

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5808401号  
(P5808401)

(45) 発行日 平成27年11月10日(2015.11.10)

(24) 登録日 平成27年9月18日(2015.9.18)

(51) Int.Cl. F I  
**A 6 1 B 5/1486 (2006.01)** A 6 1 B 5/14 3 4 0

請求項の数 18 (全 51 頁)

(21) 出願番号	特願2013-516712 (P2013-516712)	(73) 特許権者	595038051
(86) (22) 出願日	平成23年6月22日 (2011.6.22)		メドトロニック ミニメド インコーポレ イテッド
(65) 公表番号	特表2013-534439 (P2013-534439A)		アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ノー スリッジ デボンシャイアー ストリート 1 8 0 0 0
(43) 公表日	平成25年9月5日 (2013.9.5)	(74) 代理人	110001210
(86) 国際出願番号	PCT/US2011/041357		特許業務法人 Y K I 国際特許事務所
(87) 国際公開番号	W02011/163303	(72) 発明者	ゴットリーブ レベッカ ケー
(87) 国際公開日	平成23年12月29日 (2011.12.29)		アメリカ合衆国 カリフォルニア カルバ ー シティー レナウィー アベニュー 3 8 4 2
審査請求日	平成26年6月16日 (2014.6.16)		
(31) 優先権主張番号	13/165,061		
(32) 優先日	平成23年6月21日 (2011.6.21)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	12/914,969		
(32) 優先日	平成22年10月28日 (2010.10.28)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 複数のプローブおよび電極アレイを備えたセンサ装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

電流測定分析物センサ装置であって、  
 前記装置は、  
     プローブプラットフォームと、  
     前記プローブプラットフォームに接続した、in vivoへの挿入に適した第1プローブ  
 と、  
     前記プローブプラットフォームに接続した、in vivoへの挿入に適した第2プローブ  
 と、  
     プロセッサと、  
     命令を含んでいるコンピュータ可読プログラムコードと、  
 を含み、  
 前記第1プローブは、  
     作用電極と対電極と参照電極とを含む第1電極アレイと、  
     作用電極と対電極と参照電極とを含む第2電極アレイと、  
 を含み、  
 前記第2プローブは、  
     作用電極と対電極と参照電極とを含む第3電極アレイと、  
     作用電極と対電極と参照電極とを含む第4電極アレイと、  
 を含み、

前記第 1、第 2、第 3、および第 4 電極アレイは、互いに電氣的に独立するよう構成され、

前記命令を実行すると、前記プロセッサは、

前記第 1、第 2、第 3、および第 4 電極アレイのそれぞれから得られた信号データを、1 つ以上の信頼性パラメータと比較して評価し、

前記第 1、第 2、第 3、および第 4 電極アレイのそれぞれからの信号データを、1 つ以上の信頼性パラメータと比較した前記評価に従ってランク付けし、

前記第 1、第 2、第 3、および第 4 電極アレイのそれぞれから得られた信号データの  
前記ランク付けに基づいて分析物濃度を算出することを特徴とする、電流測定分析物センサ装置。

10

【請求項 2】

請求項 1 に記載の電流測定分析物センサ装置であって、

前記第 1 および第 2 電極アレイは、in vivo 環境中に挿入された場合に、第 1 および第 2 電極アレイが異なる深さに置かれるよう、前記第 1 プローブに沿って異なる位置に配置されており、または、

前記第 3 および第 4 電極アレイは、in vivo 環境中に挿入された場合に、第 3 および第 4 電極アレイが異なる深さに置かれるよう、前記第 2 プローブに沿って異なる位置に配置されている、

ことを特徴とする、電流測定分析物センサ装置。

【請求項 3】

20

前記装置は、前記プローブプラットフォームを患者の皮膚に固定するのに適した接着パッチを更に含んでいることを特徴とする、請求項 1 に記載の電流測定分析物センサ装置。

【請求項 4】

請求項 1 に記載の電流測定分析物センサ装置であって、

前記第 1 電極アレイ、第 2 電極アレイ、第 3 電極アレイ、および第 4 電極アレイ中の 1 つ以上の電極は、

妨害除去層と、

分析物検出層と、

タンパク質層と、

接着促進層と、

分析物調節層と、

を含む、複数の層状材料で被覆されており、

前記分析物調節層は、分析物調節層を通して拡散する分析物の拡散を調節する組成物を含んでいることを特徴とする、電流測定分析物センサ装置。

30

【請求項 5】

前記妨害除去層は、4 キロドルトンと 500 キロドルトンの間の平均分子量を持つ、架橋した第 1 級アミノポリマ、または、100 キロドルトンと 1000 キロドルトンの間の平均分子量を持つ、架橋したポリ(メタクリル酸 2 - ヒドロキシエチル)ポリマを含むことを特徴とする、請求項 4 に記載の電流測定分析物センサ装置。

【請求項 6】

40

請求項 4 に記載の電流測定分析物センサ装置であって、

前記分析物調節層は、

線状ポリウレタン/ポリ尿素ポリマと、

分枝アクリラートポリマと、

の混合物を含み、

前記線状ポリウレタン/ポリ尿素ポリマと前記分枝アクリラートポリマは、1 : 1 と 1 : 20 の間の質量比で混合されていることを特徴とする、電流測定分析物センサ装置。

【請求項 7】

請求項 1 に記載の電流測定分析物センサ装置であって、

前記第 1 電極アレイおよび第 3 電極アレイ中の電極は、

50

( a ) 第 1 群の材料特性を備えた白金を含み、または  
 ( b ) 第 1 群の層状材料で被覆されており、  
 前記第 2 電極アレイおよび第 4 電極アレイ中の電極は、  
 ( c ) 第 2 群の材料特性を備えた白金を含み、または  
 ( d ) 第 2 群の層状材料で被覆されている、  
 ことを特徴とする、電流測定分析物センサ装置。

【請求項 8】

前記第 1 および第 3 電極アレイ中の作用電極の大きさは、前記第 2 および第 4 電極アレイ中の作用電極の大きさよりも、少なくとも 1.5、2、または 2.5 倍大きいことを特徴とする、請求項 1 に記載の電流測定分析物センサ装置。

10

【請求項 9】

請求項 1 に記載の電流測定分析物センサ装置であって、

前記第 1、第 2、第 3、および第 4 電極アレイは、電流信号 ( I sig ) と電圧信号 ( V c ntr ) とを生じ、

前記電流信号は、分析物の存在下で、前記第 1、第 2、第 3、または第 4 電極アレイから生じる信号を含み、

前記電圧信号は、前記第 1、第 2、第 3、または第 4 電極アレイに印加した電圧にตอบสนองして、前記第 1、第 2、第 3、または第 4 電極アレイから生じる信号を含んでいることを特徴とする、電流測定分析物センサ装置。

【請求項 10】

信号情報の表示に適したモニタを更に含むことを特徴とする、請求項 1 に記載の電流測定分析物センサ装置。

20

【請求項 11】

請求項 1 に記載の電流測定分析物センサ装置であって、

前記信頼性パラメータは、

信号振幅が、所定の振幅範囲内に入るかどうかを判断する工程と、

電極アレイで検知された複数の信号から、センサ信号中の傾向を求める工程と、

電極アレイで検知された非特異的信号ノイズの量を求める工程と、

前記第 1、第 2、第 3、および第 4 電極アレイから得られた信号の平均値を求める工程と、および/または、

30

前記第 1、第 2、第 3、または第 4 電極アレイから得られた信号の標準偏差を求める工程と、

を含む方法で計算することを特徴とする、電流測定分析物センサ装置。

【請求項 12】

請求項 1 に記載の電流測定分析物センサ装置であって、

前記第 1、第 2、第 3、および第 4 電極アレイのそれぞれから得られた信号データに、1 つ以上の信頼性パラメータに従って重みをかけ、

加重した信号データを融合して分析物濃度を算出する、

ことを特徴とする、電流測定分析物センサ装置。

【請求項 13】

前記第 1、第 2、第 3、および第 4 電極アレイのそれぞれからの信号データは、第 1、第 2、第 3、および第 4 電極アレイの 1 つ以上から得られた信号の信頼性の指標を得るために評価されることを特徴とする、請求項 1 に記載の電流測定分析物センサ装置。

40

【請求項 14】

前記プロセッサは、信頼度指数を更に計算し、前記信頼度指数は、本装置で算出した分析物濃度の信頼性の評価を示すことを特徴とする、請求項 1 に記載の電流測定分析物センサ装置。

【請求項 15】

請求項 1 に記載の電流測定分析物センサ装置であって、

検知される前記分析物はグルコースであり、

50

少なくとも1つの電極アレイは、主に40～100 mg / dl の濃度範囲でグルコースを検知するよう設計された材料で構成されており、

少なくとも1つの電極アレイは、主に70～400 mg / dl の濃度範囲でグルコースを検知するよう設計された材料で構成されている、

ことを特徴とする、電流測定分析物センサ装置。

【請求項16】

請求項1に記載の電流測定分析物センサ装置であって、

検知される前記分析物はグルコースであり、

少なくとも1つの電極アレイは、グルコースの存在によって生じる信号を検知するよう設計された材料で構成されており、

少なくとも1つの電極アレイは、

(a)バックグラウンドノイズから生じる信号、または、

(b)妨害化合物から生じる信号、

を検知するよう設計された材料で構成されている、

ことを特徴とする、電流測定分析物センサ装置。

【請求項17】

請求項1に記載の電流測定分析物センサ装置であって、

前記プロセッサは、前記電流測定分析物センサ装置の経時的な信号ドリフトの証拠を得るために信号データを評価し、または、

前記プロセッサは、前記電流測定分析物センサ装置の水和に関する情報を得るために信号データを評価する、

ことを特徴とする、電流測定分析物センサ装置。

【請求項18】

前記プロセッサは、前記装置に印加した複数の振幅のパルスから生じたデータを評価することを特徴とする、請求項17に記載の電流測定分析物センサ装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本願は、119条(e)の下、2010年6月23日出願の米国仮出願整理番号第61/357,803号および2010年9月22日出願の米国仮出願整理番号第61/385,418号より優先権を主張し、また、120条の下、2010年10月28日出願の米国出願整理番号第12/914,969号および2011年6月21日出願の米国出願整理番号第13/165,061号より優先権を主張するものであり、これらの内容は本件に引用して援用する。本願は、米国特許出願整理番号第12/572,087号、米国特許出願整理番号第11/897,106号、および米国特許出願番号第12/643,790号に関連するものであり、これらの内容は本件に引用して援用する。

【0002】

本発明は、分析物センサ装置(例えば、糖尿病の管理に用いられるグルコースセンサ装置)と、このようなセンサ装置を製造および使用するための方法および材料に関する。

【背景技術】

【0003】

バイオセンサなどの分析物センサには、生物的要素を利用してマトリックス中の化学分析物を検出可能な信号に変換するデバイスが含まれる。多様な分析物に用いられる多くの種類のバイオセンサがある。最も良く研究されている種類のバイオセンサは電流測定グルコースセンサであり、これは糖尿病での良好なグルコース濃度管理に非常に重要である。

【0004】

典型的なグルコースセンサは、次の化学反応に従って働く。

【0005】

グルコースオキシダーゼ

グルコース + O<sub>2</sub>

グルコン酸 + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

反応式 1

10

20

30

40

50



## 【0006】

グルコースオキシダーゼは、グルコースと酸素とを反応させてグルコン酸と過酸化水素を生じる反応（反応式1）の触媒として用いられる。H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>は反応式2に示すように電気化学的に反応し、その電流はポテンショスタットで測定可能である。当技術で既知の様々な酸化還元酵素で起こるこれらの反応は、多くのセンサ設計で利用されている。

## 【先行技術文献】

## 【特許文献】

## 【0007】

【特許文献1】国際公開第2010/014959号

10

## 【発明の概要】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0008】

グルコースセンサなどのセンサを患者の体内に埋め込み、起動させた後にグルコースの監視に用いる場合、グルコースセンサが安定な状態で作動し続けられないことがある。例えば、センサからの電氣的測定値は、好ましくは患者のグルコース濃度に直接に相関するはずであるが、変動する可能性があり、センサ測定値を混乱させる因子の影響を受けて、例えば、センサの水和が最適でない、センサノイズ、センサドリフトなどの現象によって誤った測定値が生じることがある。このような問題に鑑み、センサ測定値の信頼性を高めるよう考案された材料および方法が望まれている。

20

## 【課題を解決するための手段】

## 【0009】

文中に開示されている本発明の実施の形態は、複数のin vivoプローブおよび電極アレイを含む構造と、このような装置で使用するよう設計されたアルゴリズムとを備えたセンサ装置を含んでいる。本発明のこのような実施の形態を用いて、センサの精度と信頼性を高め、この分野で見られる多くの技術的課題を解決することができる。例示的な実施の形態のひとつは、プローブプラットフォームと、プローブプラットフォームに接続した、in vivoへの挿入に適した第1プローブとを含み、第1プローブが、作用電極と対電極と参照電極とを含む第1電極アレイを含んでいる、電流測定分析物センサ装置である。典型的に、第1プローブは第2電極アレイも含み、これも作用電極と対電極と参照電極とを含んでいる。この装置は更に、これもプローブプラットフォームに接続し、in vivoへの挿入に適した第2プローブを含んでおり、第2プローブは、作用電極と対電極と参照電極とを含む電極アレイを含んでいる。典型的に、第2プローブは、作用電極と対電極と参照電極とを含む追加の電極アレイも含んでいる。このような装置において、電極アレイは、互いに電氣的に独立するよう構成されている。後で述べるように、このような装置には追加コンポーネントを更に加えることができ、例えば、追加コンポーネントを用いて、2つのプローブ上に配置した複数のセンサ電極アレイから受信した独立した信号の比較分析を行う。

30

## 【0010】

本発明の典型的な実施の形態において、電流測定分析物センサ装置は、電極アレイから受信した独立した信号を記録、解析、および/または、特性値化するよう設計された、1つ以上の要素を含んでいる。例えば、本発明の一部の実施の形態は、プロセッサと、命令を含んでいるコンピュータ可読プログラムコードとを含み、この命令を実行すると、プロセッサは、第1、第2、第3、および第4電極アレイのそれぞれから受信した独立信号データを、1つ以上の内部信頼性パラメータ（例えば、信号振幅に関するものなどの所定の内部パラメータ）と比較することにより、このデータを評価し、この評価に従って信号データをランク付けした後、電氣的に独立した複数の電極アレイからのランク付け信号データを用いて分析物濃度を算出する。本発明の実施の形態は、典型的に、分析物センサ装置に通常用いられる多くの追加コンポーネント、例えば、装置の様々な要素に接続してこれを作動させる電線管、信号情報の表示に適したモニタ、信号データを保存するための記憶

40

50

要素、電極アレイへの接続に適した電源などを含んでいる。

【0011】

電極アレイからの信号を、1つ以上の信頼性パラメータと比較して評価する、本発明の実施の形態において、信頼性パラメータは、例えば、1つ以上の電極アレイの信号振幅が所定の振幅範囲内に入るかどうかを判断する工程、および/または、1つ以上の電極アレイで検知された複数の信号から、センサ信号中の傾向を求める工程、および/または、1つ以上の電極アレイで検知された非特異的信号ノイズの量を求める工程、および/または、第1、第2、第3、および第4電極アレイから得られた信号の平均値を求める工程、および/または、第1、第2、第3、または第4電極アレイから得られた信号の標準偏差を求める工程を含む方法によって計算できる。本発明の一部の実施の形態において、第1、第2、第3、および第4電極アレイのそれぞれからの信号データに、1つ以上の信頼性パラメータに従って重みをかけ、加重した信号データを計算により融合して分析物濃度を求める。本発明のいくつかの実施の形態において、プロセッサは更に信頼度指数を計算する。この信頼度指数は本装置で算出した分析物濃度の信頼性の評価を示すものである。必要に応じて、第1、第2、第3、および第4電極アレイの1つ以上の状態、および/または、第1、第2、第3、および第4電極アレイを含んでいる電流測定分析物センサ装置の状態の目安を得るために、第1、第2、第3、および第4電極アレイのそれぞれからの信号データを評価する。

10

【0012】

本発明の実施の形態において、第1電極アレイ、第2電極アレイ、第3電極アレイ、および/または、第4電極アレイ中の1つ以上の電極は、妨害除去層と、分析物検出層と、タンパク質層と、分析物検出層またはタンパク質層の上に配置した分析物調節層と、分析物調節層と分析物検出層またはタンパク質層との間に配置した接着促進層とを含む、複数の層状材料で一般に被覆されており、分析物調節層は、分析物調節層を通して拡散する分析物の拡散を調節する組成物を含んでいる。必要に応じて、妨害除去層は、架橋した第一級アミンポリマまたは架橋したメタクリレートポリマを含んでいる。本発明の一部の実施の形態において、架橋したメタクリレートポリマは、100キロドルトンと1000キロドルトンの間の平均分子量を持つポリ(メタクリル酸2-ヒドロキシエチル)ポリマを含んでいる。本発明の一部の実施の形態において、分析物調節層は、1:1と1:20の間の質量比で混合した、線状ポリウレタン/ポリ尿素ポリマと分枝アクリレートポリマとの混合物を含んでいる。ある例示的な実施の形態において、分析物調節層は、ジイソシアナートと、親水性ジオールまたは親水性ジアミンを含む親水性ポリマと、末端にアミノ、ヒドロキシル、またはカルボン酸官能基を持つシロキサンとを含む混合物から生成したポリウレタン/ポリ尿素ポリマを、アクリル酸ブチル、プロピル、エチル、またはメチルと、アミノアクリレートと、シロキサンアクリレートと、ポリ(エチレンオキシド)アクリレートとを含む混合物から生成した分枝アクリレートポリマと、1:1から1:2の比で混合したものを含んでいる。

20

30

【0013】

本発明のいくつかの実施の形態において、1つ以上のアレイ中の電極は、同じ構造および/または材料特性を持つように作られていて、同じ検出機能を備えている。本発明の別の実施の形態では、1つ以上のアレイ中の電極は、異なる構造および/または材料特性を持つように作られていて、異なる検出機能を備えている。例えば、本発明のいくつかの実施の形態において、第1電極アレイおよび第3電極アレイ中の電極は、第1群の材料特性を備えた材料(例えば、白金黒)を含み、および/または、第1群の層状材料で被覆されており、第2電極アレイおよび第4電極アレイ中の電極は、第2群の材料特性を持つ材料を含み、および/または、第2群の層状材料で被覆されている。本発明の一部の例示的な実施の形態では、作用電極の電気活性表面の大きさが異なっている。例えば、本発明の一部の実施の形態では、第1および第3電極アレイ中の作用電極の大きさは、第2および第4電極アレイ中の作用電極よりも、少なくとも1.5、2、または2.5倍大きい。

40

【0014】

50

本発明の実施の形態は、入院中の糖尿病患者のグルコース濃度を測定するためのセンサ装置などに影響を及ぼす可能性のある、ある種の生理学のおよび/または機能的パラメータによる現象に対処するよう設計されている。例えば、本発明のいくつかの実施の形態において、少なくとも1つの電極アレイは、グルコースの存在によって生じる信号を主に検知するよう設計された材料で構成されており、少なくとも1つの電極アレイは、バックグラウンドノイズから生じる信号、および/または、妨害化合物から生じる信号を主に検知するよう設計された材料で構成されている。本発明の別の実施の形態において、少なくとも1つの電極アレイは、主に40~100mg/dlの濃度範囲でグルコースを検知するよう設計された材料で構成されており、少なくとも1つの電極アレイは、主に70~400mg/dlの濃度範囲でグルコースを検知するよう設計された材料で構成されている。

10

【0015】

更に、本発明の実施の形態は、センサ装置に見られるある種の一般的な現象に対処するよう設計されている。例えば、本発明のいくつかの実施の形態において、プロセッサは、電流測定分析物センサ装置の経時的な信号ドリフトの証拠を得るため、電気的に独立した電極アレイから得られた信号データを評価する。本発明の一部の実施の形態において、プロセッサは、電流測定分析物センサ装置の初期化状態に関する情報(例えば、装置に印加した複数の振幅パルスから得られたデータ)を得るため、信号データを評価する。このような場合、本発明の実施の形態は、あるin vivo環境中の分析物(例えば、糖尿病患者体内のグルコース)の濃度を求めるよう設計された方法、および/または、あるin vivo環境中の妨害化合物(例えば、アセトアミノフェン、アスコルビン酸など)の存在または濃度を求めるよう設計された方法、および/または、センサ信号のドリフトを観測する(例えば、センサのin vivoでの寿命の間、センサ信号のドリフトによる上昇または下降を観測するため)方法、および/または、センサの起動と初期化に関する情報を得る(例えば、センサが、糖尿病患者の血中グルコース濃度に関する情報を発信および/または特性値化する準備ができていないかを確認する)ための方法における、本件に開示の分析物センサ装置の使用を含んでいる。典型的にこれらの装置は、2つのプローブ上に設けられた複数のセンサ電極アレイから受信した、独立した信号の比較分析からこの情報を得る、プロセッサなどの要素を用いている。

20

【0016】

本発明の実施の形態は、in vivoの分析物(例えば、糖尿病患者体内のグルコース濃度)の検出法における、開示のセンサ構造および/またはセンサアルゴリズムの使用を更に含んでいる。典型的に、この方法は、分析物の存在下で、第1、第2、第3、および第4電極アレイから生じる信号データを測定する工程と、次に、この測定した信号データを用いて分析物濃度を算出する工程とを含んでいる。このような方法は、例えば、第1、第2、第3、および第4電極アレイのそれぞれからの信号データを比較し、第1、第2、第3、および第4電極アレイのそれぞれから得られた信号が所定の値の範囲内に入るかどうかを観測する工程、および/または、第1、第2、第3、および第4電極アレイのそれぞれからのセンサ信号データ中の傾向を測定する工程、および/または、第1、第2、第3、および第4電極アレイのそれぞれにおける非特異的信号ノイズの量を測定する工程、を含むことができる。典型的にこれらの方法では、異なるアレイから得られた信号データの比較を用いて、糖尿病患者の血中グルコース濃度の上昇または血中グルコース濃度の下降を示す信号、および/または、センサの水和不足を示す信号、および/または、センサ信号のドリフトを示す信号、および/または、分析物に対するセンサ感度の損失(例えば、センサコンポーネントの劣化により)を示す信号である、アレイからの信号を識別する。一部の実施の形態において、本方法には、第1、第2、第3、および第4電極アレイのそれぞれから得られた信号データに重みをかけた値を代入する工程と、加重した信号値を用い、様々な加重信号値を融合させて分析物濃度を算出する工程が含まれる。

