に関連する情報を記憶するのに適しているデータ記憶領域をさらに備えていることを特徴とする請求項 1 に記載の装置。

【請求項 9】

前記装置と外部装置との間で情報を送信するのに適している通信装置をさらに備えていることを特徴とする請求項 1 に記載の装置。

【請求項 10】

前記装置は、時間中に前記患者により身に着けるのに適していることを特徴とする請求項 1 に記載の装置。

20

【請求項 11】

前記装置は、前記活性電極の前記長さが、前記活性電極が構成要素に到達するのに十分な前記深さまで角質層を通過することを可能とし、パラメータの電気化学的検出を可能としているので、前記患者の少なくとも 1 つのパラメータを検出するのにさらに適しており、

前記少なくとも 1 つの被検体及び前記少なくとも 1 つのパラメータは、
電解質、酸素、酸化窒素、乳酸塩、インスリン、神経伝達物質、少なくとも 1 つの薬剤、患者の血液中の pH レベル、患者の体温、患者の皮膚の抵抗、グルコース・オキシダーゼ、グルコース・デヒドロゲナーゼ、及びラクトート・デヒドロゲナーゼ
の内の少なくとも 1 つを含んでいることを特徴とする請求項 1 に記載の装置。

30

【請求項 12】

複数の前記活性電極をさらに備えていることを特徴とする請求項 1 に記載の装置。

【請求項 13】

前記補助電極は、前記活性電極を略完全に取り囲むように構成されていることを特徴とする請求項 1 に記載の装置。

【請求項 14】

前記補助電極は、そこから前記活性電極が突出する表面に隣接する前記ベース部分の表面の少なくとも一部に結合されていることを特徴とする請求項 1 に記載の装置。

【請求項 15】

前記活性電極は、該電極に印加される電位を有し、前記被検体の電気化学的検出を可能とするのにさらに適していることを特徴とする請求項 1 に記載の装置。

40

【請求項 16】

前記被検体は、電気化学的に活性であることを特徴とする請求項 1 に記載の装置。

【請求項 17】

前記被検体は、酸化窒素、神経伝達物質、インスリン、及び酸素から選択されることを特徴とする請求項 1 に記載の装置。

【請求項 18】

前記活性電極は、アンチモン、ルテニウム、ロジウム、白金、パラジウム、黒鉛、金、及びそれらの酸化物から選択されることを特徴とする請求項 1 に記載の装置。

【請求項 19】

50

前記活性電極から前記活性電極と前記補助電極のいずれかの部分との間の距離と等しいかそれ以下の距離だけ離れて配置される少なくとも1つの基準電極をさらに備え、

前記基準電極は、前記活性電極に印加される前記電位に対して基準電位を提供するのに適していることを特徴とする請求項1に記載の装置。

【請求項20】

使用に際し、順次的に配置されるのに適している複数の活性電極をさらに備えていることを特徴とする請求項1に記載の装置。

【請求項21】

前記複数の活性電極は、使用後收容されることを特徴とする請求項20に記載の装置。

【請求項22】

装置と一体の送出装置をさらに備えていることを特徴とする請求項1に記載の装置。

【請求項23】

前記装置及び前記送出装置は、互いに連通し、前記送出装置が患者に送出する物質の投与を制御するのに適していることを特徴とする請求項22に記載の装置。

【請求項24】

患者の少なくとも1つの被検体を検出する装置であって、

複数の活性電極であって、前記活性電極が前記被検体に到達するのに十分であり、かつ神経終末が存在する真皮の深さより小さい深さまで角質層を通り抜けるように構成される長さを有する活性電極と、

少なくとも1つの被検体と反応し、少なくとも1つの電気化学的活性生成物を生成することができる、前記活性電極の少なくとも一部に隣接する少なくとも1つの物質と、

前記活性電極各々を少なくとも部分的に取り囲むように構成され、装置が前記患者に対して配置され、前記少なくとも1つの被検体を検出するために操作されるとき、前記患者の皮膚の表面に接触するように構成されている補助電極と、

を備え、

前記複数の活性電極は、前記装置の少なくとも1つの活性位置に順次配置されるように構成されていることを特徴とする装置。

【請求項25】

前記補助電極は、前記活性電極を略完全に取り囲むように構成されていることを特徴とする請求項24に記載の装置。

【請求項26】

前記装置は、前記補助電極と一体のベース部分をさらに含んでおり、

前記活性電極は、前記被検体に到達するのに十分な長さのために、前記ベース部分を越えて突出可能であることを特徴とする請求項24に記載の装置。

【請求項27】

前記活性電極は、前記ベース部分内に引き込み可能であることを特徴とする請求項26に記載の装置。

【請求項28】

前記活性電極は、前記ベース部分を越えて自動的に突出可能であり、前記ベース部分内に自動的に引き込み可能であることを特徴とする請求項27に記載の装置。

【請求項29】

前記活性電極は、前記ベース部分を越えて手動で突出可能であり、前記ベース部分内に自動的に引き込み可能であることを特徴とする請求項27に記載の装置。

【請求項30】

前記補助電極は、前記患者の皮膚に接触するのに適している研磨された表面を有することを特徴とする請求項24に記載の装置。

【請求項31】

前記補助電極は、前記患者の皮膚に接触しているとき、角質層に入るのに適していることを特徴とする請求項24に記載の装置。

【請求項32】

10

20

30

40

50

前記少なくとも1つの被検体又は前記患者に関連する情報を記憶するのに適しているデータ記憶領域をさらに備えていることを特徴とする請求項24に記載の装置。

【請求項33】

前記装置と外部装置との間で情報を送信するのに適している通信装置をさらに備えていることを特徴とする請求項24に記載の装置。

【請求項34】

前記装置は、時間中に前記患者により装着されるのに適していることを特徴とする請求項24に記載の装置。

【請求項35】

前記装置は、前記活性電極の前記長さが、前記活性電極が構成要素に到達するのに十分な前記深さまで角質層を通過することを可能とし、パラメータの電気化学的検出を可能としているので、前記患者の少なくとも1つのパラメータを検出するのにさらに適しており、

