

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2002 - 2020

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **10.06.2002**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **12.06.2001**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2001/878821**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17.09.2003**
(Věstník č. 9/2003)

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 B 5/15

(71) Přihlašovatel:

LIFESCAN, INC., Milpitas, CA, US;

(72) Původce:

Kiser Ernest, Los Altos, CA, US;

Leong Koon-wah, Sunnyvale, CA, US;

(74) Zástupce:

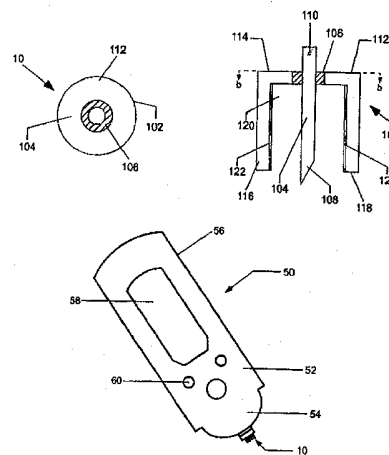
Čermák Karel Dr., Národní třída 32, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Přístroj a způsob pro perkutánní odběr
biologické kapaliny a měření analytu**

(57) Anotace:

Řešení popisuje přístroj neboli sensorový systém (50) pro odběr alespoň jedné složky biologické kapaliny a měření alespoň jedné cílové složky v biologické kapalině. Sensorový systém (50) obsahuje alespoň jednu elektrochemickou komůrku mající vnitřní elektrodu (104) a vnější elektrodu (102), které jsou v koncentrickém uspořádání. Ve výhodném provedení má vnější elektroda (102) cylindrický tvar mající otevřený distální konec (116) a vnitřní elektroda má podlouhlý tvar a je umístěna koaxiálně s vnější elektrodou (102) a její distální konec (108) penetruje skrz kůži. V prostoru mezi elektrodami působí na biologickou kapalinu přítomnou na otevřeném distálním konci (116) vnější elektrody (102) kapilární síly. Řešení dále popisuje sensorový systém (50), který obsahuje řídicí jednotku (52), která je přes distální konec (54) elektricky napojena na elektrochemickou komůrku senzoru (10), za účelem řízení výběru a měření cílové složky. Sensorový systém (50) dále obsahuje kryt (56), obrazovku (58) pro zobrazování informací o vzorku a řídicí tlačítka (60) pro vkládání informací o typu analytu. Řešení také poskytuje způsoby pro odběr biologických kapalin v kůži a pro analýzu odebraných vzorků, stejně jako kity obsahující jeden nebo více přístrojů a/nebo systémů podle předkládaného řešení.



Přístroj a způsob pro perkutánní odběr biologické kapaliny a měření analytu

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká přístrojů a způsobů pro perkutánní odběru biologické kapaliny a měření analytu.

Dosavadní stav techniky

Detekce analytů v biologických kapalinách má stále větší význam. Testy pro detekci analytů nacházejí použití v různých aplikacích, včetně klinického laboratorního testování, domácího testování atd., a výsledky takového testování mají významnou úlohu v diagnostice a léčbě různých onemocnění. Mezi časté analyty patří glukosa, například při léčbě diabetu, cholesterol, a podobně.

Běžnou technikou pro odběr vzorku krve pro stanovení analytu je propíchnutí kůže alespoň do podkoží pro narušení krevních cév za vzniku lokalizovaného krvácení na povrchu těla. Získaná krev se potom odebere do malé kapiláry a analyzuje se v testovacím přístroji, často ve formě příručního přístroje majícího testovací proužek, na který se umístí vzorek krve. Pro tento způsob odběru krve se nejčastěji používá konec prstu, protože obsahuje velké množství malých kapilár. Tato metoda má významnou nevýhodu v tom, že je velmi bolestivá, protože podkožní tkáň na konečcích prstů má vysokou koncentraci nervových zakončení. Je nevhodná pro pacienty, kteří vyžadují časté monitorování analytu a není pro ně výhodný odběr krve. například u diabetiků vede selhání předepsaného častého měření koncentrace glukosy k chybění informací nutných pro správnou kontrolu koncentrace glukosy. Nekontrolované koncentrace glukosy mohou být velmi nebezpečné

až smrtící. Tato technika odběru krve má také riziko infekce a přenosu onemocnění na pacienta, zejména je-li prováděna často. Problémy s touto technikou jsou umocněny skutečností, že je omezen povrch kůže, který může být použit pro časté odběry krve, aniž by došlo ke tvorbě svalků.

Pro překonání nevýhod výše uvedené technik a jiných technik, které jsou spojeny s značnou bolestivostí byly vyvinuty některé protokoly a prostředky pro stanovení analytu, které používají mikrojechly nebo podobné nástroje pro dosažení přístupu k intersticiální kapalině v kůži. Mikrojechly penetrují do kůže do hloubky menší než je podkožní vrstva, takže se minimalizuje bolest pociťovaná pacientem. Intersticiální kapalina se potom odebere a testuje se na koncentraci cílové sloučeniny. Koncentrace sloučeniny v intersticiální kapalině odpovídá koncentraci sloučeniny v jiných tělesných kapalinách, jako je krev.

Běžné mikrojechlové systémy pro odběr vzorků mají nevýhodu v tom, že v důsledku toho, že intersticiální kapalina v těle má negativní tlak přibližně 6 mm/Hg, musí být s mikrojechlami použity určité mechanické nebo vakuové prostředky.

Například, Mezinárodní patentová přihláška WO 99/27852 popisuje použití vakuového podtlaku a/nebo tepla pro zvýšení dostupnosti intersticiální kapaliny v oblasti kůže, na kterou je vakuum nebo teplo aplikováno. Vakuový podtlak způsobí to, že se kůže poblíž vakua napne a naplní se intersticiální kapalinou, což usnadní extrakci kapaliny po průniku do kůže. Je zde popsán i další způsob, ve kterém je lokálně zahřívající element umístěn na kůži, což způsobí rychlejší tok intersticiální kapaliny do této oblasti, takže za daný čas se může odebrat více intersticiální kapaliny.

Byly vyvinuty ještě jiné detekční prostředky, které zcela eliminují penetraci do kůže. Místo toho se zevní vrstva kůže, označovaná jako stratum corneum, "naruší" pasivnějšími prostředky, které umožní nebo extrahují biologickou kapalinu v kůži. Mezi takové prostředky patří použití oscilační energie, aplikace chemických činidel na kůži, atd. Například, Mezinárodní Patentová přihláška WO 98/34541 popisuje použití oscilačního koncentrátoru, jako je jehla nebo drát, který je umístěn do určité vzdálenosti od povrchu kůže a který způsobí vibraci pomocí elektro-mechanického přenašeče. Jehla se ponoří do nádržky obsahující kapalnou médium, které je v kontaktu s kůží. Mechanická vibrace jehly se přenáší do kapaliny a vytváří hydrodynamický stres na povrchu kůže, který je dostatečný pro narušení buněčných struktur stratum corneum. Mezinárodní patentové přihlášky WO 97/42888 a WO 98/00193 také popisují způsoby pro detekci intersticiální kapaliny za použití ultrazvukových vibrací.

