

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-533346

(P2007-533346A)

(43) 公表日 平成19年11月22日(2007.11.22)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 B 5/1477 (2006.01)	A 6 1 B 5/14 3 3 2	4 C 0 3 8
A 6 1 B 5/151 (2006.01)	A 6 1 B 5/14 3 0 0 D	
A 6 1 B 5/157 (2006.01)	A 6 1 B 5/14 3 0 0 L	
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	

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 73 頁) 最終頁に続く

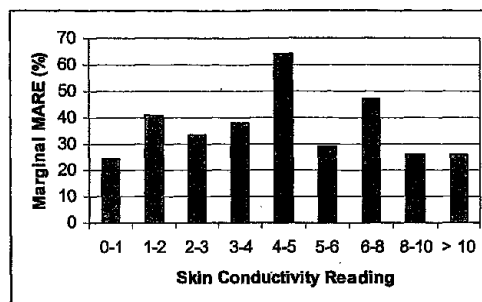
(21) 出願番号	特願2006-523873 (P2006-523873)	(71) 出願人	506053490 アニマス・テクノロジーズ・リミテッド・ ライアビリティ・カンパニー ANIMAS TECHNOLOGIES LLC アメリカ合衆国19380ペンシルベニア 州ウエスト・チェスター、ローレンス・ド ライブ200番
(86) (22) 出願日	平成16年7月30日 (2004. 7. 30)	(74) 代理人	100101454 弁理士 山田 卓二
(85) 翻訳文提出日	平成18年4月13日 (2006. 4. 13)	(74) 代理人	100081422 弁理士 田中 光雄
(86) 国際出願番号	PCT/US2004/024672	(74) 代理人	100091524 弁理士 和田 充夫
(87) 国際公開番号	W02005/018443		
(87) 国際公開日	平成17年3月3日 (2005. 3. 3)		
(31) 優先権主張番号	60/495, 294		
(32) 優先日	平成15年8月15日 (2003. 8. 15)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 生理学的分析対象のモニタリングに使用するマイクロプロセッサ、デバイス、および方法

(57) 【要約】

分析対象の量または濃度に関する電流または電荷シグナルの変化により密に相関する汗および/または温度の検出に有用なマイクロプロセッサ、デバイス、および方法が説明される。本発明は、より正確な汗および/または温度しきい値の確立のための方法、および汗および急激な温度変化が分析対象測定値にもたらす影響の補正などの新規な補償方法を提供する。本発明は、発汗または温度変化の期間において、分析対象モニタリング・デバイスがもたらす読み取りのスキップまたは非使用の数を少なくする。さらに、本発明は、分析対象の量または濃度について報告される読み取りの精度を向上させる方法を提供する。一態様において、本発明は、汗および/または温度に関するパラメータの検出のためにアクティブな収集リザーバ/検出デバイスと組み合わせて使用されるパッシブな収集リザーバ/検出デバイスを提供する。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

分析対象を含んでいる第 1 のサンプルであって、被験体の皮膚または粘膜表面を越えての分析対象の輸送を強化する方法を使用することによって得た第 1 のサンプルから、被験体内の分析対象の量または濃度に関する第 1 のシグナルを提供すること、

分析対象を含んでいる第 2 のサンプルであって、被験体の皮膚または粘膜表面を越えての分析対象の輸送を強化する方法を実質的に使用することなく、前記第 1 のシグナルと実質的に同じ時間期間にわたって得た第 2 のサンプルから、分析対象の量または濃度に関する第 2 のシグナルを提供すること、および

(i) 前記第 1 のシグナルを前記第 2 のシグナルにもとづいてスクリーニングすること、 (i i) 前記第 1 のシグナルに補正アルゴリズムを適用して、前記第 1 のシグナルを前記第 2 のシグナルを使用して調整すること、および (i i i) これらの組み合わせ、で構成されるグループから選択される方法によって、前記第 1 のシグナルを修正すること、を制御するためのプログラミングを有している 1 つ以上のマイクロプロセッサ。

10

【請求項 2】

前記修正が、前記第 1 のシグナルを前記第 2 のシグナルにもとづいてスクリーニングすることを含んでおり、

該スクリーニングが、 (a) 前記第 2 のシグナルを所定の高および/または低のしきい値と比較すること、 (b) 前記第 2 のシグナルが前記高のしきい値を上回っており、あるいは前記低のしきい値を下回っている場合に、前記第 1 のシグナルに関連する分析対象測定値をスキップすること、および (c) 前記第 2 のシグナルが前記高のしきい値と前記低のしきい値との間にある場合に、前記第 1 のシグナルに関連する分析対象測定値を決定するために前記第 1 のシグナルを受け入れること、を含んでいる請求項 1 に記載の 1 つ以上のマイクロプロセッサ。

20

【請求項 3】

前記修正が、皮膚の電気伝導度の値を、前記第 1 および第 2 のシグナルと実質的に同じ時間期間にわたって取得すること、前記皮膚の電気伝導度の値を、所定の皮膚電気伝導度しきい値と比較すること、および前記皮膚の電気伝導度の値が、前記皮膚電気伝導度しきい値以上である場合に、前記第 1 のシグナルを前記第 2 のシグナルにもとづいてスクリーニングすることをさらに含んでおり、

30

該スクリーニングが、 (a) 前記第 2 のシグナルを所定の高および/または低のしきい値と比較すること、 (b) 前記第 2 のシグナルが前記高のしきい値を上回っており、あるいは前記低のしきい値を下回っている場合に、前記第 1 のシグナルに関連する分析対象測定値をスキップすること、および (c) 前記第 2 のシグナルが前記高のしきい値と前記低のしきい値との間にある場合に、前記第 1 のシグナルに関連する分析対象測定値を決定するために前記第 1 のシグナルを受け入れることを含んでいる請求項 2 に記載の 1 つ以上のマイクロプロセッサ。

【請求項 4】

前記修正が、温度値を、前記第 1 および第 2 のシグナルと実質的に同じ時間期間にわたって取得すること、前記温度値を、所定の高および/または低の温度しきい値と比較すること、および前記温度値が、前記高の温度しきい値を上回っており、あるいは前記低の温度しきい値を下回っている場合に、前記第 1 のシグナルを前記第 2 のシグナルにもとづいてスクリーニングすること、をさらに含んでおり、

40

該スクリーニングが、 (a) 前記第 2 のシグナルを所定の高および/または低のしきい値と比較すること、 (b) 前記第 2 のシグナルが前記高のしきい値を上回っており、あるいは前記低のしきい値を下回っている場合に、前記第 1 のシグナルに関連する分析対象測定値をスキップすること、および (c) 前記第 2 のシグナルが前記高のしきい値と前記低のしきい値との間にある場合に、前記第 1 のシグナルに関連する分析対象測定値を決定するために前記第 1 のシグナルを受け入れることを含んでいる請求項 2 に記載の 1 つ以上のマイクロプロセッサ。

50

【請求項 5】

前記第 1 のシグナルに関連する分析対象測定値を決定するために前記第 1 のシグナルを受け入れた後に、前記第 1 のシグナルに補正アルゴリズムを適用して、前記第 1 のシグナルを前記第 2 のシグナルを使用して調整することをさらに含んでいる請求項 2、3、または 4 のいずれかに記載の 1 つ以上のマイクロプロセッサ。

【請求項 6】

前記修正が、前記第 1 のシグナルに補正アルゴリズムを適用することを含んでおり、該補正アルゴリズムが、前記第 2 のシグナルの少なくとも一部を引き去ることによって前記第 1 のシグナルを補正することを含んでいる請求項 1 に記載の 1 つ以上のマイクロプロセッサ。

10

【請求項 7】

前記第 1 および第 2 のシグナルが、電流または電量であり、前記補正アルゴリズムが、 $Q = Q_a - k Q_p$ を含んでおり、ここで、 Q は、分析対象測定値を決定するために入力されるシグナルであり、 Q_a は、前記第 1 のシグナルであり、 k は、0 と 1 との間の値である比例係数であり、 Q_p は、前記第 2 のシグナルである請求項 6 に記載の 1 つ以上のマイクロプロセッサ。

【請求項 8】

前記修正が、前記第 1 のシグナルに補正アルゴリズムを適用することを含んでおり、該補正アルゴリズムが、前記第 2 のシグナルの少なくとも一部を引き去り、さらに較正時点における前記第 2 のシグナルを考慮に入れることによって、前記第 1 のシグナルを補正

20

【請求項 9】

前記第 1 および第 2 のシグナルが、電流または電量であり、前記補正アルゴリズムが、 $Q = Q_a - k (Q_p - Q_{pca1})$ を含んでおり、ここで、 Q は、分析対象測定値を決定するために入力されるシグナルであり、 Q_a は、前記第 1 のシグナルであり、 k は、0 と 1 との間の値である比例係数であり、 Q_p は、前記第 2 のシグナルであり、 Q_{pca1} は、較正時点における前記第 2 のシグナルである請求項 8 に記載の 1 つ以上のマイクロプロセッサ。

【請求項 10】

前記被験体の皮膚または粘膜表面を越えての分析対象の輸送を強化する方法が、イオン泳動、音波泳動、吸引、エレクトロポレーション、熱穿孔法、マイクロポレーションの使用、マイクロ針の使用、微細槍の使用、皮膚の透過化、化学浸透エンハンサー、レーザー・デバイスの使用、およびこれらの組み合わせ、で構成されるグループから選択される請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の 1 つ以上のマイクロプロセッサ。

30

【請求項 11】

前記被験体の皮膚または粘膜表面を越えての分析対象の輸送を強化する方法が、イオン泳動、音波泳動、またはレーザー・ポレーションである請求項 10 に記載の 1 つ以上のマイクロプロセッサ。

【請求項 12】

前記シグナルが電気化学シグナルである請求項 1 ~ 11 のいずれかに記載の 1 つ以上のマイクロプロセッサ。

40

【請求項 13】

前記電気化学シグナルが、電流または電量シグナルである請求項 12 に記載の 1 つ以上のマイクロプロセッサ。

【請求項 14】

前記分析対象が、グルコースであり、前記電気化学シグナルが、検出電極およびグルコース・オキシダーゼを前記サンプルに接触させることによって得られる請求項 13 に記載の 1 つ以上のマイクロプロセッサ。

【請求項 15】

前記分析対象がグルコースである請求項 1 ~ 14 のいずれかに記載の 1 つ以上のマイク

50

ロプロセッサ。

【請求項 16】

前記第 1 のシグナルを提供する第 1 の検出デバイスを動作させること、
前記第 2 のシグナルを提供する第 2 の検出デバイスを動作させること
を制御するためのプログラミングをさらに有している請求項 1 ~ 15 のいずれかに記載の
1 つ以上のマイクロプロセッサ。

【請求項 17】

前記第 1 のサンプルをもたらす第 1 のサンプリング・デバイスを動作させること
を制御するためのプログラミングをさらに有している請求項 16 に記載の 1 つ以上のマイ
クロプロセッサ。

10

【請求項 18】

前記サンプリング・デバイスが、前記第 1 のサンプルをもたらすためにイオン泳動を使用する請求項 17 に記載の 1 つ以上のマイクロプロセッサ。

【請求項 19】

請求項 1 ~ 18 のいずれかに記載の 1 つ以上のマイクロプロセッサを有している分析対象モニタリング・デバイス。

【請求項 20】

請求項 1 ~ 16 のいずれかに記載の 1 つ以上のマイクロプロセッサ、および
第 1 および第 2 の電気化学検出デバイスを有している分析対象モニタリング・デバイス
。

20

【請求項 21】

請求項 18 に記載の 1 つ以上のマイクロプロセッサ、
第 1 および第 2 の電気化学検出デバイス、および
イオン泳動サンプリング・デバイスを有している分析対象モニタリング・デバイス。

【請求項 22】

分析対象モニタリング・デバイスであって、
(A) 被験体の皮膚または粘膜表面に接触するように構成された 1 つ以上の収集リザーバ
であって、(i) 該収集リザーバへの前記分析対象の移動が経皮的または経粘膜的なサン
プリング法によって強化されており、(i i) 当該デバイスの使用時に少なくとも 1 つの
収集デバイスが分析対象検出デバイスと動作上の接触に置かれる 1 つ以上の収集リザーバ
、および
(B) 被験体の皮膚または粘膜表面に接触するように構成された 1 つ以上の収集リザーバ
であって、(i) 該収集リザーバへの前記分析対象の移動が前記経皮的または経粘膜的な
サンプリング法によって強調されてはならず、(i i) 当該デバイスの使用時に少なくと
も 1 つの収集デバイスが分析対象検出デバイスと動作上の接触に置かれる 1 つ以上の収集
リザーバ、
を有している分析対象モニタリング・デバイス。

30

【請求項 23】

当該デバイスの使用時に、(B) の少なくとも 1 つの収集リザーバが、サーミスタに接
触している請求項 22 に記載の分析対象モニタリング・デバイス。

40

【請求項 24】

(A) の少なくとも 1 つの収集リザーバの物理的特性が、(B) の少なくとも 1 つの収
集リザーバの物理的特性と実質的に同じである請求項 22 に記載の分析対象モニタリング
・デバイス。

【請求項 25】

(A) の少なくとも 1 つの収集リザーバが、ヒドロゲルを含んでいる請求項 24 に記載
の分析対象モニタリング・デバイス。

【請求項 26】

前記分析対象検出デバイスが、分析対象を電気化学的に検出するデバイスである請求項

50

2 2 に記載の分析対象モニタリング・デバイス。

【請求項 2 7】

前記分析対象検出デバイスが、検出電極を有している請求項 2 6 に記載の分析対象モニタリング・デバイス。

【請求項 2 8】

(A) の少なくとも 1 つの収集リザーバと接触している検出電極の物理的特性が、(B) の少なくとも 1 つの収集リザーバと接触している検出電極の物理的特性と実質的に同じである請求項 2 7 に記載の分析対象モニタリング・デバイス。

【請求項 2 9】

前記分析対象検出デバイスが、分析対象の電気化学的検出を容易にするための酵素をさらに有している請求項 2 7 に記載の分析対象モニタリング・デバイス。 10

【請求項 3 0】

前記分析対象が、グルコースであり、前記酵素が、グルコース・オキシダーゼを含んでいる請求項 2 9 に記載の分析対象モニタリング・デバイス。

【請求項 3 1】

さらにイオン泳動電極を、(A) の前記 1 つ以上の収集リザーバに接触させて有している請求項 2 7 に記載の分析対象モニタリング・デバイス。

【請求項 3 2】

(B) の収集リザーバが、第 1 および第 2 の表面を有しており、該第 1 の表面が検出デバイスに接触し、該第 2 の表面が分析対象に対して実質的に非透過性である膜に接しており、該膜が、前記皮膚または粘膜表面に接するように構成されている請求項 2 2 に記載の分析対象モニタリング・デバイス。 20

【請求項 3 3】

被験体の皮膚または粘膜表面を越えての分析対象の輸送を強化する方法を使用することによって得たサンプル中の分析対象の量または濃度に関するシグナルを修正する方法であって、

前記分析対象を含んでいる第 1 のサンプルであって、前記被験体の皮膚または粘膜表面を越えての分析対象の輸送を強化する方法を使用することによって得た第 1 のサンプルから、被験体内の分析対象の量または濃度に関する第 1 のシグナルを提供すること、

前記分析対象を含んでいる第 2 のサンプルであって、被験体の皮膚または粘膜表面を越えての分析対象の輸送を強化する方法を実質的に使用することなく、前記第 1 のシグナルと実質的に同じ時間期間にわたって得た第 2 のサンプルから、分析対象の量または濃度に関する第 2 のシグナルを提供すること、および 30

(i) 前記第 1 のシグナルを前記第 2 のシグナルにもとづいてスクリーニングすること、(i i) 前記第 1 のシグナルに補正アルゴリズムを適用して、前記第 1 のシグナルを前記第 2 のシグナルを使用して調整すること、および (i i i) これらの組み合わせ、で構成されるグループから選択される方法によって、前記第 1 のシグナルを修正することを含んでいる方法。

【請求項 3 4】

前記修正が、前記第 1 のシグナルを前記第 2 のシグナルにもとづいてスクリーニングすることを含んでおり、該スクリーニングが、(a) 前記第 2 のシグナルを所定の高および / または低のしきい値と比較すること、(b) 前記第 2 のシグナルが前記高のしきい値を上回っており、あるいは前記低のしきい値を下回っている場合に、前記第 1 のシグナルに関連する分析対象測定値をスキップすること、および (c) 前記第 2 のシグナルが前記高のしきい値と前記低のしきい値との間にある場合に、前記第 1 のシグナルに関連する分析対象測定値を決定するために前記第 1 のシグナルを受け入れること、を含んでいる請求項 3 3 に記載の方法。 40

【請求項 3 5】

前記修正が、皮膚の電気伝導度の値を、前記第 1 および第 2 のシグナルと実質的に同じ時間期間にわたって取得すること、前記皮膚の電気伝導度の値を、所定の皮膚電気伝導度 50

しきい値と比較すること、および前記皮膚の電気伝導度の値が、前記皮膚電気伝導度しきい値以上である場合に、前記第1のシグナルを前記第2のシグナルにもとづいてスクリーニングすることをさらに含んでおり、

該スクリーニングが、

- (a) 前記第2のシグナルを所定の高および/または低のしきい値と比較すること、
- (b) 前記第2のシグナルが前記高のしきい値を上回っており、あるいは前記低のしきい値を下回っている場合に、前記第1のシグナルに関連する分析対象測定値をスキップすること、および
- (c) 前記第2のシグナルが前記高のしきい値と前記低のしきい値との間にある場合に、前記第1のシグナルに関連する分析対象測定値を決定するために前記第1のシグナルを受け入れることを含んでいる請求項34に記載の方法。

10

【請求項36】

前記修正が、温度値を、前記第1および第2のシグナルと実質的に同じ時間期間にわたって取得すること、前記温度値を、所定の高および/または低の温度しきい値と比較すること、および前記温度値が、前記高の温度しきい値を上回っており、あるいは前記低の温度しきい値を下回っている場合に、前記第1のシグナルを前記第2のシグナルにもとづいてスクリーニングすることをさらに含んでおり、

該スクリーニングが、

- (a) 前記第2のシグナルを所定の高および/または低のしきい値と比較すること、
- (b) 前記第2のシグナルが前記高のしきい値を上回っており、あるいは前記低のしきい値を下回っている場合に、前記第1のシグナルに関連する分析対象測定値をスキップすること、および
- (c) 前記第2のシグナルが前記高のしきい値と前記低のしきい値との間にある場合に、前記第1のシグナルに関連する分析対象測定値を決定するために前記第1のシグナルを受け入れることを含んでいる請求項34に記載の方法。

20

【請求項37】

前記第1のシグナルに関連する分析対象測定値を決定するために前記第1のシグナルを受け入れた後に、前記第1のシグナルに補正アルゴリズムを適用して、前記第1のシグナルを前記第2のシグナルを使用して調整することをさらに含んでいる請求項34、35、または36のいずれかに記載の方法。

30

【請求項38】

前記修正が、前記第1のシグナルに補正アルゴリズムを適用することを含んでおり、該補正アルゴリズムが、前記第2のシグナルの少なくとも一部を引き去ることによって前記第1のシグナルを補正することを含んでいる請求項33に記載の方法。

【請求項39】

前記第1および第2のシグナルが、電流または電量であり、前記補正アルゴリズムが、 $Q = Q_a - k Q_p$ を含んでおり、ここで、 Q は、分析対象測定値を決定するために入力されるシグナルであり、 Q_a は、前記第1のシグナルであり、 k は、0と1との間の値である比例係数であり、 Q_p は、前記第2のシグナルである請求項38に記載の方法。

【請求項40】

前記修正が、前記第1のシグナルに補正アルゴリズムを適用することを含んでおり、該補正アルゴリズムが、前記第2のシグナルの少なくとも一部を引き去り、さらに較正時点における前記第2のシグナルを考慮に入れることによって、前記第1のシグナルを補正することを含んでいる請求項33に記載の方法。

40

【請求項41】

前記第1および第2のシグナルが、電流または電量であり、前記補正アルゴリズムが、 $Q = Q_a - k (Q_p - Q_{pca1})$ を含んでおり、ここで、 Q は、分析対象測定値を決定するために入力されるシグナルであり、 Q_a は、前記第1のシグナルであり、 k は、0と1との間の値である比例係数であり、 Q_p は、前記第2のシグナルであり、 Q_{pca1} は、較正時点における前記第2のシグナルである請求項40に記載の方法。

50

【請求項 4 2】

前記被験体の皮膚または粘膜表面を越えての分析対象の輸送を強化する方法が、イオン泳動、音波泳動、吸引、エレクトロポレーション、熱穿孔法、マイクロポレーションの使用、マイクロ針の使用、微細槍の使用、皮膚の透過化、化学浸透エンハンサー、レーザー・デバイスの使用、およびこれらの組み合わせ、で構成されるグループから選択される請求項 3 3 ~ 4 1 のいずれかに記載の方法。

【請求項 4 3】

前記被験体の皮膚または粘膜表面を越えての分析対象の輸送を強化する方法が、イオン泳動、音波泳動、またはレーザー・ポレーションである請求項 4 2 に記載の方法。

【請求項 4 4】

前記シグナルが電気化学シグナルである請求項 3 3 ~ 4 3 のいずれかに記載の方法。

【請求項 4 5】

前記電気化学シグナルが、電流または電量シグナルである請求項 4 4 に記載の方法。

【請求項 4 6】

前記分析対象が、グルコースであり、前記電気化学シグナルが、検出電極およびグルコース・オキシダーゼを前記サンプルに接触させることによって得られる請求項 4 5 に記載の方法。

【請求項 4 7】

前記被験体がヒトである請求項 3 3 ~ 4 6 のいずれかに記載の方法。

【請求項 4 8】

前記分析対象がグルコースである請求項 3 3 ~ 4 7 のいずれかに記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、広くは、生理学的分析対象をモニタリングし、さらにそのような分析対象の量または濃度を検出するマイクロプロセッサ、デバイス、および方法に関する。一態様において、本発明は、データ・スクリーンの選択性の改善に関する。他の態様において、本発明は、分析対象の測定に影響を及ぼす変動（例えば、汗および/または温度）の補償に関する。

【背景技術】

【0002】

種々の生物学的物質の経皮的な移動が、汗によって影響されることが知られている。例えば、経皮的な化学採取デバイスおよび体外への経皮的な化学移動現象の研究において、汗が経皮的な採取に、より長い採取時間（10時間）においては差が小さくなる（14%）ものの、初期の採取期間（5.5時間）において大きく寄与（40%）しているように観測されている（Conner, D. P., et al., J. Invest. Dermatol. 96(2): 186-90, 1991）。例えば、コカインおよびコデイン（Huestis, M. A., et al., J. Chromatogr. B. Biomed. Sci. Appl. 15; 733(12): 247-64, 1999）、カフェイン、パラキサンチン、およびテオブロミン（DeLahunt, T., et al., J. Anal. Toxicol. 22(7): 596-600, 1998）、塩化物（例えば、Kabara, S. K., et al., Indian Pediatr. 39(11): 1039-43, 2002の嚢胞性線維症の診断において）、カリウム（Lande, G., Int. J. Cardiol. 77(2-3): 323-4, 2001）、アミノ酸（Cynober, L. A., Nutrition 18(9): 761-6, 2002）、クロム（Davies, S., et al., Metabolism 46(5): 469-73, 1997）、電解質、グルコース（Tamada, J. A., et al., JAMA 282(19): 1839, 1999）および尿素（al Tamer, Y. Y., et al., E

10

20

30

40

50

ur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 32(2): 717, 1994)など、いくつかの興味ある物質を、汗のサンプル中に検出することができる。

【0003】

さらに、経皮的分析対象モニタリング・デバイスを使用して割り出される分析対象レベルおよび/またはモニタリング・デバイスの機能も、汗によって影響を受ける。例えば、Glucowatch(登録商標)(Cygnus, Inc., Redwood City, CA)バイオグラファー・システムなどによって測定されるグルコース濃度に関する積分電流は、汗による影響を受ける可能性がある(例えば、Glucowatch G2(登録商標)(Cygnus, Inc., Redwood City, CA)自動グルコース・バイオグラファー製品の折り込み紙を参照されたい)。測定されるグルコース値の正確さを維持するため、Glucowatchバイオグラファー・システムは、皮膚の導電率の変化を測定する汗プローブを使用することによって、汗の影響を補償している。皮膚の導電率があらかじめ選択しておいたしきい値を超えると、Glucowatchバイオグラファー・システムからの関連の読み取りがスキップされる(例えば、Glucowatch G2自動グルコース・バイオグラファー製品のユーザーズ・ガイドを参照されたい)。さらに、急激な温度変化によっても、Glucowatchバイオグラファー・システムの読み取りのスキップが生じうる。

10

【0004】

一般に、経皮的分析対象モニタリング・システムは、汗および温度の変化に関する問題に対処しなければならない。例えば微細針(microneedles)、マイクロポレーション(microporation)(例えば、レーザまたは熱による除去による)、音波泳動(sonophoresis)、吸引、皮膚の透過化(skin permeabilization)を使用する方法など、侵襲を最小限にした分析対象(例えば、グルコース)のモニタリング方法も、すべて、当該サンプリング方法によって採取される分析対象に対し、発汗によって採取される分析対象によって影響を受ける。皮膚下のグルコースを測定するRFインピーダンス・デバイスが、明らかにされている(Caduff, A., et al., American Diabetes Association 62nd Scientific Sessions, San Francisco, June 14-18, 2002, Diabetes 51: (Supp. 2), A119, 2002)。発汗が、RFインピーダンスによって皮膚下のグルコースを測定するそのようなデバイスに、干渉をもたらす可能性がある。したがって、経皮の分光法も、汗中の皮膚表面の余分なグルコースの影響を受けうる。

20

30

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

現在の汗および温度の検出方法は、典型的には、電流または電荷シグナルの変化とほとんど関連していない。したがって、もたらされるグルコースの読み取りの精度が低下しないよう、通常は、汗および温度の変化に関して厳しいしきい値が設定される。

【0006】

本発明のマイクロプロセッサ、システム、および方法は、より電流または電荷シグナルの変化と密に関連する優れた温度および汗の検出を提供する。さらに、本発明は、より正確なしきい値の確立、ならびに汗および/または急激に変化する温度の影響についてのより正確な補償をもたらす、これら両者によって分析対象モニタリング・デバイスの精度の向上をもたらされる。

40

【0007】

本発明は、生理学的分析対象のモニタリングおよびそのような分析対象の量または濃度の検出のためのマイクロプロセッサ、デバイス、および方法に関する。

【課題を解決するための手段】

【0008】

50

一態様において、本発明は、以下のステップの実行を制御するためのプログラミングを有する1つ以上のマイクロプロセッサに関する。この1つ以上のマイクロプロセッサが、分析対象を含んでいる第1のサンプルであって、被験体の皮膚または粘膜表面を越えての分析対象の輸送を強化する方法を使用することによって得た第1のサンプルから、被験体内の分析対象の量または濃度に関する第1のシグナルを提供する。さらに、この1つ以上のマイクロプロセッサが、分析対象を含んでいる第2のサンプルであって、被験体の皮膚または粘膜表面を越えての分析対象の輸送を強化する方法を実質的に使用することなく、前記第1のシグナルと実質的に同じ時間期間にわたって得た第2のサンプルから、分析対象の量または濃度に関する第2のシグナルを提供する。次いで、この1つ以上のマイクロプロセッサが、例えば(i)前記第1のシグナルを前記第2のシグナルにもとづいてスクリーニングすること、(ii)前記第1のシグナルに補正アルゴリズムを適用して、前記第1のシグナルを前記第2のシグナルを使用して調整すること、および(iii)これらの組み合わせ、で構成されるグループから選択される方法によって、前記第1のシグナルを修正する。

10

【0009】

一実施の形態においては、前記修正が、前記第1のシグナルを前記第2のシグナルにもとづいてスクリーニングすることを含んでいる。例えば、スクリーニングは、(a)前記第2のシグナルを所定の高および/または低のシグナルしきい値と比較すること、(b)前記第2のシグナルが前記高のシグナルしきい値を上回っており、あるいは前記低のシグナルしきい値を下回っている場合に、前記第1のシグナルに関連する分析対象測定値をスキップすること、および(c)前記第2のシグナルが前記高のしきい値と前記低のしきい値との間にある場合に、前記第1のシグナルに関連する分析対象測定値を決定するために前記第1のシグナルを受け入れること、を含んでいる。これに代え、あるいはこれに加えて、スクリーニングが、シグナルの傾向をシグナルの傾向の所定の組と比較してもよく、前記スキップまたは受け入れが、シグナルの傾向とシグナルの傾向の1つ以上の所定の組との間の一致にもとづいてもよい。

20

【0010】

他の実施の形態においては、前記修正が、皮膚の電気伝導度の値を前記第1および第2のシグナルと実質的に同じ時間期間にわたって取得すること、前記皮膚の電気伝導度の値を所定の皮膚電気伝導度しきい値と比較すること、および前記皮膚の電気伝導度の値が前記皮膚電気伝導度しきい値以上である場合に、前記第1のシグナルを前記第2のシグナルにもとづいてスクリーニングすること、をさらに含んでいる。典型的なスクリーニング法は、(a)前記第2のシグナルを所定の高および/または低のシグナルしきい値と比較すること、(b)前記第2のシグナルが前記高のシグナルしきい値を上回っており、あるいは前記低のシグナルしきい値を下回っている場合に、前記第1のシグナルに関連する分析対象測定値をスキップすること、および(c)前記第2のシグナルが前記高のシグナルしきい値と前記低のシグナルしきい値との間にある場合に、前記第1のシグナルに関連する分析対象測定値を決定するために前記第1のシグナルを受け入れること、を含んでいる。これに代え、あるいはこれに加えて、皮膚の電気伝導度の値の傾向を、皮膚の電気伝導度の値についての所定の傾向の組と比較してもよく、シグナルをさらにスクリーニングする決定が、皮膚の電気伝導度の傾向と皮膚の電気伝導度の傾向についての1つ以上の所定の組との間の一致にもとづいてもよい。さらに、引き続くスクリーニングが、シグナルの傾向を、シグナルの傾向についての所定の組と比較してもよく、前記スキップまたは受け入れが、シグナルの傾向とシグナルの傾向についての1つ以上の所定の組との間の一致にもとづいてもよい。

30

40

【0011】

さらに他の実施の形態においては、前記修正が、温度値を前記第1および第2のシグナルと実質的に同じ時間期間にわたって取得すること、前記温度値を所定の高および/または低の温度しきい値と比較すること、および前記温度値が前記高の温度しきい値を上回っており、あるいは前記低の温度しきい値を下回っている場合に、前記第1のシグナルを前

50

記第2のシグナルにもとづいてスクリーニングすること、をさらに含んでいる。典型的なスクリーニング方法は、(a)前記第2のシグナルを所定の高および/または低のシグナルしきい値と比較すること、(b)前記第2のシグナルが前記高のシグナルしきい値を上回っており、あるいは前記低のシグナルしきい値を下回っている場合に、前記第1のシグナルに関連する分析対象測定値をスキップすること、および(c)前記第2のシグナルが前記高のしきい値と前記低のしきい値との間にある場合に、前記第1のシグナルに関連する分析対象測定値を決定するために前記第1のシグナルを受け入れること、を含んでいる。これに代え、あるいはこれに加えて、温度値の傾向を、温度値についての所定の傾向の組と比較してもよく、シグナルをさらにスクリーニングする決定が、温度の傾向と温度の傾向についての1つ以上の所定の組との間の一致にもとづいてもよい。さらに、引き続きスクリーニングが、シグナルの傾向を、シグナルの傾向についての所定の組と比較してもよく、前記スキップまたは受け入れが、シグナルの傾向とシグナルの傾向についての1つ以上の所定の組との間の一致にもとづいてもよい。