10

前記少なくとも1つの被検体及び前記少なくとも1つのパラメータは、電解質、酸素、酸化窒素、乳酸塩、インスリン、神経伝達物質、少なくとも1つの薬剤、患者の血液中のpHレベル、患者の体温、患者の皮膚の抵抗、グルコース・オキシダーゼ、グルコース・デヒドロゲナーゼ、及びラクテート・デヒドロゲナーゼ

の内の少なくとも1つを含んでいることを特徴とする請求項24に記載の装置。

【請求項36】

複数の前記活性電極をさらに備えることを特徴とする請求項24に記載の装置。

20

【請求項37】

前記補助電極は、前記活性電極がそこから突出する表面に隣接する前記ベース部分の表面の少なくとも一部に結合されていることを特徴とする請求項24に記載の装置。

【請求項38】

前記活性電極は、該電極に印加される電位を有し、前記患者の前記被検体と前記物質との間の反応が少なくとも1つの電気化学的活性生成物を生成するのにさらに適していることを特徴とする請求項24に記載の装置。

【請求項39】

前記活性電極から前記活性電極と前記補助電極のいずれかの部分との間の距離と等しいかそれ以下の距離だけ離れて配置される少なくとも1つの基準電極をさらに備え、前記基準電極は、前記活性電極に印加される前記電位に対する基準電位として作用するのに適していることを特徴とする請求項24に記載の装置。

30

【請求項40】

前記物質は、グルコース・オキシダーゼ、グルコース・デヒドロゲナーゼ、及び電気化学的に敏感な受容体から選択されることを特徴とする請求項24に記載の装置。

【請求項41】

使用に際し、順次的に配置されるのに適している複数の活性電極をさらに備えていることを特徴とする請求項24に記載の装置。

【請求項42】

前記複数の活性電極は、使用后収容されることを特徴とする請求項41に記載の装置。

40

【請求項43】

装置と一体の送出装置をさらに備えていることを特徴とする請求項24に記載の装置。

【請求項44】

前記装置及び前記送出装置は、互いに連通し、前記送出装置が患者に送出する物質の投与を制御するのに適していることを特徴とする請求項43に記載の装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、患者の被検体レベルをモニターする低侵襲システム及び方法に関する。より詳細には、本発明は、患者の皮膚にとって最低限の痛みと損傷で患者の被検体レベルを検

50

出するために患者の皮膚に対して設置されるべく配列されている、活性電極として機能する超小型のプローブ及び活性電極の少なくとも一部を取り囲む補助電極を含む装置を採用するシステム及び方法に関する。

【背景技術】

【0002】

糖尿病を患っている人は、その血液のグルコース・レベルが健康な生活状態を維持するのに必要な正常な範囲内にとどまっているようにするために、定期的に血液のグルコース・レベルをモニターしなければならない。低血糖症として知られている低グルコース・レベルは、精神的錯乱を引き起こし、もっと極端な場合には、昏睡状態を引き起こし、ついには死を招く。他方、高血糖症として知られている高グルコース・レベルは、頻尿や渇き

10

【0003】

軽い糖尿病を患っている人は、食事療法によりその血液のグルコース・レベルを調節し得る。しかしながら、中程度又は重傷の糖尿病を患っている人は、許容し得る血液のグルコース・レベルを維持するためにインスリンを使用しなければならない。

【0004】

血液のグルコース・レベルをモニターする従来の方法は、人から採取された血液の少量のサンプルのグルコース濃度を直接的にモニターしている。したがって、その人がグルコース・レベルを検査することを望む場合、例えば、指先を穿刺し、血液滴をサンプリング

20

【0005】

従来 of 侵襲技術にとってかわるものとして、小型のグルコース検出用針が、ここ数年にわたって開発されてきた。このタイプの装置は、典型的には、活性電極としての酵素を有する金属基材及び戻り電極及び基準電極として働く隣接する金属基材を含んでいる。酵素、典型的には、グルコース・オキシダーゼが、グルコースの酸化を触媒し、反応の副産物が活性電極において電気化学的に測定される。電気化学的測定は、活性電極と対向/基準

30

【0006】

【特許文献1】米国特許第4,953,552号明細書

【特許文献2】米国特許第5,680,858号明細書

【特許文献3】米国特許第5,820,570号明細書

【特許文献4】国際公開第98/46124号パンフレット

40

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

これらの装置は、典型的には、非常に小さい。あるいは、言い換えれば、直径は200ミクロン以上、長さは多くの場合1センチ又はそれ以上である。したがって、これらの装置は、これらの装置が1センチメートルの深さまで皮膚を穿刺し得るので、侵襲的である。さらに、これらの装置は、典型的には、時間を浪費し、高価である複雑な多段製造工程を必要とする、従来型の針、ワイヤ及び多層のプラスチック基材を用いる。公知のグルコース検出装置の例が、特許文献1～4に記載されている。

【0008】

50

活性電極領域を最大にすることは、システムの電流応答を増大させる。特に埋め込み型システムの場合、活性電極領域は、小さく、多くの場合、ストリップ型電極よりも10倍小さい。さらに、活性及び戻り/基準電極は、多くの場合、同じ基材を共有し、利用可能な活性領域を制限している。本明細書に記載されている本発明の1つの利点は、戻り電極が活性電極基材と分離されており、皮膚の表面に配置され得、低侵襲の実用的電極を少なくとも部分的に取り囲んでいることにある。この構成は、活性電極の最大使用を可能とし、大きな外部戻り電極の使用を許容する。両形態は、システムの信号及び性能を向上させ、また、小さな低侵襲の、痛みのない設計構成を維持している。したがって、患者の被検体レベルをモニターする改良された低侵襲システムの必要性が存在する。