I přes pokroky v oblasti testování analytů trvá zájem o identifikaci nových metod pro detekci analytů, které by více splňovaly potřeby trhu. Zejména důležitý by byl vývoj minimálně invazivního systému pro detekci analytu, který by byl praktický, snadno vyrobitelný, přesný a snadno použitelný, stejně jako bezpečný a účinný.

Seznam relevantní literatury

U.S. Patents: 5,582,184, 5,746,217, 5,820,570, 5,942,102, 6,091,975 a 6,162,611. Další patenty a přihlášky: WO 97/00441, WO 97/42888, WO 98/00193 WO 98/34541, WO 99/13336, WO 99/27852, WO 99/64580, WO 00/35530, WO 00/57177 a WO 00/74765A1.

Podstata vynálezu

Předkládaný vynález poskytuje přístroje a systémy pro minimálně invazivní odběr biologické kapaliny a měření analytu, stejně jako způsoby jejich použití.

Obecně, přístroje podle předkládaného vynálezu obsahují elektrochemickou komůrku složenou z vnitřní a zevní elektrody, které jsou od sebe vzdáleny, pro měření analytu v biologické kapalině. Zevní elektroda má tvar definující komůrku mající otevřený distální konec a alespoň částečně otevřený proximální konec. Přesněji a výhodněji, zevní elektroda má kontinuální stěnu, která definuje vnitřní lumen nebo komůrku a má určitou délku. Distální okraj stěny tvoří povrch pro kontakt s kůží nebo tlakový povrch. Ve výhodném provedení má zevní elektroda cylindrickou konfiguraci tvořící kruhový kontaktní povrch pro kontakt s kůží, který při kontaktu s kůží účinkuje jako tlakový kroužek na povrchu kůže.

Vnitřní elektroda má pevný, protáhlý tvar a je umístěna koaxiálně s lumen nebo komůrkou tvořenou zevní elektrodou. Vnitřní elektroda má proximální konec a distální konec, kde distální konec má tvar vhodný pro propíchnutí kůže pro dosažení přístupu k biologické kapalině. Délka vnitřní elektrody vzhledem k délce zevní elektrody je faktorem určujícím hloubku průniku vnitřní elektrody. Zevní a vnitřní elektrody mohou být uspořádány tak, že jejich distální konce jsou v rovině, nebo mohou mít distální konce přesahující o různou délku.

Vzdálenost mezi elektrodami definuje reakční komůrku nebo zónu v elektrochemické komůrce. Tento prostor je dostatečně úzký pro to, aby se mohly projevit kapilární síly působící na biologickou kapalinu a distální konec tohoto prostoru je

otevřený a tak je kapalina nasávána do reakční komůrky. Elektrochemická komůrka podle předkládaného vynálezu může dále obsahovat izolátor umístěný v reakční komůrce v uzavřeném proximálním konci elektrochemické komůrky. Dohromady tvoří tyto složky senzor mající tvar pohárku.

Senzor podle předkládaného vynálezu je použit pro elektrochemické měření analytu ve vzorku biologické kapaliny, který byl získán vnitřní elektrodou penetrující do kůže a který byl potom transportován (kapilárními silami) do elektrochemické komůrky. Elektrochemická komůrka může být vyrobena tak, aby umožňovala coulometrické, ampermetrické nebo potenciometrické měření. Přístroj podle předkládaného vynálezu může také obsahovat více senzorů. Tyto senzory mohou mít stejné uspořádání, délku elektrod a mohou využívat stejných činidel, nebo mohou mít jiné uspořádání, délku elektrod a mohou využívat jiných činidel, pro dosažení jiných vrstev kůže a testování různých analytů.

Příkladný způsob podle předkládaného vynálezu využívá alespoň jeden právě popsaný senzor podle předkládaného vynálezu. Distální konec prostředku se aplikuje na oblast kůže pacienta tak, že kontaktní povrch zevní elektrody je v kontaktu s povrchem kůže. Potom se lehce zatlačí na proximální konec senzoru, což způsobí, že kontaktní povrch zatlačí na kůži a pokrytá plocha kůže se vyboulí do prostoru mezi elektrodami. Vnitřní elektroda potom atraumaticky pronikne kůží do dané hloubky, výhodně do takové hloubky, ve které nedojde ke kontaktu s nervovými zakončeními a krevními cévami. Potom se vzorek biologické kapaliny přítomné na otevřeném distálním konci přístroje nasaje - působením kapilárních sil - do elektrochemické komůrky. Potom se provede elektrochemické měření mezi dvěma elektrodami, které generuje elektrický signál odpovídající koncentraci cílové složky ve vzorku.

Koncentrace složky v krvi pacienta se potom odvodí ze získaného elektrického signálu.

Redukční systém nebo materiál může být použit v elektrochemické komůrce pro usnadnění měření cílového analytu. Konkrétní redukční materiál je vybrán podle měřeného analytu.

Senzorické prostředky podle předkládaného vynálezu mohou účinkovat jako systém pro detekci analytu, který obsahuje prostředek pro řízení senzoru. Konkrétně, přístroj obsahuje kontrolní jednotku, ve které je řídicí prvek elektricky spojen se senzorem a generuje a odesílá výstupní signály do elektrochemické komůrky a získává a signály z komůrky. Tyto funkce jsou prováděny softwarem kontrolní jednotky, který automaticky vypočítává a určuje koncentrace cílového analytu v biologickém vzorku z výstupního signálu z elektrochemické komůrky. Řídicí jednotka může dále obsahovat obrazovku pro zobrazení numerických hodnot představujících koncentraci analytu.

Při použití je jedna z elektrod elektrochemické komůrky použita jako referenční elektroda, kterou je dodáván vstupní referenční signál do senzoru z prvku generujícího signál. Výhodně účinkuje vnitřní elektroda jako referenční elektroda pro získání elektrického signálu z prvku generujícího signál, například z kontrolní jednotky. Zevní elektroda potom účinkuje jako pracovní elektroda, která poskytuje výstupní signál z elektrochemické komůrky pro prvek získávající signál, například pro řídicí jednotku. Tento výstupní signál reprezentuje koncentraci cílového analytu ve vzorku.