30

40

【0017】

本発明のその他の目的、特徴、および長所は、当業者には以下の詳細な記述より明らかとなる。但し、本発明のいくつかの実施の形態が示されているが、詳細な記述および具

50

体的な実施例は説明のために示されているのであって、限定するものではないことを理解すべきである。本発明の意図から外れることなく、本発明の範囲内で多くの変更および変形を行うことができ、またこのような変形は全て本発明に含まれる。

【図面の簡単な説明】

【0018】

【図1】グルコースとグルコースオキシダーゼとの良く知られている反応を示す略図である。段階的に示されているように、この反応には、水中のグルコースオキシダーゼ(GOx)とグルコースと酸素が関与している。反応の還元側では、2つのプロトンと電子がD-グルコースから酵素へ移動してD-グルコノラクトンが生成する。反応の酸化側では、酵素が分子状酸素で酸化されて過酸化水素が生成する。D-グルコノラクトンは次に水と反応し、ラクトン環が加水分解されてグルコン酸が生じる。本発明の一部の電気化学センサでは、この反応で生じた過酸化水素が作用電極で酸化される( $H_2O_2 \rightarrow 2H^+ + O_2 + 2e^-$ )。 10

【図2A】妨害除去膜を加えることのできる電流測定分析物センサのひとつの実施の形態を示す線図である。

【図2B】妨害除去膜を備えた電流測定分析物センサのひとつの実施の形態を示す線図である。

【図2C】グルコース制限膜(GLM)の層と、接着促進剤の層と、ヒト血清アルブミン(HSA)の層と、グルコースオキシダーゼの層と、妨害除去膜(IRM)の層と、電極層とを含む複数の層を備え、その全てがポリイミド組成物から成るベースで支えられている、電流測定グルコースセンサの具体的な実施の形態を示す線図である。 20

【図3】センサ集合体の例示的な実施の形態を示す図である。上図は、集合体の例示的な内部要素を示す全体図である。下図は集合体の例示的な要素を示す断面図である。

【図4】センサ集合体の例示的な実施の形態を示す図である。上図は、ニードルハブアセンブリ、センサ、およびケーブルアセンブリを示す全体図である。下図は、2本の針を持つ、デュアルプローブセンサを示す拡大図である。

【図5】センサプローブの配置の例示的な実施の形態を示す図である。この実施の形態では、それぞれのセンサプローブに2つの電極アレイがある。この実施の形態において、それぞれの電極アレイは、作用、対、参照電極を備えた3電極系である。2つのセンサプローブがあるため、この集合体には4つの電極アレイがある。この実施の形態では、4つの独立したグルコースセンサ信号により、装置の信頼性と精度が向上し、これらの因子は、例えば、本件に開示の特定のアルゴリズムを使用することで更に向上させることができる。 30

【図6A】例示的なICF(完全性検査(Integrity Check)、較正スキーム、センサ融合)モジュールの基本機能と入出力を示す流れ図である。2つのセンサ群からの信号は全てICFで処理する。つまり、4つのI<sub>sig</sub>信号と4つのV<sub>cntr</sub>信号が、処理のためICFに送られる。

【図6B】内部信頼度指数信号(IRI\_信号)の計算手順を示す流れ図である。

【図6C】センサ融合の手順を示す流れ図である。それぞれの信号サンプリング時間毎に、各センサのIRI\_信号とIRI\_較正を用いて、融合の重みを導き出す。 40

【図7】本発明の要素の実行に使用できる、一般化した代表的なコンピュータ装置202を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0019】

別に定義のない限り、文中で用いられている全ての技術用語、表記、および他の科学用語または専門用語は、本発明の関係する技術の当業者に一般的に理解されている意味を持つものとする。一部のケースでは、明確にするため、および/または、参照を容易にするため、一般的に理解されている意味を持つ用語が文中で定義されているが、文中でこのように定義することが、当技術で通常理解されているものとの実質的な違いを示しているものと必ずしも解釈すべきではない。文中に記載または参照されている手法および手順の多 50

くは、当業者には良く理解されており、通常の方法を用いて一般的に行われている。必要に応じて、市販のキットおよび試薬の使用を伴う手順が、特に断りのない限り製造者の定めたプロトコルおよび/またはパラメータに従って一般的に行われる。多くの用語を以下に定義する。文中で言及した全ての開示資料は、引用されている開示資料に関連する方法および/または材料を開示および記述するため、本件に引用して援用する。文中に引用された開示資料は、本出願の出願日以前のその開示の内容に関して引用される。より早い優先日またはより早い発明日の効力によって、発明者らが開示資料の日付を早める権利を持たないことを承認すると解釈すべきではない。更に、実際の公開日が、それらを示した、または独立検証を求められた日付と異なることもある。

【0020】

本明細書および添付の請求項で用いられている単数形“a”、“and”、および“the”には、文脈が明らかに別のものを指していない限り、複数の指示物が含まれることに留意しなければならない。つまり、例えば、“an”酸化還元酵素には、複数のこのような酸化還元酵素や当業者に既知のその同等物などが含まれる。整数以外の値で数値的に特定可能な値（例えば、溶液中の化合物濃度）を指している、明細書および付随する請求項に挙げられている全ての数は、用語“約”によって修飾されると理解する。

【0021】

用語“酸化還元酵素”は、その技術的に容認されている意味、即ち、ある分子（還元剤、水素または電子供与体とも呼ばれる）から別の分子（酸化剤、水素または電子受容体とも呼ばれる）への電子移動の触媒となる酵素であるという意味に従って使用する。典型的な酸化還元酵素としては、グルコースオキシダーゼおよび乳酸オキシダーゼが挙げられる。用語“キャリアポリペプチド”または“キャリアタンパク質”は、ポリペプチドの安定性を保つために加えられる添加剤であるという、その技術的に容認されている意味に従って使用する。例えば、酸化還元酵素ポリペプチドの能力は、ポリペプチドを含む組成物の物理的および化学的性質などの特定の定性的特徴（例えば、グルコースを酸化する能力）を一定時間保つことである。当技術で一般的に用いられる典型的なキャリアタンパク質はアルブミンである

【0022】

文中で用いられている用語“分析物”は広義の語であって、その通常の意味で用いられ、例えば、制限無く、分析可能な体液（例えば、血液、間質液、脳脊髄液、リンパ液、または尿）などの液体中の物質または化学成分を指す。分析物には、天然にある物質、人工物質、代謝産物、および/または、反応生成物が含まれる。いくつかの実施の形態において、検出部、検出デバイス、および検出法で測定する分析物はグルコースである。しかし、乳酸など（但し、これに限定しない）、他の分析物も意図されている。一部の実施の形態では、血液または間質液中に天然にある、塩類、糖類、タンパク質類、脂肪類、ビタミン類、およびホルモン類を分析物とすることができる。分析物は、体液中に天然に存在するものや内因性のもの、例えば、代謝産物、ホルモン、抗原、抗体などである。あるいは、分析物は、体内に取り入れたものや外因性のもの、例えば、造影剤、放射性同位体、化学薬品、フルオロカーボン系合成血液、あるいは、インスリンなど（但し、これに限定しない）の薬物または医薬組成物である。薬物や医薬組成物の代謝産物も分析物として考えられる。

【0023】

用語“妨害”および“妨害種/化合物”は、その通常の意味で用いられ、例えば、センサ内の着目分析物の測定を妨害し、分析物の測定値を正確に示していない信号を発生する、効果、および/または、化学種/化合物（但し、これに限定しない）である。電気化学センサのひとつの例では、妨害種は、偽信号を発生するような、測定すべき分析物と重複する酸化電位を持つ化合物である。

【0024】

文中で用いられている用語“電気化学的反応表面”および“電気活性表面”は、広義の語であって、その通常の意味で用いられ、例えば、制限無く、電気化学反応が起こる電極

10

20

30

40

50

の表面である。ある実施例において、作用電極（例えば、白金黒から成るもの）は、検出すべき分析物の反応に酵素が触媒作用を及ぼして生成する過酸化水素が、電流を生じながら反応するのを測定する（例えば、グルコースオキシダーゼを利用したグルコース分析物の検出では、副生物として $H_2O_2$ が生じ、 $H_2O_2$ は、作用電極の表面で反応して2つのプロトン（ $2H^+$ ）と2つの電子（ $2e^-$ ）と1つの酸素分子（ $O_2$ ）を生じ、これによって検出される電流が生じる）。対電極の場合、作用電極で発生する電流と釣り合わせるため、還元種、例えば、 $O_2$ が電極表面で還元される。

#### 【0025】

後で詳細に論じるように、本発明の実施の形態は、センサ装置の構造と、このようなセンサで使用するためのアルゴリズムとを含む、新たな要素の集合体、特異的な一群の技術的に好ましい特性を示す要素集合体である、電気化学センサの使用に関する。本発明の電気化学センサは、液体中の着目分析物（例えば、グルコース）、または、分析物の濃度または存在を示す物質の濃度を測定するよう考案されている。いくつかの実施の形態において、本センサは連続的デバイス、例えば、皮下、経皮、または血管内デバイスである。いくつかの実施の形態において、本デバイスは、複数の間欠的な血液試料を分析できる。典型的に、本センサは、*in vivo*または*in vitro*の分析物の指標として、酸素存在下での分析物と酵素との酵素反応の生成物または反応物を検出するタイプのものである。このようなセンサは一般に、酵素を取り囲み、それを通して分析物が移動する膜を含んでいる。次に、電気化学的方法を用いて生成物を測定することで、電極系の出力が分析物の指標として機能する。

#### 【0026】

本件に開示されている発明の実施の形態は、例えば、糖尿病患者の血中グルコース濃度の皮下または経皮的監視に用いられるタイプのセンサを提示する。糖尿病や他の命に関わる病気の治療のため、様々な埋め込み型の電気化学バイオセンサが開発されている。既存のセンサ設計の多くは、いくつかの形の固定化酵素を用いて、その生物特異性を得ている。本件に記載の発明の実施の形態は、多種多様の既知の電気化学センサ、例えば、その内容を本件に引用して援用する、米国特許出願第20050115832号、米国特許第6,001,067号、米国特許第6,702,857号、米国特許第6,212,416号、米国特許第6,119,028号、米国特許第6,400,974号、米国特許第6,595,919号、米国特許第6,141,573号、米国特許第6,122,536号、米国特許第6,512,939号、米国特許第5,605,152号、米国特許第4,431,004号、米国特許第4,703,756号、米国特許第6,514,718号、米国特許第5,985,129号、米国特許第5,390,691号、米国特許第5,391,250号、米国特許第5,482,473号、米国特許第5,299,571号、米国特許第5,568,806号、米国特許第5,494,562号、米国特許第6,120,676号、米国特許第6,542,765号、更に、PCT国際公開第01/58348号、国際公開第04/021877号、国際公開第03/034902号、国際公開第03/035117号、国際公開第03/035891号、国際公開第03/023388号、国際公開第03/022128号、国際公開第03/022352号、国際公開第03/023708号、国際公開第03/036255号、国際公開第03/036310号、国際公開第08/042625号、および国際公開第03/074107号、および欧州特許出願第1153571号に記載のものにも適応でき、またこれらを用いて実行することができる。

#### 【0027】

後で詳細に論じるように、本件に開示されている発明の実施の形態は、改良された材料特性および/または構造的配置を備えたセンサ要素と、このような要素を加えて構築されたセンサ装置（例えば、複数の*in vivo*プローブ上に配置した複数の電極アレイと、付随するソフトウェアおよび電子的コンポーネント、例えば、モニタ、プロセッサなどを含むもの）を提示する。本発明は更に、このようなセンサおよび/または構造的配置の製造および使用法も提示する。本発明のいくつかの実施の形態はグルコースおよび/または乳酸

10

20

30

40

50

センサに関連したものであるが、本件に開示の様々な要素（例えば、アルゴリズム）は、当技術で知られている多種多様のセンサのいずれにも使用できるよう適応させることができる。ここに開示の分析物センサ要素、構造、およびこれらの要素の製造および使用法を用いて、様々な多層型センサ構造体が構築できる。本発明のこのようなセンサは、驚異的な柔軟性と多用途性を示し、この特性により多種多様の分析種を分析するよう設計された多種多様のセンサ構造が可能となる。

【0028】

本発明の実施の形態の具体的な態様を、以下の章で詳細に論じる。

【0029】

I. 本発明の典型的な要素、配置、および分析物センサの実施の形態

当技術では、グルコースなどの生物的分析物の検出および/または測定に使用される電流測定センサなど、多様なセンサおよびセンサ要素が知られている。グルコースセンサの多くは、酸素（クラーク型）電流測定トランスデューサ（例えば、Yangら, *Electroanalysis* 1997, 9, No. 16: 1252-1256、Clarkら, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1962, 102, 29、Updikeら, *Nature* 1967, 214, 986、および Wilkinsら, *Med. Engin. Physics*, 1996, 18, 27 3.3-51参照）に基づくものである。過酸化水素系電流測定トランスデューサは製造が比較的容易で、従来技術を用いて簡単に小型化できるため、このようなトランスデューサは多くの *in vivo* グルコースセンサで用いられている。しかし、過酸化水素系電流測定トランスデューサの使用に関わる問題として、分析物環境中に存在する電気活性物質による信号ドリフトおよび信号妨害がある。後で詳細に論じるように、本件に開示されている発明の実施の形態を用いて、これらおよびその他の問題に対処する。

【0030】

本件に開示の発明には多くの実施の形態がある。例示的な実施の形態のひとつは、プローブプラットフォームと、プローブプラットフォームに接続した、*in vivo* への挿入に適した（例えば、生体適合性材料で作られていて、比較的滑らかな表面や、挿入の際に組織を不必要に傷つけないよう設計された構造などを備えている）第1プローブとを含み、第1プローブが、作用電極と対電極と参照電極とを含む第1電極アレイを含んでいる、電流測定分析物センサ装置である。典型的に、第1プローブは、別の電氣的に独立した電極アレイも含んでおり、これも作用電極と対電極と参照電極とを含んでいる。この装置は更に、これもプローブプラットフォームに接続し、*in vivo* への挿入に適した第2プローブを含んでおり、第2プローブは、作用電極と対電極と参照電極とを含む、別の電氣的に独立した電極アレイを含んでいる。典型的に、この第2プローブは、作用電極と対電極と参照電極とを含む、別の電氣的に独立した電極アレイを含んでいる。本発明の一部の実施の形態において、第1または第2プローブは、それぞれが作用電極と対電極と参照電極とを含む、3、4、5、6、またはそれ以上の電氣的に独立した電極アレイを含んでいる。本発明の別の実施の形態では、独立した電極アレイをその上に配置した、3、4、5、またはそれ以上の *in vivo* プローブを含むことができる。

【0031】

本発明の一部の実施の形態では、電極アレイを含むプローブは、プローブプラットフォームから取り外せるように繋がっている（例えば、プローブプラットフォームから着脱可能である）。いくつかの実施の形態では、プローブプラットフォームを用いて *in vivo* プローブを挿入し易くし、*in vivo* に挿入後はプローブをプローブプラットフォームから外す。別の実施の形態では、プローブプラットフォームを用いて *in vivo* プローブを挿入し易くし、また安定させ、*in vivo* に挿入後はプローブをプローブプラットフォームに接続したままとする。このような装置では、電極アレイは一般に、互いに独立して電氣的に確認するよう設定されている。本発明の例示的な実施の形態において、電極アレイは、作用、対、および参照電極を含むそれぞれの電極アレイに接続した、独立した電線管を持つことで、互いに電氣的に独立するよう設定されており、独立した電線管は、次に、このような信号を送受信し、あるいは信号データを保存するよう設計された、装置中の要素（例えば、プロセッサなど）に独立して接続している。本発明の例示的で詳細な実施の形態のひ

とつは、患者（例えば、糖尿病患者）の血中グルコースの監視に利用できる病院用センサ装置であり、このセンサは全部で4つの独立したグルコースセンサアレイを備えている。このようなセンサ装置の構造配置の例を図3～図5に示す。これらのセンサ装置に有用なアルゴリズムの例を以下に述べる。また、このようなアルゴリズムは、その内容を本件に引用して援用する、2011年10月28日出願の米国出願整理番号第12/914,969号にも記載されている（例えば、段落[0056]～[0125]参照）。

#### 【0032】

先に述べたように、本発明の一部の実施の形態では、本件に開示のセンサ構造に、結合または融合したセンサ信号を利用するためのプロセッサを接続して、例えば、グルコースセンサ装置の信頼性を評価する。このような装置は、例えば、複数の電極アレイからのセンサ信号を監視し、次に、センサ信号をグルコース値に変換し、更にこの信号情報の信頼性に関する情報を与えることができる。このようにして、本件に開示のセンサ装置は、当技術で見られるセンサの精度と信頼性に関する多くの問題を解決することができる。特に、当技術で知られているように、電気化学分析物センサには、センサが置かれる *in vivo* 環境と、センサコンポーネント自体の機能的劣化の両者によって、問題が生じることがある。例えば、電極アレイが最適でない組織的性質を持つ部位（例えば、癒痕組織）の *in vivo* に不注意に設置された場合、および/または、最適でない組織の深さに設置された場合（この場合、例えば、センサの水和が最適でなくなるおそれがある）、電極アレイ信号の信頼性が疑わしくなる。更に、センサ出力信号が測定する特性と関係なくゆっくりと変化する、ドリフトと呼ばれる現象が起こっても、電極アレイ信号の信頼性は疑わしくなる。センサドリフトは、センサの性質が経時的にゆっくりと低下することを一般に示している。更に、必ずしも理由は分からないが、センサのノイズレベルに差があることがある（時間毎に変化する信号のランダムなばらつき）。残念なことに、このような現象から生じる/このような現象によって変化する信号と、測定すべき分析物の濃度を反映している真の信号との識別はしばしば困難である。

#### 【0033】

本発明の実施の形態は、上記の問題に対処するよう設計された特定の要素の集合を備えたセンサ構造を提示する。例えば、本発明の実施の形態は、作用、対、および参照電極を含む、複数の電極アレイが電気的に独立して構成されるよう設計されている（例えば、個々に、および別々に配線されている）。この電気的独立性によってそれぞれの検出アレイは他のアレイに影響されないため、各アレイから得られた信号が、例えば、アレイの置かれている *in vivo* 環境に固有の特性値を示していることが保証される。実施の形態としては、共用プラットフォーム上に配置した2つのプローブを含み、それぞれのプローブが2つの電極アレイを備えているセンサ装置が挙げられる。このようなセンサ装置は、複数の電極検出アレイを2つの隣接した *in vivo* 環境に容易に挿入することで、アレイの置かれた環境に特有の因子から生じる紛らわしいセンサ測定値を測定および/または特性値化できるデバイスとなる。同様に、各プローブ上に少なくとも2つのアレイがあることで、そのプローブ上に1つしかアレイがない場合に生じる問題、例えば、1つのアレイの水和が不適切で、更に、1つのアレイが機能の低下および機能の損失を示すといった問題に関連する、紛らわしいセンサ測定値を測定および/または特性値化することも可能である。 *in vivo* 環境内に挿入した場合に、第1電極アレイと第2電極アレイが異なる深さとなるよう、プローブ上の第1および第2電極アレイをプローブに沿って異なる位置に配置した、本発明の実施の形態は、水和および/またはセンサ環境および/または、アレイが挿入されている深さに関わる他の因子の問題にも対処している。本発明のいくつかの実施の形態において、本装置は、プローブプラットフォームを患者の皮膚に固定するのに適した接着パッチ（例えば、アレイを *in vivo* にしっかり留めて動かないようにするため）を更に含んでいる。

#### 【0034】

更に、2つのプローブを持ち、それぞれがその中に配置した少なくとも2つの電極アレイを備えている構造を持つセンサ装置は、開示のセンサ構造での使用に適した、専用のセ

10

20

30

40

50

ンサアルゴリズム（例えば、更にその能力によって、より信頼性の高いセンサ測定値を生じる工程）と組み合わせるよう設計されている。例えば、あるアレイが、例えば、最適でない環境内に置かれている、水和が乏しい、一般的な劣化を受けているなどにより、最適でない信号を発していることを確認するため、センサアルゴリズムは、各アレイから受信した信号を、互いに（例えば、1つのアレイから得た信号が、他のアレイから得られた信号から、1つ以上の標準偏差で離れているかどうかを求めるため）、および/または、1つ以上の内部参照基準（例えば、有効な信号が入る範囲）と比較することができる。更に、このセンサアルゴリズムは、この比較に基づいてそれぞれのセンサ信号に重みをかけることができる（例えば、疑わしい信号（例えば、1つのセンサアレイの信号の平均または中央値が、他のセンサアレイから得られた信号から少なくとも10%、20%、30%、40%、50%またはそれ以上離れている）を発していることを確認された電極アレイには、例えば、予想範囲内にある、および/または、センサ装置中の他の電極アレイから得られた信号と一致する信号を示す、装置内の電極アレイに比べて低い重みをかける（または重みをかけない））。こうして加重したこれらの信号を、次に、“融合（fuses）”して、分析物濃度を示す1つの出力を生じることができる。実施例3に示すように、このような要素の集合を備えたグルコース監視装置は重篤な状態において優れた性能を示す。更に、センサアルゴリズムは、例えば、各測定値の信頼性を使用者が同時に判断できる信頼度指数を発生させる、信号完全性検査（signal integrity check）を含むよう設計されている。このようにして、これらのセンサの実施の形態は、この技術において見られる、センサの精度と信頼性に関する多くの問題に対処することができる。このようなアルゴリズムの更に詳細な態様を以下で検討する。