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明は、グルコースのような患者の被検体要素を検出するシステム及び方法に関する。システム及び方法は、グルコース・オキシダーゼのような基材で任意に被覆されている活性電極、及び活性電極の少なくとも一部を取り囲むように構成されている対向電極を備える装置を用いる。対向電極及び活性電極の構成は、装置を通る電流の流れを向上させ、装置の感度を増大させる。装置及び方法が患者の被検体を検出するのに使用される時、装置が患者の皮膚に対して配置される時活性電極が患者の角質層を通して、好ましくは、神経の末端部がほとんどない深さまで通り抜け、直接的に、または、例えば、電気化学的に検出可能な物質を生成すべく活性電極部分の物質との反応により、患者の被検体が電気化学的に検出されることを可能にするのに適するように、活性電極は、基材、例えば、グルコース・オキシダーゼに隣接する電極部分、及び長さを有し得る。上述したように、補助電極は、活性電極の少なくとも一部を取り囲むように構成され、装置が患者の皮膚に対して配置される時、患者の皮膚に接触するのに適している。活性電極は、装置のベース部分を越えて、被検体に到達するのに適した長さのままで突出する。また、補助電極は、そこから活性電極が突出する表面に非常に近いベース部分の表面に結合されている。活性電極は、さらに、患者の被検体と活性電極に隣接する物質との間の反応を測定するために、電位を印加するのに適している。装置は、さらに、活性電極と補助電極の任意の部分との間の距離以下又はそれに等しい距離だけ活性電極から離れて、又は活性電極に隣接して、あるいは補助電極と一体的に配置されている基準電極を含み得る。それで、基準電極は、活性電極に加えられる電位に対する基準電位として作用する。したがって、基準電極は、装置の正確性をもたらすことができる皮膚の固有抵抗の変化を相殺するのに使用され得る。

【発明を実施するための最良の形態】

【0010】

本発明のこれらの及びその他の特徴及び利点は、添付された図面と併せて読むとき、以下の詳細な説明からより容易に理解されるであろう。

【0011】

図1-6は、本発明の実施態様に係る被検体検出装置100を例示している。図1に示されるように、装置100は、活性電極104及び補助電極及びそれと組み合わせられるか組み合わせられていない基準電極106を用いるベース部分102を含んでいる。基準電極106は、以下に詳細に述べられる。本明細書で使用されるように、用語、対向電極又は基準電極は、技術的に知られているように、その組み合わせを含む。ベース部分102は、装置100の縦方向に沿って延びるハウジング108に接続されている。したがって、ベース部分102及びハウジング108は、以下に詳細に述べられるように操作中保持され得る、装置100の基盤として作用する。ベース部分102は、活性電極104の軸に対して固定されていてもよい。あるいは、ベース部分102は、補助電極106が患者の皮膚に対して略平行又は該皮膚に隣接して配置される時、活性電極が約90度以下の角度で挿入され得るように、いろいろな手段により、例えば、ベース部分102を弾性材料から構成することにより、あるいは、ジョイントを設けることにより、活性電極104の軸に対して任意の角度に回転可能であってもよい。

【0012】

10

20

30

40

50

代表的な図 1 - 3 に示されるように、活性電極 104 は、軸中心に沿って、又は、装置 100 の軸中心に略沿って配置され得る。また、円形の又は略円形の補助電極 106 は、活性電極 104 の周囲全体に延在している。あるいは、活性電極は、手動又は機械的手段のいずれかにより、活性電極 104 の少なくとも一部を、それが適用される皮膚表面に対して 0 以上約 90 度までの角度で、角質層を通して挿入するために、ベース部分 102 から自動又は手動で突出可能であってもよい。補助電極 106 は、1 またはそれ以上の、シリコン、プラスチック、又は金属のような、適切な導電性または非導電性のベース材料から作られ得る。あるいは、薄い金属箔又はフィルム、プラスチック、紙又はその他の柔軟材料に支持されている金属箔又はフィルムを含む、金、プラチナ、グラファイト、パラジウムなどのような、導電性の材料で被覆されている非導電性材料から作られ得る。補助電極 106 は、図 1 及び 2 に示されるように、装置 100 のベース部分 102 の全周を囲むように延在し得る。すなわち、全体的に又は部分的にどちらかで活性電極 104 の周りを回るように、ベース部分 102 の外周の任意の適切な部分に沿って延在し得る。補助電極 106 は、また、いくつかの部分円又は円弧状の形状に分割され得る。あるいは、補助電極 106 は、円形である必要はないが、正方形、長方形、長円形のような任意の適切な形状であり得る。あるいは、補助電極 106 は、任意の適切な電極パターンであってもよい。さらに、補助電極 106 は、表面の少なくとも一部に隣接して、導電性ゲル材料又は任意のその他の適切な導電性材料又はデバイスを含むように構成され得る。補助電極 106 は、公知の接着手段を含む、皮膚に密接且つ安全に適合すべく適切な構成を有し得る。補助電極 106 は、また、角質層ばかりでなく患者の皮膚表面を僅かに研磨し、かくして患者とのよりよい電氣的接触を確立し得る研磨表面を含み得る。さらに、補助電極 106 は、活性電極 104 が存在するとき、患者の皮膚に対して低侵襲であるように構成され得る。

