

(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2011-529577  
(P2011-529577A)

(43) 公表日 平成23年12月8日(2011.12.8)

(51) Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
<b>GO 1 N 21/78</b>	<b>(2006.01)</b>	GO 1 N 21/78	C	2 G O 4 3
<b>GO 1 N 21/64</b>	<b>(2006.01)</b>	GO 1 N 21/64	Z	2 G O 5 4

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 21 頁)

(21) 出願番号 特願2011-521208 (P2011-521208)  
 (86) (22) 出願日 平成21年7月24日 (2009. 7. 24)  
 (85) 翻訳文提出日 平成23年3月24日 (2011. 3. 24)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2009/051633  
 (87) 国際公開番号 W02010/014505  
 (87) 国際公開日 平成22年2月4日 (2010. 2. 4)  
 (31) 優先権主張番号 61/084, 100  
 (32) 優先日 平成20年7月28日 (2008. 7. 28)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 501078166  
 センサーズ・フォー・メデセン・アンド・サイエンス・インコーポレーテッド  
 アメリカ合衆国メリーランド州20876, ジャーマンタウン, セネカ・メドウズ・パークウェイ 20451  
 (74) 代理人 100140109  
 弁理士 小野 新次郎  
 (74) 代理人 100075270  
 弁理士 小林 泰  
 (74) 代理人 100080137  
 弁理士 千葉 昭男  
 (74) 代理人 100096013  
 弁理士 富田 博行

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 検体濃度の光学測定システムおよび方法

(57) 【要約】

放射励起可能な指示薬分子周囲における検体の濃度を測定する方法およびセンサ。刺激波形を用いて、放射線源を駆動する。指示薬分子を放射線源に露出する。指示薬分子によって放出されるフォトルミネセンス放射を表す応答波形を発生する。刺激波形と応答波形との間における位相差が、検体の濃度の関数となり、検体濃度の判定を可能にする。

【選択図】 図 2

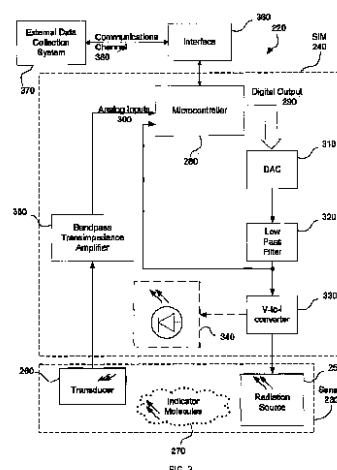


FIG. 2  
 370...Système de collecte de données externe  
 380...Canaux de communication  
 280...Microcontrôleur  
 300...Entrées analogiques  
 290...Sortie numérique  
 310...Convertisseur N/A  
 320...Filtre passe-bas  
 330...Amplificateur à transimpédance passe-bande  
 290...Transducteur  
 270...Molécules indicatrices  
 250...Source de rayonnement  
 260...Capteur  
 330...Convertisseur de tension vers courant

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

検体濃度測定デバイスであって、  
センサであって、変換器と通信する少なくとも 1 つの指示薬分子を備えている、センサと、

前記センサと通信するセンサ・インターフェース・モジュールであって、マイクロコントローラを備えている、センサ・インターフェース・モジュールと、  
を備えており、前記センサ・インターフェース・モジュールが、前記少なくとも 1 つの指示薬分子の励起放出の時間ドメイン測定を容易にする、検体濃度測定デバイス。

## 【請求項 2】

請求項 1 記載のデバイスにおいて、前記センサが光センサである、デバイス。

## 【請求項 3】

請求項 2 記載のデバイスにおいて、前記光センサが放射線源を備えている、デバイス。

## 【請求項 4】

請求項 3 記載のデバイスにおいて、前記放射線源が発光ダイオード (LED) を備えている、デバイス。

## 【請求項 5】

請求項 4 記載のデバイスにおいて、前記 LED が、青色 LED、紫色 LED、および赤色 LED の内いずれか 1 つを備えている、デバイス。

## 【請求項 6】

請求項 1 記載のデバイスにおいて、前記センサ・インターフェース・モジュールが、前記センサと前記センサ・インターフェース・モジュールとの間における通信を可能にするインターフェースを備えている、デバイス。

## 【請求項 7】

請求項 6 記載のデバイスにおいて、前記インターフェースがアナログ・インターフェースを備えている、デバイス。

## 【請求項 8】

請求項 1 記載のデバイスであって、更に、外部データ・システムを備えている、デバイス。

## 【請求項 9】

請求項 8 記載のデバイスであって、更に、前記センサ・インターフェース・モジュールと前記外部データ・システムとの間における通信を可能にするインターフェースを備えている、デバイス。

## 【請求項 10】

請求項 1 記載のデバイスにおいて、前記少なくとも 1 つの指示薬分子が、コンプレックス・トリス (4, 7 - ジフェニル - 1, 10 - フェナントロリン) ルテニウム (II) 過塩素酸塩、ランタニド系指示薬、および芳香族炭化水素の内いずれか 1 つを含む、デバイス。

## 【請求項 11】

請求項 10 記載のデバイスにおいて、前記ランタニド系指示薬が、ユーロピウムおよびテルビウム・コンプレックスの内いずれか 1 つを含む、デバイス。

## 【請求項 12】

請求項 1 記載のデバイスにおいて、前記少なくとも 1 つの指示薬分子が前記センサに隣接する、デバイス。

## 【請求項 13】

請求項 1 記載のデバイスにおいて、前記センサおよび前記センサ・インターフェース・モジュールが、回路ボード上に設けることができ、この回路ボードを用いて通信する、デバイス。

## 【請求項 14】

10

20

30

40

50

検体濃度測定方法であって、  
 センサを選択するステップと、  
 前記センサに隣接して指示薬分子を設けるステップと、  
 前記検体に基づいて刺激波形を発生するステップと、  
 前記指示薬分子を励起するステップと、  
 前記励起された指示薬分子に対する前記検体の応答特性に基づいて、この検体の特性を検出するステップと、  
 前記検体濃度を判定するステップと、  
 を備えている、方法。

【請求項 15】

請求項 14 記載の方法において、刺激波形を発生する前記ステップが、電圧波形を正弦波のように近似するステップを含む、方法。

【請求項 16】

請求項 14 記載の方法であって、更に、前記刺激波形および前記応答波形をオーバーサンプリングするステップを備えている、方法。

【請求項 17】

請求項 14 記載の方法であって、更に、前記刺激波形と前記応答波形との間における位相遅延を判定するステップを備えている、方法。

【請求項 18】

請求項 14 記載の方法において、前記指示薬分子を励起する前記ステップが、前記指示薬分子を照射するステップを含む、方法。

【請求項 19】

請求項 17 記載の方法であって、更に、前記指示薬分子のフォトルミネセンス放射を検出するステップを備えている、方法。

【請求項 20】

請求項 14 記載の方法において、センサを選択する前記ステップが、光センサを選択するステップを含む、方法。

【請求項 21】

請求項 14 記載の方法であって、更に、前記刺激波形を用いて放射線源を駆動するステップを備えている、方法。

【請求項 22】

検体濃度測定デバイスであって、  
 所定の周波数の周期的デジタル信号を出力し、刺激波形と応答波形との間における位相差を計算するように構成されているマイクロコントローラと、

前記周期的デジタル信号を周期的電圧波形に変換するように動作可能なデジタル/アナログ変換器と、

前記周期的電圧波形を平滑化し、前記刺激波形を出力するように動作可能なロー・パス・フィルタと、

前記刺激波形を周期的電流波形に変換し、放射線源を駆動するように動作可能な電圧/電流変換器であって、前記放射線源が指示薬分子上に放射する、電圧/電流変換器と、

光電変換器からの電流を前記応答波形に変換するように動作可能なバンドパス・トランスインピーダンス増幅器であって、前記指示薬分子からの放射が光電変換器に入射する、バンドパス・トランスインピーダンス増幅器と、