Příkladný způsob podle předkládaného vynálezu zahrnuje použití alespoň jednoho senzoru podle předkládaného vynálezu. Senzor se umístí nad cílovou oblast kůže a dostatečným tlakem

se vnitřní elektroda/penetrační prvek zavede do dané hloubky do povrchu kůže, výhodně do takové hloubky, ve které nedojde ke kontaktu s nervovými zakončeními a krevními cévami. Potom se vzorek biologické kapaliny přítomné na otevřeném distálním konci přístroje nasaje - působením kapilárních sil - do reakční zóny mezi zevní a vnitřní elektrodou. Potom se provede elektrochemické měření mezi pracovní a referenční elektrodou, které generuje elektrický signál odpovídající koncentraci cílové složky ve vzorku. Koncentrace složky v krvi pacienta se potom odvodí ze získaného elektrického signálu. Numerická hodnota odpovídající této koncentraci může být potom zobrazena na display. Software, který je součástí přístroje, například v řídicí jednotce přístroje, může být použit pro stanovení úrovně signálu přenášeného řídicí jednotkou do komůrky a pro odvození koncentrací cílového analytu.

Popis obrázků na připojených výkresech

Obr. 1 zahrnuje obr. 1A a 1B, kde obr. 1A je příčný řez jedním provedením senzoru podle předkládaného vynálezu a obr. 1B je pohled shora na senzor z obr. 1A v rovině šipek b-b;

Obr. 2 zahrnuje obr. 2A a 2B, kde obr. 2A je příčný řez jiným provedením senzoru podle předkládaného vynálezu a obr. 2B je pohled shora na senzor z obr. 2A v rovině šipek b-b;

Obr. 3 je schématické znázornění senzoru podle předkládaného vynálezu operativně napojeného na řídicí jednotku podle předkládaného vynálezu.

Podrobný popis vynálezu

Předkládaný vynález je použitelný pro odběr složek nacházejících se v biologických kapalinách jako je krev a

intersticiální kapalina, a pro detekci a měření různých analytů, například glukosy, cholesterolu, elektrolytů, farmaceutických činidel, zakázaných léků a podobně.

Předkládaný vynález je zejména vhodný pro odběr intersticiální kapaliny a pro měření koncentrace glukosy v intersticiální kapalině.

Obecně, prostředky podle předkládaného vynálezu obsahují elektrochemickou komůrku a nástroj pro penetraci kůží ve formě jedné z elektrod elektrochemické komůrky. Elektrochemická komůrka je vyrobena tak, aby vyvolávala kapilární síly působící na biologickou kapalinu v komůrce. Výhodně jsou tyto složky integrovány do jedné struktury.

Před dalším popisem vynálezu je třeba si uvědomit, že vynález není omezen na konkrétní provedení popsána dále, protože i jiná provedení spadají do rozsahu připojených patentových nároků. Je také třeba si uvědomit, že použité výrazy nijak neomezují rozsah vynálezu a jsou použita pro přesnější popis vynálezu. Rozsah předkládaného vynálezu je určen pouze připojenými nároky.

Když je uvedeno rozmezí hodnot, tak je to třeba chápat tak, každá hodnota mezi - na desetinu jednotky dolní hodnoty - pokud není uvedeno jinak - horním a dolním limitem, spadá do uvedeného rozsahu. Horní a dolní limity těchto menších rozmezí mohou být také zahrnuty v předkládaném vynálezu, pokud není výslovně takový limit vyloučen. Když uvedené rozmezí zahrnuje jeden nebo oba limity, tak jsou hodnoty přesahující jeden nebo oba tyto zahrnuté limity obsaženy v předkládaném vynálezu.

Pokud není uvedeno jinak, mají všechny použité technické a vědecké termíny běžně užívané významy. Ačkoliv může být v provedení nebo testování předkládaného vynálezu použito

jakýchkoliv metod a materiálů podobných uvedeným materiálům, jsou výhodné materiály a metody popsané dále. Všechny citované publikace jsou zde uvedeny jako odkazy pro způsobů a/nebo materiál popsaných v uvedených publikacích.

Je třeba si uvědomit, že v připojených patentových nárocích jednotné číslo podstatných jmen zahrnuje množné číslo. Tak ,například, výraz "testovací proužek" označuje více takových testovacích proužků a výraz "procesor" označuje různé procesory.

Uvedené publikace jsou uvedeny pouze pro popis objevů uvedených před podáním předkládaného vynálezu. V předložené přihlášce neexistuje žádný záměr antedatovat takovou publikaci tímto vynálezem. Dále, data publikování se mohou lišit od skutečných dat publikování, která musí být nezávisle potvrzena.

Příkladná provedení senzoru

Obecně, senzory podle předkládaného vynálezu obsahují elektrochemickou komůrku tvořenou referenční elektrodou a pracovní elektrodou. Dvě elektrody jsou navzájem uspořádány tak, že povrch jedné elektrody je obrácen k povrchu druhé elektrody. Prostor mezi oběma elektrodami definuje reakční komůrku nebo zónu, do které je přenášena biologická kapalina a kde je tato kapalina testována na koncentraci cílového analytu. Referenční elektroda dodává vstupní signál do elektrochemické komůrky a pracovní elektroda dodává výstupní signál reprezentující koncentraci analytu v odebrané biologické kapalině, která byla přenesena do elektrochemické komůrky.

Obecné složení senzoru podle předkládaného vynálezu bude

nyní popsáno s odkazem na obr. 1 a 2. Obr. 1A, 1B a 2A, 2B ilustrují senzory 100 a 200, v příslušném pořadí, které mají pohárkový tvar, který je při pohledu shora kulatý, jak je vidět na obr. 1B a 2B. Nicméně, může být použit jakýkoliv vhodný tvar průřezu, jako jsou eliptické nebo oválné tvary nebo polygonální tvary, jako jsou čtverce nebo obdélníky.

Elektrochemické komůrky jsou definovány první nebo zevní elektrodou 102, 202, v příslušném pořadí, a druhou nebo vnitřní elektrodou 104, 204, v příslušném pořadí, které jsou navzájem koncentrické, což může být také označováno jako koaxiální. Zde účinkují vnější elektrody 102, 202 jako pracovní elektrody a vnitřní elektrody 104, 204 jako referenční elektrody. Příslušné elektrochemické komůrky dále obsahují izolační materiál 106, 206, v příslušném pořadí, koncentricky umístěný mezi příslušnými páry elektrod.

Zde má první nebo zevní elektroda 102, 202 v podstatě cylindrické uspořádání ve formě v podstatě cylindrické stěny mající proximální konec 114 a 214, v příslušném pořadí, a distální konec 116 a 216, v příslušném pořadí. Elektrody 102 a 202, v příslušném pořadí, mají výhodně tupé distální konce nebo povrchy pro kontakt s kůží 118 a 218, v příslušném pořadí, které slouží jako tlakový povrch nebo kroužek, když jsou umístěny na povrch kůže. Na proximálním konci 114 zevní elektrody 102 je zevní elektroda zahnutá směrem dovnitř v části 112, která alespoň částečně definuje proximální nebo horní konec, když je prostředek 100 operativně umístěn na kůži pacienta. Na druhé straně, cylindrická stěna zevní elektrody 202 definuje otevřené lumen sahající od proximálního konce 214 k distálnímu konci 216.

