

(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2004-526497
(P2004-526497A)

(43) 公表日 平成16年9月2日(2004.9.2)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 B 5/145	A 6 1 B 5/14 3 1 0	2 G 0 5 9
G 0 1 N 21/01	G 0 1 N 21/01 B	4 C 0 3 8
G 0 1 N 21/41	G 0 1 N 21/41 Z	

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 100 頁)

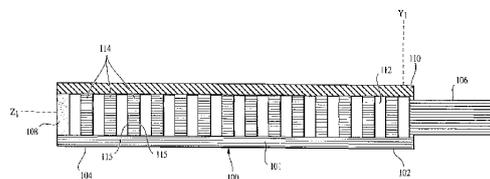
(21) 出願番号	特願2002-572876 (P2002-572876)	(71) 出願人	501205108 エフ ホフマンーラ ロッシュ アクチュ ン ゲゼルシャフト
(86) (22) 出願日	平成14年3月18日 (2002.3.18)		スイス連邦、ツェーハー 4 0 7 0 パー ゼル、グレンツアッハーシュトラーセ 1 2 4
(85) 翻訳文提出日	平成15年9月12日 (2003.9.12)	(74) 代理人	100065226 弁理士 朝日奈 宗太
(86) 国際出願番号	PCT/EP2002/002960	(74) 代理人	100098257 弁理士 佐木 啓二
(87) 国際公開番号	W02002/074161	(74) 代理人	100117112 弁理士 秋山 文男
(87) 国際公開日	平成14年9月26日 (2002.9.26)	(74) 代理人	100117123 弁理士 田中 弘
(31) 優先権主張番号	09/810, 635		
(32) 優先日	平成13年3月16日 (2001.3.16)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 皮下検体センサ

(57) 【要約】

生物学的マトリクス中の検体の濃度を測定するための組み立て体および方法。当該組み立て体は移植可能な光感知素子を含み、該光感知素子は、本体と膜とを備え、該膜は本体に、該膜と本体が空洞部を画定するように設けられる。該膜は検体を透過することができるが、生物学的マトリクス中の背景種を透過することができない。屈折要素は前記空洞内に設けられる。光源は、第1の強度の光を該屈折要素に伝達し、光検知器は、前記空洞部から反射した第2の強度の光を受け取る。当該検知器に光学的に結合された制御装置は第1の強度と第2の強度とを比較し、当該強度と検体濃度とを関連づける。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

生物学的マトリクス中の検体の濃度を測定するための組み立て体であって、
本体（100、200、300、400、500、600、700）と、該本体に設けられた膜（110、210、310、410、510、610、710）と、屈折要素（114、214、314、414、514、614、714）とを備え、該膜と本体が前記検体を受け取るための空洞部（112、212、312、412、512、612、712）を画定し、該膜が生物学的マトリクス中の検体を実質的に透過することができ、背景種を実質的に透過することができず、該屈折要素が該空洞部内に設けられた移植可能な光感知素子、

10

前記空洞部から第1の強度の光を供給するための光源、

前記空洞部から第2の強度の光を受け取るための検知器、および

前記空洞部に光学的に結合された信号処理および計算素子であって、前記第1の強度と第2の強度とを比較し、当該強度を検体濃度と関連づけるための信号処理および計算素子。

【請求項 2】

前記本体は近位端（102、202、302、402、502、602、702）と遠位端（104、204、304、404、504、604、704）を有するとともに、前記屈折要素が前記本体の縦軸に対する横に連続的に配列された複数のプレートからなる請求項1記載の組み立て体。

20

【請求項 3】

前記屈折要素がプレート、粒子、玉および粉体のうち、少なくとも1つからなる請求項1記載の組み立て体。

【請求項 4】

前記屈折要素が多孔質繊維、多孔質ロッド、巻き込まれたリボンおよび巻き込まれた繊維のうち、少なくとも1つからなる請求項1記載の組み立て体。

【請求項 5】

前記屈折要素が前記検体の屈折率の±9%以内の屈折率を有する請求項1記載の組み立て体。

【請求項 6】

前記屈折要素の屈折率が前記検体の屈折率の±5%以内である請求項5記載の組み立て体。

30

【請求項 7】

前記屈折要素が1.26と1.50とのあいだの屈折率を有する請求項1記載の組み立て体。

【請求項 8】

前記屈折率が1.31と1.45とのあいだである請求項7記載の組み立て体。

【請求項 9】

前記屈折要素が成形可能なプラスチックからなる請求項1記載の組み立て体。

【請求項 10】

前記成形可能なプラスチックが、ポリウンデカフルオロヘキシルアクリレート、ポリデカメチレンカーボネート、ポリエチレンサクシネート、ポリエチレンオキシド、ポリトリフルオロエチレン、ポリヘキサフルオロプロピレン、ポリメチルメタクリレート、ポリエチレン、ポリオキシジエチルシリレンまたはポリビニルフルオリドである請求項9記載の組み立て体。

40

【請求項 11】

前記成形可能なプラスチックがポリメチルメタクリレートまたはポリエチレンである請求項10記載の組み立て体。

【請求項 12】

前記膜が陽イオン交換層と陰イオン交換層を有する両極性膜からなる請求項1記載の組み立て体。

50

【請求項 13】

前記陽イオン交換層と陰イオン交換層は接合されており、該陽イオン交換層が架橋ポリスチレンスルフォネートからなるとともに、該陰イオン交換層が架橋ポリビニルベンジルトリメチルアンモニウムクロライドからなる請求項 12 記載の組み立て体。

【請求項 14】

さらに前記膜が、前記陽イオン交換層および陰イオン交換層のうちの 1 つに接合されるか、または前記本体に接合される第 3 の膜層からなり、該第 3 の膜層が巨大溶質を排除できる請求項 12 記載の組み立て体。

【請求項 15】

前記第 3 の膜層が再生セルロースまたはポリアミド膜である請求項 14 記載の組み立て体 10。

【請求項 16】

前記第 3 の膜層が前記両極性膜にラミネートされている請求項 14 記載の組み立て体。

【請求項 17】

前記両極性膜と第 3 の膜層のいずれかが前記本体の角において本体に単独に取り付けられている請求項 14 記載の組み立て体。

【請求項 18】

前記第 3 の膜層が成形工程で前記両極性膜に形成されている請求項 14 記載の組み立て体 。

【請求項 19】

前記本体が近位端と遠位端を含んでおり、該本体の遠位端が光吸収材（108、208、308、408、508、608、708）からなる請求項 1 記載の組み立て体。 20

【請求項 20】

前記本体が近位端と遠位端を含んでおり、該本体の遠位端が透明材からなる請求項 1 記載の組み立て体。

【請求項 21】

前記本体が成形可能なプラスチックからなる請求項 1 記載の組み立て体。

【請求項 22】

前記本体が U 形状または V 形状した断面を有する請求項 21 記載の組み立て体。

【請求項 23】

前記第 1 の強度と第 2 の強度の比率が電気信号に変換可能である請求項 1 記載の組み立て体。 30

【請求項 24】

さらに前記電気信号のための読み出し装置を備える請求項 23 記載の組み立て体。

【請求項 25】

前記読み出し装置がアナログ、デジタルまたは音響読み出しを備える請求項 24 記載の組み立て体。

【請求項 26】

前記ソースが前記第 1 の強度の光を前記屈折要素に送信するための送信器からなる請求項 1 記載の組み立て体。 40

【請求項 27】

前記送信された光は半導体光源によって送信される請求項 26 記載の組み立て体。

【請求項 28】

前記半導体光源が発光ダイオードである請求項 27 記載の組み立て体。

【請求項 29】

前記送信された光が 400 nm と 1300 nm とのあいだの波長を有する請求項 1 記載の組み立て体。

【請求項 30】

前記検出器が光ダイオードからなる請求項 1 記載の組み立て体。

【請求項 31】

前記プレートが10 μm以下で連続的に隔てられている請求項2記載の組み立て体。

【請求項32】

前記送信された光および受信された光が1または2以上の光ファイバーにより伝達される請求項26記載の組み立て体。

【請求項33】

生物学的マトリクス中の検体の濃度を測定するのに適した移植可能な光感知素子であって、

本体(100、200、300、400、500、600、700)と、前記本体および膜が検体を受け取るための空洞部(112、212、312、412、512、612、712)を画定するように、該本体に設けられた膜であって、前記検体を実質的に透過することができ、前記生物学的マトリクス中の背景種を透過することができない膜と、前記検体の屈折率とは異なる屈折率を有する屈折要素(114、214、314、414、514、614、714)とを備えてなる光感知素子。

10

【請求項34】

前記本体が2つの平行で細長い部材からなるとともに、前記屈折要素が2つの面を有する複数のプレートからなり、該プレートが前記細長い部材間に連続して配列され、一般的に該細長い部材と直角に向き合わせられている請求項33記載の光感知素子。

【請求項35】

前記プレートが単一本体構造の前記細長い部材と一体化されている請求項34記載の光感知素子。

20

【請求項36】

前記膜が第1の膜からなり、さらに前記光感知素子が該第1の膜から遠く離れ前記本体に取り付けられる第2の膜からなる請求項33記載の光感知素子。

【請求項37】

前記屈折要素がプレート、粒子、玉および粉体のうち、少なくとも1つからなる請求項33記載の光感知素子。

【請求項38】

前記屈折要素が多孔質繊維、多孔質ロッド、巻き込まれたリボンおよび巻き込まれた繊維のうち、少なくとも1つからなる請求項33記載の光感知素子。

【請求項39】

前記屈折要素が前記検体の屈折率の±9%以内の屈折率を有する請求項33記載の光感知素子。

30

【請求項40】

前記屈折要素の屈折率が前記検体の屈折率の±5%以内である請求項39記載の光感知素子。

【請求項41】

前記屈折要素が1.31と1.45とのあいだの屈折率を有する請求項33記載の光感知素子。

【請求項42】

前記屈折要素が成形可能なプラスチックからなる請求項33記載の光感知素子。

40

【請求項43】

前記成形可能なプラスチックが、ポリウンデカフルオロヘキシルアクリレート、ポリデカメチレンカーボネート、ポリエチレンサクシネート、ポリエチレンオキシド、ポリトリフルオロエチレン、ポリヘキサフルオロプロピレン、ポリメチルメタクリレート、ポリエチレン、ポリオキシジエチルシリレンまたはポリビニルフルオライドである請求項42記載の光感知素子。

【請求項44】

前記成形可能なプラスチックがポリメチルメタクリレートまたはポリエチレンである請求項42記載の光感知素子。

【請求項45】

50

前記膜が陽イオン交換層と陰イオン交換層を有する両極性膜からなる請求項 3 3 記載の光感知素子。

【請求項 4 6】

前記陽イオン交換層と陰イオン交換層は接合されており、該陽イオン交換層が架橋ポリスチレンスルフォネートからなるとともに、該陰イオン交換層が架橋ポリビニルベンジルトリメチルアンモニウムクロライドからなる請求項 4 5 記載の光感知素子。

【請求項 4 7】

さらに前記膜が、前記陽イオン交換層および陰イオン交換層のうちの 1 つに接合される第 3 の膜層からなり、該第 3 の膜層が巨大溶質を排除できる請求項 4 6 記載の光感知素子。

【請求項 4 8】

前記第 3 の膜層が再生セルロースまたはポリアミド膜である請求項 4 7 記載の光感知素子。

10

【請求項 4 9】

前記本体が近位端と遠位端を含んでおり、該本体の遠位端が光吸収材からなる請求項 3 3 記載の光感知素子。

【請求項 5 0】

前記本体が近位端と遠位端を含んでおり、該本体の遠位端が透明材からなる請求項 3 3 記載の光感知素子。

【請求項 5 1】

前記本体が成形可能なプラスチックからなる請求項 3 3 記載の光感知素子。

20

【請求項 5 2】

前記本体が U 形状または V 形状した断面を有する請求項 5 1 記載の光感知素子。

【請求項 5 3】

生物学的マトリクス中の検体の濃度を測定するための組み立て体であって、本体 (1 0 0、2 0 0、3 0 0、4 0 0、5 0 0、6 0 0、7 0 0) と、該本体に設けられた第 1 の半透膜 (1 1 0、2 1 0、3 1 0、4 1 0、5 1 0、6 1 0) であって、生物学的マトリクス中の検体を透過することができ、生物学的マトリクス中の背景種を透過することができず、該第 1 の半透膜および本体が第 1 の空洞部 (1 1 2、2 1 2、3 1 2、4 1 2、5 1 2、6 1 2、7 1 2) を画定するために並べられた第 1 の半透膜と、前記第 1 の空洞部内に設けられた第 1 の屈折要素と、前記第 1 の膜から離間した本体に設けられた第 2 の膜 (2 0 9、6 2 0、7 2 0) であって、該第 2 の膜と本体が第 2 の空洞部 (6 2 2、7 2 2) を画定するために並べられた第 2 の膜と、前記第 2 の空洞部内に設けられた第 2 の屈折要素 (6 2 4、7 2 4) とを備えてなる組み立て体。

30

【請求項 5 4】

前記検体が第 1 の検体からなり、前記第 1 の半透膜が該第 1 の検体を透過することができ、第 2 の検体を透過することができず、かつ前記第 2 の膜が該第 2 の検体を透過することができる請求項 5 3 記載の組み立て体。

【請求項 5 5】

前記第 2 の膜が前記第 1 の検体を透過することができない請求項 5 4 記載の組み立て体。

【請求項 5 6】

前記第 2 の膜は前記検体に対して透過することができない請求項 5 5 記載の組み立て体。

40

【請求項 5 7】

前記ソースが第 1 および第 2 のキャビティのいずれかに光を送信するための光送信器からなる請求項 5 3 記載の組み立て体。

【請求項 5 8】

前記送信された光が 4 0 0 n m と 1 3 0 0 n m とのあいだの波長を有する請求項 5 7 記載の組み立て体。

【請求項 5 9】

前記検出器が第 1 および第 2 の溝からなり、該第 1 の溝が前記第 1 の屈折要素から反射された光を受け入れるとともに、前記第 2 の溝が前記第 2 の屈折要素から反射された光を受

50

け入れる請求項 5 3 記載の組み立て体。

【請求項 6 0】

前記受け入れられた光が信号処理および計算エレメントにより電気信号に変換される請求項 5 3 記載の組み立て体。

【請求項 6 1】

前記組み立て体は、さらに前記電気信号の表示のために読み出し装置を備えている請求項 6 0 記載の組み立て体。

【請求項 6 2】

前記読み出し装置はアナログ、デジタルまたは音響読み出しを備えている請求項 6 1 記載の組み立て体。

10

【請求項 6 3】

前記本体が

[外 1]

“  ”

形状した断面を有する請求項 5 3 記載の組み立て体。

【請求項 6 4】

前記本体が

[外 2]

“  ”

20

形状した断面を有する請求項 5 3 記載の組み立て体。

【請求項 6 5】

生物学的マトリクス中の検体の濃度を測定するための移植可能な光感知素子であって、本体（100、200、300、400、500、600、700）と、該本体に設けられた第1の半透膜（110、210、310、410、510、610、710）であって、生物学的マトリクス中の検体を透過することができ、背景種を透過することができず、該第1の半透膜と本体とが第1の空洞部（112、212、312、412、512、612、712）を画定するように並んでいる第1の半透膜と、前記第1の空洞部内に設けられた第1の屈折要素（114、214、314、414、514、614、714）と、前記第1の膜から離間した本体に設けられた第2の膜（209、620、720）であって、該第2の膜と本体が前記第1の空洞部から離間した第2の空洞部（622、722）を画定するように並んでいる第2の膜と、前記第2の空洞部内に設けられた第2の屈折要素（624、724）とを備えてなる光感知素子。

30

【請求項 6 6】

前記検体が第1の検体からなり、前記第1の半透膜が該第1の検体を透過することができ、第2の検体を透過することができず、かつ前記第2の膜が該第2の検体を透過することができる請求項 6 5 記載の光感知素子。

【請求項 6 7】

前記第2の膜が前記第1の検体を透過することができない請求項 6 6 記載の光感知素子。

40

【請求項 6 8】

前記第2の膜が前記検体を透過することができない請求項 6 5 記載の光感知素子。

【請求項 6 9】

前記本体が

[外 3]

“  ”

形状した断面を有する請求項 6 5 記載の光感知素子。

【請求項 7 0】

前記本体が

50

[外 4]

“ H ”

形状した断面を有する請求項 6 5 記載の光感知素子。

【請求項 7 1】

生物学的マトリクス中の検体の濃度を測定するための方法であって、
前記生物学的マトリクス中に光感知素子を移植する工程であって、該光感知素子が、本体
(1 0 0、2 0 0、3 0 0、4 0 0、5 0 0、6 0 0、7 0 0) と、該本体に設けられた
半透膜 (1 1 0、2 1 0、3 1 0、4 1 0、5 1 0、6 1 0、7 1 0) であって、前記検
体を透過することができるが、前記マトリクス中の背景種を透過することができず、該半
透膜と本体が空洞部 (1 1 2、2 1 2、3 1 2、4 1 2、5 1 2、6 1 2、7 1 2) を画
定している半透膜と、該空洞部内に設けられた屈折要素 (1 1 4、2 1 4、3 1 4、4 1
4、5 1 4、6 1 4、7 1 4) とを備えた、前記生物学的マトリクス中に光感知素子を移
植する工程、
発光源からの一次光を前記光感知素子の本体に導入し、該一次光を前記屈折要素に向ける
工程と、
前記光感知素子から反射された二次光を集光し、該二次光を光検知装置に伝達する工程と
、
前記二次光の強度を測定し、該二次光の測定された強度を前記一次光の強度と比較するこ
とによって前記生物学的マトリクス中の検体の濃度を評価する工程
とを含む方法。

【請求項 7 2】

前記評価が評価アルゴリズムと較正によって行なわれる請求項 7 1 記載の方法。

【請求項 7 3】

前記検体がグルコースからなり、かつ前記二次光が、グルコースが該二次光の吸収に最小
限の影響を及ぼすスペクトル領域内の波長を有する請求項 7 1 記載の方法。

【請求項 7 4】

生物学的マトリクス中の検体の濃度を測定するための方法であって、
前記生物学的マトリクス内に光感知素子を移植する工程であって、該光感知素子が、本体
(1 0 0、2 0 0、3 0 0、4 0 0、5 0 0、6 0 0、7 0 0) と、該本体に設けられた
第 1 の膜 (1 1 0、2 1 0、3 1 0、4 1 0、5 1 0、6 1 0、7 1 0) と、該第 1 の膜
から離間した該本体に設けられた第 2 の膜 (2 0 9、6 2 0、7 2 0) であって、当該第
1 および第 2 の膜の少なくとも 1 つが前記検体を透過することができるが、前記生物学的
マトリクス中の背景種を透過することができず、当該第 1 および第 2 の膜と本体が空洞部
(1 1 2、2 1 2、3 1 2、4 1 2、5 1 2、6 1 2、7 1 2) を画定する第 2 の膜と、
該空洞部内に設けられた屈折要素 (1 1 4、2 1 4、3 1 4、4 1 4、5 1 4、6 1 4、
7 1 4) とを備えた、前記生物学的マトリクス内に光感知素子を移植する工程と、
発光源から一次光を前記空洞部内の屈折要素に向けて伝達する工程と、
屈折要素から反射した二次光を集光し、該二次光を光検知装置に伝達する工程と、
前記光検知装置によって前記二次光の強度を測定する工程と、
評価アルゴリズムおよび較正により前記二次光の測定された強度から前記生物学的マトリ
クス中の検体濃度を引き出す工程
とを含む方法。

【請求項 7 5】

前記検体がグルコースであり、かつ前記二次光が、グルコースが該二次光の吸収に最小限
の影響を及ぼすスペクトル領域内の波長を有する請求項 7 4 記載の方法。

【請求項 7 6】

生物学的マトリクス中の検体の濃度を測定する方法であって、
前記生物学的マトリクス内に光感知素子を移植する工程であって、該光感知素子が、本体
(1 0 0、2 0 0、3 0 0、4 0 0、5 0 0、6 0 0、7 0 0) と、該本体に設けられた

第1の半透膜(110、210、310、410、510、610、710)であって、該第1の半透膜は検体を透過することができるが、前記生物学的マトリクス中の背景種を透過することができず、該本体および第1の膜が第1の空洞部(112、212、312、412、512、612、712)を画定する第1の半透膜と、該第1の半透膜から離間した該本体に設けられた第2の半透膜と、前記第1の空洞部に設けられた第1の屈折要素(114、214、314、414、514、614、714)であって、当該本体と第2の膜が前記第1の空洞部から離間した第2の空洞部(622、722)を画定している第1の屈折部と、該第2の空洞部に設けられた第2の屈折要素(624、724)とを備えた、前記生物学的マトリクス内に光感知素子を移植する工程と、発光源からの一次光を前記本体に伝達し、該一次光の個々の流れを前記第1の空洞部内の第1の屈折要素に向け、前記第2の空洞部内の第2の屈折要素に向ける工程と、前記第1の屈折要素における反射に起因する前記本体からの光を集光し、該光を光検知装置の第1の通信路に伝達する工程と、前記第2の屈折要素における反射に起因する前記本体からの光を集光し、該光を光検知装置の第2の通信路に伝達する工程と、前記第1および第2の通信路から集光された光の強度を測定する工程と、前記伝達された光の強度と前記第1および第2の通信路のそれぞれから集光された光の強度を比較することによって前記生物学的マトリクス中の検体の濃度を計算する工程を含む方法。