#### 【0035】

前述のように、本件に開示のセンサ装置の例示的な機能として、信号完全性検査が挙げられる。例えば、このような装置は、内部信頼度指数（IRI）を計算し、および/または、センサグルコース（SG）信頼性を示す、信頼度指数（RI）を計算および出力し、および/または、システム制御論理に関するクワッドセンサ状態（quad sensor status：QSS）を計算および出力することができる。このような装置は、例えば、それぞれのセンサ信号を入力血中グルコース（BG）に基づいてセンサグルコース（SG）に変換する、較正工程を含むことができる。典型的にこのような装置は、それぞれの電氣的に独立した電極アレイからのセンサグルコース信号などの因子を分析（および、必要に応じてこれに加重）した後、複数の信号を“融合”して1つのセンサグルコースおよび/または信頼度指数（例えば、装置内のひとつの電極アレイに関する信頼度指数、および/または、装置全体に関する総合的な信頼度指数）を発生および出力する、センサ融合機能を含んでいる。代表的なSG出力は、例えば、毎分計算されているセンサグルコース（例えば、40～400mg/dlの濃度範囲で）を含むことができる。例示的な信頼性出力は、センサ信号がどの程度信頼できるかどうかを測り、例えば、0～1の数値域の形式で毎分計算して、4つの可能な状態指標：保留（例えば、センサの初期化および安定化中）、良、不良、機能不全を提示することができる。当業者は、このような装置パラメータを用いて、例えば、長期の非生理学的傾向などのセンサの傾向、および/または、センサの故障を検知し、また、リアルタイムでIsigのノイズを測定することができる。

#### 【0036】

ひとつの電極アレイから生じた信号を1つ以上の信頼性パラメータと比較して評価する、本発明の実施の形態において、信頼性パラメータは、例えば、1つ以上の電極アレイの信号振幅が所定の振幅範囲内に入るかどうかを判断する工程、および/または、1つ以上の電極アレイで検知された複数の信号からセンサ信号中の傾向を求める工程（例えば、1つ以上のアレイ中のセンサ信号ドリフトを観測するため）、および/または、1つ以上の電極アレイで検知された非特異的信号ノイズの量を求める工程（例えば、この信号を、1つ以上の所定の内部ノイズパラメータと比較するため）、および/または、第1、第2、第3、および第4電極アレイから得られた信号の平均値を求める工程（例えば、この値を所定の内部平均パラメータと比較するため）、および/または、第1、第2、第3、また

10

20

30

40

50

は第4電極アレイから得られた信号の標準偏差を求める工程（例えば、これらの値を所定の内部標準偏差パラメータと比較するため）を含む方法によって算出できる。本発明の典型的な実施の形態において、第1、第2、第3、および第4電極アレイのそれぞれで記録した信号データに、1つ以上の信頼性パラメータに従って重みをかけ、加重した信号データを計算により融合して分析物濃度を求める。必要に応じて、第1、第2、第3、および第4電極アレイの1つ以上の状態、および/または、第1、第2、第3、および第4電極アレイを含む電流測定分析物センサ装置の状態の指標を得るために、第1、第2、第3、および第4電極アレイのそれぞれで記録した信号データを評価する。

【0037】

本発明の一部の実施の形態において、埋め込んだコンポーネント周囲に液体が流れ易くなるよう、また、電極の上またはその付近に、センサ機能を低下させるような、気泡および/または液体の液溜まりおよび/または生物的に付着した巨大分子が形成および/または残留しにくくなるよう、これらのコンポーネントの屈曲性と移動性を高めることで、水和不足および/または液体の停滞による、埋め込み型センサおよびセンサ装置に起こる問題（例えば、起動初期化時間が遅い）を避けるため、電極アレイを可撓性の集合体に接続する。更に、可撓性の集合体を含む本発明の実施の形態は、水和不足、気泡形成、液体の滞留、生物付着、患者の免疫応答などから生じる問題を解決するため、本件に開示されているある種の補完的要素と組み合わせることができる（例えば、分散させた電極配置、複数の電極センサ、複数の埋め込み部位を持つ複数のセンサ装置、電圧パルス法など）。

【0038】

典型的な電極アレイは、複数の作用電極と対電極と参照電極とを含んでいる。必要に応じて、複数の作用、対、および参照電極は1つのユニットとしてグループ化され、ユニットの繰り返しパターンとして導電層上に位置的に分散している。あるいは、複数の作用、対、および参照電極はグループ化され、ユニットの非繰り返しパターンとして導電層上に位置的に分散している。本発明の一部の実施の形態では、細長いベース層を、*in vivo*に埋め込んだ際にセンサをねじ曲げられるような材料で作成し、また、電極を、*in vivo*に埋め込んだ際にセンサ装置をねじ曲げても、作用電極の少なくとも1つに*in vivo*の液体が接触し易い形状にグループ化する。いくつかの実施の形態では、1つ以上の電極を備えたセンサの一部が*in vivo*環境から出て*ex vivo*環境に曝されても、センサが最適機能を保ち続けられるような形状に電極をグループ化する。

【0039】

水和し易いよう設計された分散した電極配置を持つセンサの実施の形態では、第1電極が細長いベース層の一方の端の部位にあり、第2電極が細長いベース層の反対の端の部位にあり、第3電極が細長いベース層の第1電極と第2電極の間の部位にあるような配置で、作用電極と対電極と参照電極を導電層上に位置的に分散させる。必要に応じて、作用電極が細長いベース層の一方の端の部位にあり、対電極が細長いベース層の反対の端の部位にあり、参照電極が細長いベース層の作用電極と対電極の間の部位にあるような配置で、作用電極と対電極と参照電極を導電層上に位置的に分散させる。本発明のいくつかの実施の形態では、埋め込んだセンサの近位端（即ち、皮膚表面の最も近く）に参照電極がある。別の実施の形態では、埋め込んだセンサの遠位端に参照電極がある。

【0040】

典型的に、センサ内の電極は長方形、即ち、長辺と短辺とを備えている（角の丸い長方形を含む）。本発明のいくつかの実施の形態では、分散した電極パターン中の少なくとも1つの電極の長辺が、分散した電極パターン中の少なくとも1つの他の電極（更に、必要に応じて、分散した電極パターン中の全ての電極）の長辺に平行となるよう電極が配置されている。その内容を本件に引用して援用する、米国特許出願整理番号第12/184,046号の図6Bおよび図6Cに示すように、このような配置を持つセンサの実施の形態が、このようなパターンに電極が配置されていないセンサよりも良好な起動性を示すことが観察された。本発明の一部の実施の形態において、参照電極の辺の端または中央を、作用または対電極の辺の端または中央と並べる。典型的に、この実施の形態において、この

10

20

30

40

50

辺は長方形電極の長辺である。本発明のいくつかの実施の形態において、参照電極の辺の端または中央は、作用または対電極の辺の端または中央と約25または50%ずれている。本発明のいくつかの実施の形態では、液体試料と接した際にセンサの水和が良くなるよう、液体の流れを妨げない側壁構造となる（あるいは、側壁がない）ように、センサ内に参照電極が形成されている。本発明のこれに関連する実施の形態として、本発明の様々なセンサの実施の形態の水和および/または初期化を促進するための、分散型電極配置の使用法が挙げられる。

#### 【0041】

本発明の実施の形態において、第1電極アレイ、第2電極アレイ、第3電極アレイ、または第4電極アレイ中の1つ以上の電極は、例えば、妨害除去層、分析物検出層、タンパク質層、分析物検出層またはタンパク質層の上に配置した分析物調節層、分析物調節層と分析物検出層またはタンパク質層との間に配置した接着促進層の、1つ以上を含む複数の層状材料で一般に被覆されており、分析物調節層は、分析物調節層を通して拡散する分析物の拡散を調節する組成物を含んでいる。このような多層型構造の非制限的な実施の形態の例を、例えば、図2A～図2Cに示す。本センサのこのような層は、多種多様の材料から形成することができる。必要に応じて、例えば、妨害除去層は、架橋した第一級アミノポリマまたは架橋したメタクリレートポリマを含んでいる。本発明の一部の実施の形態において、架橋メタクリレートポリマは、100キロドルトンと1000キロドルトンの間の平均分子量を持つポリ(メタクリル酸2-ヒドロキシエチル)ポリマを含んでいる。本発明の一部の実施の形態において、妨害除去膜(I RM)は、妨害化合物に対して特異な応答をする特徴があり、例えば、ある種のI RMを備えたセンサは、20mg/dlのアセトアミノフェンに対する応答が50%である（あるいは、応答が50%より大きい、または小さい）。

#### 【0042】

本発明の実施の形態において、分析物調節層は、1:1と1:20の間の質量比で混合した、線状ポリウレタン/ポリ尿素ポリマと分枝アクリレートポリマとの混合物を含んでも良い。ある例示的な実施の形態において、分析物調節層は、ジイソシアナートと、親水性ジオールまたは親水性ジアミンを含む親水性ポリマと、末端にアミノ、ヒドロキシル、またはカルボン酸官能基を持つシロキサンとを含む混合物から生成したポリウレタン/ポリ尿素ポリマを、アクリル酸ブチル、プロピル、エチル、またはメチルと、アミノアクリレートと、シロキサンアクリレートと、ポリ(エチレンオキシド)アクリレートとを含む混合物から生成した分枝アクリレートポリマと、1:1から1:2(例えば、1:1.5)の比で混合したものを含んでいる。

#### 【0043】

本発明の一部の実施の形態において、本センサはグルコースオキシダーゼを利用したグルコースセンサであり、分析物調節層は、線状ポリウレタン/ポリ尿素ポリマを分枝アクリレートポリマと1:1から1:2の比で混合したものを含む、グルコース制限膜(GLM)層である。これらのポリマを混合することで電極へのグルコースの拡散を調節することができ、これは場合によっては好都合である。例えば、純粋な分枝アクリレートポリマを用いると、線状ポリウレタン/ポリ尿素ポリマに比べて分枝アクリレートポリマの浸透性が非常に大きいため、電極にグルコースが飽和してしまう。in-vivo試験で過剰にグルコースを電極に拡散させると、低い酸素濃度によってセンサが制限されるためセンサ信号が不安定になる。線状ポリウレタン/ポリ尿素ポリマを分枝アクリレートポリマと混合すると、グルコース飽和(共反応物の酸素に比べて)の発生を防ぎつつ、より高信号のセンサを作ることができる。高信号センサは信号対雑音比が大きく、病院環境の患者に重要な性質である、低血糖領域でのセンサ精度が向上するという利点がある。このような場合、本発明の一部の実施の形態は、異なるグルコース制限膜(例えば、異なるポリマ比を持つ組成物)で被覆したセンサアレイを含んでいる。

#### 【0044】

本発明のいくつかの実施の形態において、1つ以上のアレイ中の電極は、同等の(また

10

20

30

40

50

は同一の)構造および/または材料特性を持つように作られていて、同等の(または同一の)検知機能を備えている。本発明の別の実施の形態において、1つ以上のアレイ中の電極は、異なる構造および/または材料特性を持つように作られていて、異なる検知機能を備えている。例えば、本発明のいくつかの実施の形態において、第1電極アレイおよび第3電極アレイ中の電極は、第1群の材料特性を備えた材料(例えば、グルコース制限膜)を含み、および/または、第1群の層状材料で被覆されており、第2電極アレイおよび第4電極アレイ中の電極は、第2群の材料特性を持つ材料を含み、および/または、第2群の層状材料で被覆されている。例えば、本発明のこのような実施の形態のひとつでは、異なるセンサアレイの電極の製造に用いられる白金を、異なるアレイに対して異なる条件下でめっきする(例えば、第1電極アレイは、第1群のめっき条件下で白金をめっきした電極を含み、第2電極アレイは、第2群のめっき条件下で白金をめっきした電極を含む)。更に、本発明の一部の例示的な実施の形態では、作用電極の電気活性表面の大きさが異なっている。例えば、本発明の一部の実施の形態では、第1および第3電極アレイ中の作用電極の大きさは、第2および第4電極アレイ中の作用電極よりも、少なくとも1.5、2、または2.5倍大きい。

10

**【0045】**

本発明の一部の実施の形態において、電流測定分析物センサ装置は、電極アレイから受信した信号を記録、分析、および/または、特性値化するように設計された、1つ以上の要素を含んでいる。例えば、本発明の一部の実施の形態は、プロセッサと、命令を含んでいるコンピュータ可読プログラムコードとを含み、この命令を実行すると、プロセッサは、第1、第2、第3、および第4電極アレイのそれぞれから得られた信号データを、1つ以上の信頼性パラメータと比較することにより、このデータを評価し、第1、第2、第3、および第4電極アレイのそれぞれから得られた信号データを、この評価に従ってランク付けした後、第1、第2、第3、および第4電極アレイのそれぞれからのランク付け信号データを用いて分析物濃度を算出する。本発明の実施の形態は更に、典型的に、分析物センサ装置に通常用いられる多くの追加コンポーネント、例えば、装置の様々な電気的要素に接続してこれを作動させる電線管、信号情報の表示に適したモニタ、電極アレイへの接続に適した電源などを含んでいる。

20

**【0046】**

本発明の一部の実施の形態は、*in vivo*の、例えば、糖尿病患者体内のグルコースの検出に特に適している。本発明のいくつかの実施の形態では、例えば、埋め込んだ部位の組織性状など、センサ性能に影響する因子の評価および考慮に使用する比較信号を得るため、また、グルコース検出に用いる各電極アレイの性能評価に使用する比較信号を得るため(例えば、個々の電極アレイと、センサ全体の信頼性を試験および特性値化する方法として)、同一の検知能力を持つように電極アレイを作成しても良い。あるいは、異なる検知能力を持つように電極アレイを作成しても良い。例えば、本発明のいくつかの実施の形態において、少なくとも1つの電極アレイは、主に40~100mg/dlの濃度範囲でグルコースを検知するように設計された材料で構成されており、少なくとも1つの電極アレイは、主に70~400mg/dlの濃度範囲でグルコースを検知するように設計された材料で構成されている。同様に、本発明のいくつかの実施の形態において、少なくとも1つの電極アレイは、グルコースの存在によって生じる信号を主に検知するように設計された材料で構成されており、少なくとも1つの電極アレイは、バックグラウンドノイズから生じる信号および/または妨害化合物から生じる信号を主に検知するように設計された材料で構成されている。同様に、本発明のいくつかの実施の形態では、複数の分析物を検知する。いくつかの実施の形態において、少なくとも1つの電極アレイは、第1の分析物、例えば、グルコースの存在によって生じる信号を主に検知するように設計された材料で構成されており、少なくとも1つの電極アレイは、第2の分析物、例えば、乳酸塩から生じる信号を主に検知するように設計された材料で構成されている。

30

40

**【0047】**

本発明の実施の形態は、センサ装置に見られるある種の一般的な現象に対処するよう設

50

計されている。例えば、本発明のいくつかの実施の形態において、プロセッサは、電流測定分析物センサ装置の経時的な信号ドリフトの証拠を得るため、個々の電極アレイのそれぞれから得られたデータを評価する。本発明のいくつかの実施の形態において、プロセッサは、電流測定分析物センサ装置の初期化状態に関する情報を得るため、データ（例えば、装置に印加した複数の振幅のパルスから生じたデータ）を評価する。このような場合、本発明の実施の形態は、ある *in vivo* 環境中の分析物（例えば、糖尿病患者体内のグルコース）の濃度を求めるよう設計された方法、および/または、ある *in vivo* 環境中の妨害化合物（例えば、アセトアミノフェン、アスコルビン酸など）の存在または濃度を求めるよう設計された方法、および/または、センサ信号のドリフトを観測する（例えば、センサの *in vivo* での寿命の間、センサ信号のドリフトによる上昇または下降を観察するため）方法、および/または、センサの起動と初期化に関する情報を得る（例えば、センサが、糖尿病患者の血中グルコース濃度に関する情報を発信および/または特性値化する準備ができているかを確認する）ための方法における、本件に開示の分析物センサ装置の使用を含んでいる。

10

**【0048】**

上で論じたセンサ構造に加え、本発明の実施の形態は、グルコースセンサの信号信頼性を解析するための方法、装置、機器、および/または物品などでのこの特定のセンサ構造の使用に関する。このような場合、例えば、患者のグルコース濃度を調節するよう、および/または、連続的に（例えば、繰り返して、一定の間隔で、少なくともほぼ連続的に、など）作動するように設計された装置などのグルコース監視装置は、信頼性のために評価されるグルコースセンサ信号を含んでいる。より詳細には（但し、例示のためだけである）、グルコースセンサ信号の信頼性評価には、信号の応答性の明らかな変化を検出するためのグルコースセンサ信号の安定性評価が含まれる。

20

**【0049】**

本発明の実施の形態は、*in vivo* の分析物（例えば、糖尿病患者体内のグルコース濃度）の検出法における、開示のセンサ構造および/またはセンサアルゴリズムの使用を更を含んでいる。典型的に、この方法は、分析物の存在下において第1、第2、第3、および第4電極アレイから生じた信号データを観測する工程と、次に、この観測信号データを用いて分析物濃度を算出する工程とを含んでいる。このような方法は、例えば、第1、第2、第3、および第4電極アレイのそれぞれからの信号データを比較し、第1、第2、第3、および第4電極アレイのそれぞれから得られた信号が所定の値の範囲内に入るかどうかを観測する工程、および/または、第1、第2、第3、および第4電極アレイのそれぞれからのセンサ信号データ中の傾向を測定する工程、および/または、第1、第2、第3、および第4電極アレイのそれぞれにおける非特異的信号ノイズの量を測定する工程、を含むことができる。典型的にこれらの方法では、異なるアレイから得られた信号データの比較を用いて、糖尿病患者の血中グルコース濃度の上昇または血中グルコース濃度の下降を示す信号、および/または、センサの水和不足を示す信号、および/または、センサ信号のドリフトを示す信号、および/または、分析物に対するセンサ感度の損失（例えば、センサコンポーネントの劣化により）を示す信号である、アレイからの信号を識別する。一部の実施の形態において、本方法には、第1、第2、第3、および第4電極アレイのそれぞれから得られた信号データに重みをかけた値を代入する工程と、加重した信号値を用い、様々な加重信号値を融合させて分析物濃度を算出する工程が含まれる。本発明の別の実施の形態には、プロセッサを用いて、第1、第2、第3、および第4電極アレイのそれぞれからの信号データを評価し、第1、第2、第3、および第4電極アレイの1つ以上から得られた信号の信頼性を示す信頼度指数を発生する工程が含まれる。

30

40

**【0050】**

本発明の実施の形態において、第1電極アレイ、第2電極アレイ、第3電極アレイ、および第4電極アレイ中の1つ以上の電極は、複数の層状材料で被覆されている。複数の層状材料は、妨害除去層、分析物検出層、タンパク質層、接着促進層、分析物調節層を含み、分析物調節層は、分析物調節層を通して拡散する分析物の拡散を調節する組成物を含ん

50

でいる。

【0051】

本発明の装置は一般に、本件に開示の構造を、このような構造での使用に適した方法／アルゴリズムと組み合わせて用いて、従来のセンサ設計よりも高い信頼性を持つセンサを提示する。1つ以上の実施の形態の例において、検出法には、患者の血中グルコース濃度に応答した少なくとも1つのセンサ信号の一連のサンプルを得る工程と、一連のサンプルに少なくとも部分的に基づいて、経時的な患者の血中グルコース濃度に対する少なくとも1つのセンサ信号の応答性の変化の潜在的傾向を評価する、少なくとも1つの指標を求め工程と、潜在的傾向を評価する少なくとも1つの指標に少なくとも部分的に基づいて、患者の血中グルコース濃度に応答した少なくとも1つのセンサ信号の信頼性を評価する工程が含まれる。

10

【0052】

本発明のいくつかの実施の形態において、検出法には、潜在的傾向を評価する少なくとも1つの指標と少なくとも1つの所定の閾値との比較に応じて警告信号を発生する工程が含まれる。少なくとも1つの実施例において、評価工程には、潜在的傾向を評価する少なくとも1つの指標を少なくとも第1の所定の閾値および第2の所定の閾値と比較する工程が含まれる。少なくとも1つの別の実施例において、評価工程には、少なくとも1つのセンサ信号の信頼性が、潜在的傾向を評価する少なくとも1つの指標と第1の所定の閾値との比較に応じた、第1の状態にあることを評価する工程と、少なくとも1つのセンサ信号の信頼性が、潜在的傾向を評価する少なくとも1つの指標と第1の所定の閾値および第2の所定の閾値との比較に応じた、第2の状態にあることを評価する工程と、少なくとも1つのセンサ信号の信頼性が、潜在的傾向を評価する少なくとも1つの指標と第2の所定の閾値との比較に応じた、第3の状態にあることを評価する工程が更に含まれる。少なくとも1つの別の実施例において、評価工程には、潜在的傾向を評価する少なくとも1つの指標、第1の所定の閾値、および第2の所定の閾値に少なくとも部分的に基づき、患者の経時的な血中グルコース濃度からの少なくとも1つのセンサ信号によって、逸脱の程度を示す少なくとも1つの値を確定する工程が更に含まれる。

20

【0053】

本発明の別の実施の形態において、検出法には、1つ以上の皮下グルコースセンサから少なくとも1つのセンサ信号を得る工程が含まれる。このとき潜在的傾向を評価する少なくとも1つの指標は、1つ以上の皮下グルコースセンサから得られた少なくとも1つのセンサ信号の明白な信頼性を反映している。少なくとも1つの実施例において、この方法には、少なくとも1つのセンサ信号の評価された信頼性に少なくとも部分的に応じて、患者に対するインスリン注入治療を変更する工程が更に含まれる。

30

【0054】

少なくとも1つの実施例において、決定には、少なくとも1つのセンサ信号の一連のサンプルから少なくとも部分的に導き出した直線回帰の勾配を用いて、潜在的傾向を評価する少なくとも1つの指標を生成する工程が更に含まれる。少なくとも1つの別の実施例において、この方法には、少なくとも1つのセンサ信号の一連のサンプルを変換して単調曲線を導き出す工程が含まれ、算出には、単調曲線から少なくとも部分的に導いた直線回帰を用いて、直線回帰の勾配を計算する工程が含まれる。