10

【0012】

さらなる実施の形態においては、前記修正が、さらなるスクリーニングを加える前の上述の皮膚の温度値(または傾向)および温度値(または傾向)に関する分析の両方を使用することからなる。

【0013】

さらなる実施の形態においては、前記第1のシグナルに関連する分析対象測定値を決定するために前記第1のシグナルを受け入れた後に、例えば前記第1のシグナルを前記第2のシグナルを使用して調整することによって、前記第1のシグナルに補正アルゴリズムが適用される。典型的な調整においては、前記補正アルゴリズムが、前記第2のシグナルの少なくとも一部を引き去ることによって前記第1のシグナルを補正することを含んでいる。例えば、前記第1および第2のシグナルが、電流または電量である場合、前記補正アルゴリズムが、 $Q = Q_a - k Q_p$ を含んでおり、ここで、 Q は、分析対象測定値を決定するために入力されるシグナルであり、 Q_a は、前記第1のシグナルであり、 k は、0と1との間の値である比例係数(0または1を含んでもよい)であり、 Q_p は、前記第2のシグナルである。さらなる例としては、補正アルゴリズムが、前記第2のシグナルの少なくとも一部を引き去り、さらに較正時点における前記第2のシグナルを考慮に入れることによって、前記第1のシグナルを補正することを含んでいる。そのような補正アルゴリズムの1つは、 $Q = Q_a - k (Q_p - Q_{pca1})$ を含んでおり、ここで、 Q は、分析対象測定値を決定するために入力されるシグナルであり、 Q_a は、前記第1のシグナルであり、 k は、0と1との間の値である比例係数(0または1を含んでもよい)であり、 Q_p は、前記第2のシグナルであり、 Q_{pca1} は、較正時点における前記第2のシグナルである。

20

30

【0014】

被験体の皮膚または粘膜表面を越えての分析対象の輸送を強化する方法の例としては、これらに限られるわけではないが、イオン泳動、音波泳動、吸引、エレクトロポレーション、熱穿孔法、レーザー・ポレーション、マイクロポレーションの使用、マイクロ針の使用、微細槍の使用、皮膚の透過化、化学浸透エンハンサー、レーザー・デバイスの使用、およびこれらの組み合わせ、が挙げられる。好ましい実施の形態においては、イオン泳動、音波泳動、またはレーザー・ポレーションが使用される。

40

【0015】

本発明の実行に使用できる典型的なシグナルとしては、これらに限られるわけではないが、電気的および化学的シグナルが挙げられる。一実施の形態においては、このシグナルが、分析対象の検出可能種(過酸化水素など)への変換とこの検出可能種の電気的検出(例えば、検出電極の反応表面における過酸化水素の反応による)とを組み合わせる電気化学シグナルである。そのような電気化学シグナルは、例えば電流または電量シグナルであってよい。一実施の形態においては、分析対象がグルコースであり、前記電気化学シグナルが、グルコースをグルコース・オキシダーゼおよび検出電極に接触させることによ

50

【0016】

本発明のマイクロプロセッサ、方法およびデバイスを使用して測定できる分析対象としては、これらに限られるわけではないが、アミノ酸、疾患状態または状況を示す酵素基質または酵素生産物、疾患状態または状況の他のマーカー、乱用される薬物（例えば、エタノール、コカイン）、治療的薬剤および/または薬学的薬剤（例えば、テオフィリン、抗HIV薬物、リチウム、抗てんかん薬物、シクロスポリン、化学療法剤）、電解質、目的の生理学的分析対象（例えば、尿酸塩/尿酸、カーボネート、カルシウム、カリウム、ナトリウム、塩化物、ピカーボネート（CO₂）、グルコース、尿素（血中尿素窒素）、乳酸塩および/または乳酸、ヒドロキシ酪酸塩、コレステロール、トリグリセリド、クレアチン、クレアチニン、インスリン、ヘマトクリット、およびヘモグロビン）、血中ガス（二酸化炭素、酸素、pH）、脂質、重金属（例えば、鉛、銅）、などが挙げられる。好ましい実施の形態においては、分析対象はグルコースである。

10

【0017】

本発明の1つ以上のマイクロプロセッサは、いくつかの実施の形態において、前記第1のシグナルを提供する第1の検出デバイスを動作させること、および前記第2のシグナルを提供する第2の検出デバイスを動作させること、を制御するためのプログラミングをさらに有している。さらに、いくつかの実施の形態においては、本発明の1つ以上のマイクロプロセッサが、前記第1のサンプルをもたらす第1のサンプリング・デバイス（例えば、イオン泳動法を使用している）を動作させること、を制御するためのプログラミングを有している。

20

【0018】

さらに、本発明は、本明細書に記載の1つ以上のマイクロプロセッサを有する分析対象モニタリング・デバイスを包含する。そのような分析対象モニタリング・デバイスは、1つ以上のマイクロプロセッサ、ならびに第1および第2の電気化学検出デバイスを有している。さらに、そのような分析対象モニタリング・デバイスが、例えば、1つ以上のマイクロプロセッサ、第1および第2の電気化学検出デバイス、ならびにサンプリング・デバイス（例えば、イオン泳動、音波泳動、または例えばレーザを使用するマイクロポレーションを利用するサンプリング・デバイス）を有してもよい。

【0019】

一態様において、本発明は、分析対象モニタリング・デバイスに関し、当該分析対象モニタリング・デバイスが、(A)被験体の皮膚または粘膜表面に接触するように構成された1つ以上の収集リザーバであって、(i)該収集リザーバへの前記分析対象の移動が経皮的または経粘膜的なサンプリング法によって強化されており、(ii)当該デバイスの使用時に少なくとも1つの収集デバイスが分析対象検出デバイスと動作上の接触に置かれる1つ以上の収集リザーバ、および(B)被験体の皮膚または粘膜表面に接触するように構成された1つ以上の収集リザーバであって、(i)該収集リザーバへの前記分析対象の移動が前記経皮的または経粘膜的なサンプリング法によって強調されてはならず、(ii)当該デバイスの使用時に少なくとも1つの収集デバイスが分析対象検出デバイスと動作上の接触に置かれる1つ以上の収集リザーバ、を有している。一実施の形態においては、当該デバイスの使用時に、(B)の少なくとも1つの収集リザーバが、サーミスタに接触する。

30

40

【0020】

好ましい実施の形態においては、(A)の少なくとも1つの収集リザーバの物理的特性が、(B)の少なくとも1つの収集リザーバの物理的特性と実質的に同じである。典型的な収集リザーバは、ヒドロゲルである。

【0021】

分析対象モニタリング・デバイスは、いくつかの実施の形態において、分析対象を電気化学的に検出する分析対象検出デバイスを含んでいる。そのようなデバイスは、典型的には検出電極を有している。好ましい実施の形態においては、(A)の少なくとも1つの収集リザーバと接触している検出電極の物理的特性が、(B)の少なくとも1つの収集リザ

50

ーバと接触している検出電極の物理的特性と実質的に同じである。さらに、いくつかの実施の形態においては、前記分析対象検出デバイスが、分析対象の電気化学的検出を容易にするための酵素（例えば、分析対象がグルコースである場合、酵素はグルコース・オキシダーゼを含んでいる）をさらに有している。

【0022】

一実施の形態においては、分析対象モニタリング・デバイスが、さらにイオン泳動電極を、(A)の1つ以上の収集リザーバに接触させて有している。さらに当該デバイスが、イオン泳動電極を(B)の1つ以上の収集リザーバに接触させて有してもよいが、そのような場合、当該イオン泳動電極は、典型的にはイオン泳動回路へと接続することはできず、すなわち当該イオン泳動電極を抽出用に使用すべく動作させることはできない。

10

【0023】

さらに他の実施の形態においては、分析対象モニタリング・デバイスの(B)の収集リザーバが、第1および第2の表面を有しており、該第1の表面が検出デバイスに接触し、該第2の表面が分析対象に対して実質的に非透過性である膜に接しており、この膜が、前記皮膚または粘膜表面に接するように構成されている。

【0024】

他の態様において、本発明は、被験体（例えば、ヒト）の皮膚または粘膜表面を越えての分析対象の輸送を強化する方法を使用することによって得たサンプル中の分析対象の量または濃度に関するシグナルを修正する方法を含んでいる。この方法は、典型的には、分析対象を含んでいる第1のサンプルであって、被験体の皮膚または粘膜表面を越えての分析対象の輸送を強化する方法を使用することによって得た第1のサンプルから、被験体内の分析対象の量または濃度に関する第1のシグナルを提供すること、を含んでいる。さらに、分析対象を含んでいる第2のサンプルであって、被験体の皮膚または粘膜表面を越えての分析対象の輸送を強化する方法を実質的に使用することなく、前記第1のシグナルと実質的に同じ時間期間にわたって得た第2のサンプルから、分析対象の量または濃度に関する第2のシグナルが提供される。前記第1のシグナルが、例えば(i)前記第1のシグナルを前記第2のシグナルにもとづいてスクリーニングすること、(ii)前記第1のシグナルに補正アルゴリズムを適用して、前記第1のシグナルを前記第2のシグナルを使用して調整すること、および(iii)これらの組み合わせ、で構成されるグループから選択される方法によって修正される。

20

30

【0025】

この方法の一実施の形態においては、前記修正が、前記第1のシグナルを前記第2のシグナルにもとづいてスクリーニングすることを含んでいる。例えば、スクリーニングは、(a)前記第2のシグナルを所定の高および/または低のシグナルしきい値と比較すること、(b)前記第2のシグナルが前記高のシグナルしきい値を上回っており、あるいは前記低のシグナルしきい値を下回っている場合に、前記第1のシグナルに関連する分析対象測定値をスキップすること、および(c)前記第2のシグナルが前記高のしきい値と前記低のしきい値との間にある場合に、前記第1のシグナルに関連する分析対象測定値を決定するために前記第1のシグナルを受け入れること、を含んでいる。これに代え、あるいはこれに加えて、スクリーニングが、シグナルの傾向をシグナルの傾向の所定の組と比較してもよく、前記スキップまたは受け入れが、シグナルの傾向とシグナルの傾向の1つ以上の所定の組との間の一致にもとづいてもよい。

40

【0026】

本発明の方法の他の実施の形態においては、前記修正が、皮膚の電気伝導度の値を、前記第1および第2のシグナルと実質的に同じ時間期間にわたって取得すること、前記皮膚の電気伝導度の値を、所定の皮膚電気伝導度しきい値と比較すること、および前記皮膚の電気伝導度の値が、前記皮膚電気伝導度しきい値以上である場合に、前記第1のシグナルを前記第2のシグナルにもとづいてスクリーニングすること、をさらに含んでいる。典型的なスクリーニング法は、(a)前記第2のシグナルを所定の高および/または低のシグナルしきい値と比較すること、(b)前記第2のシグナルが前記高のシグナルしきい値を

50

上回っており、あるいは前記低のシグナルしきい値を下回っている場合に、前記第1のシグナルに関連する分析対象測定値をスキップすること、および(c)前記第2のシグナルが前記高のしきい値と前記低のしきい値との間にある場合に、前記第1のシグナルに関連する分析対象測定値を決定するために前記第1のシグナルを受け入れること、を含んでいる。これに代え、あるいはこれに加えて、皮膚の電気伝導度の値の傾向を、皮膚の電気伝導度の値についての所定の傾向の組と比較してもよく、シグナルをさらにスクリーニングする決定が、皮膚の電気伝導度の傾向と皮膚の電気伝導度の傾向についての1つ以上の所定の組との間の一致にもとづいてもよい。さらに、引き続きスクリーニングが、シグナルの傾向を、シグナルの傾向についての所定の組と比較してもよく、前記スキップまたは受け入れが、シグナルの傾向とシグナルの傾向についての1つ以上の所定の組との間の一致にもとづいてもよい。

10

【0027】

この方法のさらなる実施の形態においては、前記修正が、温度値を前記第1および第2のシグナルと実質的に同じ時間期間にわたって取得すること前記温度値を所定の高および/または低の温度しきい値と比較すること、および前記温度値が前記高の温度しきい値を上回っており、あるいは前記低の温度しきい値を下回っている場合に、前記第1のシグナルを前記第2のシグナルにもとづいてスクリーニングすること、をさらに含んでいる。典型的なスクリーニング法は、(a)前記第2のシグナルを所定の高および/または低のシグナルしきい値と比較すること、(b)前記第2のシグナルが前記高のシグナルしきい値を上回っており、あるいは前記低のシグナルしきい値を下回っている場合に、前記第1のシグナルに関連する分析対象測定値をスキップすること、および(c)前記第2のシグナルが前記高のシグナルしきい値と前記低のシグナルしきい値との間にある場合に、前記第1のシグナルに関連する分析対象測定値を決定するために前記第1のシグナルを受け入れること、を含んでいる。これに代え、あるいはこれに加えて、温度値の傾向を、温度値についての所定の傾向の組と比較してもよく、シグナルをさらにスクリーニングする決定が、温度の傾向と温度の傾向についての1つ以上の所定の組との間の一致にもとづいてもよい。さらに、引き続きスクリーニングが、シグナルの傾向を、シグナルの傾向についての所定の組と比較してもよく、前記スキップまたは受け入れが、シグナルの傾向とシグナルの傾向についての1つ以上の所定の組との間の一致にもとづいてもよい。

20

【0028】

この方法のさらなる実施の形態においては、前記第1のシグナルに関連する分析対象測定値を決定するために前記第1のシグナルを受け入れた後に、例えば前記第1のシグナルを前記第2のシグナルを使用して調整することによって、前記第1のシグナルに補正アルゴリズムが適用される。典型的な調整においては、前記補正アルゴリズムが、前記第2のシグナルの少なくとも一部を引き去ることによって前記第1のシグナルを補正することを含んでいる。例えば、いくつかの実施の形態においては、前記第1および第2のシグナルが電流または電量である場合に、前記補正アルゴリズムが、 $Q = Q_a - k Q_p$ を含んでおり、ここで、 Q は、分析対象測定値を決定するために入力されるシグナルであり、 Q_a は、前記第1のシグナルであり、 k は、0と1との間の値である比例係数(0または1を含んでもよい)であり、 Q_p は、前記第2のシグナルである。さらなる例としては、いくつかの実施の形態において補正アルゴリズムが、前記第2のシグナルの少なくとも一部を引き去り、さらに較正時点における前記第2のシグナルを考慮に入れることによって、前記第1のシグナルを補正することを含んでいる。そのような補正アルゴリズムの一例は、 $Q = Q_a - k(Q_p - Q_{pca1})$ を含んでおり、ここで、 Q は、分析対象測定値を決定するために入力されるシグナルであり、 Q_a は、前記第1のシグナルであり、 k は、0と1との間の値である比例係数(0または1を含んでもよい)であり、 Q_p は、前記第2のシグナルであり、 Q_{pca1} は、較正時点における前記第2のシグナルである。

30

40

【0029】

被験体の皮膚または粘膜表面を越えての分析対象の輸送を強化する方法の例としては、これらに限られるわけではないが、イオン泳動、音波泳動、吸引、エレクトロポレーショ

50

ン、熱穿孔法、レーザー・ポレーション、マイクロポレーションの使用、マイクロ針の使用、微細槍の使用、皮膚の透過化、化学浸透エンハンサー、レーザー・デバイスの使用、およびこれらの組み合わせ、が挙げられる。

【0030】

本発明の1つ以上のマイクロプロセッサは、いくつかの実施の形態において、前記第1のシグナルをもたらす第1の検出デバイスを動作させること、および前記第2のシグナルをもたらす第2の検出デバイスを動作させること、を制御するためのプログラミングをさらに有している。さらに、いくつかの実施の形態においては、本発明の1つ以上のマイクロプロセッサが、前記第1のサンプルをもたらす第1のサンプリング・デバイス（例えば、イオン泳動法を使用している）を動作させること、を制御するためのプログラミングを有している。

10

【0031】

本発明のこれらの実施の形態および他の実施の形態を、当業者であれば、本明細書の開示に照らして容易に思い浮かべることができるであろう。

【発明を実施するための最良の形態】

【0032】

本発明の実施においては、特にそうでないと示さない限り、本明細書の教示に照らし当該分野の技術の範囲において、従来からの診断、化学、生化学、電気化学、統計、および薬理学の方法を使用する。そのような従来からの方法は、文献に十分に説明されている。本発明の実施の形態について添付の図面を参照して以下に説明する。

20

【0033】

図1は、Cygnus社のGlucowatchバイオグラファー・システムにおいて使用される標準的なAutoSensorアセンブリの一実施の形態を構成する典型的な構成部品の分解図の概要を示しており、分析対象モニタリング・デバイスにおいて使用するための2つのアクティブ収集リザーバ（すなわち、イオン泳動電流が通過する収集リザーバ）を有している。このAutoSensorアセンブリは、2つのバイオセンサ/イオン泳動電極アセンブリ104および106を備えており、そのそれぞれが、それぞれ108および110で指し示されている環状のイオン泳動電極を、バイオセンサ電極112および114を囲んで有している。電極アセンブリ104および106は、センサ・トレイ118内に保持された重合体基板116上に印刷されている。収集リザーバ・アセンブリ120が、電極アセンブリを覆うように配置され、ここで収集リザーバ・アセンブリは、2つのヒドロゲル・インサート112および124を、ゲル保持層126およびマスク層128で保持して有している。さらに、このアセンブリに、例えば患者ライナー130およびブラウフォールド・ライナー132であるが、取り外しライナーを備えてもよい。一実施の形態においては、電極アセンブリが、2モード電極を有している。図2～11は、どちらも第3のパッシブ収集リザーバを有している2つの典型的なAutoSensorアセンブリについての一連の概略図を示しており、それぞれの図に別々の層が示されている。図2は、センサ基板上にスクリーン印刷されたセンサ・インクの概略図を示している。この図においては、白金（Pt）インクが明るい灰色で示され、銀（Ag）インクが黒で示され、塩化銀（AgCl）インクが暗い灰色で示されている。センサ基板の輪郭形状が示されている。図3は、前記印刷センサの上に加えられた絶縁層の概略図を示している。

30

40

図4は、皮膚側の概略図を示しており、トレイに囲まれトレイへと固定または接着された後のセンサを示している。図5は、皮膚から離れる方向を向いた面について、図4に相当する概略図を示している。図6は、センサへと取り付けられたゲル保持層（GRL）またはコラールの概略図を示している。図7は、所定の位置に配置されたヒドロゲル円板（収集リザーバ）の概略図を示している。図8は、センサを覆うように所定の位置に配置されたマスク層の概略図を示している。図9は、保管時にヒドロゲルを銀/塩化銀電極から隔てる取り外し可能なブラウフォールド層の概略図を示している。図10は、マスク上の接着剤およびヒドロゲルを覆う取り外し可能な患者ライナーの概略図を示している。図1

50

1 は、AutoSensor アセンブリ全体を構成するすべての層を同時に示した概略図である。図 1 2 は、発汗および非発汗の事象に関し、パッシブの調整済みナノクーロン (nC) シグナルに対するアクティブについて、6 人の被験体のすべてからのデータを含んでいるプロットを示している。この図において、条件 1 (イオン泳動あり、 nC アクティブ = $Q_{at} + Q_{as}$) からの nC が y 軸に示され、条件 2 (イオン泳動なし、 nC パッシブ = $Q_{pt} + Q_{ps}$) が x 軸に示されており、 x はセンサ A の発汗時の値を表し、 $+$ はセンサ B の発汗時の値を表し、 \square はセンサ A の非発汗時の値を表し、 \triangle はセンサ B の非発汗時の値を表している。このプロットは、発汗および非発汗の事象についての「アクティブにおける nC シグナルの変化 対 パッシブにおける nC シグナルの変化」である。線形回帰を表す式は、次のとおりであった。 $y = 0.9995x + 179.16$ 、 $R^2 = 0.5822$ 。図 1 3 は、発汗および非発汗の事象に関し、較正 (CAL) から調整されたパッシブのナノクーロン (nC) シグナルに対するアクティブについて、6 人の被験体のすべてからのデータを含んでいるプロットを示している。この図において、条件 1 (イオン泳動あり、 nC アクティブ = $Q_{at} + Q_{as}$) からの nC が y 軸に示され、条件 2 (イオン泳動なし、 $CAL = Q_p - Q_{pcal}$ から調整された nC パッシブ) が x 軸に示されており、 x はセンサ A の発汗時の値を表し、 $+$ はセンサ B の発汗時の値を表し、 \square はセンサ A の非発汗時の値を表し、 \triangle はセンサ B の非発汗時の値を表している。このプロットは、発汗および非発汗の事象についての「アクティブにおける nC シグナルの変化 対 パッシブにおける nC シグナルの変化」である。線形回帰を表す式は、次のとおりであった。 $y = 0.8951x + 229.99$ 、 $R^2 = 0.524$ 。図 1 4 は、種々の皮膚導電度の値におけるバイオグラファのグルコース読み取りの平均絶対相対誤差 (Mean Absolute Relative Error: MARE) を、血糖測定値と比較して示した棒グラフを表している。図 1 5 は、アクティブ収集リザーバ/検出電極 (すなわち、イオン泳動による抽出が行われた) の陰極における nC シグナル (Q_a) を y 軸に示し、経過時間を x 軸に示した説明用のプロットを表している。点は、個々の nC シグナルを表しており、線は、 nC データ点の最良適合線形回帰を表している。「 x 」は、発汗事象に関する時点における nC シグナルを表している。図 1 6 は、パッシブ収集リザーバ/検出電極 (すなわち、イオン泳動による抽出が行わなかった) の陰極における nC シグナル (Q_p) を y 軸に示し、経過時間を x 軸に示した説明用のプロットを表している。点は、個々の nC シグナルを表しており、線は、 nC データ点の最良適合線形回帰を表している。「 x 」は、発汗事象に関する時点における nC シグナルを表している。図 1 7 は、パッシブ収集リザーバ/検出電極 (すなわち、イオン泳動による抽出が行わなかった) の陰極における nC シグナル (Q_p) を y 軸に示し、経過時間を x 軸に示した説明用のプロットを表している。線は、較正時の nC シグナル (Q_{pcal}) を表している。「 x 」は、発汗事象に関する時点における nC シグナルを表している。図 1 8 は、 $Q_{pthresh}$ (パッシブ・シグナルについてのしきい値であり、これを上回ると、血糖値の予測がスキップされる) の例を示しており、縦の破線で表されている。この図のデータは、図 1 3 に示したデータに対応している。図 1 9 は、基準収集リザーバ (図中の「基準ゲル」) の例を示している。

【0034】

1.0.0 定義

本明細書中で使用する用語は、特定の実施形態のみを記載する目的のためであり、限定を意味するものではないと理解すべきである。本明細書および添付の特許請求の範囲において使用されるとき、単数形「a」、「an」および「the」は、文脈がそうでないと明確に示している場合を除いて複数対象を含む。従って、例えば、「リザーバ (a reservoir)」と述べた場合には、2 つ以上のそのようなリザーバの組み合わせを含み、「分析対象 (a analyte)」と述べた場合には、1 つ以上の分析対象、分析対象の混合物、などを含む。

【0035】

そうでないと定義されない限り、本明細書中で使用される全ての技術的用語および科学

10

20

30

40

50

的用語は、本発明に係る技術分野の当業者によって通常理解されている意味と同じ意味を有する。本明細書中に記載した方法および物質と類似または等価の他の方法および物質を、本発明の実践において使用することができるが、好ましい物質および方法は、本明細書中に記載される。

【0036】

本発明を説明し、かつ特許請求する際に、以下の専門用語が、以下に提示する定義に従って、使用される。

【0037】

用語「マイクロプロセッサ」とは、集積回路チップ上に含まれるコンピュータ・プロセッサを指し、このようなプロセッサはさらに、メモリおよび関連回路も含み得る。マイクロプロセッサは、選択された機能、計算方法、スイッチングなどを実行または制御するプログラム化された命令を、さらに含む得る。マイクロプロセッサおよび関連デバイスは、多くの供給元から市販され、この供給元としては、Cypress Semiconductor Corporation、San Jose、CA；IBM Corporation、White Plains、New York；Applied Microsystems Corporation、Redmond、WA；Intel Corporation、Santa Clara、CA；およびNational Semiconductor、Santa Clara、CAが挙げられるが、これらに限定されるわけではない。

10

【0038】

用語「分析対象」および「標的分析対象」は、任意の目的の生理学的分析対象を表すために使用され、これは、化学的分析、物理学的分析、酵素学的分析、または光学的分析で検出および/または測定される特定の物質または成分である。検出可能なシグナル（例えば、化学的シグナルまたは電気化学的シグナル）を、このような分析対象またはそれらの誘導体から、直接的または間接的に得ることができる。さらに、用語「分析対象」および「物質」は、本明細書中で交換可能に使用され、かつ同じ意味を有することが意図され、従って、目的とする任意の物質を包含する。好ましい実施形態において、この分析対象は、例えばグルコースであるが目的とする生理学的分析対象であり、あるいは例えば薬物または薬理学的薬剤など生理作用を有する化学物質である。

20

【0039】

「サンプリング・デバイス」、「サンプリング機構」、または「サンプリング・システム」とは、生体系（biological system）の目的の分析対象の量または濃度を割り出す目的で、生体系からサンプルを得るための任意のデバイスおよび/または関連した方法を指す。そのような「生体系」としては、目的とする分析対象が抽出され得る任意の生体系が挙げられ、血液、間質液、汗および涙が挙げられるが、これらに限定されない。さらに、「生体系」は、生きている系および人工的に維持されている系を含む。用語「サンプリング」方法とは、一般には角質層または粘膜などの膜を横切って生体系から物質を抽出することをいい、ここでこのサンプリングは、侵襲的、低侵襲的、半侵襲的または非侵襲的である。この膜は、天然または人工的であり得、天然または人工の皮膚、血管組織、腸管組織、など植物性または動物性であり得る。サンプリング機構は、「リザーバ」または「収集リザーバ」と動作的に接触でき、サンプリング機構が、リザーバ中に分析対象を得るため、生体系からリザーバ中へ分析対象を抽出するために使用される。あるいは、サンプリング・デバイスまたはサンプリング方法を、皮膚または粘膜表面、取り去ったサンプリング・デバイス、および典型的には検出デバイスと動作的に接している収集リザーバへと集められたサンプルを処理するために使用できる。これらに限られるわけではないが、サンプリング技術の例としては、イオン泳動（逆イオン泳動および電気浸透を含む）、音波泳動（sonophoresis）、マイクロダイアリシス（microdialysis）、吸引、エレクトロポレーション、熱穿孔法（thermal poration）、マイクロポレーションの使用（例えば、レーザまたは熱による除去による）、微粒子銃（例えば、高速に加速された粒子を使用する）、マイクロ針の使用、微

30

40

50

細槍 (microfine lances) の使用、微細カニューレ、皮膚の透過化、化学浸透エンハンサー、レーザー・デバイスの使用、およびこれらの組み合わせが含まれる。これらのサンプリング方法は、例えばイオン泳動 (例えば、PCT国際公開第WO97/24059号、第WO96/00110号、および第WO97/10499号；欧州特許出願第EP0942278号；米国特許第5,771,890号、第5,989,409号、第5,735,273号、第5,827,183号、第5,954,685号、第6,023,629号、第6,298,254号、第6,687,522号、第5,362,307号、第5,279,543号、第5,730,714号、第6,542,765号、および第6,714,815号を参照)、音波泳動 (例えば、Chuang H, et al., Diabetes Technology and Therapeutics, 6(1): 2130, 2004；米国特許第6,620,123号、第6,491,657号、第6,234,990号、第5,636,632号、および第6,190,315号；PCT国際公開第WO91/12772号；およびMerino, G, et al., J Pharm Sci. 2003 Jun; 92(6): 112537を参照)、吸引 (例えば、米国特許第5,161,532号を参照)、エレクトロポレーション (例えば、米国特許第6,512,950号および第6,022,316号を参照)、熱穿孔法 (例えば、米国特許第5,885,211号を参照)、マイクロポレーションの使用 (例えば、米国特許第6,730,028号、第6,508,758号、および第6,142,939号)、マイクロ針の使用 (例えば、米国特許第6,743,211号を参照)、微細槍の使用 (例えば、米国特許第6,712,776号を参照)、皮膚の透過化 (例えば、Ying Sun, Transdermal and Topical Drug Delivery Systems, Interpharm Press, Inc., 1997, pages 327-355を参照)、化学浸透エンハンサー (例えば、米国特許第6,673,363号を参照)、ならびにレーザー・デバイスの使用 (例えば、Gebhard S, et al., Diabetes Technology and Therapeutics, 5(2), 159-166, 2003；Jacques et al. (1978) J. Invest. Dermatology 88: 88-93；PCT国際公開第WO99/44507号、第WO99/44638号、および第WO99/40848号を参照) であるが、この技術分野において広く知られている。

【0040】

用語「生理学的流体」とは、サンプリングされる任意の所望の流体をいい、血液、脳脊髄液、間質液、精液、汗、唾液、尿、などが挙げられるが、これらに限られるわけではない。

【0041】

用語「人工膜」または「人工表面」とは、例えば、高分子膜、あるいはインビボまたはインビトロで生育または培養された単層の厚さまたはそれより大きい細胞の凝集を指し、このような膜または表面は、生物の組織として機能するが、既存の供給源または宿主から実際に由来または摘出されたものではない。

【0042】

「モニタリング・システム」、「分析対象モニタリング・システム」、または「分析対象モニタリング・デバイス」は、生体系に存在する生理学的分析対象の頻繁な測定 (例えば、血液または間質液中の分析対象の量または濃度) を得るために有用なシステムをいう。このようなシステムは、典型的には、検出デバイスおよびこの検出デバイスに作動可能に組み合わされた1つ以上のマイクロプロセッサ、またはサンプリング・デバイス、検出デバイス、およびサンプリング・デバイスおよび/または検出デバイスに作動可能に組み合わされた1つ以上のマイクロプロセッサを有するが、これらに限定されない。

【0043】

「測定サイクル」は、典型的には、例えば測定シグナル応答曲線であるが測定シグナルを提供するため、例えば検出デバイスを使用してサンプル中の分析対象を検出することか

らなる。典型的には、一連の測定サイクルによって一連の測定シグナルがもたらされる。いくつかの実施の形態においては、測定サイクルがさらに、例えばサンプリング・デバイスを使用して対象から分析対象を抽出することを含んでいる。したがって、いくつかの実施の形態においては、測定サイクルが、抽出および検出からなる組を1つ以上含んでいる。

【0044】

用語「頻繁な測定 (f r e q u e n t m e s u r e m e n t)」は、特定の生体系から得られた、2つ以上の一連の測定値をいい、これらの測定値は、一連の測定値が得られる或る時間期間 (例えば、秒間隔、分間隔または時間間隔) にわたって、生体系と作用的な接触に維持された単一のデバイスを用いて得られる。従って、この用語は、継続的かつ連続的な測定を含む。