10

20

【0013】

典型的な装置が図 3 に示されている。それにより、活性電極 104 は、装置 100 のベース部分 102 及びハウジング 108 の中空内部に沿って延びる導線 110 に連結され得る。一方、補助電極 106 は、同じく装置 100 のベース部分 102 及びハウジング 108 の中空内部に沿って延びる導線 112 に連結される。あるいは、装置 100 のベース部分 102 及びハウジング 108 は、平坦であってもよいし、略平坦に横たわる開放構造を有していてもよい。導線 110 及び 112 は、お互い同土電氣的に絶縁されている。図 4 に概略的に例示されているように、典型的な装置は、その目的が以下に詳細に述べられる、ポテンシオスタット 114 のような電圧発生装置及び電流検出器 116 に連結される活性電極 104 と対向電極 106 を有する。

30

【0014】

図 5 に示されるように、活性電極 104 は、タブ部分 118 及びプローブ部分 120 を有し得る。この例においては、タブ部分 118 は、1 mm 又は約 1 mm の幅、1 mm 又は約 1 mm の長さを有する、正方形又は略正方形に作られ得る。プローブ部分 120 は、20 μm 又は約 20 μm から 5000 μm 又は約 5000 μm の範囲の長さを有する。しかしながら、プローブ 120 の長さは、以下に詳細に述べられるように、患者の皮膚に挿入されるとき低侵襲であるように、小さい、例えば、100 - 2000 μm 又は約 100 - 約 2000 μm であることが好ましい。さらに、プローブ 120 の先端の直径は、実質的に小さい、例えば、100 - 250 μm 又はそれ以下である。また、活性電極 104 は、図 5 に示される構成を有する必要はなく、むしろ、針、マイクロランス、マイクロニードルのように形作られるか、又は角質層を通して到達できるのに適したその他の任意の形状を有していてもよい。

40

【0015】

さらに、活性電極 104 は、使い捨て可能であり、すなわち、一度だけ使用され、別の新しい活性電極 104 と交換され得る。言い換えれば、活性電極 104 は、使用後、活性電極 104 が手又は工具の使用により装置 100 から取り除かれ、廃棄され得るように、例えば、ソケット装置（不図示）を介して導線に取り外し可能に連結され得る。あるいは

50

、装置 100 は、活性電極 104 を排出する排出具（不図示）を有して構成され得る。使用された活性電極 104 が取り除かれ又は排出されると、別の活性電極 104 が装置 100 に挿入され得る。

【0016】

また、図 11 及び 12 に関して以下に詳細に述べられるように、装置 100 は、図 1 に示される電極のような活性位置に選択可能に供給され、次に、使用後廃棄され得る活性電極 104 の供給を有して構成され得る。また、補助電極 106 は、再利用可能又は使い捨て可能であってもよい。さらに、装置 100 は、当業者にとって理解され得るように、装置の末端部が患者の皮膚に対して配置される時、活性電極 104 が患者の角質層に入り得るように、装置 100 の末端部から活性電極 104 を突出させるべく制御され得る伸縮自在機構（不図示）を有して構成され得る。伸縮自在機構は、さらに、使用後、装置 100 の末端部の開口内に活性電極 104 を引き戻すように制御され得る。あるいは、伸縮自在機構は、新しい活性電極 104 が装着され得るように、使用後活性電極 104 を排出する排出機構として構成されてもよい。

10

【0017】

図 6 は、図 5 に示されるような活性電極 104 の典型的なプローブ部分 120 の一部の断面図である。例示されるように、プローブ部分 120 は、シリコン物質、ステンレス鋼、プラスチック、又はその他の適切な材料のような基盤材料 122 からなる。基盤材料 122 は、白金、金、グラファイト、パラジウム、又は任意のその他の適切な材料のような導体で被覆されている。例えば、基盤材料 122 は、導電層 124 を形成するために、プラチナでスパッタリング被覆されてもよい。導電層 124 の少なくとも一部に隣接する物質 126、例えば、グルコース・オキシダーゼ含有層 126 が、例示されるような固化母材（an immobilization matrix）の形となって導電層 124 に適用される。例えば、グルコース・オキシダーゼは、水媒体中に溶解され、導電層 124 上に一定量供給され、続いてグルタルアルデヒド溶液に触れさせ、乾燥させてもよい。乾燥すると、グルコース・オキシダーゼ酵素は、基板材料 122 の表面に架橋結合された状態になる。あるいは、該酵素は、酵素と紫外線架橋ポリビニル・アルコール改質ポリマーの水溶液を回転被覆することにより固定されてもよい。次に、干渉フィルム 128 が、示されるように、グルコース・オキシダーゼ層 126 を覆って施される。グルコース・オキシダーゼ酵素の固化方法及び体液中で見つけられた電気的活性物質（electro-active species）からの外生信号を減少させる干渉フィルムは、公知である。さらに、伝達物質が公知のように層 126 内に含まれ得る。

20

30

【0018】

活性電極 104 が、別の型のすなわちグルコース・オキシダーゼ、デヒドロゲナーゼ、ラクテート・デヒドロゲナーゼなどのような酵素の組み合わせで被覆され、酸化還元反応できる、さもなければ電気化学的に反応し易い受容体として知られている非酵素分子認識化学物質（non-enzymatic molecular recognition chemicals）を使用し、その全てが公知である患者の異なる型の成分を検出し得ることが注目される。また、活性電極 104 が、ユング、エス、ケイ（Jung, S. K.）等、分析化学（Analytical Chemistry）、71：（3642 - 3649）（1999）；ゴルスキー（Gorski）等、ジェイ、電気分析化学（J. Electroanalytical Chem.）、425（1 - 2）：191 - 199（1997）；及びゼン（Zen）等、分析（Analyst）、125（12）：2169 - 2172（2000）により開示されるような物質又は酵素を実質的に何ら含まないことが注目される。各刊行物の全内容は、参照により本明細書に組み込まれている。