40

【0055】

少なくとも1つの実施例において、決定には、少なくとも1つの経験的 (empirical) モード分解および1つ以上のスプライン関数を用いて、一連のサンプルによって代表される少なくとも1つのセンサ信号を分解し、少なくとも1つのセンサ信号から相対的に周波数の高い成分を除去する工程が含まれる。少なくとも1つの実施例において、決定には、少なくとも1つの離散ウェーブレット変換を用いて、一連のサンプルに代表される少なくとも1つのセンサ信号を分解し、少なくとも1つの離散ウェーブレット変換から得られた1つ以上の近似係数から平滑化した信号を復元する工程が含まれる。少なくとも1つの実施例において、決定には、以前のサンプルおよび成長期間 (growth term) における傾向

50

推定に少なくとも部分的に基づいて、少なくとも1つのセンサ信号の一連のサンプルから成る複数のサンプルでの傾向推定を繰り返し更新する工程が含まれる。

【0056】

1つ以上の実施の形態の例において、機器には、患者の血中グルコース濃度に応答した少なくとも1つのセンサ信号の一連のサンプルを得るためのコントローラが含まれ、このコントローラには、一連のサンプルに少なくとも部分的に基づいて、経時的な患者の血中グルコース濃度に対する少なくとも1つのセンサ信号の応答性の変化の潜在的傾向を評価する、少なくとも1つの指標を求め、潜在的傾向を評価する少なくとも1つの指標に少なくとも部分的に基づいて、患者の血中グルコース濃度に応答した少なくとも1つのセンサ信号の信頼性を評価する、1つ以上のプロセッサが含まれる。少なくとも1つの実施例において、コントローラの1つ以上のプロセッサは、更に、潜在的傾向を評価する少なくとも1つの指標と少なくとも1つの所定の閾値との比較に応じて警戒信号を発生する。

10

【0057】

少なくとも1つの実施例において、コントローラは、潜在的傾向を評価する少なくとも1つの指標を少なくとも第1の所定の閾値および第2の所定の閾値と比較することで、評価を行うことができる。少なくとも1つの別の実施例において、コントローラは、少なくとも1つのセンサ信号の信頼性が、潜在的傾向を評価する少なくとも1つの指標と第1の所定の閾値との比較に応じた、第1の状態にあることを評価し、少なくとも1つのセンサ信号の信頼性が、潜在的傾向を評価する少なくとも1つの指標と第1の所定の閾値および第2の所定の閾値との比較に応じた、第2の状態にあることを評価し、少なくとも1つの

20

【0058】

少なくとも1つの実施例において、コントローラの1つ以上のプロセッサは、更に、1つ以上の皮下グルコースセンサから少なくとも1つのセンサ信号を得るために用いられ、潜在的傾向を評価する少なくとも1つの指標は、1つ以上の皮下グルコースセンサから得られた少なくとも1つのセンサ信号の明白な信頼性を反映している。少なくとも1つの実施例において、コントローラの1つ以上のプロセッサは、更に、少なくとも1つのセンサ信号の評価された信頼性に少なくとも部分的に応じて、患者に対するインスリン注入治療を変更する。

30

【0059】

少なくとも1つの実施例において、コントローラは、少なくとも1つのセンサ信号の一連のサンプルから少なくとも部分的に導き出した直線回帰の勾配を用いて、潜在的傾向を評価する少なくとも1つの指標を生成することで、決定を行うことができる。少なくとも1つの実施例において、コントローラの1つ以上のプロセッサは、更に、少なくとも1つのセンサ信号の一連のサンプルを変換して単調曲線を導き出すために用いられ、コントローラは、単調曲線から少なくとも部分的に導いた直線回帰を用いて、直線回帰の勾配を計算することで、潜在的傾向を評価する少なくとも1つの指標を発生することができる。

40

【0060】

少なくとも1つの実施例において、コントローラは、少なくとも1つの経験的モード分解および1つ以上のスプライン関数を用いて、一連のサンプルによって代表される少なくとも1つのセンサ信号を分解し、少なくとも1つのセンサ信号から相対的に周波数の高い成分を除去することで、決定を行うことができる。少なくとも1つの実施例において、コントローラは、少なくとも1つの離散ウェーブレット変換を用いて、一連のサンプルに代表される少なくとも1つのセンサ信号を分解し、少なくとも1つの離散ウェーブレット変換から得られた1つ以上の近似係数から平滑化した信号を復元することで、決定を行うこ

50

とができる。少なくとも1つの実施例において、コントローラは、以前のサンプルおよび成長期間における傾向推定に少なくとも部分的に基づいて、少なくとも1つのセンサ信号の一連のサンプルから成る複数のサンプルでの傾向推定を繰り返し更新することで、決定を行うことができる。

【0061】

1つ以上の実施の形態の例において、装置には、患者の血中グルコース濃度に応答した少なくとも1つのセンサ信号の一連のサンプルを得るための手段と、一連のサンプルに少なくとも部分的に基づいて、経時的な患者の血中グルコース濃度に対する少なくとも1つのセンサ信号の応答性の変化の潜在的傾向を評価する、少なくとも1つの指標を求めるための手段と、潜在的傾向を評価する少なくとも1つの指標に少なくとも部分的に基づいて、患者の血中グルコース濃度に応答した少なくとも1つのセンサ信号の信頼性を評価するための手段とが含まれる。

10

【0062】

1つ以上の実施の形態の例において、物品には、1つ以上のプロセッサで実行可能な命令をその中に保存した、少なくとも1つの記憶媒体が含まれており、この命令を1つ以上のプロセッサで実行すると、患者の血中グルコース濃度に応答した少なくとも1つのセンサ信号の一連のサンプルが得られ、一連のサンプルに少なくとも部分的に基づいて、経時的な患者の血中グルコース濃度に対する少なくとも1つのセンサ信号の応答性の変化の潜在的傾向を評価する、少なくとも1つの指標が求められ、潜在的傾向を評価する少なくとも1つの指標に少なくとも部分的に基づいて、患者の血中グルコース濃度に応答した少なくとも1つのセンサ信号の信頼性が評価される。

20

【0063】

その他の実施の形態の例は、文中に記載され、および/または、添付図に図解されている。更に、特定の実施の形態の例は、機械可読な命令をその中に保存した記憶媒体を含む物品に関するものであって、この命令は、専用の計算デバイスおよび/またはプロセッサで実行すると、専用計算デバイス/プロセッサが、1つ以上の特定の実行手順(implementations)に従って、記載されている方法の少なくとも一部を実行できるよう指示するものである。他の具体的な実施の形態の例において、センサは、測定された体内の血中グルコース濃度に応じた1つ以上の信号を発生するようになっており、一方、専用計算デバイスおよび/またはプロセッサは、センサから生じた1つ以上の信号に基づき、1つ以上の特定の実行手順に従って、記載されている方法の少なくとも一部を実行するようになっている。

30

【0064】

本件に開示されている発明の実施の形態は、例えば、当技術で知られている多くのコンピュータ装置(例えば、薬剤注入ポンプの付いたもの)を用いて実行可能である。図7に、本発明の要素の実行に使用できる、ユーザコンピュータ102、サーバー112、122、142、データベース114、124、144を含む、汎用コンピュータ装置202の例を示す。コンピュータ202は一般に、汎用ハードウェアプロセッサ204Aおよび/または専用ハードウェアプロセッサ204B(以後、代わりにプロセッサ204と総称する)と、ランダムアクセスメモリ(RAM)などのメモリ206とを含んでいる。コンピュータ202には他のデバイス、例えば、キーボード214、マウスデバイス216、プリンタ228などの入出力(I/O)装置を接続しても良い。

40

【0065】

ある実施の形態において、コンピュータ202は、オペレーティングシステム208の制御下、コンピュータプログラム210の定めた命令を実行する、汎用プロセッサ204Aにより作動する。コンピュータプログラム210および/またはオペレーティングシステム208はメモリ206内に納められており、ユーザー132および/または他のデバイスとの仲立ちをして、入力およびコマンドを受け、その入力およびコマンドと、コンピュータプログラム210およびオペレーティングシステム208の定めた命令とに基づいて、出力および結果を提示する。出力/結果は、ディスプレイ222上に表示され、ある

50

いは、表示のため、または更に処理または行動するため別のデバイスに送られる。ある実施の形態において、ディスプレイ 222 は、個別にアドレス可能な複数の液晶を備えた液晶ディスプレイ (LCD) を含んでいる。コンピュータプログラム 210 および / またはオペレーティングシステム 208 の命令の適用から入力およびコマンドまで、プロセッサ 204 が発生させたデータまたは情報に回答して、ディスプレイ 222 のそれぞれの液晶が不透明または半透明状態に変化し、ディスプレイ上に画像の一部を形成する。画像は、グラフィカル・ユーザー・インターフェース (GUI) モジュール 218A を経て提示しても良い。GUI モジュール 218A は別個のモジュールとして描かれているが、GUI 機能を実行する命令は、オペレーティングシステム 208、コンピュータプログラム 210 中に常駐または分散していても良く、あるいは、専用メモリおよびプロセッサで実行しても良い。

10

**【0066】**

コンピュータプログラム 110 の命令に従ってコンピュータ 202 で行われる作業の一部または全てを、専用プロセッサ 204B 内で実行しても良い。この実施の形態では、コンピュータプログラム 210 の命令の一部または全てを、専用プロセッサ 204B またはメモリ 206 内の、読み取り専用メモリ (ROM)、プログラマブル ROM (PROM)、またはフラッシュメモリ内に納められたファームウェア命令によって実行する。更に、本発明を実行するための作業の一部または全てを行うよう回路を設計することで、専用プロセッサ 204B をハードウェアに組み込んでも良い。更に専用プロセッサ 204B は、機能の一部を行うための専用回路と、より一般的な機能 (コンピュータプログラム命令への応答など) を行うための別の回路とを含む、ハイブリッドプロセッサであっても良い。ある実施の形態において、専用プロセッサは、特定用途向け集積回路 (ASIC) である。

20

**【0067】**

コンピュータ 202 は更に、COBOL、C++、FORTRAN などのプログラミング言語や他の言語で書かれたアプリケーションプログラム 210 を、プロセッサ 204 に可読のコードに翻訳することのできるコンパイラ 212 を備えていても良い。完了後、アプリケーションまたはコンピュータプログラム 210 は、I/O デバイスから受け、コンピュータ 202 のメモリ 206 に保存したデータに、コンパイラ 212 を用いて発生させた関係と論理を用いてアクセスし、またこれを実行する。コンピュータ 202 は更に、必要に応じて、モデム、衛星リンク、イーサネット (登録商標) カード、あるいは、別のコンピュータから入力を受け取り、出力を送り出すための別のデバイスなどの外部コミュニケーションデバイスを含んでいる。

30

**【0068】**

ある実施の形態において、オペレーティングシステム 208、コンピュータプログラム 210、およびコンパイラ 212 を動かす命令は、コンピュータ可読媒体、例えば、データ記憶装置 220 内に明白に具体化されている。データ記憶装置には、ジップドライブ、フロッピー (登録商標) ディスクドライブ 224、ハードドライブ、CD-ROM ドライブ、テープドライブなどの 1 つ以上の固定式または着脱式データ記憶装置を含むことができる。更に、オペレーティングシステム 208 とコンピュータプログラム 210 はコンピュータプログラム命令から成り、この命令がコンピュータ 202 によってアクセス、読み込み、および実行されると、コンピュータ 202 は、本発明の実行および / または使用に必要なステップを行い、あるいは、命令プログラムをメモリに読み込んで、専用データ構造を作り、本件に記載の方法のステップを実行する特別にプログラムされたコンピュータとしてこのコンピュータを稼働させる。コンピュータプログラム 210 および / または操作命令は、メモリ 206 および / またはデータ通信装置 230 内にも明白に具体化されており、これにより、本発明に従ってコンピュータプログラム生成物または製造品を作る。このように文中で用いられている用語 “製造品”、“プログラム記憶装置”、“コンピュータプログラム生成物” は、どのようなコンピュータ可読デバイスまたは媒体からもアクセス可能なコンピュータプログラムを含むものである。

40

50

## 【 0 0 6 9 】

無論、当業者ならば、上記のコンポーネントのどのように組み合わせ、あるいは、いくつもの様々なコンポーネント、周辺機器、その他のデバイスを、コンピュータ 2 0 2 と共に使用できることに気づくだろう。文中では用語“ユーザコンピュータ”が用いられているが、ユーザコンピュータ 1 0 2 に、薬剤注入ポンプ、分析物検出装置、携帯電話、ノートブックコンピュータ、ポケットコンピュータなどの携帯機器、あるいは、適当な処理、通信、入出力機能を持つ他のどのようなデバイスも含まれることは当然である。

## 【 0 0 7 0 】

[ 本発明の実施の形態に見られる典型的なセンサ層 ]

前述のように、本発明の電極アレイ内の 1 つ以上の電極（例えば、作用電極）は、これらの電極アレイの材料特性を調節する様々な組成物の層で覆われている。図 2 A に、センサ電極（例えば、作用電極）を覆う複数の層を示している、本発明の要素のひとつの実施の形態 1 0 0 の断面図を示す。このセンサの実施の形態は、様々な導電性および非導電性の構成成分から成る、一般に層の形をした複数のコンポーネントから成り、これらの層は、技術的に許容されている方法、および/または、本件に開示されている発明の特定の方法に従って、互いに重ねられたものである。例えば、図 2 A に示すセンサ構造ならば特徴が分かり易いため、ここではセンサのコンポーネントを典型的に層として示す。しかし当業者ならば、本発明の一部の実施の形態において、複数の構成成分が異成分から成る 1 つ以上の層を形成するよう、センサの構成要素を組み合わせることは理解されよう。このような場合、当業者は、層状構成要素の順序を本発明の様々な実施の形態の中で変えられることを理解している。

## 【 0 0 7 1 】

図 2 A に示す実施の形態には、センサ 1 0 0 を支えるためのベース層 1 0 2 が含まれている。ベース層 1 0 2 は、自立式の、または当技術で既知の別の材料で更に支持されている、金属および/またはセラミックおよび/またはポリマ基材などの材料から作ることができる。本発明の実施の形態には、ベース層 1 0 2 上に配置した、および/または、ベース層 1 0 2 に結合した導電層 1 0 4 が含まれる。典型的に導電層 1 0 4 は 1 つ以上の電極を含んでいる。動作するセンサ 1 0 0 は典型的に、作用電極、対電極、参照電極などの複数の電極を含んでいる。別の実施の形態は更に、複数の作用および/または対および/または参照電極、および/または、多機能の、例えば、参照電極と対電極の両方として機能する 1 つ以上の電極を含んでいる。

## 【 0 0 7 2 】

後で詳細に論じるように、ベース層 1 0 2 および/または導電層 1 0 4 は、多くの既知の手法と材料を用いて作ることができる。本発明の一部の実施の形態では、配置した導電層 1 0 4 を所望のパターンの導電性径路にエッチングしてセンサの電気回路を作る。センサ 1 0 0 の典型的な電気回路は、近位端に接触パッドとなっている部位と、遠位端にセンサ電極となっている部位とを備えた、2 つ以上の隣接する導電性径路を含んでいる。ポリマ被膜などの電気絶縁性のカバー層 1 0 6 をセンサ 1 0 0 上に部分的に置いても良い。絶縁性保護カバー層 1 0 6 として使用可能なポリマ被膜としては、シリコン化合物、ポリイミド類、生体適合性ソルダーマスク、エポキシアクリレート共重合体などの（但し、これらに限定しない）毒性のない生体適合性ポリマが挙げられる。本発明のセンサでは、導電層 1 0 4 を外部環境に開いて、例えば、グルコースなどの分析物がセンサの層に浸透して検出要素で検知されるよう、カバー層 1 0 6 を貫通する 1 つ以上の曝露領域または開口部 1 0 8 を作ることができる。開口部 1 0 8 は、多くの手法、例えば、レーザアブレーション、テープマスキング、化学ミリングまたはエッチング、あるいはフォトリソグラフィ現像などで形成できる。本発明の一部の実施の形態では、製造の際、第 2 のフォトリソグラフィを保護層 1 0 6 に更に塗布し、保護層を除去する領域を作って開口部 1 0 8 を形成しても良い。露出した電極および/または接触パッドにも追加のめっき処理などの二次的加工（例えば、開口部 1 0 8 を通して）を行って、表面を整え、および/または、導電性領域を強化しても良い。

## 【0073】

図2Aに示すセンサ構造では、分析物検出層110（一般に、この層中の物質が化学反応を起こして、導電層で検知可能な信号を生じるという意味での、センサ化学物質層である）を、導電層104の1つ以上の露出した電極上に配置する。図2Bに示すセンサ構造では、妨害除去膜120を導電層104の1つ以上の露出電極上に配置し、次に、分析物検出層110をこの妨害除去膜120上に配置する。典型的に、分析物検出層110は酵素層である。最も典型的には、分析物検出層110は、酸素および/または過酸化水素を生成および/または利用することのできる酵素、例えば、酵素グルコースオキシダーゼを含んでいる。必要に応じて、分析物検出層中の酵素を、ヒト血清アルブミン、ウシ血清アルブミンなどの、第2のキャリアタンパク質と結合させる。例示的な実施の形態では、分析物検出層110中のグルコースオキシダーゼなどの酸化還元酵素がグルコースと反応して、後に電極で電流を変調する化合物である過酸化水素を生じる。この電流の変調は過酸化水素濃度に依存し、過酸化水素濃度はグルコース濃度に相関するため、この電流の変調を監視するとグルコース濃度が求められる。本発明の具体的な実施の形態において、過酸化水素は陽極である作用電極（本件では、陽極作用電極ともいう）で酸化され、過酸化水素濃度に比例した電流を生じる。過酸化水素濃度の変化によって起こるこのような電流の変調は、汎用のセンサ電流測定バイオセンサ検出器などの様々なセンサ検出装置のいずれかで、あるいは、Medtronic MiniMed製のグルコース監視デバイスなどの、当技術で公知の様々な同様のデバイスの一つで観測できる。

10

## 【0074】

本発明の実施の形態において、分析物検出層110は、導電層上に部分的に、あるいは、導電層の全領域の上に塗布できる。典型的に、分析物検出層110は、アノードまたはカソードとすることのできる作用電極上に配置する。必要に応じて、分析物検出層110を対および/または参照電極上にも配置する。分析物検出層110の厚さは約1000ミクロン（ $\mu\text{m}$ ）までにもできるが、一般に分析物検出層は、当技術で以前示されたセンサに見られる層と比べて相対的に薄く、例えば、典型的に、厚さは、1、0.5、0.25、または0.1 $\mu\text{m}$ より小さい。後に詳細に論じるように、薄い分析物検出層110を生成するためのいくつかの方法としては、基材（例えば、白金黒電極の反応表面）に層を刷毛塗りする方法や、スピコート法、浸漬および乾燥法、低剪断スプレー法、インクジェット印刷法、シルクスクリーン法などが挙げられる。

20

30

## 【0075】

典型的に、分析物検出層110に隣接して、1つ以上の追加の層を被覆および/または配置する。必要に応じて、1つ以上の追加の層には、分析物検出層110上に配置したタンパク質層116が含まれる。典型的に、タンパク質層116は、ヒト血清アルブミン、ウシ血清アルブミンなどのタンパク質を含んでいる。典型的に、タンパク質層116は、ヒト血清アルブミンを含んでいる。本発明のいくつかの実施の形態において、追加層には、分析物検出層110上に配置して分析物検出層110に到達する分析物を制御する、分析物調節層112が含まれる。例えば、分析物調節膜層112には、分析物検出層中にあるグルコースオキシダーゼなどの酵素に接触するグルコースの量を調節する、グルコース制限膜が含まれる。このようなグルコース制限膜は、この目的に適していることが知られている多種多様の材料、例えば、ポリジメチルシロキサンなどのシリコン化合物、ポリウレタン類、ポリ尿素、酢酸セルロース、NAFION、ポリエステルスルホン酸類（例えば、Kodak AQ）、ヒドロゲル類、または当業者に既知の他の適当な親水性の膜から作ることができる。本発明の一部の実施の形態において、グルコース制限膜は、例えば、その内容を本件に引用して援用する、米国特許出願整理番号第12/643,790号に開示されているような、線状ポリウレタン/ポリ尿素ポリマと分枝アクリラートポリマとの混合物を含んでいる。

40

## 【0076】

本発明の典型的な実施の形態において、図2に示すように、分析物調節層112と分析物検出層110の間に、これらの層の接触および/または接着を良くするため接着促進剤

50

層 1 1 4 を配置する。本発明の具体的な実施の形態では、図 2 に示すように、分析物調節層 1 1 2 とタンパク質層 1 1 6 の間に、これらの層の接触および/または接着を良くするため接着促進剤層 1 1 4 を配置する。接着促進剤層 1 1 4 は、このような層の間の結合性を高めることが当技術で知られている多種多様の材料のいずれから作っても良い。典型的に、接着促進剤層 1 1 4 は、シラン化合物を含んでいる。別の実施の形態では、分析物検出層 1 1 0 中のタンパク質または類似の分子を十分に架橋させ、または別の方法で処理して、接着促進剤層 1 1 4 なしに、分析物調節膜層 1 1 2 を分析物検出層 1 1 0 に直接接するよう配置することができる。

【 0 0 7 7 】

本件に開示されているセンサの製造に用いられる典型的な要素の実施の形態について以下で論じる。

【 0 0 7 8 】

[ 本発明の実施の形態で使用する、典型的な分析物センサ構成要素 ]

本発明のセンサの実施の形態で用いられる、典型的な要素/構成要素の例を以下に開示する。これらの要素は個別の単位(例えば、層)として示すことができるが、当業者ならば、センサを、以下で論じる要素/構成要素の材料特性および/または機能の一部または全てを組み合わせ持つ要素(例えば、支持ベース構成要素および/または導電性構成要素および/または分析物検出構成要素のマトリックスとして働き、更にセンサ中の電極としても機能する要素)を含むよう設計できることを理解している。当業者ならば、この薄膜分析物センサが、後に論じる多くのセンサ装置での使用に適応できることを理解している。