を備えており、前記位相差が、前記指示薬分子に局所的な検体濃度の関数である、デバイス。

【請求項 23】

請求項 21 記載のデバイスにおいて、前記周期的デジタル信号が、9 kHz から 11 kHz の範囲の周波数を有する、デバイス。

【請求項 24】

請求項 21 記載のデバイスにおいて、前記マイクロコントローラが、更に、検体濃度の

10

20

30

40

50

計算に関するパラメータを、前記デバイスの外部にある装置とシリアルに伝達するように構成されている、デバイス。

【請求項 25】

請求項 21 記載のデバイスにおいて、当該デバイスが外部デバイスと通信する、デバイス。

【請求項 26】

請求項 24 記載のデバイスにおいて、前記外部デバイスがデータ収集システムを備えている、デバイス。

【請求項 27】

請求項 21 記載のデバイスにおいて、前記放射線源が発光ダイオードを備えている、デバイス。 10

【請求項 28】

請求項 21 記載のデバイスにおいて、前記マイクロコントローラが、更に、以下のようにして、前記デジタル出力バス上に前記周期的デジタル信号を出力するように構成されている、デバイス。

(a) 前記マイクロコントローラが、濃度データを取り込む命令を受信するのを待ち、前記命令が前記マイクロコントローラのシリアル入力ポートに送信される。

(b) 前記マイクロコントローラが、前記デジタル出力バス上にランプ信号を出力する。

(c) 前記マイクロコントローラが、前記デジタル出力バスに、所定の周波数の量子化正弦波を表す信号を出力する。 20

(d) 前記マイクロコントローラが、前記デジタル出力バスをスタンバイ値に設定する。

【請求項 29】

請求項 21 記載のデバイスにおいて、前記マイクロコントローラが、更に、伝達関数を用いて、前記位相差を検体濃度値に変換するように構成されている、デバイス。

【請求項 30】

請求項 28 記載のデバイスにおいて、前記伝達関数が、温度、圧力、および湿度の内いずれか 1 つの従属変数を含む、デバイス。

【請求項 31】 30

検体濃度センサであって、

請求項 21 記載のデバイスを備えており、このデバイスが検体に隣接する、検体濃度センサ。

【請求項 32】

請求項 30 記載の検体濃度センサにおいて、前記検体が  $O_2$  であり、前記放射線源が LED を備えており、前記光電変換器がフォトダイオードを備えており、前記指示薬分子が、 $O_2$  が存在する場合に、フォトルミネセンス消光を呈する、検体濃度センサ。

【請求項 33】

検体濃度判定方法であって、

マイクロコントローラの出力上に、周期的デジタル出力信号を発生するステップと、前記周期的デジタル出力信号を平滑化駆動電流波形に変換するステップであって、前記平滑化駆動電流波形が、前記周期的デジタル出力信号と同じ周波数である、ステップと、 40

前記平滑化駆動電流によって放射線源を駆動するステップであって、前記放射線源からの放射が指示薬分子に入射する、ステップと、

光電変換器によって、前記指示薬分子の放射線励起を検出するステップであって、前記光電変換器が、前記平滑化駆動電流波形と同じ周波数の波形を出力する、ステップと、

前記平滑化駆動電流波形と前記出力された光電変換器波形との間における位相差を測定するステップと、

を備えており、前記位相差が、前記指示薬分子に局所的な検体濃度と相関がある、方法。 50

## 【請求項 3 4】

請求項 3 2 記載の方法において、前記検体が  $O_2$  であり、前記放射線源が LED を備えており、前記光電変換器がフォトダイオードを備えており、前記指示薬分子が、 $O_2$  が存在する場合に、フォトルミネセンス消光を呈する、方法。

## 【請求項 3 5】

検体濃度測定方法であって、  
 センサを選択するステップと、  
 前記センサに隣接して指示薬分子を設けるステップと、  
 前記検体に基づいて刺激波形を発生するステップと、  
 前記指示薬分子を励起するステップと、  
 前記励起した指示薬分子に対するその応答特性に基づいて、前記検体の特性を検出するステップと、  
 前記検体濃度を判定するステップと、  
 を備えている、方法。

10

## 【請求項 3 6】

請求項 3 4 記載の方法であって、更に、前記刺激波形および前記応答波形をオーバーサンプリングするステップを備えている、方法。

## 【請求項 3 7】

請求項 3 4 記載の方法であって、更に、前記刺激波形と前記応答波形との間における位相遅延を判定するステップを備えている、方法。

20

## 【請求項 3 8】

請求項 3 4 記載の方法において、前記指示薬分子を励起するステップが、前記指示薬分子を照射するステップを含む、方法。

## 【請求項 3 9】

請求項 3 7 記載の方法であって、更に、前記指示薬分子のフォトルミネセンス放射を検出するステップを備えている、方法。

## 【請求項 4 0】

請求項 3 4 記載の方法において、センサを選択する前記ステップが、光センサを選択するステップを含む、方法。

## 【請求項 4 1】

請求項 3 4 記載の方法であって、更に、前記刺激波形によって放射線源を駆動するステップを備えている、方法。

30

## 【請求項 4 2】

媒体内における酸素の存在を判定する方法であって、  
 酸素センサを選択するステップと、  
 前記センサに指示薬分子を供給するステップと、  
 前記センサを媒体内に配置するステップと、  
 センサ・インターフェース・モジュールから位相変調信号を前記センサに送信するステップと、  
 前記位相変調信号の変化率を判定するステップと、  
 前記媒体内における酸素濃度を判定するステップと、  
 を備えている、方法。

40

## 【請求項 4 3】

請求項 4 1 記載の方法において、前記媒体が、水、血液、および空気のいずれか 1 つを含む、方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

関連出願に対する相互引用

[0001] 本願は、2008年7月28日に提出された米国仮特許出願第 61 / 084 ,

50

1000号の優先権を主張する。この特許出願をここで引用したことにより、その内容全体が本願にも含まれるものとする。

【0002】

[0002] 発明の分野

[0003] 本発明は、検体濃度の測定システムおよび方法に関する。更に特定すれば、本発明は位相に基づくプロトコル(phase-based protocol)を用いて検体濃度の測定を可能にする微小センサおよびセンサ・インターフェース・モジュールに関する。

【従来技術】

【0003】

[0004] 関連技術の解説

[0005] 放射線源による光センサの励起に基づいて、この光センサの発光特性を測定するために、フォトルミネセンス検知が用いられている。フォトルミネセンス検知は、例えば、蛍光物質のフォトルミネセンス寿命、検体の濃度、フォトルミネセンス強度、またはその他の化学的パラメータを測定するために用いることができる。フォトルミネセンス検知を用いてこれらのパラメータを検出するデバイスは、通例、振幅に基づくプロトコル、時間に基づくプロトコル、または位相に基づくプロトコルを用いて、所望のパラメータを求める。

【0004】

[0006] このようなデバイスは、通例、かさばり、高価であり、しかも輸送が容易でない。これらのデバイスは、約10,000米ドルの価格になることもあり、ほぼ大型画面の陰極線管テレビジョンのサイズであることもあり、多数の機器を含むこともある。これらのデバイスの中には携帯用として市販されているものもあるが、通例、これらのデバイスを種々の場所に輸送するためには、棚が2つある研究室用カート(two-shelf lab cart)のような移動機器が必要となる。これは、少なくとも部分的に、高価な回路および複雑なデータ処理のためであり、所望の結果を得るために、これらを有為なノウハウと組み合わせる必要がある。加えて、これらのデバイスは、通例、動作するために大量の電力を必要とする。

【0005】

[0007] 現在のシステムには、これらおよびその他の欠点がある。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

[0008] 本発明は、検体の濃度を測定するデバイスおよび方法に関する。更に特定すれば、本発明は、センサ、およびこのセンサと通信して媒体における検体の濃度を測定するセンサ・インターフェース・モジュール(SIM)に関する。これらのセンサおよびSIMは、例えば、生物化学酸素要求量、不活性化(inerting)、燃焼、環境、化学、ダイビング/生命支援(diving/life support)、ならびに麻酔学、呼吸、および酸素濃度計のような医療用途というような、種々の気体環境において用いることができる。また、これらのセンサおよびSIMは、例えば、生物化学酸素要求量、埋め込み可能センサ、魚類養殖(fish farming)、水族館、汚染監視、化学的処理、および醸造/醗酵というような、種々の液内環境においても用いることができる。これらの用途の各々は、例えば、酸素、グルコース、二酸化炭素、毒物、温度というような種々の検体の濃度を、例えば、空気、血液、水、あるいはその他の気体または液体媒体というような媒体内において判定するために用いることができる。

【課題を解決するための手段】

【0007】

[0009] 一実施形態によれば、本発明は、光センサおよびセンサ・インターフェース・モジュール(SIM)を含む。このセンサは、放射源、光電変換器、および指示薬分子(indicator molecule)を含む。センサ・インターフェース・モジュールは、センサと通信して放射源を駆動し、センサによって得られたデータを受け取るマイクロコントローラを含

