

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4672366号
(P4672366)

(45) 発行日 平成23年4月20日(2011.4.20)

(24) 登録日 平成23年1月28日(2011.1.28)

(51) Int.Cl.	F I
GO 1 N 27/26 (2006.01)	GO 1 N 27/26 3 8 1 B
GO 1 N 27/416 (2006.01)	GO 1 N 27/26 3 8 1 D
	GO 1 N 27/46 G

請求項の数 46 (全 14 頁)

(21) 出願番号	特願2004-524767 (P2004-524767)	(73) 特許権者	501480174
(86) (22) 出願日	平成15年7月24日(2003.7.24)		インストゥルメンテーション ラボラトリ
(65) 公表番号	特表2005-534031 (P2005-534031A)		ー カンパニー
(43) 公表日	平成17年11月10日(2005.11.10)		アメリカ合衆国 マサチューセッツ O 1
(86) 国際出願番号	PCT/US2003/023138		7 3 0, ベッドフォード, ハートウェ
(87) 国際公開番号	W02004/011931		ル ロード 1 8 0
(87) 国際公開日	平成16年2月5日(2004.2.5)	(74) 代理人	100078282
審査請求日	平成17年10月14日(2005.10.14)		弁理士 山本 秀策
(31) 優先権主張番号	60/398, 661	(74) 代理人	100062409
(32) 優先日	平成14年7月26日(2002.7.26)		弁理士 安村 高明
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100113413
前置審査			弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 水溶液から酸素損失の速度を減少するための組成物および方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

酸素センサーの較正のための溶液であって：

選択された濃度のコリン； HCO_3^- ；および酸素を含み、ここで該コリンの濃度は、 $20\text{ mmol/L} \sim 100\text{ mmol/L}$ の範囲であり、該溶液は、 $10\text{ mmHg} \sim 300\text{ mmHg}$ の範囲から選択される既知の酸素含量を有し、

ここで、該選択された濃度のコリンが、該溶液中の酸素含量の損失の速度を減少するに十分であり、そして該溶液中の既知の酸素含量が、該酸素センサーの較正のために十分である、溶液。

【請求項 2】

前記溶液中の酸素含量の損失の速度が、 $約 0.05\text{ mmHg/月} \sim 約 5.0\text{ mmHg/月}$ の範囲にある、請求項 1 に記載の溶液。

【請求項 3】

コリンが塩化コリンを含む、請求項 1 に記載の溶液。

【請求項 4】

コリンが、クエン酸水素コリン、酒石酸水素コリン、炭酸水素コリン、クエン酸トリコリン、アスコルビン酸コリン、ホウ酸コリン、グルコン酸コリン、リン酸コリン、硫酸ジ(コリン)および粘液酸ジコリンからなる群から選択される化合物を含む、請求項 1 に記載の溶液。

【請求項 5】

前記コリンの濃度が、 20 mmol/L を含む、請求項1に記載の溶液。

【請求項6】

前記酸素含量が、 100 mmHg を含む、請求項1に記載の溶液。

【請求項7】

前記酸素含量が、 180 mmHg を含む、請求項1に記載の溶液。

【請求項8】

CO_2 をさらに含む、請求項1に記載の溶液。

【請求項9】

ヘリウムガスをさらに含む、請求項1に記載の溶液。

【請求項10】

Na^+ をさらに含む、請求項1に記載の溶液。

【請求項11】

K^+ をさらに含む、請求項1に記載の溶液。

【請求項12】

Ca^{++} をさらに含む、請求項1に記載の溶液。

【請求項13】

界面活性剤をさらに含む、請求項1に記載の溶液。

【請求項14】

不活性保存剤をさらに含む、請求項1に記載の溶液。

【請求項15】

生物学的緩衝液をさらに含む、請求項1に記載の溶液。

【請求項16】

電気化学的センサーを較正するための較正溶液のコンテナであって：

較正溶液であって：

選択された濃度のコリン； HCO_3^- ；および酸素を含み、ここで該コリンの濃度は、 $20\text{ mmol/L} \sim 100\text{ mmol/L}$ の範囲であり、該溶液は、 $10\text{ mmHg} \sim 300\text{ mmHg}$ の範囲から選択される既知の酸素含量を有し、

ここで、該選択された濃度のコリンが、該溶液中の酸素含量の損失の速度を減少するに十分であり、そして該溶液中の既知の酸素含量が、該酸素センサーの較正のために十分である較正溶液；および