【 0 0 7 9 】

< ベース構成要素 >

本発明のセンサは、典型的に、ベース構成要素(例えば、図 2 A の要素 1 0 2 参照)を含む。用語“ベース構成要素”は、技術的に容認されている用語に従って文中で使用し、典型的に、機能するセンサを構成している重ね合わされた複数の構成要素に対して支持マトリックスとなっている、装置内の構成要素を指す。ある形態では、ベース構成要素は、絶縁性(例えば、電気絶縁性および/または不透水性)材料から成る薄膜シートを含んでいる。このベース構成要素は、誘電特性、不透水性、密封性などの望ましい品質を持つ多種多様の材料から作られる。いくつかの材料として、金属および/またはセラミックおよび/またはポリマ基材などが挙げられる。

【 0 0 8 0 】

ベース構成要素は、自立式であり、または当技術で既知の別の材料で更に支持されている。図 2 A に示すセンサ構造の実施の形態のひとつでは、ベース構成要素 1 0 2 はセラミックを含んでいる。あるいは、ベース構成要素はポリイミドなどのポリマ材料を含んでいる。例示的な実施の形態において、セラミックベースは、主に  $Al_2O_3$  である(例えば、96%)組成物から成る。埋め込み型デバイスに使用するための、絶縁性ベース構成要素としてのアルミナの使用は、その内容を本件に引用して援用する、米国特許第 4,940,858 号、米国特許第 4,678,868 号、および米国特許第 6,472,122 号に開示されている。本発明のベース構成要素は、当技術で既知の他の要素、例えば、密閉バイアス(hermetical vias)(例えば、世界公開第 03/023388 号参照)を更に含むことができる。特定のセンサ設計に応じて、ベース構成要素を、比較的厚い(例えば、50、100、200、300、400、500、または  $1000\mu m$  より厚い)構成要素としても良い。あるいは、薄い構成要素とした、例えば、約  $30\mu m$  より薄い、アルミナなどの非導電性セラミックを用いても良い。

【 0 0 8 1 】

< 導電性構成要素 >

本発明の電気化学センサは、典型的に、ベース構成要素上に配置した、測定すべき分析物またはその副生物(例えば、酸素および/または過酸化水素)を測定するための少なくとも 1 つの電極を含む導電性構成要素を含む(例えば、図 2 A の要素 1 0 4 参照)。用語

10

20

30

40

50

“導電性構成要素は”、技術的に容認されている用語に従って文中で使用し、検出可能な信号を測定してこれを検出装置に伝えることのできる、電極などの導電性センサ要素を指す。その代表的な例は、分析物濃度の変化しない参照電極と比較した、分析物またはその副生物の濃度変化などの刺激への曝露に応じた電流の増減を測定できる導電性構成要素である。分析物が分析物検出構成要素 110 中に存在する組成物（例えば、酵素グルコースオキシダーゼ）と相互作用する場合には、共反応物（例えば、酸素）、またはこの相互作用の反応生成物（例えば、過酸化水素）が使用される。このような要素の具体例としては、過酸化水素や酸素などの分子の濃度が変動すると、変動する検出可能な信号を発することのできる電極が挙げられる。典型的に導電性構成要素中のこのような電極の 1 つは作用電極であり、これは耐食性金属または炭素から作ることができる。炭素作用電極はガラス状またはグラファイト状で、固体またはペーストから作ることができる。金属作用電極は、パラジウムや金などの白金族金属、または、二酸化ルテニウムなどの耐食性の金属的に導電性の酸化物から作ることができる。あるいは、電極は、銀/塩化銀電極組成物を含むものでも良い。作用電極は、ワイヤ、あるいは、例えば、被覆または印刷によって基材に塗布した導電性薄膜であっても良い。典型的に、金属または炭素導体の表面の一部だけが分析物を含む溶液と電解接触 (electrolytic contact) する。この部分は電極の作用面と呼ばれる。電極の残りの表面は、典型的に、電気絶縁性のカバー構成要素 106 によって溶液から隔てられている。この保護カバー構成要素 106 の作成に有用な材料の例としては、ポリイミド類、ポリテトラフルオロエチレン、ポリヘキサフルオロプロピレン、シリコン類（ポリシロキサン類など）などのポリマが挙げられる。

10

20

## 【0082】

作用電極の他に、本発明の分析物センサには、典型的に、参照電極、または、組み合わせた参照および対電極（擬似参照電極または対/参照電極とも呼ばれる）が含まれる。センサに対/参照電極がない場合、作用電極と同じまたは異なる材料で作られた、別個の対電極が含まれる。本発明の典型的なセンサは、1 つ以上の作用電極と、1 つ以上の対、参照、および/または、対/参照電極を備えている。本発明のセンサの実施の形態のひとつでは、2 つ、3 つ、または 4 つ以上の作用電極を備えている。センサ中のこれらの作用電極は、接続して一体化したものでも、ばらばらのままで良い。

## 【0083】

典型的に、in vivo で使用するには、血液などの哺乳動物の体液と直接接触させるため、本発明の実施の形態を哺乳動物の皮下に埋め込む。あるいは、センサを、腹腔内 (intraperitoneal space) などの哺乳動物の体内の別の部位に埋め込んでも良い。複数の作用電極を用いる場合、これらを一緒に、または体内の異なる場所に埋め込む。対、参照、および/または対/参照電極も、作用電極の近く、あるいは哺乳動物の体内の別の場所に埋め込む。本発明の実施の形態には、ナノ構造物質で構成された電極を含むセンサが含まれる。文中で用いられている“ナノ構造物質”とは、少なくとも 1 辺が 100 nm より小さくなるよう作られた物体である。例としては、単一壁ナノチューブ、二重壁ナノチューブ、多重壁ナノチューブ、ナノチューブの束、フラーレン、繭状物（コクーン：cocoon）、ナノワイヤ、ナノファイバ、玉葱状物（オニオン：onions）などが挙げられる（但し、これらに限定しない）。

30

40

## 【0084】

## &lt;妨害除去構成要素&gt;

必要に応じて、本発明の電気化学センサには、電極表面と測定される環境との間に配置した妨害除去構成要素が含まれる。特に、一部のセンサの実施の形態は、一定電位を印加した際に作用電極表面での酵素反応によって生じる過酸化水素の酸化および/または還元を利用したものである。過酸化水素の直接酸化に基づく電流測定検出には比較的高い酸化電位が必要なため、この検出スキームを採用したセンサは、アスコルビン酸、尿酸、アセトアミノフェンなどの、体液中に存在する酸化種の妨害を受ける。このような状況において、用語“妨害除去構成要素”は、技術的に許容されている用語に従って文中で使用し、検出すべき分析物によって発せられる信号の検出を妨害する、このような酸化種が発する

50

偽信号を抑制するよう機能する、センサ中の被膜または膜を指す。一部の妨害除去構成要素は、サイズ排除によって（例えば、特定の大きさの阻害種を排除することで）機能する。妨害除去構成要素の例としては、その内容を本件に引用して援用する、米国特許出願整理番号第12/572,087号に開示されている、親水性の架橋したpHEMAおよびポリリシンポリマ、更に、酢酸セルロース（ポリ（エチレングリコール）などの試剤を組み込んだ酢酸セルロースを含む）、ポリエーテルスルホン類、ポリテトラフルオロエチレン類、パーフルオロ化イオノマーNAFION、ポリフェニレンジアミン、エポキシなどの化合物の1つ以上の層または被膜が挙げられる。

#### 【0085】

##### <分析物検出構成要素>

本発明の電気化学センサには、センサの電極上に配置した分析物検出構成要素が含まれる（例えば、図2Aの要素110参照）。用語“分析物検出構成要素”は、技術的に容認されている用語に従って文中で使用し、分析物センサ装置によってその存在が検出される分析物を認識する物質、または分析物と反応する物質を含む、構成要素を指す。典型的に、分析物検出構成要素中のこの物質は、検出すべき分析物と相互作用した後に、典型的に導電性構成要素の電極で検出可能な信号を生じる。このとき、分析物検出構成要素と導電性構成要素の電極とが連動して、分析物センサに付随する装置で読み取る電気信号を発する。典型的に、分析物検出構成要素は、導電性構成要素の電極での電流変化を測定することでその濃度変化が測定できる分子（例えば、酸素および/または過酸化水素）と反応する、および/または、そのような分子を生成する、酸化還元酵素、例えば、酵素グルコースオキシダーゼを含んでいる。過酸化水素などの分子を生成する酵素は、当技術で知られている多くの方法に従って電極上に配置できる。分析物検出構成要素は、センサの様々な電極の全体または一部分に被覆可能である。このような場合、分析物検出構成要素は、電極を同程度に覆っていても良い。あるいは、分析物検出構成要素は、異なる電極を異なる程度に被覆し、例えば、対および/または参照電極の被覆表面よりも作用電極の被覆表面を大きくしても良い。

#### 【0086】

本発明のこの要素の典型的なセンサの実施の形態では、第2のタンパク質（例えば、アルブミン）と一定の比率で結合させ（例えば、グルコースオキシダーゼを安定化させる性質を概ね最適としたもの）、次に、電極表面に塗布して薄い酵素構成要素とした、酵素（例えば、グルコースオキシダーゼ）が用いられる。典型的な実施の形態において、分析物検出構成要素は、GOxとHSAとの混合物を含んでいる。GOxを含む分析物検出構成要素の典型的な実施の形態において、GOxは、検出環境（例えば、哺乳動物の体）内に存在するグルコースと反応し、図1に示す反応に従って過酸化水素を発生する。こうして発生した過酸化水素は、導電性構成要素内の作用電極で陽極的に検出される。

#### 【0087】

前述のように、酵素と第2タンパク質（例えば、アルブミン）は、典型的に処理を行って架橋マトリックスとする（例えば、タンパク質混合物に架橋剤を加えることにより）。当技術で知られているように、架橋条件を操作して、酵素の残留生物活性、その機械的および/または動作安定性などの要因を調節する。架橋手順の例は、その内容を本件に引用して援用する、米国特許出願整理番号第10/335,506号、およびPCT世界公開第03/035891号に記載されている。例えば、グルタルアルデヒド（但し、これに限定しない）などのアミン架橋剤をタンパク質混合物に加えることができる。

#### 【0088】

##### <タンパク質構成要素>

本発明の電気化学センサには、必要に応じて、分析物検出構成要素と分析物調節構成要素との間に配置したタンパク質構成要素が含まれる（例えば、図2Aの要素116参照）。用語“タンパク質構成要素”は、技術的に容認されている用語に従って文中で使用し、分析物検出構成要素および/または分析物調節構成要素との適合性によって選ばれた、キャリアタンパク質などを含む構成要素を指す。典型的な実施の形態において、タンパク質

10

20

30

40

50

構成要素は、ヒト血清アルブミンなどのアルブミンを含んでいる。HSA濃度は、約0.5 w/v% ~ 3.0 w/v%の間で変えることができる。典型的に、HSA濃度は約1 ~ 1.0 w/v%であり、最も典型的には約0.5 w/v%である。本発明の別の実施の形態では、コラーゲンまたはBSA、あるいは、このような状況で用いられる他の構造タンパク質を、HSAの代わりに、またはHSAに加えて使用することができる。この構成要素は、典型的に、技術的に容認されているプロトコルに従って、分析物検出構成要素上で架橋する。

#### 【0089】

##### < 接着促進構成要素 >

本発明の電気化学センサは、1つ以上の接着促進(A.P.)構成要素を含むことができる(例えば、図2Aの要素114参照)。用語“接着促進構成要素”は、技術的に容認されている用語に従って文中で使用し、センサ内の隣り合う構成要素間の接着を促進するその能力によって選ばれた物質を含む構成要素を指す。典型的に、接着促進構成要素は、分析物検出構成要素と分析物調節構成要素との間に配置する。典型的に、接着促進構成要素は、必要に応じたタンパク質構成要素と分析物調節構成要素との間に配置する。接着促進剤構成要素は、これらの構成要素間の結合性を高めることが当技術で知られている多種多様の材料のいずれから製造しても良く、当技術で知られている多種多様の方法のいずれで塗布しても良い。典型的に、接着促進剤構成要素は、 - アミノプロピルトリメトキシシランなどのシラン化合物を含んでいる。

#### 【0090】

シランカップリング剤、特に、化学式  $R'Si(OR)_3$  (式中、R'は、一般に、末端にアミンの付いた脂肪族基であり、Rは、低級アルキル基である)で示されるものを用いて接着性を高めることは、当技術において知られている(例えば、その内容を本件に引用して援用する、米国特許第5,212,050号参照)。例えば、 - アミノプロピルトリエトキシシランなどのシランおよびグルタルアルデヒドを段階的工程で使用し、ウシ血清アルブミン(BSA)およびグルコースオキシダーゼ(GOx)を電極表面に付着および共架橋させた、化学修飾電極が当技術において良く知られている(例えば、Yao, T. Analytica Chim. Acta 1983,148,27-33参照)。

#### 【0091】

本発明の一部の実施の形態では、接着促進構成要素に、グルコースなどの分析物が分析物調節構成要素を通して拡散するのを制限するよう働く、ポリジメチルシロキサン(PDMS)化合物などの1つ以上の化合物を更に加える。また、このような化合物は、隣接する構成要素にも加えることができる。例示的な実施の形態において、この配合物は、0.5 ~ 20%のPDMS、典型的に5 ~ 15%のPDMS、最も典型的には10%のPDMSを含んでいる。本発明の一部の実施の形態において、接着促進構成要素は、層状のセンサ装置内で架橋しており、これに対応して、分析物調節構成要素などの隣接する構成要素中に存在する部分を架橋するその能力によって選ばれた試剤を含んでいる。本発明の例示的な実施の形態において、接着促進構成要素は、分析物検出構成要素および/またはタンパク質構成要素などの隣接する構成要素中に存在するタンパク質のアミンまたはカルボキシル基、および/または、分析物調節層などの隣接層に加えられた化合物中に存在するシロキサン基を架橋するその能力によって選ばれた試剤を含んでいる。

#### 【0092】

##### < 分析物調節構成要素 >

本発明の電気化学センサには、センサ上に配置した分析物調節構成要素が含まれる(例えば、図2Aの要素112参照)。用語“分析物調節構成要素”は、技術的に容認されている用語に従って文中で使用し、グルコースなどの1つ以上の分析物がその構成要素を通して拡散するのを調節するよう機能する、センサ上の典型的に膜の形をした構成要素を指す。本発明の一部の実施の形態において、分析物調節構成要素は、グルコースなどの1つ以上の分析物がその構成要素を通して拡散するのを抑制または制限するよう機能する、分析物制限膜(例えば、グルコース制限膜)である。本発明の別の実施の形態において、分

10

20

30

40

50

析物調節構成要素は、1つ以上の分析物とその構成要素を通して拡散するのを促進するよう機能する。必要に応じて、このような分析物調節構成要素は、ある種類の分子（例えば、グルコース）がその構成要素を通して拡散するのを抑制または制限するが、同時に、別の種類の分子（例えば、 $O_2$ ）がその構成要素を通して拡散するのを妨げず、あるいは更に促進するように作成しても良い。

#### 【0093】

グルコースセンサに関して、既知の酵素電極では、血液中のグルコースと酸素、更に、アスコルビン酸や尿酸などのいくつかの妨害物が、センサの最初の膜を通して拡散する。グルコース、酸素、および妨害物が分析物検出構成要素に達すると、グルコースオキシダーゼなどの酵素の触媒作用によりグルコースが過酸化水素とグルコノラクトンに変換される。過酸化水素は分析物調節構成要素の中を戻るように拡散し、あるいは、電極へ拡散して、ここで反応して酸素とプロトンを生じ、グルコース濃度に比例した電流を生じることができる。センサ膜集合体は、グルコースを選択的に通過させるなど、多くの機能を果たす。このような場合、分析物調節構成要素の例は、水、酸素、および少なくとも1つの選択的分析物を通過させ、水を吸収する能力を持つ半透膜、水溶性を持つ膜、親水性ポリマである。

10

#### 【0094】

様々な分析物調節組成物の例は、当技術で既知であり、例えば、その内容を本件に引用して援用する、米国特許出願整理番号第12/643,790号、米国特許第6,319,540号、米国特許第5,882,494号、米国特許第5,786,439号、米国特許第5,777,060号、米国特許第5,771,868号、米国特許第5,391,250号、米国特許出願整理番号第12/643,790号に記載されている。本発明の一部の実施の形態において、分析物調節層は、1:1と1:20の間の質量比で混合した、線状ポリウレタン/ポリ尿素ポリマと分枝アクリラートポリマとの混合物を含んでいる。ある例示的な実施の形態において、分析物調節層は、ジイソシアナートと、親水性ジオールまたは親水性ジアミンを含む親水性ポリマと、末端にアミノ、ヒドロキシル、またはカルボン酸官能基を持つシロキサンを含む混合物から生成したポリウレタン/ポリ尿素ポリマを、アクリル酸ブチル、プロピル、エチル、またはメチルと、アミノアクリラートと、シロキサンアクリラートと、ポリ(エチレンオキシド)アクリラートとを含む混合物から生成した分枝アクリラートポリマと、1:1から1:2の比で混合したものを含んでいる。

20

30

#### 【0095】

##### <カバー構成要素>

本発明の電気化学センサには、典型的に電気絶縁性の保護構成要素である、1つ以上のカバー構成要素が含まれる（例えば、図2Aの要素106参照）。典型的に、このカバー構成要素は、被膜、鞘（sheath）、または管の形で、分析物調節構成要素上に少なくとも部分的に配置できる。絶縁性保護カバー構成要素として使用可能なポリマ被膜としては、シリコン化合物、ポリイミド類、生体適合性ソルダーマスク、エポキシアクリラート共重合体などの（但し、これらに限定しない）毒性のない生体適合性ポリマが挙げられる。更にこれらの被膜は、導電性構成要素まで貫通した開口部をフォトリソグラフィによって形成し易くするため、光画像形成を行えるものであっても良い。典型的なカバー構成要素は、スパンオン（spun on）シリコンを含むものである。当技術で知られているように、この構成要素は、市販のRTV（室温加硫）シリコン組成物であっても良い。これに関連する典型的な化学物質は、ポリジメチルシロキサン（アセトキシ系）である。

40

#### 【0096】

##### [本発明の典型的な分析物センサ装置の実施の形態]

本件に開示のセンサ要素およびセンサの実施の形態は、例えば、様々な状況（例えば、哺乳動物の体内への埋め込み）で使用できるようにするため、分析物センサで一般的に使われている、様々な他の装置要素（例えば、差し込み部材、挿入装置などの構造的要素と、プロセッサ、モニタ、薬剤注入ポンプなどの電子部品）と連動するよう接続することが

50

できる。本発明の実施の形態のひとつには、4つのセンサアレイからの信号（即ち、検知した使用者の生理学的特性値に基づく信号）を受信できる4つの入力要素と、受信した4つの信号を解析するためのプロセッサとを含む、本発明の実施の形態を用いて、使用者の生理学的特性値を監視する方法が含まれる。本発明の典型的な実施の形態において、プロセッサは、生理学的特性値の動的挙動を測定し、こうして求めた生理学的特性値の動的挙動に基づいて、観測可能な指標を提示する。いくつかの実施の形態において、生理学的特性値は、使用者の血中グルコース濃度の測定値である。別の実施の形態において、例えば、センサ機能、分析物濃度測定、妨害物質の存在などに関する確認情報が得られるように設計された方法で比較冗長性をセンサ装置に組み入れるため、受信信号の解析過程と動的挙動の測定過程に、一連の生理学的特性値を得るための生理学的特性値の繰り返し測定を加える。

10

#### 【0097】

本発明の実施の形態には、デバイスの使用者が容易に監視でき、必要ならば、特性値の生理学的状態を調節（例えば、インスリン投与による血中グルコース濃度の調節）できるように設定した方法および形式で、検知した生理学的特性値（例えば、血中グルコース濃度）の測定データを表示するデバイスが含まれる。本発明の例示的な実施の形態は、検知した使用者の生理学的特性値に基づく信号をセンサから受信できるセンサ入力装置と、センサからの受信信号から、検知した使用者の生理学的特性値の複数の測定値を保存するためのメモリと、検知した生理学的特性値の複数の測定値を、文字および/または図形表示（例えば、文字、線グラフなど、棒グラフなど、格子図形など、またはこれらの組み合わせ）で示すためのディスプレイとを含むデバイスである。典型的に、図形表示は、検知した生理学的特性値のリアルタイム測定値を表示する。このようなデバイスは、様々な状況で、例えば、他の医療装置と組み合わせて使用できる。本発明のいくつかの実施の形態では、デバイスを少なくとも1つの別の医療機器（例えば、グルコースセンサ）と組み合わせて使用する。

20

#### 【0098】

例示的な装置の実施の形態は、グルコースセンサと、トランスミッタおよびポンプレシーバと、グルコースメータとから成る。この装置では、トランスミッタからの無線信号を定期的に（例えば、5分毎に）ポンプレシーバへ送って、予備的な（providing）リアルタイムセンサグルコース（SG）値を与えることができる。使用者が血中グルコースを自分で監視し、自身のインスリンポンプを使ってインスリンを投与できるよう、値/グラフをポンプレシーバのモニタ上に表示する。典型的に、本件に開示のデバイスの実施の形態は、有線または無線接続で第2の医療機器と通信している。無線通信としては、例えば、RFテレメトリ、赤外線伝送、光伝送、音波および超音波伝送などによる信号の伝達と共に起こる、放射無線信号の受信が挙げられる。必要に応じて、このデバイスは、薬剤注入ポンプ（例えば、インスリンポンプ）の一体化部分である。一般にこのようなデバイスでは、生理学的特性値に複数の血中グルコース測定値が含まれる。