10

【0045】

用語「被験体」は、哺乳類綱のメンバー (例えば、ヒトおよび非ヒト霊長類 (例えば、チンパンジーおよび他の類人猿およびサル種) が挙げられるが、これらに限定されない) ; 家畜 (例えば、ウシ、ヒツジ、ブタ、ヤギおよびウマ) ; ペット (例えば、イヌおよびネコ) ; げっ歯類 (例えば、マウス、ラットおよびモルモット) を含む実験動物などを特に含む、任意の温血動物を包含する。この用語は、特定の年齢または性別を示さず、従って、成体被験体および新生仔被験体を含み、雄であっても雌であってもよい。

【0046】

用語「経皮」は、経皮技術と経粘膜技術の両方、すなわち、皮膚 (例えば、角質層、または粘膜組織) を横切ったの標的分析対象の抽出を含む。本明細書中の「経皮」の文脈中に記載される本発明の態様は、他に特に規定がない限り、経皮技術と経粘膜技術の両方に適用することを意味する。

20

【0047】

用語「経皮抽出」または「経皮的に抽出された」とは、皮膚または粘膜組織を横切ったの組織表面下からの分析対象の抽出および/または輸送を引き起こす任意のサンプリング方法をいう。従って、この用語は、これらに限られるわけではないがイオン泳動 (逆イオン泳動および電気浸透を含む)、音波泳動、マイクロダイアリシス、吸引、エレクトロポレーション、熱穿孔法、マイクロポレーションの使用 (例えば、レーザまたは熱による除去による)、マイクロ針の使用、微細槍の使用、微細カニューレ、皮膚の透過化、化学浸透エンハンサー、レーザー・デバイスの使用、微粒子銃の使用、およびこれらの組み合わせを含む方法を使用した分析対象の抽出を含む。経皮抽出法は、典型的には、皮膚 (例えば、角質層) または粘膜表面を横切ったの分析対象の輸送を、経皮抽出法の適用がない場合の分析対象の輸送に比べて向上させる。

30

【0048】

用語「イオン泳動 (i o n t o p h o r e s i s)」とは、組織へ電気エネルギーを印加することによって、組織を越えて物質を輸送するための方法のことをいう。従来のイオン泳動においては、リザーバが、輸送されるべき材料の容器として機能するよう (またはその材料の収容をもたらすよう) 組織表面に提供される。イオン泳動は、当業者に公知の標準的な方法を使用して (例えば、固定された陽極および陰極「イオン泳動電極」の間で直流 (D C) を使用し、陽極および陰極イオン泳動電極との間に直流 (D C) を交互にし、あるいはより複雑な波形を使用して (例えば、イオン泳動電極間に交番極性 (A P) を有する電流を適用して (その結果、各電極は、交互に陽極または陰極になる))、電位を確立することにより実行され得る。例えば、米国特許第 5, 711, 890 号、第 6, 023, 629 号、第 6, 298, 254 号、第 6, 687, 522 号、および P C T 国際公開第 W O 9 6 / 0 0 1 0 9 号を参照のこと。

40

【0049】

用語「逆イオン泳動 (r e v e r s e i o n t o p h o r e s i s)」とは、印加される電位または電流により生物学的流体から膜を越える物質の移動のことをいう。逆イオン泳動においては、G l u c o W a t c h バイオグラファー・モニタリング・デバイスに

50

において使用されるように、リザーバが、抽出された材料を受け入れるために組織表面に提供される。

【0050】

「電気浸透 (electroosmosis)」とは、電界によって誘起された対流によって物質が膜を通して移動することをいう。イオン泳動、逆イオン泳動および電気浸透という用語は、本明細書中において交換可能に用いられるが、イオン伝導性媒体を通じての膜への電位の印加による膜 (例えば、上皮膜) を越えての任意のイオン荷電物質またはイオン非荷電物質の移動のことをいう。

【0051】

用語「検出デバイス」または「検出機構」とは、目的の分析対象もしくはその誘導体の濃度または量を測定するために使用され得る任意のデバイスを含む。分析対象 (例えば、血液または間質流体中の) を検出するための好ましい検出デバイスとしては、一般的に、電気化学デバイス、光学および化学デバイスならびにそれらの組み合わせが挙げられる。電気化学デバイスの例としては、Clark電極システム (例えば、Udikerら、(1967) Nature 214:986-988を参照) および他の電流測定、電量測定または電位差測定電気化学デバイスならびに光学的方法 (例えば、UV検出または赤外線検出 (例えば、米国特許第5,747,806号)) が挙げられる。例えば、米国特許第5,267,152号は、近IR照射拡散反射レーザ分光法を使用して血中グルコース濃度を測定する非侵襲性技術を記載する。さらに、近IR分光測定デバイスは、米国特許第5,086,229号、第5,747,806号および第4,975,581号にも記載されている。さらなる例としては、例えば、米国特許第6,134,461号、第6,175,752号、第6,587,705号および第6,736,777号に記載されるような電気化学式分析対象センサが挙げられる。検出デバイスは、典型的には、例えば被験体または被験体から得たサンプル中の分析対象の量または濃度に関する検出可能な「シグナル」をもたらす。典型的なシグナルとしては、これらに限られるわけではないが、電気シグナル (例えば、電流シグナル (amperometric signals) または電量シグナル (coulometric signals))、光学シグナル (例えば、特定の放射波長または吸収パターンの検出、または蛍光)、および化学シグナル (例えば、比色分析シグナル) が挙げられる。このようなシグナルを、例えば本明細書に記載の方法を使用して関連の分析対象の測定値を得るため、直接使用でき、あるいはさらに処理することができる。

【0052】

「バイオセンサ」または「バイオセンサ・デバイス」としては、これに限られるわけではないが「センサ素子」が挙げられ、「センサ素子」としては、「バイオセンサ電極」または「検出電極」あるいは「作用電極」が挙げられるが、これらに限定されない。「バイオセンサ電極」または「検出電極」あるいは「作用電極」は、ある時点または所定の時間の間にわたる電気シグナルの量を決定するためにモニタリングされる電極のことをいい、次いで、このシグナルが、化合物の濃度と相関付けられる。この検出電極は、分析対象またはその誘導体を電気シグナルへ変換する反応性表面を有する。この反応性表面は、任意の導電性材料 (例えば、白金族金属 (白金、パラジウム、ロジウム、ルテニウム、オスミウムおよびイリジウムを含む)、ニッケル、銅および銀ならびにこれらの酸化物および二酸化物ならびに前記の組み合わせまたは合金であるが、これらに限定されず、これらはまた炭素も含み得る) から構成され得る。いくつかのバイオセンサ電極についての実施の形態が、欧州特許出願公開第EP0942278号、英国特許出願公開第GB2335278号、米国特許第6,042,751号、6,587,705号、第6,736,777号、米国特許出願公開第20030155557号、PCT国際公開第WO03/054070号に記載されている。さらに、電流測定バイオセンサの構築に適するいくつかの触媒性材料、膜および製造技術が、Newman, J. D. ら (1995)、Analytical Chemistry 67:4594-4599によって記載されている。いくつかの実施の形態において、バイオセンサは、検出素子 (例えば、白金ベースの検出電

極)、および分析対象の検出を容易にするための1つ以上の酵素を有する。例えば、検出対象がグルコースである場合には、グルコース・オキシダーゼを使用することができる。例えばグルコース・オキシダーゼおよびムタロターゼ酵素など、追加の酵素も同様に使用可能である。

【0053】

「センサ素子」は、検出電極に加えて構成要素を含み得る。例えば、「センサ素子」は、「基準電極」または「対向電極」を含み得る。用語「基準電極」は、基準電位を提供する電極を意味するために使用される。例えば、電位は、基準電極と作用電極との間に確立され得る。用語「対向電極」は、電気化学的回路を完成するための電流源または電流シンクとして作用する電気化学的回路における電極を意味するために使用される。基準電極が回路中に含まれ、そしてその電極が対向電極の機能を実行し得る場合には、対向電極を用いることは不可欠ではないが、基準電位が平衡状態である場合、基準電極によって提供される基準電位が最も安定しているので、別個の対向電極と基準電極とを有することが好ましい。基準電極が対向電極としてさらに作用することが必要とされる場合、基準電極を流れる電流が、この平衡状態を妨害し得る。従って、対向電極および基準電極として機能する別個の電極が好ましい。

10

【0054】

1つの実施形態において、「検出素子」の「対向電極」は、「2モード電極」を含む。用語「2モード電極」とは、典型的には、例えば米国特許第5,954,685号に記載されているように、例えば同時にではないが(「検出素子」の)対向電極および(「サンプリング機構」の)イオン泳動電極の両方として機能し得る電極のことをいう。

20

【0055】

用語「反応性表面」および「反応性面」は、本明細書において、検出電極の触媒性表面を意味して交換可能に使用される。いくつかの実施の形態において、反応性表面は、(1)分析対象を含むイオン伝導性材料の表面、または分析対象もしくはその誘導体はその供給源から流れて通過するイオン伝導性材料の表面に接触し；(2)触媒性材料(例えば、白金族金属、白金、パラジウム、ロジウム、ルテニウムもしくはニッケルならびに/またはそれらの酸化物、二酸化物およびそれらの組み合わせもしくは合金)、または電気化学的反応のための部位を提供する材料から構成され；(3)化学シグナル(例えば、過酸化水素)を電気シグナル(例えば、電流)に変換し；そして(4)反応性材料から構成される場合、適切な電気バイアスが供給される場合に検出可能で、再現可能に測定可能な電気シグナル(そのシグナルは、電解質中に存在する分析対象の量に相関可能である)を発生するのに十分な速度で電気化学的反応を駆動するのに十分な電極表面領域を規定する。さらに、妨害種が電極の反応性表面へとアクセスすることを阻止または禁止するため、例えば電極表面において重合体膜を使用することができる。

30

【0056】

「イオン伝導性材料」とは、イオン伝導性を提供し、かつそこを通過して電気化学的に活性な種が拡散し得る任意の材料のことをいう。このイオン伝導性材料は、例えば、電解質を含む固体、液体、半固体(例えば、ゲルの形態をとる)材料であり得る。これらは、主に水およびイオン(例えば、塩化ナトリウム)から構成され得、そして一般的に50重量%以上の水を含む。この材料は、ヒドロゲル、スポンジまたはパッド(例えば、電解溶液で浸漬される)、または電解質を含み得かつ電気化学的に活性な種(特に目的の分析対象)の通過を可能にする他の任意の材料の形態をとり得る。いくつかの例示的なヒドロゲルの調合物は、PCT国際公開第WO97/02811号および第WO00/64533号、ならびに欧州特許第0840597B1号、米国特許第6,615,078号、および米国特許出願公開第20040062759号に記載される。いくつかの実施の形態において、イオン伝導性材料は、殺生剤を含み得る。例えば、オートセンサ(AutoSensor)アセンブリの製造の間、1つ以上の殺生剤がイオン伝導性材料に組み込まれ得る。目的の殺生剤としては、塩素化炭化水素；有機金属；金属塩；有機硫黄化合物；フェノール化合物(これらに限られるわけではないが、商品名Nipastat(登録商標)、

40

50

Nipaguard (登録商標)、Phenosept (登録商標)、Phenonip (登録商標)、Phenoxetol (登録商標) および Nipacide (登録商標) として登録される種々の Nipa Hardwicke Inc. の液体保存剤が挙げられる) ; 第四級アンモニウム化合物 ; 界面活性剤および他の膜破壊薬剤 (ウンデシレン酸およびその塩が挙げられるが、これらに限定されない)、それらの組み合わせ、などのような化合物が挙げられるが、これらに限定されない。

【0057】

「親水性化合物」とは、水を引きつけるか、水に溶解するか、または水を吸収するモノマーのことをいう。本発明による使用のための親水性化合物は、以下のうちの1つ以上である: カルボキシビニルモノマー、ビニルエステルモノマー、カルボキシビニルモノマーのエステル、ビニルアミドモノマー、ヒドロキシビニルモノマー、アミン基または第四級アンモニウム基を含む陽イオン性ビニルモノマー。これらのモノマーは、これらに限られるわけではないがポリエチレンオキッド (PEO)、ポリビニルアルコール、ポリアクリル酸およびポリビニルピロリドン (PVP) を含むポリマーまたはコポリマーを作るために使用され得る。

10

【0058】

用語「緩衝剤」とは、組成物の pH を調整または維持するために、その組成物に加えられ 1 種以上の成分をいう。

【0059】

用語「電解質」とは、イオン伝導性媒体内をイオン性電流が流れることを可能にする、その媒体の成分をいう。イオン伝導性媒体のこの成分は、1 種以上の塩または緩衝剤成分であり得るが、これらの物質に限らない。

20

【0060】

用語「収集リザーバ」は、生物学的系から抽出されたサンプルを収容するための、任意の適切な格納方法またはデバイスを記載するために使用される。例えば、この収集リザーバは、イオン伝導性の材料 (例えば、中にイオンを含む水) を含む容器であるか、あるいは、水を適所に維持するために使用される、スポンジ様材料または親水性ポリマーのような材料であり得る。このような収集リザーバは、スポンジ、多孔性材料、またはヒドロゲルの形態 (例えば、円板またはパッドの形状) であり得る。ヒドロゲルは、代表的には「収集インサート」と呼ばれる。他の適切な収集リザーバとしては、チューブ、バイアル、ストリップ、キャピラリ収集デバイス、カニューレ、および小型化されたエッチングされた流路、切除された流路または成型された流路が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0061】

「収集インサート層」は、例えば、マスク層と保持層との間に配置された 1 つ以上の収集リザーバ (または収集インサート) を含むアセンブリまたは積層体のうちの一層である。

【0062】

「積層体」とは、少なくとも 2 つの結合された層から構成される構造体をいう。これらの層は、溶接または接着剤の使用により結合され得る。溶接の例としては、以下が挙げられるがこれらに限定されない: 超音波溶接、加熱接合、および誘導結合による局所加熱と引き続く局所フロー (localised flow)。一般的な接着剤の例としては、これらに限られるわけではないが、シアノアクリレート接着剤およびエポキシのような化学化合物、ならびにこれらに限られるわけではないが以下のような物理的特性を有する接着剤が挙げられる: 感圧接着剤、熱硬化接着剤、コンタクト接着剤、および感熱接着剤。

40

【0063】

「収集アセンブリ」とは、いくつかの層から構成される構造体をいい、ここでこのアセンブリは、少なくとも 1 つの収集インサート層 (例えば、ヒドロゲル) を含む。本発明において言及される収集アセンブリの例は、マスク層、収集インサート層、および保持層であり、ここでこれらの層は、互いに適切な機能的関係で保持されるが、必ずしも積層体である必要はない (すなわち、これらの層が、一体に接合されていなくてもよい。これらの

50

層を、例えば、相互に噛み合う形状または摩擦によって一体に保持することができる)。

【0064】

用語「マスク層」とは、実質的に平坦で、そして代表的に、生体系および収集インサート層の両方に接触する、収集アセンブリの構成要素をいう。例えば、米国特許第5,827,183号、第5,735,273号、第6,141,573号、第6,201,979号、第6,370,410号、および第6,529,755号を参照のこと。

【0065】

用語「ゲル保持層」または「ゲル・リテイナー」とは、実質的に平坦で、そして代表的に収集インサート層および電極アセンブリの両方に接触する、収集アセンブリの構成要素をいう。例えば、米国特許第6,393,318号、第6,341,232号および第6,438,414号を参照のこと。

10

【0066】

用語「支持トレイ」とは、代表的に、剛で、実質的に平坦なプラットフォームをいい、電極アセンブリと収集アセンブリとを支持および/または整列するために使用される。この支持トレイは、電極アセンブリおよび収集アセンブリをサンプリング・システム中に配置する1つの方法を提供する。

【0067】

「AutoSensorアセンブリ」とは、一般的に、マスク層、収集インサート層、ゲル保持層、電極アセンブリ、および支持トレイを含む構造体をいう。このAutoSensorアセンブリはまた、ライナーを備え得、ここで層は、互いに対して近接した機能的関係で保持される。例示的な収集アセンブリおよびAutoSensor構造体は、例えば、米国特許第5,827,183号、第5,735,273号、第6,141,573号、第6,201,979号、第6,370,410号、第6,393,318号、第6,341,232号、第6,438,414号、および第6,529,755号に記載される。このようなAutoSensorアセンブリの1つが、Cygnus, Inc., Redwood City, CAから市販されている。これらの例示的な収集アセンブリおよびAutoSensorを、本発明のイオン伝導性材料(例えば、ヒドロゲル)を使用して変更してもよい。マスク層および保持層は、好ましくは、検出されるべき分析対象(化学シグナル)に対して実質的に非透過性である材料から構成されるが、この材料は、他の物質に対しては透過性であってよい。「実質的に非透過性」とは、この材料が、(例えば、拡散による)化学シグナルの輸送を、減少させるかまたは排除することを意味する。この材料は、この材料を通過する化学シグナルが検出電極において有意なエッジ効果(edge effect)を引き起こさないことが条件であるが、低レベルの化学シグナルの輸送を許してもよい。

20

30

【0068】

用語「約」または「およそ」は、数値に付随する場合、その数値のプラスマイナス10の測定単位(例えば、パーセント、グラム、度またはボルト)、好ましくは、プラスマイナス5の測定単位、より好ましくはプラスマイナス2の測定単位、最も好ましくは、プラスマイナス1の測定単位をいう。

【0069】

用語「プリントされた」は、基板(すなわち、ベース支持体)の一方の表面上への電導性ポリマー複合フィルム(たとえば、電極インク配合物)の実質的に均一な堆積を意味する。例えばグラビア式印刷、押し出しコーティング、スクリーン・コーティング、吹き付け、塗装、電気めっき、積層、など、種々の技術を使用して基板上への材料の実質的に均一な堆積を行い得ることを、当業者であれば理解できるであろう。

40

【0070】

用語「生理学的効果」は、意図した治療目的を達成する、被験体において生じる効果を包含する。好ましい実施形態において、生理学的効果は、処置される被験体の症状が、予防されるかまたは軽減されることを意味する。例えば、生理学的効果は、患者において生存の延長を生じる効果である。

50

【0071】

「パラメータ」とは、任意の定数または変数であって数学的表現で表されるものをいい、このパラメータを変化させることにより、種々の場合の現象を表す (McGraw-Hill Dictionary of Scientific and Technical Terms, S. P. Parker 編, 第5版, McGraw-Hill Inc., 1994)。Glucowatch バイオグラファーマニタリングデバイスの状況において、パラメータは、アルゴリズムにより計算される血中グルコース・レベルの値に影響を及ぼす変数である。

【0072】

「減衰 (decay)」とは、或る量の大きさの緩やかな減少、例えばセンサ電極を使用して検出される電流の緩やかな減少を指し、そこでは電流が特定の分析対象の濃度と関連しており、検出される電流が徐々に減少しているが分析対象の濃度は減少していない。 10

【0073】

「スクリーン」または「スクリーニング」は、例えばシグナルなどのデータへと1つ以上の所定の基準を適用し、当該データが当該基準に一致しているか否かを判断することを指す。「スキップ」または「スキップされた」シグナルとは、所定の基準 (例えば、米国特許第6,223,471号および第6,595,919号に記載されているような誤差に関する基準) に適合しないデータをいう。スキップされた読み出し、スキップされたシグナル、またはスキップされた測定値は、典型的には、データ完全性チェック (シグナルに1つ以上のデータ・スクリーンを加え、シグナルが劣悪または不正確であることを示す 20 1つ以上のパラメータが検出されたことにもとづいて、不正確なシグナルを無効にする) に合格しないため、信頼性がなくあるいは有効でないとして拒絶されている (すなわち、「スキップ・エラー」の発生)。さらなる典型的なスクリーンが本明細書に記載され、例えばしきい値 (例えば、Qp threshold) を設定でき、或る値を上回るパッシブ・シグナルと事実上同じ時間期間にわたって得られたアクティブ・シグナルが、スキップされ、あるいは補正される。

【0074】

「さらなる時点」とは、目的の分析対象の濃度または他のパラメータ値が予測される将来における時点を指す。好ましい実施の形態においては、この用語が、1つの時間間隔だけ先の時点を指し、ここで時間間隔は、サンプリングおよび検出イベント間の時間である 30。

【0075】

「アクティブ」収集リザーバ/検出デバイス (例えば、アクティブ収集リザーバ/検出電極) とは、分析対象を含むサンプルをもたらすための被験体への任意の経皮的サンプリング法の適用を指し、ここで当該方法が、分析対象の測定値を得るための収集リザーバ/検出デバイスへの分析対象の経皮的輸送 (皮膚流束 (skin flux)) を向上させる。経皮的輸送を向上させる典型的な経皮サンプリング法が本明細書に記載されており、これらに限られるわけではないが、イオン泳動、音波泳動、吸引、エレクトロポレーション、熱穿孔法、マイクロポレーション (例えば、レーザまたは熱による除去による) の使用、マイクロ針の使用、微細槍の使用、皮膚の透過化、化学浸透エンハンサー、およびレ 40 ーザー・デバイスの使用が挙げられる。対照的に、「パッシブ」収集リザーバ/検出デバイス (例えば、パッシブ収集リザーバ/検出電極) とは、分析対象を含んでいる可能性があるサンプルの取得を指すが、分析対象の測定値を得るための収集リザーバ/検出デバイスへの分析対象の経皮的輸送を向上させる方法は使用されない。パッシブ収集リザーバ/検出デバイスは、例えば、収集リザーバ/検出デバイスへの経皮的な受動拡散の結果として得られたサンプル、および付随する汗の採取をもたらす。さらに、パッシブ収集リザーバ/検出デバイスは、例えば、検出デバイスを使用して得られたシグナルについて、温度の変動に関係する情報を提供する。

【0076】

1.1.0 Glucowatch バイオグラファーマニタリング・デバイス

用語「Gluc oW atch バイオグラファー」および「Gluc oW atch G 2 バイオグラファー」とは、Cygnus, Inc., Redwood City, CA により開発および製造された Gluc oW atch (登録商標) (Cygnus, Inc., Redwood City, CA) バイオグラファー・モニタリング・デバイスの系列の 2 つの代表的なデバイスをいう。

【0077】

Gluc oW atch バイオグラファーは、自動的な、頻繁な、そして非侵襲のグルコース測定を提供する分析対象モニタリング・デバイスである。第一世代のデバイスである Gluc oW atch バイオグラファーは、3 時間の予熱時間および較正のための 1 回の血中グルコース (BG) 測定の後、12 時間もの長時間にわたって、1 時間当たり 3 回までの読み取りを提供していた。第二世代のデバイスである Gluc oW atch G 2 バイオグラファーは、較正のための 1 回の BG 測定の後、13 時間もの長時間にわたって、1 時間当たり 6 回までの読み取りを提供する。これらのデバイスは、逆イオン泳動を利用して、皮膚を通してグルコースを抽出する。次いで、このグルコースは、Auto Sensor の電流滴定バイオセンサによって検出される。Gluc oW atch バイオグラファーは、サンプリングおよび検出回路、ならびにデジタルディスプレイを備える、小型の腕時計様のデバイスである。1 型糖尿病および 2 型糖尿病を罹患する被験体に対する臨床試験は、Gluc oW atch バイオグラファーの読み取りと、指突き刺しによる連続的な BG 測定との間で、良好な相関を示した (例えば、Garg, S. K. ら, Diabetes Care 22, 1708 (1999); Tamada, J. A. ら, JAMA 282, 1839 (1999) を参照のこと)。しかし、第一世代の Gluc oW atch バイオグラファーの測定期間は、使用の間のバイオセンサ・シグナルの減衰に起因して、12 時間までに限定されていた。第二世代のデバイスは、測定時間を 13 時間まで延長している。

10

20

【0078】

Gluc oW atch バイオグラファー・モニタリング・デバイスは、いくつかの利点を有する。明らかに、非侵襲でありわずらわしくないというこれらの性質ゆえ、糖尿病に罹患する人々の間で、より多くのグルコース試験が行われるようになる。臨床的により関連することは、提供される情報の頻度の性質である。Gluc oW atch バイオグラファー・モニタリング・デバイスは、自動的な、非侵襲性の、そしてユーザに優しい様式で、医師によって望まれる、より頻繁なモニタリングを提供する。このシステムの自動的な性質はまた、患者が眠っている間または他に試験が不可能な場合でさえも、モニタリングを続けることを可能にする。Gluc oW atch バイオグラファーおよび Gluc oW atch G 2 バイオグラファーは、米国食品医薬品局によって認可され、そして市販されている、唯一の、頻繁な、自動の、非侵襲性のグルコース・モニタリング・デバイスである。

30

【0079】

1.1.1 Gluc oW atch バイオグラファー・モニタリング・デバイスのデバイスの説明

Gluc oW atch バイオグラファー・モニタリング・デバイスは、イオン泳動電流を供給し、そして電流の出力および作動時間を制御する、電子部品を備える。これらはまた、バイオセンサ電子部品を制御し、そしてデータを受信し、処理し、表示し、そして格納する。データはまた、Gluc oW atch バイオグラファー・モニタリング・デバイスからパーソナルコンピューター、コンピューターネットワーク、携帯情報端末装置などへとアップロードされ得る。これらは、前腕の部位にこれらを固定することを補助するバンドを有する。

40

【0080】

Auto Sensor は、(第二世代のデバイスにおいて) 13 時間までの連続したグルコース測定を提供する、このデバイスの消耗部品である。Auto Sensor は、各消耗期間の後に、処分される。これは、Gluc oW atch バイオグラファー・モニタ

50

リング・デバイスの背面にフィットし、そしてイオン泳動電流の送達のための電極、グルコース・シグナルを検出するためのセンサ電極、ならびにグルコースの収集および過酸化水素への転換のための、グルコース・オキシダーゼ含有ヒドロゲル・パッドを備える。各 Auto Sensor には、2つのゲル/電極セットが存在し、AおよびBと記載される。

【0081】

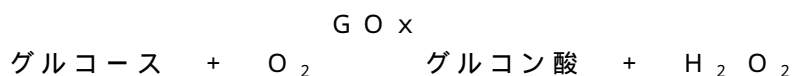
イオン泳動は、皮膚の表面に適用される2つの電極間の、低レベルの一定電流の通過を利用する。この技術は、例えば、イオン性(荷電)薬物を経皮的に送達するために使用されている(Sinh J.ら, *Electrical properties of skin*, 「Electronically controlled drug delivery」、Berner BおよびDinh SM編, Boca Raton, Florida: CRC Press (1998)、47-62頁)。他方で、体内の電解質イオンもまた、電荷キャリアとして働き得、そして身体から皮膚を通して外向きへの、物質の抽出を導き得る。このプロセスは、「逆イオン泳動」またはイオン泳動抽出として公知である(Rao, G.ら, *Pharm. Res.* 10, 1751 (2000))。皮膚は、生理学的pHにおいて、正味負の電荷を有するので、正に荷電したナトリウムイオンが、皮膚を横切る主要な電流キャリアである。イオン泳動陰極に向かうナトリウムイオンの移動は、電気浸透流を生じ、これは、対流によって、中性分子を運ぶ。しかし、小さい分子量を有する化合物のみが、皮膚を通過し、その結果、例えば、タンパク質は抽出されない。さらに、主要な妨害種(例えば、アスコルビン酸塩および尿酸塩)が、陽極に収集される。逆イオン泳動の、これらの独特の電荷およびサイズ排除特性の結果として、グルコースは、陰極において優先的に抽出され、そして得られるサンプルは、非常にクリーンである。このことは、アスコルビン酸塩および尿酸塩(ならびにいくらかのタンパク質)によって妨害シグナルが生み出されることが知られている植え込み可能なグルコース・モニタリング・デバイス(Gross, T.M., *Diabetes Technology and Therapeutics* 2, 49 (2000); Meyerhoff, C.ら, *Diabetologia*, 35, 1087 (1992); Bolinder, J.ら, *Diabetes Care* 20, 64 (1997))とは対照的である。

【0082】

グルコースのモニタリングのためのイオン泳動グルコース抽出の実行可能性は、ヒト被験体(Tamada, J.A.ら, *Nat. Med.* 1, 1198 (1995))において実証された。ヒト被験体を用いる実行可能性の研究において、グルコースの移送は、線形の様式で、血糖(BG)とよく相関した。しかし、感度(すなわち、抽出されたグルコースの量)は、個体および皮膚の部位の間で変動する(Tamada, J.A.ら, *Nat. Med.* 1, 1198 (1995))。1点較正は、この変動を補償することが見出された。逆イオン泳動は、受容器溶液中のグルコースのマイクロモル濃度の濃度を与え、これは、血液に見出される桁より約3桁低かった。

【0083】

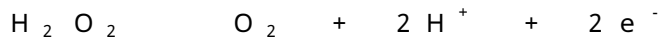
この少量のグルコースを正確に測定するために、Glucose Watch バイオグラファ-モニタリング・デバイスは、電流滴定バイオセンサを利用する(Tierney, M.J.ら, *Clin. Chem.* 45, 1681 (1999))。ヒドロゲル円板(ここにグルコースが、逆イオン泳動によって収集される)中のグルコース・オキシダーゼ(GOx)酵素は、酸素とのグルコースの反応を触媒して、グルコン酸および過酸化水素を生成する。



【0084】

グルコースは、 α -グルコースおよび β -グルコースという2つの形態で存在し、これらは、ヒドロキシル基の位置のみが異なっている。平衡(また血液中および間質液中)において、これら2つの形態は、約37%の α および約63%の β の割合である。グルコー

スがヒドロゲルに入るにつれて、これは全体に拡散し、そして形態のグルコースのみが、グルコース・オキシダーゼ酵素と反応する。形態が枯渇するにつれて、形態が形態に転換（変旋光）する。グルコース・オキシダーゼ反応の生成物（過酸化水素およびグルコン酸）もまた、ゲル全体に拡散する。最後に、過酸化水素（ H_2O_2 ）が、センサの白金含有作用電極において、測定可能な電流を発生させ O_2 を再生する電気触媒酸化反応



を介して検出される。従って、理想的には、抽出される全てのグルコース分子に対して、2つの電子が、測定回路に移動される。得られる電流の時間にわたる積分によって、その電極で遊離した全電荷が導かれ、そしてこの全電荷は、皮膚を通して収集されたグルコースの量に相関する。

10

【0085】

市販の第二世代のデバイスの構造は、第一世代のデバイスに非常に類似している。抽出および検出は、皮膚に対して配置された2つのヒドロゲル・パッド（AおよびB）を使用して達成される。各パッドの皮膚から離れている方の面は、2セットのイオン泳動および検出素子を備える電極アセンブリと接触する。これら2つの電極セットは、イオン泳動回路を完成させる。作動中に、一方のイオン泳動式電極は陰極であり、そして他方は陽極であり、皮膚を通しての電流の通過を可能にする。その結果、グルコースおよび他の物質が、イオン泳動抽出期間の間、ヒドロゲル・パッド内に収集される。イオン泳動時間の間隔は、引き続き検出のために十分なグルコースを抽出しつつ、皮膚の刺激および電力要求を最小にするように調節される。グルコースの抽出のための有用な時間は、約3分であること