10

20

30

40

50

む。このマイクロコントローラは、放射源に指示薬分子を照射させる。指示薬分子は、放射源によって放出される光のためにルミネセンスを発生し、媒体内に存在する検体に基づいてある種の特性を呈する。センサは、このルミネセンスに関するデータを、処理のために、マイクロコントローラに送信する。受信したデータ、既知のデータ、およびシュテルン-フォルマーの関係に基づいて、マイクロコントローラは検体の濃度を判定する。本発明の一実施形態によれば、センサ・インターフェース・モジュールは、データをシステム・ユーザに提示することができるように、このモジュールがデータを外部データ・システムに送信することを可能にするインターフェースを含む。

【0008】

[0010] 一態様において、本発明は、マイクロコントローラを有する、検体濃度測定デバイスを提供する。マイクロコントローラは、所定の周波数の周期的デジタル信号を当該マイクロコントローラのデジタル出力バス上に出力し、マイクロコントローラのアナログ入力上にある刺激波形と応答波形との間における位相差を計算するように構成されている。

10

【0009】

[0011] また、このデバイスは、周期的デジタル信号を周期的電圧波形に変換するデジタル/アナログ変換器と、周期的電圧波形を平滑化し、刺激波形を出力するローパス・フィルタと、刺激波形を周期的電流波形に変換し、放射源を駆動するように動作可能な電圧/電流変換器であって、放射源が指示薬分子上に放射する、電圧/電流変換器を含む。

20

【0010】

[0012] 更に、このデバイスは、光電変換器からの電流を応答電圧波形に変換するように動作可能なバンドパス・トランスインピーダンス増幅器も含む。指示薬分子からの放射が光電変換器に入射し、位相差が、指示薬分子に局所的な検体濃度の関数である。

【0011】

[0013] 本発明の一実施形態によれば、媒体内にある検体の濃度を測定する方法を提供する。この方法は、複数の指示薬分子が供給されるセンサを用いる。指示薬分子は、特定の検体がある場合に、所定の特性を呈する。センサは、励起源を駆動するために用いられる刺激波形を発生する。

【0012】

[0014] 指示薬分子は、用いられるセンサの種類に基づいて、励起源によって励起され、濃度判定が望まれる検体と関連のある特性を呈する。呈された特性に対する応答波形が、その特性の表現として発生される。刺激波形および応答波形をオーバーサンプリングし、検体の濃度に依存する位相遅延を判定する。次いで、判定した位相遅延およびシュテルン-フォルマー (Stern-Volmer) 関係を用いて、検体濃度を判定することができる。

30

【0013】

[0015] 本発明の別の実施形態によれば、検体濃度判定方法は、マイクロコントローラの出力上に周期的デジタル出力信号を発生するステップを含む。この周期的デジタル出力信号を平滑化駆動電流波形に変換する。この平滑化駆動電流波形は、周期的デジタル出力信号と同じ周波数である。

40

【0014】

[0016] また、この方法は、平滑化駆動電流によって放射源を駆動するステップであって、放射源からの放射が指示薬分子に入射する、ステップと、光電変換器によって、指示薬分子の放射励起エネルギーを検出するステップであって、この光電変換器が、平滑化駆動電流波形と同じ周波数の波形を出力する、ステップと、平滑化駆動電流波形と出力された光電変換器波形との間における位相差を測定するステップとを含む。位相差は、指示薬分子に局所的な検体濃度と相関がある。

【0015】

[0017] 本発明の上述のおよびその他の特徴ならびに利点、更には本発明の好ましい実施形態の構造および動作について、添付図面を参照しながら以下に詳細に説明する。

50

## 【図面の簡単な説明】

## 【0016】

[0018] 添付図面は、本明細書に組み込まれその一部をなすが、本発明の種々の実施形態を図示し、更に説明と共に、本発明の原理を説明し、当業者が本発明を行い使用することを可能にする役割を果たす。

【図1】図1は、本発明の一実施形態による検体濃度測定システムの模式図である。

【図2】図2は、本発明の一実施形態によるセンサ・インターフェース・モジュールの模式図である。

【図3】図3は、本発明の一実施形態によるフォトルミネセンス型センサの上面図である。

【図4】図4は、本発明の一実施形態によるフォトルミネセンス型センサの断面図である。

【図5】図5は、本発明の一実施形態による検体濃度測定方法を示すフローチャートである。

【図6】図6は、本発明の一実施形態による検体濃度測定方法を示すフローチャートである。

【図7】図7A～図7Eは、本発明の一実施形態にしたがって検体濃度を測定するために用いられるデバイスの回路における所定の地点に現れる波形例を示す。

【図8】図8は、本発明の一実施形態によるフォトルミネセンスに基づくセンサの図である。

## 【発明を実施するための形態】

## 【0017】

[0026] 一実施形態によれば、本発明は検体濃度測定システムおよび方法に関する。このシステムおよび方法は、光センサおよびセンサ・インターフェース・モジュール(SIM)を用いて、フォトルミネセンスを用いて検体の濃度を測定する。これらのセンサおよびSIMは、当該センサおよびSIMが非常に小型で携帯用となることを可能にするように、フォトルミネセンス情報を伝達し処理する。実施形態によっては、これらのセンサおよびSIMが人の掌に納まる程度の大きさとなり、更に小型化することも可能である。

## 【0018】

[0027] 図1は、本発明の一実施形態による検体濃度測定デバイス100の模式図である。デバイス100は、検体源110、センサ120、センサ・インターフェース・モジュール(SIM)130、およびデータ・システム140を含む。検体源110は、例えば、濃度測定が望まれる検体を含む媒体とすることができる。この媒体は、例えば、空気、血液、水、あるいはその他の気体媒体または液体媒体とすることができる。センサ120は、好ましくは、光センサであり、蛍光指示薬分子(以下で更に詳しく説明する)を用いて、媒体内における、例えば、酸素、グルコース、および毒物というような検体の濃度測定を可能にする。本発明の一実施形態によれば、センサ120は、いずれかの既知の有線またはワイヤレス接続を用いて、SIM130と通信することができる。センサ120は、SIM130と通信して、例えば、気体媒体、またはセンサ120が埋め込まれている被験者の血液における酸素濃度を測定することができる。データ・システム140は、例えば、データ収集システム、マイクロプロセッサ、またはマイクロコンピュータとすることができる。

## 【0019】

[0028] センサ120は、好ましくは、放射線源(radiation source)150と変換器160とを含む。一実施形態によれば、放射線源150は、検体を含有する媒体を照射する発光ダイオード(LED)を含む。センサ120は、マイクロコントローラ170から放射線源150を制御する命令を得て、得られたデータを処理のためにマイクロコントローラ170に送信する。センサ120は、インターフェース180を用いて、SIM130と通信する。変換器160は、センサ120が受信したアナログ情報を、マイクロコントローラ170によって処理されるデータに変換する。

10

20

30

40

50



## 【 0 0 2 0 】

[0029] 本発明の一実施形態によれば、センサ 1 2 0 および S I M 1 3 0 は、回路ボード 1 9 0 上に設けることができる。回路ボード 1 9 0 は、検査、校正、およびその他の機能をデバイス 1 0 0 が実行することを可能にする。回路ボード 1 9 0 は、S I M 1 3 0 とデータ・システム 1 4 0 との間において通信を可能にするインターフェース 2 0 0 を含む。S I M 1 3 0 は、データ・システム 1 4 0 と通信して、センサ 1 2 0 および S I M 1 3 0 によって得られたまたは発生した読み取り値、測定値、またはその他のデータを、データ・システム 1 4 0 によって処理、表示、または格納することを可能にすることができる。

## 【 0 0 2 1 】

[0030] 先に論じたように、センサ 1 2 0 および S I M 1 3 0 は、好ましくは、人の掌に納まるサイズであり、更に小型化することもできる。非限定的な一実施形態によれば、S I M 1 3 0 は、約 0 . 3 4 立方インチ以下の空間を占有し、センサ 1 2 0 は、0 . 0 0 9 立方インチ以下の空間を占有し、約 1 から 2 0 0 ミリアンペアの範囲で直流 ( D C ) 二乗平均 ( R M S ) 電力を消費し、約 1 0 0 ミリ秒 ( m s ) 以下の検体濃度変化に応答し、真空レベルから平方インチ当たり数千ポンド ( p s i ) の範囲の周囲圧力において動作する。