10

【請求項77】

前記検体が第1の検体からなり、前記第1の半透膜が前記第1の検体を透過できるとともに、前記生物細胞間質の第2の検体を透過することができず、前記第2の膜が前記第2の検体を透過することができ、かつ前記計算する工程が前記第1および第2の検体のいずれかの濃度を計算する請求項76記載の方法。

20

【請求項78】

生物学的マトリクス中の検体の濃度を監視する組み立て体であって、移植可能な光感知素子であって、該光感知素子が、本体(100、200、300、400、500、600、700)と、該本体に設けられた膜(110、210、310、410、510、610、710)であって、該膜と本体が前記検体を受け取るための空洞部(112、212、312、412、512、612、712)を画定し、前記検体を実質的に通過することができ、前記生物学的マトリクス中の背景種を透過することができない膜と、前記空洞部に設けられた屈折要素(114、214、314、414、514、614、714)とを備えた移植可能な光感知素子、第1の波長と第2の波長の光を前記空洞部に供給するための光源であって、該第1の波長において前記屈折要素の屈折率は検体の屈折率より大きく、第2の波長において前記屈折要素の屈折率は検体の屈折率より小さい光源、前記空洞部から前記検体の第1の濃度における第1および第2の波長それぞれの光の強度を受け取り、前記検体の第2の濃度における第1および第2の波長それぞれの光の強度を受け取る検知器、および前記第1の波長において受け取られた光の強度と前記第2の波長において受け取られた光の強度とを比較し、当該強度と検体濃度を関連づけるために前記検知器に光学的に結合された信号処理および計算要素を備えてなる組み立て体。

30

40

【請求項79】

前記ソースが前記光を少なくとも2つの波長の光に分割するためのビームスプリッターを含む請求項78記載の組み立て体。

【請求項80】

前記ソースが少なくとも2つの光源からなり、各光源は光に規定された波長の光を与えることができる請求項78記載の組み立て体。

【請求項81】

50

前記検出器が前記第1の波長の光の強度を検出するための検出部材と前記第2の波長の光を検出するための検出部材とからなる請求項78記載の組み立て体。

【請求項82】

被験者の生物学的マトリクス中の検体の濃度変化を監視するための方法であって、前記被験者に光感知素子を移植する工程であって、当該光感知素子が、本体(100、200、300、400、500、600、700)と、該本体に設けられた膜(110、210、310、410、510、610、710)であって、該膜および本体が前記検体を受け取るための空洞部(212、312、412、512、612、712)を画定し、前記検体を実質的に透過することができ、前記生物学的マトリクス中の背景種を実質的に透過することができない膜と、前記空洞部内に設けられた屈折要素(114、214、314、414、514、614、714)とを備えた、前記被験者に光感知素子を移植する工程、

10

第1の波長および第2の波長の光を空洞部内に伝達する工程であって、該第1の波長において前記屈折要素の屈折率は検体の屈折率よりも大きく、該第2の波長において前記屈折要素の屈折率は検体の屈折率より小さい、第1の波長および第2の波長の光を空洞部内に伝達する工程、

前記空洞部から検体の第1の濃度における第1および第2の波長それぞれの光の強度と、検体の第2の濃度における第1および第2の波長それぞれの光の強度とを収集する工程、および

前記第1および第2の濃度のそれぞれに対して第1の波長において受け取られた光の強度と前記第2の波長において受け取られた光の強度とを比較することによって検体の濃度変化を測定し、該強度と検体濃度とを関連づける工程

20

を含んでなる方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は移植可能なセンサに関し、さらに詳しくは、グルコースなどの検体のレベルを監視するためのセンサに関する。

【背景技術】

【0002】

グルコースなどの検体のレベルをインビボに連続的に監視することを許す移植可能なセンサのためのいくつかの設計が以前に記載されている。多くのそのような設計は電気化学的な検体検知の原理に基づいている。そのようなものとしては、センサの固有信号が不安定になる傾向があり、化学製品(たとえば、酵素、メディエータ)を患者の体内に導入することを必要とする。

30

【0003】

第2のアプローチには物理的(すなわち、試薬不要)方法がある。インビボにグルコースを決定する物理的な方法の精査として、ジェイ ディー クルーズ - ジャールズの「グルコースのインビボな物理的決定」、ジェイ クライン ケムの臨床生化学第26巻(1988年)、201~208頁、核磁気共鳴(NMR)、電子スピン共鳴(ESR)、および赤外線(IR)スペクトルがあげられ、とりわけ、非侵襲的な方法があげられる。しかしながら、これらの方法は、まだ実用上の意義を得ていない。これらのうちのいくつかは、大きく高価な装置を必要とし、ルーチンの分析や患者の家庭での分析には一般的に適していない。

40

【0004】

この第2のアプローチの方法のほとんどすべては、分光の原理に基づいている。光学的方法に関して、しばしば基礎となる原理は、(特定の波長の)一次照射光と分析決定を行っている分子の振動および回転状態との相互作用である。グルコースの基礎的な振動および回転状態は2500nmを超える波長での領域に見られる。このスペクトル領域は、水の強い吸収のために、グルコースの非侵襲的な分析決定には適していない。このスペクトル

50

領域は生物学的マトリクス中に高濃度で存在する。近赤外線（NIR）領域において、水の吸収は小さい（いわゆる「水伝達窓（water transmission window）」）。この領域でのグルコースのスペクトル分析は、グルコース分子の基礎的な振動および回転状態のオーバートーンおよび組み合わせ振動による吸収に基づいている（叙上のクルース-ジャールズによる論文および欧州特許出願公開第0426358号明細書参照）。

【0005】

これらの原理に基づく実用的に移植可能なグルコースセンサの開発には問題がある。この問題は、有効な信号（グルコース濃度の変化による吸収スペクトルの変化）が一般的に小さいという事実に起因する。感知性は、比較的大きい背景信号上に重ねられた小さい有効な信号を観察する際に困難性のゆえに吸収測定において常に問題である。しかしながら、この場合、水のスペクトル吸収に起因する背景信号のためにこの困難性が増大する。この問題を解決するためにいくつかの試みがなされている（欧州特許出願公開第0160768号明細書、米国特許第5028787号明細書、国際公開第93/00856号パンフレット参照）が、これらの試みは、吸収の原理に基づく実用的で機能的な移植可能なグルコースセンサを成功裏に提供していない。

10

【0006】

光散乱の原理に基づいてグルコースを連続的に監視する方法は記載されている。たとえば、欧州特許第0074428号明細書は、光散乱によるグルコースの定量的な決定のための方法および装置を記載している。当該方法は、グルコース粒子の散乱光線がテスト溶液を通過して伝達されることと、グルコース濃度がこの散乱から引き出され得ることを仮定している。この方法は、テストキュベットまたは体の検査部位から発する伝達光（前方散乱光）の空間的角分散の測定を要すると共に、伝達光の強度は、グルコース濃度についての変化できるだけ大きい角度領域で測定される。ついで、この強度は、サンプルを直接通過する中央光線に対して測定された強度と比較される。インビボの分析決定のために、レーザ光による耳たぶ上の伝達測定がもっぱら勧められる。

20

【0007】

光散乱の原理に基づく第2の方法は、伝達光（すなわち、前方散乱光）よりむしろ後方散乱光の測定に頼っている。米国特許第5551422号明細書は、少なくとも2つの検知方法を行うことによって生物学的マトリクスのグルコース濃度を測定する方法を記載している。それぞれの検知測定において、一次光が、画定された放射場所においてその境界面を介して生物学的マトリクス内に照射される。光の強度は、境界面の画定された検知場所を介して二次光として光を発するとき測定される。検知測定の少なくとも1つは、多数の散乱光の空間的に分解された測定である。検知場所は、照射場所に対応して設けられ、その結果、生物学的マトリクスでの散乱中心において多数が散乱した光が検知される。生物学的マトリクス内の少なくとも2つの検知測定の光路は異なる。ついで、グルコース濃度が、照射場所および検知場所の対応する位置における二次光の強度への依存性から引き出される。

30

【0008】

温度および/または生物学的マトリクスにおける背景イオン、タンパク質および濃度の変化などの物理的パラメータの変化からの光強度への効果を最小にするかまたは除去し、かつ光路の数および/または行われるべき所要の検知測定数を最小にする追加の方法が必要とされる。

40

【発明の開示】**【0009】**

本発明は、その一形態において、生物学的マトリクスにおける検体の濃度を測定するための組み立て体を備えている。該組み立て体は、移植可能な光感知素子、光を該光感知素子内に伝達するためのソース、および該光感知素子から発した光を受け取るための検知器とを含んでいる。伝達し発光したそれぞれの量を比較し、該それぞれの量を生物学的マトリクス内の検体の濃度に関連づけるために、信号処理および計算要素が設けられる。該移植可能な光感知素子は、本体と該本体上に設けられた膜とを備え、その結果、膜と本体が空

50

洞部を画定する。伝達された光のための屈折要素が該空洞部内に設けられる。

【0010】

本発明は、他の形態において、生物学的マトリクス内の検体の濃度を測定するのに適した移植可能な光学的要素を備えている。該光感知素子は、本体と該本体に設けられた膜とを備え、その結果、該本体および膜は検体を受け入れるための空洞部を画定する。該膜は検体を実質的に透過（ないしは浸透）することができるが、大きいタンパク質などの生物学的マトリクス内の背景種（background species）を透過することができない。検体の屈折率と異なる屈折率を有する屈折要素が空洞内に設けられる。

【0011】

本発明は、さらに他の形態において、生物学的マトリクス内の検体の濃度を測定するための組み立て体を備えている。該組み立て体は、本体と、空洞部を画定するために該本体に設けられた第1の半透膜を備えた移植可能な光感知素子を備えている。該第1の半透膜は検体を透過することができるが、生物学的マトリクス内の背景種を透過することはできない。第2の空洞を画定するために、前記第1の膜から離れた前記本体上に第2の膜が設けられる。第1の屈折要素は前記第1の空洞内に設けられ、第2の屈折要素は前記第2の空洞内に設けられる。光源は光を第1および第2の空洞内で、それぞれ第1および第2の屈折要素に向けて供給し、光検知器は第1および第2の空洞それぞれから光を受け取る。信号処理器およびコンピュータは、供給された光および受け取られた光それぞれの強度と検体濃度とを関連づけるために設けられる。

10

【0012】

本発明は、さらに他の形態において、生物学的マトリクス内の検体の濃度を測定するのに適した移植可能な光感知素子を備えている。該光感知素子は、本体と該本体に設けられた第1の半透膜とを備えている。該第1の膜は検体を透過しうるが、生物学的マトリクス中の背景種を透過することはできない。該第1の膜と本体は第1の空洞を画定するために並んでおり、該第1の空洞内に第1の屈折要素を有している。第2の膜が、前記第1の膜から離れた本体に設けられている。該第2の膜と本体は、前記第1の空洞から隔絶した第2の空洞を確定するために並んでいる。該第2の空洞内に第2の屈折要素を有している。

20

【0013】

本発明は、さらに他の形態において、生物学的マトリクス内の検体の濃度を測定する方法を含んでいる。光感知素子が該生物学的マトリクス内に移植され、該光感知素子は本体と該本体に設けられた半透膜とを備え、該半透膜は検体を透過することができるが、前記マトリクス内の背景種を透過することはできない。前記半透膜と本体は空洞を画定し、屈折要素は前記空洞内に設けられている。発光源からの一次光は前記光感知素子の本体内に導入され、前記屈折要素に向けられる。前記光感知素子から反射した二次光が集光され、光検知装置に伝達される。該二次光の強度が測定され、前記生物学的マトリクス中の検体の濃度が、一次光の強度と二次光の強度とを比較することによって決定される。

30

【0014】

本発明は、さらに他の形態において、生物学的マトリクス中の検体の濃度を測定する方法を含んでいる。光感知素子が該生物学的マトリクス内に移植され、光感知素子は本体と該本体に設けられた第1の半透膜と、該第1の半透膜から離れた本体に設けられた第2の半透膜とを備えている。前記本体と第1の膜は空洞を画定し、該空洞内に第1の屈折要素を有し、前記本体と第2の半透膜は第1の空洞から隔絶した第2の空洞を確定し、該第2の空洞内に第2の屈折要素を有している。光感知素子からの一次光は前記本体内に伝達され、該一次光からの光の流れは第1の空洞内の第1の屈折要素に向けられ、第2の空洞内の第2の屈折要素に向けられる。前記第1の屈折要素から反射した光は集光され、光検知器の第1の通信路（channel）に伝達され、第2の屈折要素において反射した本体からの光が集光され、前記光検知器の第2の通信路に伝達される。前記第1および第2の通信路それぞれから集光された光のそれぞれの強度が測定され、前記生物学的マトリクス中の検体の濃度が、伝達された光の強度と前記第1および第2の通信路から集光された光の強度とを比較することによって計算される。

40

50

【0015】

本発明は、さらに他の形態において、生物学的マトリクス中の検体の濃度を監視するための組み立て体を含んでいる。該組み立て体は、本体、該本体に設けられた膜、および該膜と本体によって画定された空洞内に設けられた屈折要素を備えた移植可能な光感知素子を含んでいる。検体は前記膜を経て前記空洞内に受け取られ、前記膜は重要な検体を透過することができ、前記生物学的マトリクス中の背景種を透過することができない。1または2以上の光源が、第1の波長と第2の波長の光を前記空洞内に供給し、前記空洞内の屈折要素は、当該第1の波長における検体の屈折率より大きい屈折率を有し、当該第2の波長における検体の屈折率より小さい屈折率を有する検知器は、前記検体の第1の濃度における前記第1および第2の波長それぞれにおける光の強度を前記空洞から受け取り、検体の第2の濃度における前記第1および第2の波長それぞれにおける光の強度を受け取る。信号処理および計算要素は、前記第1の波長において受け取られた光の強度を前記第2の波長において受け取られた光の強度と比較し、該強度を検体濃度と関連づけるために前記検知器に光学的に結合される。

10

【0016】

本発明は、さらに他の形態において、被験者の生物学的マトリクス中の検体の濃度の変化を監視する方法を含んでいる。光感知素子は、該被験者に移植され、当該移植可能な光感知素子は、本体と該本体に設けられた膜とを備えており、当該膜および本隊は検体を受け取るための空洞を画定している。前記膜は、重要な検体を実質的に透過することができ、生物学的マトリクス中の背景種を実質的に透過することはできない。屈折要素が空洞内に設けられる。第1の波長と第2の波長の光が前記空洞内に導入され、前記屈折要素は、前記第1の波長における検体の屈折率より大きい屈折率を有し、第2の波長における検体の屈折率より小さい屈折率を有する。第1および第2の波長それぞれにおける光の強度は検体の第1の濃度で測定され、当該第1および第2の波長それぞれにおける光の強度は検体の第2の濃度で測定される。検体の濃度の変化は、前記第1の波長において受け取られた光の強度を前記第1および第2の濃度それぞれに対して第2の波長において受け取られた光の強度と比較し、該強度を検体の濃度の変化と関連づけることによって計算される。

20

【発明を実施するための最良の形態】

【0017】

本発明の種々の他の目的、特徴および付随する利点は、添付図面と関連して考慮されるときに以下の詳細な説明からそれらがよく理解されるようになることにより完全に認識されるであろう。類似の参照符号はいくつかの図面を通じて類似の部分または対応する部分を示す。

30

【0018】

本明細書において使用されているように、「生物学的マトリクス」という用語は生きている生物の体液または組織を示す。本発明が関係している生物学的マトリクスは光学的に異質である。すなわち、多数の物質（たとえば、塩、タンパク質、および有機酸）を含み、屈折率に影響を及ぼしうる。

【0019】

本明細書において使用されているように、「背景種」という用語は、生物学的マトリクスに由来するイオン、タンパク質、有機酸などの検体または生物学的マトリクス内に導入された非由来の薬剤をいい、インピボな濃度の適切な変化(1)および大きい特定の屈折率の増加(2)の結果として実質的に屈折率の変化をさせ得る。「背景種」は監視される検体のことをいわない。

40

【0020】

本明細書において使用されているように、「屈折要素」は、測定されるべき媒体と異なる屈折率を有する要素をいうために用いられる。

【0021】

本明細書において使用されているように、「mMol」という用語は1リットルにつき1ミリモルの単位での物質の濃度を示す。

50

【0022】

本明細書において使用されているように、「 n 」という用語は物質の屈折率を示す。

【0023】

本発明は、生物学的マトリクス中の検体の濃度を測定するのに適した移植可能な光感知素子を備えた組み立て体を提供する。光感知素子の機能は、光の屈折に変化を発生することであり、当該変化は生物学的マトリクス中の検体の濃度の変化である。光感知素子は本体に設けられた膜を含み、その結果、膜と本体が空洞部を画定する。膜は実質的に検体を透過することができ、それによって検体が拡散または浸透などの手段によって膜を経て空洞内に透過することを許し、生物学的マトリクス中の背景種を透過することができない。

【0024】

本発明の光感知素子は延長された時間間隔を超えても安定しており、頻繁な再較正を必要とせず、酵素反応を通して信号増幅を必要としない。光感知素子は、また、温度および/または生物学的マトリクス中に存在するかもしれない背景イオン、タンパク質、および有機酸の濃度の変化などの物理的パラメータの変化によってそのような測定における背景ドリフト (drift) を最小にするかまたは除去する。

10

【0025】

本発明の組み立て体を利用する監視に適した検体の例はグルコースである。溶液中のグルコースなどの検体の濃度における変化が溶液の屈折率に変化を引き起こすことは周知である。たとえば、可視波長のグルコース水溶液の屈折率の増加 n_m は、 $n_m = 2.5 \times 10^{-5} / \text{mM o l}$ グルコースであり (アール シー ウェスト編、化学および物理学のシーアールシーハンドブック、第55版 (シーアールシー、オハイオ州、クリーブランド、1974年) 参照)、この関係は検査のもとでの全波長領域にわたってほぼ同一であることが仮定される。言い換えれば、溶液の屈折率は、グルコース濃度の 1 mM o l の増加に対して約 2.5×10^{-5} 倍増加する。

20

【0026】

残念なことに、屈折率の変化に基づく生物学的マトリクスのグルコース濃度の直接的測定は実用的ではない。なぜなら、屈折率自体はグルコースに特有のものではないからである。表1に示されるように、生物学的マトリクスに共通して見られる、ある背景分子 (たとえば、有機酸) およびイオン (たとえば、ナトリウムおよび塩化物) はマトリクスの屈折率に実質的に影響を及ぼし得る。

30

【0027】

【表1】

表 1

基材	濃度(mMol)			$\Delta n_m / \text{mMol}$
	プラズマ	細胞外	細胞内	
グルコース	5	5	0	2.5E-05
Na ⁺	142	144	10	5.0E-06
K ⁺	4	4	160	5.0E-06
Ca ²⁺	5	3	2	5.0E-06
Mg ²⁺	2	2	25	1.3E-05
Cl ⁻	102	114	2	5.0E-06
HCO ₃ ⁻	26	30	10	5.0E-06
PO ₄ ³⁻	2	2	100	9.0E-06
SO ₄ ²⁻	1	1	20	1.0E-05
有機酸	5	5	0	6.0E-06

(濃度は% w/vにより表されている)

【0028】

これらの種の独立した濃度変化はグルコース測定に干渉し、ドリフトまたは読みの間違いを引き起こす可能性がある。

【0029】

本発明は、実質的に通過し得ない本体を有する光感知素子を設けることによってこの問題に対処している。該本体は半透膜によって少なくとも1つのその表面上に覆われている。該半透膜は、本体の内部への望まれない背景分子および/またはイオンの侵入/存在を排除するように設計され、同時に検体または重要な検体が膜を経て自由に拡散させている。重要な検体がグルコースであるとき、グルコースは膜を経て拡散し、組織のグルコース濃度と均衡している。背景種は膜を透過することができない。たとえば、タンパク質は適切な孔径を有する膜を用いることによって排除されることができ(たとえば、30kDであればアルブミンを排除するが、グルコースの拡散を可能にする)、イオンは極性化された膜(+/-)層を用いることによって排除され得る。

【0030】

半透膜としてバイポーラ膜(ないしは、両極性膜)を用いることが好ましい。バイポーラ膜は、逆極性のイオン交換の2つの隣接する層から構成されるイオン交換膜である(たとえば、陽イオン交換側と、陰イオン交換側)。これらの膜の電荷密度は、固定された電荷と同一の電荷のイオンが膜から拡散することが妨げられる電荷密度である。バイポーラ膜は、一方のイオン環境から他方のイオン環境を隔離するために有用である。これらの膜は水と化合し、グルコースなどの非電荷溶質を透過することができ、一方の側から他方の側に拡散することができる。

【0031】

本発明に使用するのに適したバイポーラ膜は、Neosepta(商品名)の名称で徳山曹達(日本)によって製造されたものを含み、ニューヨーク州、ランカスターのエレクトロシネシスカンパニーから入手できる。これらの膜は大規模の電気分解および塩分離(salt-splitting)への応用のために製造されており、機械的にひじょうに安定しておりリジッドである。これらは、生物学的マトリクスの高い塩濃度での使用に要求される高い

10

20

30

40

50

電荷密度を備えている。これらの膜は厚さが約 250 nm であり、適切な寸法に切断され得る。低いイオン含有の薄い膜も使用できる。センサの応答時間を減少し、より正確な結果を提供し得るので、薄い膜は有利である。