Druhé nebo vnitřní elektrody 104 a 204 mají každá distální konec 108 a 208, v příslušném pořadí, proximální konec 110 a

210, v příslušném pořadí, a jsou podlouhlého tvaru a jsou umístěny koaxiálně se stěnami první nebo vnější elektrody 102 a 202, v příslušném pořadí. Prostor mezi příslušnou vnitřní a zevní elektrodou definuje reakční komůrku nebo zónu 120, 220, do které je odebrán vzorek biologické kapaliny pro elektrochemické měření.

Distální konce 108, 208 vnitřních elektrod 104 a 204, v příslušném pořadí, mají ostrý konec ve formě kopíčka. Alternativně může být kopíčko samostatnou složkou připevněnou na distální konec vnitřní elektrody. V každém případě má kopíčko zešikmený nebo zkosený tvar, jak je uvedeno na obr. 1A a 2A, v příslušném pořadí, umožňující snadnější průnik do kůže při tlaku na přístroje 100 a 200.

Distální konce 108, 208 mohou mít délku přesahující délku distálních konců 116, 216 zevních elektrod 202 a 202, v příslušném pořadí. Nicméně, distální konce 108 a 208 mohou být o něco kratší nebo delší než distální konce 116, 216 zevních elektrod 102, 202, v příslušném pořadí, podle požadované hloubky penetrace druhé elektrody 104 a 204. Například, pokud je žádoucí penetrace do menší hloubky, například ne pod epidermis, tak jsou vnitřní elektrody 104, 204 o něco kratší než vnější elektrody 102, 202, v příslušném pořadí. Pokud je žádoucí penetrace do větší hloubky, například ne pod dermis, tak jsou vnitřní elektrody 104, 204 o něco delší než vnější elektrody 102, 202, v příslušném pořadí. Proximální konce 110 a 210 vnitřních elektrod 104 a 204, v příslušném pořadí, o něco málo přesahují proximálně distální konce 114 a 214 zevních elektrod 102 a 202, v příslušném pořadí, aby se dosáhlo vodivého spojení se zdrojem elektrické energie (není uveden).

Vnitřní elektrody 104, 204 jsou uspořádány tak, aby byly

mechanicky stabilní a dostatečně silné pro penetraci do stratum corneum bez lámání nebo ohýbání. Výhodně jsou vyrobeny z biologicky kompatibilního materiálu, takže nedráždí kůži a nezpůsobují nežádoucí reakci tkáně. Mezi vhodné kovové materiály patří nerezová ocel, titan, drahé kovy nebo jejich slitiny a podobně.

Mezi povrchy vnitřních a zevní elektrody je umístěn izolační materiál nebo izolátor 106 a 206, v příslušném pořadí, který elektricky izoluje vnitřní a zevní elektrodu od sebe navzájem, a který obaluje proximální konec sensorového přístroje. V sensorovém přístroji 100 z obr. 1 má izolační materiál 106 formu anulárního kroužku (ale může být také v jiné formě, podle uspořádání elektrod) umístěného zevně k proximálnímu konci 110 vnitřní elektrody 104 a dovnitř od bazální části 112 vnější elektrody 102. V sensorovém přístroji 200 z obr. 2 má izolační materiál 206 také formu anulárního kroužku (ale může být také v jiné formě, podle uspořádání elektrod) umístěného zevně k proximálnímu konci 210 vnitřní elektrody 204 a dovnitř od distálního konce 214 vnější elektrody 202.

Izolátor může být připraven nebo potažen jakýmkoliv izolačním materiálem, jako je keramika, sklo, oxid křemičitý, polymer nebo plast. Příklady keramických materiálů jsou oxid hlinitý, karbid křemíku a oxid zirkoničitý. Příklady polymerů jsou polyakryláty, epoxidy, polyestery, polyolefiny, polyuretan, polysiloxan, polykyanoakrylát a jejich kompozity.

Významným aspektem předkládaného vynálezu je eliminace nebo alespoň značná minimalizace bolesti a krvácení u pacienta během odběru vzorku. Proto musí být hloubka penetrace a průměry vnitřních elektrod 108, 208 v určitých rozmezích vhodných pro dosažení tohoto cíle. Samozřejmě, že se tyto

hodnoty budou lišit podle typu odebírané biologické kapaliny, například intersticiální kapaliny, krve nebo obojího) a podle síly kožních vrstev u testovaného pacienta.

Kůže se skládá ze tří odlišných vrstev, horní vrstvy označované jako epidermis, střední vrstvy označované jako dermis a dolní vrstvy označované jako podkoží. Epidermis je silná přibližně 60 až 120 μm (mikronů) a obsahuje čtyři různé vrstvy: 10 až 20 μm vnější vrstvu, označovanou jako stratum corneum, potom stratum granulosum, stratum malpighii a stratum germinativum. Stratum corneum obsahuje buňky vyplněné svazky zesíteného keratinu a keratohyalinu a tyto buňky jsou obklopené extracelulární hmotou tvořenou lipidy. Vnitřní tři vrstvy se souhrnně označují jako živá epidermis a mají celkovou tloušťku v rozmezí přibližně 50 až 100 μm . Živá epidermis je odpovědná za difuzi metabolitů z a do dermis. Epidermis neobsahuje krvinky ani nervová zakončení. Dermis je mnohem silnější než epidermis a má tloušťku v rozmezí od přibližně 2000 do 3000 μm . Dermální vrstva obvykle obsahuje husté lůžko tvořené pojivem, včetně kolagenových fibril, a intersticiální kapalinu lokalizovanou mezi vlákny. Pod dermální vrstvou je podkožní tkáň, která obsahuje krevní kapiláry a většinu nervových zakončení v kůži.

Proto mají vnitřní elektrody 108, 208 podle předkládaného vynálezu výhodně hloubku penetrace nepřesahující při maximálním průniku dermis, aby se minimalizovala bolest u pacienta, mohou však být delší, pokud je to nutné pro určité aplikace. Pro účinný a atraumatický průnik do kůže je délka vnitřní elektrody obvykle alespoň přibližně 3-krát větší než je průměr vnitřní elektrody, ale může být i větší. Minimální průměr vnitřní elektrody je přibližně 75 μm , a závislý na pevnosti materiálu, ze kterého je vnitřní elektroda vyrobena.