## 【 0 0 2 2 】

[0031] 図 2 は、本発明の一実施形態による検体濃度測定デバイス 2 2 0 の模式図である。デバイス 2 2 0 は、センサ 2 3 0 およびセンサ・インターフェース・モジュール ( S I M ) 2 4 0 を含む。センサ 2 3 0 は、濃度測定が望まれる検体を含有する媒体内に設けられる。センサ 2 3 0 および S I M 2 4 0 は、検体濃度を判定するために用いられるデータに関して、互いに通信する。センサ 2 3 0 は、放射線源 2 5 0 、変換器 2 6 0 、および指示薬分子 2 7 0 を含み、以下で更に詳しく説明する。

## 【 0 0 2 3 】

[0032] センサ・インターフェース・モジュール ( S I M ) 2 4 0 はマイクロコントローラ 2 8 0 を含む。マイクロコントローラ 2 8 0 は、指示薬分子 2 7 0 にルミネセンスを発生させる放射線源 2 5 0 を駆動するために用いられる励起信号を発生する。本発明の一実施形態によれば、指示薬分子 2 7 0 は、コンプレックス・トリス ( 4 , 7 - ジフェニル - 1 , 1 0 - フェナントロリン ) ルテニウム ( I I ) 過塩素酸塩 ( complex tris(4,7-diphenyl-1, 10-phenanthroline) ruthenium(II) perchlorate )、ユーロピウムまたはテルビウム・コンプレックスのようなランタニド系指示薬、芳香族炭化水素、あるいは位相変調によって測定するときに検出可能な差が得られる程に十分長いルミネセンス寿命を有する検体に相応しい指示薬または分子伝達系であればいずれでもよい。検体の例には、酸素、二酸化炭素、グルコース、および温度が含まれるが、これらに限定されるものではない。

## 【 0 0 2 4 】

[0033] 放射線源 2 5 0 は、用いられる指示薬の種類に応じて異なってもよい。例えば、指示薬がコンプレックス・トリス ( 4 , 7 - ジフェニル - 1 , 1 0 - フェナントロリン ) ルテニウム ( I I ) 過塩素酸塩である場合、その崩壊時間は約 4 ミリ秒であり、青色発光ダイオード ( L E D ) を用いることができる。これは、青色 L E D からの発光が、約 4 6 0 ナノメートルにピーク波長を有し、これがコンプレックス・トリス ( 4 , 7 - ジフェニル - 1 , 1 0 - フェナントロリン ) ルテニウム ( I I ) 過塩素酸塩の光学励起スペクトルと良く一致するからである。緑色および赤色 L E D のようなその他の L E D、またはその他の放射線源も用いることができる。一般に、好ましい放射線源または L E D は、指示薬の光学励起スペクトルと一致するピーク発光を有する。ランタニド指示薬を用いる場合、約 3 6 0 ~ 3 8 0 ナノメートルにピーク発光波長を有する紫色 L E D を用いるとよい。ランタニド系指示薬の例については、米国特許第 6 , 3 4 4 , 3 6 0 号に記載されている。この特許をここで引用したことにより、その内容全体が本願にも含まれるものとする。指示薬分子の更に別の例が、米国特許第 5 , 5 1 7 , 3 1 3 号に記載されており、この特許もここで引用したことにより、その内容全体が本願にも含まれるものとする。

10

20

30

40

50

## 【0025】

[0034] 励起信号は、マイクロコントローラ280によって処理されるパラメータに基づいて発生する。励起信号は、測定対象検体が呈する既知の特性に基づく。これによって、基準信号が供給され、この基準信号と測定信号を比較することができる（以下で更に詳しく説明する）。一実施形態によれば、マイクロコントローラ280は、デジタル出力チャンネル290と1つ以上のアナログ入力チャンネル300とを有するように構成されている。デジタル出力チャンネル290は、センサ230の放射線源250に励起信号を送信するために用いることができる。アナログ入力チャンネル300は、センサ230の変換器260によって送信された信号を受信するために用いることができる。Microchip Technology Inc.（マイクロチップ・テクノロジー社）からのPIC24ファミリーの中にあるマイクロコントローラ、または他の互換性のあるマイクロコントローラというようなマイクロコントローラを、マイクロコントローラ280として用いることができる。本発明の一実施形態によれば、マイクロコントローラ280はデジタル信号プロセッサを含む。

10

## 【0026】

[0035] センサ・インターフェース・モジュール（SIM）240は、更に、マイクロコントローラ280のデジタル出力チャンネル290を用いて送信された信号をアナログ電圧に変換するためのデジタル/アナログ変換器（DAC）310も含む。一実施形態では、マイクロコントローラ280のデジタル出力チャンネル290は、ビット<sub>0</sub>...ビット<sub>3</sub>を有する4ビット・バスであり、デジタル/アナログ変換器310は単純な抵抗器ラダー（ladder）である。非限定的な実施形態の一例では、デジタル/アナログ変換器310は、ビット<sub>3</sub>に接続されている111k 抵抗器、ビット<sub>2</sub>に接続されている270k 抵抗器、ビット<sub>1</sub>に接続されている400k 抵抗器、およびビット<sub>0</sub>に接続されている800k 抵抗器を含む。デジタル/アナログ変換器310の出力は、各抵抗器のリード（マイクロコントローラとは反対側のノード）が接続されているノードである。当業者に知られている他の抵抗器ラダーおよびネットワークも、デジタル/アナログ変換器310として用いることができる。更に、デジタル/アナログ変換器310を集積回路路上に実装することもできる。

20

## 【0027】

[0036] 更に、センサ・インターフェース・モジュール（SIM）240はロー・パス・フィルタ320も備えている。ロー・パス・フィルタ320は、デジタル/アナログ変換器310からの電圧波形出力を、電圧波形出力の正弦波近似に変換する。ロー・パス・フィルタ320は、当業者には周知の抵抗器-キャパシタ（RC）設計とするとよい。例示的な一実施形態では、抵抗（R）および容量（C）は、周波数f、例えば、10kHzの信号を通過させ、それよりも高い周波数のノイズ源を全て抑制するように選択される。ロー・パス・フィルタ320の電圧波形出力は、マイクロコントローラ280のアナログ入力300に送信される。ロー・パス・フィルタ320は、可変容量キャパシタを含むこともできる。本発明の非限定的な一実施形態によれば、このロー・パス・フィルタを形成するキャパシタおよび抵抗器は、それぞれ、約470pFおよび15k の値を有するとよい。

30

## 【0028】

[0037] 更に、センサ・インターフェース・モジュール（SIM）240は、電圧-電流変換器330を含む。一実施形態では、電圧-電流変換器330は、その入力、即ち、ロー・パス・フィルタ320の電圧波形出力の正弦波近似を、入力電圧に比例する電流に変換する。電圧-電流変換器330の出力は、放射線源250を駆動する励起信号を含む。放射線源250は、その放射出力が指示薬分子270に到達するように位置付けられている。放射線源250によって放出された光が、指示薬分子270に、測定対象検体の存在に基づく特定の態様でルミネセンスを発生させる。このルミネセンスが、変換器260によって信号として検出される。変換器260は、指示薬分子270から照射するルミネセンスの関数となる信号を出力する。変換器260は、例えば、フォトダイオード、フォトトランジスタ、光電子増倍管、またはその他の光検出器とすることができる。

40

50

## 【 0 0 2 9 】

[0038] 電圧 - 電流変換器 3 3 0 は、オプションとして、発光ダイオード ( L E D ) 3 4 0 を駆動するために、放射線源 2 5 0 を駆動する電流を忠実に再現する ( mirror )、カレント・ミラーと通信状態にあってもよい。一実施形態では、 L E D 3 4 0 は、センサ・インターフェース・モジュール ( S I M ) 2 4 0 を検査するために用いることができる赤色 L E D である。

## 【 0 0 3 0 】

[0039] 変換器 2 6 0 の出力は、バンドパス・トランスインピーダンス増幅器 3 5 0 に接続されている。バンドパス・トランスインピーダンス増幅器 3 5 0 は、バンドパス利得応答を含み、その電流入力関数となる電圧波形を発生する。バンドパス・トランスインピーダンス増幅器 3 5 0 の出力は、マイクロコントローラ 2 8 0 のアナログ入力 3 0 0 に送信される。