20

【0086】

各ヒドロゲル・パッドの皮膚から離れ環状イオン泳動電極に隣接する方の面に、検出電極が存在する。2つの検出電極（センサAおよびBとして示される）が存在する。これらの円形の検出電極は、白金複合材から構成され、そして（ $Ag/AgCl$ 基準電極に対して） $0.3 \sim 0.8$ Vの電位の印加によって、駆動される。次いで、これらの印加電位において、白金センサ電極へと拡散した H_2O_2 （抽出されたグルコースから発生する）の反応から電流が発生する。

【0087】

1.1.2 GlucoWatch バイオグラファァー・モニタリング・デバイスのデバイス動作

30

各20分間のグルコース測定サイクルは、3分間の抽出、および7分間のバイオセンサの駆動、その後3分間の反対のイオン泳動電流極性での抽出、およびさらなる7分間のバイオセンサの駆動からなる。

【0088】

第1のハーフサイクルにおいて、グルコースは、イオン泳動陰極（センサB）においてヒドロゲル中に収集される。グルコースが収集されるとき、このグルコースがヒドロゲル中でグルコース・オキシダーゼと反応して過酸化水素（ H_2O_2 ）を発生する。3分間の収集時間が終わると、イオン泳動電流が止められ、そして7分間バイオセンサを起動して、蓄積された H_2O_2 を測定する。この時間は、抽出されたグルコースの大部分が H_2O_2 に転換され、この過酸化物の大部分が白金電極に拡散し、続いて酸化を行って電流を発生するように選択される。基本となる物理的プロセスおよび化学的プロセス（検出電極における拡散、グルコース変旋光、および電気触媒酸化反応が挙げられるが、これらに限定されない）はかなり遅いので、抽出されたグルコースおよび H_2O_2 の全てが、7分間の測定サイクルの間に消費されるわけではない。しかし、この7分の間隔の間に積分された電流（または電荷）シグナルは充分大きく、また依然として、イオン泳動の間隔の間にヒドロゲル・パッドに進入したグルコースの総量に比例している。検出プロセスにおいて、 H_2O_2 の大部分が消費される。これは、ヒドロゲルを空にして、次の収集時間の準備を完了させる。さらに、センサBによって再度グルコースの収集および測定を行う前に、センサBを、まずイオン泳動陽極として作用すべきである。この抽出・検出サイクルが、こ

40

50

の時間の後にヒドロゲル中にペルオキシドが残らないように設計される。最初の3分間の時間の間、陽極（センサA）においても抽出物（主に、ウレアートおよびアスコルベートのようなアニオン種）が存在する。これらの電気化学的に活性な種はまた、7分間のバイオセンサ時間の間に陽極リザーバからパーズされる。

【0089】

測定サイクルの第2のハーフサイクルにおいては、イオン泳動極性が逆転され、したがって陰極におけるグルコース収集が第2のリザーバ（センサA）中で生じ、そしてアニオン種が第1のリザーバ（センサB）中で収集される。このバイオセンサは、再び起動されて陰極（ここでは、センサA）におけるグルコースを測定し、そして電気化学的に活性な種を陽極（センサB）にパーズする。合わせて20分間のプロセスを繰り返して、引き続きグルコースの各読み取り値（reading）を得る。

10

【0090】

各ハーフサイクルについての生データは、7分間にわたって時間の関数として測定される13の離散的な電流値としてセンサAとセンサBの両方について収集される（測定されたシグナル応答曲線がもたらされる）。センサ回路が陰極サイクル中で起動される場合、（グルコースから転換した） H_2O_2 は、白金電極と反応して電流を生じ、この電流は、7分間の検出サイクルの時間と共に単調に減少する。類似の形状の電流シグナルが、陽極サイクルにおいても生成される（菱形で表されたデータ点を有する曲線）。このシグナルは、多くの部分でアスコルビン酸および尿酸に起因する。両方の場合において、この電流過渡は、0ではなく約180 nAのバックグラウンドへと低下する。このバックグラウンド電流は、ベースライン・バックグラウンドと呼ばれ、時間にわたってほとんど変化せず、これが、多くの低濃度種の合計の結果であるであろうことを示している。グルコース関連シグナルのみを抽出するために、このバックグラウンドは、総電流シグナルから減算される。一旦減算されると、このバックグラウンドはグルコース測定に有意なバイアスを導入しないが、このバックグラウンドは、低血糖範囲にある測定値のシグナル・ノイズを有意に減少する。この増加したノイズは、低血糖範囲にあるグルコース測定における潜在的な誤差を増加する。従って、バックグラウンド電流を可能な限り正確に測定することが重要である。いくつかの場合においては、7分間の陰極サイクルでは H_2O_2 を完全に消費するのに十分な時間はなく、このサイクルの終わりの電流は、なお減少中である。従って、この測定は、常にはバックグラウンドの最良な評価をもたらすことができない。他方において、この電流は、陽極サイクルにおいてより早く安定し、より一貫していることが見出された。従って、このベースライン・バックグラウンドは、典型的には、前述の陽極サイクルの最後の2つの電流の読み取り値の平均として決定される。

20

30

【0091】

バックグラウンドの減算の後、陰極電流シグナルを積分して陰極で遊離された電荷を（ μC のオーダーで）算出する。この陰極電流シグナルは、皮膚を通して抽出されたグルコースの総量に比例する。積分は、反応の速度のみに影響を及ぼし反応の程度には影響を及ぼさない変数であるゲルの厚さおよび温度の変動について補償する付加値を有する。各ハーフサイクルについて陰極センサにおいて積分されたシグナルは、 $(C_A + C_B) / 2$ のように平均され、この手順は、このシステムのシグナル・ノイズ比を改善する。

40

【0092】

最後に、この平均された電荷シグナルは、患者の指を突き刺すことによる較正值（モニタリング期間の初めに入力される）にもとづいて、グルコース測定値に変換される。この較正から、センサによって検出される電荷シグナルと血中グルコースとの関係が決定される。次いで、この関係を使用してバイオセンサ・シグナル測定値にもとづいてグルコース値を決定する。バイオセンサ・シグナル測定値は、Mixture of Experts (MOE) (Kurnik, R. T., Sensors and Actuators B60, 1 (1999); 米国特許第6,180,416号、第6,326,160号、および第6,653,091号)と呼ばれる信号処理アルゴリズムを利用することによって達成される。このMOEアルゴリズムは、以下を取りこむ：積分された電荷シグナ

50

ル、校正グルコース値、校正における電荷シグナル、および校正してからの時間（すなわち、経過時間）。これは、各グルコース読み取り値を、3つの独立した線形モデル（Expertsと呼ばれる）から得られる予測値の重み付け平均として計算され、これは、4つの入力および30の最適化されたパラメータのセットに依存する。このデータ変換を実施するための式が展開され、最適化され、そしてGlucowatchバイオセンサおよび糖尿病の被験体の臨床試験からの基準BG読み取り値からなる、大きなデータ・セットにおいて確認される。このデータ変換アルゴリズムは、Glucowatchバイオグラファール中の専用マイクロプロセッサへとプログラムされる。

【0093】

Glucowatch G2バイオグラファールは、ウォーミングアップ時間を減少し（3時間から2時間）、1時間当たりの読み取りの数を増加し（3回までに対し6回まで）、AutoSensor期間（12から13時間の使用）を延長し、そして予測低警告アラームを提供する。Glucowatch G2バイオグラファールが提供する読み取りの数の増加は、センサAおよびBからのグルコース関連シグナルにもとづいて一連の移動平均値を提供するデータ処理アルゴリズムが改善された結果である。Glucowatch G2バイオグラファールは、第一世代のGlucowatchバイオグラファールと同じAutoSensorを使用する。

【0094】

Glucowatchバイオグラファールによって与えられるグルコース読み取り値は、実際の血中グルコースから約15～20分遅れる。この遅れは、Glucowatchバイオグラファールによって実施されるグルコース・シグナルの時間平均値から得られる固有の測定遅れに由来するほか、間質液中のグルコース濃度（これが、Glucowatchバイオグラファールによって測定される）と血液中の即時グルコース濃度（代表的には指の刺し傷を介して測定される）との間の生理学的差異にも由来する。前記の測定遅れは、13.5分である。すなわち、Glucowatchバイオグラファールのグルコース読み取り値は、直近の2つの3分間の抽出時間（最初の7分間の検出時間によって隔てられている）における間質液中の平均グルコース濃度に対応し、これが2番目の7分間の検出時間後にユーザに提供されるため、13.5分の測定遅れを生じる。前記生理学的理由によるさらなる遅れは、約5分と見積もられる。

【0095】

このGlucowatchバイオグラファールは、各グルコース値を計算する前に一連のデータ完全性チェック（例えば、米国特許第6,233,471号および6,595,919号を参照）を実施する。このチェックは、スクリーンと呼ばれ、特定の環境条件、生理学的条件、または技術的な条件にもとづき、選択的に特定のグルコース値をユーザに報告しないようにする。このスクリーンは、耐用の過程において得られる4つの測定値、すなわち電流（電気化学的シグナル）、イオン泳動電圧、温度および皮膚表面伝導度にもとづく。除かれた点は、スキップと呼ばれる。例えば、皮膚表面の伝導度が増加することによって汗が検出される場合、グルコース読み取り値はスキップされる。なぜなら、この汗はグルコースを含み得、イオン泳動時間の中に皮膚から抽出されるグルコースと干渉し得るからである。他のスキップは、シグナル中で検出させるノイズにもとづく。

【0096】

2.0.0 本発明の実施の態様

本発明を詳細に記載する前に、本発明が、当然ながらさまざまでありうる特定のサンプリング方法、検出システム、またはプロセス・パラメータに限定されないことを、理解すべきである。また、本明細書において使用される用語が、本発明の特定の実施の形態を説明するためだけのものであり、限定を意味するものではないことを、理解すべきである。

【0097】

本発明の実施においては、本明細書にて説明する方法および材料と同様または等価であるいくつかの方法および材料が使用可能であるが、好ましい材料および方法は、本明細書に記載される材料および方法である。

10

20

30

40

50

【 0 0 9 8 】

2 . 1 . 0 本発明の概要

本発明は、広くは、生理学的分析対象のモニタリングし、そのような分析対象の量および濃度を検出するマイクロプロセッサ、デバイス、および方法に関する。一態様において、本発明は、データ・スクリーンの選択性の改善に関する。他の態様において、本発明は、分析対象の測定に影響を及ぼす変動（例えば、汗および/または温度）の補償に関する。本発明は、分析対象の量または濃度に関するシグナル（例えば、電流または電荷シグナル）の変化により密に相関する汗および/または温度の検出をもたらす。本発明は、より正確な汗および/または温度のしきい値、ならびに例えば汗および急激な温度変化の影響を補正する新規な補償方法の確立をもたらす。被験体が発汗しているとき、あるいは温度が急激に変化したとき、本発明は、(i) 被験者によって体験されたスキップされあるいは使用できない読み取りの数を少なくし、さらに/または(i i) スキップの感度および/または特異性を改善し；さらに本発明は、分析対象の量または濃度について報告される読み取りの精度を改善するための方法を提供する。他の態様において、本発明は、1つ以上のアクティブ収集リザーバ/検出デバイスに関連して存在する1つ以上のパッシブ収集リザーバ/検出デバイスの補正に関し、ここでは、1つ以上のパッシブ収集リザーバ/検出デバイスが、（例えば、モニタリングされる被験体の）汗関連の分析対象に関する情報および/または温度変化に関する情報を提供するために使用される。一実施の形態において、本発明は、1つ以上のパッシブ収集リザーバ/電極アセンブリならびに1つ以上のアクティブ収集リザーバ/電極アセンブリを有する収集リザーバ・アセンブリ、収集リザーバ/電極アセンブリ、およびAutoSensorアセンブリを提供する。そのようなアセンブリは、典型的には、生体システム内に存在する1つ以上の標的分析対象の濃度または量について頻繁な測定を提供するために使用される分析対象モニタリング・デバイスの消費可能な構成部品である。

10

20

【 0 0 9 9 】

本発明は、これらに限られるわけではないがイオン泳動（逆イオン泳動および電気浸透を含む）、音波泳動、マイクロダイアリシス、吸引、エレクトロポレーション、熱穿孔法、マイクロポレーションの使用（例えば、レーザまたは熱による除去による）、マイクロ針の使用、微細槍の使用、微細カニューレ、皮膚の透過化、化学浸透エンハンサー、レーザー・デバイスの使用、およびこれらの組み合わせなど、分析対象の経皮的な流束を増加または向上させる方法に依拠するサンプリング方法を使用するさまざまな分析対象モニタリング・デバイスにおいて有用である。これらのサンプリング方法は、例えばイオン泳動（例えば、PCT国際公開第WO97/24059号、第WO96/00110号、および第WO97/10499号；欧州特許出願第EP0942278号；米国特許第5,771,890号、第5,989,409号、第5,735,273号、第5,827,183号、第5,954,685号、第6,023,629号、第6,298,254号、第6,687,522号、第5,362,307号、第5,279,543号、第5,730,714号、第6,542,765号、および第6,714,815号を参照）、音波泳動（例えば、Chuang H, et al., Diabetes Technology and Therapeutics, 6(1): 21-30, 2004；米国特許第6,620,123号、第6,491,657号、第6,234,990号、第5,636,632号、および第6,190,315号；PCT国際公開第WO91/12772号；およびMerino, G, et al., J Pharm Sci. 2003 Jun; 92(6): 1125-37を参照）、吸引（例えば、米国特許第5,161,532号を参照）、エレクトロポレーション（例えば、米国特許第6,512,950号および第6,022,316号を参照）、熱穿孔法（例えば、米国特許第5,885,211号を参照）、マイクロポレーションの使用（例えば、米国特許第6,730,028号、第6,508,758号、および第6,142,939号）、マイクロ針の使用（例えば、米国特許第6,743,211号を参照）、微細槍の使用（例えば、米国特許第6,712,776号を参照）、皮膚の透過化（例えば、Ying

30

40

50

Sun, Transdermal and Topical Drug Delivery Systems, Interpharm Press, Inc., 1997, pages 327-355を参照)、化学浸透エンハンサー(例えば、米国特許第6,673,363号を参照)、ならびにレーザー・デバイスの使用(例えば、Gebhard S, et al., Diabetes Technology and Therapeutics, 5(2), 159-166, 2003; Jacques et al. (1978) J. Invest. Dermatology 88:88-93; PCT国際公開第WO99/44507号、第WO99/44638号、および第WO99/40848号を参照)など、この技術分野で広く知られている。

【0100】

10

これらの方法は、当該サンプリング方法によって採取された分析対象に対して、発汗作用によって採取された分析対象によって影響を受け得る。一態様において、本発明は、優れた精度を有する分析対象測定値を得るため、例えば頻繁に得られる分析対象の値(例えば、グルコース関連の値)、皮膚の伝導性、分析対象に関する生のシグナル(例えば、電気化学バイオセンサからのシグナル)、および/または温度の読み取りなど、分析対象モニタリング・デバイス(例えば、Glucowatchバイオグラファー・システム)によって生成されたデータ・ストリームから得られる情報を使用する。本明細書に記載される方法およびデバイスは、ただ1つの測定値にも同様に適用できる。

【0101】

さらに、発汗作用は、RFインピーダンスによって皮膚下のグルコースを測定する分析対象モニタリング・デバイスが提供する測定に干渉をもたらす可能性がある。経皮的であって非侵襲である分光学的方法も、発汗している皮膚の表面の余分なグルコースによって影響される可能性がある。さらに、これらの方法は、温度の変動の結果としての分析対象測定結果の変動にもさらされ、本発明の方法およびデバイスは、これらの技法に関しても同様に使用することができる。したがって、本発明の一実施の形態においては、1つ以上のパッシブ収集リザーバ/検出デバイスが、分光分析検出デバイスに関連して存在する。

20

【0102】

本明細書においては、本発明を、被験体について分析対象(例えば、グルコース)の量または濃度の頻繁な読み取りをもたらすことができる典型的な分析対象モニタリング・システムとしてのGlucowatchバイオグラファー・システムに関して説明する。Glucowatchバイオグラファー・システムについては、すでに説明したとおりである。

30

【0103】

しかしながら、本発明のマイクロプロセッサおよび方法、ならびに本明細書に記載する1つ以上のパッシブ収集リザーバ/検出デバイスは、本発明を実行すべく幾多の分析対象モニタリング・デバイスにおいて使用可能である。典型的には、分析対象モニタリング・デバイスは、標的とする系における分析対象(例えば、グルコース)のレベルをモニタリングするために使用される。そのような分析対象モニタリング・デバイスは、典型的には、サンプリング方法の使用によってもたらされたサンプル内の分析対象の量または濃度(または、分析対象の量または濃度に関するシグナル)を検知する検出デバイス、ならびに検出デバイスの動作を制御するとともに、本発明の方法を含む種々の分析、アルゴリズム、および/または方法の実行を制御するようにプログラムされた1つ以上のマイクロプロセッサを有している。さらなる実施の形態においては、分析対象モニタリング・デバイスが、分析対象を含んでいる1つ以上のサンプルをもたらすサンプリング・デバイス、サンプル内の分析対象の量または濃度(または、分析対象の量または濃度に関するシグナル)を検知する検出デバイス、ならびにサンプリングおよび/または検出デバイスの動作を制御するようにプログラムされた1つ以上のマイクロプロセッサを有している。

40

【0104】

2.2.0 汗および温度変化の影響の補償ならびに汗および温度スクリーンの選択性改善

50

一態様において、本発明は、汗および温度変化に関するデータ・スクリーンの選択性を従来からの方法およびデバイスに比べて改善するためのより正確な方法およびデバイスを提案する。汗および温度推移の補償のための標準の汗プローブおよびサーミスタの方法の主な欠点の1つは、そのような標準的な方法のシグナル・レベルの反応が、標準的な汗プローブ（例えば、皮膚の導電率を測定する）における汗の蓄積および蒸発に係る物理学の相違およびサーミスタにおける熱伝導の時定数の相違ゆえ、アクティブ・システムと相違している点にある。これらの汗および温度検出の方法は、シグナルの変化とほとんど相関していない。したがって、厳しいしきい値を設定しなければならず、さもないとグルコース読み取り結果の精度が低下する。本発明は、温度および汗の検出のための方法およびデバイスであって、シグナルの変化により密に相関する方法およびデバイスを具現化する。これにより、より正確なしきい値の設定ならびに新たなスクリーニングおよび/または補償方法の適用が、汗および急激な温度変化の影響の補正を含んで可能になる。被験者が発汗しているとき、または温度が急激に変化しているとき、本発明は、被験者によって体験されたスキップされた読み取りの数を少なくし、報告される分析対象の測定値の精度の改善のために使用することができる。

10

20

30

40

50

【0105】

2.2.1 汗中の分析対象についての補償方法

汗は、例えばグルコースなど、目的のいくつかの分析対象を含むことが知られている。発汗は、経皮式の分析対象モニタリング・デバイスの機能、および/または経皮式の分析対象モニタリング・デバイスを使用して得られる分析対象関連の測定値の精度に影響を及ぼす可能性がある。例えば、発汗の際（典型的な分析対象モニタリング・デバイスの例としてGlucowatchバイオグラファァーを使用している）に、余分なグルコース、すなわち分析対象モニタリング・システムによってアクティブに抽出されたものではないグルコースが、ヒドロゲル・パッドによって、それらヒドロゲル・パッドの直下の皮膚から採取され、これは、発汗期間の最中に得られたグルコース測定結果に大きな誤差をもたらすために充分である。Glucowatchバイオグラファァーの較正を乱すことが示されている唯一の生理学的条件は、発汗である。GlucowatchバイオグラファァーG2においては、発汗の存在が、デバイスの下面に取り付けられた皮膚導電率プローブによって検出される。発汗が或るしきい値に達したとき、Glucowatchバイオグラファァーは、発汗事象に関連するグルコース読み取りをスキップし、すなわちその読み取りをユーザに対して表示しない。しきい値（すなわち、発汗の程度）は、開発時の臨床試験の際に、種々の皮膚導電率の読み取りにおけるGlucowatchバイオグラファァーの読み取りに関する平均の誤差を調査することによって決定されている。しきい値は、認容不能に高い平均誤差を有する点を排除するようなレベルに設定されている。

【0106】

Glucowatch G2バイオグラファァーの読み取りがユーザへと提示される前に、バイオセンサ・シグナルおよびGlucowatch G2バイオグラファァーの動作についてのいくつかのパラメータが、データの完全性を確保するため、所定の条件に照らしてチェックされる（例えば、米国特許第6,233,471号および第6,595,919号を参照）。それらパラメータには、低温または急激な温度変化、過剰な発汗の存在、生シグナル中の過剰なノイズ、またはセンサ接続の不良が挙げられる。これらのパラメータのいずれかが検出されたとき、グルコース測定結果の精度を保証するため、グルコース読み取りはスキップされる。データがこれらのチェックに合格した場合、バイオセンサ・シグナル、ならびに開始後2時間取得された指突き刺しの血糖測定から割り出された較正係数が、グルコース読み取りを計算するためのアルゴリズムに入力される。次の読み取りは、最大で10分ごとに最大で13時間にわたってユーザに提示される。

【0107】

上述のとおり、Glucowatch G2バイオグラファァーに読み取りのスキップを生じさせる条件の1つが、発汗である。ただ今スキップされたグルコース読み取りを眺めることができれば、ユーザにとって有益であろう、発汗の最中にグルコースを検出できる

と糖尿病患者にとってとくに有用であると考えられる場合がいくつか存在する。第1に、最も重要であるが、発汗が低血糖症の症状であることがしばしばである。グルコース読みの候補が発汗を理由にスキップされたことがユーザに知らされ、グルコースのレベルの低下の証拠として先のBiographerの読み取りを再度眺めることができるにせよ、今回における実際のグルコース読み取りを取得することは、ユーザによってデバイスの有用性を高めることになり、低血糖症の警告の特徴の感度を向上させる。第2に、運動の最中にグルコースのレベルをモニタリングすることは、糖尿病患者にとって、運動に起因する低血糖症を防止するために重要である。さらに、高温多湿の環境に住む者、または体重過多でひどく汗をかく者によるバイオグラファの使用が、発汗がグルコース測定結果にもたらす影響によって妨げられている。

10

【0108】

ここでの説明は、Glucowatchバイオグラファ分析対象モニタリング・デバイスに関するが、発汗の影響は、Glucowatchバイオグラファにおいて使用されている逆イオン泳動抽出法に限られるわけではない。他の経皮的抽出法（これらに限られるわけではないが、音波泳動（超音波によって誘起される皮膚の透過化（Kost, J., et al., Nat. Med. 6: 347-350, 2000））、マイクロ針（Smart, W. H., et al., Diab. Tech. Ther. 2(4): 549-559, 2000）、レーザ穿孔（Gebhart, S., et al., Diab. Tech. Ther. 5: 159-168, 2003））も、当該特定の抽出法によってもたらされるグルコースではなく、発汗によってもたらされるグルコースの存在に影響される。経皮グルコース・モニタリングに使用されるこれらの技法は、Glucowatchバイオグラファにおいて使用されているものと類似のやり方での較正を必要とし、この較正が、汗を通じてもたらされる無関係のグルコースに影響される。使用される較正方法は、単点または多点較正であってよい。較正方法は、先に割り出された較正值を考慮に入れてよい。発汗は、RFインピーダンス法を使用する「非侵襲」グルコース・モニター（開発中、Caduff, A., et al., American Diabetes Association 62nd Scientific Sessions, San Francisco, June 14-18, 2002, Diabetes 51: (Suppl. 2), A119, 2002）にも影響を及ぼす。近赤外法などの分光学的方法も、とくに連続的なモニタリングのために開発された近赤外のシステムにおいて、皮膚表面の汗中の無関係なグルコースの存在によって影響される可能性がある。このように、汗に起因する誤差を補正するために本明細書に記載される方法およびデバイスは、多数の経皮的および非侵襲的なグルコース・モニタリング法に汎用である。

20

30

【0109】

Glucowatch G2バイオグラファにおいては、すべての読み取りのうちの約2~3%が、発汗が理由でスキップされる。しかしながら、これらスキップされた読み取りは、ランダムに分布しているわけではなく、一団となって生じる傾向にあり、すなわち、いくつかの読み取りが発汗の期間の際に連続してスキップされる。

【0110】

Glucowatchバイオグラファの皮膚導電率検出器からの読み取りが、発汗の存在ならびに発汗の程度を知らせる。皮膚導電率の読み取りは、0~10 μ Sの範囲にある。GlucowatchバイオグラファおよびGlucowatchバイオグラファG2においては、現在のところ、1.0 μ Sを超える読み取りが、読み取りのスキップをもたらす。このしきい値の最適化の際に得られたデータは、スキップされた読み取りについて、クラーク誤差格子（Clarke Error Grid）の望ましくないC、DおよびE領域に属するグルコース測定結果の数が、ユーザへと提示された読み取りの2倍も多いことを示している。

40

【0111】

図14は、Glucowatchバイオグラファがさまざまな量の汗を検出しときに

50

計算された GlucoWatch バイオグラファァー・グルコース読み取りの平均絶対相対誤差 (MARE) を示すデータを表している。MARE は、種々の皮膚導電率値において、指突き刺し法によって測定された血糖測定結果に対して計算されている。これらの結果から、発汗時 (皮膚の導電率がより高い) のグルコース測定結果の誤差が、非発汗の期間 (皮膚の導電率がより低い) において得られた測定に比べて大きくなる傾向にあることが見て取れる。スキップされなかった点 (皮膚導電率の読み取りが 0 ~ 1) についての MARE は、24.4% であった。これを上回るすべての汗の読み取りについての MARE は、線形な傾向は見られないが、より大きな誤差を有していた。この簡単な分析は、皮膚の導電率のみを考慮している。

【0112】

一態様において、本発明は、発汗時のグルコースの読み取りを、単にスキップするのではなく補正するための方法に関する。発汗の期間における GlucoWatch バイオグラファァー読み取りを、単にスキップするのではなく補正することによって、GlucoWatch バイオグラファァーを使用する糖尿病の患者に、血糖レベルをよりよく管理することができるという優れた有用性が提供される。

【0113】

第1の方法においては、皮膚導電率検出器からの読み取りならびにバイオセンサ・シグナルそのものの特性が、発汗の期間を検出するために使用され、イオン泳動によって抽出されたグルコースではなく発汗を通じて採取されたグルコースについて、グルコース・バイオセンサ・シグナルを補正するために使用される。この方法は、ファームウェアまたはソフトウェアの変更 (例えば、GlucoWatch バイオグラファァーの1つ以上のマイクロプロセッサを、GlucoWatch バイオグラファァーの動作を制御してこの方法に関するアルゴリズムを実行するようにプログラムすることができる) によって、GlucoWatch バイオグラファァーに取り入れることができる。

【0114】

本発明の一態様においては、分析対象のレベルを、種々の分析対象モニタリング・デバイスにおいて使用することができる汗補正アルゴリズムへの入力として使用することができる。他の測定パラメータも、同様にこの補正アルゴリズムへと加えることができる。一実施の形態においては、発汗の期間におけるバイオセンサの読み取りが、分析対象モニタリング・デバイスによって集められたいくつかのパラメータ (例えば、皮膚の導電率、温度、バイオセンサ積分、バイオセンサ・ベースライン・バックグラウンド、ならびに陽極バイオセンサ積分およびバックグラウンド) を使用して補正される。理想的には、これらの読み取りのうちの一つまたは複数、汗によってバイオセンサに届けられる余分の分析対象の量に直接関係している。例えば、皮膚導電率の指標である汗プローブの読み取りを、抽出したサンプルからの分析対象の測定値を補正するため、補正係数として使用することができる。皮膚導電率の読み取りと発汗の程度との間に直接的関係が存在するならば、抽出されるサンプルに関係するバイオセンサへと届けられる分析対象の量は、発汗の程度に比例するであろう。すなわち、皮膚導電率の読み取りと発汗中の分析対象によって引き起こされる誤差の量との間に、比例定数が確立される。さらに、誤差の程度も、被験体における分析対象のレベルがより高いとき、汗もまた分析対象をより高いレベルで含むため、そのときにモニタリングされている被験体中の分析対象の量または濃度に比例する。比例定数に加えて、皮膚の導電率を発汗中の分析対象が引き起こす誤差の量に関連付ける他の線形または非線形関数も、使用可能である。補正に使用される関数そのものは、本明細書の開示の教示に従って経験的に決定されるいくつかの形態を有することができる。上述の仕組みは、バイオセンサ・シグナル (生または積分されている) が補正されると仮定しているが、他の可能性としては、表示前の最終の分析対象の測定値を補正することができる。

【0115】

本発明のこの態様を、以下で、GlucoWatch G2 バイオグラファァーおよび分析対象 (この場合は、グルコース) の電気化学的な検出に関して例証する。GlucoW

10

20

30

40

50

attach G2 バイオグラファーによって集められるパラメータのいくつかは、汗の存在によって影響を受けることが、すでに知られている（例えば、皮膚の導電率、温度、バイオセンサ積分、バイオセンサ・ベースライン・バックグラウンド、ならびに陽極バイオセンサ積分およびバックグラウンド）。理想的には、これらの読み取りのうちの1つまたは複数、汗によってバイオセンサ・ヒドロゲルへと届けられる余分の分析対象の量に直接比例している。例えば、皮膚導電率の指標である汗プローブの読み取りを、陰極グルコース・バイオセンサの読み取りを補正するための補正係数として使用することができる。皮膚導電率の読み取りと発汗の程度との間に直接的関係が存在するならば、バイオセンサ・ヒドロゲルへと届けられるグルコースの量は、発汗の程度に比例するであろう。すなわち、皮膚導電率の読み取りと発汗中のグルコースによって引き起こされる誤差の量との間に、比例定数が確立される。血糖レベルがより高いとき汗もまたグルコースをより高いレベルで含むため、誤差の程度も、そのときの血糖に比例し、例えば下記の補正式がもたらされ、

10

$Biosensor$ (補正済み)

$$= Biosensor(測定値) * SC * K * BG$$

ここで、 $Biosensor$ (測定値) は、補正を必要とするバイオセンサの測定結果であり、 SC は、皮膚の導電率の読み取りであり、 K は、比例定数であり、 BG は、血糖（汗の影響を受けていない最後の $Glucose Watch$ バイオグラファーの読み取りによって近似できる）である。

【0116】

20

線形性が仮定されていない他の実施の形態においては、

$Biosensor$ (補正済み)

$$= f(Biosensor(測定値), SC, BG)$$

である。

【0117】

補正に使用される関数そのものは、本明細書の開示の教示に従って経験的に決定されるいくつかの形態を有することができる。上述の仕組みは、バイオセンサ・シグナル（生または積分されている）が補正されると仮定しているが、他の可能性としては、表示前の最終の分析対象の測定値を補正することができる。さらに他の実施の形態においては、汗プローブの読み取りを、 MOE または他の最適化されたアルゴリズムへの入力パラメータとして含ませることができる。このため、アルゴリズムが、発汗の際に生じる読み取りを含んでいるデータ・セットを使用して最適化される。