Proto mají vnitřní elektrody nebo kopíčka 104, 204 obvykle délku od přibližně 500 do 4000 μm , typicky mezi přibližně 600 a 3000 μm a nejčastěji mezi přibližně 1000 a 2000 μm ; nicméně, délka se liší pacient od pacienta podle tloušťky kůže vyšetřovaného pacienta. Ačkoliv mohou mít vnitřní elektrody/kopíčka délku delší než je hloubka cílové kožní vrstvy, mohou být vnitřní elektrody/kopíčka zavedeny do kůže do hloubky (označované jako hloubka penetrace), která je menší než je délka vnitřní elektrody/kopíčka. Tak mohou mít pro minimalizaci bolesti u pacienta vnitřní elektrody/kopíčka výhodně hloubku penetrace v rozmezí od přibližně 50 do 4000 μm , lépe od přibližně 100 do 3000 μm . Například, pro odběry vzorků, které vyžadují penetraci pouze do epidermis, je hloubka penetrace vnitřní elektrody/kopíčka obvykle mezi přibližně 50 a 120 μm . Pro odběry vzorků, které vyžadují penetraci do hloubky ne větší než je hloubka dermis, je hloubka penetrace vnitřní elektrody/kopíčka obvykle od přibližně 600 do 3000 μm . Zevní průměr vnitřní elektrody/kopíčka je mezi přibližně 75 a 800 μm , a obvykle nepřesahuje přibližně 1000 μm . V některých provedeních je zevní průměr obvykle přibližně 500 μm .

Vnitřní průměr zevních elektrod 102, 202 je obvykle v rozmezí od přibližně 1000 do 5000 μm , a obvykle je v rozmezí od přibližně 2000 do 4000 μm , a nejčastěji od přibližně 2500 do 3500 μm . Zevní elektrody mají tloušťku v rozmezí od přibližně 100 a 1000 Angstromů, obvykle v rozmezí od přibližně 150 a 300 Angstromů. Taková tenká vrstva může být vyrobena vakuovým nanášením nebo pokovováním elektrolýzou na povrch trubice mající požadovaný vnitřní průměr. Tloušťka stěny trubice je výhodně v rozmezí od přibližně 2000 do 4000 μm . Proto mají reakční zóny 120 a 220, v příslušném pořadí, objemy v rozmezí

od přibližně 0,1 do 2 μl , a obvykle ne větší než přibližně 1 μl . Sensorové přístroje 100, 200 mají takovou velikost a uspořádání, aby byla vzdálenost mezi elektrodami dostatečná pro vznik kapilárních sil působících na biologickou kapalinu, které působí na kapalinu v místě penetrace a přesunují jí proximálně senzorem.

Alespoň povrchy elektrod z obr. 1 a 2 směřující k reakčním zónám 120 a 220 sensorového přístroje 100 a 200, v příslušném pořadí, jsou vyrobeny z vysoce vodivého materiálu, jako je paladium, zlato, platina, stříbro, iridium, uhlík, oxid cíničitý obohacený indiem, nerezová ocel a podobně, nebo kombinací těchto materiálů. Nejčastěji je kovem zlato, platina nebo palladium. Ačkoliv může být celá elektroda vyrobena z kovu, může být každá elektroda vyrobena z inertního nosiče nebo substrátu, na jehož povrch je nanesena tenká vrstva kovu (například elektrolytickým pokovováním).

System redukčních činidel nebo materiálů 122 a 222 z obr. 1 a 2, v příslušném pořadí, může být použit v elektrochemické komůrce pro usnadnění analýzy daného analytu. Konkrétní redukční materiál je vybrán podle měřeného analytu. Činidlo může být přítomno na jedné nebo na obou elektrodách, výhodně alespoň na části povrchu elektrody směřujícího do reakční zóny. System redukčních činidel bude nyní popsán podrobněji.

V předkládaném vynálezu mohou být použity různé typy elektrochemických systémů a způsobů známých pro detekci a měření analytu, včetně systémů, které jsou ampermetrické (t.j. měří proud), coulometrické (t.j., měří elektrický náboj) nebo potenciometrické (t.j. měří napětí). Příklady takových elektrochemických měřicích systémů jsou dále popsány v U.S. Patentech č.: 4,224,125; 4,545,382; a 5,266,179; a WO 97/18465 a WO 99/49307; jejichž objevy jsou zde uvedeny jako odkazy.

Činidla

Pro vybrání a stanovení cílového analytu nebo složek vybraných pro analýzu ze složek v odebrané biologické kapalině se obvykle použije redukční činidlo v reakční zóně elektrochemické komůrky. Redukční činidlo je obvykle uloženo na alespoň jednom povrchu dvou elektrod, kde biologická kapalina přítomná v reakční zóně chemicky reaguje s činidlem. Činidlo je výhodně potaženo nebo deponováno na povrch pomocí potahování ponořením nebo potahování postříkem. Použité činidlo je vybráno podle cílového analytu. Interakce činidla a příslušné složky nebo analytu je použita při elektrochemickém měření pro stanovení koncentrací cílového analytu nebo složky v komůrce.

Mezi činidla přítomná v reakční oblasti obvykle patří alespoň jeden enzym a mediátor. V mnoha provedeních je enzymový prvek systému činidel enzym nebo více enzymů, které společně oxidují daný analyt. Jinými slovy, enzymová složka systému činidel je tvořena jedním enzymem oxidujícím analyt nebo souborem dvou nebo více enzymů, které společně oxidují daný analyt. Mezi tyto enzymy patří oxidasy, dehydrogenasy, lipasy, kinasy, diaforasy, chinoproteiny a podobně. Konkrétní typ enzymu přítomný v reakční oblasti závisí na konkrétním analytu, který má detekovat elektrochemický testovací proužek, a mezi příklady enzymů patří: glukosa-oxidasa, glukosa-dehydrogenasa, cholesterol-esterasa, cholesterol-oxidasa, lipoprotein-lipasa, glycerol-kinasa, glycerol-3-fosfat-oxidasa, laktat-oxidasa, laktat-dehydrogenasa, pyruvat-oxidasa, alkohol-oxidasa, bilirubin-oxidasa, urikasa a podobně. V mnoha výhodných provedeních, kde je analytem glukosa, je enzymovou složkou systému činidel enzym oxidující glukosu (např. glukosa-oxidasa nebo glukosa-dehydrogenasa).

Druhá složka systému činidel je mediátorová složka, která se skládá z jednoho nebo více mediátorových činidel. V oboru jsou známá různá mediátorová činidla a patří mezi ně: ferrokyanid, fenazinethosulfát, fenazinmethosulfát, fenylendiamin, 1-methoxy-fenazinmethosulfát, 2,6-dimethyl-1,4-benzochinon, 2,5-dichlor-1,4-benzochinon, deriváty ferrocénu, komplexy osmium-bipyridyl, rutheniové komplexy a podobně. V těch provedeních, kde je analytem glukosa a enzymem buď glukosa-oxidasa nebo glukosa-dehydrogenasa, je výhodným mediátorem ferrokyanid. Mezi další činidla, která mohou být přítomná v reakční zóně, patří pufovací činidla, (například citrakonát, citrát, fosfát), "Good" pufovy a podobně.

Činidlo je obvykle přítomno v suché formě. Množství různých složek může být různé a enzymová složka je obvykle přítomna v množství od přibližně 0,1 do 10% hmotnostních.