【0032】

使用中、半透膜は、膜を除いて体内または対外への溶液の注入を防止するように光感知素子の本体と結合されなければならない。この結合は、熱または超音波結合、シアノアクリレート（たとえば、スーパーグルー（商品名）またはクレイジーグルー（商品名））などのウレタンまたはホットメルト接着剤などの熱可塑性接着剤、または熱硬化性接着剤などの感圧接着または液体接着による接着結合を含むいくつかの方法によって達成され得る。インビボな応用の好ましい結合方法は、熱または超音波結合などの化学的または物理的方法を含む。

10

【0033】

典型的な商業的なバイポーラ膜は、陰イオン交換側のために架橋ポリビニルトリメチルアンモニウムクロライドと結合した陽イオン交換側のために架橋ポリスチレンスルフォネートからなる。該膜は、安定性のために高濃度（10%）の塩で供給され、光感知素子に使用するに先立ち生理学的食塩水（1.15 M の塩化ナトリウム）で平衡化されている。バイポーラ膜は、タンパク質およびリピドの高分子量溶質が当該膜から排除され、膜によって覆われた空間から同時に排除される程度に架橋されることが好ましい。

【0034】

より薄いバイポーラ膜がより迅速な反応時間を可能にするために用いられるならば、該バイポーラ膜を巨大溶質を排除し得る第3の膜層と組み合わせることが好ましい。そのような第3の膜層は、たとえば、再生セルロースまたはポリアミド膜のような透析の適用のために一般的に用いられる膜のいずれかであってもよい。第3の膜層は、バイポーラ膜の上または周囲で、バイポーラ膜を取り付けるために適した方法のいずれかを使用してセンサ本体に取り付けられてもよい。その代わりに、第3の膜層は、バイポーラ膜をセンサ本体に適用する前に、バイポーラ膜に直接積層させてもよい。また、第3の膜層は、鋳造ないしはキャストによって、たとえば、バイポーラ膜が取り付けられた組立後の光感知素子を、膜形成ポリマの溶液に浸し、それから制御された条件下でその部材を乾燥することにより、バイポーラ膜上に形成されてもよい。

20

【0035】

バイポーラ膜は、透析および微小透析用の膜が製造され方法と同様の方法で、中空繊維状に形成されてもよく、膜繊維がセンサ構造上を摺動し、叙上のいずれかの方法で取り付けられる。

30

【0036】

本発明において依拠される分光原理は、光が屈折率の変化において反射または屈折されることである。2つの接する媒体の屈折率がより近接するほど、鏡面反射がより小さくなる。反射率が一致する場合、鏡面反射はまったく観察され得ない。これに対して、2つの接する媒体の屈折率が不一致であれば、鏡面反射は絶対値の大きさが大きくなる。しかし、全体がここで参考によって組み込まれている、エム コール、エム コープ、エム エッセンプレイズ、およびデー ビュッケルの「光学論文」、第19版、第24巻（1994年）、2170～2172頁に記載されるように、スペクトル反射率の差が小さい場合には、鏡面反射の相対的な変化はもっとも大きい。これらの競合効果に基づいて、本体内に配置された屈折要素の屈折率およびグルコースのような検体の屈折率が好ましくは9%以内、より好ましくは5%以内であって、互いに、生物学的マトリクスのグルコース濃度が生理学的レベル、すなわち4～7 mM の場合、測定の感度が最適化されることが、決定された。

40

【0037】

所定の検体がグルコースの場合、屈折要素は、生理学的濃度（すなわち、 $n = 1.38$ ）におけるグルコース溶液の屈折率と近い屈折率の材料から形成されるのが好ましい。好ましくは、屈折要素は、1.26～1.50、より好ましくは1.31～1.45の屈折率

50

を有する型成形可能なプラスチックから形成される。適したプラスチックの例は、ポリウンデカフルオロヘキシルアクリレート (n = 1.36)、ポリデカメチレンカーボネート (n = 1.47)、ポリエチレンサクシネート、ポリエチレンオキシド (n = 1.46)、ポリトリフルオロエチレン (n = 1.34)、ポリヘキサフルオロプロピレン (n = 1.31)、ポリメチルメタクリレート (n = 1.49)、ポリエチレン (n = 1.49)、ポリオキシジエチルシリレン (n = 1.42) およびポリビニルフルオライド (n = 1.45) を含む。好ましいプラスチックは、ポリメチルメタクリレートおよびポリエチレンである。

【0038】

本発明の光感知素子の第1の実施の形態は、図1~3に示されている。光感知素子は、本体100、半透膜110および屈折要素140を含む。本体100と膜110は、空洞112を画定するために並んでいる。屈折要素114および検体または所定の検体(図示せず)は、空洞112内に設けられている。半透膜110は、検体を実質的に透過することができるが、生物学的マトリクス内の背景種を実質的に透過することができない。

10

【0039】

好ましくは、光感知素子の本体100は、概ね「U」または「V」形状断面を有し、型成形されたプラスチックからなる。本体100は、基部101および2つの対向する側壁103を有する。側壁103のおのおのは、上部縁111を含む。本体100は、近位端102および遠位端104を有し、好ましくは長さ2mm未満である。光伝達導管106、ここでは、単一光ファイバが本体100の近位端102に光学的に結合される。本体と導管とのあいだの光学的結合は、たとえば、接着剤を用いて導管106を本体100内部に形成されたオリフィス内に固持することのような、当該技術において公知のあらゆる手段によって達成され得る。

20

【0040】

屈折要素114は、好ましくは、単一のプラスチック型成形過程の一部として、本体100と同じ材料で作られる。図1~3の実施の形態では、屈折要素114は、複数の実質的に平行な矩形のプレートからなる。矩形プレートによって支えている、一体になったユニット-ボディ構造は、光感知素子に格別な安定性を与える。好ましくは、屈折要素のおのおの個別のプレートが、10 μ m未満の厚さを有している。各プレートは、屈折または反射面として機能する2つの面115を有している。面115は、平坦であってもよいし、またはその代わりに、傾斜されていたり、または一様に不規則な形状をした構造(たとえば、図7、10および13)であってもよい。傾斜されたプレートは、干渉を避けるためにも有用である。図1~3におけるこれらの面のような面が利用された場合、面115は、それぞれ本体100の長手方向の軸に直交する面内に横たわるように並べられ、隣接するプレート上の面115は、せいぜい10 μ mだけ分離されている。

30

【0041】

屈折要素から反射して出た光の強度の変化は、フレネルの式にしたがった多重の反射および/または屈折が可能な面115を有する屈折要素114を用いることによって最大にしてもよい。この変化は、検体と屈折要素114とのあいだの屈折率の差を最適化することによって、さらに最大にしてもよい。好ましくは、光感知素子は、少なくとも200の面115を有する少なくとも100個の平行なプレート114を有する屈折要素を含む。プレートおよび面の大半は、明瞭化のために、図1から省略されている。多重の面115を用いることによって、屈折率の変化に(したがって検体の濃度の変化に)対応する反射または屈折光の強度は、少なくとも200個の要素によって増幅され得る。

40

【0042】

光感知素子の本体100は、光感知素子のために支持構造を提供し、それに対応して硬質、または半硬質ないしはある程度硬質であるべきである。感知素子が、生きた組織内に実施されるようにされているため、本体100の構造材料は、生体親和性ないしはバイオコンパティブル(bio-compatible)があってもよい。本体100の遠位端104は、透明材料が代わりに利用されてもよいけれども、好ましくは光吸収材料108からなる。

50

【0043】

屈折要素114は、単一構造または複数の構造から構成され得る。特別な形状は要求されない。単一構造の例は、多孔質繊維、多孔質ロッド、巻き込んだリボンおよび巻き込んだ繊維を含む。屈折要素は、また、前述のものの組合せからなる。複数の構造の例は、規則的または不規則的な形状を呈するプレート、粒子、玉ないしはビーズ、および粉、または前述のものの組合せからなる。特定の実施の形態にもかかわらず、屈折要素は、好ましくは、単一の面から反射された光と比較したときに反射光を増幅するために検体と接続する複数の反射または屈折面115を提供する。

【0044】

本発明の第2の実施の形態が、図4～6に示されている。光感知素子の本体200は、それぞれ上部縁211および下部縁213を有する2つの平行な長尺の部材203からなる。本体は、好ましくは型成形されたプラスチックで形成され、図1～3の実施の形態の要領で寸法が設定されている。本体200は、近位端202および遠位端204も含む。光伝達導管206、ここでは単一の光ファイバは、近位端202内のオリフィス内に封止されている。近位端204は、好ましくは光吸収材料208からなる。本実施の形態では、第1の半透膜210が長尺の部材203の頂部縁211に取り付けられ、第2の半透膜209が長尺の部材203の底部縁213に取り付けられている。

10

【0045】

長尺の部材203、および半透膜209ならびに210は、空洞212を画定している。空洞212は、所定の検体(図示せず)および屈折要素214を収容する。屈折要素は、複数の実質的に平行な矩形のプレートからなり、長尺の部材203は、矩形プレートからの棧(cross-support)と一緒に保持されている。他の関連する点では、矩形プレート214および面215の数および並び方は、前述に記載されたものと同様である。

20

【0046】

本発明の第3の実施の形態が、図7～9に示されている。本実施の形態では、本体300、基部301、側壁303、光伝達導管306、光吸収材料308、膜310、縁311、空洞312、およびそれぞれの近位端302および遠位端304は、図1～3の実施の形態に記載されているとおりである。屈折要素314は、複数の反射または屈折面315を提供する複数の玉からなる。玉の組成は、当該玉が適した反射または屈折面を提供する限り、通常は重要ではない。ガラス玉、またはポリスチレンのようなポリマから形成された玉がとくに適している。玉の組成、直径および数は、玉表面315から出る多重の反射によって光の最適な増幅を提供する充填配列を達成するために、変更され得る。玉の代わりに空洞内に屈折性の粉を付与した場合、同様の効果が達成される。

30

【0047】

本発明の第4の実施の形態が、図10～12に示されている。本実施の形態では、本体400、基部401、側壁403、光伝達導管406、光吸収材料408、膜410、縁411、空洞412、およびそれぞれの近位端402および遠位端404は、図1～3の実施の形態に記載されているとおりである。屈折要素414は、複数の反射または屈折面415を提供する、巻き込んだリボンまたは繊維からなる。リボン414の組成、長さ、幅および厚さは、表面415から出る多重の反射によって光の最適な増幅を与える充填配列を達成するために、変更され得る。リボンまたは繊維の特別な組成は、適した反射または屈折面が提供される限り、通常は重要ではない。ガラスまたはプラスチックのリボンまたは繊維がとくに適している。

40

【0048】

本発明の第5の実施の形態が、図13～15に示されている。本実施の形態では、本体500、基部501、側壁503、光伝達導管506、光吸収材料508、膜510、縁511、空洞512、およびそれぞれの近位端502および遠位端504は、図1～3の実施の形態に記載されているとおりである。屈折要素514は、複数の空隙(pore)を有するロッドまたは繊維からなる。空隙516は、複数の反射または屈折面515を提供する。ロッドは、内側の空隙が検体に接触する程度の十分な空隙率(porosity)を有する。口

50

ッドまたは繊維の組成は、空隙率、空隙の寸法、および空隙の数と同様に、表面 5 1 5 から出る多重の反射によって光の最適な増幅を与える充填配列を達成するために、変更され得る。ロッドまたは繊維の特別な組成は、適した反射または屈折面が提供される限り、通常は重要ではない。ガラスまたはプラスチックのロッドおよび繊維がとくに適している。

【 0 0 4 9 】

本発明の第 6 の実施の形態が、図 1 6 ~ 1 8 に示されている。本体 6 0 0 は、横はり部分 6 0 1 および 2 つの対向する側壁 6 0 3 を有し、かつ、

[外 1]



10

形状を呈する横断面を有し、好ましくは、プラスチックの型成形過程によって製造される。側壁 6 0 3 のおのおのは、上部縁 6 1 1 および下部縁 6 2 1 を含む。横はり部分 6 0 1 は、上部縁 6 1 1 と下部縁 6 2 1 とのあいだでおのおのの側壁 6 0 3 に取り付けられている。第 1 の半透膜 6 1 0 は、側壁 6 0 3 の各上部縁 6 1 1 に取り付けられ、それにより第 1 の空洞 6 1 2 を画定する。第 1 の光伝達導管 6 0 6、ここでは、単一光ファイバが第 1 の空洞 6 1 2 に隣接する本体 6 0 0 の近位端 6 0 2 内部のオリフィス内に封止されている。本体 6 0 0 の遠位端 6 0 4 は、好ましくは第 1 の空洞 6 1 2 に隣接する第 1 の光吸収材料 6 0 8 からなる。第 2 の半透膜 6 2 0 は、本体 6 0 0 の対向する壁 6 0 3 のおのおのの下部縁 6 2 1 に取り付けられており、それにより第 1 の空洞 6 1 2 に重なり合う第 2 の空洞 6 2 2 を形成する。第 2 の光伝達導管 6 1 6、ここでは、単一光ファイバが第 2 の空洞 6 2 2 に隣接する本体 6 0 0 の近位端 6 0 2 内部のオリフィス内に封止されている。本体 6 0 0 の遠位端 6 0 4 は、好ましくは第 2 の空洞 6 2 2 に隣接する第 2 の光吸収材料 6 1 8 からなる。第 1 および第 2 の空洞は、第 1 および第 2 の屈折要素 6 1 2、6 2 4 を含む。屈折要素は、好ましくは、前述と同様に、本体 6 0 0 と同じ材料から作られ、複数の実質的に平行な矩形のプレートからなる。第 1 および第 2 の光吸収材料 6 0 8 および 6 1 8 は、それぞれ好ましくは同じ組成を有する。第 2 の半透膜 6 2 0 は、第 1 の空洞 6 1 2 の対応物と同じ組成または異なる組成を有してもよい。

20

【 0 0 5 0 】

本発明の第 7 の実施の形態が、図 1 9 ~ 2 1 に示されている。感知素子の本体 7 0 0 は、

[外 2]



30

形状を呈する横断面を有し、好ましくは、プラスチックの型成形過程によって製造される。本体は、基部 7 0 1 および 2 つの対向する側壁 7 0 3 を有する。側壁 7 0 3 のおのおのは、上部縁 7 1 1 a ~ 7 1 1 c を含む。本体 7 0 0 は、近位端 7 0 2 および遠位端 7 0 4 を有し、好ましくは長さが 2 mm 未満である。第 1 の半透膜 7 1 0 は、一方の外側壁 7 0 3 の上部縁 7 1 1 a および内側壁 7 0 3 の上部縁 7 1 1 b に取り付けられ、それにより第 1 の空洞 7 1 2 を画定する。第 1 の光伝達導管 7 0 6、ここでは、単一光ファイバが第 1 の空洞 7 1 2 に隣接する本体 7 0 0 の近位端 7 0 2 内部のオリフィス内に封止されている。本体 7 0 0 の遠位端 7 0 4 は、好ましくは第 1 の空洞 7 1 2 に隣接する第 1 の光吸収材料 7 0 8 からなる。第 1 の空洞 7 1 2 は、第 1 の屈折要素 7 1 4 を収容する。第 1 の屈折要素 7 1 4 は、好ましくは、本体 7 0 0 と同じ材料から作られ、複数の実質的に平行な矩形のプレートからなる。

40

【 0 0 5 1 】

第 2 の半透膜 7 2 0 は、他方の外側壁 7 0 3 の上部縁 7 1 1 c および内側壁 7 0 3 の上部縁 7 1 1 b に取り付けられ、それにより第 2 の空洞 7 2 2 を画定する。第 2 の空洞 7 2 2 は、第 1 の空洞 7 1 2 と横並びの並び方になっている。第 2 の光伝達導管 7 1 6、ここでは、単一光ファイバが第 2 の空洞 7 2 2 に隣接する本体 7 0 0 の近位端 7 0 2 内部のオリフィス内に封止されている。本体 7 0 0 の遠位端 7 0 4 は、好ましくは第 2 の空洞 7 2 2 に隣接する第 2 の光吸収材料 7 1 8 からなる。第 2 の空洞 7 2 2 は、第 2 の屈折要素 7 2

50

4を收容する。第2の屈折要素724は、好ましくは、本体700と同じ材料から作られ、複数の実質的に平行な矩形のプレートからなる。第1および第2の光吸収材料708および718は、それぞれ好ましくは同じ組成を有する。第2の半透膜720は、第1の空洞712の対応物と同じ組成または異なる組成を有してもよい。

【0052】

本発明の第6および第7の実施の形態は、生物学的マトリクス内の2つの異なる検体に濃度を同時に測定するためにとくに有用である。このことは、異なる種を透過し得るそれぞれの半透膜を選ぶことによって達成され得る。たとえば、第1の半透膜は、検体Aを透過し得るが、検体Bを透過することはできず、一方、第2の半透膜は、検体Bを透過し得るが、検体Aを透過することはできない。第1の空洞は、そのとき検体Aの濃度を監視することができ、第2の空洞は、検体Bの濃度を監視することができる。

10

【0053】

本発明の第6および第7の実施の形態は、温度のような物理的パラメータの変化に起因する生物学的マトリクスの屈折率の背景の変化のための補正をするために有用である。たとえば、第1の半透膜は、検体Aのみを透過し得るが、第2の半透膜は、生物学的マトリクスのすべての組成(検体)を透過することができない。そのとき第1の空洞は試料セルを構成し、一方、第2の空洞は参照セルを構成する。試料セルは、検体Aの濃度の変化および感知素子の環境の物理的変化に起因する光の変化を監視するために用いられ得る。参照セルは、生物学的マトリクスの環境の物理的変化のみに起因する光の変化を監視するために用いられ得る。試料および参照セルのあいだの光強度の差は、そのとき検体Aの濃度の変化のみによる生物学的マトリクスの屈折率の変化を較正し得る。

20

【0054】

代替として、第1の半透膜は、検体Aおよび生物学的マトリクスの背景種を透過し得るが、第2の半透膜は、背景種を透過し得るが、検体Aを透過することができない。第1の空洞は、まだ試料セルを構成するが、第2の空洞は、参照セルを構成する。しかし、ここでは、試料セルは、検体Aの濃度の変化、感知素子の環境の物理的変化および背景種の濃度変化に起因する光強度の変化を監視するのに用いられる。同様に、参照セルは、感知素子の環境の物理的変化および背景種の濃度変化に起因する光強度の変化を監視するのに用いられる。試料および参照セルのあいだの光強度の差は、検体Aの濃度の変化による生物学的マトリクスの屈折率の変化を較正し得る。

30

【0055】

本発明の移植可能な検体センサは、光電検出および測定組み立て体に光学的に結合するように構成されている。光電検出および測定組み立て体は、光を光源から感知素子に伝達するための光源を含むか、またはその代わりに光源が別個の組み立て体であってもよい。光電検出および測定組み立て体は、感知素子から戻るか、または反射される光を受けるための検知器を含む。信号処理および計算素子は、受け取った光の強度を送った光の強度と比較するために、検知器に光学的に結合されている。以前に測定された参照値を用いることによって、信号処理および計算素子は、光強度の差を検体の濃度に関連する信号に変換する。信号は、そのとき、読出し装置に表示され得る。

【0056】

ある場合には、多重の波長を用いることは有利かもしれないが、本方法は1つまたはそれ以上の規定された波長の分光測定を要求しない。多重の規定された波長の測定が要求されないとき、発光ダイオード(LED)、レーザダイオード、キセノンおよび金属ハロゲンランプのような相対的に高価でない光電要素が光源として用いられ得る。

40

【0057】

実施の形態1~5に記載されたタイプの光電検出および測定組み立て体が光感知素子に光学的に結合されたブロックダイアグラムが図22に示されている。第1の光伝達導管800の第1の端部802が、光感知素子808の本体の近位端806に、たとえば、接着剤を用いてオリフィス内に端部802を封止することによって、光学的に結合される。第1の光伝達導管800の第2の端部804は、発光源および光検知装置の両方に光学的に結

50

合されている。このダイアグラムでは、光学的結合は、ビームスプリッタ810によって提供される。ビームスプリッタは、好ましくは、入射光の角度が反射光の角度と等しいように傾斜しており、第1の光伝達導管800の第2の端部804から発せられた二次光が光検知装置に接続された第2の光伝達導管814に向けられるように方向付けられる。光検知装置は、たとえば、光増倍管またはフォトダイオードであり得る。ビームスプリッタ810は、また、発光源に接続された第3の光伝達導管812が光伝達導管800の第2の端部804を向くように、方向付けられる。前記源は、光を連続的にまたはパルス形態で発することができる。適した光源または検知器は、ニュージャージー州、プリッジウォーターのハマツ コーポレーションのから購入され得る。光検知装置は、二次光を従来の読出し装置上のヴィジュアルディスプレイによるような従来の様式で読み取り可能な電気信号に変換する信号処理および計算素子に電氣的に接続されている。信号処理および計算素子は、たとえば、ソフトウェアで駆動されるコンピュータのような従来のコントローラを備えてもよい。

10

【0058】

好ましくは、第1、第2および第3の光伝達導管800、814および812のおのおのは、それぞれ1つまたはそれ以上の光ファイバを備えている。適した光ファイバおよび光ファイバ束は、アリゾナ州、フェニックスの有限会社、ポリマイクロテクノロジーから購入され得る。光ファイバのための適したビームスプリッタは、カナダ国、オンタリオ州、カーブのオージー オプティクス リミテッドから購入され得る。