30

【0118】

$Glucose Watch$ G2 バイオグラファーのグルコース測定結果は、グルコースが主としてこのヒドロゲル・パッドへと集められるため、イオン泳動陰極に位置するバイオセンサから取られる。イオン泳動陽極に位置する他方のパッドは、通常は、主としてアスコルビン酸および尿酸などの陽極の妨害種を集める。この陽極パッドのバイオセンサが、バイオセンシング期間において駆動されるが、この電極からのシグナルは、グルコースの測定には使用されない。発汗なしの期間において、陽極バイオセンサ・シグナルは、主として陽極の妨害種（例えば、アスコルビン酸および尿酸）からの成分を含んでおり、さらにグルコースをわずかな量だけ含んでいる。陽極シグナルは、サイクルごとに大きく変化するわけではない。しかしながら、発汗の期間においては、汗によってイオン泳動陽極ヒドロゲルへとグルコースが届けられ、これが、イオン泳動陰極のヒドロゲルと同様、このグルコースからのシグナルをもたらす。陽極バイオセンサ・シグナルのパラメータを、グルコース・バイオセンサ・シグナルから汗によって届けられたグルコースからのシグナルを引き去るために使用することができる。例えば、発汗が生じる前の陽極サイクルからのシグナルが、発汗の際の陽極サイクルからのシグナルから引き去られた場合、この差が汗によって届けられたグルコースからのシグナルである。次いで、この差を、余分なグルコースについてシグナルを「補正する」ため、陰極バイオセンサ・シグナルから引き去ることができる。この場合、2つのセンサからの相対平均シグナル（外挿および内挿に使用さ

40

50

れる A / B および B / A の比に類似しており、例えば P C T 国際公開第 W O / 0 3 / 0 0 0 1 2 7 を参照) を考慮に入れる比例定数を、引き去りプロセスにおいて異なるバイオセンサ感度、皮膚の部位、などを考慮に入れるため、同様に使用することができる。引き去りは、点对点で行うことができ、あるいは積分として行うことができる。次いで、補正されたバイオセンサ・シグナルを、通常どおり M O E アルゴリズムの入力パラメータとすることができる。

【 0 1 1 9 】

2 . 2 . 2 温度についての補償のための方法およびデバイス

他の態様において、本発明は、分析対象モニタリング・デバイスを使用してモニタリングされる被験体の温度変動についての情報を得るために使用される基準収集リザーバに関する。基準収集リザーバは、典型的には、アクティブ収集リザーバから絶縁されており(例えば、基準収集リザーバが、アクティブ収集リザーバから電氣的に絶縁されている)、この収集リザーバとモニタリングされる被験体の皮膚表面との間に直接接触は存在しない。本発明のいくつかの実施の形態においては、基準収集リザーバが、パッシブ収集リザーバ/検出デバイス・アセンブリに相当し、マスク層が、分析対象がリザーバが動作可能に接触している皮膚表面から収集リザーバへと移動することがないようにする。本発明のいくつかの実施の形態においては、サーミスタを、基準収集リザーバ/検出デバイスに作用可能に接触させることができる。あるいは、サーミスタを、基準収集リザーバに動作可能に接している検出デバイスに密に近接させることができ、あるいは検出デバイスと熱的な平衡に置くことができ、例えばサーミスタを、ヒドロゲルに接している検出電極を有する電極アセンブリに、密に近接させることができる。

【 0 1 2 0 】

一実施の形態において、本発明は、基準収集リザーバ/検出デバイスと、皮膚の温度の変化/変動および過渡バックグラウンド・シグナルについての情報を得るための回路およびソフトウェアを有している。検出デバイスが1つ以上の検出電極を有している実施の形態においては、基準収集リザーバが、検出電極に組み合わされたアクティブ収集リザーバから、電氣的に絶縁される。典型的には、基準収集リザーバと皮膚との間に直接接触が存在しない。皮膚からの絶縁は、典型的には、基準収集リザーバをマスク層の背後に配置することによって行われる。収集リザーバを、アクティブ収集リザーバと同じやり方で、分析対象モニタリング・デバイスの検出デバイスによって尋問することができる(例えば、好ましくは同じ対向および作用電極材料を使用する3電極の電気化学セル;ただし、例えば基準収集リザーバがアクティブ収集リザーバよりも小さい場合には、異なる形状を使用できる)。

【 0 1 2 1 】

説明を目的とし、以下では、典型的な分析対象モニタリング・デバイスとして G l u c o W a t c h G 2 バイオグラファァーについて記載する。温度の補正は、G l u c o W a t c h G 2 バイオグラファァーにおいてすでに実施されているが、それはデバイス内部のサーミスタによって行われている。サーミスタは、皮膚表面から数ミリメートルである。サーミスタの位置が、温度の動きに影響するため、サーミスタにおいて取得される読み取りは、皮膚表面で生じている出来事を常に正確に反映しているわけではない。対照的に、本発明の基準収集リザーバは、例えば薄いマスク材料によって皮膚表面から隔てられているだけである。

【 0 1 2 2 】

基準収集リザーバ/検出デバイスによって集めた情報を使用し、ブランク過渡シグナル(すなわち、分析対象なしで得られたシグナル)を、例えば積分シグナルのベースライン除去のために使用することができる。このブランク過渡シグナルは、例えば基準収集リザーバに接触している検出デバイスの特性の関数である(例えば、基準収集リザーバ、電極/ゲル容量、および他の電気化学現象に接触している電極部品)。そのようなブランク過渡シグナルのための適切な補償を、例えば G l u c o W a t c h バイオグラファァーなどの分析対象モニタリング・デバイスの性能を改善するために使用することができる。

【 0 1 2 3 】

図 19 は、本発明の基準収集リザーバ（図では、「基準ゲル」）の一例を示している。図において、基準ゲルは、マスク層の介在ゆえに皮膚表面に接触することができない。マスク層が、分析対象がアクティブ収集リザーバ（図では、「収集ゲル」）へと通過できるようにする開口を規定している。アクティブ収集リザーバは、イオン泳動/バイオセンサ電極と動作上の接触に配置することができる。基準収集リザーバは、適切な電極（図では、「基準センサ」）と動作上の接触に配置することができる。

【 0 1 2 4 】

基準収集リザーバ/検出デバイスを、シグナルおよびシグナル分析のためのアルゴリズムを得るため、適切な回路（図では、「基準回路」）に接続することができる。シグナルまたは分析されたシグナルを、さらなるアルゴリズムへの入力として使用することができる。

10

【 0 1 2 5 】

本発明を、Glucowatch バイオグラファーに関して例示したが、当業者であれば本発明を、本明細書の教示に照らして他の分析対象モニタリング・デバイスに適用できる。

【 0 1 2 6 】

2.2.3 汗および温度のスクリーニングおよび補償についてのさらなる方法、およびそのためのデバイス、ならびに考えられる動作原理

本発明は、広くには、汗および温度変化に関するデータ・スクリーンの選択性を、すでに使用されている方法およびデバイスに比べて改善するための方法およびデバイスに関する。さらに、本発明は、そのような方法を制御するためのプログラミングを有し、分析対象モニタリング・デバイスの構成要素であってよいマイクロプロセッサを含んでいる。さらに本発明は、広くには、分析対象の測定に影響を及ぼす変動（例えば、汗および/または温度）の補償方法に関する。本発明のそのような方法およびデバイスは、これらに限られるわけではないがイオン泳動（逆イオン泳動および電気浸透を含む）、音波泳動、マイクロダイアリシス、吸引、エレクトロポレーション、熱穿孔法、マイクロポレーションの使用（例えば、レーザまたは熱による除去による）、マイクロ針の使用、微細槍の使用、微細カニューレ、皮膚の透過化、化学浸透エンハンサー、レーザー・デバイスの使用、およびこれらの組み合わせなど、分析対象の経皮的または経粘膜的な輸送を向上させるための方法を使用する分析対象モニタリング・デバイスを含むさまざまな分析対象モニタリング・デバイスにおいて使用可能である。これらのサンプリング方法は、例えばイオン泳動（例えば、PCT国際公開第WO97/24059号、第WO96/00110号、および第WO97/10499号；欧州特許出願第EP0942278号；米国特許第5,771,890号、第5,989,409号、第5,735,273号、第5,827,183号、第5,954,685号、第6,023,629号、第6,298,254号、第6,687,522号、第5,362,307号、第5,279,543号、第5,730,714号、第6,542,765号、および第6,714,815号を参照）、音波泳動（例えば、Chuang H, et al., Diabetes Technology and Therapeutics, 6(1): 21-30, 2004；米国特許第6,620,123号、第6,491,657号、第6,234,990号、第5,636,632号、および第6,190,315号；PCT国際公開第WO91/12772号；およびMerino, G, et al., J Pharm Sci. 2003 Jun; 92(6): 1125-37を参照）、吸引（例えば、米国特許第5,161,532号を参照）、エレクトロポレーション（例えば、米国特許第6,512,950号および第6,022,316号を参照）、熱穿孔法（例えば、米国特許第5,885,211号を参照）、マイクロポレーションの使用（例えば、米国特許第6,730,028号、第6,508,758号、および第6,142,939号）、マイクロ針の使用（例えば、米国特許第6,743,211号を参照）、微細槍の使用（例えば、米国特許第6,712,776号を参照）、皮膚の透過化（例えば、Ying

20

30

40

50

Sun, Transdermal and Topical Drug Delivery Systems, Interpharm Press, Inc., 1997, pages 327-355を参照)、化学浸透エンハンサー(例えば、米国特許第6,673,363号を参照)、ならびにレーザー・デバイスの使用(例えば、Gebhard S, et al., Diabetes Technology and Therapeutics, 5(2), 159-166, 2003; Jacques et al. (1978) J. Invest. Dermatology 88:88-93; PCT国際公開第WO99/44507号、第WO99/44638号、および第WO99/40848号を参照)など、この技術分野で広く知られている。

【0127】

本発明のマイクロプロセッサ、方法、およびデバイスは、標準的な汗および温度検出の汗プローブおよびサーミスタ法に比べてシグナルの変化により密に相関する温度および汗に起因するシグナルの検出を提供する。

【0128】

これらの方法およびデバイスは、経皮的/経粘膜的に抽出したサンプル中の分析対象の量または濃度をもたらす分析対象測定値に関するシグナルをもたらす検出デバイスに関連して、パッシブ収集リザーバを使用することに関する。パッシブ収集リザーバ/検出デバイスは、受動的に分析対象を収集し、これが汗によって集められた分析対象の敏感な指標である。パッシブ収集リザーバ/検出デバイスからのシグナルを、汗中の分析対象から現われるシグナルを経皮的な抽出によって得たサンプル中のシグナルから引き去るために、使用することができる。この方法の利点の1つは、陽極バイオセンサ・シグナルをパッシブ・バイオセンサとして使用して分析対象を汗から引き去る(上述のように)ことに対し、パッシブ収集リザーバ/検出デバイスが、典型的には、そのシグナルが通常は陽極に集められる妨害種化合物から現われる成分を含んでいる陽極バイオセンサと対照的に、非発汗期間において小さなシグナルをもたらす点にある。

【0129】

これに代え、あるいはこれに加えて、パッシブ収集リザーバ/検出デバイスからのシグナルを、例えば、データ・スクリーニングに関するしきい値を設定するために使用することができる。被験者が発汗しているとき、または温度が急激に変化しているとき、本発明は、被験者によって体験されたスキップされた読み取りの数を少なくし、分析対象モニタリング・デバイスの使用によって得られて報告される分析対象測定値の精度の改善のために使用することができる。したがって、このパッシブ収集リザーバ/検出デバイスからのシグナルを、汗および/または温度の変動にもとづくデータ・スクリーンの選択性の改善に使用することができる。

【0130】

本発明のこの態様の一実施の形態においては、例えばGlucose Watchバイオグラフター・モニタリング・デバイスにおいて使用するため、パッシブ収集リザーバ/検出デバイスが、検出デバイス(例えば、電気化学シグナルをもたらす検出電極を有している)との動作上の接触におくことができるヒドロゲル(例えば、グルコース酸化酵素を含んでいる)を有している。

【0131】

動作の方法に関して特定の理論または仮説に拘束されることを望むものではないが、本発明のいくつかの態様の理解を容易にするため、以下の説明を提示する。

【0132】

本発明の裏付けにおいて実行された実験が、パッシブ収集リザーバ/検出デバイスから得られた分析対象に関するシグナルが、汗および/または温度の推移によって生じてアクティブ電極から得られるシグナルの良好な予言者であることが示されている。一実施の形態において、これは、分析対象測定値を得るために使用されるアクティブ・システムに可能な限り類似するようなシグナル・レベルの動きを有するように、パッシブ・システムを設計することによって達成される(すなわち、パッシブ・システムとアクティブ・システ

10

20

30

40

50

ムとが実質的に同じ物理的特徴を有する)。例えば、アクティブ検出システムが電気化学的であるときは、典型的には、鍵となるいくつかの設計変数に、パッシブ・システムについてアクティブ・システムのためのように同様の材料、同様の厚さ寸法、同様の製造方法、同様の電氣的励起、および同様の電氣的検出を使用することが含まれる。このアプローチは、標準的な汗および温度変化の補償の汗プローブおよびサーミスタの方法においてシグナル・レベルの運動が、汗プローブにおける汗の蓄積および蒸発に係る物理的相違およびサーミスタにおける熱伝導の時定数の相違ゆえにアクティブ・システムと相違する点で、そのような標準的な方法の主たる欠点に対処する。

【0133】

本発明のいくつかの属性を、いくつかのパラメータを使用する典型的な補償および/またはスクリーニング方法/アルゴリズムを使用して説明できる。それらスクリーニング方法/アルゴリズムは、典型的には、これまでに使用されている方法に比べて優れたデータ選択性をもたらす。

【0134】

データ・スクリーンの選択性の提供および分析対象の測定に影響を及ぼす変動(例えば、汗および/または温度)の補償のための本発明の方法は、経皮式の種々の分析対象モニタリング・デバイスおよびそれらから得られたデータに適用可能である。本発明のマイクロプロセッサ、デバイス、および方法は、これらに限られるわけではないがイオン泳動(逆イオン泳動および電気浸透を含む)、音波泳動、マイクロダイアリシス、吸引、エレクトロポレーション、熱穿孔法、マイクロポレーションの使用(例えば、レーザまたは熱による除去による)、マイクロ針の使用、微細槍の使用、微細カニューレ、皮膚の透過化、化学浸透エンハンサー、レーザー・デバイスの使用、およびこれらの組み合わせ、などの経皮的または経粘膜的な抽出方法を使用する分析対象モニタリング・デバイスを含む幅広くさまざまな分析対象モニタリング・デバイスに適用可能である。本発明のいくつかの態様を Gluco Watch バイオグラファァーおよび分析対象の電気化学的検出に関して、本明細書において例証する。

【0135】

本発明の説明として、例えば Gluco Watch バイオグラファァーによって割り出される測定値に影響を及ぼす以下のパラメータを使用する。Gluco Watch G2 バイオグラファァー・シグナル(時間について積分された電流)は、混合エキスパート(Mixture of Experts: MOE)アルゴリズム(例えば、米国特許第6,180,416号、第6,326,160号、および第6,653,091号を参照)の使用を通じて血糖の指標として使用される。大まかに言えば、このアルゴリズムは、現在のバイオセンシング期間についての入力シグナル(積分された電流)(Q)、較正時に測定された血糖(BGcal)、較正時の入力シグナル(積分された電流)(Qcal)、およびデバイスの使用開始からの経過時間(ET)の関数として血糖(BG)を予測する。この関係は、以下の式で表現される。

$$BG = f(Q, BGcal, Qcal, ET)$$

【0136】

当業者であれば、本明細書の教示に照らして、この関係を他の分析対象にも適用することができる。

【0137】

以下で説明する典型的な補償/スクリーニング・アルゴリズムにおいて、以下のパラメータが使用される。

BG = 予測による血糖値;

f(…) = 関数;

Q = 入力シグナル(積分された電流であって、典型的にはナノクーロン(nC)を単位として表現され、測定された電流からベースライン電流が引き去られている);

BGcal = 較正時に測定された血糖値;

Qcal = 較正時の入力シグナル;

E T = デバイスの使用開始からの経過時間；

Q a = アクティブ・シグナル（アクティブ電極における電流の積分であって、典型的にはナノクーロンを単位として表現され、測定された電流からベースライン電流が引き去られている）；

Q a g = アクティブ・グルコース・シグナル（アクティブ電極における電流の積分の一部分であって、イオン泳動によって誘起されて皮膚を通過したグルコース流束による部分）；

Q a s = アクティブ汗シグナル（アクティブ電極における電流の積分の一部分であって、汗に起因する部分；汗中のグルコースおよび作用電極において直接反応するあらゆる種を含んでいる）；

Q a t = アクティブ温度推移シグナル（アクティブ電極における電流の積分の一部分であって、バイオセンシング期間における温度推移に起因する部分）；

Q a c a l = 較正時のアクティブ・シグナル；

Q a b l = アクティブ・ベースライン・シグナル；

Q p p = 受動抽出およびバイオセンサ・バックグラウンドからのパッシブ・シグナル（パッシブ電極における電流の積分の一部分であって、収集リザーバノ電極に固有のバックグラウンド電流ならびにグルコースおよび/または電気化学的活性種の収集リザーバノヒドロゲルへの受動拡散に起因して存在する部分）；

Q p = パッシブ・シグナル（パッシブ電極における電流の積分であって、典型的にはナノクーロンを単位として表現され、測定された電流からベースライン電流が引き去られている）；

Q p s = パッシブ汗シグナル（パッシブ電極における電流の積分の一部分であって、汗に起因する部分；汗中のグルコースおよび作用電極において直接反応するあらゆる種を含んでいる）；

Q p t = パッシブ温度推移シグナル（パッシブ電極における電流の積分の一部分であって、バイオセンシング期間における温度推移に起因する部分）；

Q p c a l = 較正時のパッシブ・シグナル；

Q p b l = パッシブ・ベースライン・シグナル；

k = 比例係数（典型的には、0と1との間の分数値であるが、0または1の値を含みうる）；

k 1 = 比例係数 1 番；

k 2 = 比例係数 2 番；

Q p t h r e s h = パッシブ・シグナルについてのしきい値であって、これを上回ると血糖値の予測がスキップされる；

Q p t h r e s h 1 = パッシブ・シグナルについての低い方のしきい値であって、これを下回ると血糖値の予測がスキップされる；

Q p t h r e s h 2 = パッシブ・シグナルについての高い方のしきい値であって、これを上回ると血糖値の予測がスキップされる；および

Q p c a l t h r e s h = パッシブ・シグナルについてのしきい値であって、これを上回るとユーザによる較正が受け入れられない。

【 0 1 3 8 】

2つのアクティブ収集リザーバ電極システムにおける積分電流（Q a）を、アクティブに抽出されたグルコース・シグナル（Q a g）、これらのアクティブ電極における汗シグナル（Q a s）、およびこれらのアクティブ電極における温度推移シグナル（Q a t）の組み合わせとしてモデル化できる（G l u c o W a t c h バイオグラファァーの場合には、2つの物理的な検出電極は、グルコースを測定するために同時には使用されず、むしろ交互に使用される。これら2つの検出電極からのグルコース関連のシグナルを、単独で使用でき、あるいはいくつかの組み合わせにて使用できる（例えば、P C T 国際公開第 W O 0 3 / 0 0 0 1 2 7 号を参照））。

$$Q a = Q a g + Q a s + Q a t$$

10

20

30

40

50

【0139】

パッシブ収集リザーバ/検出システム(例えば、パッシブ収集リザーバ/検出電極)における積分電流(Q_p)は、このパッシブ電極における汗シグナル(Q_{ps})およびこのパッシブ電極における温度推移シグナル(Q_{pt})の組み合わせとしてモデル化できる。

$$Q_p = Q_{ps} + Q_{pt} + Q_{pp}$$

【0140】

本発明は、パッシブ第3収集リザーバ電極システムにおける積分電流(Q_p)が、アクティブ電極において汗および/または温度推移によって引き起こされるシグナル(Q_{as})(Q_{at})の良好な予言者であると教示する。

$$Q_{as} + Q_{at} = f(Q_p)$$

10

【0141】

1つの関数関係は、パッシブ・シグナル(Q_p)が、汗(Q_{as})および温度推移(Q_{at})に一致し、 $Q_{pp} = 0$ である。

$$Q_p = Q_{ps} + Q_{pt} = Q_{as} + Q_{at}$$

【0142】

この単純な場合には、血糖を計算するためのアルゴリズムへと入力されるシグナル(Q)を、アクティブ電極シグナル(Q_a)とパッシブ電極シグナル(Q_p)との間の差とでき、すなわちアクティブ・グルコース。シグナル(Q_{ag})である。

$$Q = Q_a - Q_p = Q_{ag}$$

【0143】

別の場合には、パッシブ・シグナルを、いつアクティブ・シグナルを無視して予測されたグルコース値をスキップすべきであるかについての指標として使用できる。例えば、

Q_p が $Q_{pthresh}$ 以下である場合、 $Q = Q_a$ であり、

Q_p が $Q_{pthresh}$ よりも大である場合、 $Q =$ 読み取りのスキップである。

20

【0144】

これらの単純な関係は、パッシブ電極シグナルの利点を必ずしも完全には利用していない。より一般的な場合には、(i)比例係数を使用し、(ii)較正時のパッシブ・シグナルに特別の考慮を払い、(iii)経過時間を考慮し、かつ/または(iv)アクティブ・シグナル、較正時のアクティブ・シグナル、アクティブ・シグナルのベースライン、およびパッシブ・シグナルのベースラインのレベルを含める、ことが有用かもしれない。以下の式は、アルゴリズムに入力されるシグナル(Q)の関数関係を、センサからの生のシグナルの特有の属性に対して示している。例として示される典型的な関数関係は、線形関係である。あるいは、関係が対数減衰型の関数を含んでもよい。

30

$$Q = Q_a - f(Q_p, Q_{pcal}, ET, Q_a, Q_{acal}, Q_{abl}, Q_{pbl})$$

【0145】

考えられる補償/スクリーニング・アルゴリズムの例としては、これらに限られるわけではないが、以下のものがあげられる。

$$(A) Q = Q_a - k Q_p;$$

40

$$(B) Q = Q_a - k Q_p Q_{acal} / Q_{pcal};$$

$$(C) Q = Q_a - k (Q_p - Q_{pcal});$$

$$(D) Q = Q_a + k_1 Q_{abl} - k_2 Q_{pbl};$$

(E) $Q = f(Q_a, ET) - k Q_p$ 、ここで $f(Q_a, ET)$ は、シグナル減衰の影響を補正した後のアクティブ・シグナル・レベルである；

(F) $Q = f(Q_a, ET) - k Q_p Q_{acal} / Q_{pcal}$ 、ここで $f(Q_a, ET)$ は、シグナル減衰の影響を補正した後のアクティブ・シグナル・レベルである；

(G) $Q = f(Q_a, ET) - k (Q_p - Q_{pcal})$ 、ここで $f(Q_a, ET)$ は、シグナル減衰の影響を補正した後のアクティブ・シグナル・レベルである；

$$(H) Q = f(Q_a, ET) + k_1 Q_{abl} - k_2 Q_{pbl}$$
、ここで $f(Q_a, ET)$ は

50

- 、シグナル減衰の影響を補正した後のアクティブ・シグナル・レベルである；
 (I) $Q = Q_a$ 、 $|Q_p - Q_{pcal}|$ が $Q_{pthresh}$ 以下である場合；
 (J) $Q =$ 読み取りをスキップ、 $|Q_p - Q_{pcal}|$ が $Q_{pthresh}$ よりも大である場合；
 (K) $Q = Q_a$ 、 Q_p / Q_{pcal} が $Q_{pthresh1}$ よりも大であり、 Q_p / Q_{pcal} が $Q_{pthresh2}$ 以下である場合；および/または
 (L) $Q =$ 読み取りをスキップ、 Q_p / Q_{pcal} が $Q_{pthresh1}$ 未満である場合、または Q_p / Q_{pcal} が $Q_{pthresh2}$ よりも大である場合。

【0146】

比例係数は、(i) 各アクティブ電極へと露出された皮膚面積に対するパッシブ電極へと露出された皮膚面積の比、(i i) パッシブ電極対アクティブ電極についての電極面積の比(この影響は、バックグラウンドが電極面積に比例するという事実に起因する)、および(i i i) パッシブ電極に対するアクティブ電極の汗流束の比(例えば、イオン泳動は、イオン泳動なしの皮膚の領域と比べたとき、異なる汗流束を生じる可能性がある)、によって左右される。比例係数は、本明細書の教示にもとづいて経験的に決定できる。例を示して明示的に説明することはしないが、対数減衰の比例関係も使用可能である。

10

【0147】

例 B、C、F、G、I、および J において、考えられる 1 つの条件は、較正の時点のパッシブ・シグナルが所定のしきい値よりも下回っているよう求めることである。例えば、 Q_p が $Q_{pcalthresh}$ 以下である場合にのみ較正を行う。

20

【0148】

パッシブ・シグナルの使用のさらに他の実施の形態は、血糖予測アルゴリズム(例えば、混合エキスパート)への入力として使用することである。例えば、

$$BG = f(Q_a, Q_p, BG_{cal}, Q_{acal}, Q_{pcal}, ET)$$

である。

【0149】

本発明のさらなる実施の形態においては、パッシブ・シグナルを、汗の補償のみに使用することができ、温度変化についてのサーミスタの読み取りを、温度推移の補償のために使用することができる。

【0150】

本発明のパッシブ収集リザーバ/検出デバイス法の効果を、実施例 1 に記載のとおり試験した。Glucose Watch G2 バイオグラファの組を、同じ被験体に適用した(それぞれの被験体に 3 組ずつ)。被験体は、一定の血糖レベルを得るために断食した。各組において 1 台の Glucose Watch バイオグラファは、グルコースのアクティブ・イオン泳動抽出を使用して通常どおり機能させた。各組の残りの Glucose Watch バイオグラファは、グルコースのイオン泳動抽出を行わないパッシブ・モードで動作するよう特別にプログラムした。このアプローチにより、アクティブおよびパッシブ・シグナルを比較するための手段がもたらされたことになる。

30

【0151】

この実験の結果、血糖値が発汗および非発汗の事象において事実上一定である一方で、シグナルが大きく変化することが示された。アクティブおよびパッシブの汗および温度関連のシグナルの間(すなわち、 $Q_{ps} + Q_{pt}$ に対してプロットされた $Q_{as} + Q_{at}$) に、とくに Glucose Watch バイオグラファが互いに密に近接してはいないにもかかわらず、きわめて顕著な相関(図 12)が存在した。図 13 は、同様のプロットを、汗および温度関連のパッシブ・シグナルの概算としてパッシブ・シグナルを較正值から調節($Q_p - Q_{pcal}$)して示している。

40

【0152】

発汗事象の際に得られた多くのバイオセンサの読み取りは、あまり変化を示していないため、汗プローブ単独では、バイオセンサの測定に影響を及ぼす発汗事象の検出について、完全に正確ではありえない。本明細書に示す方法は、分析対象の測定に影響を及ぼす発

50

汗事象のより正確な検出を提供する。

【0153】

実施例1に示された発汗点データは、パッシブ収集リザーバ/検出デバイスが、温度および/または汗の擾乱に起因して生じたシグナルを測定できることを示した。図12は、発汗状態下でのイオン泳動陰極におけるバイオセンサからの積分バイオセンサ・シグナルから非発汗状態下での積分バイオセンサ・シグナルを引いた差（すなわち、 $Q_a - Q_{ag}$ であって、これは $Q_{as} + Q_{at}$ に等しい）を、発汗状態下でのパッシブ・バイオセンサからの積分バイオセンサ・シグナルから非発汗状態下での積分バイオセンサ・シグナルを引いた差（すなわち、 $Q_p - Q_{pp}$ であって、これは $Q_{ps} + Q_{pt}$ に等しい）に対して表したグラフを示している。2つの異なるセンサについてのシグナル擾乱の間に、良好な相関が存在していた。このデータは、汗/温度に起因する誤差についてイオン泳動グルコース・シグナルを補正することが、パッシブ（すなわち、イオン泳動なしの）収集リザーバ/検出電極からのグルコース・シグナルを使用して可能であることを、示唆している。

10

【0154】

本発明のこの態様の他の実施の形態は、皮膚と化学的に接触しておらず、代わりに単に物理的にのみ接触しているバイオセンサ（例えば、収集リザーバ/検出電極）を含んでいる（例えば、皮膚がマスク層に接触し、マスク層が収集リザーバを覆っており、すなわちマスクが収集リザーバを露出するための開口を定めていない）。このようなバイオセンサは、分析対象（例えば、グルコース）を検出しないが、バイオセンシング・サイクルの最中の温度の変動を補正するためにアクティブ・バイオセンサにおける分析対象シグナルから引き去ることができる基準シグナルの供給源として機能できる。

20

【0155】

実施例1において示された結果は、パッシブ収集リザーバ/検出電極を、発汗事象に関連するデータの選択的スクリーニングだけでなく、発汗事象に関連するデータの補正にも使用することを、裏付けた。例えば、図15および図17に示された経過時間（ET）A、B、およびCにおけるデータ点は、本発明のいくつかの態様の適用を説明している。時点Aにおいて、 $Q = Q_a - Q_p$ であり、すなわち Q_p が、汗（ Q_{ps} ）および温度要因（ Q_{pt} ）に関する入力シグナル（ Q ）への寄与についての補正として使用される。時点Bにおいて、 Q_p のシグナル全体への寄与は、発汗の期間において、無視できる。したがって、これにおいてさらなる補正なく $Q = Q_a$ を可能にするデータ・スクリーンを適用できる。これは、データ選択性の改善の例である。データ選択性の改善の別の例が、時点Cに示されており、ここで $Q_p = Q_a$ である。この状況において、シグナルへの汗関連のシグナルの圧倒的な寄与ゆえ、この時点における測定値をスキップすべくデータ・スクリーンを適用できる。加えて、データの分析にもとづいてしきい値を設定（例えば、 $Q_{pthresh}$ ）でき、或る値を超えるパッシブ・シグナルに関連する測定値が、スキップされる。そのような $Q_{pthresh}$ の1つの例が、図18に縦の破線で示されており、 Q_p が $P_{pthresh}$ 以下である場合、 $Q = Q_a$ であり、 Q_p が $P_{pthresh}$ よりも大である場合、 $Q =$ 読み取りのスキップである。

30

【0156】

したがって、本発明は、本発明の方法の実行を制御するためのプログラミングを有する1つ以上のマイクロプロセッサ、ならびにそのようなマイクロプロセッサを有し、あるいはそのような方法を実行するデバイスに関する。一実施の形態において、この1つ以上のマイクロプロセッサが、分析対象を含んでいる第1のサンプルからのシグナルであって、被験体における分析対象の量または濃度に関係している第1のシグナルをもたらし、ここで第1のサンプルは、被験体の皮膚または粘膜表面を越えての分析対象の輸送を向上させる方法を使用することによって得られている。さらに、この1つ以上のマイクロプロセッサは、分析対象を含んでいる第2のサンプルからのシグナルであって、分析対象の量または濃度に関係している第2のシグナルをもたらし、ここで第2のサンプルは、被験体の皮膚または粘膜表面を越えての分析対象の輸送を向上させる方法を事実上使用することなく得られており、第1のシグナルと第2のシグナルとが、事実上同じ時間期間にわたって得

40

50

られている。次いで、この1つ以上のマイクロプロセッサが、(i)第2のシグナルにもとづいて第1のシグナルをスクリーニングすること、(ii)第1のシグナルに補正アルゴリズムを適用し、第1のシグナルを第2のシグナルを使用することによって調節すること、および(iii)これらの組み合わせ、で構成されるグループから選択される方法によって、第1のシグナルを修正する。