Senzorový systém

V senzorových systémech podle předkládaného vynálezu jsou referenční a pracovní elektrody elektrochemické komůrky v elektrické komunikaci s řídicím prvkem, který nastavuje vstupní referenční signál přenášený do elektrochemické komůrky, získává výstupní signál z elektrochemické komůrky a potom stanovuje koncentraci analytu ve vzorku z výstupního signálu. Jinými slovy, řídicí prvek umožňuje aplikaci elektrického proudu mezi dvěma elektrodami, měří změnu proudu v čase a stanovuje vztah mezi pozorovanou změnou proudu a koncentrací analytu v elektrochemické komůrce. Potom se odvodí koncentrace analytu v krvi pacienta a její numerická hodnota se potom výhodně zobrazí na displeji.

Výhodně jsou řídicí a zobrazovací jednotka integrálně

umístěny v příruční řídicí jednotce, jako je jednotka zobrazená na obr. 3. Řídicí jednotka také výhodně poskytuje prostředek pro zajištění nebo připevnění jednoho nebo více senzorů v pozici a uspořádání vhodném pro odběr vzorku a ruční měření.

Na obr. 3 je schématicky znázorněn senzorový systém 50 podle předkládaného vynálezu. Senzorový systém 50 obsahuje příruční řídicí jednotku 52 a senzor 100 nebo 200 popsany výše operativně připevněný na distální konec 54 řídicí jednotky 52. Řídicí jednotka 52 má kryt 56, výhodně vyrobený z lékařského plastu, který je určen pro uložení zařízení (není uvedeno) pro řízení senzorového přístroje 10, t.j., pro generování a přenos vstupního referenčního signálu do elektrochemické komůrky senzoru 10 a získávání výstupních signálů z komůrky. Software v řídicí jednotce 52 automaticky vypočítává koncentrace cílového analytu v biologickém vzorku po získání výstupního signálu. Koncentrace (a další požadované informace) se potom přenášejí na externí display nebo obrazovku 58, která ukazuje informaci uživateli. Řídicí tlačítka 60 umožňují uživateli vkládat informace, jako je typ analytu, který se má měřit, do řídicí jednotky.

Senzorový prostředek 10 je elektricky a fyzikálně napojen na řídicí jednotku 52. Elektrická komunikace mezi těmito dvěma jednotkami je provedena pomocí vodivých kontaktů (nejsou uvedeny) na přístroji 10 a odpovídajících vodičů (nejsou uvedeny) v řídicí jednotce 52. Výhodně jsou prostředek 10 a řídicí jednotka 52 fyzikálně spojeny mechanismem s rychlým spojováním a rozpojováním (jako jsou mechanismy známé v oboru) tak, že senzor může být rychle odpojen a vyměněn. Řídicí jednotka 52 je výhodně použitelná s jakýmkoliv senzory podle předkládaného vynálezu. Tyto vlastnosti umožňují odběr více vzorků a účinné a rychlé

měření.

V předkládaném vynálezu může být použito jakéhokoliv množství senzorů ve formě sestavy. Sestava může být vyrobena na nosiči, jako je nosič, který může být elektricky a fyzicky napojen na řídicí jednotku 52. Počet použitých senzorů závisí na různých faktorech, včetně typu detekovaného činidla, lokality těla, kam je senzor aplikován, místě odběru vzorku, objemu kapaliny a podobně. Sestava senzorů může být tvořena vnitřními elektrodami/kopíčky různých tvarů, délek, šířek a tvarů konců.

Způsoby použití

Vynález také poskytuje způsoby pro použití prostředků podle předkládaného vynálezu a senzorové systémy pro stanovení koncentrací analytu ve fyziologickém vzorku. Různé analyty mohou být detekovány za použití senzorových systémů podle předkládaného vynálezu, a mezi reprezentativní analyty patří glukosa, cholesterol, laktát, alkohol a podobně.

Při provádění způsobů podle předkládaného vynálezu (podle obr.) je prvním krokem poskytnutí senzoru 10 podle předkládaného vynálezu. Výhodně je senzor 10 určen (t.j. obsahuje vhodné činidlo) pro cílový analyt. Senzor 10 je operativně napojen a propojen s řídicí jednotkou 52, která může být držena v ruce a ovládána uživatelem. Řídicí jednotka 52 je naprogramována pro testování cílového analytu.

Uživatel umístí senzor 10 na vybranou oblast kůže pacienta tak, že distální konec vnější elektrody 102 z obr. 1 a 202 z obr. 2 je v kontaktu s povrchem kůže. Při mírném tlaku vnitřní elektroda nebo kopíčko penetruje do kůže. Hloubka, do které je vnitřní elektroda zavedena, závisí na rozdílu délky

elektrod a na vnější elektrodě nebo jiném prostředku asociovaném se senzorem 10, který omezují hloubku průniku do kůže. Přesněji, podle relativních délek vnitřní elektrody a zevní elektrody senzoru 10 se kůže pod senzorem vyboulí do reakční zóny, což způsobí průnik vnitřní elektrody do kůže za minimálního aplikovaného tlaku. Distální konec zevní elektrody účinkuje tedy jako tlakový "kroužek" nebo povrch.

Po zavedení do kůže pacienta určité množství (t.j. vzorek) biologické kapaliny pronikne z místa penetrace a nasaje se do reakční komůrky působením kapilárních sil. Jakmile se dostane do reakční zóny, tak cílový analyt chemicky reaguje s daným činidlem za zisku elektroaktivních produktů, které mohou být měřeny buď přímo, nebo prostřednictvím účinku mediátorů. Vzniklé produkty jsou potom buď oxidovány, nebo redukovány na povrchu pracovní elektrody, za zisku proudového signálu. Proudový signál je úměrný koncentraci cílového analytu v biologické kapalině.

Elektrický vstupní signál, jako je konstantní napětí, je dodáván řídicí jednotkou 52 do referenční elektrody a do pracovní elektrody. Výstupní proud generovaný vzniklými produkty se potom vede do řídicí jednotky 52 z pracovní elektrody. Software v řídicí jednotce 52 potom automaticky určí rozdíl mezi výstupním a referenčním signálem, z této hodnoty odvodí koncentraci analytu ve vzorku a potom určí odpovídající koncentraci daného analytu v krvi pacienta. Jakákoliv nebo všechny tyto hodnoty mohou být zobrazeny na display nebo obrazovce 58.

Přístroj, jako je řídicí jednotka 52, který automaticky vypočítává koncentraci vybraného analytu v biologickém vzorku a/nebo u pacienta, takže uživatel pouze zavádí nástroj pro průnik do kůže podle předkládaného vynálezu do kůže

pacienta a odečítá výslednou koncentraci analytu z obrazovky přístroje, je dále popsán v U.S. Patentu č. 6,193,873 nazvaném "Sample Detection to Initiate Timing of an Electrochemical Assay," jehož objevy jsou zde uvedeny jako odkazy.