【0059】

実施の形態1~5に記載されたタイプの光電検出および測定組み立て体が光感知素子に光学的に結合された他のブロックダイアグラムが図23に示されている。この配列では、一次光が発光源から発せられる。発光源は、たとえば標準SMAコネクタを使用するような、第1の光伝達導管900の第1の端部902に光学的に結合される。第1の光伝達導管900の第2の端部904は、光感知素子の本体の近位端906に、たとえば、該感知素子の本体のオリフィス内に端部904を封止することによって、光学的に結合される。位置合わせは、一次光が屈折要素に向かう空洞内に向くようにする。屈折要素における反射または屈折から生じる二次光は、光感知素子の本体の近位端906に光学的に結合された第2の光伝達導管910の第1の端部912に集められる。導管の第2の端部914は、たとえばSMAコネクタを用いて、光検知装置に光学的に結合される。光検知装置は、た

20

30

【0060】

実施の形態6~7に記載されたタイプの光電検出および測定組み立て体が光感知素子に光学的に結合されたブロックダイアグラムが図24に示されている。一次光は、発光源から発せられる。発光源は、第1の光伝達導管920の第1の端部922に光学的に結合される。第1の光伝達導管920の第2の端部924は、第1の空洞に隣接する光感知素子の本体の近位端926に、一次光が第1の屈折要素に向かう第1の空洞内に向くような位置

40

【0061】

さらに、発光源は、第3の光伝達導管930の第1の端部932に光学的に結合されている。第3の光伝達導管930の第2の端部934は、第2の空洞に隣接する光感知素子の本体の近位端926に、一次光が第2の屈折要素に向かう第2の空洞内に向くような位置

50

る二次光は、第4の光伝達導管950の第1の端部952に集められる。第4の光伝達導管950の第1の端部952は、第2の空洞に隣接する光感知素子の本体の近位端926に光学的に結合され、一方、第4の光伝達導管950の第2の端部954は、光検知装置の第2の通信路に光学的に結合される。好ましくは、第1、第2、第3および第4の光伝達導管920、940、930および950のおのおのがそれぞれ1つまたはそれ以上の光ファイバを備えている。光検知装置は、二次光を読み出し装置上で表示可能な電気信号に変換する信号処理および計算素子に電氣的に接続されている。

【0062】

本発明はさらに生物学的マトリクス内の検体の濃度を測定する方法を考えている。最初に、光感知素子が、マトリクス内に挿入される。光感知素子は、前段で記載されているように、本体、半透膜および屈折要素を含む。ついで、一次光が発光源から光感知素子の本体に伝達され、屈折要素へ向かう空洞内へ向けられる。ついで、屈折要素における反射または屈折で生じる二次光は、光検知装置によって集められ、読み取られる。送った光と反射光とのあいだの強度の差は、標準的な計算装置によって測定され、生物学的マトリクス内の検体濃度は、たとえばアルゴリズムおよび較正手順を用いて計算装置によって決定される。そのような評価アルゴリズムおよび較正手順は、当業者にはよく知られている。

10

【0063】

生物学的マトリクス内の検体濃度が導き出されるとすぐに、測定過程が繰り返され得るので、それにより検体濃度の連続的な監視が可能になる。代替として、測定が、特定のまたは不規則の時間間隔でなされ得る。それぞれの場合では、結果は、当業者に知られた手段を用いて表示され得る。たとえば、検体濃度の実行中のグラフまたはチャートがモニタに表示され得る。その代わりに、検体濃度が、デジタル読み出し装置またはアナログゲージ上に表示され得る。また、電気信号は、検体濃度が所定の範囲外である場合に音響装置で警報を発するため使用され得る。

20

【0064】

光感知構成部品から戻された光強度の変化が、多重波長における分光測定の必要なしに、生物学的マトリクス内のグルコースのような特定の検体の濃度の変化に関連し得ることが本発明の特徴である。さらに、少なくとも1つの検知測定が多重に反射された光の空間的に分解された測定である、2つの検知測定がなされる要求がない。光感知素子から戻された光強度のすべての測定は、同じ空間的な位置でなされ得る。さらに、依拠される原理が光の反射であり、光の吸収ではない。したがって、以前に知られた分光方法（とくにNIR分光法）とは対照的に、波長が、検体の吸収が相対的に低いスペクトルの範囲で好ましく選ばれる。

30

【0065】

グルコースの吸収が相対的に低いスペクトル範囲は、たとえば、米国特許第5,551,422号明細書に記載されている。好ましくは、波長は、400nmから1300nmのあいだである。この範囲外の他の波長は、妨害する種がマトリクス内に実質的に存在しなかったり、または存在しても適当な参照テスト試料の使用により補償される場合には、適した場合に利用される。

【0066】

従来技術に対して、これらのスペクトル範囲は、半透膜が感知用の容積部分から生物学的マトリクス内の他の成分（たとえばヘモグロビン）を排除するため、そのような成分による吸収による干渉を避けるために、通常さらに狭められる必要がない。同様に、方法が生物学的マトリクス内の光の貫通の深さに依存しないため、相対的に短い波長のための特別な選択はない。

40

【0067】

生物学的マトリクス内のグルコース濃度の非侵襲分析決定のための吸収に基づいた方法に対して、本発明では、測定波長に依存する最小値による、狭いバンド測定を用いることは概ね必要ではない。したがって、発光ダイオード(LED)および他の半導体光源のような相対的に広いバンドの光源(20nmより大きい半値幅)が、一次側または二次側上の

50

後に続くスペクトル選択のための必要なく、用いられ得る。これにより、装置のコストをかなり減らすことができる。この特徴により、装置はとくに糖尿病患者のグルコース濃度の連続的な監視に適している。レーザを一次光源として用いる必要は概ねないけれども、平たい屈折表面のような、いくつかの場合では、所望であれば、レーザ光を用いてもよい。同様に、コヒーレント光または偏光を用いることも概ね必要ない。

【0068】

叙上に記載されたものの代わりの配列は、屈折材料および/または検体の屈折率の分散（すなわち、波長依存性）を活用するために、所定の波長で光を空洞内に発する1つまたはそれ以上の光源を使用する。この配列では、ある光源は、屈折要素の屈折率 n_{element} が常に検体の屈折率 n_{analyte} よりも大きい波長 λ_1 を有する光を発する。他の光源は、屈折要素の屈折率 n_{element} が常に検体の屈折率 n_{analyte} よりも小さい波長 λ_2 を有する光を発する。各波長の相対的な屈折率 $n_{\text{rel}} = n_{\text{analyte}} / n_{\text{element}}$ は、以下のとおりである。

10

$n_{\text{rel}} < 1 \sim \lambda_1$ および

$n_{\text{rel}} > 1 \sim \lambda_2$

代替として、多重の波長で光を発する単一の光源は、光を所望の波長で別個のビームに分けるために（2色性の）ビームスプリッタと組み合わせて用いられてもよい。検体の濃度が変わる、たとえば増加するとき、 n_{analyte} は増加し、したがって n_{rel} は λ_1 および λ_2 の両方で増加する。この設定において、 λ_1 および λ_2 によって引き起こされる信号の相対的な変化は測定されている。相対的な測定は、絶対的な較正に依拠しておらず、背景の考慮すべきことによる影響も少ない。したがって、この配列は、方法の感度および/または特異性を改善するために用いられ得る。

20

【0069】

多重の波長を用いるこの配列の実施において、単一の検知器または多数の検知器が用いられ得る。たとえば、2つの波長 λ_1 および λ_2 が、叙上に記載されているように用いられるとき、2つの別個の検知器が信号を受けるために利用され得る。一方の検知器が「 λ_1 光」を受ければ、他方が「 λ_2 光」を受ける。所望であれば、波長依存性2色ビームスプリッタは、反射光から適当な波長を分離させるために用いられる。そのとき、コントローラが検体依存性の結果を生むために信号除去のような手段で信号を分析するために用いられ得る。信号検知器も用いられ得るが、この場合、信号は時間的な変化を概ね受ける。

30

【0070】

この多重波長の解決策に用いられる適した光源は、それぞれ異なる波長を有する多重の独立した単色光源を含む。代替として、ビームスプリッタが、光を異なるとくに所望の波長で別個のビームに分けるために、単色、多色光源とともに利用されてもよい。

【0071】

センサが、光を光感知素子へおよび光感知素子から伝達するために光ガイドを用いる経皮センサとして構成されていてもよい。代替として、センサは、集積された装置でもよい。この場合、移植された装置は、発光および光感知素子を単一の素子に組み込んでいる。完全に互換性を有するセンサユニットは、また無線周波数データ転送手段およびバッテリー充電器も含み得る。

40

【0072】

本発明の多数の改良および変形は、叙上の教示に照らせば可能であることは自明である。したがって、添付の特許請求の範囲の範囲内で、本発明がここで詳細に記載されている以外の他の実施がなされてもよいことが理解される。

【図面の簡単な説明】

【0073】

【図1】は本発明の第1の実施例の光感知素子の $X_1 Z_1$ 面の側断面図を示す。

【図2】図1に示された光感知素子の $X_1 Y_1$ 面の正面断面図を示す。

【図3】図1に示された光感知素子の $X_1 Z_1$ 面の頂部断面図を示す。

【図4】本発明の第2の実施例の光感知素子の $X_2 Z_2$ 面の側断面図を示す。

50

- 【図5】図4に示された光感知素子の $X_2 Y_2$ 面の正面断面図を示す。
- 【図6】図4に示された光感知素子の $X_2 Z_2$ 面の頂部断面図を示す。
- 【図7】本発明の第3の実施例の光感知素子の $X_3 Z_3$ 面の側断面図を示す。
- 【図8】図7に示された光感知素子の $X_3 Y_3$ 面の正面断面図を示す。
- 【図9】図7に示された光感知素子の $X_3 Z_3$ 面の頂部断面図を示す。
- 【図10】本発明の第4の実施例の光感知素子の $X_4 Z_4$ 面の側断面図を示す。
- 【図11】図10に示された光感知素子の $X_4 Y_4$ 面の正面断面図を示す。
- 【図12】図10に示された光感知素子の $X_4 Z_4$ 面の頂部断面図を示す。
- 【図13】本発明の第5の実施例の光感知素子の $X_5 Z_5$ 面の側断面図を示す。
- 【図14】図13に示された光感知素子の $X_5 Y_5$ 面の正面断面図を示す。
- 【図15】図13に示された光感知素子の $X_5 Z_5$ 面の頂部断面図を示す。
- 【図16】本発明の第6の実施例の光感知素子の $X_6 Z_6$ 面の側断面図を示す。
- 【図17】図16に示された光感知素子の $X_6 Y_6$ 面の正面断面図を示す。
- 【図18】図16に示された光感知素子の $X_6 Z_6$ 面の頂部断面図を示す。
- 【図19】本発明の第7の実施例の光感知素子の $X_7 Z_7$ 面の側断面図を示す。
- 【図20】図19に示された光感知素子の $X_7 Y_7$ 面の正面断面図を示す。
- 【図21】図19に示された光感知素子の $X_7 Z_7$ の頂部断面図を示す。
- 【図22】実施例1～5に記載されたタイプの光感知素子のブロックダイアグラムを示す。

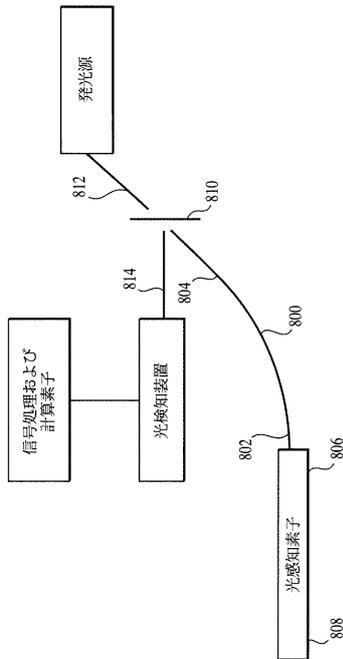
10

【図23】実施例1～5に記載されたタイプの光感知素子に工学的に結合された光学的検知および測定組み立て体を示す。

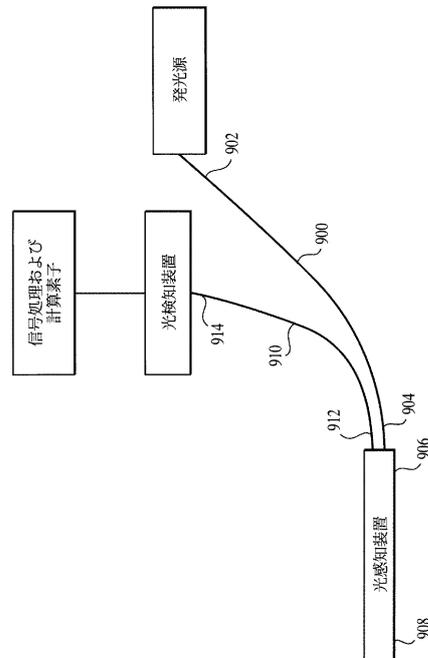
20

【図24】実施例6～7に記載されたタイプの光感知素子のブロックダイアグラムを示す。

【図22】



【図23】



【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
26 September 2002 (26.09.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/074161 A2

(51) International Patent Classification: A61B 5/00
(21) International Application Number: PCT/EP02/02960
(22) International Filing Date: 18 March 2002 (18.03.2002)
(25) Filing Language: English
(26) Publication Language: English
(30) Priority Data: 09/810,635 16 March 2001 (16.03.2001) US

MX, MZ, NO, NZ, OM, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KI, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG).

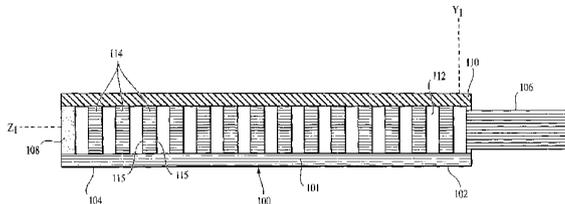
(71) Applicant (for DE only): ROCHE DIAGNOSTICS GMBH [DE/DE]; Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim (DE).
(71) Applicant (for all designated States except DE): F.HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).
(72) Inventors: ESSENPREIS, Matthias; 2929 7th Street, Suite 100, Berkeley, CA 94710 (US). GERBER, Martin; 9115 Hague Road, Indianapolis, IN 46250-0457 (US). PETRICH, Wolfgang; Gauenbergstrasse 7a, 76669 Bad Schoenborn (DE).
(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GR, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,

Declaration under Rule 4.17:
as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GR, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW. ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Published: without international search report and to be republished upon receipt of that report

[Continued on next page]

(54) Title: SUBCUTANEOUS ANALYTE SENSOR



(57) Abstract: Assembly and method for measuring the concentration of an analyte in a biological matrix. The assembly includes an implantable optical-sensing element that comprises a body, and a membrane mounted on the body in a manner such that the membrane and the body define a cavity. The membrane is permeable to the analyte, but is impermeable to background species in the biological matrix. A refractive element is positioned in the cavity. A light source transmits light of a first intensity onto the refractive element, and a light detector receives light of a second intensity that is reflected from the cavity. A controller device optically coupled to the detector compares the first and second light intensities, and relates the intensities to analyte concentration.



WO 02/074161 A2

WO 02/074161 A2



For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/074161

PCT/EP02/02960

SUBCUTANEOUS ANALYTE SENSOR

5 BACKGROUND OF THE INVENTION

The present invention relates to implantable sensors, and more specifically, to implantable sensors for monitoring levels of analytes, such as glucose.

Several designs for implantable sensors that allow continuous *in vivo* monitoring of levels of analytes such as glucose have been previously described. Many such designs are
10 based on electrochemical analyte detection principles. As such, they are prone to inherent signal instability of the sensor, and they require that chemicals (e.g., enzymes and mediators) be introduced into the patient's body.

A second approach involves physical (i.e. reagent-free) methodology. A review of physical methods for determinations of glucose *in vivo* is given in J. D. Kruse-Jarres
15 "Physicochemical Determinations of glucose *in vivo*," J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 26 (1988), pp. 201-208. Nuclear magnetic resonance (NMR), electron spin resonance (ESR), and infrared (IR) spectroscopy are named, among others, as non-invasive methods. However, none of these methods has as yet acquired practical significance. Some of them require large and expensive apparatus, generally unsuitable for routine
20 analysis and home monitoring of a patient.

Nearly all of the methods of this second approach are based on spectroscopic principles. Concerning the optical methods, the fundamental principle frequently is the interaction of the irradiated primary light (of a specific wavelength) with the vibration and rotation
25 states of the molecules undergoing analytical determination. The basic vibrational and rotational states of glucose are found in the IR region at wavelengths above 2500 nm. This spectral region is not suitable for invasive analytical determination of glucose because of the strong absorption of water, which is present in high concentration in biological matrices. In the near infra-red (NIR) region, the absorption of water is smaller (the so-called "water transmission window). The spectral analysis of glucose in
30 this region is based on absorption by overtones and combination oscillations of the basic

WO 02/074161

PCT/EP02/02960

2

vibrational and rotational states of the glucose molecule (see the article by Kruse-Jarres cited above and EP-A-0 426 358).

Developing a practical implantable glucose sensor on the basis of these principles presents certain problems. These problems result particularly from the fact that the effective signal (the change in the absorption spectrum due to a change in glucose concentration) is generally very small. Sensitivity is always an issue in absorption measurements because of the difficulty in observing a small effective signal superimposed on a relatively much larger background signal. However, in this case the difficulty is enhanced due to background signals resulting from the spectral absorption of water. Some attempts have been made to solve this problem (see e.g., EP-A-0 160 768; U.S. Pat. No. 5,028,787; and WO 93/00856); however, these attempts have not been successful in providing a practical and functional implantable glucose sensor based on absorption principles.

Methods of continuously monitoring glucose based on light scattering principles have also been described. For instance, European patent 0 074 428 describes a method and device for the quantitative determination of glucose by laser light scattering. The method assumes that glucose particles scatter light rays transmitted through a test solution, and that the glucose concentration can be derived from this scattering. The method requires measurement of the spatial angular distribution of the transmitted (i.e. forward-scattered) light emerging from a test cuvette or an investigated part of the body. In particular, the intensity of the transmitted light is measured in an angular region in which the change in relation to the glucose concentration is as large as possible. This intensity is then compared with the intensity measured for the central ray passing directly through the sample. For *in vivo* analytical determination, a transmission measurement on ear lobes with laser light is exclusively recommended.

A second method based on light scattering principles relies on the measurement of back-scattered light rather than transmitted (i.e. forward-scattered) light. U.S. Pat. No. 5,551,422 describes a method for determining glucose concentration in a biological matrix by performing at least two detection measurements. In each detection measurement, primary light is irradiated into the biological matrix through a boundary surface thereof at a defined radiation site. The light is propagated along a light path within the biological matrix. An intensity of the light is measured as the light emerges as secondary light through a defined detection site of the boundary surface. At least one of

WO 02/074161

PCT/EP02/02960

3

the detection measurements is a spatially resolved measurement of multiply scattered light. The detection site is located relative to the irradiation site such that light which was multiply scattered at scattering centers in the biological matrix is detected. The light paths of the at least two detection measurements within the biological matrix are
5 different. Glucose concentration is then derived from the dependence of the intensity of the secondary light on the relative positions of the irradiation site and the detection site.

Additional methods are needed which minimize or eliminate the effect on light intensity from variations of physical parameters, such as temperature and/or changes in the concentrations of background ions, proteins, and organic acids in the biological
10 matrices, and which minimize the number of light paths and/or detection measurements required to be performed.

15 BRIEF SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention, in one form thereof, comprises an assembly for measuring the concentration of an analyte in a biological matrix. The assembly includes an
20 implantable optical-sensing element, a source for transmitting light into the optical-sensing element, and a detector for receiving light emitted from the optical-sensing element. A signal-processing and computing element is provided to compare the respective amounts of transmitted and emitted light, and relate these amounts to the concentration of the analyte in the biological matrix. The implantable optical-sensing
25 element comprises a body and a membrane mounted on the body, such that the membrane and the body define a cavity. The membrane is substantially permeable to the analyte, and substantially impermeable to background species in the biological matrix, such that the analyte is received in the cavity. A refractive element for the transmitted light is positioned in the cavity.

The present invention, in another form thereof, comprises an implantable optical-
30 sensing element suitable for measuring the concentration of an analyte in a biological

WO 02/074161

PCT/EP02/02960

4

matrix. The optical-sensing element comprises a body, and a membrane mounted on the body such that the body and the membrane define a cavity for receiving the analyte. The membrane is substantially permeable to the analyte, and substantially impermeable to background species in the biological matrix, such as large proteins. A refractive element having a refractive index different from the refractive index of the analyte is disposed in the cavity.

The present invention, in yet another form thereof, comprises an assembly for measuring the concentration of an analyte in a biological matrix. The assembly comprises an implantable optical-sensing element comprising a body, and a first semi-permeable membrane mounted on the body to define a cavity. The first semi-permeable membrane is permeable to the analyte, and impermeable to background species in the biological matrix. A second membrane is mounted on the body remote from the first membrane to define a second cavity. A first refractive element is disposed in the first cavity, and a second refractive element is disposed in the second cavity. A light source provides light into each of the first and second cavities toward the respective first and second refractive elements, and a light detector receives light from each of the first and second cavities. A signal processor and computer are provided to relate the respective intensities of the provided light and the received light to the analyte concentration.