10

## 【 0 0 3 1 】

[0040] また、デバイス 2 2 0 は通信インターフェース 3 6 0 も含むことができる。通信インターフェース 3 6 0 は、マイクロコントローラ 2 8 0 が検体濃度に関するデータを外部データ・システム 3 7 0 に対して送信および受信することを可能にする。マイクロコントローラ 2 8 0 およびデータ・システム 3 7 0 は、例えば、マイクロコントローラ・シリアル・チャンネルのような、通信チャンネル 3 8 0 を通じて通信することができる。データ・システム 3 7 0 は、例えば、データ収集システム、マイクロプロセッサ、マイクロコンピュータ、またはその他のデバイスとすることができる。

20

## 【 0 0 3 2 】

[0041] マイクロコントローラ 2 8 0 は、例えば、格納されているプログラムを用いて、その通信チャンネル 3 8 0 を通じて送信されたコマンド・コードを受信しそれに対して動作し、周期的に変化するデジタル出力、サンプル電圧をアナログ入力上に発生し、検体濃度に関するデータを計算し通信チャンネル 3 8 0 を通じて送信するように構成されている。センサ・インターフェース・モジュール ( S I M ) 2 4 0 は、 1 つの測定値を取り込むように、または指定された遅延の後、連続的な反復測定値を流す ( run ) ように設定することができる。

## 【 0 0 3 3 】

[0042] 図 3 および図 4 は、それぞれ、本発明の一実施形態によるセンサ 4 0 0 の平面図および断面図である。センサ 4 0 0 は、例えば、光センサとすることができる。センサ 4 0 0 は、放射源 4 3 0 に合わせたウェル 4 2 0、および光電変換器 4 5 0 に合わせたウェル 4 4 0 とが形成された基板 4 1 0 を含む。放射源 4 3 0 は、例えば、発光ダイオード ( L E D ) とすることができる。変換器 4 5 0 は、例えば、光電変換器、フォトダイオード、またはその他の変換器とすることができる。利点の中でもとりわけ、この構成は、放射源 4 3 0 による変換器 4 5 0 の直接照明を減少させる。

30

## 【 0 0 3 4 】

[0043] 更に、センサ 4 0 0 は、センサ 4 0 0 の透過および反射特性を最適化する導波路 4 6 0 を含むことができる。一実施形態では、指示薬分子 4 7 0 は、導波路 4 6 0 の上面の少なくとも一部に配置されている。センサ・インターフェース・モジュール ( S I M ) 4 8 0 が、放射源 4 3 0 および変換器 4 5 0 に近接して位置付けられている。通信チャンネル 4 9 0 が、センサ 4 0 0 を外部データ・システム ( 図 2 に示す ) と接続することができる。他の実施形態では、センサ 4 0 0 は外部データ・システムとワイヤレスで通信する。

40

## 【 0 0 3 5 】

[0044] 図 5 は、本発明の一実施形態による検体濃度測定方法を示す。この方法は、検体の特定の特性を判定するために用いられるセンサの種類を選択するステップ 5 1 0 を含む。例えば、被験者の血液における酸素濃度を検知するために、光センサを用いることができる。

## 【 0 0 3 6 】

50

[0045] ステップ520において、指示薬分子をセンサ上に供給する。指示薬分子は、好ましくは、センサによる検出が可能な検体特性に反応する。例えば、放射線源は、指示薬分子のルミネセンスが光センサによって検出されるように、指示薬分子を励起するために用いることができる。例えば、コンプレックス・トリス(4,7-ジフェニル-1,10-フェナントロリン)ルテニウム(II)過塩素酸塩指示薬分子を励起するためには、青色発光ダイオード(LED)を用いることができる。

【0037】

[0046] ステップ530において、濃度測定が望まれる検体の種類に基づいて、刺激波形を発生する。光センサを用いる場合、例えば、これは、刺激波形を用いてLEDに所定の形態を有する放射を放出することを指令することを含むとよい。ステップ540において、このセンサによって特定の特性を検出することができるデバイスを用いて指示薬分子を励起する。例えば、光センサが用いられている場合、このデバイスは放射線源とするとよい。

10

【0038】

[0047] 次に、センサは、ステップ550において、指示薬分子によって励起された特性を検出する。光センサおよび放射線源を用いる場合、光センサは、指示薬分子によって放出されるフォトルミネセンス放射を検出する。このフォトルミネセンス放射は、センサのフィルタによって受け取られ、センサのフォトダイオードによって変換される。ステップ560において、受け取られた指示薬分子の特性、例えば、指示薬分子から受け取られたフォトルミネセンス放射の特性に基づいて、応答波形を発生する。光センサの例では、フォトダイオードからの電流は、刺激波形のそれと同じ形態となり、位相が遅延するだけである。

20

【0039】

[0048] 次に、ステップ570において、刺激波形と応答波形との間における位相遅延をステップ580において判定できるように、発生した刺激波形および応答波形をオーバーサンプリングする。ステップ590において、この位相遅延を用いて、検体濃度を判定することができる。これは、位相遅延が検体濃度に比例するからである。即ち、蛍光を発する分子は、放射線刺激の除去後、既知の時間期間、つまり、崩壊時間または励起状態寿命の間蛍光を発する。蛍光の強度および崩壊時間の双方は、所与の蛍光消光剤の濃度との線形関係にしたがって変化する。非限定的な一例では、対象の検体の濃度は、シュテルン-フォルマーの式に記述される関係に基づいて、位相遅延から判定することができる。

30

【0040】

【数1】

$$\frac{\tau_0}{\tau} = \frac{I_0}{I} = 1 + K_{sv}[Q]$$

【0041】

ここで、 $\tau$  は崩壊時間、 $I$  は消光剤 $Q$ の存在下における蛍光の強度、 $\tau_0$  は崩壊時間、そして $I_0$  は消光剤 $Q$ がない場合の蛍光の強度、 $K_{sv}$  はシュテルン-フォルマー消光定数、 $[Q]$  は消光剤 $Q$ の濃度である。つまり、 $\tau$  を測定することができれば、 $Q$ の濃度は、例えば、シュテルン-フォルマーの式によって判定することができる。

40

【0042】

[0049] 図6は、本発明の一実施形態による検体濃度測定方法を示す。ステップ610において、マイクロコントローラのデジタル出力バス上に周期的なデジタル出力信号を発生する。例えば、マイクロコントローラは、周波数 $f$ を有する量子化した正弦波を表す一連のデジタル出力信号を発生することができる。この一連の出力は、DC基準線値までの上昇勾配を含み、それに続いて、基準線上に重畳された一連の量子化正弦波を含み、そしてスタンバイ状態に戻る。

【0043】

[0050] ステップ620において、マイクロコントローラのデジタル出力信号を、平

50

滑化した電流波形に変換する。これは、例えば、図7Aに示すような電圧波形W201を実現するためのデジタル/アナログ変換器にデジタル出力信号を通過させることによって行うことができる。図7A~図7Eは、それぞれ、図2におけるコンポーネント340、350、360、270、および400の出力に関して測定された場合の、電流または電圧波形例W201、W202、W203、W240、およびW206をそれぞれ示す。原点および時間軸の目盛りは、図7A~図7Eの各々について実質的に同一である。これらの波形は、信号が通過する経路を示す。即ち、信号は、デジタル出力から出てアナログ電圧正弦波になり、アナログ電流正弦波になり、発光ダイオード(LED)および位相検出器を経て移相電流正弦波になり、更に移相電圧正弦波になり、そしてオーバーサンプリングのためにアナログ/デジタル変換器に達する。

10

## 【0044】

[0051] 電圧波形W201をロー・パス・フィルタに通過させると、区分的線形波形が平滑化されて、図7Bに示すような電圧可変正弦波W202を得ることができる。次いで、電圧可変正弦波W202を電圧-電流変換器に通過させると、図7Cに示すような電流可変正弦波W203を生成することができる。

## 【0045】

[0052] ステップ630において、平滑化した電流波形を用いて、放射源を駆動する。即ち、電流可変正弦波W203が放射源を駆動し、放射源は指示薬分子を励起し、これらの指示薬分子からフォトルミネセンスが光電変換器に入射し、これによって変換される。

## 【0046】

[0053] ステップ640において、例えば、指示薬分子のルミネセンス放射を検出する。即ち、光電変換器が、図7Dに示すような、励起信号電流波形W120を生成する。電流波形W120は、波形W203と同じ正弦波形を有し、位相が遅延しているだけである。この位相遅延は、ルミネセンス変換の崩壊時間の関数であり、崩壊時間は、指示薬分子が露出される検体の濃度に依存する。

20

## 【0047】

[0054] 光電変換器からの電流をバンドパス・トランスインピーダンス増幅器に通過させることができる。このバンドパス・トランスインピーダンス増幅器は、図7Eに示すような、電圧波形W206を発生する。バンドパス利得は、ノイズを濾波するために用いられ、周波数 $f$ の信号が通過するときにピークとなる。