40

【0019】

例えば、装置 100 は、患者の血液の pH レベル、患者の体温、患者の皮膚の抵抗などのようなその他の特性ばかりでなく、電解質、酸素、酸化窒素、ラクテート、インスリン、神経伝達物質、薬剤、及び患者の身体その他の被検体のような活性成分を電気化学的に測定するために使用され得る。したがって、活性電極 104 上で起きる反応は、酸素、酸化窒素などのような電気的活性物質の直接測定であってもよいし、あるいは、該反応は

50

、上述したように、グルコース・オキシダーゼ、グルコース・デヒドロゲナーゼ、ラクテート・デヒドロゲナーゼのような電気化学的検出を可能にする酵素に依存してもよい。用語被検体は、電気化学的活性反応生成物や層 1 2 6 の物質 (substances) による患者内に存在する物質 (species) の副産物ばかりでなく患者内に存在する電気化学的活性物質を含むことが理解される。また、装置 1 0 0 は、金属、セラミック、又はプラスチックのような多様な材料で構成され得る。また、図 4 に示される電子機器回路は、所望であれば、装置 1 0 0 内にまとめられる。さらに、装置 1 0 0 は、薬剤送出装置と一体化され得る。薬剤送出装置は、輸液ポンプ、経皮的注射器、気体利用粒子注入器、電気穿孔器、液体、粒子、懸濁液、乳濁液、ナノ粒子、ミセル、リポソームなどを導入する皮内注入装置を含んでいる。さらに、装置 1 0 0 は、薬剤、核酸、又は蛋白質のモニタ及び送出の“閉ループ”制御を備えるなどのような薬剤送出装置と一体化されてもよい。

10

装置 1 0 0 の操作が、ここで説明される。図 7 に示されるように、装置 1 0 0 が患者の関心のある被検体を検出するのに使用される場合、活性電極 1 0 4 及び補助電極 1 0 6 は、患者の腕の表面のような患者の皮膚表面 1 3 0 と接触させられる。低圧 (mild pressure) 又は機械的手段のどちらかで活性電極 1 0 4 をベース部分 1 0 2 から突出させることにより、活性電極 1 0 4 は、患者の皮膚 1 3 0 の角質層を通り抜けるであろう。一方、補助電極 1 0 6 は、患者の皮膚 1 3 0 の表面上に載っているであろう。活性電極 1 0 4 の長さは短い、例えば、1 0 0 - 2 0 0 0 μm である、ので、活性電極 1 0 4 は、患者の皮膚 1 3 0 内最低限の深さに達するのみであり、患者の出血傾向を減少させるか排除し、あるいは、患者の皮膚 1 3 0 の神経終末に触れ、患者の不快感を引き起こすことがないであろう

20

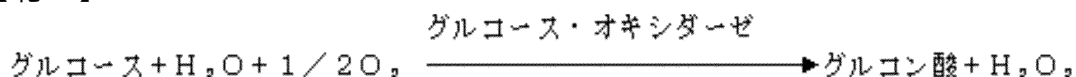
【 0 0 2 0 】

角質層を通り抜けると、活性電極 1 0 4 又はそれに隣接する物質は、組織の被検体、又は血液又は間質液と電気化学的に相互に作用し、それで検出可能な信号を提供する。例えば、物質がグルコース・オキシダーゼであり、被検体がグルコースである場合、装置 1 0 0 が皮膚に対して配置され、活性電極 1 0 4 が被検体に到達するのに十分な深さまで角質層を通過すると、以下の電気化学的反応が起きる。

30

【 0 0 2 1 】

【 化 1 】



【 0 0 2 2 】

当業者にとって理解され得るように、上記反応によれば、酸素は、伝達物質がない限り、過酸化水素 (H_2O_2) に変換される。次に、ポテンシオスタット 1 1 4 (図 4 参照) が、活性電極 1 0 4 に電位を加えるように制御され、活性電極 1 0 4 を患者の皮膚の電位に対して、好ましくは、補助電極 1 0 6 の電位に対して実効電位にセットし得る。実効電位については、任意の又は全ての電気化学的活性被検体又は物質 (species)、例えば、上述したグルコース・オキシダーゼ反応により生成された過酸化水素、を酸化させ、また、装置 1 0 0 を通って、特に、活性電極 1 0 4 と補助電極 1 0 6 との間の患者の皮膚 1 3 0 を通って測定可能な電流を流れさせるのに適した電位を意味することが理解される。公知のように、実効電位は、選択された金属基板 1 2 4 に依存する。印加された実効電位は、特定の目的により要求されるように、傾斜パルス (ramped pulse)、段階パルス (stepped pulse)、脈動パルス (pulsed pulse)、プログラム化されたパルス、及びそれらの組み合わせを含むがこれに限定されるものではない、いろいろな方法で印加されてもよい。

40

【 0 0 2 3 】

この電流の大きさは、患者のグルコース濃度に関連している。例えば、図 8 のグラフに

50

示されるように、電流の大きさは、グルコース・レベルが上昇するにつれて増大する。電流検出器 116 は、装置 100 を通って流れている電流をモニタし得る。電流検出器は、図 8 に示されるグラフに従って電流を分析し (interpret)、患者の血液のグルコース・レベルを判別するマイクロコンピュータのような制御器 (不図示) に連結され得る。該検出器は、公知のように、電流又は電氣量を直接的に、あるいはそれらの微分係数を測定するように構成され得る。