The present invention, in still another form thereof, comprises an implantable optical-sensing element suitable for measuring the concentration of an analyte in a biological matrix. The optical-sensing element comprises a body and a first semi-permeable membrane mounted on the body. The first membrane is permeable to the analyte, and impermeable to background species in the biological matrix. The first membrane and the body are aligned to define a first cavity, the first cavity having a first refractive element disposed therein. A second membrane is mounted on the body remote from the first membrane. The second membrane and the body are aligned to define a second cavity isolated from the first cavity, the second cavity having a second refractive element disposed therein.

The present invention, in yet another form thereof, comprises a method for measuring the concentration of an analyte in a biological matrix. An optical-sensing element is implanted in the biological matrix, the optical-sensing element comprising a body and a semi-permeable membrane mounted on the body, the semi-permeable membrane being permeable to the analyte and impermeable to background species in the matrix. The

WO 02/074161

PCT/EP02/02960

5

semi-permeable membrane and the body define a cavity, and a refractive element is disposed in the cavity. Primary light from a light-emitting source is introduced into the body of the optical-sensing element, and is directed toward the refractive element. Secondary light reflected from the optical-sensing element is collected and transmitted to a light-detecting device. The intensity of the secondary light is measured, and the analyte concentration in the biological matrix is determined by comparing the intensity of the secondary light with the intensity of the primary light.

The present invention, in a still further form thereof, comprises a method for measuring the concentration of an analyte in a biological matrix. An optical-sensing element is implanted in the biological matrix, the optical-sensing element comprising a body, a first membrane mounted on the body, and a second membrane mounted on the body remote from said first membrane. At least one of the membranes is permeable to the analyte and impermeable to background species in the biological matrix. The first and second membranes define a cavity, and a refractive element is disposed in the cavity. Primary light from a light-emitting source is transmitted into the cavity toward the refractive element, and secondary light reflected from the refractive element is collected and transmitted to a light-detecting device. The intensity of the secondary light is measured with the light-detecting device, and the analyte concentration in the biological matrix is derived therefrom.

The present invention, in another form thereof, comprises a method for measuring the concentration of an analyte in a biological matrix. An optical-sensing element is implanted in the biological matrix, the optical-sensing element comprising a body, a first semi-permeable membrane mounted on the body, and a second semi-permeable membrane mounted on the body remote from the first semi-permeable membrane. The body and the first membrane define a cavity having a first refractive element disposed therein, and the body and the second membrane define a second cavity isolated from the first cavity and having a second refractive element disposed therein. Primary light from a light-emitting source is transmitted into the body, and respective streams of the primary light are directed into the first cavity toward the first refractive element, and into the second cavity toward the second refractive element. Light reflected from the first refractive element is collected and transmitted to a first channel of a light-detecting device, and light from the body reflected at the second refractive element is collected and transmitted to a second channel of the light-detecting device. The respective intensities of light collected from each of the first and second channels is measured, and the

WO 02/074161

PCT/EP02/02960

6

concentration of an analyte in the biological matrix is computed by comparing the intensity of the transmitted light and the light collected from each of the first and second channels.

The present invention, in yet another form thereof, comprises an assembly for monitoring the concentration of an analyte in a biological matrix. The assembly includes an implantable optical-sensing element that comprises a body, a membrane mounted on the body, and a refractive element disposed in a cavity defined by the membrane and the body. The analyte is received in the cavity through the membrane, wherein the membrane is substantially permeable to the analyte of interest and substantially impermeable to background species in the biological matrix. One or more light sources provide light of a first wavelength and a second wavelength into the cavity, the refractive element in the cavity having a refractive index greater than the refractive index of the analyte at the first wavelength, and less than the refractive index of the analyte at the second wavelength. A detector receives from the cavity an intensity of light at each of the first and second wavelengths at a first concentration of said analyte, and receives an intensity of light at each of the first and second wavelengths at a second concentration of the analyte. A signal-processing and computing element is optically coupled to the detector for comparing the intensities of light received at the first wavelength to the intensities of light received at the second wavelength, and for relating the intensities to analyte concentration.

The present invention, and yet another form thereof, comprises a method for monitoring a change in the concentration of an analyte in a biological matrix of a test subject. An optical-sensing element is implanted in the test subject, the implantable optical-sensing element comprising a body and a membrane mounted on the body, wherein the membrane and body define a cavity for receiving the analyte. The membrane is substantially permeable to the analyte of interest and substantially impermeable to background species in the biological matrix. A refractive element is disposed in the cavity. Light of a first wavelength and a second wavelength is introduced into the cavity, wherein the refractive element has a refractive index greater than the refractive index of the analyte at the first wavelength, and less than the refractive index of the analyte at the second wavelength. An intensity of light at each of the first and second wavelengths is measured at a first concentration of the analyte, and an intensity of light at each of said first and second wavelengths is measured at a second concentration of the analyte. The change in concentration of the analyte is computed by

WO 02/074161

PCT/EP02/02960

7

comparing the intensities of light received at the first wavelength to the intensities of light received at the second wavelength for each of the first and second concentrations, and relating the intensities to changes in analyte concentration.

5 BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

Various other objects, features and attendant advantages of the present invention will be more fully appreciated as the same becomes better understood from the following detailed description when considered in connection with the accompanying drawings in which like reference characters designate like or corresponding parts

10 throughout the several views and wherein:

Figure 1 shows a side cross-sectional view through the Y_1Z_1 -plane of an optical-sensing element according to a first embodiment of the present invention;

Figure 2 shows a front cross-sectional view through the X_1Y_1 -plane of the optical-sensing element illustrated in Figure 1;

15 Figure 3 shows a top cross-sectional view through the X_1Z_1 -plane of the optical-sensing element illustrated in Figure 1;

Figure 4 shows a side cross-sectional view through the Y_2Z_2 -plane of an optical-sensing element according to a second embodiment of the present invention;

20 Figure 5 shows a front cross-sectional view through the X_2Y_2 -plane of the optical-sensing element illustrated in Figure 4;

Figure 6 shows a top cross-sectional view through the X_2Z_2 -plane of the optical-sensing element illustrated in Figure 4;

Figure 7 shows a side cross-sectional view through the Y_3Z_3 -plane of an optical-sensing element according to a third embodiment of the present invention;

25 Figure 8 shows a front cross-sectional view through the X_3Y_3 -plane of the optical-sensing element illustrated in Figure 7;

WO 02/074161

PCT/EP02/02960

8

- Figure 9 shows a top cross-sectional view through the X_3Z_3 -plane of the optical-sensing element illustrated in Figure 7;
- Figure 10 shows a side cross-sectional view through the Y_4Z_4 -plane of an optical-sensing element according to a fourth embodiment of the present invention;
- 5 Figure 11 shows a top cross-sectional view through the X_4Y_4 -plane of the optical-sensing element illustrated in Figure 10;
- Figure 12 shows a front cross-sectional view through the X_4Z_4 -plane of the optical-sensing element illustrated in Figure 10;
- 10 Figure 13 shows a side cross-sectional view through the Y_5Z_5 -plane of an optical-sensing element according to a fifth embodiment of the present invention;
- Figure 14 shows a side cross-sectional view through the X_5Y_5 -plane of the optical-sensing element illustrated in Figure 13;
- Figure 15 shows a top cross-sectional view through the X_5Z_5 -plane of the optical-sensing element illustrated in Figure 13;
- 15 Figure 16 shows a side cross-sectional view through the Y_6Z_6 -plane of an optical-sensing element according to a sixth embodiment of the present invention;
- Figure 17 shows a side cross-sectional view through the X_6Y_6 -plane of the optical-sensing element illustrated in Figure 16;
- Figure 18 shows a top cross-sectional view through the X_6Z_6 -plane of the optical-sensing element illustrated in Figure 16;
- 20 Figure 19 shows a side cross-sectional view through the Y_7Z_7 -plane of an optical-sensing element according to a seventh embodiment of the present invention;
- Figure 20 shows a side cross-sectional view through the X_7Y_7 -plane of the optical-sensing element illustrated in Figure 19;
- 25 Figure 21 shows a top cross-sectional view through the X_7Z_7 -plane of the optical-sensing element illustrated in Figure 19;

WO 02/074161

PCT/EP02/02960

9

Figure 22 shows a block diagram of the an opto-electronic detection and measurement assembly optically coupled to an optical-sensing element of the type described in embodiments 1-5;

5 Figure 23 shows another block diagram of the an opto-electronic detection and measurement assembly optically coupled to an optical-sensing element of the type described in embodiments 1-5; and

Figure 24 shows a block diagram of an opto-electronic detection and measurement assembly optically coupled to an optical-sensing element of the type described in embodiments 6-7.

10

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

As used herein, the term "biological matrix" denotes a body fluid or a tissue of a living organism. Biological matrices, to which the invention relates, are optically heterogeneous, that is, they contain a large number of substances (e.g., salts, proteins, and organic acids) which can affect the refractive index.

15 As used herein, the term "background species" refers to analytes such as ions, proteins, and organic acids native to a biological matrix, or to non-native agents introduced therein, that are capable of undergoing a change of refractive index substantially as a result of (1) adequate variations in concentration *in vivo*, and (2) a large specific refractive index increment. "Background species" does not refer to the analyte(s) being monitored.

As used herein, the term "refractive element" is used to refer to an element having a refractive index different from the refractive index of the medium to be measured.

25 As used herein, the term "mMol" denotes the concentration of a substance in units of millimoles per liter.

As used herein, the term " n " denotes the refractive index of a substance.

The present invention provides an assembly comprising an implantable optical-sensing element suitable for measuring the concentration of an analyte in a biological matrix. The function of the optical-sensing element is to generate changes in light refraction,

which changes are a function of changes in the concentration of the analyte in the biological matrix. The optical-sensing element includes a membrane mounted on a body, such that the membrane and the body define a cavity. The membrane is substantially permeable to the analyte, thereby permitting the analyte to pass through the membrane and into the cavity by means such as diffusion or osmosis, and is substantially impermeable to background species in the biological matrix.

The optical-sensing element of the present invention is stable over extended periods of time, does not require frequent recalibration, and does not require signal amplification through enzymatic reactions. The optical-sensing element also minimizes or eliminates background drift in such measurements due to variations in physical parameters such as temperature and/or changes in the concentrations of background ions, proteins, and organic acids that may be present in the biological matrix.

An example of an analyte suitable for monitor utilizing the assembly of the present invention is glucose. It is well known that a change in concentration of an analyte, such as glucose, in a test solution results in a change in the refractive index of the solution. For example, the refractive-index increment of an aqueous glucose solution Δn_m for visible wavelengths is $\Delta n_m = 2.5 \times 10^{-5}$ /mMol glucose (see R. C. Weast, ed., CRC Handbook of Chemistry and Physics, 55th ed. (CRC, Cleveland, Ohio 1974), p. D-205), and this relationship is assumed to be approximately the same over the entire wavelength region under investigation. In other words, the refractive index of a solution rises by approximately 2.5×10^{-5} for an increase of one mMol in glucose concentration.

Unfortunately, direct measurement of the glucose concentration in a biological matrix based on a change in refractive index is impractical because refractive index is not *per se* glucose specific. As shown in Table 1, the presence of certain background molecules (e.g., organic acids) and ions (e.g., sodium and chloride) commonly found in biological matrices can substantially affect the refractive index of the matrix.

TABLE 1

Substrate	Concentration (mMol)			$\Delta\mu_{in}/\text{mMol}$
	Plasma	Extracellular	intracellular	
glucose	5	5	0	2.5E-05
Na ⁺	142	144	10	5.0E-06
K ⁺	4	4	160	5.0E-06
Ca ²⁺	5	3	2	5.0E-06
Mg ²⁺	2	2	25	1.3E-05
Cl ⁻	102	114	2	5.0E-06
HCO ₃ ⁻	26	30	10	5.0E-06
PO ₄ ³⁻	2	2	100	9.0E-06
SO ₄ ²⁻	1	1	20	1.0E-05
organic acids	5	5	0	6.0E-06

(Concentration expressed in % w/v)

Independent concentration changes in these species could interfere with the glucose measurement and result in drift or erroneous readings.

- 5 The present invention addresses this problem by providing an optical-sensing element having a substantially impermeable body that is enclosed on at least one surface thereof by a semi-permeable membrane. The semi-permeable membrane is designed to exclude undesired background molecules and/or ions from entering/exiting the interior of the body, while allowing the analyte or analytes of interest to freely diffuse through the
- 10 membrane. When the analyte of interest is glucose, the glucose diffuses through the membrane to equilibrate with tissue glucose concentration. Background species cannot permeate through the membrane. For example, proteins can be excluded by using

membranes with adequate pore size (e.g., 30kD to exclude albumin but enable glucose diffusion), and ions can be excluded by using a polarized membrane (+/-) layer.

It is preferred to use a bipolar membrane as the semi-permeable membrane. Bipolar membranes are ion exchange membranes constructed of two adjoining layers of ion exchangers of opposite polarity (i.e. a cation-exchange side and an anion-exchange side). The charge density of these membranes is such that ions of the same charge as the fixed charges are hindered from diffusing through the membrane. Bipolar membranes are useful for isolating one ionic environment from another. These membranes are highly hydrated, and are thus permeable to non-charged solutes, such as glucose, which can diffuse from one side to the other.

Suitable bipolar membranes for use in the present invention include those produced by Tokuyama Soda (Japan) under the trade name of NeoSepta, available from Electrosynthesis Company, Lancaster, NY. These membranes are produced for bulk electrolysis and salt-splitting applications, and thus are mechanically very stable and rigid. They possess the high charge densities required for use in the high salt concentrations of biological matrices. These membranes are approximately 250 μm in thickness, and may be cut to any appropriate size. Thinner membranes of lower ionic content could also be used. Thinner membranes are advantageous because they decrease the response time of the sensor and may provide more accurate results.

During use, the semi-permeable membrane must be bonded to the body of the optical-sensing element in a manner that prevents infusion of solution in or out of the interior of the body except through the membrane. This bonding may be accomplished by any of several methods, including heat or ultrasonic bonding, adhesive bonding with pressure-sensitive adhesives or liquid adhesives such as cyanoacrylates (e.g., Superglue or Crazyglue), thermoplastic adhesives such as urethanes or hot-melt adhesives, or photocurable adhesives. Preferred bonding methods for *in vivo* applications include chemical or physical methods such as heat or ultrasonic bonding.

Typical commercial bipolar membranes comprise a cross-linked polystyrene sulfonate for the cation-exchange side bonded to a crosslinked poly(vinyl benzy \bar{l} trimethyl ammonium chloride) for the anion-exchange side. The membranes are typically supplied in a high concentration (10%) of salt for stabilization, and are equilibrated with a physiological saline solution (1.15 M NaCl) prior to use in the optical-sensing element. The bipolar membranes are preferably cross-linked to an extent that large molecular

weight solutes such as proteins and lipids are also excluded from the membrane, and concomitantly, from the volume enclosed by the membrane.

If a thinner bipolar membrane is used to enable a more rapid response time, it may be desirable to combine the bipolar membrane with a third membrane layer capable of excluding macrosolutes. Such a third membrane layer may, for example, be any of the membranes typically used for dialysis applications, such as regenerated cellulose or polyamide membranes. The third membrane layer may be attached to the sensor body, on or around the bipolar membrane, using any of the methods suitable for attaching the bipolar membrane. Alternatively, the third membrane layer may be laminated directly to the bipolar membrane prior to application of the bipolar-membrane to the sensor body. Moreover, the third membrane layer may be formed on the bipolar membrane by a casting process, for example, by dipping the assembled optical-sensing element with bipolar membrane attached into a solution of a membrane-forming polymer, and then drying the element under controlled conditions.

Bipolar membranes can be formed into hollow fibers in the same way that membranes for dialysis and microdialysis are produced, and the membrane fibers slid over the sensor structure and attached with any of the above methods.

The spectroscopic principle relied upon in the present invention is that light is reflected or refracted at changes in refractive index. The closer the refractive indices of two interfacing media, the smaller the specular reflection. When the refractive indices match, no specular reflection is observable. Correspondingly, the specular reflection increases in absolute magnitude as the refractive indices of the two interfacing media become more disparate. However, the relative change in specular reflection is largest when the refractive index differential is small, as discussed in M. Kohl, M. Cope, M. Essenpreis, and D. Böcker, *Optics Letters*, Vol. 19, No. 24, (1994) pp. 2170-2172, which is incorporated herein by reference in its entirety. Based upon these competing effects, it has been determined that the sensitivity of the measurement is optimized when the refractive index of a refractive element disposed within the body, and the refractive index of an analyte such as glucose are preferably within 9%, more preferably within 5%, of each other when the glucose concentration in the biological matrix is at physiological levels, i.e., between 4 and 7 mMol.

When the analyte of interest is glucose, the refractive element is preferably formed from a material with a refractive index close to that of a glucose solution at physiological

concentrations (i.e. $n=1.38$). Preferably, the refractive element is formed from a moldable plastic having a refractive index between 1.26 and 1.50, more preferably between 1.31 and 1.45. Examples of suitable plastics include poly(undecafluorohexyl acrylate) ($n=1.36$), poly(decamethylene carbonate) ($n=1.47$), poly(ethylene succinate),
5 poly(ethylene oxide) ($n=1.46$), poly(trifluoroethylene) ($n=1.34$), poly(hexafluoropropylene) ($n=1.31$), poly(methyl methacrylate) ($n=1.49$), poly(ethylene) ($n=1.49$), poly(oxy(diethylsilylene)) ($n=1.42$), and poly(vinyl fluoride) ($n=1.45$). Preferred plastics include poly(methyl methacrylate) and poly(ethylene).

A first embodiment of the optical-sensing element of the invention is illustrated in
10 Figs 1-3. The optical-sensing element includes a body 100, a semi-permeable membrane 110 and a refractive element 114. The body 100 and membrane 110 are oriented to define a cavity 112. The refractive element 114 and the analyte or analytes of interest (not shown) are disposed in the cavity 112. The semi-permeable membrane 110 is substantially permeable to the analyte(s), but substantially impermeable to
15 background species in the biological matrix.

Preferably, the body 100 of the optical-sensing element has a generally "U" or "V"-shaped cross-section, and comprises a molded plastic. The body 100 has a base portion 101 and two opposing side walls 103. Each of the side walls 103 includes an upper edge 111. The body 100 has a proximal end 102 and a distal end 104, and is preferably less
20 than 2 mm in length. A light-transmitting conduit 106, here a single optical fiber, is optically coupled to the proximal end 102 of the body. Optical coupling between the body and the conduit can be accomplished by any means known in the art, such as, for example, using an adhesive to secure the conduit 106 in an orifice formed in the body 100.

The refractive element 114 preferably is made from the same material as the body 100 as
25 part of a single plastic molding process. In the embodiment of Figs. 1-3, the refractive element 114 comprises a plurality of substantially parallel, rectangular plates. The integral, unit-body construction, with bracing by the rectangular plates, gives the optical-sensing element particular stability. Preferably, each individual plate of the
30 refractive element has a thickness less than 10 μm . Each plate has two faces 115 which function as refractive or reflective surfaces. The faces 115 may be flat, or alternatively, may be tilted or even randomly shaped structures (e.g., Figs. 7, 10 and 13). Tilted plates may be useful to avoid interferences. When faces such as those in Figs. 1-3 are utilized,

the faces 115 are oriented such that each lies in a plane perpendicular to the longitudinal axis of the body 100, and the faces 115 on adjacent plates are preferably separated by no more than 10 μ m.

5 The change in the intensity of light reflected off the refractive element may be maximized by using a refractive element 114 having faces 115 capable of multiple reflection and/or refraction in accordance with the Fresnel formulas. This change may be further maximized by optimizing the refractive index differential between the analyte and the refractive element 114. Preferably, the optical-sensing element includes a refractive element having at least one hundred parallel plates 114 with at least two
10 hundred faces 115. Most of the plates and faces have been omitted from Fig. 1 for clarity. By using multiple faces 115, the intensity of reflected or refracted light corresponding to changes in refractive index (and therefore to changes in analyte concentration) can be amplified by a factor of at least 200.

15 The body 100 of the optical-sensing element provides a support structure for the optical-sensing element and should correspondingly be rigid or semi-rigid. Since the sensing element is designed to be implanted in living tissue, the construction material of the body 100 should also be bio-compatible. The distal end 104 of the body 100 preferably comprises a light absorbing material 108, although a transparent material may alternatively be utilized.

20 The refractive element 114 can comprise a single structure or a plurality of structures. No particular shape is required. Examples of single structures include a porous fiber, a porous rod, a convoluted ribbon, and a convoluted fiber. The refractive element may also comprise combinations of the foregoing. Examples of pluralities of structures include regular or randomly shaped plates, particles, beads and powders, or
25 combinations of the foregoing. Regardless of the particular embodiment, the refractive element preferably provides a plurality of reflective or refractive faces 115 that interface with the analyte to amplify the reflected light when compared to light reflected from a single surface.

30 A second embodiment of the invention is illustrated in Figures 4-6. The body 200 of the optical-sensing element comprises two parallel, elongated members 203, each having an upper edge 211 and a lower edge 213. The body is preferably formed of molded plastic and is dimensioned in similar manner to the embodiment of Figs. 1-3. The body 200

WO 02/074161

PCT/EP02/02960

16

also includes a proximal end 202 and a distal end 204. A light-transmitting conduit 206, here a single optical fiber, is sealed in an orifice in the proximal end 202. The distal end 204 preferably comprises a light-absorbing material 208. In this embodiment, a first semi-permeable membrane 210 is attached to the top edges 211 of the elongated members 203, and a second semi-permeable membrane 209 is attached to the bottom edges 213 of the elongated members 203.