30

## 【0048】

[0055] ステップ650において、平滑化電流信号と光電変換器出力波形との間における位相差を判定する。電圧波形W202およびW206は、マイクロコントローラのアナログ入力を駆動するために用いることができる。内部では、マイクロコントローラの各アナログ入力アナログ/デジタル変換器を駆動する。マイクロコントローラの制御の下で、電圧波形W202およびW206をデジタル的にオーバーサンプリングして、励起信号に関する位相遅延を導出する。

## 【0049】

[0056] 内部では、マイクロコントローラ・プログラムの制御の下で、マイクロコントローラは波形W206およびW202の多数の完全な正弦波サイクル上において測定を行う。一実施形態では、マイクロコントローラによってこれらの測定値の平均を取り、放射線源駆動の測定値および指示薬分子からの応答を生成する。これらの測定値を振幅およびDCオフセットについて正規化し、駆動正弦波および応答正弦波を生成する。これら2つの正弦波間における位相差から、回路の励起に対する応答において、遅延の測定値が求められる。この遅延は、電子遅延および崩壊時間の複合であり、指示薬分子に拘束(bound)された検体濃度の関数となる。例えば、室温および21% $O_2$ におけるフォトルミネセンスの崩壊時間は、4.8 $\mu s$ と測定される。

40

## 【0050】

[0057] 反復アルゴリズムを用いて、波形W202およびW206からのローカル・オーバーサンプル・データを測定して位相を求める。この反復アルゴリズムは、マイクロコ

50

ントローラ・プログラムの一部であり、可能性のある連続位相度数(successive degrees of possible phase)にわたって反復する。例えば、信号の位相を形成する(bracket) 1 対の連続値を特定する。次いで、これら 2 つの位相を形成する値の間における内挿補間によって、信号の位相を推定する。線形内挿補間以外の方法も用いることができる。例えば、正弦波関数は最終位相値の高精度な推定値を生成することができる。これは、反復アルゴリズムが誤差値または一致基準(match metric)のゼロ交差を決定するからである。このアルゴリズムは、正/負符号変化によって測定されるデータを挟む値間において内挿補間を行う。

#### 【0051】

【0058】 一実施形態では、反復アルゴリズムに対する一致基準が、1) 入力信号、2) 任意の位相遅延刻みを有する一連の値について発生した推定量、および 3) 1 間隔において積分された重み付け関数の積である。一実施形態では、積分間隔が - から までであり、重み付け関数は、推定位相値(estimator phase value)の余弦である。推定位相値は、推定量および重み付け関数の位相角を記述するダミー関数である。重み付け関数は、推定量関数のゼロ交差付近における信号を強調する。これによって、位相測定値の判別を改善しつつ、利得またはフォトルミネセンス振幅におけるノイズおよび変動の影響を低減させる。

#### 【0052】

【0059】 奇数関数であればいずれの基準でも、反復アルゴリズムに対する一致基準として役に立つ。原則的に、 $n$  のあらゆる値についての推定位相値の  $\cos^n$  関数であればいずれも、重み付け関数として使うことができる。余弦累乗(cosine power)が高い程、位相判別の信号対ノイズ比が向上する。他の重み付け関数を用いることもできる。

#### 【0053】

【0060】 位相差 は、検知化学薬物(sensor chemistry) (例えば、指示薬分子) にローカルな検体濃度に対する関係を支持する。拡散に帰することができる化学薬品の深さ以内におけるあらゆる空間的分散を無視すると、位相差 は、測定時点におけるある地点での瞬時的検体濃度を表す。測定された位相差 は、先に論じたように、シュテルン-フォルマー関係にしたがって変化する。これは、検知化学薬品の振幅および崩壊時間定数( ) の双方がこの関係にしたがって変化する基礎的な関係に起因する。

#### 【0054】

【0061】 図 7 C に示すような正弦波励起では、崩壊時間定数は直接位相遅延に言い換えられる(translate)。崩壊時間の変動、つまり、位相差 はシュテルン-フォルマー関係によって支配されるのであり、検知化学薬品の検体との反応によって生ずる振幅の損失には依存しない。検知化学薬品(例えば、指示薬分子)から受けた信号振幅が、位相検出アルゴリズムの集束を可能にする程に十分ノイズよりも大きいのであれば、センサ・インターフェース・モジュールは位相測定値を発生する。これは、振幅に基づくセンサに対する格別な利点であり、例えば、振幅に基づく光酸素センサの場合、測定された振幅に対する光酸化および酸素濃度の寄与を分離する必要がある。しかしながら、本発明を具体化するセンサの寿命終了時には、測定毎の変動が増々目立つ(noisy)ようになり、次いでランダムになる。センサ交換警告を示すために、この測定された変動に対して閾値を設定するとよい。

#### 【0055】

【0062】 動作において、外部デバイスからマイクロコントローラに、通信チャネルを通じてコマンドを送って、マイクロコントローラにデータを収集するように命令することができる。次いで、外部デバイスによってデータを引き出すことができる。また、温度測定値を送信することもできる。外部デバイスは、タイミングを測定し、センサ・インターフェース・モジュールと通信し、測定されたデータを表示または使用することができる。

#### 【0056】

【0063】 スタンバイの間、放射線源および光電変換器を駆動しない。センサを駆動するための短いプログラム・シーケンスを用いて、センサのデューティ・サイクルを大幅に減

10

20

30

40

50

少させ、その結果、検知化学薬品の検体との反応性を低下させ、センサの寿命を長持ちさせることができる。

【0057】

[0064] 図8は、本発明の一実施形態による光センサ800を示す。光センサ800は、センサ本体810および基板820を有する。一実施形態では、センサ本体810に指示薬分子830を被覆することができ、またはセンサ本体810を多数の層で構成し、これらの層の1つが指示薬分子830を含有するマトリクス層(図示せず)を備えるようにすることもできる。指示薬分子830は、検体を検知するために所望の環境に露出される(例えば、所望の環境に局部的)。光センサ800は、例えば、豆形または薬品カプセル形で同様のサイズとするとよく、生体内またはその他の現場における配備が可能になる。

10

【0058】

[0065] 基板820上に実装されているのは、放射線源840、例えば、発光ダイオード(LED)であり、指示薬分子830と相互作用する波長範囲で放射を放出する。例えば、フォトルミネセンスに基づくセンサの場合、指示薬分子830にルミネセンスを発生させる波長を用いるとよい。また、基板820上には、光電変換器850も実装されている。光電変換器850は、例えば、光検出器またはフォトダイオードとするとよい。フォトルミネセンスに基づくセンサという例示的な場合では、光電変換器850は、指示薬分子830によって放出されるフォトルミネセンス光に感応し、これに応答して、指示薬分子830のフォトルミネセンスのレベルを示す信号を発生する。

20

【0059】

[0066] 放射線源840、光電変換器850、および指示薬分子830は、放射線源840から放出された放射が指示薬分子830に入射し、指示薬分子830からの放射、例えば、フォトルミネセンスが光電変換器850に入射するように、互いに対して位置付けられている。放射の入射は、反射および/または媒体の透過後に生じてもよい。一実施形態では、光学フィルタ860を用いて、光電変換器850に到達する放射を、放射線源840によって放出された放射に対する指示薬分子の応答と関連のある波長に限定することができる。

【0060】

[0067] また、光センサ800は、当該光センサ800に限られた温度を測定するための温度プローブ870、放射線源840に送信する信号を発生し、光電変換器850から信号を受信するセンサ・インターフェース・モジュール(SIM)880、外部システム(図示せず)とワイヤレスで通信する送信機890、および電源900も含むことができる。電源900は、指示薬(indicator)を含むことができ、電源900をしかるべき電磁場に露出させることによって、指示薬から電流を誘発することができる。本発明にしたがって用いることができる酸素センサの例が、米国特許第5,517,313号および第6,940,590号に記載されている。これらの特許をここで引用したことにより、その内容全体が本願にも含まれるものとする。

30

【0061】

[0068] 一実施形態によれば、構成パラメータに基づいて、測定された位相差を補正することによって、検体濃度測定の精度を高めることができる。1つの較正ステップは、電子遅延、またはオフセット・ヌル構成パラメータ(offset null configuration parameter)を判定することである。オフセット・ヌルによって、主に電子コンポーネントの許容度による、ユニット毎のばらつきを解消する。オフセット・ヌルの判定は、光センサの製造時またはセンサの構成設定中に、固定温度および検体濃度で行うことができる。