【0157】

さらなる実施の形態においては、前記修正が、第2のシグナルにもとづいて第1のシグナルをスクリーニングすることを含んでいる。例えば、スクリーニングは、(a)第2のシグナルを所定の高および/または低のシグナルしきい値と比較すること、(b)第2のシグナルが高のシグナルしきい値を上回っている場合、または低のシグナルしきい値を下回っている場合に、第1のシグナルに関連する分析対象測定値をスキップすること、および(c)第2のシグナルが高のシグナルしきい値と低のシグナルしきい値との間にある場合に、関連する分析対象測定値の決定のために第1のシグナルを受け入れること、を含んでいる。これに代え、あるいはこれに加えて、スクリーニングは、シグナルの傾向を所定のシグナルの傾向の組と比較してもよく、スキップまたは受け入れが、シグナルの傾向と1つ以上の所定のシグナルの傾向の組との間の一致にもとづいてもよい。

【0158】

他の実施の形態においては、さらに修正が、第1および第2のシグナルと事実上同じ時間期間にわたって皮膚の導電性の値を取得すること、この皮膚の導電性の値を所定の皮膚導電性しきい値と比較すること、および皮膚の導電性の値が皮膚導電性しきい値以上である場合に、第1のシグナルを第2のシグナルにもとづいてスクリーンすること、を含んでいる。典型的なスクリーニング法は、(a)第2のシグナルを所定の高および/または低のシグナルしきい値と比較すること、(b)第2のシグナルが高のシグナルしきい値を上回っている場合、または低のシグナルしきい値を下回っている場合に、第1のシグナルに関連する分析対象測定値をスキップすること、および(c)第2のシグナルが高のシグナルしきい値と低のシグナルしきい値との間にある場合に、関連する分析対象測定値の決定のために第1のシグナルを受け入れること、を含んでいる。これに代え、あるいはこれに加えて、皮膚の導電性の値の傾向を、皮膚の導電性の値の所定の傾向の組と比較してもよく、シグナルをさらにスクリーンする判断が、皮膚の導電性の傾向と皮膚の導電性の傾向の1つ以上の所定の組との間の一致にもとづいてもよい。さらに、引き続くスクリーニングが、シグナルの傾向をシグナルの傾向の所定の組と比較してもよく、スキップまたは受け入れが、シグナルの傾向とシグナルの傾向の1つ以上の所定の組との間の一致にもとづいてもよい。

【0159】

さらに他の実施の形態においては、さらに修正が、第1および第2のシグナルと事実上同じ時間期間にわたって温度値を取得すること、この温度値を所定の高および/または温度しきい値と比較すること、および温度値が高の温度しきい値上回っている場合、または低の温度しきい値を下回っている場合に、第1のシグナルを第2のシグナルにもとづいてスクリーンすること、を含んでいる。典型的なスクリーニング法は、(a)第2のシグナルを所定の高および/または低のシグナルしきい値と比較すること、(b)第2のシグナルが高のシグナルしきい値を上回っている場合、または低のシグナルしきい値を下回っている場合に、第1のシグナルに関連する分析対象測定値をスキップすること、および(c)第2のシグナルが高のシグナルしきい値と低のシグナルしきい値との間にある場合に、関連する分析対象測定値の決定のために第1のシグナルを受け入れること、を含んでいる。これに代え、あるいはこれに加えて、温度値の傾向を、温度値の所定の傾向の組と比較してもよく、シグナルをさらにスクリーンする判断が、温度の傾向と温度の傾向の1つ以上の所定の組との間の一致にもとづいてもよい。さらに、引き続くスクリーニングが、シグナルの傾向をシグナルの傾向の所定の組と比較してもよく、スキップまたは受け入れが、シグナルの傾向とシグナルの傾向の1つ以上の所定の組との間の一致にもとづいてもよい。

10

20

30

40

50

【0160】

付加的な実施の形態においては、修正が、さらなるスクリーンの適用の前の皮膚の温度値（または、傾向）および温度値（または傾向）についての上記分析の両者の使用を含んでいる。

【0161】

さらなる実施の形態においては、関連する分析対象測定値の決定のために第1のシグナルを受け入れた後に、たとえば第2のシグナルを使用して第1のシグナルを調節することによって、第1のシグナルに補正アルゴリズムが適用される。典型的な調節においては、補正アルゴリズムが、第2のシグナルの少なくとも一部分を引き去ることによって第1のシグナルを補正することからなる。例えば、いくつかの実施の形態においては、第1および第2のシグナルが電流または電圧であるとき、補正アルゴリズムが $Q = Q_a - k Q_p$ からなり、ここで Q は、分析対象測定値の決定のために入力されるシグナルであり、 Q_a は第1のシグナルであり、 k は比例係数であって0と1との間の値（0または1を含んでもよい）であり、 Q_p は第2のシグナルである。さらなる例としては、補正アルゴリズムが、第2のシグナルの少なくとも一部分を引き去ること、およびさらに較正時点の第2のシグナルを考慮すること、によって第1のシグナルを補正することからなる。そのような典型的な補正アルゴリズムの1つは、 $Q = Q_a - k (Q_p - Q_{p_{c a l}})$ からなり、ここで Q は、分析対象測定値の決定のために入力されるシグナルであり、 Q_a は第1のシグナルであり、 k は比例係数であって0と1との間の値（0または1を含んでもよい）であり、 Q_p は第2のシグナルであり、 $Q_{p_{c a l}}$ は較正時点の第2のシグナルである。

10

20

【0162】

本発明のマイクロプロセッサ、方法およびデバイスを使用して測定できる分析対象としては、これらに限られるわけではないが、アミノ酸、疾患状態または状況を示す酵素基質または酵素生産物、疾患状態または状況の他のマーカー、乱用される薬物（例えば、エタノール、コカイン）、治療的薬剤および/または薬学的薬剤（例えば、テオフィリン、抗HIV薬物、リチウム、抗てんかん薬物、シクロスポリン、化学療法剤）、電解質、目的の生理学的分析対象（例えば、尿酸塩/尿酸、カーボネート、カルシウム、カリウム、ナトリウム、塩化物、ピカーボネート（ CO_2 ）、グルコース、尿素（血中尿素窒素）、乳酸塩および/または乳酸、ヒドロキシ酪酸塩、コレステロール、トリグリセリド、クレアチン、クレアチニン、インスリン、ヘマトクリット、およびヘモグロビン）、血中ガス（二酸化炭素、酸素、pH）、脂質、重金属（例えば、鉛、銅）などが挙げられる。好ましい実施の形態においては、分析対象はグルコースである。

30

【0163】

本発明の1つ以上のマイクロプロセッサは、いくつかの実施の形態において、第1のシグナルをもたらす第1の検出デバイスの動作および第2のシグナルをもたらす第2の検出デバイスの動作を制御するためのプログラミングを有している。さらに、いくつかの実施の形態において、本発明の1つ以上のマイクロプロセッサは、第1のサンプルをもたらす第1のサンプリング・デバイス（例えば、イオン泳動法を使用する）の動作を制御するプログラミングを有している。本発明は、本明細書に記載の1つ以上のマイクロプロセッサを有する分析対象モニタリング・デバイスを包含する。そのような分析対象モニタリング・デバイスは、例えば、1つ以上のマイクロプロセッサならびに第1および第2の電気化学検出デバイスを含むことができる。さらに、そのような分析対象モニタリング・デバイスは、例えば、1つ以上のマイクロプロセッサ、第1および第2の電気化学検出デバイス、ならびにサンプリング・デバイス（例えば、イオン泳動サンプリング・デバイス）を含むことができる。

40

【0164】

分析対象がグルコースである文脈においては、Glucowatchバイオグラファールおよびグルコース検出のための他の経皮的または経粘膜的グルコース・モニタリング・システム（ならびに、選択された分析対象を検出するための経皮分析対象モニタリング・デバイス）の能力が、多大な発汗および/または温度変動の期間において、そのようなデバ

50

イスの有用性および信頼性を向上させる。例えば、グルコースが目的とする分析対象である場合、発汗の期間の最中にグルコースを検出する能力によって、糖尿病患者が利用できる彼らの血糖状態について情報が増加し、糖尿病の管理が向上する。米国においては糖尿病の割合が増加しているため、社会は、糖尿病管理のための優れたツールによって利益を受け、さらに血糖レベルのより集中的な制御によって可能になる長期合併症の割合の低下によるヘルスケア・コストの減少によっても、利益を受けるであろう。

【0165】

2.2.4 本発明のパッシブ収集/検出デバイス・システムの典型的な実施の形態

一般的な実施の形態において、本発明の1つ以上のパッシブ収集/検出デバイス・システムは、検出デバイスと動作上の接触におくことができるパッシブ収集リザーバを有している。そのようなパッシブ収集リザーバ/検出デバイス・システムは、さまざまな分析対象モニタリング・デバイスにおいて使用することができる。一実施の形態においては、1つ以上のパッシブ収集リザーバ/検出デバイスが、典型的には、1つ以上のアクティブ収集リザーバ/検出デバイスに関連して存在し、ここで1つ以上のパッシブ収集リザーバ/検出デバイスが、汗関連の分析対象および/または(例えば、モニタリングされる被験体の)温度変化に関する情報をもたらすために使用される。本発明のこの態様は、これらに限られるわけではないがイオン泳動(逆イオン泳動および電気浸透を含む)、音波泳動、マイクロダイアリシス、吸引、エレクトロポレーション、熱穿孔法、マイクロポレーションの使用(例えば、レーザまたは熱による除去による)、マイクロ針の使用、微細槍の使用、微細カニューレ、皮膚の透過化、化学浸透エンハンサー、レーザー・デバイスの使用、微粒子銃の使用、およびこれらの組み合わせ、など、経皮的な分析対象の流束を増加または強調する方法に依拠する侵襲が最小限であり、あるいは非侵襲であるサンプリング方法を使用するさまざまな分析対象モニタリング・デバイスにおいて有用である。いくつかの実施の形態においては、パッシブ収集リザーバの一部または全表面を、皮膚表面に接触させることができる。典型的には、検出デバイスが収集リザーバと動作上の接触にあり、例えば検出電極を含む電極アセンブリが、ヒドロゲルに接触している。

10

20

【0166】

他の実施の形態においては、1つ以上のパッシブ収集リザーバ/検出デバイスを、モニタリング対象の被験体の分析対象の量または濃度を割り出すための経皮的な分光法との組み合わせにおいて、使用することができる。したがって、本発明のこの態様の一実施の形態においては、1つ以上のパッシブ収集リザーバ/検出デバイスが、分光式検出デバイスとの関連において存在する。

30

【0167】

他の実施の形態においては、皮膚表面とパッシブ収集リザーバとの間に層(例えば、膜またはマスク)が存在してもよく、この層が、パッシブ収集リザーバへの分析対象の移動を基本的に阻止する(例えば、膜またはマスクが、分析対象に関して実質的に非透過性である)。そのような実施の形態は、例えば温度変化(変動)に起因するシグナル変化(変動)を測定するために使用できる。さらに、それらの測定シグナルの変化を、本発明の補償およびデータ・スクリーニング法において使用することも可能である。

【0168】

本発明のいくつかの実施の形態においては、サーミスタを、パッシブ収集リザーバとの動作上の接触におくことができる。あるいは、サーミスタを、パッシブ収集リザーバと動作上の接触にある検出デバイスに密に近接させることができ、あるいは検出デバイスと熱的な平衡に置くことができ、例えばサーミスタを、ヒドロゲルに接している検出電極を有する電極アセンブリに、密に近接させることができる。

40

【0169】

1つ以上のパッシブ収集/検出デバイス・システムを有するサンプリング・デバイスおよび検出デバイスを、頻繁な測定をもたらすべく生体系の皮膚表面との動作上の接触に維持することができる。あるいは、サンプリング・デバイスが取り去り可能であるとともに、検出デバイスならびに1つ以上のパッシブ収集/検出デバイス・システムが、頻繁な測

50

定をもたらすべく生体系と接触したままに残されてもよい。

【0170】

さらに本発明は、本発明のパッシブ収集リザーバ/検出デバイスの製造方法も包含する。一態様において、本発明は、目的とする分析対象を測定するためのすでに説明した1つ以上のアクティブ収集リザーバ/検出電極システム（例えば、米国特許第6,393,318号、第6,341,232号、および第6,438,414号を参照）との組み合わせにおいて、1つ以上のパッシブ収集リザーバ/検出電極システムを皮膚に接触させて使用することに関する。このシステムは、例えば第3のパッシブ収集リザーバを有しており、以下の点で2リザーバ・システムと類似している。

- 1) 作用電極が、過酸化物および他の電気化学的に活性な化合物のために電気化学反応面を提供するため、第3の収集リザーバに作用可能に接触して存在している。 10
- 2) 作用電極の領域が、典型的には、収集リザーバへと露出された皮膚と実質的に同じ領域を覆っている。
- 3) 収集リザーバに対して作用電極電位を適切に設定できるよう、基準電極が存在している。
- 4) 収集リザーバが、溶液中への塩化ナトリウムの添加などにより、作用電極における電気化学反応を支援するための十分なイオン伝導性である。

【0171】

本発明の一好ましい実施の形態においては、第3のパッシブ収集リザーバを含む収集リザーバ電極システムが、

1) 分析対象の量または濃度を割り出すために使用される他の作用電極（例えば、図1に示されているAutoSensorの2つの作用電極）と同時に同じ材料から作られた第3の作用電極を有している。すなわち、この作用電極が、他の作用電極と実質的に同じ電気化学特性（例えば、反応性および温度応答）を有している。また、このアプローチによれば、センサを異なる時期に異なる材料から製作する場合に比べ、追加の処理ステップが不要であるため、追加の電極を追加する製造コストが低減される。

2) 第3の作用電極に組み合わされる収集リザーバが、分析対象モニタリング・デバイスによって使用されるほかの収集リザーバ（例えば、図1に示されているAutoSensorの2つヒドロゲル収集リザーバ）と同じ材料から、同じ厚さに作られる。したがって、温度特性、拡散特性、および分析対象（グルコース）との反応の動力学が、他の収集リザーバと同様である。パッシブ収集リザーバには、一般に、アクティブ収集リザーバと実質的に同じ物理的特性を有することが望まれる。また、このアプローチによれば、この収集リザーバを異なる時期に異なる材料で製作する場合に比べ、追加の処理ステップが不要であるため、追加のリザーバを追加する製造コストが低減される。ヒドロゲル収集リザーバを製作するための典型的な材料および方法は、すでに説明されている（例えば、PCT国際公開第WO97/02811号および第WO00/64533号、ならびに欧州特許第EP0840597号、米国特許第6,615,078号、および米国特許出願公開第20040062759号を参照）。

3) 第3の作用電極に組み合わされる収集リザーバは、典型的には、例えばグルコース・オキシダーゼであるが、作用電極において容易に反応できる（すなわち、検出可能である）化学的シグナル（例えば、過酸化物）を形成するため、分析対象（例えば、グルコース）と反応する酵素を含んでいる。 40

4) 第3の作用電極の電位が、分析対象測定値をもたらすために使用されてサイクルされる他の作用電極と同じやり方で、あらかじめ選択された電位と開路との間でサイクルされる。

【0172】

第3のパッシブ収集リザーバを含む収集リザーバ電極システムは、いくつかの重要な点で2リザーバのシステムと相違しており、それら相違は、これらに限られるわけではないが以下のとおりである。

- 1) 分析対象を、第3の収集リザーバへとサンプリング法を使用してアクティブに抽出 50

するわけではなく、例えば、第3の収集リザーバ電極システムへと渡され、あるいは第3の収集リザーバ電極システムから渡されるイオン泳動電流は存在しない。したがって、第3の収集リザーバ電極システムは、汗の受動的な収集および温度に依存するシグナルをもたらす。典型的には、パッシブ収集リザーバ/検出素子は、イオン泳動回路へと接続することはできない。

2) 第3の印加電圧回路および電流検出回路が、分析対象モニタリング・デバイスによって必要な時限電位および電流測定機能を提供するため、追加で設けられる。

【0173】

3電極のシステムに関して説明したが、本発明は、例えば分析対象の測定値をもたらす収集リザーバ(すなわち、典型的にはサンプルが収集リザーバへと抽出される)に組み合わされた1つ以上の作用電極および目的とする分析対象の受動的な抽出に依拠する収集リザーバに組み合わされた1つ以上の作用電極であるが、同様に構築された複数電極システムの使用をも包含する。

【0174】

図2~11は、本発明の好ましい実施の形態を概略的に示している。図示の実施の形態は、図1に示したAutoSensorと比較できる典型的な収集アセンブリ/電極アセンブリであるが、図2~11の実施の形態はそれぞれ、図1に示されている2つのアクティブ・リザーバの他に、第3のパッシブ収集リザーバを有している。それぞれの図は、好ましい実施の形態を2つ示しており、第1の実施の形態が、それぞれの図の上部に示され、第2の実施の形態が、それぞれの図の下部に示されている。一連の図(すなわち、図2~図11)のそれぞれは、アセンブリ全体のうちの種々の層を強調しており、したがってどのようにデバイスが組み立てられるのかについての案内を提供している。それぞれの図に示されている層は、「層(Layers)」と見出しがつけられた凡例において「X」または塗り潰された四角によって示されており、Xは、示されている構成部品の輪郭形状を示している。塗り潰された四角は、ハッチングされた構成要素を示しており、したがって当該構成要素においてどこに材料が存在し、どこに存在していないのかを明らかにしている。すべての構成部品(トレイを除く)は、広がり比べて厚さが薄いため、アセンブリの平面図のみが示されている。図は、それらを組み立てることができる順番に示されており、説明される。これらの図は、あくまで説明を目的とするものであり、本発明の他の実施の形態が、本明細書の開示に照らし当業者にとって明らかであろう。

【0175】

図2~11には、収集アセンブリ/電極アセンブリについて選択肢となる2つの設計が示されており、1つは各ページの上部に示され、1つは各頁の下部に示されている。下部の設計は、典型的には、研究室作業、モデル化作業、および実験作業に使用される。パッシブ電極とアクティブ電極との間の相違が最小限にされており、すなわち電極、ゲル、ゲルへと露出される皮膚の領域に関して形状が同じであり、さらに銀の量が同じである。各ページの上部の収集アセンブリ/電極アセンブリ設計は、より小型であり、製造のための材料のコストを低くしている。小さな横棒(例えば、図の上部の実施の形態においては、この図の下方において下/右の遠くに位置して2本の暗い黒の縦棒をつないでいる小さな灰色の横棒であり、図の下部の実施の形態においては、中央の下/右に位置して2本の暗い黒の縦棒をつないでいる小さな灰色の横棒である)が、収集アセンブリ/電極アセンブリのこれらの実施の形態に、GlucowatchバイオグラファーおよびGlucowatchバイオグラファーG2の現在の電子装置との互換性をもたらしている。これらのデバイスは、当該デバイスの背中の所定の位置にはめ込まれる収集アセンブリ/電極アセンブリ(例えば、AutoSensor)の存在を確認するため、連続性チェックを実行する。

【0176】

図2は、センサ基板上にスクリーン印刷されたセンサ・インクを示している。Ptインク電極が、各収集リザーバのための作用電極である。銀および塩化銀インクによる大きな電極は、対向電極である。銀および塩化銀インクによる小さな電極は、基準電極である。

センサは、この図において、印刷された構成のままで平坦に示されている。

【0177】

図3は、印刷によるセンサの上へと加えられた絶縁層を示しており、絶縁層によって覆われた領域に電気的な絶縁をもたらしている。やはり、センサが平坦な構成で示されている。

【0178】

図4は、トレイに包まれ、トレイへとくい打ちまたは他の方法で接着された後のセンサを示している。収集アセンブリ/電極アセンブリの皮膚へと接触する面が示されている。

【0179】

図5は、皮膚から離れる方を向いた面が示されている点を除き、図4と同じ図である。

10

【0180】

図6は、センサへと取り付けられたゲル保持層(GRL)またはコラール(corrall)を示している。この層は、2面に接着剤を有しており、したがってひとたび所定の位置に置かれたならば、センサへと接着し、マスクへと接着する。電極およびヒドロゲルは、典型的には、GRLによって定められる開口に整列している。コラールが使用される場合、典型的にはコラールが、イオン伝導性材料を保持するための閉じ込め手段をもたらす。

【0181】

図7は、所定の位置に配置されたヒドロゲル円板(この実施の形態においては、このヒドロゲル円板が収集リザーバである)を示している。ヒドロゲルが、センサ上の必要な領域を覆っている(典型的には、Ag/AgClおよびPt電極は、皮膚または粘膜表面に接触せず、ヒドロゲルが、皮膚または粘膜表面とこれらの電極との間の接触を提供する)。

20

【0182】

図8は、センサを覆って所定の位置に配置されたマスク層を示している。マスク層によって定められた開口によって、被験体上に置かれたときに、ヒドロゲルに皮膚または粘膜表面へと露出される部分が残される。マスクの皮膚側は、皮膚への取り付け手段をもたらすため、接着剤でコートされる。電極およびヒドロゲルは、典型的にはマスク層によって定められる開口に位置合わせされる。

【0183】

図9は、保管の際にヒドロゲルを電極アセンブリ(例えば、Pt、ならびに銀および塩化銀電極)から隔てる着脱可能なプラウフォールド(pleat)ライナー層を示している。

30

【0184】

図10は、ヒドロゲルおよびマスク上の接着剤を覆う着脱式の患者ライナーを示している。これは、典型的には、取り扱い時にヒドロゲルが乾燥しないようにする。

【0185】

図11は、この一連の図に示された2つの好ましい実施の形態について、収集アセンブリ/電極アセンブリ全体を構成するすべての層を同時に示している。

【0186】

これらの図に示されていないものは、(i)収集アセンブリ/電極アセンブリへと電気シグナルを加え、収集アセンブリ/電極アセンブリから電気シグナルを読み出す検出システム、(ii)イオン泳動抽出のための電流を供給するサンプリング・システム、ならびに(iii)ユーザからの入力を可能にし、結果をユーザへと表示し、自動の警報を送信する分析対象モニタリング・デバイス、の電子機器部分である。これら図示の好ましい実施の形態においては、収集アセンブリ/電極アセンブリおよび分析対象モニタリング・デバイスの電子機器が、両者を使用に先立って一体にはめ合わせることができるよう設計されている。

40

【0187】

一態様において、本発明は、分析対象モニタリング・デバイスにおいて使用するための

50

収集アセンブリ/電極アセンブリに関する。さらに詳しくは、今回の収集アセンブリ/電極アセンブリが、たとえば経皮的または経粘膜的なサンプリング法を使用する分析対象モニタリング・デバイスにおいて使用され、目的とする1つ以上の分析対象に関する化学シグナルを取得するため、サンプリング・デバイスが、生体系の皮膚または粘膜表面との動作上の接点に置かれる。1つの典型的なサンプリング・デバイスは、イオン泳動サンプリング技法を使用して生体系から分析対象を経皮的または経粘膜的に抽出する。これらに限られるわけではないがイオン泳動(逆イオン泳動および電気浸透を含む)、音波泳動、マイクロダイアリシス、吸引、エレクトロポレーション、熱穿孔法、マイクロポレーションの使用(例えば、レーザまたは熱による除去による)、マイクロ針の使用、微細槍の使用、微細カニューレ、皮膚の透過化、化学浸透エンハンサー、レーザー・デバイスの使用、およびこれらの組み合わせなど、他のサンプリング技法も、同様に使用することができる。サンプリング・デバイスおよび検出デバイスを、頻繁な測定をもたらすため、生体系の皮膚または粘膜表面との動作上の接触に維持することができる。あるいは、サンプリング・デバイスが取り去り可能であるとともに、検出デバイスが、例えば断続的または連続的な分析対象の測定など、頻繁な測定をもたらすべく生体系と接触したままに残されてもよい。

10

20

30

40

50

【0188】

本発明の一実施の形態は、分析対象モニタリング・デバイスにおいて使用するための3層収集アセンブリを有する収集アセンブリ/電極アセンブリを提供する。この収集アセンブリは、(1)例えばマスク層であり、自身を貫いて延びる3つ以上の開口を定めている実質的に平坦な材料からなる第1の表面層、(2)例えばゲル保持層であり、やはり実質的に平坦な材料からなり、自身に3つ以上の開口を定めている第2の表面層、および(3)第1および第2の表面層の間に配置され、3つ以上の部位を有するイオン伝導性の材料からなる介在層、を含む一連の機能層から構成される。第1および第2の表面層が、対応する部位において介在層を覆い、それらの対応する重なり部において互いに接触しており、そのような重なり部を、積層構造を形成するために使用することができる。第1および第2の表面層の開口は、積層体を通ずる流路(すなわち、2つの表面の間を延び、介在層を通ずる流路)をもたらすため、軸方向において整列している。マスクおよびゲル保持層によってもたらされるオーバーハングは、一般に、間に収集インサートを挟んで収集アセンブリを形成するため、互いに接触している。収集アセンブリは、ゲル保持層の開口を電極アセンブリの電極に整列させて収集アセンブリ/電極アセンブリを構成することで、電極アセンブリに動作可能に組み合わせられて配置される。さらに、収集アセンブリ/電極アセンブリを、支持トレイに配置することも可能である。

【0189】

一実施の形態において、本発明は、生体系に存在する分析対象のモニタリングに有用なイオン泳動サンプリング・デバイスを有する分析対象モニタリング・デバイスにおいて使用するための収集アセンブリ/電極アセンブリに関する。この収集アセンブリ/電極アセンブリは、

(I)(a)例えば3つのヒドロゲルである第1、第2、および第3の部位を有しているイオン伝導性の材料で構成され、各部位が第1および第2の表面を有している収集インサート層と、

(b)1つ以上の選択された分析対象またはその誘導体に対して実質的に非透過性である実質的に平坦な材料で構成され、(i)内面および外面を有して、外面が生体系との接触を提供するとともに、内面が前記収集インサート層の第1の表面に面する関係に位置しており、(ii)前記収集インサート層の第1、第2、および第3の部位と整列する第1、第2、および第3の開口を定めており、(iii)各開口が、前記収集インサート層の前記部位のうちの1つの第1の表面の少なくとも一部分を露出させており、(iv)オーバーハングをもたらすよう前記収集インサート層の各部位の第1の表面を超えて広がる周縁を有しているマスク層と、

(c)(i)内面および外面を有し、内面が前記収集インサート層の第2の表面に面する

関係に位置しており、(i i) 前記収集インサート層の第 1、第 2、および第 3 の部位と整列する第 1、第 2、および第 3 の開口を定めており、(i i i) 各開口が、前記収集インサート層の前記部位のうちの 1 つの第 2 の表面の少なくとも一部分を露出させており、(i v) オーバーハングをもたらすよう前記収集インサート層の各部位の第 1 の表面を超えて広がる周縁を有しているゲル保持層と、
を有する収集アセンブリであって、

(d) 前記マスク層の第 1、第 2、および第 3 の開口が、前記ゲル保持層の第 1、第 2、および第 3 の開口に整列して当該収集アセンブリを通過する複数の流路を定めるように当該収集アセンブリにおいて位置している収集アセンブリ、

(I I) 内面および外面を有し、内面が第 1、第 2、および第 3 の電極を有しており、第 1、第 2、および第 3 の電極が、前記収集アセンブリのゲル保持層の第 1、第 2、および第 3 の開口と整列している電極アセンブリ、ならびに

() 前記電極アセンブリの外面に接触する支持トレイを含んでいる。

【 0 1 9 0 】

他の実施の形態において、本発明は、

(I) (a) 例えば 3 つのヒドロゲルである第 1、第 2、および第 3 の部位を有しているイオン伝導性の材料で構成され、各部位が第 1 および第 2 の表面を有している収集インサート層と、

(b) 1 つ以上の選択された分析対象またはその誘導体に対して実質的に非透過性である実質的に平坦な材料で構成されたマスク層であって、(i) 内面および外面を有して、外面が生体系との接触を提供するとともに、内面が前記収集インサート層の第 1 の表面に面する関係に位置しており、(i i) 前記収集インサート層の第 1 および第 2 部位と整列する第 1 および第 2 の開口を定めており、各開口が、前記収集インサート層の前記部位のうちの 1 つの第 1 の表面の少なくとも一部分を露出させており、(i i i) 当該マスクの内面が、前記収集層の第 3 の部位の第 1 の表面に接しており、(i v) オーバーハングをもたらすよう前記収集インサート層の各部位の第 1 の表面を超えて広がる周縁を有しているマスク層と、

(c) (i) 内面および外面を有し、内面が前記収集インサート層の第 2 の表面に面する関係に位置しており、(i i) 前記収集インサート層の第 1、第 2、および第 3 の部位と整列する第 1、第 2、および第 3 の開口を定めており、(i i i) 各開口が、前記収集インサート層の前記部位のうちの 1 つの第 2 の表面の少なくとも一部分を露出させており、(i v) オーバーハングをもたらすよう前記収集インサート層の各部位の第 1 の表面を超えて広がる周縁を有しているゲル保持層と、
を有する収集アセンブリであって、

(d) 前記マスク層の第 1 および第 2 の開口が、当該収集アセンブリにおいて、前記ゲル保持層の第 1 および第 2 の開口に整列して当該収集アセンブリを通過する複数の流路を定めるように位置している収集アセンブリ、

(I I) 内面および外面を有し、内面が第 1、第 2、および第 3 の電極を有しており、第 1、第 2、および第 3 の電極が、前記収集アセンブリのゲル保持層の第 1、第 2、および第 3 の開口と整列している電極アセンブリ、ならびに

(I I I) 前記電極アセンブリの外面に接触する支持トレイ
有している収集アセンブリ / 電極アセンブリに関する。

【 0 1 9 1 】

本発明の収集アセンブリ / 電極アセンブリ (例えば、A u t o S e n s o r アセンブリ) のいくつかの実施の形態においては、第 1、第 2、および第 3 の電極がすべて 2 モード電極であり、電極のうち 2 つが、イオン泳動電流を通すために使用され、第 3 の電極はイオン泳動電流を流さず、すなわち第 1 および第 2 の 2 モード電極が、イオン泳動電流へと接続可能であり、第 3 の電極は、イオン泳動電流へと接続することはできないが、検出電極として動作できる。

10

20

30

40

50

【0192】

さらなる実施の形態において、収集アセンブリ/電極アセンブリ（例えば、Auto Sensorアセンブリ）は、ゲル保持層の外面上に取り付けられた第1の着脱可能ライナー、および/またはマスク層の外面上に取り付けられた第2の着脱可能ライナーを有している。さらに、例えば電極表面と収集インサートとの間にブラウフォールド・ライナーを使用することができる。

【0193】

さらなる実施の形態において、本発明は、上述の収集アセンブリ/電極アセンブリ（例えば、Auto Sensorアセンブリ）を収容する密封パッケージに関する。この密封パッケージが、さらに加湿インサート（hydrating insert）を収容してもよい。

10

【0194】

さらに本発明は、本発明の収集アセンブリ/電極アセンブリの製造法も包含する。

【0195】

本発明の電極アセンブリを、本発明の教示に照らし、この技術分野において公知の方法を使用して用意することができる。例えば、本発明の電極アセンブリを、基板（すなわち、支持体）の一表面へと導電性ポリマー複合フィルム（例えば、電極インク調合物）を実質的に均一に堆積させるように印刷することができる。