【0024】

患者の皮膚 130 の状態の変化は、そのような変化が電流の流れのレベルを変え得るので、読み取りの正確性に影響を与える恐れがあることがさらに注目される。上記例において述べられたように、活性電極 104 は、周囲の媒体、例えば、患者の皮膚、に対して特定の電位に維持されなければならない。この電位は、典型的には、 -0.6 V から $+0.6\text{ V}$ 又は約 -0.6 V から約 $+0.6\text{ V}$ の範囲内にある。該電位は、活性電極 104 における被検体の電氣化学性及び金属基板 124 の性質に依存する。補助電極 106 は、活性電極 104 からある距離 (例えば、約 1 センチメートル以下) だけ隔てられているので、装置 100 が患者の皮膚に適用されると、活性電極 104 と補助電極 106 との間に、これらの電極間の患者の皮膚の抵抗により、電圧降下 (“IR” 降下) が起こる。さらに、この IR 降下は、皮膚の多数の状態及び電極 104 及び 106 の特性により変化するので、補助電極 106 は、活性電極 104 に印加された電位の基準電位としては適切ではないかもしれない。

【0025】

したがって、図 9 に一例として示されるように、装置 100 は、活性電極 104 の近く又は隣接して配置される基準電極 132 を含み得る。それで、基準電極 132 は、活性電極 104 と補助電極 106 との間に発生されている電界中にある。この基準電極 132 は、電源に電氣的に連結されている。しかしながら、基準電極は、活性電極又は補助電極のどちらかと一体であり、どちらかと絶縁されている。例えば、活性電極 104 のプローブ 120 の先端部分 (図 5 及び 6 参照) は、もしそれらが (活性電極から) 電氣的に絶縁されるのであるならば、一方の側のみ又は同じ側に並んで、活性電極に隣接する基準電極を有し得る。基準電極 132 は、活性電極 104 に近接して配置され、その結果、装置 100 が患者の皮膚 130 に配置されたとき、ほんの僅かな量の患者の皮膚がこれらの電極の間に存在するだけであるので、患者の皮膚 130 による活性電極 104 と基準電極 132 との間の IR 降下は、ほとんど無視できる。さらに、IR 降下が無視できるので、皮膚の状態の変化によるこの IR 効果の大きさへの全体的影響がほとんどない。その結果、測定中、正しい電位が活性電極 104 に印加され続けられる。例えば、活性電極 104 のプローブ部分 120 (図 5 及び 6 参照) は、一方の側部にのみ被覆しているグルコース・オキシダーゼ及び他方の側部に被覆している電氣的に絶縁された導体を有し、活性電極 104 の上記一方の側部が基準電極として作用することを可能とし得る。

【0026】

上述された装置 100 に対するさらなる変形がなされ得ることがさらに注目される。例えば、装置 100 は、任意の適切な形状を有し得る。図 10 に示されるように、装置は、装置 100 - 1 が有する円筒形状を有し、補助電極 106 - 1 により取り囲まれている、1 又はそれ以上の基準電極 132 - 1 ばかりでなく、多数の活性電極 104 - 1 を含み得る。多数の活性電極 104 - 1 を用いることにより、複数の平行測定がなされ得る。それで、患者の痛みを増すことなく、全体の信号強度を上昇させ得る。あるいは、多数の活性電極 104 - 1 は、上述されたような異なる型又は異なる濃度の酵素で被覆され (あるいは、なにものにも被覆されないで)、上述されたような異なる型の成分又はパラメータを同時に検出し得る。この装置においては、異なる活性電極 104 - 1 各々は、例えば、プロセッサ (不図示) のそれぞれの入力端に連結されているか、さもなければ、プロセッサにより識別可能である。その結果、プロセッサは、異なる測定を分析することができる。

【0027】

さらに、上記の装置 100 及びその変形は、インスリン送出装置 (不図示) のような薬

10

20

30

40

50

すなわち薬剤又は投薬の送出装置と組み合わせられ得る。インスリン送出装置は、適切な量のインスリンを患者に自動的に送出し、患者の血液のグルコース・レベルを修正する。言い換えれば、装置100及びその変形は、別の器具に連通し、該器具による作用を促し、あるいは器具の作用を調整する。装置100及びその変形は、装置100により得られた測定値又は器具により提供される情報のような情報を格納するメモリを含み得る。さらに、装置100及びその変形は、それが連続的又は略連続的モニター・システムとして動作できるように、時計又はプレスレットのように身に着けられ得る。

【0028】

活性電極104のプロープ部分120は、また、活性電極104が患者の皮膚130内の流体と接触状態になると、該流体を即座に捕らえ、したがって、プロープ部分120は、測定値を取るために、長い時間患者の皮膚内にあってはならないように吸着剤で被覆されていてもよい。活性電極104は、中空のルーメン(a hollow lumen)としてさらに構成されていてもよい。また、例えば、グルコース・オキシダーゼのような活性電極に隣接する物質は、該ルーメンの内部に配置されてもよい。この構成において、多数の開口がルーメンに配置され、ルーメンに入るべき患者の皮膚130の関心のある成分(例えば、グルコース)の自由かつ迅速な進入を可能とする。このルーメン構造において、アスコルビン酸塩、尿酸塩、及びアセトアミノフェンのような干渉物質(interfering species)が活性電極104に遭遇することを防止するために、選択層が開口を覆って、あるいは、装置100を覆う被覆として配置されてもよい。

【0029】

図11に示されるように、多数の活性電極104-2は、図12に示されるような装置100-2の別の構造に用いられ得る帯状片105-2に沿って構成されていてもよい。すなわち、装置100-2は、複数の活性電極104-2を分配するディスペンサとして構成され得る。示されるように、活性電極104-2を有する帯状片105-2は、装置100-2が、必要に応じ順次供給され得る複数の活性電極104-2を収容し、不慮の損傷を最小にすべく使用後マイクロプローブを貯蔵することができる無菌の使い捨て可能な構成要素を備えるように、装置100-2内に装着され得る。装置100-2は、上記補助電極と同様であり得る補助電極106-2をさらに含んでいる。装置100-2は、活性電極104-2及び補助電極106-2間に電位を供給する電源107-2をさらに含んでいる。