The elongated members 203 and semi-permeable membranes 209 and 210 define a cavity 212. The cavity contains the analyte of interest (not shown) and a refractive element 214. The refractive element comprises a plurality of substantially parallel, rectangular plates, and the elongated members 203 are held together with cross-support from the rectangular plates. In other pertinent respects the numbers and orientation of rectangular plates 214 and faces 215 are similar to those as described in the previous embodiment.

A third embodiment of the invention is illustrated in Figures 7-9. In this embodiment, the body 300, base portion 301, side walls 303, light-transmitting conduit 306, light-absorbing material 308, membrane 310, edges 311, cavity 312, and respective proximal and distal ends 302 and 304 are as described in the embodiment of Figs. 1-3. The refractive element 314 comprises a plurality of beads, which provide a plurality of reflective or refractive surfaces 315. The composition of the beads is normally not important, as long as they provide suitable reflective or refractive surfaces. Glass beads, or beads formed from polymers such as polystyrene, are particularly suitable. The composition, diameter, and number of the beads can be varied to achieve a packing arrangement which provides optimal amplification of light by multiple reflections off the bead surfaces 315. A similar effect is achieved when refractive powders are provided in the cavity in place of the beads.

A fourth embodiment of the invention is illustrated in Figures 10-12. In this embodiment, the body 400, base portion 401, side walls 403, light-transmitting conduit 406, light-absorbing material 408, membrane 410, edges 411, cavity 412, and respective proximal and distal ends 402 and 404 are as described in the embodiment of Figs. 1-3. The refractive element 414 comprises a convoluted ribbon or fiber, which provides a plurality of reflective or refractive surfaces 415. The composition, length, width, and thickness of the ribbon 414 can be varied to achieve a packing arrangement which gives optimal amplification of light by multiple reflections off the surfaces 415. The

particular composition of the ribbon or fiber is normally not important, as long as suitable reflective or refractive surfaces are provided. Glass or plastic ribbons and fibers are particularly suitable.

5 A fifth embodiment of the invention is illustrated in Figures 13-15. In this embodiment, the body 500, base portion 501, side walls 503, light-transmitting conduit 506, light-
absorbing material 508, membrane 510, edges 511, cavity 512, and respective proximal
and distal ends 502 and 504 are as described in the embodiment of Figs. 1-3. The
refractive element 514 comprises a rod, or fiber, having a plurality of pores 516. The
pores 516 provide a plurality of reflective or refractive surfaces 515. The rod should
10 have sufficient porosity so that the interior pores are in contact with the analyte. The
composition of the rod or fiber, as well as the porosity, pore size and number of pores
can be varied to achieve optimal amplification of light by multiple reflections off
the surfaces 515. The particular composition of the rod or fiber is normally not
important, as long as suitable reflective or refractive surfaces are provided. Glass or
15 plastic rods and fibers are particularly suitable.

A sixth embodiment of the invention is illustrated in Figures 16-18. The body 600
includes a cross-beam portion 601 and two opposing side walls 603, and has an "H"-
shaped cross-section, preferably manufactured by a plastic molding process. Each of the
side walls 603 includes an upper edge 611 and a lower edge 621. The cross-beam
20 portion 601 is attached to each side wall 603 between the upper edge 611 and the lower
edge 621. A first semi-permeable membrane 610 is attached to each upper edge 611 of
the side walls 603, thereby defining a first cavity 612. A first light-transmitting conduit
606, here a single optical fiber, is sealed in an orifice in the proximal end 602 of the body
600 adjacent the first cavity 612. The distal end 604 of the body 600 preferably
25 comprises a first light-absorbing material 608 adjacent the first cavity 612. A second
semi-permeable membrane 620 is attached to each lower edge 621 of the opposing walls
603 of the body 600, thereby forming a second cavity 622 superposed with respect to the
first cavity 612. A second light-transmitting conduit 616, here a single optical fiber, is
sealed in an orifice in the proximal end 602 of the body 600 adjacent the second cavity
30 622. The distal end 604 of the body 600 preferably comprises a second light-absorbing
material 618 adjacent the second cavity 622. The first and second cavities include first
and second refractive elements 614, 624. The refractive elements preferably are made
from the same material as the body 600 and comprise a plurality of substantially parallel,

rectangular plates as before. The first and second light-absorbing materials, 608 and 618 respectively, preferably have the same composition. The second semi-permeable membrane 620 may have the same composition as its counterpart in the first cavity 612, or a different composition.

5 A seventh embodiment of the invention is illustrated in Figures 19-21. The body 700 of the sensing element has a "U" shaped cross-section, preferably manufactured by a plastic molding process. The body has a base portion 701 and three opposing side walls 703. Each of the side walls 703 includes an upper edge 711a-711c. The body 700 has a proximal end 702 and a distal end 704, and is preferably less than 2 mm in length. A
10 first semi-permeable membrane 710 is attached to the upper edge 711a of one of the outer side walls 703 and to the upper edge 711b of the inner side wall 703, thereby defining a first cavity 712. A first light-transmitting conduit 706, here a single optical fiber, is sealed in an orifice in the proximal end 702 of the body 700 adjacent the first cavity 712. The distal end 704 of the body 700 preferably comprises a first light-
15 absorbing material 708 adjacent the first cavity 712. The first cavity 712 contains a first refractive element 714. The first refractive element 714 is preferably made from the same material as the body 700, and comprises a plurality of substantially parallel, rectangular plates.

A second semi-permeable membrane 720 is attached to the upper edge 711c of the other
20 outer side wall 703 and to the upper edge 711b of the inner side wall 703, thereby forming a second cavity 722. The second cavity 722 is in side-by-side orientation with respect to the first cavity 712. A second light-transmitting conduit 716, here a single optical fiber, is sealed in an orifice in the proximal end 702 of the body 700 adjacent the second cavity 722. The distal end 704 of the body 700 preferably comprises a second
25 light-absorbing material 718 adjacent the second cavity 722. The second cavity 722 contains a second refractive element 724. The second refractive element 724 is preferably made from the same material as the body 700, and comprises a plurality of substantially parallel, rectangular plates. The first and second light-absorbing materials, 708 and 718 respectively, preferably have the same composition. The second semi-
30 permeable membrane 720 may independently have the same composition as its counterpart in the first cavity 712, or a different composition.

The sixth and seventh embodiments of this invention are particularly useful for simultaneously measuring the concentration of two different analytes in a biological matrix. This may be accomplished by choosing respective semi-permeable membranes that are permeable to different species. For example, the first semi-permeable
5 membrane could be permeable to analyte A but impermeable to analyte B, while the second semi-permeable membrane could be permeable to analyte B but impermeable to analyte A. The first cavity would then be used to monitor the concentration of analyte A, while the second cavity would be used to monitor the concentration of analyte B.

The sixth and seventh embodiments of this invention may also be useful for correcting
10 for background changes in the refractive index of a biological matrix resulting from variations in physical parameters like temperature. For example, the first semi-permeable membrane could be permeable to only analyte A, while the second semi-permeable membrane could be impermeable to all of the components (analytes) of the biological matrix. The first cavity would then constitute a sample cell, while the second
15 cavity would constitute a reference cell. The sample cell could be used to monitor changes in light resulting from changes in the concentration of analyte A and physical changes in the environment of the sensing element. The reference cell could be used to monitor changes in light intensity resulting solely from physical changes in the environment of the biological matrix. The differences in light intensity between the
20 sample and reference cells would then correlate to the change in refractive index of the biological matrix due solely to a change in concentration of analyte A.

Alternatively, the first semi-permeable membrane could be permeable to analyte A and background species in the biological matrix, while the second semi-permeable
25 membrane could be permeable to the background species but impermeable to analyte A. The first cavity would still constitute a sample cell, while the second cavity would constitute a reference cell. However, the sample cell would now be used to monitor changes in light intensity resulting from changes in the concentration of analyte A, physical changes in the environment of the sensing element, and changes in the concentration of the background species. Similarly, the reference cell would be used to
30 monitor changes in light intensity resulting from physical changes in the environment of the sensing element and changes in the concentration of the background species. The difference in light intensity between the sample and reference cells would correlate with the change in refractive index of the biological matrix due to a change in concentration of analyte A.

The implantable analyte sensor of the present invention is designed to optically couple with an opto-electronic detection and measurement assembly. The opto-electronic detection and measurement assembly may include the light source for transmitting light from the light source to the sensing element, or alternatively, the light source may
5 comprise a separate assembly. The opto-electronic detection and measurement assembly includes a detector for receiving light that has been returned or otherwise reflected from the sensing element. A signal-processing and computing element is optically coupled to the detector to compare the intensity of the received light to that of the transmitted light. By using previously measured reference values, the signal-
10 processing and computing element converts the differences in light intensity to a signal relating to analyte concentration. The signal can then be displayed on a readout device.

The method does not require spectroscopic measurement at one or more defined wavelengths, although in certain cases it might be advantageous to use multiple wavelengths. When measurement at multiple defined wavelengths is not desired,
15 relatively inexpensive opto-electronic components, such as light emitting diodes (LED's), laser diodes, xenon and metal halide lamps, can be used as the light source.

A block diagram of an opto-electronic detection and measurement assembly optically coupled to an optical-sensing element of the type described in embodiments 1-5 is shown in Figure 22. The first end 802 of a first light-transmitting conduit 800 is
20 optically coupled to the proximal end 806 of the body of the optical-sensing element 808, for example by sealing the end 802 in an orifice using an adhesive. The second end 804 of the first light-transmitting conduit 800 is optically coupled to both a light-emitting source and a light-detecting device. In this diagram, optical coupling is provided by a beam-splitter 810. The beam-splitter is preferably tilted such that the
25 angle of incoming light is equal to the angle of reflected light, and is oriented such that secondary light emitted from the second end 804 of the first light-emitting conduit 800 is directed into a second light-transmitting conduit 814 connected to a light-detecting device. The light-detecting device can be, for example, a photomultiplier tube or a photodiode. The beam-splitter 810 is also oriented such that primary light emitted from
30 a third light-transmitting conduit 812 connected to the light-emitting source is directed into the second end 804 of the light-transmitting conduit 800. The source can emit light either continuously or in a pulsed mode. Suitable light sources and detectors can be purchased from Hamamatsu Corporation, Bridgewater NJ. The light-detecting device is electrically coupled to a signal-processing and computing element which converts the

secondary light to an electronic signal that can be read in conventional fashion, such as by visual display on a conventional readout device. The signal-processing and computing element may comprise, for example, a conventional controller such as a software-driven computer.

- 5 Preferably, each of the first, second, and third light-transmitting conduits, 800, 814, and 812 respectively, comprises one or more optical fibers. Suitable optical fibers and optical fiber bundles can be purchased from Polymicro Technologies, LLC of Phoenix, AZ. Suitable beamsplitters for optical fibers can be purchased from Oz Optics LTD. of Carp, Ontario, Canada.
- 10 Another block diagram of an opto-electronic detection and measurement assembly optically coupled to an optical-sensing element of the type described in embodiments 1-5 is shown in Figure 23. In this arrangement, primary light is emitted from a light-emitting source. The light-emitting source is optically coupled to the first end 902 of a first light-transmitting conduit 900, for example using a standard SMA connector. The
- 15 second end 904 of the first light-transmitting conduit 900 is optically coupled to the proximal end 906 of the body of the optical-sensing element, for example, by sealing the end 904 in an orifice in the body of the sensing element. The alignment should be such that the primary light is directed into the cavity toward the refractive element. Secondary light resulting from reflection or refraction at the refractive element is
- 20 collected in the first end 912 of a second light-transmitting conduit 910, which is optically coupled to the proximal end 906 of the body of the optical-sensing element. The second end of the conduit 914 is optically coupled to a light-detecting device, for example using an SMA connector. The light-detecting device can be, for example, a photomultiplier tube or a photodiode. Preferably, each of the first and second light-
- 25 transmitting conduits, 900 and 910 respectively, comprises one or more optical fibers. The light-detecting device is electrically coupled to a signal-processing and computing element, which converts the secondary light to an electronic signal, which can be displayed on a readout device.

- A block diagram of an opto-electronic detection and measurement assembly optically
- 30 coupled to an optical-sensing element of the type described in embodiments 6-7 is shown in Figure 24. Primary light is emitted from a light-emitting source. The light-emitting source is optically coupled to the first end 922 of a first light-transmitting conduit 920. The second end 924 of the first light-transmitting conduit 920 is optically

coupled to the proximal end 926 of the body of the optical-sensing element adjacent the first cavity, in an alignment such that the primary light is directed into the first cavity toward the first refractive element. Secondary light resulting from reflection or refraction at the first refractive element is collected in the first end 942 of a second light-transmitting conduit 940. The first end 942 of the second light-transmitting conduit 940 is optically coupled to the proximal end 926 of the body of the optical-sensing element adjacent the first cavity, while the second end 944 is optically coupled to a channel of a light-detecting device. The light-detecting device can be, for example, a photomultiplier tube or a photodiode.

10 In addition, the light-emitting source is optically coupled to the first end 932 of a third light-transmitting conduit 930. The second end 934 of the third light-transmitting conduit 930 is optically coupled to the proximal end 926 of the body of the optical-sensing element adjacent the second cavity, in an alignment such that the primary light is directed into the second cavity toward the second refractive element. Secondary light

15 resulting from reflection or refraction at the second refractive element is collected in the first end 952 of a fourth light-transmitting conduit 950. The first end 952 of the fourth light-transmitting conduit 950 is optically coupled to the proximal end 926 of the body of the optical-sensing element adjacent the second cavity, while the second end 954 of the fourth light-transmitting conduit 950 is optically coupled to a second channel of the

20 light-detecting device. Preferably, each of the first, second, third and fourth light-transmitting conduits, 920, 940, 930, and 950 respectively, comprises one or more optical fibers. The light-detecting device is electrically coupled to a signal-processing and computing element, which converts the secondary light to an electronic signal, which can be displayed on a readout device.

25 The invention further contemplates a method of measuring the concentration of an analyte in a biological matrix. First, an optical-sensing element is inserted in the matrix. The optical-sensing element includes a body, a semi-permeable membrane and a refractive element as described previously. Next, primary light is transmitted from a light-emitting source to the body of the optical-sensing element, and directed into the

30 cavity to the refractive element. Then, secondary light resulting from the reflection or refraction of the light at the refractive element is collected and read by a light-detecting device. The difference in intensity between the transmitted light and the reflected light is measured by a standard computing device, and the analyte concentration in the biological matrix is determined by the computing device using, for example, an

algorithm and calibration procedure. Such evaluation algorithms and calibration procedures are well known to those of ordinary skill in the art.

5 Once the analyte concentration in the biological matrix has been derived, the measurement process can be repeated, thereby allowing for continuous monitoring of the analyte concentration. Alternatively, the measurement can be made at specific or random intervals in time. In either case, the results can be displayed using means known to those of ordinary skill in the art. For instance, a running graph/chart of the analyte concentration can be displayed on a monitor. Alternatively, the analyte concentration can be displayed on a digital readout device or an analog gauge.
10 Moreover, the electronic signal can be used to trigger an alarm on an audio device when the analyte concentration is outside a given range.

15 It is a characteristic of the invention that changes in light intensity returned from the optical sensing component can be related to changes in the concentration of a specified analyte, such as glucose, in the biological matrix without the necessity of spectroscopic measurement at multiple wavelengths. In addition, there is no requirement that two detection measurements be made, wherein at least one of the detection measurements is a spatially resolved measurement of multiply reflected light. All measurements of light intensity returned from the optical sensing component can be made at the same spatial location. In addition, the principle relied on is light reflection, not optical absorption.
20 Thus, in contrast to previously known spectroscopic methods (particularly NIR spectroscopy), the wavelength is preferably chosen in a region of the spectrum where absorption of the analyte is relatively low.

Spectral regions where the absorption of glucose is relatively low are described, for example, in U.S. Pat. No. 5,551,422. Preferably, the wavelength is between 400 nm and
25 1300 nm. Other wavelengths outside of this range may be utilized in suitable cases, provided that interfering species are not substantially present in the matrix, or if present, are compensated for by the use of proper reference test samples.

In contrast to prior techniques, these spectral regions need not normally be further narrowed to avoid interferences due to absorption by other components in the
30 biological matrix (e.g., hemoglobin), since the semi-permeable membrane excludes such components from the sensing volume. Likewise, there is no particular preference for relatively short wavelengths because the method does not depend on the depth of penetration of light into the biological matrix.

In contrast to absorption-based methods for noninvasive analytical determination of the glucose concentration in a biological matrix, in the present invention it is generally not necessary to use narrow-band measurement, due to the minimal dependence on the measurement wavelength. Thus, relatively broad-banded light sources (with half-widths
5 larger than 20 nm), such as light-emitting diodes (LED's) and other semi-conductor light sources, can be used without the need for subsequent spectral selection on the primary side or secondary side. This considerably reduces the cost of the apparatus. This feature makes the apparatus especially suitable for the continuous monitoring of the glucose concentration of a diabetic. Even though it is generally not necessary to use
10 a laser as a primary light source, in some situations, such as with planar refractive surfaces, laser light may be utilized if desired. Similarly, it is generally not necessary to use coherent or polarized light.

An alternative arrangement to that described above utilizes one or more light sources that emit light into the cavity at defined wavelengths in order to exploit the dispersion
15 (i.e., wavelength-dependence) of the refractive indices of the refractive material and/or the analyte. In this arrangement, a light source emits light having a wavelength λ_1 at which the refractive index of the refractive element n_{element} is always greater than the refractive index of the analyte n_{analyte} . Another light source emits light having a wavelength λ_2 at which the refractive index of the refractive element n_{element} is always less
20 than the refractive index of the analyte n_{analyte} . The relative index of refraction $n_{\text{rel}} = n_{\text{analyte}}/n_{\text{element}}$ at each wavelength is as follows:

$$n_{\text{rel}} < 1 \text{ for } \lambda_1, \text{ and}$$

$$n_{\text{rel}} > 1 \text{ for } \lambda_2.$$

Alternatively, a single light source that emits light at multiple wavelengths may be used
25 in combination with a (dichroic) beam splitter to split the light into separate beams at the desired wavelengths.

When the concentration of the analyte changes, for example increases, n_{analyte} increases and therefore n_{rel} increases for both λ_1 and λ_2 . In this setting the relative change in the signals caused by λ_1 and λ_2 is being measured. A relative measurement does not rely on
30 an absolute calibration and is less affected by background considerations. Hence this arrangement can be used to improve the sensitivity and/or the specificity of the method.

WO 02/074161

PCT/EP02/02960

25

- In implementation of this arrangement using multiple wavelengths, either a single detector or multiple detectors can be used. For example, when two wavelengths λ_1 and λ_2 are used as described above, two separate detectors can be utilized to receive the signals. One detector would receive the " λ_1 -light" and the other would receive the " λ_2 -light". If desired, a wavelength-dependent dichroic beam splitter can be used to isolate the proper wavelength from the reflected light. A controller could then be utilized to analyze the signals by means such as signal subtraction to yield an analyte-dependent result. A single detector may also be utilized, however in this instance, the signals are generally received alternating in time.
- 10 Suitable light sources for use in this multiple wavelength approach include multiple independent single light sources each having a different wavelength. Alternatively, a beam splitter may be utilized with a single, multichromatic light source to split the light into separate beams at different, well-defined wavelengths.
- The sensor could be designed as a transcutaneous sensor, which uses a light guide to transmit light to and from the optical-sensing element. Alternatively, the sensor could be an integrated device. In this case, the implanted device would incorporate the light-emitting and optical-sensing elements in a single element. A fully compatible sensor unit can also include RF data transmission means and a battery charge.
- 20 Obviously, numerous modifications and variations of the present invention are possible in light of the above teachings. It is therefore to be understood that within the scope of the appended claims, the invention may be practiced otherwise than as specifically described herein.

WO 02/074161

PCT/EP02/02960

26

CLAIMS

1. An assembly for measuring the concentration of an analyte in a biological matrix, comprising:
 - 5 an implantable optical-sensing element, said implantable optical-sensing element comprising: a body (100, 200, 300, 400, 500, 600, 700); a membrane (110, 210, 310, 410, 510, 610, 710) mounted on said body, said membrane and body defining a cavity (112, 212, 312, 412, 512, 612, 712) for receiving said analyte, said membrane being substantially permeable to said analyte and substantially
10 impermeable to background species in said biological matrix; and a refractive element (114, 214, 314, 414, 514, 614, 714) disposed in said cavity;
a source for providing light of a first intensity onto said refractive element in said cavity;
a detector for receiving light of a second intensity from said cavity; and
15 a signal-processing and computing element optically coupled to said detector for comparing said first and second intensities, and relating said intensities to analyte concentration.
2. The assembly of Claim 1, wherein said body has a proximal end (102, 202, 302, 402, 502, 602, 702) and a distal end (104, 204, 304, 404, 504, 604, 704), and
20 wherein said refractive element comprises a plurality of plates sequentially arranged transverse to the longitudinal axis of said body.
3. The assembly of Claim 1, wherein said refractive element comprises at least one of
25 plates, particles, beads and powders.