40

【0062】

[0069] 別の較正ステップでは、既知の検体濃度および種々の温度において位相差を測定し、相対湿度および圧力のような他のセンサ環境素因を既知の値に固定する。この較正ステップでは、位相差を先に論じたように判定し、実際の検体濃度の値を最も普遍的な法則から導出するか、または経験的に測定することができる。実際には、特に高い精度を要求する用途においては、これらの手法をどのように組み合わせてもよい。較正は、個々の

50

デバイスについて、または特定のSIM/センサ・アーキテクチャについて行うことができ、あるいは他の基準で行ってもよい。

【0063】

[0070] 位相差対検体濃度/温度の関係は、用途によっては厳密には線形にはならないこともあるので、これら2つの較正設定ステップに基づく伝達関数を求める。この伝達関数の一部を含む、オフセット・ヌルおよび温度双方の補正表を、マイクロコントローラ外部の表に入れること、またはセンサ・インターフェース・モジュール上にあるメモリに記憶されている表にロードすることができる。高い精度を要求する用途については、追加の較正ステップにおいて、圧力および湿度というような他の湿度入力変数を考慮することもでき、伝達関数はこれらの変数も含む。

10

【0064】

[0071] 本明細書において記載したセンサは、酸素センサに限定されるのではない。例えば、バッテリー給電式、代謝(metabolic)および大気(atmospheric)センサを用いることもできる。また、本発明によるセンサを人に埋め込み、人体における種々の生物的検体(例えば、酸素、二酸化炭素、グルコース、毒物)を測定するために用いることもできる。加えて、本明細書において記載した発明は、種々の用途および動作環境において用いることができる。例えば、本発明は、ガス混合、不活性化、溶融酸素、環境変化率(environmental rate-of-change)、生物化学的酸素要求量(BOD)、反応モニタ、加熱/換気/空調(HVAC)システム、燃焼監視、ならびに発酵供給およびオフ・ガス監視(fermentation feed and off gas monitors)と共に用いることもできる。

20

【0065】

[0072] 本発明の一実施形態によるセンサおよびセンサ・インターフェース・モジュール(SIM)を生物化学的酸素要求(BOD)用途においてどのように用いることができるかについて、その一例は排水監視に関する。自然水路または工業的排水の中にある酸化可能素材は、生物化学的(バクテリア)プロセスまたは化学的プロセスの双方によって酸化される。その結果、水の酸素含有量が減少する。基本的に、生物化学的酸化に対する反応は次のように記述することができる。

【0066】

酸化可能素材 + バクテリア + 栄養分 + O<sub>2</sub>                      CO<sub>2</sub> + H<sub>2</sub>O + NO<sub>3</sub> または SO<sub>4</sub>  
 のような酸化された無機物

30

[0073] この式では、バクテリアおよび酸素が左側にあり、この式から酸素濃度の変化を監視することにより、存在するバクテリアに直接比例するこの反応全体の速度が効果的に監視される。

【0067】

[0074] 全ての自然水路はバクテリアおよび栄養分を含むので、殆どあらゆる廃物混合物がこのような水路に流入すると、(先に示した反応のような)バクテリア反応を開始する。これらのバクテリア反応により、生物化学的酸素要求量(BOD)として測定されるものが生ずる。

【0068】

[0075] 排水において最も共通して測定される構成成分の1つが、生物化学的酸素要求量である。排水は、種々の無機および有機物質で構成される。有機物質とは、炭素に基づき、例えば、糞便や、洗剤、石鹼、脂肪、グリセロール等を含む分子のことを指す。これらの大きな有機分子は、バクテリアによって容易に分解される。しかしながら、大きな分子をそれよりも小さな分子に分解し、最終的に二酸化炭素および水に分解するプロセスには酸素が必要となる。このプロセスに必要とされる酸素量は、生物化学的酸素要求量(BOD)として知られている。一例では、5日BOD即ちBOD<sub>5</sub>が、5日間の間に微小有機物によって消費された酸素量によって測定され、これは、汚水における生物分解性有機物の量、または汚水の強度の最も共通な尺度となる。

40

【0069】

[0076] BODは、従来の污水处理プラントから地表水または水流に放出される廃水の

50



強度を測定するために従前から用いられている。これは、BODが高い汚水は、受け取る水における酸素を枯渇させ、魚類の殺生および生態系の変化を発生させる虞れがあるからである。非限定的な一例では、地表水放出に対する規準に基づいて、BODに対する二次処理規格が、30mg BOD/L（即ち、廃水を分解するために5日間で30mgのO<sub>2</sub>が水1リットル毎に消費される。）に設定されている。

【0070】

[0077] 生物化学的酸素要求量（BOD）用途の一例では、本明細書において記載したセンサおよびセンサ・インターフェース・モジュール（SIM）を、排水または他の媒体に対して適した位置に置き、例えば、酸素濃度変化を監視するためというような、所望の測定を行うことができる。

10

【0071】

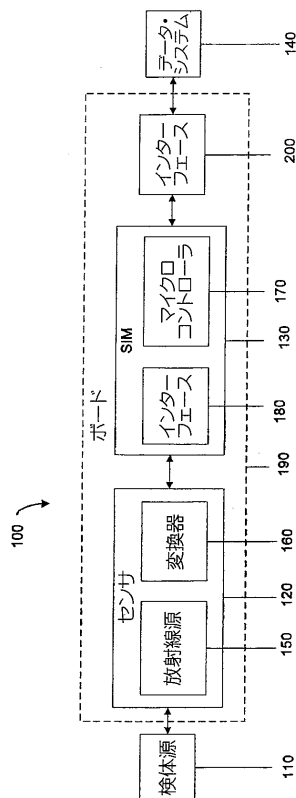
[0078] 本発明によるセンサおよびセンサ・インターフェース・モジュール（SIM）は、温度を測定するために用いることもできる。例えば、コンプレックス・トリス（4，7-ジフェニル-1，10-フェナントロリン）ルテニウム（II）過塩素酸塩を指示薬分子として用い、プラスチックまたはガラスのような材料の中に埋め込むこと、あるいは全体的に酸素不浸透性の金属筐体内に入れられた総合センサ(sensor overall)の中に埋め込むことができる。指示薬分子が照射され、ルミネセンスを発生させる。一定の酸素濃度では、ルミネセンスは時間の関数として変化し（即ち、温度、温度が低い程ルミネセンスは大きくなり、温度が高い程小さくなる）、センサによって検出される。温度は、SIMからのルミネセンスまたは位相変化に基づいて判定することができる。

20

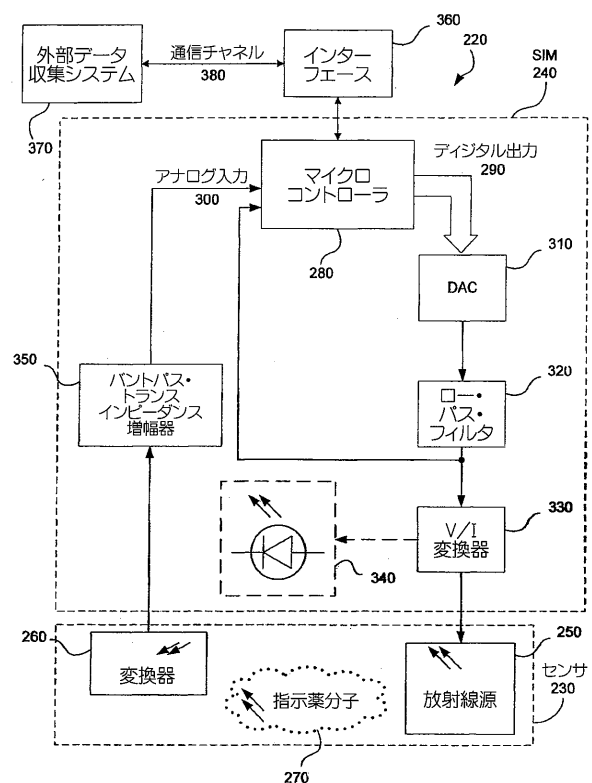
【0072】

[0079] 以上本発明の種々の実施形態および変形について説明したが、これらは、限定ではなく一例として紹介したに過ぎないことは言うまでもない。つまり、本発明の広さおよび範囲は、これまでに記載した実施形態例のいずれによっても限定されることはなく、以下の特許請求の範囲およびその同等物のみにしたがって定められてしかなるべきである。