材料を基板上へと事実上均一に堆積させるために、例えばグラビア式印刷、押し出しコーティング、スクリーン・コーティング、噴霧、塗装、電気めっき、積層、など、さまざまな技法が使用可能であることを、当業者であれば理解できるであろう。例えば、Polymer Thick Film, by Ken Gilileo, New York: Van Nostrand Reinhold, 1996, pages 171 185を参照されたい。

20

【0196】

ひとたび用意されると、Ag/AgCl電極組成物および検出電極組成物は、典型的には、剛でありあるいは柔軟である適切な非導電性表面（例えば、ポリエステル、ポリカーボネート、ビニル、アクリル、PETG（ポリエチレン・テレフタレート・コポリマー）、PEN、およびポリイミド）へと貼り付けられる。本発明の一実施の形態においては、電極アセンブリが、2モード電極を備えることができる。適切な検出電極材料、検出電極、およびその製造方法の例は、すでに説明されている（例えば、欧州特許第EP0942278号、英国特許第2335278号、米国特許第6,587,705号、米国特許出願公開第20030155557号、およびPCT国際公開第WO03/054070号を参照）。

30

【0197】

本発明の収集アセンブリ/電極アセンブリは、典型的には、例えば

a) 選択された分析対象またはその誘導体に対して実質的に非透過性である実質的に平坦な材料で構成され、複数の開口を定めるとともに、内面および外面を有しており、外面が生体系との接触を提供しているマスク層、

b) 第1および第2の表面を有するイオン伝導性材料からなる複数の部位で構成された収集インサート層、および

40

c) 選択された分析対象またはその誘導体に対して実質的に非透過性である実質的に平坦な材料で構成され、複数の開口を定めており、内面および外面を有しており、外面が電極アセンブリに接しているゲル保持層

を備えてよい収集アセンブリであって、

前記マスク層、ゲル保持層、および収集インサート層が、(i)前記収集インサートの少なくとも一部分が、生体系との接触をもたらすために露出され、(ii)生体系から前記収集インサート層の第1の表面を通過する分析対象の流れが、前記マスク層の内面に接触している前記収集インサート層の第1の表面のあらゆる部位について、前記マスク層によって防止される、ように構成されている収集アセンブリを有している。このような収集ア

50

センブリを、典型的には (a) 収集アセンブリ、(b) 内面と外面とを有し、内面が電極を有しており、前記収集アセンブリを通過する複数の流路を定めるため内面と前記収集アセンブリとが整列している電極アセンブリ、および (c) 前記電極アセンブリの外面に接する支持トレイ、を有する収集アセンブリ / 電極アセンブリに含ませることができる。

【 0 1 9 8 】

一実施の形態においては、マスク層およびゲル保持層がそれぞれ、3つ以上の開口を定めており、収集インサート層の部位の少なくとも一部が、収集アセンブリを通過する流路をもたらすため、各開口によって露出されている。本発明は、マスク層もゲル保持層も必要としない。収集インサートのための任意の閉じ込め手段を使用することができる。例えば、収集インサートを、収集インサートを所望の位置に収容、密封、または保持するコラールまたはガスケットによって収容することができる。例えばガスケットまたはコラールが使用されるとき、収集インサートの全表面を皮膚表面へと露出してもよい。マスク層およびゲル保持層を、ガスケットまたはコラールとともに使用してもよく、この場合、マスク層およびゲル保持層が、典型的にはガスケットまたはコラールの縁に接触する。

10

【 0 1 9 9 】

他の実施の形態においては、マスク層が、収集インサート層の第3の部位を覆ってよい。この実施の形態においては、検出電極への分析対象の輸送が阻止され、第3の部位に接触している検出電極が、温度の変化 / 変動に起因するバイオセンサ・シグナルの変化についての情報をもたらす。サーミスタが、そのような第3の部位に接していてもよい。

【 0 2 0 0 】

マスク層は、そのいずれかの面または両面を、接着剤でコートすることができる。さらに、ゲル保持層についてと同様に、マスク層の一面、典型的には外面にライナーを貼り付けてもよい。一実施の形態においては、(i) マスク層の外面が接着剤のコーティングを有するとともに、ライナーが取り付けられ、(i i) マスク層の内面が、収集インサートに接触するとともに、ゲル保持層の内面に貼り付けられ、さらに (i i i) ゲル保持層の外面が、第2のライナー (例えば、ブラウフォールド・ライナー) に貼り付けられている。

20

【 0 2 0 1 】

収集アセンブリを、積層体として用意してもよい。さらに、支持トレイならびに電極または電極アセンブリなど他の構成要素を、例えば Auto Sensor アセンブリを構成すべく収集アセンブリまたは積層体に組み合わせることができる。

30

【 0 2 0 2 】

さらに、本発明の収集アセンブリ / 電極アセンブリを、密封パッケージにて提供してもよい。いくつかの実施の形態においては、そのような密封パッケージが、使用前に収集インサートが乾燥することがないように保証する水分の供給源 (例えば、加湿インサート) をさらに含んでいる。

【 0 2 0 3 】

本発明の収集アセンブリ / 電極アセンブリ (例えば、Auto Sensors) は、イオン泳動サンプリング・デバイスを有する分析対象モニタリング・デバイスにおける消耗部品としての使用にとくによく適している。一実施の形態においては、収集アセンブリが、イオン泳動電極および検出電極の両者を備える電極アセンブリに整列される。トレイが、電極および収集アセンブリを動作上の接触に保持するように構成され、電極アセンブリと関連のハウジング部材によってもたらされる制御部品との間の電氣的接続をもたらしている。所望であれば、トレイを実質的に剛な基板で構成でき、サンプリング・デバイスの種々のアセンブリと共同し、かつ / またはサンプリング・デバイスの種々のアセンブリの整列を補助する特徴または構造を持たせることができる。例えば、トレイに、1つ以上の穴または凹所、および / または1つ以上のリップ、リム、または基板に依存する他の構造を持たせることができ、これら特徴および構造のそれぞれが、電極アセンブリ、収集アセンブリ、およびサンプリング・デバイスの関連の構成部品との位置決めを容易にする。トレイは、任意の適切な材料で構成することができ、その所望の特性としては、(i) 加

40

50

熱たわみ温度が高いこと（必要であり、あるいは所望であるならば、電極アセンブリをトレイへとホットメルト接合できるように）、（ii）取り扱いおよびモニタリング・デバイスのハウジングへの挿入を容易にできるよう剛性が適切であること、（iii）イオン伝導媒体（例えば、ヒドロゲル収集インサート）がトレイに近接して保管される場合にも当該媒体の適切な水分が維持できるよう吸湿性が低いこと、および（iv）例えば射出成型など従来からのプロセス技術によって成型できること、を挙げることができる。

【0204】

トレイの製造に使用するための材料としては、これらに限られるわけではないが、PETG（ポリエチレン・テレフタレート・コポリマー）、ABS（アクリロニトリル ブタジエン スチレン・コポリマー）、SAN（スチレン アクリロニトリル・コポリマー）、SMA（スチレン 無水マレイン酸コポリマー）、HIPPS（耐衝撃性ポリスチレン）、ポリエチレンテレフタレート（PET）、ポリスチレン（PS）、ポリプロピレン（PP）、およびこれらの混合が挙げられる。好ましい実施の形態においては、トレイが耐衝撃性ポリスチレンから形成される。

10

【0205】

電極アセンブリは、例えば電極アセンブリと分析対象モニタリング・デバイスのハウジングの関連の構成部品との間の位置決めを容易にするため、典型的にはトレイへと固定される。電極アセンブリを、トレイの一部として製造してもよく、あるいは電極アセンブリを、例えば（i）電極アセンブリをトレイと係合できるようにする接続手段（例えば、電極アセンブリの穴および対応するトレイのくい）を使用し、あるいは（ii）接着剤を使用することによって、トレイへと取り付けてもよい。典型的な接着剤としては、これらに限られるわけではないが、アクリレート、シアノアクリレート、スチレン ブタジエン、共重合体ベースの接着剤、およびシリコンが挙げられる。好ましい実施の形態においては、トレイが、上記（i）のように電極アセンブリに取り付けられ、くいを変形させて構成部品を一体に固定している。

20

【0206】

収集アセンブリは、典型的には、イオン伝導性材料（例えば、ヒドロゲル）で構成された3つ以上の収集インサートを備えている。各収集インサートは、対向する第1および第2の表面を有している。収集インサートは、好ましくは、実質的に平坦なヒドロゲル円板で構成されている。インサートの第1の対向面は、目標とする表面（皮膚または粘膜）と接触するように意図されており、第2の対向面は、電極アセンブリと接触するように意図されており、これによって目標とする表面と選択された電極との間に流路が確立される。マスク層が、収集インサートの第1の表面を覆って位置する。マスク層は、3つ以上の開口を有しており、これらの開口は、対応するよう整列した収集インサート層のヒドロゲルの第1の表面の少なくとも一部分を露出するような寸法とされている。マスク層の周縁領域は、一般に、収集インサートの第1の表面を超えて広がっており、オーバーハングをもたらししている。

30

【0207】

ゲル保持層が、収集インサート層の第2の表面に面する関係で、配置されている。ゲル保持層は、3つ以上の開口を有しており、これらの開口は、対応するよう整列した収集インサート層のヒドロゲルの第2の表面の少なくとも一部分を露出させている。ゲル保持層の周縁領域は、オーバーハングをもたらしするため第2の表面を超えて広がっている。マスク層およびゲル保持層によってもたらされるオーバーハングが、これら2つの層の間の取り付け点として機能する。これらの層がそれらのオーバーハング部位にて互いに取り付けられたとき、これら2つの層の間に収集インサートがはさまれてなる積層体が形成され、3層構造がもたらされる。周縁領域によってもたらされるオーバーハングは、マスク層およびゲル保持層の縁に沿って延びることができるが、当然ながら、これらオーバーハングを、1つ以上の対応するタブ状オーバーハング（対象層の任意の場所に位置する）、または1つ以上の対応する縁（対向および/または隣接縁）から形成することが可能であり、あるいは収集インサートを包囲する連続的なオーバーハング（例えば、楕円または円形のイ

40

50

【0212】

マスク層およびゲル保持層は、好ましくは、検出しようとする分析対象（例えば、グルコース）に対して（さらに、典型的には化学シグナルに対して）実質的に非透過性である材料で構成されるが、この材料は、他の物質に対しては透過性であってよい。「実質的に非透過性」とは、当該材料が、分析対象および対応する化学シグナルの輸送（例えば、拡散による）を減少させ、あるいはなくすことを意味する。この材料が、当該材料を通過する分析対象および/または化学シグナルが当該マスク層およびゲル保持層と組み合わせて使用される検出電極において大きなエッジ効果を引き起こさないという条件で、分析対象および/または化学シグナルの低レベルの輸送を許してもよい。これらの層を形成するために使用できる材料の例としては、これらに限られるわけではないが、ポリエチレン（PE）{高密度ポリエチレン（HDPE）、低密度ポリエチレン（LDPE）、および超低密度ポリエチレン（ULDPE）を含む}、ポリエチレン・コポリマー、熱可塑性エラストマー、シリコン・エラストマー、ポリウレタン（PU）、ポリプロピレン（PP）、（PET）、ナイロン、可撓ポリ塩化ビニル（PVC）、などの重合体材料；天然ゴムまたはラテックスなどの合成ゴム；ならびに前記材料の組み合わせが挙げられる。これらの材料のうち、典型的な可撓材料としては、これらに限られるわけではないがHDPE、LDPE、ナイロン、PET、PP、および可撓PVCが挙げられる。伸縮可能材料としては、これらに限られるわけではないがULDPE、PU、シリコン・エラストマー、およびゴム（例えば、天然ゴム、合成ゴム、およびラテックス）が挙げられる。さらに、例えばアクリレート、スチレン・ブタジエン・ゴム（SBR）ベースの接着剤、スチレンエチレンブチレン・ゴム（SEB）ベースの接着剤、および同様の感圧接着剤などの接着材料も、層の形成に使用することができる。

10

20

【0213】

各層は、単一の材料で構成でき、あるいは化学シグナルを通さない構成を形成するため2つ以上の材料（例えば、同じまたは異なる材料からなる複数層）で構成することができる。

【0214】

マスク層およびゲル保持層を製作するための方法としては、これらに限られるわけではないが、押し出し成型プロセス、フロー・フォーム（flow and form）成型技法、ダイス切断（die cutting）、および打ち抜き（stamping）技法が挙げられ、これらはすべて、当該技術分野においてよく知られた方法に従って実行される。もっとも好ましくは、これらの層が、性能（例えば、化学シグナルに対する非透過性、破損その他によって機能性を損なうことなく手で扱うことができる能力、など）を損なうことなくもっとも経済的なやり方で製造される。これらの層は、片面または両面に接着剤のコーティング（例えば、感圧型の接着剤）をさらに備えることができる。典型的な接着剤としては、これらに限られるわけではないが、でんぷん糊、アクリレート、スチレン・ブタジエン・ゴムをベースとするもの、シリコン、などが挙げられる。皮膚と接触する可能性がある接着剤は、皮膚との接触に適合する毒物学的特徴（toxicological profile）を有している。典型的な実施の形態においては、マスクへと接着し、他面にてセンサへと接着するため、SBR接着剤RP100（John Deal Corporation, Mount Juliet, TN）を、厚さ0.001インチのPETフィルム（Melinex #329, DuPont）ゲル保持層の両面に使用できる。ほかの典型的な実施の形態は、マスクを皮膚へと貼り付けるため、厚さ0.002インチのポリウレタン（例えば、Dow Pellethane; Dow Chemical Corp., Midland, MI）マスクの皮膚側に、アクリレート#87 2196（National Starch and Chemical Corporation, Bridgewater, NJ）を使用している。さらに、マスク層およびゲル保持層を、サンプリング時に収集インサートへと抽出されるであろう1つ以上の化合物またはイオンを吸収する材料で、コートしてもよい。

30

40

【0215】

50

本発明の収集アセンブリ/電極アセンブリ(例えば、Auto Sensorアセンブリ)は、分析対象モニタリング・デバイスのための消費可能(交換可能)な構成要素としての使用を意図しているため、これらアセンブリの種々の構成物は、好ましくは製造され、次いですぐに使用できる構造へとあらかじめ組み立てられ、そのような構造を消費者によって分析対象モニタリング・デバイスへと挿入でき、その後に消費者によって分析対象モニタリング・デバイスから取り去ることができる。この点に関し、マスク層、ゲル保持層、および収集インサートを製造した後、それらが図11に示すとおり整列され、マスク層およびゲル保持層の周縁によってもたらされるオーバーハングが、互いに取り付けられ、上述のとおり収集インサートをマスク層とゲル保持層との間に挟んでなる3層の積層がもたらされる。次いで、得られた収集アセンブリが、収集アセンブリ/電極アセンブリ(例えば、Auto Sensorアセンブリ)を形成するため、電極アセンブリの電極との動作上の整列に配置され、これをさらに支持トレイへと配置することができる。

10

【0216】

所望であれば、収集アセンブリ/電極アセンブリを含んでいるパッケージが、使用前に収集インサートが乾燥することがないように保証する水分の供給源(例えば、水をしみこませたパッド、不織材料、またはゲルから形成された加湿インサート)を備えることができる。加湿インサートが、緩衝剤および抗菌化合物などさらに他の成分を含んでもよい。水分の供給源は、収集アセンブリ/電極アセンブリがパッケージから取り出された後に廃棄され、したがって通常は、分析対象モニタリング・デバイスの構成部品を構成しない。

【0217】

前もって組み立てられた収集アセンブリ/電極アセンブリ(例えば、Auto Sensorアセンブリ)は、アセンブリの取り扱いを容易にする1つ以上の随意によるライナーを備えることができる。例えば、取り外し可能な患者ライナーを、とくにはマスク層が接着剤でコートされる場合に、マスク層を覆うように適用することができる。取り外し可能なさらなるライナーを、ゲル保持層を覆うように適用することができる(例えば、プラウフォールド・ライナー)。取り外し可能なライナーは、アセンブリの使用の直前までその位置に残るように意図されており、したがってアセンブリに追加の保護を提供するため、取り外しが困難すぎることがないが梱包、出荷および保管の際にはその位置にとどまっている任意の適切な材料から製造される。マスク層および/またはゲル保持層が接着剤でコートされる(あるいは、実際に接着剤から形成される)場合には、取り外し可能なライナーを、好ましくは、一般に使用されているコンタクト接着剤にあまり付着しないポリプロピレンまたは処理済みのポリエステル材料で構成することができる。他の適切な材料としては、これらに限られるわけではないが、水および/または溶媒を通さないポリマー(これらに限られるわけではないが、PET、PP、PE、など)、および処理済みの金属箔が挙げられる。

20

30

【0218】

取り外し可能なライナーは、一般に、マスク層およびゲル保持層の外表面を覆うような形状とされる。ライナーは、タブなどの把持手段をさらに含むことができ、分析対象モニタリング・デバイスにおける使用に先立ってライナーを取り外すべき順序を示す直感的表示(番号付けなど)を含むことができる。所望であれば、ライナーを、ユーザにとって把持手段をもたらずとともに、ライナーに制御された解放動作をもたらず折り畳まれた「V」(例えば、「プラウフォールド」ライナー)または「Z」形状に形作ることができる。あるいは、ライナーに、ライナーの取り外しを容易にする内部の切断(例えば、ライナーの1つの縁から延び、ライナーの表面で終わる螺旋状の切断)または切り込みパターンを持たせることができる。とくに、ライナーの材料、形状、および関連の切断またはパターンあるいは弱体部は、ライナーの取り外しによって収集アセンブリ/電極アセンブリの種々の構成要素間の整列が乱されることがないように選択される。

40

【0219】

一態様においては、本明細書に記載のとおり、本発明は、分析対象モニタリング・デバイスに関し、当該分析対象モニタリング・デバイスが、(A)被験体の皮膚または粘膜表

50

面に接触するように構成された1つ以上の収集リザーバであって、(i)該収集リザーバへの分析対象の移動が経皮的または経粘膜的なサンプリング法によって強調されており、(ii)当該デバイスの使用時に少なくとも1つの収集デバイスが分析対象検出デバイスと動作上の接触に置かれている収集リザーバ、および(B)被験体の皮膚または粘膜表面に接触するように構成された1つ以上の収集リザーバであって、(i)該収集リザーバへの分析対象の移動が経皮的または経粘膜的なサンプリング法によって強調されてはならず、(ii)当該デバイスの使用時に少なくとも1つの収集デバイスが分析対象検出デバイスと動作上の接触に置かれている収集リザーバ、を有している。一実施の形態においては、当該デバイスの使用時に、(B)の少なくとも1つの収集リザーバが、サーミスタに接触している。

10

【0220】

好ましい実施の形態においては、(A)の少なくとも1つの収集リザーバの物理的特性が、(B)の少なくとも1つの収集リザーバの物理的特性と実質的に同じである。典型的な収集リザーバは、ヒドロゲルである。

【0221】

いくつかの実施の形態においては、分析対象モニタリング・デバイスが、分析対象を電気化学的に検出する分析対象検出デバイスを有している。そのようなデバイスは、典型的には、検出電極を有している。好ましい実施の形態においては、(A)の少なくとも1つの収集リザーバと接触している検出電極の物理的特性が、(B)の少なくとも1つの収集リザーバと接触している検出電極の物理的特性と実質的に同じである。さらに、いくつかの実施の形態においては、分析対象検出デバイスが、分析対象の電気化学的検出を容易にするための酵素を有している(例えば、分析対象がグルコースであるとき、酵素はグルコース・オキシダーゼを含んでいる)。

20

【0222】

一実施の形態において、分析対象モニタリング・デバイスは、(A)の1つ以上の収集リザーバと接触するイオン泳動電極を、さらに有している。さらにデバイスが、(B)の1つ以上の収集リザーバと接触するイオン泳動電極を有してもよいが、この場合には、このイオン電極は、典型的にはイオン泳動回路へと接続されず、すなわち抽出のための使用のために駆動されることはない。

【0223】

さらに他の実施の形態においては、分析対象モニタリング・デバイスの(B)の収集リザーバが、第1および第2の表面を有しており、第1の表面が検出デバイスに接触し、第2の表面が分析対象に対して実質的に非透過性である膜に接しており、この膜が、皮膚または粘膜表面に接するように構成されている。

30

【0224】

本発明は、本発明の収集アセンブリ、収集/電極アセンブリ、AutoSensor、およびデバイスの製造法をも包含する。

【0225】**3.0.0 本発明の方法を使用する学習可能アルゴリズム**

本発明の一態様においては、学習可能なアルゴリズムを、例えばデータ・スクリーンの選択性を改善する方法ならびに/あるいは汗および/または温度変化の影響を補償するための方法などの本発明の方法に適用することができる。これらに限られるわけではないが、ニューラルネットワーク、遺伝的アルゴリズム信号処理、線形回帰、重線形回帰、非線形回帰法、概算法(estimation method)、または統計的(試験)測定結果の主成分分析など、数学的、統計的および/またはパターン認識の技法を、本発明の方法に適用することができる。学習データ(例えば、分析対象モニタリング・デバイスの測定結果から得られたデータ・セット)を、未知のパラメータを割り出すために使用することができる。或る特定の実施の形態においては、この方法を、人工ニューラルネットワークまたは遺伝的アルゴリズムを使用して実行することができる。本発明の実施に使用される特定のニューラルネットワーク・アルゴリズムの構造は、幅広くさまざまであってよ

40

50

いが、そのようなネットワークは、入力層、1つ以上の隠れ層、および1つの出力層を含んでいるべきである。そのようなネットワークを、テスト・データセットについて学習させることができ、次いで集団へと適用することができる。他の実施の形態においては、学習データが、期待値最大化法 (Expectation Maximization Method) を使用して混合エキスパート (MOE) アルゴリズムの未知のパラメータを割り出すために使用される。混合エキスパート・アルゴリズムは、典型的には、重み (weights) の収束が達成されるまで学習される。本明細書を検討することによって当業者が思い浮かべるであろう多数の適切なネットワーク形式、伝達関数、学習条件、試験および適用方法が存在している。他の実施の形態においては、しきい値の階層的評価を利用する決定樹 (分類樹とも呼ばれる) を使用することができる (例えば、J. J. Oliver, et al., in Proceedings of the 5th Australian Joint Conference on Artificial Intelligence, pages 361-367, A. Adams and L. Sterling, editors, World Scientific, Singapore, 1992; D. J. Hand, et al., Pattern Recognition, 31(5): 641-650, 1998; J. J. Oliver and D. J. Hand, Journal of Classification, 13: 281-297, 1996; W. Buntine, Statistics and Computing, 2: 63-73, 1992; L. Breiman, et al., "Classification and Regression Trees" Wadsworth, Belmont, CA, 1984; C4.5: Programs for Machine Learning, J. Ross Quinlan, The Morgan Kaufmann Series in Machine Learning, Pat Langley, Series Editor, October 1992, ISBN 1-55860-238-0を参照)。決定樹を構成して実行するための市販のソフトウェアが、市販 (例えばCART(5), Salford Systems, San Diego, CA; C4.5(6), RuleQuest Research Pty Ltd., St Ives NSW Australia; およびDgraph(1,3), Jon Oliver, Cygnus, Redwood City, CA) されており、本明細書の教示に照らして本発明の方法において使用可能である。

【0226】

本発明の方法にもとづく決定樹のいくつかの簡単なバージョンは、以下のとおりである。第1に、しきい値 (例えば、上述の $Q_{pthresh}$ 、 $Q_{pthresh1}$ 、 $Q_{pthresh2}$ 、および $Q_{pcalthresh}$) が選択される。決定樹の一例は、次のとおりである。

$Q_p - Q_{pcal}$ が $Q_{pthresh}$ 以下ならば、 $Q = Q_a$;

$Q_p - Q_{pcal}$ が $Q_{pthresh}$ よりも大であれば、 $Q =$ 読み取りをスキップ。

【0227】

決定樹の他のバージョンは、次のとおりである。

Q_p / Q_{pcal} が $Q_{pthresh1}$ 以上であり、かつ Q_p / Q_{pcal} が $Q_{pthresh2}$ 以下であるならば、 $Q = Q_a$;

Q_p / Q_{pcal} が $Q_{pthresh1}$ を下回るかあるいは $Q_{pthresh2}$ を上回るならば、 $Q =$ 読み取りをスキップ。

【0228】

最も重要な属性は、典型的には、決定樹の根元に置かれる。例えば、本発明の一実施の形態においては、根元の属性が、現在の皮膚の導電性の値の読み取りである。他の実施の形態においては、体温を根元の属性としてもよい。あるいは、 $Q_p - Q_{pcal}$ または Q_p / Q_{pcal} を、根元の属性として使用することができる。

【0229】

さらに、しきい値を先験的に確立する必要はない。アルゴリズムは、個々の被験体のアクティブ収集リザーバのグルコースの読み取り、パッシブ収集リザーバのグルコースの読み取り、体温、および皮膚の導電性の読み取り（本明細書にてすでに説明した）についてのデータベース記録から、学習を行うことができる。アルゴリズムが、データベース記録内のデータにもとづいてしきい値を確立すべく学習することができる。

【0230】

さらに、分析対象モニタリング・デバイスを使用して得た生データを、汗/温度の補正アルゴリズムを開発すべく分析することができる。例えば、生データを、皮膚導電率プローブからのデータ、温度の読み取り、および陽極および陰極バイオセンサ・シグナルの特性などのパラメータ（本明細書にてすでに説明した）にもとづく補正を含むために分析することができる。このデータを、グルコースの読み取りの補正および再計算をもたらすために、アルゴリズムによって考慮することができる。そのようなアルゴリズムは、例えば分析対象モニタリング・デバイスを制御してそのようなアルゴリズムを実行するようにプログラムされた1つ以上のマイクロプロセッサなど、分析対象モニタリング・デバイスのファームウェアおよび/またはソフトウェアに含ませることができる。

【0231】

特定のアルゴリズムの成功を、選択された条件（例えば、汗および/または温度変化）のもとでの分析対象モニタリング・デバイスの性能を判断するため、統計的基準によって評価することができる。例えば、一連の指突き刺しによる血糖の測定結果（少なくとも1時間に1回）を、例えばGlucowatch G2バイオグラファなどのグルコース・モニタリング・デバイスから得た値の比較に使用することができる。これらの血液の値が、時間についてGlucowatch G2バイオグラファの読み取りと合わせられる。性能の評価に使用される統計手法としては、Glucowatch G2バイオグラファの読み取りと血糖値との間の差の統計、回帰分析、クラーク誤差格子（Clark Error Grid）分析、および種々のグルコース・レベルでの誤差およびバイアスの分析が挙げられる。有用性も、スキップされる読み取りの数および分布に関して、やはり評価される。これらの補正技法のそれぞれの成功の基準は、読み取りの精度を維持しつつ、発汗および/または温度変化の期間においてスキップされる読み取りの数を大幅に減らすことにある。

【0232】

例えばグルコースの読み取りであるが、分析対象の読み取り補正を、測定の際に集められたパラメータ（例えば、汗プローブ（皮膚の導電性）の測定結果、温度測定結果、バイオセンサ・シグナルのバックグラウンドや動的成分などバイオセンサの読み取りに含まれる種々のパラメータ、非発汗期間において主としてグルコース以外の化合物を測定しているが、発汗期間においてグルへと進入するグルコースも測定するイオン泳動陽極におけるバイオセンサのパラメータ）を使用して達成してもよい。

【0233】

パラメータを選択し、アルゴリズムが個々の被験体または被験体のグループについて選択されたパラメータのデータベース記録にもとづいて学習できるようにすることで、アルゴリズムは、各パラメータを独立または組み合わせの補正係数として評価することができる。すなわち、汗/温度モデルが学習され、アルゴリズムが、どのパラメータがもっとも重要な指標であるのかを判断する。

【0234】

受信者動作特性（Receiver Operating Characteristic: ROC）曲線分析が、他のしきい値最適化手段である。これは、偽陽性率を最小化しつつ最適な真陽性率を決定するための方法をもたらす。ROC分析を、2つの分類の仕組みを比較し、どちらの仕組みが選択された事象の全体的予測者として優れているかを判断するために、使用することができる（例えば、本明細書のセクション2.2.3ですすでに説明したパラメータ関係の比較）。ROCのソフトウェア・パッケージは、典型的には

10

20

30

40

50

、以下の手順を含んでいる。すなわち、相関し、連続的に分布し、さらに固有に分類的である評価スケール・データ；2つのバイノーマル(binormal)ROC曲線間の統計的比較；連続的かつ分類的なデータの組からのバイノーマルROC曲線の最尤推定；およびROC曲線の比較のための検定力の分析である。ROCの構成および実行のための市販のソフトウェアが、入手可能である(例えば、Analyse It for Microsoft Excel, Analyse It Software, Ltd., Leeds LS12 5XA, England, UK; MedCalc(登録商標), MedCalc Software, Mariakerke, Belgium; AccuROC, Accumetric Corporation, Montreal, Quebec, CA)。

10

【0235】

上記分析に適用できる関連の技法としては、これらに限られるわけではないが、決定グラフ(Decision Graphs)、決定ルール(Decision Rules)(ルール帰納(Rules Induction)とも呼ばれる)、判別分析(段階的判別分析を含む)、ロジスティック回帰、最近隣分類、ニューラルネットワーク、およびナイーブベイズ分類器が挙げられる。

【0236】

本発明の1つ以上のマイクロプロセッサを、本明細書にて上述した決定樹、アルゴリズム、技法、および方法を実行するように、プログラムすることができる。本発明の分析対象モニタリング・デバイスは、典型的には、そのような1つ以上のマイクロプロセッサを

20

【0237】

実験

以下の実施例は、本発明のデバイス、方法、および調合をどのように作成および使用するのについての完全な開示および説明を、当業者に提供するために記載されており、本発明の発明者らが発明であると考えているものの範囲を限定しようとするものではない。使用される数(例えば、量、温度、など)に関して正確さを確保するための努力は行っているが、或る程度の実験誤差および偏差は含まれているに相違ない。とくにそのようでないこと示さない限り、部は重量部であり、分子量は量平均分子量であり、温度は摂氏であり、圧力は大気圧または大気圧付近である。

30

【0238】

(実施例1)

汗/温度検知システムとしてのパッシブ・ゲルの評価

以下の実験は、汗を検出するためにGlucowatch G2バイオグラファァーをパッシブ手順(イオン泳動なし)とともに使用することの実用可能性を調査したものである。2つの条件について研究を行った。

- ・条件1：対照用(イオン泳動ありの手順)
- ・条件2：パッシブ(イオン泳動なしの手順)

【0239】

6人の被験体が、この研究に参加した。各被験体に、2つを前腕に、4つを上腕に、2つを胸部に、合計8つ(各条件について4つ)の研究用Glucowatch G2バイオグラファァーを装着した。アクティブなシステム(条件1)がすべて体の左側に適用され、パッシブなシステム(条件2)がすべて体の右側に適用されるよう、Glucowatch G2バイオグラファァーを左/右対称なやり方で適用した。

40

【0240】

2人の被験体を、以下の経過時間で運動させた。すなわち、3:00時間、4:05時間、および5:10時間である。他の2人の被験体を、以下の経過時間で運動させた。すなわち、3:20時間、4:25時間、および5:50時間である。残りの2人の被験体を、以下の経過時間で運動させた。すなわち、3:40時間、4:45時間、および5:50時間である。