WO 02/074161

PCT/EP02/02960

27

4. The assembly of Claim 1, wherein said refractive element comprises at least one of a porous fiber, a porous rod, a convoluted ribbon, and a convoluted fiber.
5. The assembly of Claim 1, wherein the refractive element has a refractive index within $\pm 9\%$ of the refractive index of said analyte.
6. The assembly of Claim 5, wherein the refractive index of said refractive element is within $\pm 5\%$ of the refractive index of said analyte.
7. The assembly of Claim 1, wherein the refractive element has a refractive index between 1.26 and 1.50.
8. The assembly of Claim 7, wherein said refractive index is between 1.31 and 1.45.
9. The assembly of Claim 1, wherein said refractive element comprises a moldable plastic.
10. The assembly of Claim 9, wherein said moldable plastic is poly(undecafluorohexyl acrylate), poly(decamethylene carbonate), poly(ethylene succinate), poly(ethylene oxide), poly(trifluoroethylene), poly(hexafluoropropylene), poly(methyl methacrylate), poly(ethylene), poly(oxy(diethylsilylene)), or poly(vinyl fluoride).
11. The assembly of Claim 10, wherein said moldable plastic is poly(methyl methacrylate) or poly(ethylene).
12. The assembly of Claim 1, wherein said membrane comprises a bipolar membrane having a cation-exchange layer and an anion-exchange layer.

WO 02/074161

PCT/EP02/02960

28

13. The assembly of Claim 12, wherein said cation-exchange layer and said anion-exchange layer are bonded together, said cation-exchange layer comprising a cross-linked polystyrene sulfonate and said anion-exchange layer comprising a cross-linked poly(vinyl benzyl trimethyl ammonium chloride).
- 5
14. The assembly of Claim 12, wherein said membrane further comprises a third membrane layer bonded to one of said cation and anion-exchange layers, or bonded to said body, said third membrane layer capable of excluding macrosolutes.
- 10
15. The assembly of Claim 14, wherein said third membrane layer is a regenerated cellulose or polyamide membrane.
- 15
16. The assembly of Claim 14, wherein said third membrane layer is laminated to said bipolar membrane.
17. The assembly of Claim 14, wherein each of said bipolar membrane and said third membrane layer is independently mounted on said body at an edge of said body.
- 20
18. The assembly of Claim 14, wherein said third membrane layer is formed on said bipolar membrane by a casting process.
- 25
19. The assembly of Claim 1, wherein said body includes a proximal end and a distal end, said distal end of said body comprising a light-absorbing material (108, 208, 308, 408, 508, 608, 708).

WO 02/074161

PCT/EP02/02960

29

20. The assembly of Claim 1, wherein said body includes a proximal end and a distal end, said distal end of said body comprising a transparent material.
21. The assembly of Claim 1, wherein said body comprises a moldable plastic.
- 5
22. The assembly of Claim 21, wherein said body has a "U"-shaped or "V"-shaped cross section.
23. The assembly of Claim 1, wherein a ratio of the first intensity and the second intensity is convertible into an electronic signal.
- 10
24. The assembly of Claim 23, further comprising a readout device for said electronic signal.
- 15
25. The assembly of Claim 24, wherein said readout device comprises an analog, digital or audio readout.
26. The assembly of Claim 1, wherein said source comprises a transmitter for transmitting said light of a first intensity onto said refractive element.
- 20
27. The assembly of Claim 26, wherein said transmitted light is transmitted by a semiconductor light source.
28. The assembly of Claim 27, wherein said semiconductor light source is a light-emitting diode.
- 25

WO 02/074161

PCT/EP02/02960

30

29. The assembly of Claim 1, wherein said transmitted light has a wavelength between 400 nm and 1300 nm.
30. The assembly of Claim 1, wherein said detector comprises a photodiode.
- 5
31. The assembly of Claim 2, wherein said plates are sequentially spaced by no more than 10 μm .
32. The assembly of Claim 26, wherein said transmitted light and said received light are transported through one or more optical fibers.
- 10
33. An implantable optical-sensing element suitable for measuring the concentration of an analyte in a biological matrix, said optical-sensing element comprising:
- 15 a body (100, 200, 300, 400, 500, 600, 700); a membrane (110, 210, 310, 410, 510, 610, 710) mounted on said body such that said body and said membrane define a cavity (112, 212, 312, 412, 512, 612, 712) for receiving said analyte, said membrane being substantially permeable to said analyte, and substantially impermeable to background species in said biological matrix; and a refractive element (114, 214, 314, 414, 514, 614, 714) disposed in said cavity, said refractive element having a refractive index different from a refractive index of said analyte.
- 20
34. The optical-sensing element of Claim 33, wherein said body comprises two parallel, elongated members, and said refractive element comprises a plurality of plates, each plate having two faces, said plates being sequentially arranged between said elongated members and oriented generally perpendicular to said elongated members.
- 25

WO 02/074161

PCT/EP02/02960

31

35. The optical-sensing element of Claim 34, wherein said plates are integral with said elongated members in a unit-body construction.
36. The optical-sensing element of Claim 33, wherein said membrane comprises a first membrane, said optical-sensing element further comprising a second membrane mounted on said body remote from said first membrane.
37. The optical-sensing element of Claim 33, wherein said refractive element comprises at least one of plates, particles, beads and powders.
38. The optical-sensing element of Claim 33, wherein said refractive element comprises at least one of a porous fiber, a porous rod, a convoluted ribbon, and a convoluted fiber.
39. The optical-sensing element of Claim 33, wherein the refractive element has a refractive index within $\pm 9\%$ of the refractive index of said analyte.
40. The optical-sensing element of Claim 39, wherein the refractive index of said refractive element is within $\pm 5\%$ of the refractive index of said analyte.
41. The optical sensing-element of Claim 33, wherein the refractive element has a refractive index between 1.31 and 1.45.
42. The optical-sensing element of Claim 33, wherein said refractive element comprises a moldable plastic.

WO 02/074161

PCT/EP02/02960

32

43. The optical-sensing element of Claim 42, wherein said moldable plastic is poly(undecafluorohexyl acrylate), poly(decamethylene carbonate), poly(ethylene succinate), poly(ethylene oxide), poly(trifluoroethylene), poly(hexafluoropropylene), poly(methyl methacrylate), poly(ethylene), poly(oxy(diethylsilylene)), or poly(vinyl fluoride).
- 5
44. The optical-sensing element of Claim 42, wherein said moldable plastic is poly(methyl methacrylate) or poly(ethylene).
- 10
45. The optical-sensing element of Claim 33, wherein said membrane comprises a bipolar membrane having a cation-exchange layer and an anion-exchange layer.
46. The optical-sensing element of Claim 45, wherein said cation-exchange layer and said anion-exchange layer are bonded together, said cation-exchange layer comprising a cross-linked polystyrene sulfonate and said anion-exchange layer comprising a cross-linked poly(vinyl benzyl trimethyl ammonium chloride).
- 15
47. The optical-sensing element of Claim 46, wherein said membrane further comprises a third membrane layer bonded to one of said cation and anion-exchange layers, said third membrane layer capable of excluding macrosolutes.
- 20
48. The optical-sensing element of Claim 47, wherein said third membrane layer is a regenerated cellulose or polyamide membrane.
- 25
49. The optical-sensing element Claim 33, wherein said body includes a proximal end and a distal end, said distal end of said body comprising a light-absorbing material.

WO 02/074161

33

PCT/EP02/02960

50. The optical-sensing element of Claim 33, wherein said body includes a proximal end and a distal end, said distal end of said body comprising a transparent material.
- 5 51. The optical-sensing element of Claim 33, wherein said body comprises a moldable plastic.
52. The optical-sensing element of Claim 51, wherein said body has a "U"-shaped or "V"-shaped cross section.
- 10
53. An assembly for measuring the concentration of an analyte in a biological matrix, comprising: an implantable optical-sensing element comprising a body (100, 200, 300, 400, 500, 600, 700); a first semi-permeable membrane (110, 210, 310, 410, 510, 610, 710) mounted on said body, said first semi-permeable membrane being permeable to said analyte, and impermeable to background species in said biological matrix, said first membrane and said body aligned to define a first cavity (112, 212, 312, 412, 512, 612, 712); a first refractive element disposed in said first cavity; a second membrane (209, 620, 720) mounted on said body remote from said first membrane, said second membrane and said body aligned to define a second cavity (622, 722); and a second refractive element (624, 724) disposed in said second cavity;
- 15
- 20
- a source for providing light into each of said first and second cavities toward said respective first and second refractive elements;
- a detector for receiving light from each of said first and second cavities; and
- 25
- a signal-processing and computing element optically coupled to said detector for relating said received light to a concentration of said analyte.

WO 02/074161

PCT/EP02/02960

34

54. The assembly of Claim 53, wherein said analyte comprises a first analyte, said first semi-permeable membrane being permeable to said first analyte and impermeable to a second analyte, and wherein said second membrane is permeable to said second analyte.
- 5
55. The assembly of Claim 54, wherein said second membrane is impermeable to said first analyte.
56. The assembly of Claim 55, wherein said second membrane is impermeable to said analyte.
- 10
57. The assembly of Claim 53, wherein said source comprises a light transmitter for transmitting light into each of said first and second cavities
- 15
58. The assembly of Claim 57, wherein said transmitted light has a wavelength between 400 and 1300 nm.
59. The assembly of Claim 53, wherein said detector comprises first and second channels, said first channel receiving light reflected from said first refractive element, and said second channel receiving light reflected from said second refractive element.
- 20
60. The assembly of Claim 53, wherein said received light is convertible by signal-processing and computing element into an electronic signal.
- 25

WO 02/074161

PCT/EP02/02960

35

61. The assembly of Claim 60, said assembly further comprising a readout device for display of said electronic signal.
62. The assembly of Claim 61, wherein said readout device comprises an analog,
5 digital or audio readout.
63. The assembly of Claim 53, wherein said body has a "┌┐"-shaped cross-section.
64. The assembly of Claim 53, wherein said body has a "└┘"-shaped cross-section.
10
65. An implantable optical-sensing element suitable for measuring the concentration of an analyte in a biological matrix, said optical-sensing element comprising: a body (100, 200, 300, 400, 500, 600, 700); a first semi-permeable membrane (110, 210, 310, 410, 510, 610, 710) mounted on said body, said first semi-permeable
15 membrane being permeable to said analyte, and impermeable to background species in said biological matrix, said first membrane and said body aligned to define a first cavity (112, 212, 312, 412, 512, 612, 712); a first refractive element (114, 214, 314, 414, 514, 614, 714) disposed in said first cavity; a second membrane (209, 620, 720) mounted on said body remote from said first
20 membrane, said second membrane and said body aligned to define a second cavity (622, 722) isolated from said first cavity; and a second refractive element (624, 724) disposed in said second cavity.
66. The optical-sensing element of Claim 65, wherein said analyte comprises a first
25 analyte, said first semi-permeable membrane being permeable to said first analyte and impermeable to a second analyte, and wherein said second membrane is permeable to said second analyte.

WO 02/074161

36

PCT/EP02/02960

67. The optical-sensing element of Claim 66, wherein said second membrane is impermeable to said first analyte.
68. The optical-sensing element of Claim 65, wherein said second membrane is impermeable to said analyte.
69. The optical-sensing element of Claim 65, wherein said body has a "┐"-shaped cross-section.
70. The optical-sensing element of Claim 65, wherein said body has a "┌"-shaped cross-section.
71. A method for measuring the concentration of an analyte in a biological matrix, said method comprising:
- implanting an optical-sensing element in said biological matrix, said optical-sensing element comprising a body (100, 200, 300, 400, 500, 600, 700), a semi-permeable membrane (110, 210, 310, 410, 510, 610, 710) mounted to said body, said semi-permeable membrane being permeable to said analyte, but impermeable to background species in said matrix, said semi-permeable membrane and said body defining a cavity (112, 212, 312, 412, 512, 612, 712), and a refractive element (114, 214, 314, 414, 514, 614, 714) disposed in said cavity;
- introducing primary light from a light-emitting source into said body of said optical-sensing element, and directing said primary light toward said refractive element;
- collecting secondary light reflected from said optical-sensing element and transmitting said secondary light to a light-detecting device;

measuring an intensity of said secondary light, and evaluating said analyte concentration in said biological matrix by comparing said measured intensity of said secondary light with an intensity of said primary light.

- 5 72. The method of Claim 71, wherein said evaluation is carried out by means of an evaluation algorithm and a calibration.
73. The method of Claim 71, wherein said analyte comprises glucose, and said primary light has a wavelength in a spectral region wherein glucose has a minimal effect on absorption of said primary light.
- 10
74. A method for measuring the concentration of an analyte in a biological matrix, said method comprising
- 15 implanting an optical-sensing element in said biological matrix, said optical-sensing element comprising a body (100, 200, 300, 400, 500, 600, 700), a first membrane (110, 210, 310, 410, 510, 610, 710) mounted to said body, a second membrane (209, 620, 720) mounted on said body remote from said first membrane, at least one of said membranes being permeable to said analyte, but impermeable to background species in said biological matrix, said first and second
- 20 membranes and said body defining a cavity (112, 212, 312, 412, 512, 612, 712), and a refractive element (114, 214, 314, 414, 514, 614, 714) disposed in said cavity;
- transmitting primary light from a light-emitting source into said cavity toward said refractive element;
- 25 collecting secondary light reflected from refractive element, and transmitting said secondary light to a light-detecting device;
- measuring an intensity of said secondary light with said light-detecting device;

deriving said analyte concentration in said biological matrix from said measured intensity of said secondary light by means of an evaluation algorithm and a calibration.

- 5 75. The method of Claim 74, wherein said analyte is glucose, and said primary light has a wavelength in a spectral region wherein glucose has a minimal effect on absorption of said primary light.
- 10 76. A method for measuring the concentration of an analyte in a biological matrix, said method comprising:
- 15 implanting an optical-sensing element in said biological matrix, said optical-sensing element comprising: a body (100, 200, 300, 400, 500, 600, 700), a first semi-permeable membrane (110, 210, 310, 410, 510, 610, 710) mounted on said body, a second semi-permeable membrane (209, 620, 720) mounted on said body
- 20 remote from said first semi-permeable membrane, said first semi-permeable membrane being permeable to said analyte, but impermeable to background species in said biological matrix, said body and said first membrane defining a first cavity (112, 212, 312, 412, 512, 612, 712), a first refractive element (114, 214, 314, 414, 514, 614, 714) disposed in said first cavity, said body and said second membrane defining a second cavity (622, 722) isolated from said first cavity, and a second refractive element (624, 724) disposed in said second cavity;
- 25 transmitting primary light from a light-emitting source to said body, and directing respective streams of said primary light into said first cavity toward said first refractive element, and into said second cavity toward said second refractive element;
- collecting light from said body resulting from reflection at said first refractive element and transmitting said light to a first channel of a light-detecting device;
- 30 collecting light from said body resulting from reflection at said second refractive element and transmitting said light to a second channel of said light-detecting device;

WO 02/074161

39

PCT/EP02/02960

measuring the intensity of light collected from each of said first and second channels;

computing the concentration of an analyte in said biological matrix by comparing the intensity of the transmitted light and the light collected from each of said first and second channels.

5

77. The method of Claim 76, wherein said analyte comprises a first analyte, said first semi-permeable membrane being permeable to said first analyte and impermeable to a second analyte in said biological matrix, said second membrane being permeable to said second analyte; and wherein said computing step computes the concentration of each of said first and second analytes.

10

78. An assembly for monitoring the concentration of an analyte in a biological matrix, comprising:

15

an implantable optical-sensing element, said implantable optical-sensing element comprising: a body (100, 200, 300, 400, 500, 600, 700); a membrane (110, 210, 310, 410, 510, 610, 710) mounted on said body, said membrane and body defining a cavity (112, 212, 312, 412, 512, 612, 712) for receiving said analyte, said membrane being substantially permeable to said analyte and substantially impermeable to background species in said biological matrix; and a refractive element (114, 214, 314, 414, 514, 614, 714) disposed in said cavity;

20

a source for providing light of a first wavelength and a second wavelength into said cavity, said refractive element having a refractive index greater than the refractive index of the analyte at the first wavelength, and less than the refractive index of the analyte at the second wavelength;

25

a detector for receiving from said cavity an intensity of light at each of said first and second wavelengths at a first concentration of said analyte, and for receiving from said cavity an intensity of light at each of said first and second wavelengths at a second concentration of said analyte; and

a signal-processing and computing element optically coupled to said detector for comparing said intensities of light received at said first wavelength to said intensities of light received at said second wavelength, and relating said intensities to analyte concentration.

5

79. The assembly of Claim 78, wherein said source includes a beam splitter for splitting said light into light of at least two wavelengths.

80. The assembly of Claim 78, wherein said source comprises at least two light sources, each light source capable of providing light at a defined wavelength.

10

81. The assembly of Claim 78, wherein said detector comprises a detector member for detecting an intensity of light of said first wavelength, and a detector member for detecting light of said second wavelength.

15

82. A method for monitoring a change in the concentration of an analyte in a biological matrix of a test subject, comprising:

implanting an optical-sensing element in said subject, said implantable optical-sensing element comprising a body (100, 200, 300, 400, 500, 600, 700); a membrane (110, 210, 310, 410, 510, 610, 710) mounted on said body, said membrane and body defining a cavity (112, 212, 312, 412, 512, 612, 712) for receiving said analyte, said membrane being substantially permeable to said analyte and substantially impermeable to background species in said biological matrix; and a refractive element (114, 214, 314, 414, 514, 614, 714) disposed in said cavity;

20
25

transmitting light of a first wavelength and a second wavelength into said cavity, said refractive element having a refractive index greater than the refractive index of the analyte at the first wavelength, and less than the refractive index of the analyte at the second wavelength;

- collecting from said cavity an intensity of light at each of said first and second wavelengths at a first concentration of said analyte, and an intensity of light at each of said first and second wavelengths at a second concentration of said analyte; and
- 5 measuring said change in concentration of said analyte by comparing said intensities of light received at said first wavelength to said intensities of light received at said second wavelength for each of said first and second concentrations, and relating said intensities to changes in analyte concentration.