30

#### 【0099】

##### [本発明の実施の形態および関連する特徴]

本件に開示されている発明の実施の形態は、4つの独立したセンサアレイと、このようなアレイおよび/または材料に用いるアルゴリズムと、in vivoの分析物濃度の特性解析を行い易い要素配置とを備えたセンサ装置に焦点を当てている。本発明の実施の形態を用いて、例えば、センサ妨害およびセンサドリフト、更に、in vivoでのセンサの初期化および/または起動（例えば、センサをin vivoに埋め込んだ後、その水性環境に順化して有意な情報の送信が始まるまでにかかる慣らし運転時間）を調べることができる。特に、センサを使用する前のその初期化および/または起動に必要な総時間は相対的に長くなることがあり（例えば、電流測定グルコースセンサでは、センサの起動初期化時間が2~10時間となることもある）、この要因がこれらのセンサの医療での適用を阻んでいることが当技術において知られている。例えば、病院内環境では、センサの初期化および/または起動時間が相対的に長いと、患者の健康に関する重要な情報（例えば、糖尿病患者の高

40

50

血糖症または低血糖症)の入手が遅れ、これにより、その情報の入手に基づいた治療(例えば、インスリンの投与)が遅くなることがある。更に、病院内環境でセンサの初期化および/または起動時間が相対的に長いと、病院スタッフが繰り返し監視する必要があり、この要因が患者ケアのコストを引き上げることもある。これらの理由により、病院内環境におけるin vivoでの初期化および/または起動時間の短いセンサと、センサの長い初期化および/または起動時間を短縮する、要素および/または要素配置を含むよう考案されたセンサおよびセンサ装置とが、強く求められている。例えばグルコースセンサでは、センサの初期化および/または起動時間を15~30分短縮することが強く求められており、これは、例えば、このように初期化時間が短いと、(1)病院職員が患者を監視している必要が減り、この要因によってこのような医療機器のコストパフォーマンスが向上する、(2)患者の健康に関する重要な情報の入手までの遅れが短くなるためである。

10

#### 【0100】

病院内環境ではなく、個人で分析物センサを使用する(例えば、糖尿病患者がグルコースセンサを用いて自身の病気を管理する)場合も、相対的に長いセンサの初期化および/または起動時間は使用者にとって不便で、更に、使用者の健康に関する情報の入手が遅れるため問題である。例えば、研究によって、健常人の生理学的インスリン濃度の増減に良く一致するように患者がインスリンを投与すれば、この慢性疾患に関わる罹患率および死亡率の問題が劇的に減少することが分かったため、近年、糖尿病管理におけるグルコースセンサ、インスリン注入ポンプなどの使用が増えている。その結果、糖尿病などの慢性疾患を持つ患者は、その疾病の管理、特に、血中グルコース濃度の緊密な監視と調節において、積極的役割を果たすよう医療関係者に指導される。このような場合、多くの糖尿病患者は医学的訓練を受けていないため、このような管理に伴う煩雑さ、例えば、2時間の起動時間では、患者の活発な日課の見地からは不便であり、血中グルコース濃度を最適に監視および調節することはできないと考えられる。これらの理由により、センサの初期化および/または起動時間を短縮できる要素および/または要素の配置を含むよう設計されたセンサおよびセンサ装置は、医学的訓練を受けていない糖尿病患者がこのようなセンサを操作する状況において強く求められている。なぜなら、慢性糖尿病患者に見られる、よく知られている罹患率および死亡率の問題を減少させることが示されている挙動である、患者による自身の疾病の管理が、このようなセンサで容易になるからである。

20

#### 【0101】

本件に開示の分析物センサおよびセンサ装置は、典型的に哺乳動物の体内に埋め込むよう設計されているが、本件に開示の発明は、どのような特定の環境にも限定されず、多種多様の状況、例えば、殆どのin vivoおよびin vitro液体試料、例えば、間質液、全血、リンパ液、血漿、血清、唾液、尿、糞便、汗、粘液、涙、脳脊髄液、鼻汁、頸管または腔内分泌物、精液、胸膜液、羊水、腹水、中耳液、滑液、胃吸引物などの体液の分析に使用できる。更に、固体または乾燥試料を適当な溶媒に溶解し、分析に適した液体混合物としても良い。

30

#### 【0102】

[本発明の分析物センサ装置を製造するための方法および材料の例]

多くの論文、米国特許、および特許出願は、本件に開示の通常の方法と材料を用いて最新技術を示しており、本件に開示のセンサ設計に使用可能な様々な要素(およびその製造法)について更に述べている。このような文献としては、例えば、米国特許第6,413,393号、米国特許第6,368,274号、米国特許第5,786,439号、米国特許第5,777,060号、米国特許第5,391,250号、米国特許第5,390,671号、米国特許第5,165,407号、米国特許第4,890,620号、米国特許第5,390,671号、米国特許第5,390,691号、米国特許第5,391,250号、米国特許第5,482,473号、米国特許第5,299,571号、米国特許第5,568,806号、米国特許出願第20020090738号、更に、PCT国際公開番号第01/58348号、国際公開第03/034902号、国際公開第03/035117号、国際公開第03/035891号、国際公開第03/023388号

40

50

、国際公開第03/022128号、国際公開第03/022352号、国際公開第03/023708号、国際公開第03/036255号、国際公開第03/036310号、および国際公開第03/074107号が挙げられ、その内容は本件に引用して援用する。

【0103】

糖尿病患者のグルコース濃度を監視するための典型的なセンサは更に、Shichiri ら, "In Vivo Characteristics of Needle-Type Glucose Sensor-Measurements of Subcutaneous Glucose Concentrations in Human Volunteers," Horm. Metab. Res., Suppl. Ser. 20:17-20(1988)、Bruckel ら, "In Vivo Measurement of Subcutaneous Glucose Concentrations with an Enzymatic Glucose Sensor and a Wick Method," Klin. Wochenschr. 67:491-495(1989)、および Pickup ら, "In Vivo Molecular Sensing in Diabetes Mellitus: An Implantable Glucose Sensor with Direct Electron Transfer," Diabetologia 32:213-217(1989)にも記載されている。その他のセンサは、例えば、本件に引用して援用する、Reach ら, ADVANCES IN IMPLANTABLE DEVICES, A. Turner 編集, JAI Press, London, 第1章, (1993)に記載されている。

【0104】

<分析物センサの一般的製造法>

本件に開示されている発明の典型的な実施の形態は、哺乳動物の体内に埋め込むためのセンサ電極アレイの製造法であって、例えば、ベース層を準備する工程と、ベース層上に導電層を形成する工程と、導電層上に妨害除去膜を形成する工程と、妨害除去膜上に分析物検出層を形成する工程と、必要に応じて、分析物検出層上にタンパク質層を形成する工程と、分析物検出層または必要に応じたタンパク質層の上に接着促進層を形成する工程と、接着促進層上に配置した分析物調節層を形成する工程と、分析物調節層の少なくとも一部の上に配置したカバー層を形成する工程と、を含み、導電層は電極(典型的には、作用電極、参照電極、および対電極)を含んでおり、分析物検出層は、分析物の存在下で、導電層中の電極での電流を変えることのできる組成物を含んでおり、分析物調節層は、それを通る分析物の拡散を調節する組成物を含んでおり、カバー層は、分析物調節層の少なくとも一部の上に更に開口部を含んでいる方法である。本発明の実施の形態では、プローブプラットフォームに着脱できるように繋いだ2つのプローブ上に、4つのセンサアレイを配置することができる。本発明の一部の実施の形態において、分析物調節層は、主鎖と、主鎖に繋がった複数の側鎖とを含む、親水性の櫛状(comb)共重合体を含み、このとき、少なくとも1つの側鎖はシリコン基を含んでいる。この方法のいくつかの実施の形態では、分析物センサ装置を平らな幾何学的形状とする。

【0105】

本件に開示されているように、センサの様々な層は、センサの特定の構造設計に合わせて調節可能な、様々な異なる特性を示すよう製造することができる。例えば、接着促進層は、センサ構造体全体を安定化させるその能力によって選ばれた化合物、典型的には、シラン組成物を含んでいる。本発明のいくつかの実施の形態では、スピンコーティング法で分析物検出層を形成し、その厚さは、1、0.5、0.25、および0.1 μm以下から成る群より選ばれる。

【0106】

典型的に、センサの製造法には、分析物検出層上にタンパク質層を形成する工程が含まれ、タンパク質層中のタンパク質は、ウシ血清アルブミンおよびヒト血清アルブミンから成る群より選ばれるアルブミンである。典型的に、センサの製造法には、グルコースオキシダーゼ、グルコースデヒドロゲナーゼ、乳酸オキシダーゼ、ヘキソキナーゼ、および乳酸デヒドロゲナーゼから成る群より選ばれる酵素組成物を含む、分析物検出層を形成する工程が含まれる。このような方法において、分析物検出層は、典型的に、酵素とほぼ一定の比率でキャリアタンパク質組成物を含み、酵素とキャリアタンパク質は分析物検出層全体にほぼ均一に分散している。

【0107】

<分析物センサの製造に有用な、典型的なプロトコルおよび材料>

本件に提示されている開示の内容には、良く知られている様々な技術を組み合わせ用いて製造できるセンサおよびセンサ構造が含まれる。開示の内容は更に、非常に薄い酵素被膜をこのような種類のセンサに塗布する方法と、このような方法で製造したセンサを提示する。このような場合、本発明のいくつかの実施の形態には、技術的に容認されている方法に従って、基材上にこのようなセンサを作る方法が含まれる。一部の実施の形態において、基材は、フォトリソグラフィのマスクおよびエッチング工程での使用に適した、硬く平らな構造体から成る。その際、基材の上面は一般に、高い均一平面度を備えている。研磨したガラス板を用いて滑らかな上面としても良い。別の基材材料としては、例えば、ステンレススチール、アルミ、デルリンなどのプラスチック材料等が挙げられる。別の実施の形態では、基材は硬くなく、基材として使用される薄膜または絶縁材から成る別の層、例えば、ポリイミド類などのプラスチックであっても良い。

10

【0108】

本発明の製造法の最初の工程には、典型的に、センサのベース層の形成が含まれる。ベース層はどのような所望の手段で基材上に配置しても良く、例えば、制御したスピニング法で配置する。更に、基材層とベース層との接着が十分でなければ接着剤を用いる。一般に、ベース層の材料を液体として基材上に塗布した後に基材を回転させ、薄くほぼ均一な厚さのベース層とすることで、絶縁材料から成るベース層を基材上に形成する。十分な厚さのベース層ができるまでこの工程を繰り返した後、一連のフォトリソグラフィ、および/または、化学マスクおよびエッチング工程を行って、後に論じる導体を形成する。例示的な形として、ベース層は、セラミック基材やポリイミド基材などの、絶縁材料の薄膜シートを含んでいる。ベース層は、アルミナ基材、ポリイミド基材、ガラスシート、制御された多孔ガラス (controlled pore glass)、または平坦化した可塑性液晶ポリマを含んでも良い。ベース層は、炭素、窒素、酸素、ケイ素、サファイア、ダイヤモンド、アルミ、銅、ガリウム、ヒ素、ランタン、ネオジウム、ストロンチウム、チタン、イットリウム、またはこれらの組み合わせなどの(但し、これらに限定しない)、様々な元素の1つ以上を含む、どのような材料から作っても良い。更に、基材は、当技術で良く知られている様々な方法、例えば、物理蒸着法、あるいは、スピニング法、カルコゲニド類、グラファイト、二酸化ケイ素、有機合成ポリマなどの材料を用いたスピニング法で、固体支持体上に被覆しても良い。

20

30

【0109】

本発明の方法には更に、1つ以上の検出要素を備えた導電層の形成が含まれる。典型的にこれらの検出要素は、例えば、フォトレジスト、エッチング、および濯ぎを行って活性電極の形状を作るなど、当技術で既知の様々な方法のいずれかで形成した電極である。次に、例えば、作用および対電極では白金黒を電着し、参照電極上に銀、続いて塩化銀を電着して、電極を電気化学的に活性化することができる。次に、検出層上に、電気化学的堆積法により、または、スピニングなどの電気化学的堆積以外の方法により、分析物検出酵素層などのセンサ層を配置した後、例えば、ジアルデヒド(グルタルアルデヒド)またはカルボジイミドを用いて蒸気架橋(vapor crosslinking)することができる。

40

【0110】

本発明の電極は、当技術で知られている多種多様の材料から作ることができる。例えば、電極を貴後期遷移金属から作る。金、白金、銀、ロジウム、イリジウム、ルテニウム、パラジウム、オスミウムなどの金属が本発明の様々な実施の形態に適している。一部のセンサの実施の形態では、炭素や水銀など、他の組成物も有用である。これらの金属の中でも、銀、金、または白金が参照電極金属として典型的に用いられる。後に塩素化される銀電極は、参照電極として典型的に用いられる。これらの金属は当技術で既知のどのような手段で堆積しても良く、例えば、前述(上記参照)のプラズマ蒸着法または無電解法で行う。無電解法は、金属塩と還元剤を含む溶液に基材を漬け、予め金属化した部位に金属を堆積する工程を含むものである。無電解法は、還元剤が電子を導電性(金属化)表面に供与すると同時に、導電性表面で金属塩の還元が起こることで進行する。その結果、吸着した

50

金属の層ができる（無電解法に関する更なる議論としては、以下を参照のこと。Wise, E. M. Palladium: Recovery, Properties, and Uses, Academic Press, New York. New York(1988)、Wong, K.ら, Plating and Surface Finishing 1988,75,70-76、Matsuoka, M.ら, 同書,1988,75,102-106、および Pearlstein, F."Electroless Plating," Modern Electroplating, Lowenheim. F. A. 編集, Wiley, New York, N.Y. (1974),31章)。このような金属堆積法では、金属と金属との接着が良く、表面の汚染が少なく、一方で、活性点密度の高い触媒金属電極表面となる構造体ができるに違いない。このような高い活性点密度は、過酸化水素などの電気活性種の効率的な酸化還元変換に必要な性質である。

#### 【0111】

本発明の実施の形態の例では、初めに、電極付着、表面スパッタリング、または他の適当な処理工程により、薄膜導電層をベース層に被覆する。ある実施の形態では、ポリイミドベース層との化学接着に適したクロムを含む層を最初に作り、次に、薄膜の金を含む層とクロムを含む層を順次形成したものなど、複数の薄膜導電層としてこの導電層を作る。別の実施の形態では、別の電極層の構造または材料を用いることができる。次に、従来のフォトリソグラフィ法に従って導電層を選択したフォトレジストコーティングで覆い、適当な光画像形成を行うため、フォトレジストコーティング上にコンタクトマスクを塗布することができる。コンタクトマスクは、典型的に、フォトレジストコーティングを適当に露光し、次に、エッチング工程を行ってベース層上に複数の導電性のセンサ配線を残すための、1つ以上の導体配線パターンを含んでいる。皮下グルコースセンサとして使用するために設計された例示的なセンサ構造では、それぞれのセンサ配線は、作用電極、対電極、参照電極などの3つに分かれた電極に相当する、3つの平行なセンサ要素を含むことができる。

#### 【0112】

典型的に、導電性センサ層の一部は、一般にシリコンポリマおよび/またはポリイミドなどの材料から成る、絶縁性カバー層で覆われている。絶縁性カバー層はどのような所望の方法で塗布しても良い。代表的な手順では、液体層として絶縁性カバー層をセンサ配線上に塗布し、その後、基材を回転させて液体材料をセンサ配線上の薄膜として分散させ、またセンサ配線の周縁を超えて延展させて、ベース層と密封接触(sealed contact)させる。次に、この液体材料に、当技術で既知の、適当な放射線および/または化学および/または熱硬化工程の1つ以上を行う。別の実施の形態では、液体材料を、スプレー法または他の所望の塗布法のいずれかを用いて塗布する。光画像形成可能なエポキシアクリレートなど、様々な絶縁層材料が用いられ、例示的な材料は、ニュージャージー州ウェストパターソン、OCG, Inc.より、製品番号7020として入手可能な、光画像形成性ポリイミドを含むものである。

#### 【0113】

##### [本発明のキットおよびセンサセット]

本発明の別の実施の形態では、先に述べたように分析物を検出するために有用なキットおよび/またはセンサセットを提示する。キットおよび/またはセンサセットは、典型的に、容器と、ラベルと、前述の分析物センサとを含んでいる。適当な容器としては、例えば、金属箔などの材料で作った開け易い包装、瓶、バイアル、注射器、試験管が挙げられる。容器は、金属(例えば、箔)、紙製品、ガラス、プラスチックなどの様々な材料から作られる。容器上の、または容器に添付のラベルは、このセンサが選択した分析物の測定に用いられることを示している。いくつかの実施の形態では、2つのプローブが繋がったプローブプラットフォームを含むデバイスが容器に入っており、それぞれのプローブは、作用、対、および参照電極を含む2つの電極アレイを備えていて、これらの電極アレイは、互いに電氣的に独立するよう構成されている。キットおよび/またはセンサセットには、センサを分析物環境内へ入れ易くするよう設計された要素またはデバイス、他の緩衝材、希釈剤、フィルタ、針、注射器、使用説明の書かれた添付文書など、商業的に、また使用者の立場から望ましい他の材料を更に加えても良い。

#### 【0114】

本明細書中では、様々な公開引用文献が言及されている。更に、本発明の様々な実施の形態をより明確に描写するため、関連技術からの特定の文章を文中で再び述べている。本明細書中の全ての引用文献の内容は、特に本件に引用して援用する。

【実施例】

【0115】

[実施例1：病院用グルコースセンサの例示的構造]

典型的な病院用センサの実施の形態には、in vivoに挿入する2本のセンサプローブがある。各プローブは2つのセンサアレイを含み、それぞれのアレイは作用、対、および参照電極を含んでいる。それぞれのアレイが完全なグルコースセンサ電極系であるため、一つの病院用センサは、全部で4つの独立したグルコースセンサ電極アレイから成ることになる。

10

【0116】

電極アレイ中の電極上に配置された機能性組成物の例示的な層のひとつを図2Cに示す。IRMは、pHEMAとシランを含み、スプレー塗布法を用いて堆積する。一般に、より厚いIRMの層を病院用センサ上に塗布して、20mg/dlのアセトアミノフェンに対する応答を小さくする。このIRMを備えたこのセンサは、20mg/dlのアセトアミノフェンに対する応答が50%である。

【0117】

このセンサ中の分析物調節層は、グルコース制限膜(GLM)を含んでいる。GLM層は、線状ポリウレタン/ポリ尿素ポリマと分枝アクリラートポリマとの混合物を含んでいる。2つのポリマ組成物を、1:1から1:2の間の比(例えば、1部の線状ポリウレタン/ポリ尿素ポリマと、1.5部の分枝アクリラートポリマ)で混合する。ポリマを混ぜ合わせると、電極へのグルコースの拡散を徐々に行うことができる。この混合組成物を使用することで、グルコース飽和の発生を防ぎつつ、より高信号のセンサを作ることができる。高信号センサは信号対雑音比が大きく、病院環境において重要な低血糖領域でのセンサ精度が向上するという利点がある。

20

【0118】

センサ上に白金をめっきするため、電極をオーバーめっきする。病院用センサの場合、オーバーめっきは動物実験において向上が見られ、このセンサは、従来の電気めっき法で形成した電極を用いて製造したものよりも、ずっと敏感である。

30

【0119】

[実施例2：例示的な連続グルコース監視アルゴリズム]

本発明の一部の実施の形態において、連続グルコース監視(HCGM)装置は、クワッドセンサ(quad-sensor)(4つのセンサが1組になっている)と、センサプロセッサと、モニタとから成る。クワッドセンサセット中の4つのセンサ全てが3つの電極(作用電極と参照電極と対電極)を備えた電気化学センサである。クワッドセンサセット中には2つのグループのセンサがある。1つのグループでは、センサは、第1の電気活性面積を持つ第1の“フルサイズの(full-sized)”作用電極を備えている。これをフルサイズセンサ(FSS)と呼ぶ。別のグループでは、センサの作用電極の大きさがFSSの半分である。これはハーフサイズセンサ(HSS)と呼ばれる。クワッドセンサセット中には、FSSグループの2つのセンサと、HSSグループに2つのセンサがある。4つのセンサはそれぞれ2つの信号を発生する。ひとつは、電流信号I<sub>sig</sub>であり、これはグルコース濃度に対するセンサの応答を測定する。他方は、電圧信号V<sub>counter</sub>(または、V<sub>cntr</sub>と略される)であり、これは対電極上に印加された電圧である。作用電極の方が大きいため、FSSは低血糖領域でより敏感である。また、作用電極が2倍の大きさのため、FSSのI<sub>sig</sub>信号振幅はHSSのほぼ倍である。この実施の形態において、FSSが役馬(working horse)であり、HSSはクワッドセンサセットの冗長性を高めるために存在する。

40

【0120】

この実施の形態では、プロセッサがクワッドセンサに電流を供給する。プロセッサは更に、クワッドセンサから信号を読み取り、これをアナログ形式からデジタル形式に変換す

50

る。プロセッサがモニタに繋がっている場合、処理を行うためプロセッサは信号をモニタに伝送する。あるいは、プロセッサは、更に処理を行うため、ある一定量のデータをボード上に保存することができる。この実施の形態のモニタは、システムの主要ソフトウェアコンポーネント：システム制御論理、G U I、厳密な (tight) グルコース管理 (T G C) モジュール、I C F (完全性検査、較正スキーム、センサ融合) モジュールを含んでいる。システム制御論理はH C G M装置の作動を制御する。使用者はG U Iを用いて装置と情報をやり取りし、これを制御する。T G Cはグルコース測定値に基づいてインスリン投与量を決定する。I C Fはセンサ信号を処理する。

#### 【 0 1 2 1 】

< I C Fの機能 >

図 6 A に、例示的な I C F (完全性検査、較正スキーム、センサ融合) モジュールの機能と入出力の例を示す。2つのセンサ群からの信号は全て I C F で処理する。つまり、4つの I sig信号と4つの V cntr信号が、処理のため I C F に送られる。信号が無ければ、センサ較正のために、オペレータが入手で測定した個々の血中グルコース (B G) 値を I C F に入力しても良い。

#### 【 0 1 2 2 】

I C F は3つの変数を出力する。第1の変数は、計算したセンサグルコース (S G) 値である。第2の変数は、センサセット全体の状態を示すクワッドセンサ状態 (Q S S) である。センサ状態が取り得る値は、“保留”、“良好”、“不良”、“機能不全 (failed)” である。最後に、センサのグルコース測定値がどの程度信頼できるかを示すため、信頼度指数 (R I) も計算する。R I の数値域は0から1であり、0は、クワッドセンサが作動していないことを意味し、1は、クワッドセンサが完全に作動していることを意味する。