Kity

Vynález také poskytuje kity pro provádění způsobů podle předkládaného vynálezu. Kity podle předkládaného vynálezu obsahují alespoň jeden senzor podle předkládaného vynálezu. Kity mohou také obsahovat opakovaně nebo jednorázově použitelnou řídicí jednotku, která může být použita s opakovaně nebo jednorázově použitelnými senzory z kitu nebo jiných kitů podle předkládaného vynálezu. Tyto kity mohou obsahovat sestavu senzorů obsahujících prvky pro průnik kůží stejné nebo různé délky. Některé kity mohou obsahovat různé senzory, kde každý senzor obsahuje stejná nebo různá činidla. Jedna sestava senzorů může také obsahovat více než jedno činidlo, a v takových sestavách je přítomen jeden nebo více senzorů s prvním činidlem pro testování prvního cílového analytu a jeden nebo více dalších senzorů s jinými činidly pro testování jiných cílových analytů. Nakonec kity výhodně obsahují návod pro použití senzorů pro určení koncentrace analytu ve fyziologickém vzorku. Tyto instrukce mohou být přítomny na obalu, příbalovém letáku nebo na zásobníku v kitu a podobně.

Z výše uvedeného popisu je jasné, že předměty vynálezu lze snadno použít pro testování analytu s minimální nebo žádnou bolestí a krvácením u pacienta. Proto je předkládaný vynález významným vylepšením oboru.

Předkládaný vynález byl popsán na svých nejpraktičtějších a výhodných provedeních. Nicméně, existují modifikace

předkládaného vynálezu, které spadají do rozsahu připojených patentových nároků.

Ačkoliv je předkládaný vynález použitelný pro různé aplikace v oblasti odběru různých biologických kapalin a detekce různých složek biologických kapalin, je určen zejména pro detekci analytů v intersticiální kapalině a hlavně pro detekci glukosy v intersticiální kapalině. Proto jsou popsány specifické prostředky a způsoby a aplikace, biologické kapaliny a složky uvedené výše pouze ilustrativní a ne restriktivní. Modifikace spadají do rozsahu připojených patentových nároků.

Seznam vztahových značek:

- 10 - přístroj
- 50 - systém
- 52 - řídicí jednotka
- 54 - distální část řídicí jednotky
- 56 - kryt
- 58 - obrazovka
- 60 - řídicí tlačítka
- 100 - senzor
- 102 - vnější elektroda
- 104 - vnitřní elektroda
- 106 - izolační materiál
- 108 - distální konec vnitřní elektrody
- 110 - proximální konec vnitřní elektrody
- 112 - bazální část vnější elektrody
- 114 - proximální konec vnější elektrody
- 116 - distální konec vnější elektrody
- 118 - povrch pro kontakt s kůží
- 120 - reakční zóna
- 122 - redukční činidla
- 200 - senzor
- 202 - vnější elektroda
- 204 - vnitřní elektroda
- 206 - izolační materiál
- 208 - distální konec vnitřní elektrody
- 210 - proximální konec vnitřní elektrody
- 212 - bazální část vnější elektrody
- 214 - proximální konec vnější elektrody
- 216 - distální konec vnější elektrody
- 218 - povrch pro kontakt s kůží
- 220 - reakční zóna
- 222 - redukční činidla

21.10.02

P a t e n t o v é n á r o k y

1. Elektrochemická komůrka pro použití při odběru biologické kapaliny a měření analytu v biologické kapalině
v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje:

(a) první elektrodu; a

(b) druhou elektrodu umístěnou koncentricky s a v určité vzdálenosti od první elektrody, která má distální konec uzpůsobený pro propíchnutí povrchu kůže.

2. Elektrochemická komůrka podle nároku 1

v y z n a č u j í c í s e t í m, že první elektroda má kontinuální stěnu mající otevřený distální konec a distální hranu.

3. Elektrochemická komůrka podle nároku 2

v y z n a č u j í c í s e t í m, že kontinuální stěna má cylindrické uspořádání a distální hrana tvoří povrch pro kontakt s kůží.

4. Elektrochemická komůrka podle nároku 1

v y z n a č u j í c í s e t í m, že druhá elektroda má podlouhlý tvar, kde délka elektrody je koaxiálně s první elektrodou.

5. Elektrochemická komůrka podle nároku 1

v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje izolátor umístěný v alespoň části prostoru mezi první a druhou elektrodou.

6. Elektrochemická komůrka podle nároku 2

v y z n a č u j í c í s e t í m, že prostor mezi elektrodami má dostatečnou šířku pro to, aby na kapalinu přítomnou na otevřeném distálním konci první elektrody působily kapilární

síly.

7. Přístroj pro odběr biologické kapaliny a měření cílové složky v biologické kapalině v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje.

vnitřní elektrodu mající proximální konec, distální konec a určitou délku;

zevní elektrodu mající cylindrickou konfiguraci obsahující proximální konec, otevřený distální konec a lumen koaxiálně probíhající s vnitřní elektrodou;

izolační materiál koaxiálně uložený mezi částmi proximálních konců vnitřní a zevní elektrody;

prvek pro penetraci do kůže vyčnívající z distálního konce vnitřní elektrody.

8. Systém pro odběr složek biologické kapaliny z kůže pacienta a měření cílových složek v biologické kapalině v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje:

(a) elektrochemickou komůrku obsahující první elektrodu a druhou elektrodu od sebe v určité vzdálenosti, kde první elektroda je umístěna koncentricky vzhledem k druhé elektrodě a druhá elektroda obsahuje distální konec určený pro průnik povrchem kůže;

(b) řídicí jednotku elektricky spojenou s elektrochemickou komůrkou, která obsahuje:

(1) zařízení pro odeslání elektrického referenčního signálu do první elektrody a pro získání elektrického výstupního signálu z druhé elektrody, a

(2) software, který automaticky vypočítává koncentraci cílové složky v biologické kapalině po získání elektrického výstupního signálu.