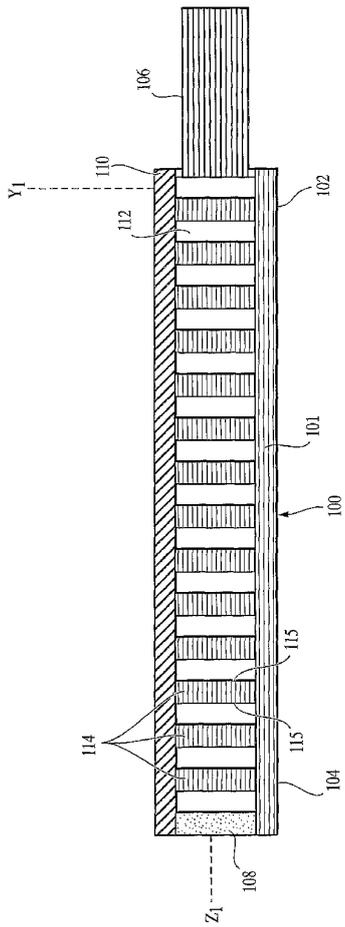


FIG. 1

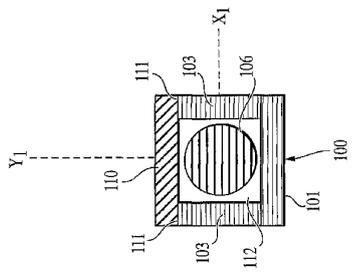


FIG. 2

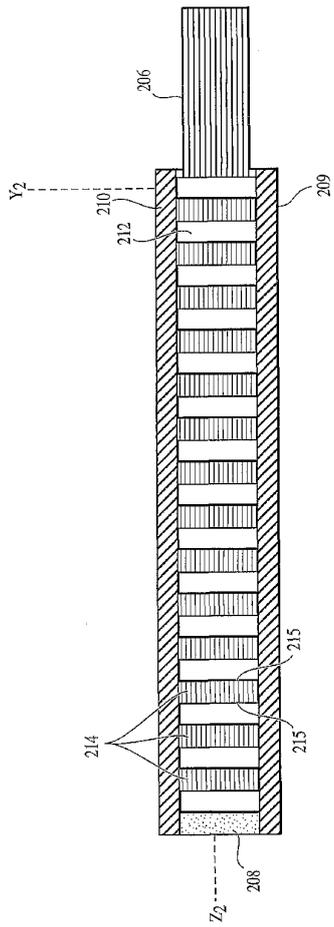


FIG. 4

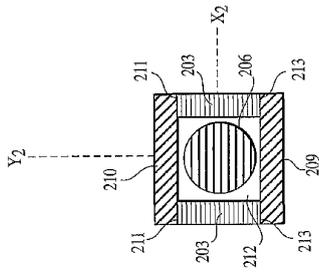


FIG. 5

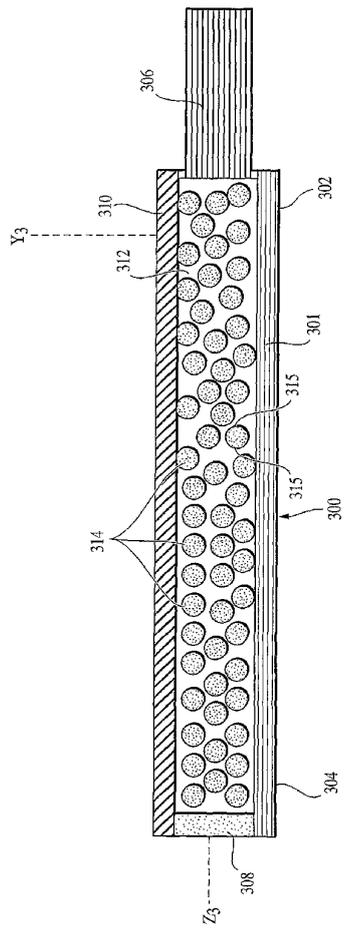


FIG. 7

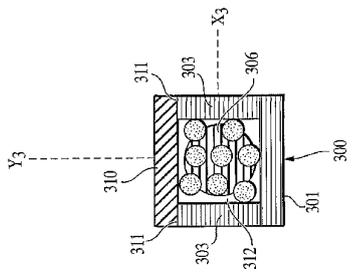


FIG. 8

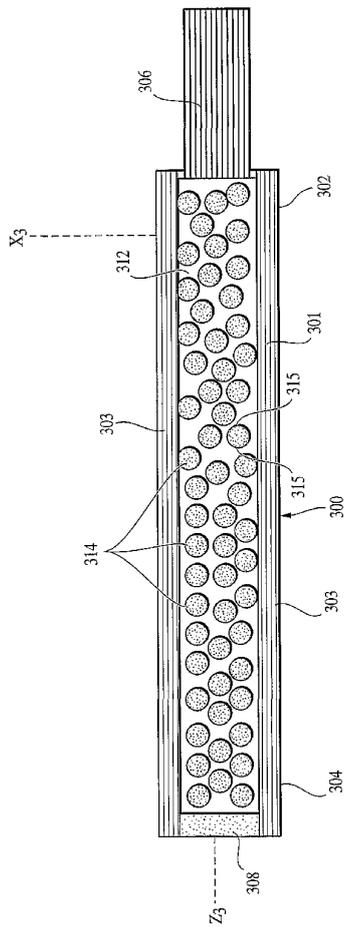


FIG. 9

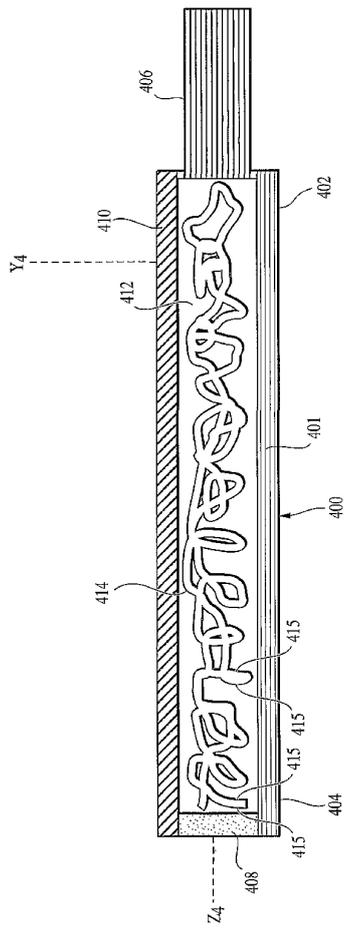


FIG. 10

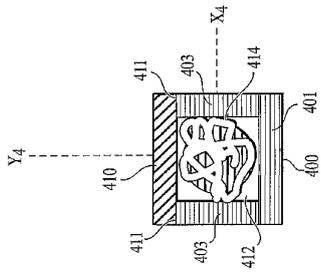


FIG. 11

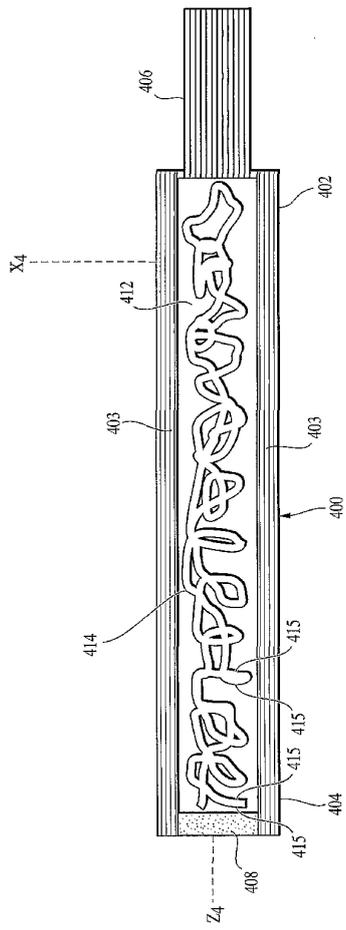


FIG. 12

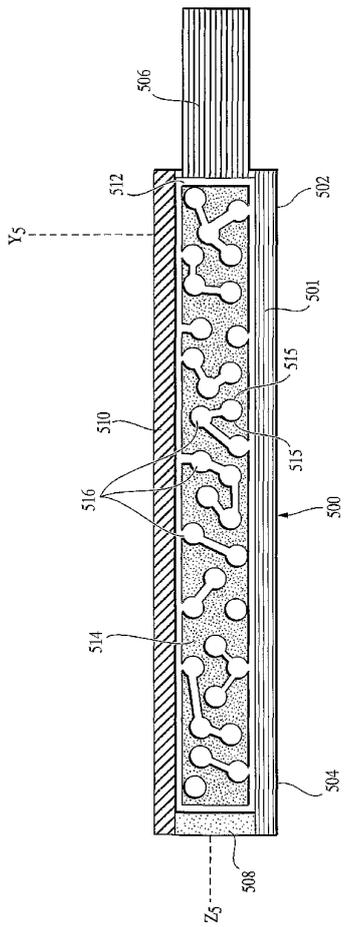


FIG. 13

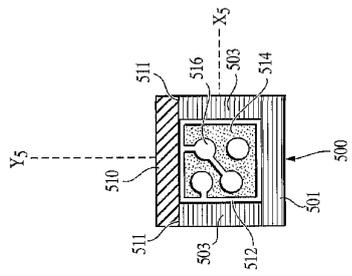


FIG. 14

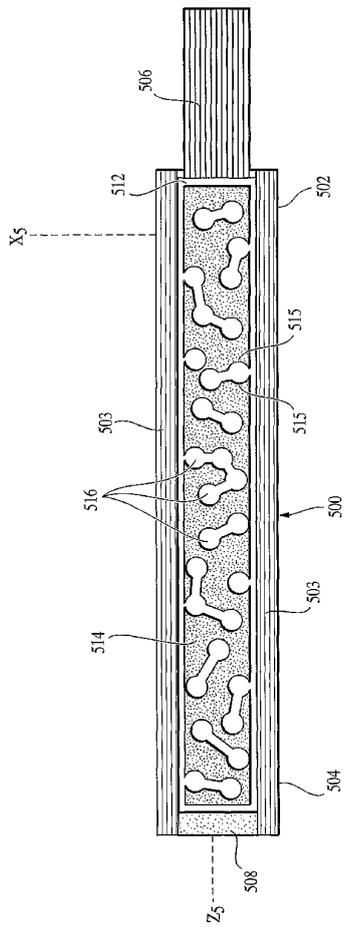


FIG. 15

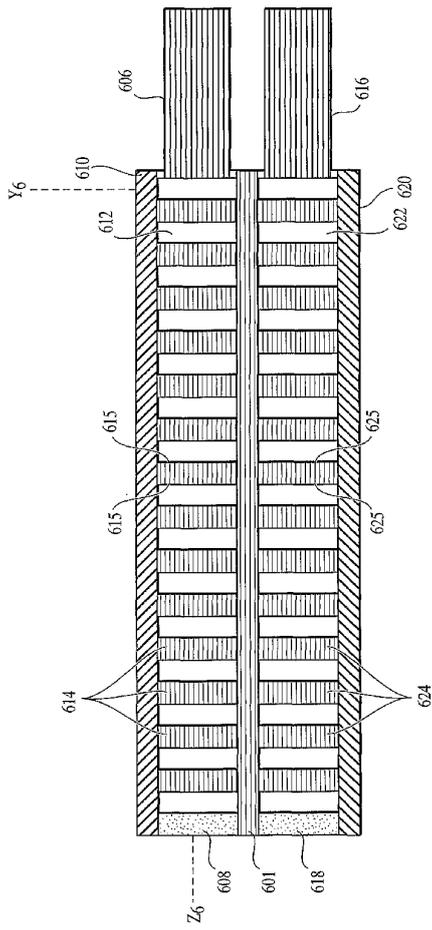


FIG. 16

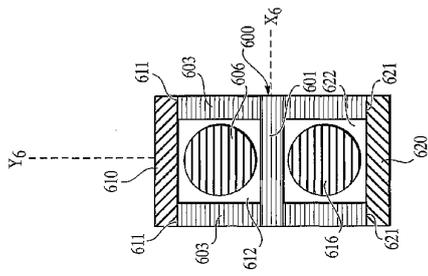


FIG. 17

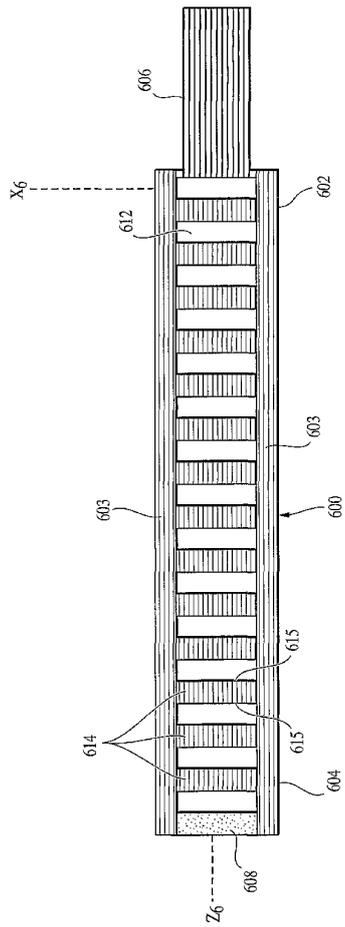


FIG. 18

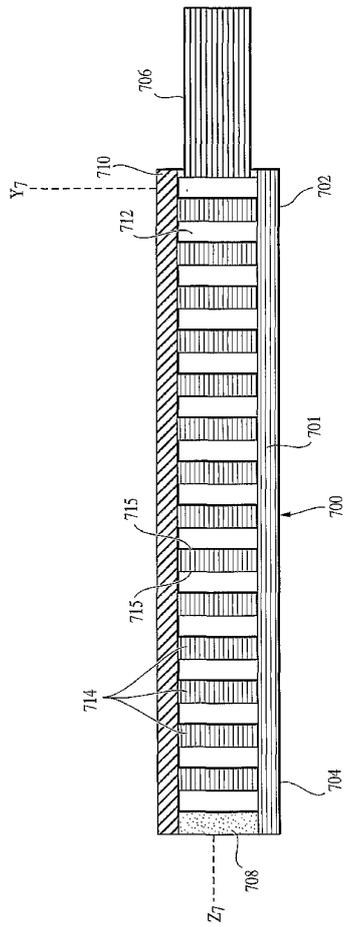


FIG. 19

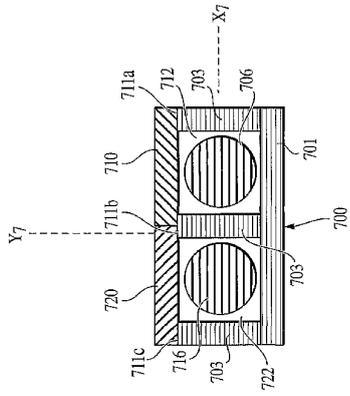


FIG. 20

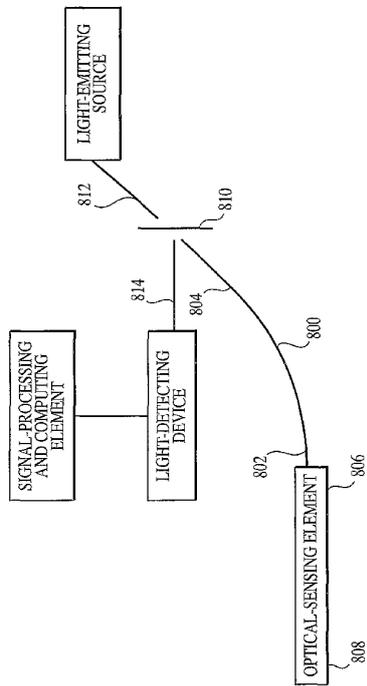


FIG. 22

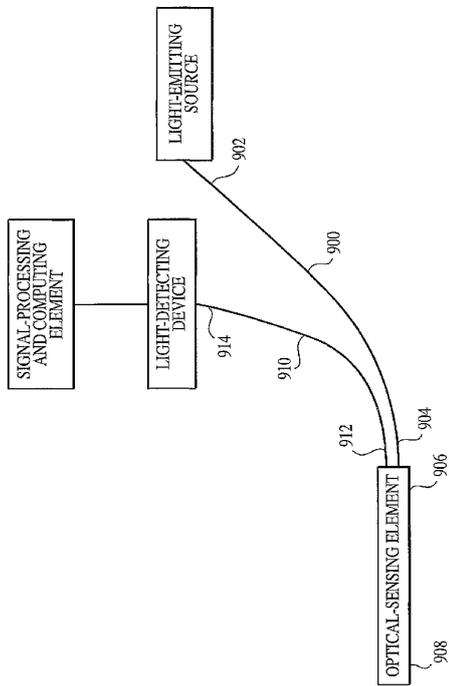


FIG. 23

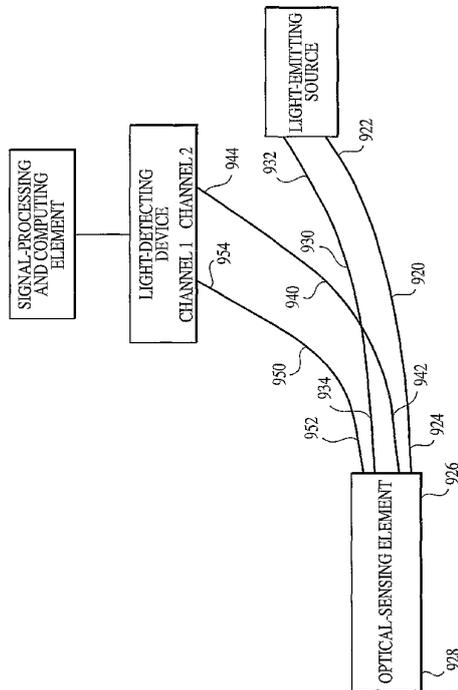


FIG. 24

【国際公開パンフレット(コレクトバージョン)】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
26 September 2002 (26.09.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/074161 A3

(51) International Patent Classification⁷: A61B 5/00,
G01N 21/43

(21) International Application Number: PCT/EP02/02960

(22) International Filing Date: 18 March 2002 (18.03.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
09/810,635 16 March 2001 (16.03.2001) US

(71) Applicant (for DE only): ROCHE DIAGNOSTICS
GMBH (DE/DE); Sandhofer Strasse 116, 68305
Mannheim (DL).

CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, 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, MY, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN,
YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).

Declaration under Rule 4.17:
as to the applicant's entitlement to claim the priority of the
earlier application (Rule 4.17(ii)) for the following desig-
nations AF, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY,
BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE,
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, MY, NZ, OM, PH, PL, PT, RO,
RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

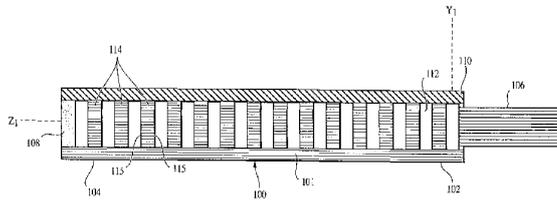
(71) Applicant (for all designated States except DE): EHOFF-
MANN-LA ROCHE AG (CH/CH); Grenzacherstrasse
124, CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventors: ESSENPREIS, Matthias; 2929 7th Street,
Suite 100, Berkeley, CA 94710 (US). GERBER, Martin;
9115 Ilagac Road, Indianapolis, IN 46250-0457 (US).
PETRICH, Wolfgang; Gutenbergstrasse 7a, 76669 Bad
Schoenborn (DL).

(81) Designated States (national): AF, AG, AI, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,

[Continued on next page]

(54) Title: SUBCUTANEOUS ANALYTE SENSOR



(57) Abstract: Assembly and method for measuring the concentration of an analyte in a biological matrix. The assembly includes an implantable optical-sensing element (100) that comprises a body (104), and a membrane (110) mounted on the body to a manner such that the membrane and the body define a cavity. The membrane is permeable to the analyte, but is permeable to background species in the biological matrix. A refractive element (115) is positioned in the cavity. A light source (106) transmits light of a first intensity onto the refractive element, and a light detector (106) receives light of a second intensity that is reflected from the cavity. A controller device optically coupled to the detector compares the first and second light intensities, and relates the intensities to analyte concentration.



WO 02/074161 A3

WO 02/074161 A3 

Published:
— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(88) Date of publication of the international search report:
24 July 2003

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Information Application No PCT/EP 02/02960
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61B/00 G01N21/43		
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 G01N		
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)		
WPI Data, EPO-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 195 40 456 A (BUSCHMANN JOHANNES P DR) 7 May 1997 (1997-05-07)	1-3, 19-21, 23-30, 32-34, 36, 37, 49-52
Y	column 5, line 31 - line 39 column 5, line 52 - line 62 column 6, line 17 - line 38 column 6, line 47 - line 48 column 8, line 67 - column 9, line 11 column 9, line 30 - line 36 column 10, line 25 - line 43 --- -/--	5-11, 39-44
<input checked="" 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. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
31 January 2003		07 05. 2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patenlaan 2 NL - 2200 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 551 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Navas Montero, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 02/02960

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5 926 269 A (BUCHWALD DIRK ET AL) 20 July 1999 (1999-07-20) column 1, line 44 - line 53 column 1, line 62 - column 2, line 8 ---	9-11, 42-44
Y	WO 00 13003 A (SENSORS FOR MEDICINE AND SCIEN) 9 March 2000 (2000-03-09) page 25, line 17 -page 26, line 16; figures 13A,13B ---	5-8, 39-41
A	KANG S, LIN H, DAY D E, AND STOFFER J O: "Optically transparent polymethyl methacrylate composites made with glass fibers of varying refractive index." JOURNAL OF MATERIALS RESEARCH, vol. 12, no. 4, 1997, page 1091 XP002229543 the whole document -----	5-7, 39-41

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No. PCT/EP 02/02960
Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 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:	
<p>1. <input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: 71-77, 82 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210</p>	
<p>2. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: 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:</p>	
<p>3. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).</p>	
Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)	
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:	
see additional sheet	
<p>1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.</p>	
<p>2. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.</p>	
<p>3. <input type="checkbox"/> 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.:</p>	
<p>4. <input checked="" type="checkbox"/> 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.: 1-11, 19-44, 49-52</p>	
<p>Remark on Protest</p> <p><input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.</p> <p><input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.</p>	

International Application No. PCT/EP 02/02960

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.1

Claims Nos.: 71-77, 82

Claims 71-77 and 82 of present application relate to a "method for measuring the concentration of an analyte in a biological matrix, said method comprises the step of implanting an optical-sensing element in said biological matrix." According to the description "the term 'biological matrix' denotes a body fluid or a tissue of a living organism" (page 9, lines 12 and 13), and the measurement is intended for the "continuous in vivo monitoring of level of analytes such as glucose" (page 1, lines 8 and 9). Such a method includes, therefore, a surgery step, as well as it is considered to be a diagnostic method. Making use of Rule 39.1(iv) and Article 17(2)(b) PCT, no international search report will be established in respect of said claims.

International Application No. PCT/EP 02/02960

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. Claims: 1-11, 19-44, 49-52

Assembly for measuring the concentration of an analyte with refractive element consisting of at least one of plates, particles, beads or powders.

2. Claims: 12-18, 45-48

Assembly for measuring the concentration of an analyte with a bipolar membrane.

3. Claims: 53-70

Assembly for measuring the concentration of an analyte with a body comprising two members.

4. Claims: 78-81

Assembly for measuring the concentration of an analyte using light of a first and a second wavelength.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 Information on patent family members

International Application No
 PCT/EP 02/02960

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19540456	A	07-05-1997	DE 19540456 A1 07-05-1997
US 5926269	A	20-07-1999	DE 19521628 A1 09-01-1997
			AU 6355596 A 15-01-1997
			CA 2224681 A1 03-01-1997
			WO 9700437 A1 03-01-1997
			EP 0832426 A1 01-04-1998
			JP 11508038 T 13-07-1999
WO 0013003	A	09-03-2000	US 6304766 B1 16-10-2001
			AU 5786799 A 21-03-2000
			CA 2340005 A1 09-03-2000
			CN 1328638 T 26-12-2001
			EP 1108207 A1 20-06-2001
			JP 2002523774 T 30-07-2002
			WO 0013003 A1 09-03-2000
			US 6330464 B1 11-12-2001

フロントページの続き

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, 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, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, 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, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 エッセンブライス、マッチアス

アメリカ合衆国、9 4 7 1 0 カリフォルニア州、パークリー、セブンス ストリート 2 9 2 9
、スイート 1 0 0 (番地なし)

(72) 発明者 ゲルバー、マルチン

アメリカ合衆国、4 6 2 5 0 - 0 4 5 7 インディアナ州、インディアナポリス、ヘイグ ロード
9 1 1 5

(72) 発明者 ペトリッヒ、ヴォルフガング

ドイツ連邦共和国、7 6 6 6 9 パート シェーンボルン、ゲーテンベルクシュトラッセ 7 アー

F ターム(参考) 2G059 AA01 BB04 BB12 CC16 DD13 EE02 EE11 GG01 GG02 GG03

GG08 JJ07 JJ17 JJ22 KK01 KK02

4C038 KK10 KL07 KM01