【0030】

すなわち、示されるように、活性電極104-2は、電源107-2の陽極から活性電極104-2まで電流を通すことを可能とする帯状片105-2に結合されている。カートリッジ交換ボタン(不図示)が、帯状片105-2をプーリー109-2の周りに回転させるために押され、別の活性電極104-2を、測定値を取るための活性位置111-2に置くことができる。装置100-2は、装置100用に上記方法で取られた測定値を格納するメモリ113-2、測定値を表示するディスプレイ115-2、及び電源107-2、メモリ113-2、ディスプレイ115-2及び上記したその他の構成要素いずれもの動作を制御する制御器117-2をさらに含んでいる。装置100-2は、また、図12において品目119-2として概略的に示されている活性電極突出器を含んでいる。該活性電極突出器は、使用に際し、活性電極104-2を装置100-2から外へ及び装置100-2内にそれぞれ突出させ及び引っ込めるように制御され得る。該突出器119-2は、当業者にとって理解できるように、使用後活性電極104-2を排出するようにさらに構成され得る。補助電極106-2は、同様に、伸縮自在であってもよい。

【0031】

各活性電極104-2が、活性電極として作用する部分、及び上記基準電極132のような基準電極として作用する、活性電極部分とは電氣的に絶縁されているもう1つの部分を有するように構成され得ることがまた注目される。このような装置において、帯状片105-2は、2つの電氣的に絶縁されている区域に分割され得る。その1つは、活性電極104-2の活性部分に接触し、もう1つは、活性電極104-2の基準電極部分に接触

10

20

30

40

50

している。プーリー 109 - 2 は、帯状片 105 - 2 の分離した部分に、結果として、活性電極 104 - 2 の活性部分及び制御部分に、分離した電流路を案内するために同様に分離され得る。したがって、制御器 115 - 2 は、活性電極 104 - 2 の活性部分及び制御部分を通る電流を識別し得る。

【0032】

さらに、装置 100 - 2 は、上記したような成分全てを検出するべく、上記装置 100 に関して上記した機能全てを実行するように構成され得る。また、装置 100 - 2 は、器具による作用を促すために、あるいは器具の作用を調整するために、別の器具に連通するように構成され得る。さらに、装置 100 - 2 は、装置が連続的又は略連続的モニター・システムとして動作できるように、時計やプレスレットのように身に着けられ得る。

10

【0033】

本発明のわずかの代表的な実施態様だけが上で詳細に述べられてきたけれども、当業者は、該代表的な実施態様において、本発明の新規な教示及び利点から大きく離れることなく、多くの変更が可能であることを容易に理解するであろう。したがって、全てのそのような変更は、以下のクレームに画定されるような本発明の範囲内に含まれるよう意図されている。

【図面の簡単な説明】

【0034】

【図 1】本発明の実施態様に係る被検体検出装置の例を示している。

【図 2】図 1 に示される被検体検出装置の末端部の詳細図である。

20

【図 3】図 1 に示される被検体検出装置の断面図である。

【図 4】図 1 に示される被検体検出装置に用いられる、又は該被検体装置と併せて使用される構成要素の典型的な電気結線図である。

【図 5】図 1 に示される被検体検出装置に用いられる活性電極の例の詳細図である。

【図 6】図 5 に示される活性電極の一部の詳細断面図である。

【図 7】図 1 に示される被検体検出装置が患者に使用されている方法の例を示している。

【図 8】図 1 に示される装置を通り抜ける電流と活性電極が挿入されている周囲のグルコース濃度との間の関係の例を示すグラフである。

【図 9】基準電極を有する、図 1 に示されるような被検体検出装置の例を示している。

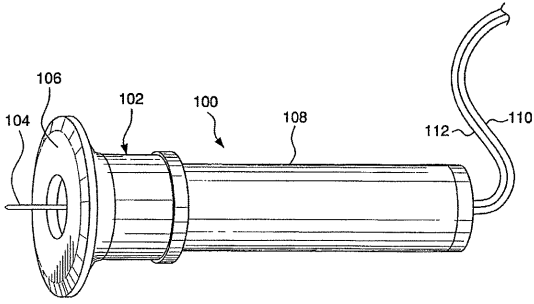
【図 10】本発明の別の実施態様に係る被検体検出装置の例である。

30

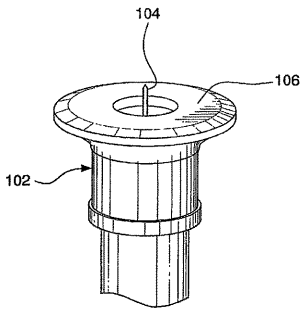
【図 11】本発明のさらに別の実施態様に係る被検体検出装置用の細長い活性電極の例である。