50

【0241】

被験体を、彼らの最大心拍の65%以下で運動させた。それぞれの運動セッションは13分間継続し、これらのセッションを、Glucowatch G2バイオグラファターのイオン泳動抽出サイクルの異なる部分に対応するようにずらした。

【0242】

この研究の継続時間は、8時間18分であった。指刺しによるサンプルを、グルコース測定のため、ET0:55から最後の運動セッションの完了後1時間まで、1時間につき2回(55および15分の点で)取得した。被験者は、比較的一定の血糖レベルを得るために断食した。被験者の断食は、研究の開始の90分前から開始し、最後の運動セッションの終了後45分まで続けた。Glucowatchバイオグラファターのグルコース測定
10
の20分間のタイムラグを考慮し、基準の血液測定を、対応するGlucowatchバイオグラファター測定の20分前に行った。

【0243】

調整済みのnC値を、特定の時期に特定のセンサについてnC値を取得し、経過時間に対する発汗の影響なしの読み取りについてのnCシグナルの線形最良適合を引き去ることによって計算した。生および調整済みのnC表を、発汗および非発汗の事象をGlucowatchバイオグラファターに存在する皮膚導電性センサによって判断されたとおりに分類することによって生成した。ナノクーロン(nC)シグナルが、センサAおよびセンサBについて別個に報告され、センサAおよびBの合計についても報告された。アクティブ・システムとパッシブ・システムとが反対側の腕の同じ位置に適用されているが、条件の
20
間に良好な相関が存在することが見て取れた。左/右が対照であると仮定し、パッシブ・システム(グルコースをイオン泳動によっては抽出しない)は、グルコースおよび妨害種を含む汗中の電氣的にアクティブなものすべての混合を測定していた。汗中のグルコースの実際の量は、汗がグルコースおよび妨害種の両者を含みうるため、測定されたシグナルに強くは相関しないかもしれない。しかしながら、汗に影響されたサイクルについての大きな調整済みnCシグナルは、汗に影響されていないサイクルについてのきわめてゼロに近いnCシグナルと比べることにより、汗に起因してかなりのnCシグナルが存在することの証拠となった。

【0244】

発汗および非発汗の事象に関し、アクティブ・シグナルとパッシブ・シグナルとの相違
30
について、6人すべての被験体からのデータを含んでいるプロットが、図12に示されている。図15および図16は、どのようにして図12の値が得られたのかを図式的に示している。図15のプロットは、y軸がアクティブ収集リザーバ/検出電極(すなわち、イオン泳動による抽出あり)の陰極におけるnCシグナル(Qa)であり、x軸が経過時間である。点がnCシグナルを表しており、線がnCデータの最良適合線形回帰を表している。「x」は、発汗事象に関する時点でのnCシグナルを表している。両矢印が、 $nC = Q_a - Q_a$ (時点Aにおける線形回帰値)を表しており、ここで $nC = Q_a s + Q_a t$ である。差 $nC = Q_a - Q_a$ (時点Aにおける線形回帰値)が、図12においてnCアクティブとしてy軸にプロットされている。Qa(時点Aにおける線形回帰値)は、
40
発汗または温度の擾乱が存在しないときのQaシグナルの最良適合であって、時間とともに通常生じるQagシグナルの減衰を考慮した線形適合を有するQagの最良の推定である。

【0245】

図16のプロットは、y軸がパッシブ収集リザーバ/検出電極(すなわち、イオン泳動による抽出なし)の陰極におけるnCシグナル(Qp)であり、x軸が経過時間である。点がnCシグナルを表しており、線がnCデータの最良適合線形回帰を表している。「x」は、発汗事象に関する時点でのnCシグナルを表している。両矢印が、 $nC = Q_p - Q_p$ (時点Aにおける線形回帰値)を表しており、ここで $nC = Q_p s + Q_p t$ である。これらの差 $nC = Q_p - Q_p$ (時点Aにおける線形回帰値)が、図12においてnCパッシブとしてx軸にプロットされている。Qp(時点Aにおける線形回帰値)は、
50

汗または温度の擾乱が存在しないときの Q_p シグナルの最良適合であって、時間とともに通常生じる Q_{pp} シグナルの減衰を考慮した線形適合を有する Q_{pp} の最良の推定である。

【0246】

図12において、非発汗の事象は、補正值が非発汗事象のみの最良適合回帰から差を取ることによって計算されているため、おおよそグラフの原点に集まっている。この差は、きわめてゼロに近いに相違ない。逆に、真陽性の発汗事象についての調整済みの値は、これらの nC 値が最良適合回帰からより大きい差を有するため、よりグラフの右上の象限に向かって見て取れるに相違ない。このグラフの値は、原点の付近に密に集まってはいない非発汗事象、および原点の付近に集まっている発汗事象の観察にもとづいて発見された。これらの点は、改善された汗検出システムの実施によって回避できる偽の陰性および陽性をそれぞれ表している。線形回帰の傾斜は、2つの汗事象の異常値 (outliers) によって大きく影響されている。これらの点を除くことによって、 1.1024 の傾きおよび $0.19 \mu C$ の切片が得られた。1に近い傾斜および小さな y 切片は、パッシブ収集リザーバ/検出電極を発汗事象の検出に使用できるだけでなく、汗事象に関係するデータの補正にも使用できることを示唆している。

10

【0247】

発汗および非発汗の事象に関し、調整済みのパッシブ nC シグナルに対する調整済みのアクティブ nC シグナルについて、6人すべての被験体からのデータを含んでいるプロットが、図13に示されている。図12と図13との間の相違は、後者が較正值 ($2:15$ ETにおけるシグナル) から調整されたパッシブ・シグナル値を使用し、すなわち図13が ($Q_{ps} + Q_{pt}$) の推定値として ($Q_p - Q_{pcal}$) を使用した点にある。これは、パッシブ・シグナルについてシグナルの減衰が最小限であるため可能であった。図15および図17は、どのようにして図13の値が得られたのかを図式的に示している。図15については、すでに説明した。差 $nC = Q_a - Q_a$ (時点Aにおける線形回帰値) が、図13において nC アクティブとして y 軸にプロットされている。

20

【0248】

図17のプロットは、 y 軸がパッシブ収集リザーバ/検出電極 (すなわち、イオン泳動による抽出なし) の陰極における nC シグナル (Q_p) であり、 x 軸が経過時間である。線が、較正における nC シグナル (Q_{pcal}) を表している。「 x 」は、発汗事象に関する時点での nC シグナルを表している。両矢印が、 $nC = Q_p - Q_{pcal}$ を表しており、ここで $nC = Q_{ps} + Q_{pt}$ である。これらの差 $nC = Q_p - Q_{pcal}$ が、図13において Cal からの調整済みの nC パッシブとして x 軸にプロットされている。

30

【0249】

図13のプロットは、調整済みアクティブ ($nC = Q_{as} + Q_{at}$) を調整済みパッシブ ($nC = Q_{pt} + Q_{ps} - Q_p - Q_{pcal}$) に対して示している。このデータは、汗関連の値について選択性および/または補償をもたらすために *Glucose Watch* バイオグラファーにおいてパッシブ収集リザーバ/検出電極を使用することを裏付けている。パッシブ収集リザーバ/検出電極を使用することによって、特定の時点について計算された nC シグナルを、較正值に関して分析することが可能になった。次いで、この情報にもとづき、その点をスクリーンして除くべきであるか否か、あるいは補正すべきであるか否かを、判断することができる。図13のデータについて実行した線形回帰の傾斜は、2つの汗事象の異常値によって影響されていた。これらの点を除くことによって、 0.981 の傾きおよび $0.24 \mu C$ の切片が得られた。

40

【0250】

この研究からの結果は、汗事象に関するデータの選択的スクリーニングのためだけでなく、汗事象に関するデータの補正のためにも、パッシブ収集リザーバ/検出電極を使用する (すなわち、サンプルをイオン泳動電流を加えることなく収集し、次いで分析対象を検出する) ことを裏付けている。例えば、図15および図17に示されている $ET = A, B$

50

、およびCにおけるデータ点が、本発明のいくつかの態様の適用を説明している。時点Aにおいて、 $Q = Q_a - Q_p$ であり、すなわち Q_p が、汗要因(Q_{ps})および温度要因(Q_{pt})に関して入力シグナル(Q)への寄与についての補正として使用され、ここで $Q_p = Q_{ps} + Q_{tp}$ である。時点Bにおいては、 Q_p の全体シグナルへの寄与は、発汗の期間において、無視することができる。したがって、何らさらなる補正を行うことなく $Q = Q_a$ とするデータ・スクリーンを、これに適用することができる。これは、データ選択性の改善の例であり、発汗の期間であることが知らされているにもかかわらず、測定値が事実上汗事象によって影響されていない。データ選択性の改善の別の例が、時点Cに示されており、ここでは $Q_p = Q_a$ である。この状況においては、汗関連のシグナルが圧倒するほどシグナルに寄与しているため、この時点における測定値をスキップするようデータ・スクリーンを適用することができる。

【0251】

さらに、セクション2.2.3にてすでに説明した比例係数(k)を含む以下の関係 $Q = Q_a - k(Q_p - Q_{pcal})$ を、図13に示したデータから推論することができる。

図13のデータにもとづき、

$$Q = Q_a - (Q_{as} + Q_{at}), \text{ここで } (Q_{as} + Q_{at}) = k(Q_p - Q_{pcal})$$

、
 $Q = Q_a - k(Q_p - Q_{pcal})$ 、ここで $k = \text{傾き} = (Q_{as} + Q_{at}) / (Q_p - Q_{pcal})$ 。

【0252】

さらに、或る値を上回るパッシブ・シグナルに関係する測定値がスキップされるよう、データの分析にもとづいてしきい値を設定(例えば、 $Q_{pthresh}$)できる。次いで、このしきい値を、データ・スクリーンとして使用することができる。そのような $Q_{pthresh}$ の1つの例が、図18(図13に示したデータに相当する)において縦の破線で示されている。

【0253】

同様の分析を、図15および図16に対しても適用可能である。

【0254】

当業者にとって明らかであるとおり、上記の実施の形態についてさまざまな変更および変形を、本発明の技術的思想および技術的範囲から離れることなく、行うことが可能である。そのような変更および変形は、本発明の技術的範囲に含まれる。

【図面の簡単な説明】

【0255】

【図1】標準的なAutoSensorアセンブリの一実施の形態を構成する典型的な構成部品の分解図の概要を示す図。

【図2】センサ基板上にスクリーン印刷されたセンサ・インクの概略図。

【図3】前記印刷センサの上に加えられた絶縁層の概略図。

【図4】皮膚側の概略図を示しており、トレイに囲まれトレイへと固定または接着された後のセンサを示す図。

【図5】皮膚から離れる方向を向いた面について、図4に相当する概略図。

【図6】センサへと取り付けられたゲル保持層(GRL)またはコーラの概略図。

【図7】所定の位置に配置されたヒドロゲル円板(収集リザーバ)の概略図。

【図8】センサを覆うように所定の位置に配置されたマスク層の概略図。

【図9】保管時にヒドロゲルを銀/塩化銀電極から隔てる取り外し可能なブラウフォールド層の概略図。

【図10】マスク上の接着剤およびヒドロゲルを覆う取り外し可能な患者ライナーの概略図。

【図11】AutoSensorアセンブリ全体を構成するすべての層を同時に示した概略図。

【図12】発汗および非発汗の事象に関し、パッシブの調整済みナノクーロン(nC)シ

グナルに対するアクティブについてのプロットを示す図。

【図13】発汗および非発汗の事象に関し、較正(CAL)から調整されたパッシブのナノクーロン(nC)シグナルに対するアクティブについてのプロットを示す図。

【図14】種々の皮膚導電度の値におけるバイオグラファのグルコース読み取りの平均絶対相対誤差を、血糖測定値と比較して示した棒グラフ。

【図15】アクティブ収集リザーバ/検出電極の陰極におけるnCシグナル(Qa)をy軸に示し、経過時間をx軸に示した説明用のプロットを示す図。

【図16】パッシブ収集リザーバ/検出電極の陰極におけるnCシグナル(Qp)をy軸に示し、経過時間をx軸に示した説明用のプロットを示す図。

【図17】パッシブ収集リザーバ/検出電極の陰極におけるnCシグナル(Qp)をy軸に示し、経過時間をx軸に示した説明用のプロットを示す図。

【図18】Qpthresh(パッシブ・シグナルについてのしきい値)の例を示す図。

【図19】基準収集リザーバの例を示す図。

【符号の説明】

【0256】

- 104, 106 バイオセンサ/イオン泳動電極アセンブリ、
- 108, 110 環状のイオン泳動電極、
- 112, 114 バイオセンサ電極、
- 118 センサ・トレイ、
- 116 重合体基板、
- 120 収集リザーバ・アセンブリ、
- 122, 124 ヒドロゲル・インサート、
- 126 ゲル保持層、
- 128 マスク層、
- 130 患者ライナー
- 132 プラウフォールド・ライナー

【図1】

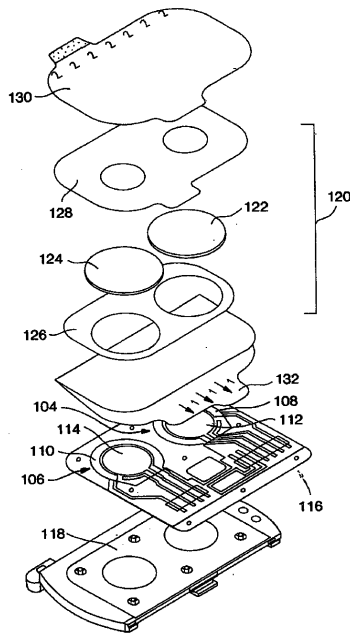
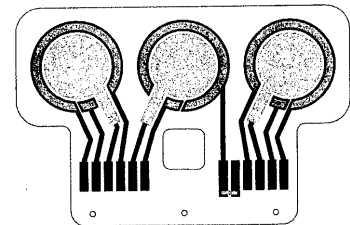
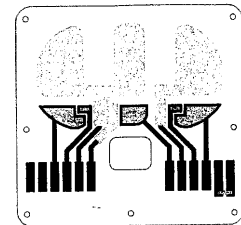


Figure 1

【図2】

- 層:
- Ptインク
 - Agインク
 - ▨ AgClインク
 - ⊗ センサ基板
 - 絶縁体
 - プラウフォールド
 - ヒドロゲル
 - コラーゲル
 - GRL
 - マスク
 - 患者ライナー
 - トレイ

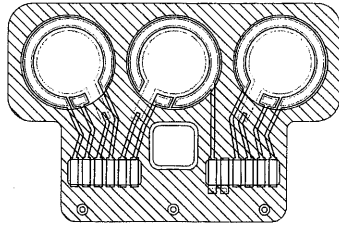
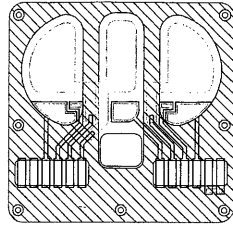


10

20

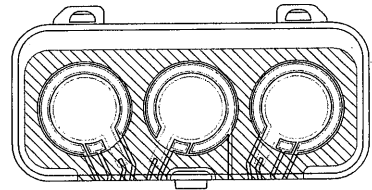
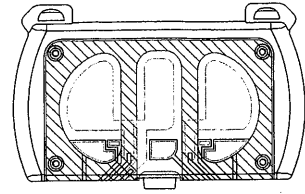
【 図 3 】

- 層 :
- Ptインク
 - Agインク
 - AgClインク
 - センサ基板
 - 絶縁体
 - ブラウフォールド
 - ヒドロゲル
 - コラール
 - GRL
 - マスク
 - 患者ライナー
 - トレイ



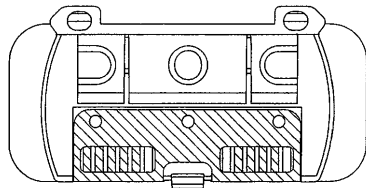
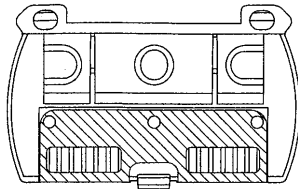
【 図 4 】

- 層 :
- Ptインク
 - Agインク
 - AgClインク
 - センサ基板
 - 絶縁体
 - ブラウフォールド
 - ヒドロゲル
 - コラール
 - GRL
 - マスク
 - 患者ライナー
 - トレイ



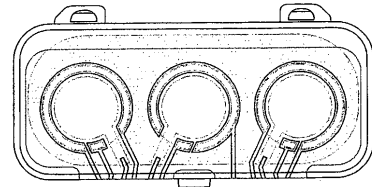
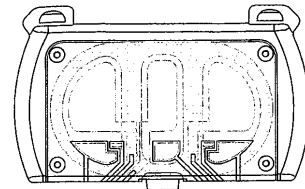
【 図 5 】

- 層 :
- Ptインク
 - Agインク
 - AgClインク
 - センサ基板
 - 絶縁体
 - ブラウフォールド
 - ヒドロゲル
 - コラール
 - GRL
 - マスク
 - 患者ライナー
 - トレイ



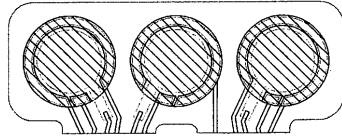
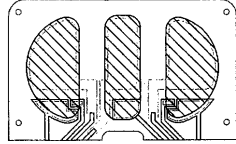
【 図 6 】

- 層 :
- Ptインク
 - Agインク
 - AgClインク
 - センサ基板
 - 絶縁体
 - ブラウフォールド
 - ヒドロゲル
 - コラール
 - GRL
 - マスク
 - 患者ライナー
 - トレイ



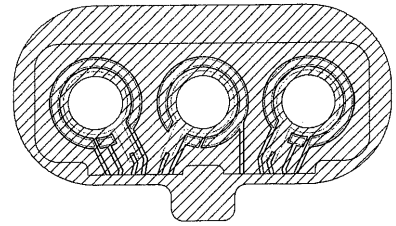
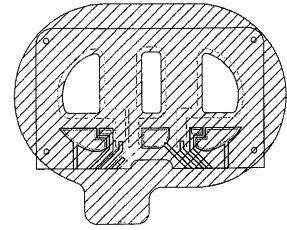
【 図 7 】

- 層 :
- Ptインク
 - Agインク
 - AgClインク
 - センサ基板
 - 絶縁体
 - ブラウフォールド
 - ヒドロゲル
 - コラール
 - GRL
 - マスク
 - 患者ライナー
 - トレイ



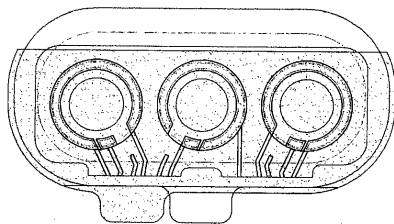
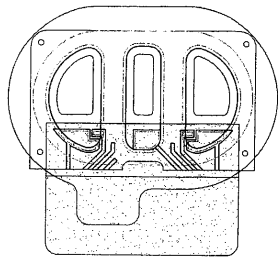
【 図 8 】

- 層 :
- Ptインク
 - Agインク
 - AgClインク
 - センサ基板
 - 絶縁体
 - ブラウフォールド
 - ヒドロゲル
 - コラール
 - GRL
 - マスク
 - 患者ライナー
 - トレイ



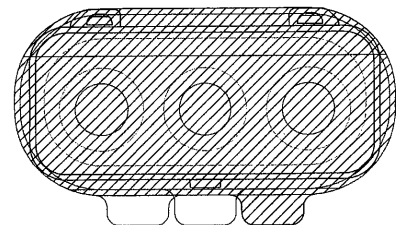
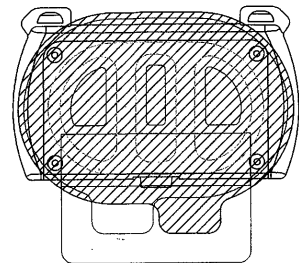
【 図 9 】

- 層 :
- Ptインク
 - Agインク
 - AgClインク
 - センサ基板
 - 絶縁体
 - ブラウフォールド
 - ヒドロゲル
 - コラール
 - GRL
 - マスク
 - 患者ライナー
 - トレイ



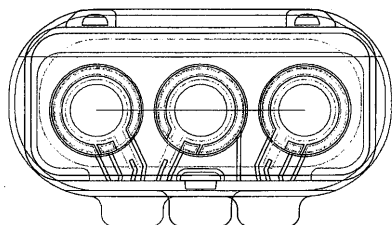
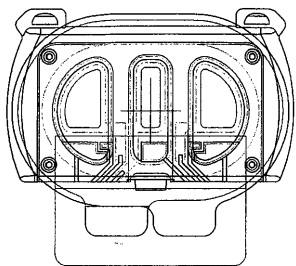
【 図 10 】

- 層 :
- Ptインク
 - Agインク
 - AgClインク
 - センサ基板
 - 絶縁体
 - ブラウフォールド
 - ヒドロゲル
 - コラール
 - GRL
 - マスク
 - 患者ライナー
 - トレイ

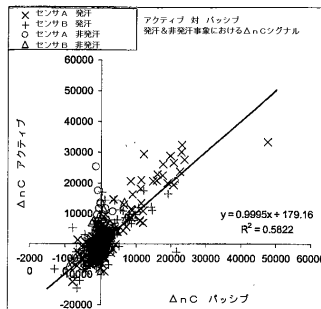


【 図 1 1 】

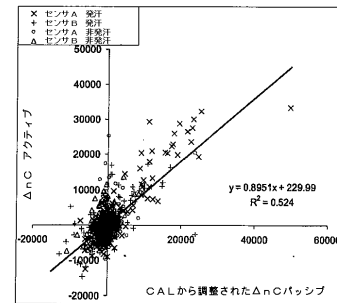
- 層 :
- ☒ Pt インク
 - ☒ Ag インク
 - ☒ AgCl インク
 - ☒ センサ基板
 - ☒ 絶縁体
 - ☒ ブラウフォールド
 - ☒ ヒドロゲル
 - ☒ コラーゲル
 - ☒ GRL
 - ☒ マスク
 - ☒ 患者ライナー
 - ☒ トレイ



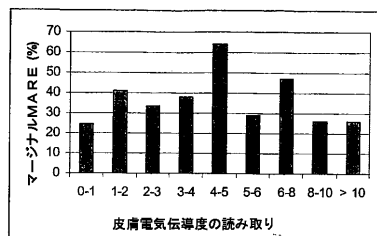
【 図 1 2 】



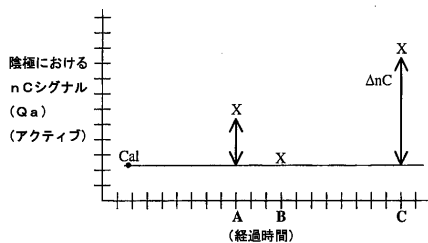
【 図 1 3 】



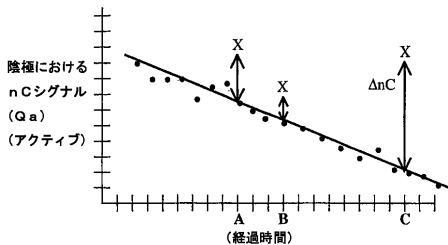
【 図 1 4 】



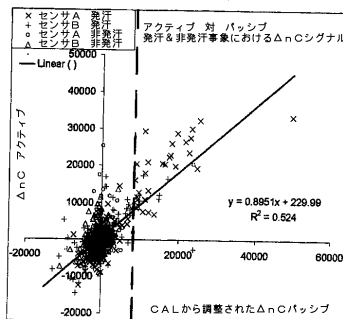
【 図 1 7 】



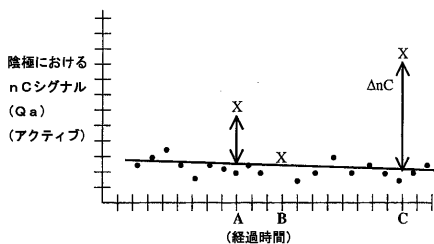
【 図 1 5 】



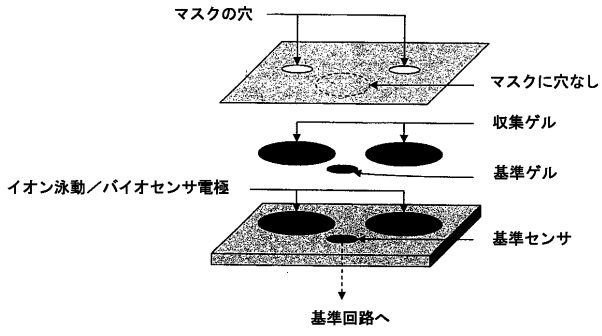
【 図 1 8 】



【 図 1 6 】



【 図 1 9 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2004/024672

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61B5/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61B		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, INSPEC, COMPENDEX		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2002/091312 A1 (TIERNEY MICHAEL J ET AL) 11 July 2002 (2002-07-11) paragraph '0131!	33, 38-41, 44-48
A	US 6 233 471 B1 (TIERNEY MICHAEL J ET AL) 15 May 2001 (2001-05-15) column 11, paragraph 64 - column 12, paragraph 48 column 19, line 33 - column 32, line 45	33-42, 44-48
A	US 2003/060694 A1 (BRAIG JAMES R ET AL) 27 March 2003 (2003-03-27) paragraphs '0152!, '0169!, '0177!	33
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : 'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance 'E' earlier document but published on or after the international filing date 'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) 'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means 'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed 'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention 'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone 'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. '*&' document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 24 November 2004		Date of mailing of the international search report 30/11/2004
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5816 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 940-2040, Tx. 31 851 epo nl, Fax: (+31-70) 940-3016		Authorized officer Knüpling, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2004/024672**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

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

1. Claims Nos.: **42-48***
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
(*claims 44 - 48 if dependent on claims 42 or 43):
Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by surgery
2. Claims Nos.: **1-32**
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

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

International Application No. PCT/US2004 /024672

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.1

Claims Nos.: 42-48*

(*claims 44 - 48 if dependent on claims 42 or 43):
Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by surgery

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: 1-32

Although claims 1 - 32 are directed to an apparatus (microprocessor/monitoring device), some of the features in these claims relate to a method of using the apparatus rather than clearly defining the apparatus in terms of its technical features. Specifically, independent claims 1 and 22 comprise the feature that a first sample is obtained by use of a method that enhances transport of the analyte across a skin or mucosal surface of said subject and a second sample is obtained substantially without use of a method that enhances transport of the analyte across a skin or mucosal surface of said subject. The intended limitations of these method steps in an apparatus claim are not clear. Furthermore, in the light of the description, these features appear to relate to an essential part of the invention. Thus, a meaningful search for these claims with or without the method features is considered not to be meaningful.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guideline C-VI, 8.5), should the problems which led to the Article 17(2) declaration be overcome.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/US2004/024672

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2002091312 A1	11-07-2002	US 6356776 B1	12-03-2002
		US 6144869 A	07-11-2000
		US 2003195403 A1	16-10-2003
		AT 245937 T	15-08-2003
		CA 2332112 A1	18-11-1999
		DE 69910003 D1	04-09-2003
		DE 69910003 T2	22-04-2004
		DK 1077634 T3	24-11-2003
		EP 1077634 A1	28-02-2001
		ES 2205818 T3	01-05-2004
		JP 2002514453 T	21-05-2002
		PT 1077634 T	31-12-2003
		WO 9958051 A1	18-11-1999
US 6233471 B1	15-05-2001	US 2003153820 A1	14-08-2003
		US 2003153821 A1	14-08-2003
		US 2001016682 A1	23-08-2001
		AT 258028 T	15-02-2004
		CA 2311487 A1	18-11-1999
		DE 69914319 D1	26-02-2004
		DE 69914319 T2	18-11-2004
		DK 1077636 T3	24-05-2004
		EP 1077636 A1	28-02-2001
		ES 2213369 T3	16-08-2004
		JP 2002514452 T	21-05-2002
		JP 2004000655 A	08-01-2004
		PT 1077636 T	30-06-2004
WO 9958050 A1	18-11-1999		
US 2003060694 A1	27-03-2003	US 2003036688 A1	20-02-2003
		WO 03016864 A2	27-02-2003
		WO 03016865 A2	27-02-2003
		US 2004193024 A1	30-09-2004

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
G 0 1 N 27/416 (2006.01)	G 0 1 N 27/46 3 3 8	
G 0 1 N 27/27 (2006.01)	G 0 1 N 27/46 B	

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

(74) 代理人 100132241

弁理士 岡部 博史

(74) 代理人 100098280

弁理士 石野 正弘

(74) 代理人 100125874

弁理士 川端 純市

(72) 発明者 ラッセル・フォード

アメリカ合衆国 9 5 0 7 6 カリフォルニア州ワトソンビル、サン・アンドレアス・ロード 1 2 5 8 番

(72) 発明者 マシュー・ジェイ・レシヨ

アメリカ合衆国 2 1 0 4 2 メリーランド州エリコット・シティ、キャロル・ミル・ロード 1 2 2 1 0 番

(72) 発明者 ジャネット・エイ・タマダ

アメリカ合衆国 9 4 3 0 5 カリフォルニア州スタンフォード、ライアン・コート 2 番

(72) 発明者 マイケル・ジェイ・ティアニー

アメリカ合衆国 9 5 1 1 2 カリフォルニア州サンノゼ、ノース・シックス・ストリート 3 6 8 番

Fターム(参考) 4C038 KK10 KL01 KL05 KL07 KY08 TA02 UE10

专利名称(译)	用于监测生理分析物的微处理器，装置和方法		
公开(公告)号	JP2007533346A	公开(公告)日	2007-11-22
申请号	JP2006523873	申请日	2004-07-30
[标]申请(专利权)人(译)	马斯TECH		
申请(专利权)人(译)	马斯科技有限责任公司		
[标]发明人	ラッセルフォード マシュージェイレシヨ ジャネットエイタマダ マイケルジェイティアニー		
发明人	ラッセル・フォード マシュー・ジェイ・レシヨ ジャネット・エイ・タマダ マイケル・ジェイ・ティアニー		
IPC分类号	A61B5/1477 A61B5/151 A61B5/157 G01N27/28 G01N27/327 G01N27/416 G01N27/27 A61B5/00 G06F19/00		
CPC分类号	A61B5/4283 A61B5/14532 A61B5/4266 A61B5/4881 A61B5/7267 A61B2560/0252 G16H40/63		
FI分类号	A61B5/14.332 A61B5/14.300.D A61B5/14.300.L G01N27/28.P G01N27/30.353.Z G01N27/46.338 G01N27/46.B		
F-TERM分类号	4C038/KK10 4C038/KL01 4C038/KL05 4C038/KL07 4C038/KY08 4C038/TA02 4C038/UE10		
代理人(译)	山田卓司 田中，三夫		
优先权	60/495294 2003-08-15 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本文描述了用于汗液和/或温度检测的微处理器，装置和方法，其与与分析物量或浓度相关的电流计或电荷信号的变化更紧密地相关。本发明提供了用于建立更准确的汗液和/或温度阈值的方法和新的补偿方法，例如校正汗液的影响和快速改变温度对测量的分析物值的影响。本发明减少了在出汗或温度变化期间由分析物监测装置提供的跳过或不可用读数的数量。此外，本发明提供了用于提高分析物量或浓度的报告读数的准确度的方法。在一个方面，本发明提供了与主动收集容器/传感装置结合使用的被动收集容器/传感装置，用于检测汗液和/或温度相关参数。