#### 【 0 1 2 3 】

I C F の機能には、次のものが含まれる。

完全性検査：センサの完全性を検査し、クワッドセンサの状態を監視する。

較正スキーム：それぞれのセンサの信号をグルコース値に変換する。

センサ融合：異なるセンサからのデータを融合して、精度を高め、マルチセンサ冗長性を得る。

#### 【 0 1 2 4 】

< I C Fワークフロー >

センサの全寿命の間、I C F の動作は、時間的におよそ3段階 (初期化検査、安定化検査、センサ監視およびグルコース計算) に分けることができる。グルコース濃度の検出に使用する前に、センサを初期化する必要がある。一群の高振幅パルスを用いてセンサを初期化する。初期化検査でこのパルスに対するセンサの応答をチェックすることで、センサがどの程度健全であるかが分かる。

#### 【 0 1 2 5 】

高振幅パルスを用いるため、センサが完全に正常状態に戻るまで、安定化時間を置く必要がある。この間に安定性検査を行って、センサが正常状態に戻ったのを確認する。センサの少なくとも1つが正常状態であると判断されれば、アルゴリズムはクワッドセンサの作動準備ができたと判断する。

#### 【 0 1 2 6 】

正常な作動状態の間、アルゴリズムは、センサ信号を受け入れ、血中グルコースを参照しながら、信号をセンサグルコース測定値に変換する。同時に、アルゴリズムは信号解析によってセンサの健全状態を監視する。各センサの健全状態が最終的なセンサ融合のための根拠として与えられ、1つのセンサグルコース (S G) と、信頼度指数 (R I) と、クワッドセンサ状態 (Q S S) とを生じる。

#### 【 0 1 2 7 】

< 完全性検査 >

完全性検査の目的は3つの群に分けられる。(a) センサの完全性を検査し、クワッド

10

20

30

40

50

センサの状態を監視する。(b)センサ融合を可能にする。(c)センサ精度を推定する。

【0128】

完全性は、センサの全寿命の間、4つのセンサのそれぞれについて、また、ひとつのユニットとしてのクワッドセンサについて検査する。完全性検査の時間的に連続した部分には、初期化検査、安定化検査、センサ監視が含まれる。異なる信号特性値を異なる段階で抽出して、完全性を判定し易くする。例えば、信号振幅バウンドチェック (bound check)、傾向、ノイズ、および相関の特性値を、センサ監視の間に全て抽出する。次に、これらの特性値を用いて一群の内部信頼度指数 (IRI) と、センサ状態 (SS) を作る。IRIを用いて、それぞれのセンサと、クワッドセンサの状態を述べ、RIとQSSをIRIに基づいて作る。

10

【0129】

<初期化検査>

センサを挿入後、センサが濡れ、初期化し、初期化から回復するまで暫くかかる。初期化検査は、各センサに対してこの期間の終わりに行う。初期化検査は2つの工程で行われる。最初の工程はバウンドチェックであり、2番目の工程は回復解析 (recovery analysis) である。バウンドチェックは、I sigの最大、I sigの平均、I sigの標準偏差が十分に大きいことを確認するもので、これは、センサが高振幅パルスに良く応答することを意味する。回復解析では、I sig信号が、初期化後に高レベルに留まらないことを確認する。

【0130】

20

この間、QSSは、“保留”に設定される。少なくとも1つのFSSが初期化検査に通れば、QSSが“保留”のまま装置は進行する。初期化検査に通らないセンサにも、センサの状態が“良好”であると判断されれば、後にワークフローに戻るチャンスがある。フルサイズのセンサがどれも初期化検査に通らなければ、ICFは、QSSを“機能不全”とする。それに従い、システム制御論理は“センサ交換”の警告を出す。

【0131】

<安定化検査>

クワッドセンサが初期化検査に通れば、予め定められた最大時間の安定化期間、センサを安定化させる。従って、安定化検査は、IRIに基づいてこの期間に行われる。安定化検査は、それぞれのセンサに対してバウンドチェックを行って、I sigおよびVcntr値の両方が所定の範囲内に入ることを確認する。I sigおよびVcntrの絶対変化率 (absolute rate of change) も調べて、信号に異常な挙動がないことを確かめる。しばらくの間、センサの信号が正常であれば、センサ状態は“良好”と設定される。少なくとも1つのFSSが安定化検査に通れば、装置はこれらのセンサを使用し続け、QSSは“良好”に設定される。安定化検査に通らないセンサにも、センサの状態が“良好”であると判断されれば、後にワークフローに戻るチャンスがある。全種類のセンサのどれも安定化検査に通らなければ、ICFは、QSSを“機能不全”とする。それに従い、システム制御論理は、“センサ交換”の警告を出す。

30

【0132】

<IRIの計算>

40

初期化検査と安定化検査を通った後、クワッドセンサは作動を開始する。信号サンプリング時間毎に一群の内部信頼度指数 (IRI) を計算し、センサ状態を監視する。IRIは、本質的にバウンドチェックである、IRI\_装置計算である。IRI\_装置は、1つのセンサ信号に基づいて計算する。IRI\_信号計算には、ノイズレベル、傾向推定、信号変化検査が含まれる。IRI\_信号は、1つのセンサ信号に基づいて計算する。信号対BGの相関を測定するIRI\_較正は、信号がBGに追従しているかどうかを示している。IRI\_較正は、1つのセンサ信号と、使用者によるBG入力に基づいて計算する。一对のセンサの信号間の相関を測定するIRI\_相関は、クワッドセンサに対する我々の信頼 - センサ間の高い相関、クワッドセンサに対する我々の高い信頼を示している。

【0133】

50

## &lt; I R I \_装置 &gt;

I R I \_装置は、本質的にバウンドチェックである。I sig値、V cntr値、I sig変化率、V cntr変化率を一群の所定の閾値と比較して、これらが境界外 (out-of-bound) にあるかどうかを判定する。閾値は、F S SとH S Sとで異なっても良い。信号が境界内にある場合、I R I \_装置は1となる。信号が境界外にある場合、I R I \_装置は0となる。

【 0 1 3 4 】

## &lt; I R I \_信号 &gt;

I R I \_信号の計算手順を図 6 B に示す。I sigおよびV cntrは、信号解析を経て、一群の指標を生じる。この指標をI R I \_装置と共に最終的に融合させてI R I \_信号を得る。この計算は、サンプリング時間毎に行う。

10

【 0 1 3 5 】

## &lt; I sigノイズレベルの測定 &gt;

I sig中のノイズレベルの測定には多くの方法がある。方法1では、ウェーブレット、経験的モード分解などの信号分解法を用いて、I sigを信号とノイズとに分解する。次に、ノイズと信号の出力 (power) を用いて、ノイズレベルを計算することができる。方法2では、F I R (例えば、Savitzky-Golayフィルタ)、I I Rなどの低域通過フィルタを用いて、I sigにフィルタをかける。フィルタした信号と元の信号との差をノイズレベルの指標とする。方法3では、特異スペクトル解析 (singular spectral analysis : S S A) を用いて、I sigノイズレベルを推定する。S S Aでは、まず、生信号に基づいて信号の遅延共分散行列 (lag-covariance matrix) を構築する。次に、遅延共分散行列の固有解析により、ノイズレベルを推定することができる。上記の全ての方法により、比較的正確なノイズレベル推定が得られる。

20

【 0 1 3 6 】

## [ センサ融合 ]

センサ融合の手順を図 6 C に示す。それぞれの信号サンプリング時間に対し、各センサのI R I \_信号とI R I \_較正を用いて、次に示す式など (例えば、その内容を本件に引用して援用する、米国出願整理番号第 1 2 / 9 1 4 , 9 6 9 号参照) に基づいて融合の重みを導き出す。

【 数 1 】

30

$$W_i = -\frac{1}{\log( IRI\_signal_i \times IRI\_calibration_i + c)}$$

式中、cは、重みWが有効であることを保証する定数である。

【 0 1 3 7 】

融合の重みを用いて全てのセンサのS GとS G Pの加重平均を計算する。またこれは生理学的限界によって制限される。この手順により、クワッドセンサの最終的なS GとS G Pが得られる。I R I ( I R I \_信号 × I R I \_較正 ) に同様の加重平均の手順を行って、中央値F R Iを得る。F R Iは、次に示す式など (例えば、その内容を本件に引用して援用する、米国出願整理番号第 1 2 / 9 1 4 , 9 6 9 号参照) により、更に更新される。

40

【 数 2 】

$$FRI(n) = FRI(n) \times \frac{1 + IRI\_correlation(n)}{2}$$

【 0 1 3 8 】

センサ精度の指標である最終的な信頼度指数 ( R I ) を導くため、最後の個々のB G入力対S Gの平均絶対相対的差異 (mean absolute relative difference : A R D) を集める。

50

【数 3】

$$ARD_i = \frac{|BG_i - SG_i|}{SG_i}$$

式中、i は、最後の個々の B G 入力の指標である。

【0139】

従って、現時点の参照 A R D ArdRef は、次のように計算する。

【数 4】

$$ArdRef(n) = \frac{\sum_i u_i \times ARD_i}{\sum_i u_i}$$

10

式中、 $u_i = 1 - IRI\_相関(i)$

【0140】

また、現時点の参照信頼度指数 R I Ref は、次のように計算する。

【数 5】

$$RIRef(n) = \frac{\sum_i u_i \times FRI_i}{\sum_i u_i}$$

20

【0141】

最後に、R I を、次のように計算する。

【数 6】

$$RI = 1 - ArdRef \times \left(1 - \frac{FRI(n) - RIRef}{RIRef}\right)$$

30

【0142】

[ 実施例 3 : 重体患者において優れた性能を示すグルコース監視装置 ]

ここでは、センサ測定値を結合して1つの出力とするための方法と材料を提示する。今日の殆どの連続監視センサの性能は、平均絶対相対的差異 ( M A R D ) によって特徴を表す。この基準を用いて、上記のセンサ構造 ( それぞれの患者が2つのセンサを持つ ) と、このような構造で使用するよう設計されたアルゴリズムとを組み合わせると、驚くほど良好な特性を示すことが分かった。具体的には、個々のセンサ性能は、約 16% の M A R D であった。センサデータを結合 ( 例えば、複数の電極アレイから得られた信号の平均値を求め、および / または、複数の電極アレイから得られた信号の標準偏差を求めることにより ) した後、性能を評価する、本件に開示のアルゴリズムを用いると、11% の M A R D であり、有意差があった。

40

【0143】

< 方法 >

I R B の承認のもと、ミシガン大学の心臓胸郭部 I C U において試験を行った。治験用センサは、Medtronic SOF-SENSOR (登録商標) ( カリフォルニア州ノースリッジ、Medtronic 製 ) の改造型であった。改造は、妨害除去と低グルコースに対する感度の上昇についてである。

【0144】

50

1 分間隔でセンサ信号を収集する記録装置を接続した 2 つの改造センサを、それぞれの被験者に装着した。後処理の間、それぞれの患者からの 2 つのセンサ信号を結合して 1 つのグルコース値を出力した。参照となる血中グルコースの情報は、1 時間毎に ACCU-CHEK (登録商標)メータ (ドイツ国マンハイム、Roche Diagnostics 製) で、動脈採血または毛細管サンプリングにより収集した。毎日、APACHE II スコアを判定し、試験後の解析のため、併用薬の情報を投与時間と共に収集した。

【 0 1 4 5 】

< 結果 >

15 人の外科患者が試験に登録および参加した。患者群の毎日の APACHE II スコアの平均は 20 (範囲: 4 ~ 67) であった。試験の間、センサグルコースと参照血中グルコースの間の 512 対のデータポイントを記録した。対になったポイント間の平均絶対相対差異は 11.0% であった。ISO 15197 バイアス解析より、グルコースが  $< 75 \text{ mg/dl}$  である対になったポイントの 100% が、 $15 \text{ mg/dl}$  ( $n = 5$ ) 以内であり、グルコースが  $> 75 \text{ mg/dl}$  である対になったポイントの 87% が、20% の誤差範囲内であることが分かった。この試験の間、合計 110 回の投薬があり、これを評価した。投薬 (例えば、アセトアミノフェン) 後のセンサ信号の解析では、グルコース信号の妨害の徴候は見られなかった。

10

【 0 1 4 6 】

< 結論 >

患者での試験において、改良したセンサは参照グルコースと良好な一致を示し、薬物妨害の問題は見られなかった。小規模の予備調査ではあるが、その結果は、専用の間質グルコースセンサが、病院でのグルコース監視にとって有望なツールとなることを示している。

20

【 0 1 4 7 】

[ 実施例 4 : グルコースセンサの信号ドリフト検出法の例 ]

皮下グルコースセンサは体液中のグルコース濃度を測定する。電気化学グルコースセンサは、 $n \text{ A}$  レベルの電流を発生する。電流の振幅はグルコース濃度に応じて変化するため、グルコースが測定できる。グルコースセンサは、数日間、体内に留めるよう設計されている。しかし、いくつかのセンサの信号は、センサの不具合や環境的要因により次第にドリフトダウン (または、アップ) して、最後には途絶する。つまり、センサ故障検出の作業のひとつは、生理活性の代わりに、信号のドリフトを検出することである。

30

【 0 1 4 8 】

ドリフト検出の問題は 2 つの工程で解決可能である。第 1 工程は、信号の基本的な長期傾向を推定する、傾向推定である。第 2 工程は、推定された傾向が信号のドリフトを示しているかどうかを判断する、リアルタイム論理である。

【 0 1 4 9 】

< 傾向推定 >

傾向推定には、経験的モード分解、ウェーブレット分解、反復傾向推定の 3 つの方法が考えられる。

【 0 1 5 0 】

< 経験的モード分解 (Empirical Mode Decomposition : EMD) >

経験的モード分解 (EMD) は、Hilbert-Huang 変換 (HH T) (例えば、Norden E. Huang, Nii O. Attoh-Okine, The Hilbert-Huang Transform in Engineering. CRC Press, 第一版, June 23, 2005 参照) の最初の工程であり、これは、非線形非定常信号の瞬時周波数推定を行うよう設計されている。HH T の信号分解には EMD が用いられる。EMD では、スプライン関数を用いて、原信号から細部を徐々に除く。単調曲線または極値が 1 つだけの曲線となるまでこの手順を繰り返す。最終的な単調平滑曲線をその信号の推定基本傾向とする。この単調平滑曲線に直線回帰を行う。直線回帰の傾きを信号の定量的測定  $T_r$  とする。

40

【 0 1 5 1 】

50

## &lt; ウェーブレット分解 &gt;

ウェーブレット分解では、離散ウェーブレット変換 (discrete wavelet transform: DWT) (Ingrid Daubechies, Ten Lectures on Wavelets. CBMS-NSF Regional Conference Series in Applied Mathematics. SIAM Press, 第1版, June 1, 1992) を用いて信号を様々なレベルに細かく分解する。最も滑らかな信号のレベルは近似信号であり、これはDWTから算出した近似係数から復元する。近似係数から復元した平滑信号を、この信号の推定基本傾向とする。この近似信号に直線回帰を行う。直線回帰の傾きを信号の定量的測定  $Tr$  とする。

【 0 1 5 2 】

## &lt; 反復傾向推定 &gt;

反復傾向推定では、それぞれの信号サンプル  $n$  における傾向を、前の信号サンプル  $n - 1$  での傾向に基づいて繰り返し計算する。初期傾向は、直線回帰によって推定可能である。直線回帰の傾きを初期傾向  $Tr(0)$  とする。切片を初期成長  $G(0)$  とする。次に、各ポイントでの傾向を次のように推定する。

【 0 1 5 3 】

【 数 7 】

$$Tr(n) = Tr(n-1) + Wg \times G(n-1)$$

式中、 $G(n)$  は成長期間であり、 $Wg$  は、経験的に定めた成長パラメータである。 $G(n)$  も、繰り返し更新する。

【 0 1 5 4 】

【 数 8 】

$$G(n) = Wg \times G(n-1) + Wt \times [sig(n) - Tr(n)]$$

式中、 $Wt$  は、経験的に定めた傾向パラメータである。

【 0 1 5 5 】

## &lt; ドリフト検出のためのリアルタイム論理 &gt;

第2工程は、信号サンプル  $n$  における推定傾向  $Tr(n)$  が信号のドリフトを示しているかどうか判断するためのリアルタイム論理である。傾向は、上記の信号のいずれでも推定可能である。ドリフト検出のため、2つの正の閾値  $T1$  と  $T2$  ( $T1 < T2$ ) を用いる。 $Tr(n)$  の絶対値が  $T1$  より小さい場合、センサ傾向は正常変動内にあるとする。ドリフトは無いと宣言される。 $Tr(n)$  の絶対値が  $T1$  と  $T2$  の間にある場合、ドリフトが宣言される。ドリフトの程度は、次のドリフト指標で測る。

【 0 1 5 6 】

【 数 9 】

$$MetDrift = \frac{abs[Tr(n)] - T1}{T2 - T1}$$

ドリフト因子 (MetDrift) は0と1の間の値を持つ。ドリフト因子  $F$  が大きければ、ドリフトが激しい。 $Tr(n)$  の絶対値が  $T2$  より大きい場合、センサは、ドリフトが激しいため使用不能であると宣言される。

【 符号の説明 】

【 0 1 5 7 】

1 1 0 センサ、1 0 2 ベース層、1 0 4 導電層、1 0 6 カバー層、1 0 8 開口部、1 1 0 分析物検出層、1 1 2 分析物調節層、1 1 4 接着促進層、1 1 6 タ

10

20

30

40

50

ンパク質層、102 ユーザコンピュータ、112、122、142 サーバ、114、124、144 データベース、132 使用者、202 汎用コンピュータ装置、204A 汎用ハードウェアプロセッサ、204B 専用ハードウェアプロセッサ、206 メモリ、208 オペレーティングシステム、210 コンピュータプログラム、212 コンパイラ、214 キーボード、216 マウスデバイス、218A GUIモジュール、218B GUI、220 データ記憶装置、222 ディスプレイ、224 フロッピーディスクドライブ、228 プリンタ、230 データ通信装置。

【図1】

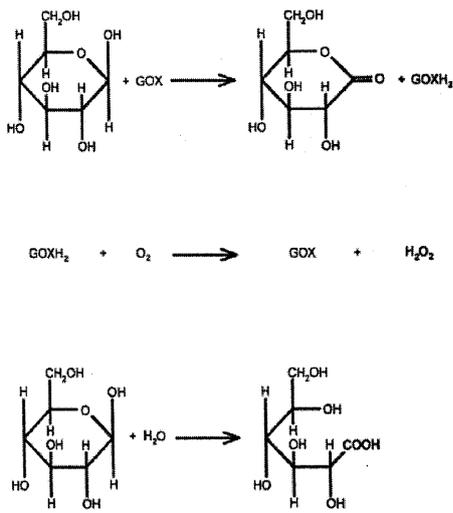


FIG. 1

【図2A】

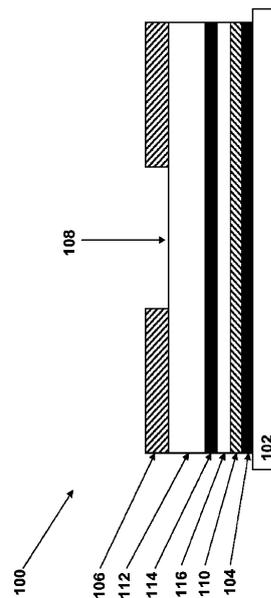


FIG. 2A

【 図 4 】

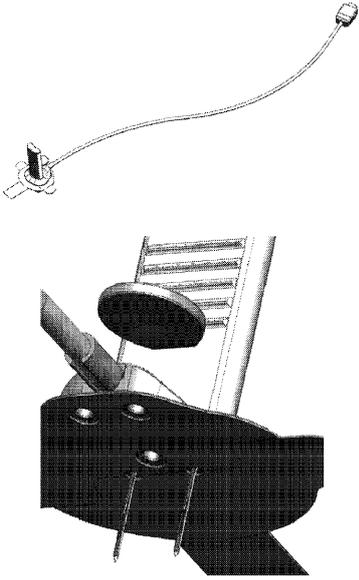
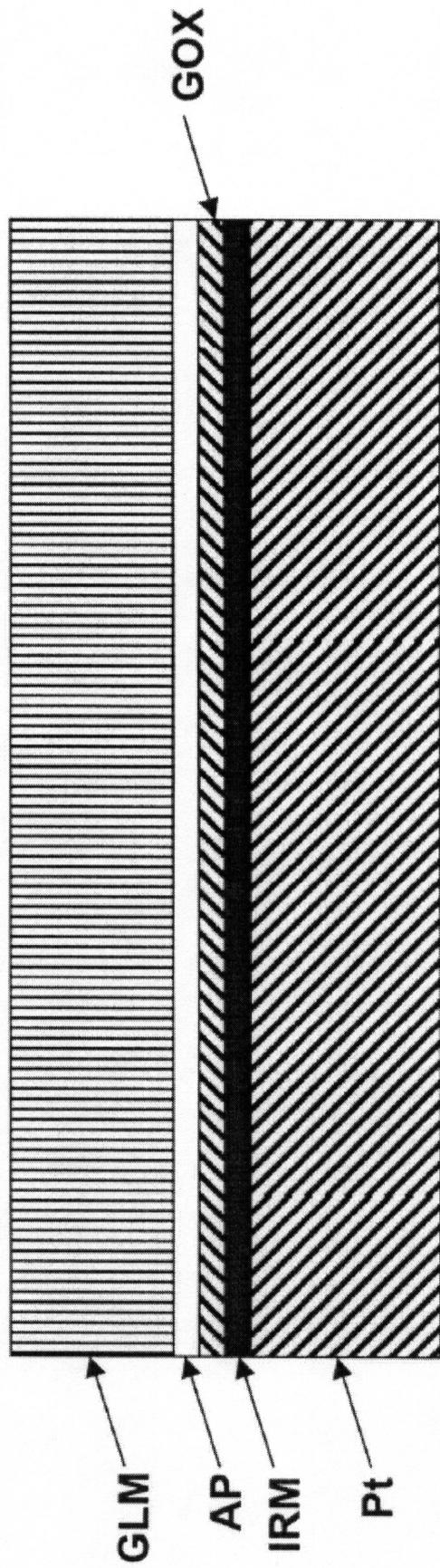