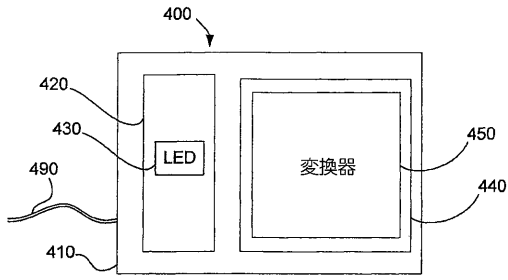
【図1】



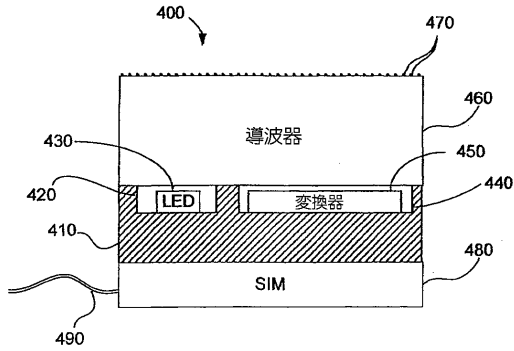
【図2】



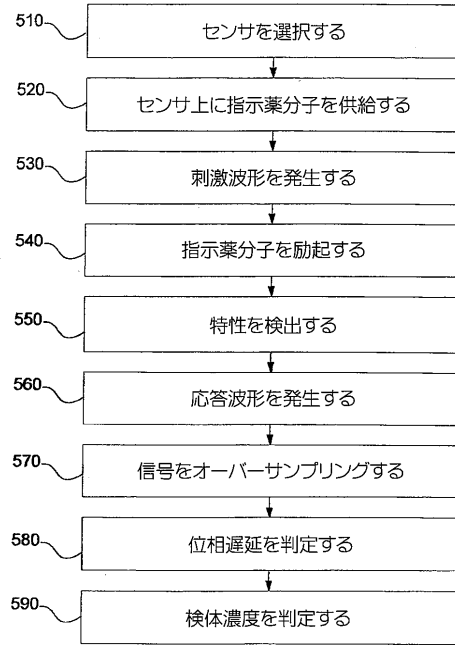
【 図 3 】



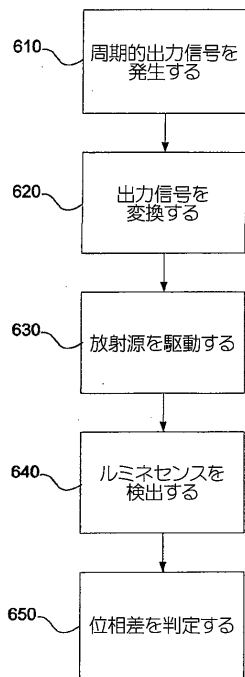
【 図 4 】



【 図 5 】



【 図 6 】



【 図 7 A 】

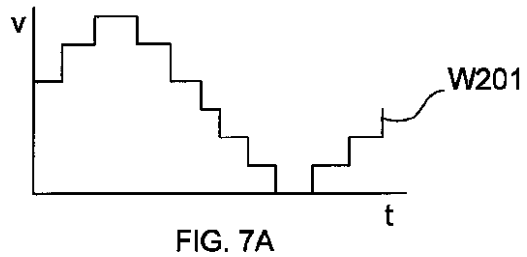


FIG. 7A

【 図 7 B 】

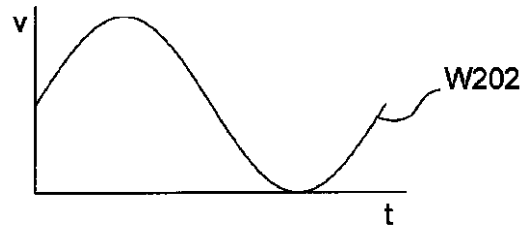


FIG. 7B

【図7C】



FIG. 7C

【図7E】

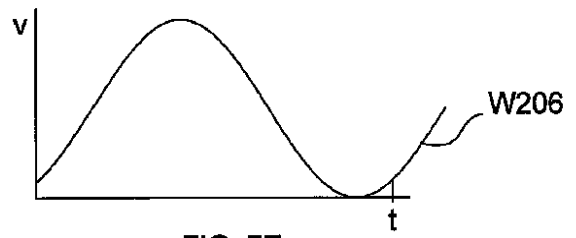


FIG. 7E

【図7D】

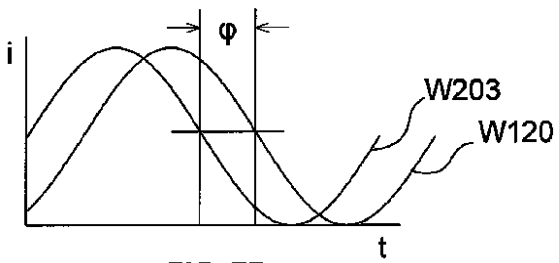
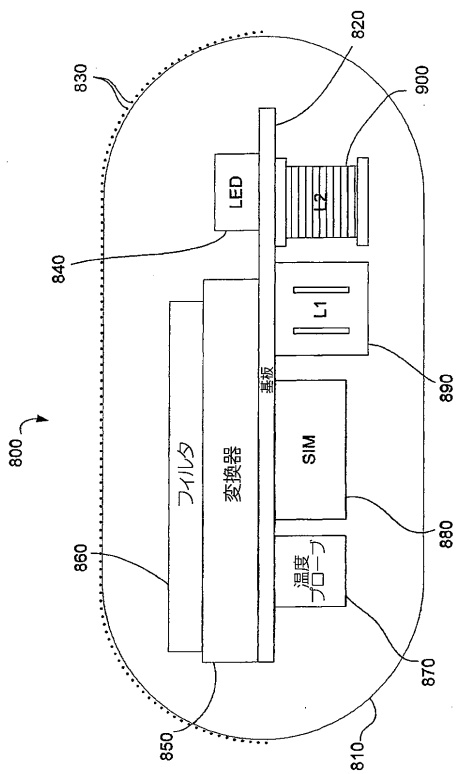


FIG. 7D

【図8】



## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US 09/51633

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(8) - G01N 21/77, G01N 33/48 (2009.01) USPC - 436/166 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) USPC: 436/166  Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC: 436/16; 422/58, 82.08 (text searched-see terms below)		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PubWest (PGPB, USPT, USOC, EPAB, and JPAB); Google Scholar Search Terms: analyte, glucose, oxygen, concentra\$, measur\$, determin\$, shift, delay, decay, latency, \$luminesce\$, filter, voltage, current, convert\$, transimpedance, amplif\$, digital, analog, europium, terbium, and lanthanide		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6,815,211 B1 (BLAZEWICZ et al.) 09 November 2004 (09.11.2004), Fig 1, 2, 4, 6, 17, and 22-24, abstract, col 5, in 65 to col 6, in 5, col 7, in 15-26, col 8, in 31-61, col 11, in 16-18, col 12, in 24-45, col 17, in 16-25, col 17, in 86 to col 18, in 13, col 18, in 39-56, col 20, in 34 to col 22, in 27, ans col 25, in 36-58	1-9, 12-21, and 33-43 10 and 11
X	US 2002/0098120 A1 (BLAZEWICZ et al.) 25 July 2002 (25.07.2002), Fig 3-6 and 14-16, para[0075]-[0077], [0093], [0094], [0096], [0097], [0099], [0116]-[0118], [0120]-[0128], and [0136]-[0138]	22-32
Y	US 2003/0129092 A1 (MURRAY) 10 July 2003 (10.07.2003), abstract, para[0012], [0028], and [0031]	10 and 11
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		
* 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 application or patent 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 03 September 2009 (03.09.2009)		Date of mailing of the international search report <b>15 SEP 2009</b>
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

## フロントページの続き

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

(74)代理人 100153028

弁理士 上田 忠

(72)発明者 コルヴィン, アーサー・イー

アメリカ合衆国メリーランド州 2 1 7 7 1 , マウント・エアリー , ボルティモア・ナショナル・パーク 4 1 5 5

(72)発明者 デヘニス, アンドリュー

アメリカ合衆国メリーランド州 2 0 8 7 6 , ジャーマンタウン , ブランディジ・テラス 1 1 4 3  
1

Fターム(参考) 2G043 AA01 BA09 BA17 CA03 EA01 FA03 LA01 NA01

2G054 AB07 CA00 CA08 CA10 CA20 CE02 EA03 FA01 FA16 JA01