【図 12】本発明の別の実施態様に係る活性電極ディスペンサを含むように改良された図 1 に示されるような被検体検出装置の別の例の断面図を示している。

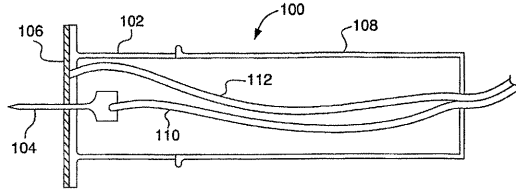
【図1】



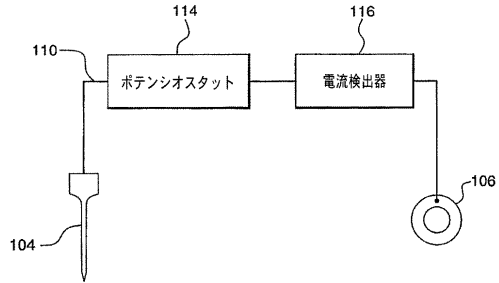
【図2】



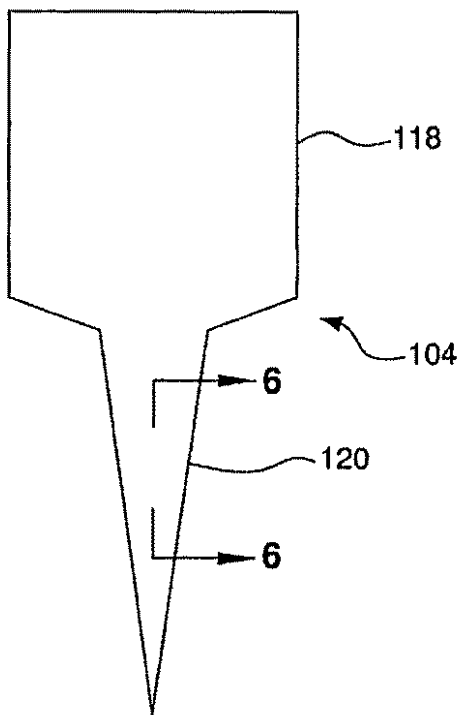
【図3】



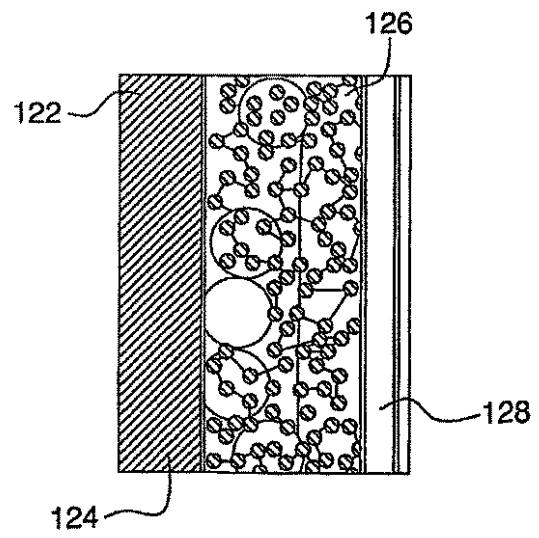
【図4】



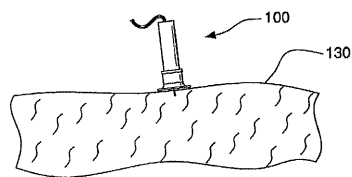
【図5】



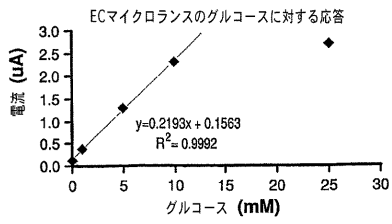
【図6】



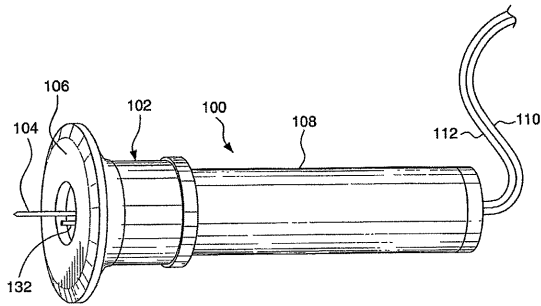
【図7】



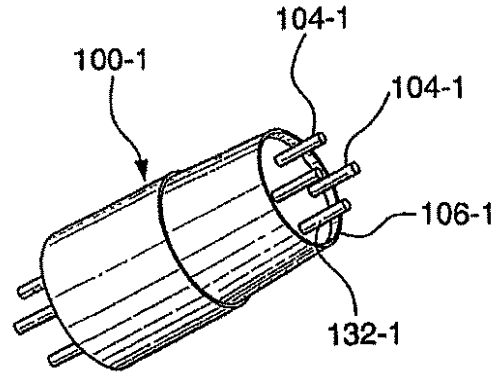
【図8】



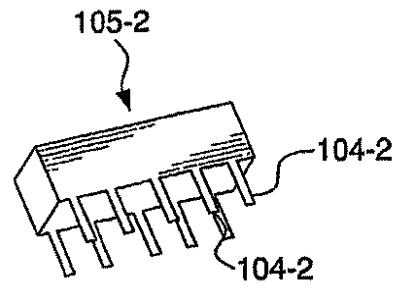
【図9】



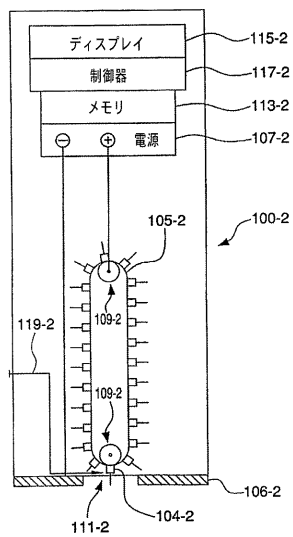
【図10】



【図11】



【図12】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

G 0 1 N 27/46 3 3 8

G 0 1 N 27/46 3 5 3 A

(74)代理人 100088915

弁理士 阿部 和夫

(72)発明者 ジョン デー . デヌツジオ

アメリカ合衆国 2 7 5 1 3 ノースカロライナ州 チャペル ヒル ノース ホーウィック コ
ート 1 9 0 9

(72)発明者 ウィリアム イー . ストローベン ジュニア

アメリカ合衆国 2 7 5 1 3 ノースカロライナ州 キャリー ダルメニー ドライブ 2 0 7

審査官 谷垣 圭二

(56)参考文献 実表平 1 0 - 5 0 8 5 1 8 (J P , U)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B名)

A61B 5/145

A61B 5/00

G01N 27/28

G01N 27/327

G01N 27/416