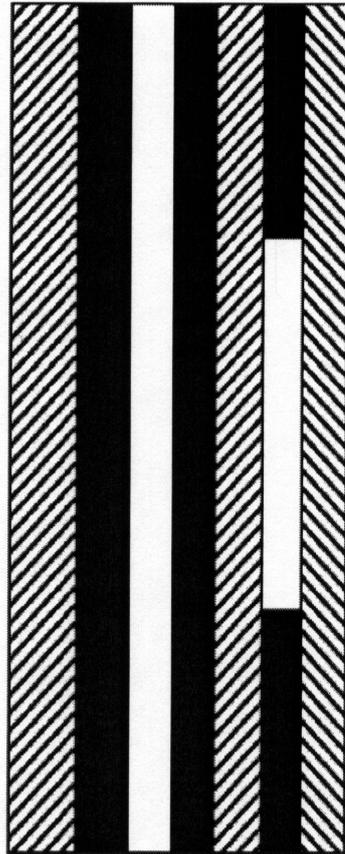
FIG. 4

【 図 2 B 】

膜の配置と構造

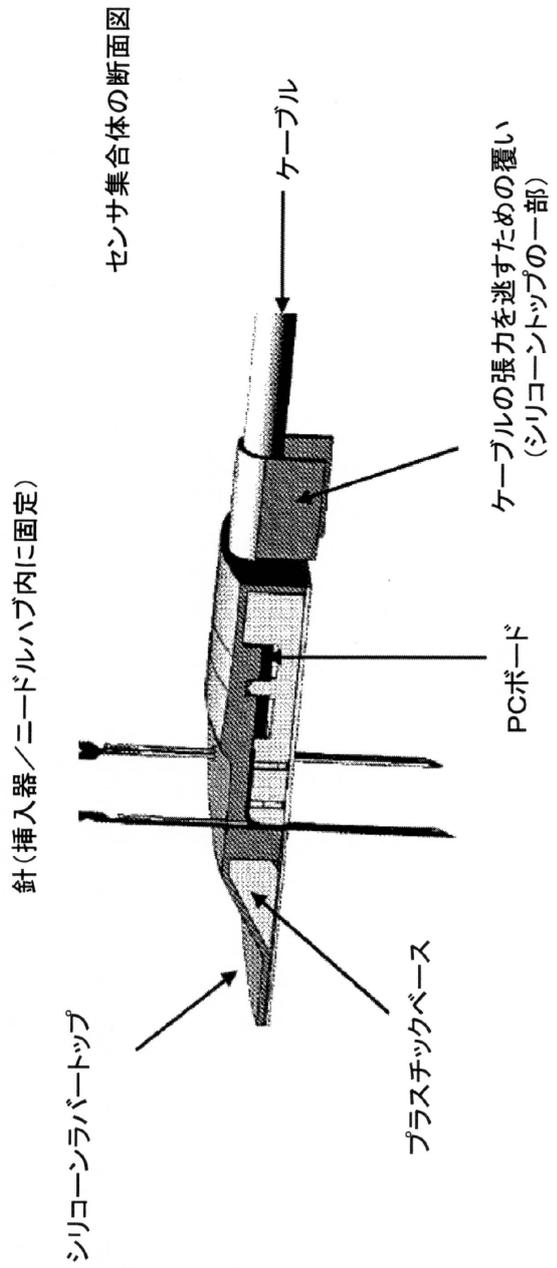
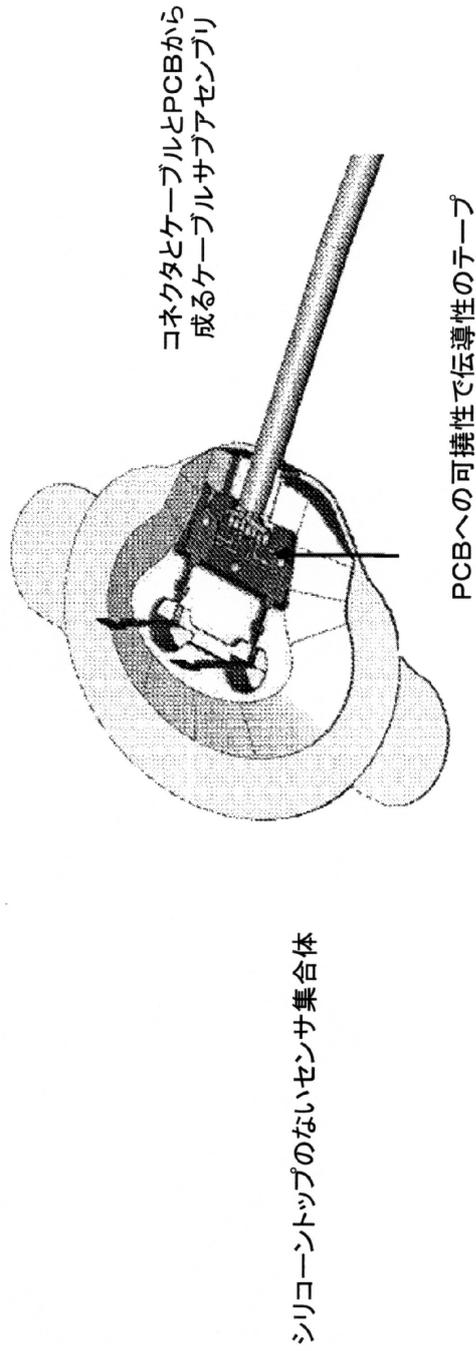


【図2C】

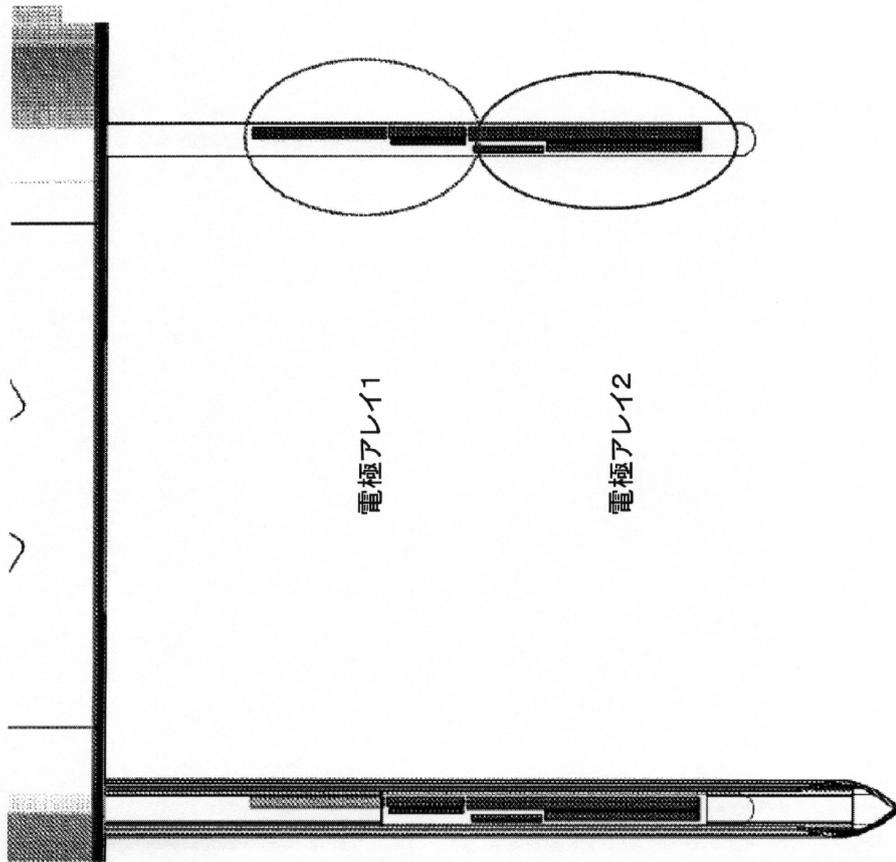


GLM(アクリラート混合物)(6 $\mu$ m)  
AP (0.5 $\mu$ m)  
HSA (1 $\mu$ m)  
GOx (1 $\mu$ m)  
IRM (200nm)  
白金黒およびAg/AgCl  
ベース(ポリイミド)

【 図 3 】



【 図 5 】



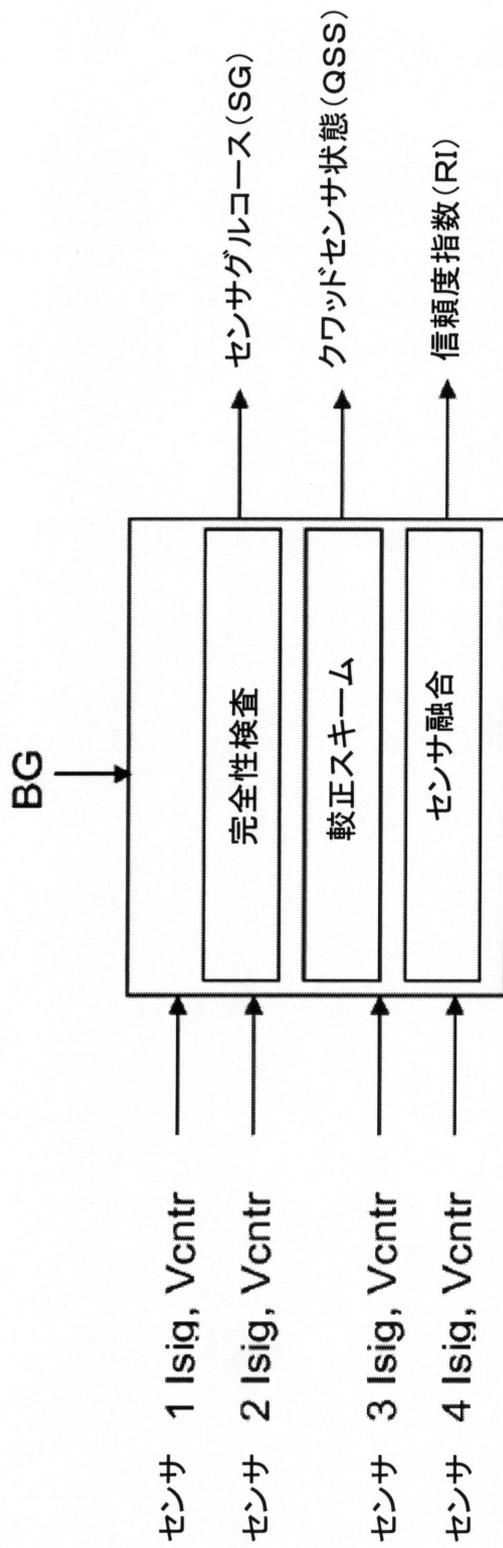
- ・それぞれのセンサプロブに2つの電極アレイがある。

- ・それぞれの電極アレイは、作用、対、参照電極を備えた3電極系である。

- ・2つのセンサプロブがあるため、1つの病院用センサ集合体には合計4つの電極アレイがある。

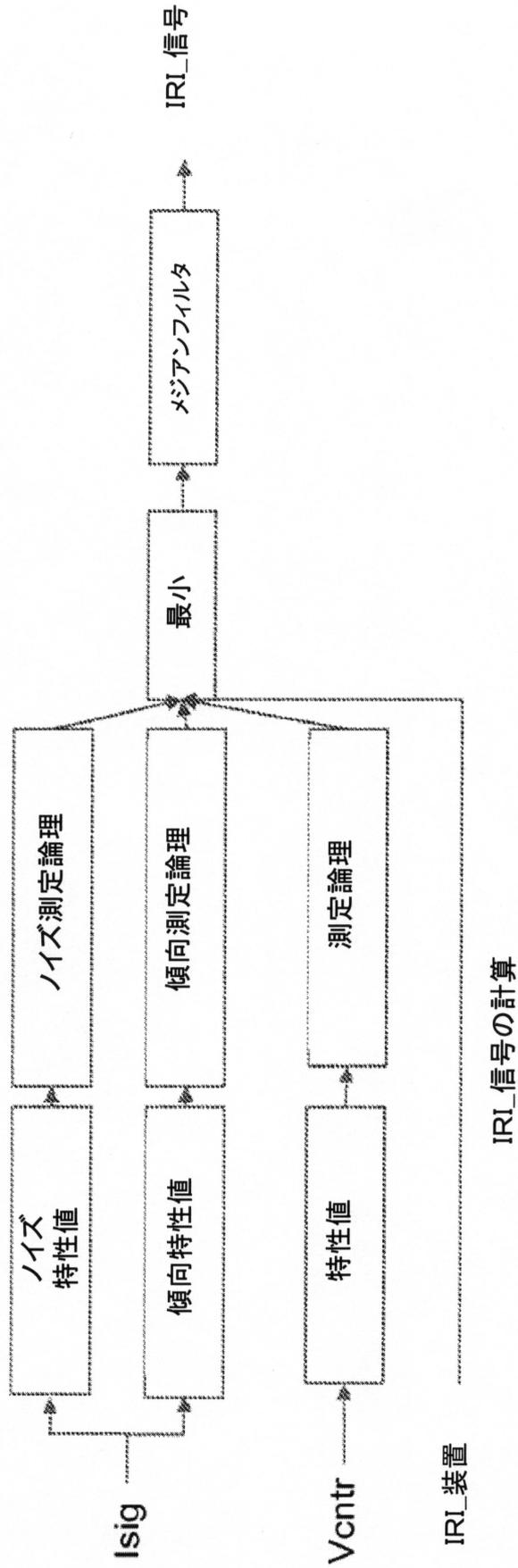
- ・アルゴリズムの使用(センサ融合)により、4つの独立したグルコースセンサ信号で、装置の信頼性と精度が向上する。

【図6A】

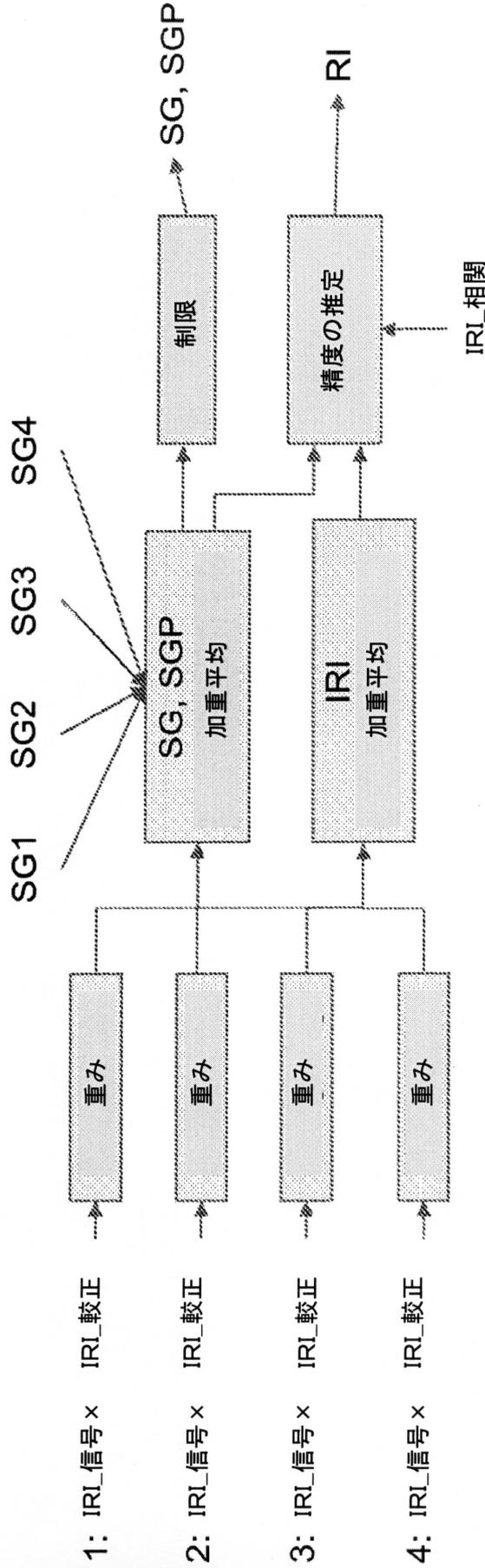


RCFの機能と入出力

【図6B】

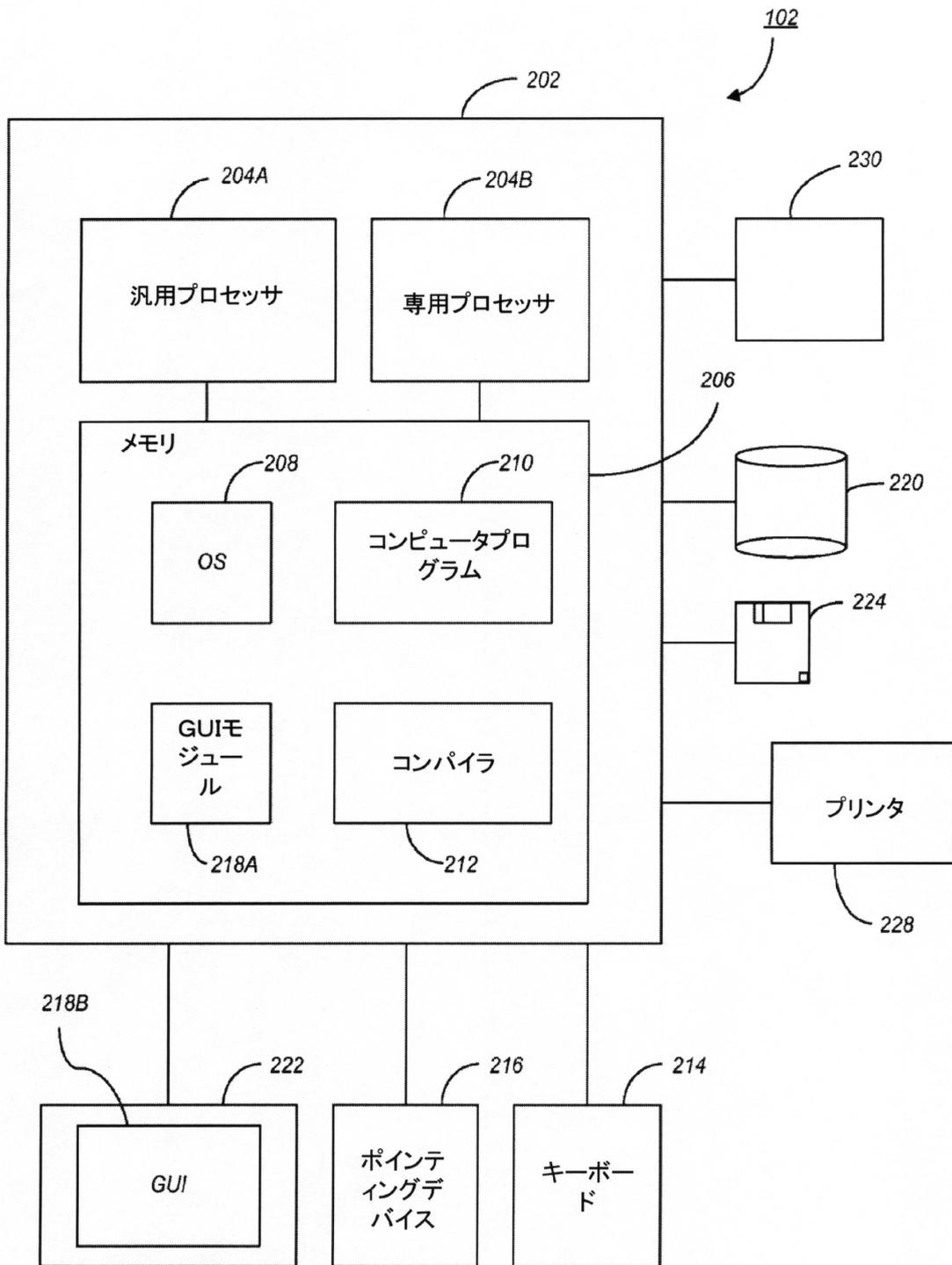


【図6C】



センサ融合の手順

【図7】



## フロントページの続き

- (31)優先権主張番号 61/385,418  
(32)優先日 平成22年9月22日(2010.9.22)  
(33)優先権主張国 米国(US)
- (31)優先権主張番号 61/357,803  
(32)優先日 平成22年6月23日(2010.6.23)  
(33)優先権主張国 米国(US)
- (72)発明者 チウ チア ハン  
アメリカ合衆国 カリフォルニア パサデナ アーリントン ドライブ 121 ユニット4
- (72)発明者 ラマチャンドラン ミーナ  
アメリカ合衆国 カリフォルニア サンフランシスコ ロード アイランド ストリート 301  
アパートメント B7
- (72)発明者 ダングイ - パテル ナンディタ  
アメリカ合衆国 カリフォルニア ロサンゼルス ウィルシャー ブルーバード 10787  
1701
- (72)発明者 ローズ ジェファーソン  
アメリカ合衆国 カリフォルニア カルバー シティー グリーン パレー サークル 6500  
115
- (72)発明者 ラオ アシュウィン ケイ  
アメリカ合衆国 カリフォルニア ノースリッジ レセダ ブルーバード 9621 アパートメ  
ント 227
- (72)発明者 ワン シフ  
アメリカ合衆国 カリフォルニア ノースリッジ サンバースト ストリート 18132
- (72)発明者 ルオ イン  
アメリカ合衆国 カリフォルニア スティブソン ランチ ワーズワース レーン 25819

審査官 福田 裕司

- (56)参考文献 特表平06-507828(JP,A)  
特表2010-518890(JP,A)  
特表2000-500380(JP,A)  
特表2009-544407(JP,A)  
特表2008-544763(JP,A)  
特表2010-512868(JP,A)  
特表2009-521997(JP,A)  
特表2008-506468(JP,A)  
国際公開第2010/031059(WO,A2)  
特表2012-502693(JP,A)  
特表平10-505421(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61B 5/1486