9. Systém podle nároku 8 v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje sestavu elektrochemických komůrek.

10. Způsob pro testování biologické kapaliny v kůži pacienta a pro stanovení koncentrace cílové složky v biologické kapalině v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje kroky:

poskytnutí elektrochemické komůrky obsahující koncentricky uspořádané vnitřní a vnější elektrody, kde vnitřní elektroda obsahuje prvek pro penetraci do kůže;

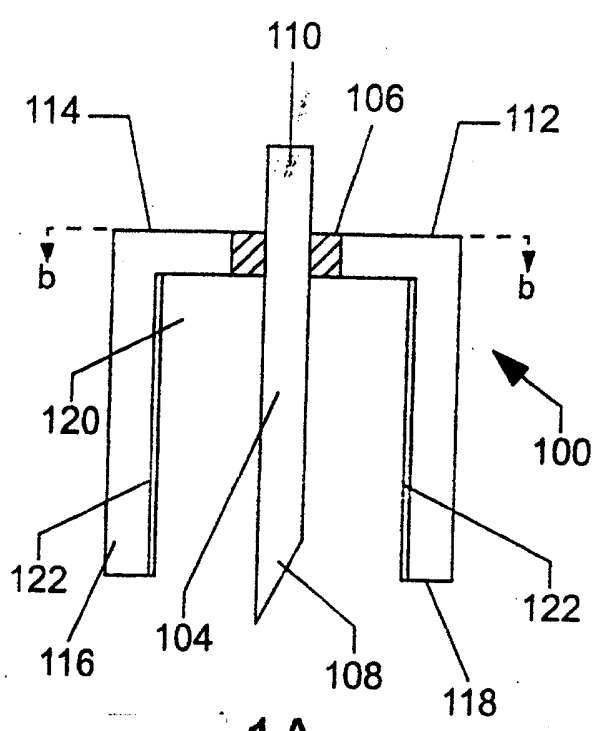
zavedení prvku pro penetraci do kůže do kůže do dané hloubky, ve které je přítomná biologická kapalina;

přenesení vzorku biologické kapaliny do elektrochemické komůrky;

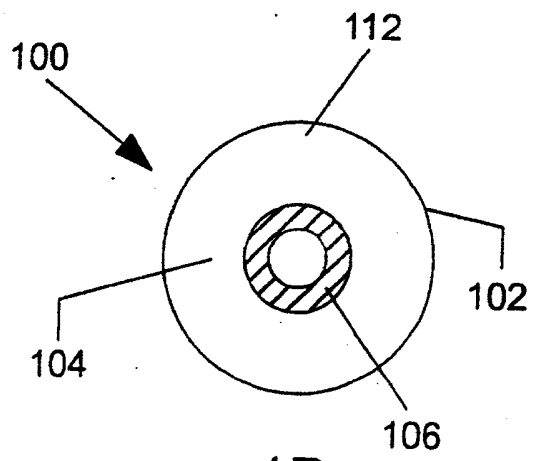
odeslání prvního elektrického signálu do elektrochemické komůrky; a

získání druhého elektrického signálu generovaného v elektrochemické komůrce, kde druhý elektrický signál reprezentuje koncentraci složky v biologické kapalině.

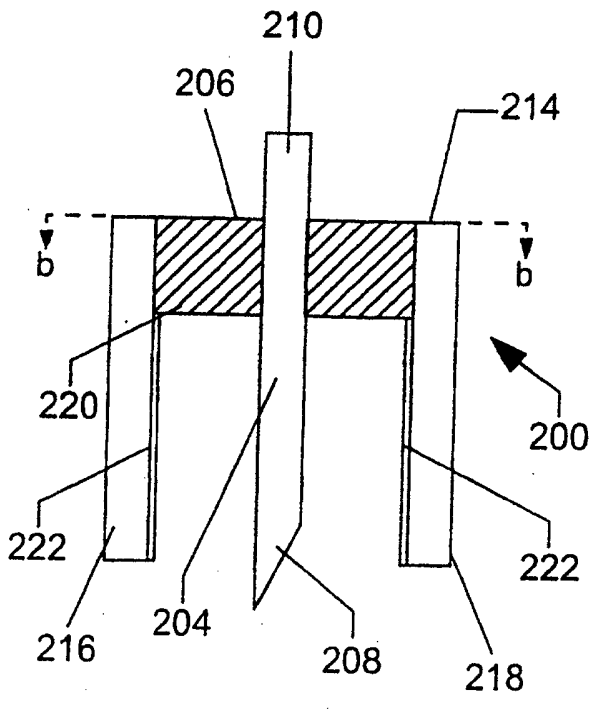
21.10.02



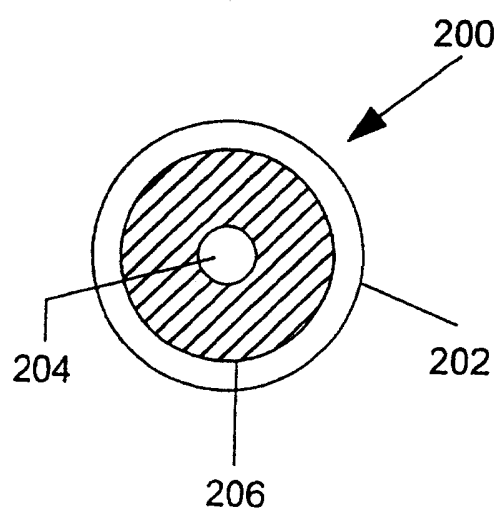
Obr. 1A



Obr. 1B



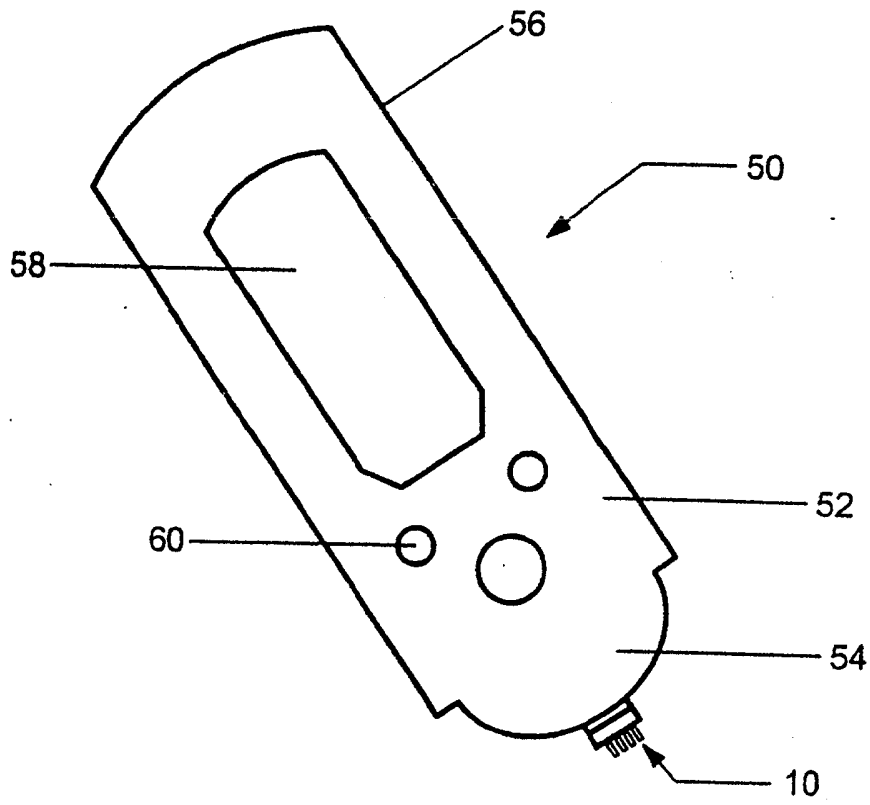
Obr. 2A



Obr. 2B

21.10.00

2/2



Obr. 3