該較正溶液を保持するための実質的にガス不透過性の壁、を備えるコンテナ。

【請求項17】

前記コンテナが、少なくとも1つの可撓性の壁を備える、請求項16に記載の較正溶液のコンテナ。

【請求項18】

前記コンテナが、ガスを含むヘッドスペースを防ぐためにシールされる、請求項16に記載の較正溶液のコンテナ。

【請求項19】

前記コリンが塩化コリンを含む、請求項16に記載の較正溶液のコンテナ。

【請求項20】

前記コリンが、クエン酸水素コリン、酒石酸水素コリン、炭酸水素コリン、クエン酸トリコリン、アスコルビン酸コリン、ホウ酸コリン、グルコン酸コリン、リン酸コリン、硫酸ジ(コリン)および粘液酸ジコリンからなる群から選択される化合物を含む、請求項16に記載のコンテナ。

【請求項21】

前記コリンの既知濃度が、 20 mmol/L を含む、請求項16に記載のコンテナ。

【請求項22】

前記酸素含量が、 100 mmHg を含む、請求項16に記載のコンテナ。

【請求項23】

10

20

30

40

50

前記酸素含量が、180 mmHgを含む、請求項16に記載のコンテナ。

【請求項24】

前記溶液がCO₂を含む、請求項16に記載のコンテナ。

【請求項25】

前記溶液がヘリウムガスを含む、請求項16に記載のコンテナ。

【請求項26】

前記溶液がNa⁺を含む、請求項16に記載のコンテナ。

【請求項27】

前記溶液がK⁺を含む、請求項16に記載のコンテナ。

【請求項28】

前記溶液がCa⁺⁺を含む、請求項16に記載のコンテナ。

【請求項29】

前記溶液が界面活性剤を含む、請求項16に記載のコンテナ。

【請求項30】

前記溶液が不活性保存剤を含む、請求項16に記載のコンテナ。

【請求項31】

前記溶液が生物学的緩衝液を含む、請求項16に記載のコンテナ。

【請求項32】

溶液中の酸素含量の損失の速度を減少する方法であって：

10 mmHg ~ 300 mmHg の範囲の既知の酸素含量およびHCO₃⁻を有する溶液を提供する工程；および

該溶液に所定量のコリンを添加する工程であって、該溶液に添加されるコリンの量は、20 mmol/L ~ 100 mmol/L の範囲から選択される、工程を包含し、

ここで、該コリンの量が、該溶液中の該酸素含量の損失の速度を減少するに十分である、方法。

【請求項33】

前記溶液に添加されるコリンの量が、20 mmol/Lを含む、請求項32に記載の方法。

【請求項34】

コリンが塩化コリンを含む、請求項32に記載の方法。

【請求項35】

前記酸素含量が、100 mmHgを含む、請求項32に記載の方法。

【請求項36】

前記酸素含量が、180 mmHgを含む、請求項32に記載の方法。

【請求項37】

前記溶液が校正溶液を含む、請求項32に記載の方法。

【請求項38】

コリンが、クエン酸水素コリン、酒石酸水素コリン、炭酸水素コリン、クエン酸トリコリン、アスコルビン酸コリン、ホウ酸コリン、グルコン酸コリン、リン酸コリン、硫酸ジ(コリン)および粘液酸ジコリンからなる群から選択される化合物を含む、請求項32に記載の方法。

【請求項39】

前記溶液がCO₂を含む、請求項32に記載の方法。

【請求項40】

前記溶液がヘリウムガスを含む、請求項32に記載の方法。

【請求項41】

前記溶液がNa⁺を含む、請求項32に記載の方法。

【請求項42】

前記溶液がK⁺を含む、請求項32に記載の方法。

【請求項43】

10

20

30

40

50

前記溶液が Ca^{++} を含む、請求項 3 2 に記載の方法。

【請求項 4 4】

前記溶液が界面活性剤を含む、請求項 3 2 に記載の方法。

【請求項 4 5】

前記溶液が不活性保存剤を含む、請求項 3 2 に記載の方法。

【請求項 4 6】

前記溶液が生物学的緩衝液を含む、請求項 3 2 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願)

本出願は、2002年7月26日に提出され、その全体の開示が参考として援用される、米国仮出願番号第60/398,661号の利益を主張している。

【0002】

(発明の分野)

本発明は、電気化学的センサーの分野、および校正溶液、特に、酸素センサーの増大した正確さおよび有効寿命に関する。

【背景技術】

【0003】

(発明の背景)

種々の臨床状況において、pH、ヘマトクリット、カルシウムイオン、カリウムイオン、塩素イオン、ナトリウムイオン、グルコース、乳酸、クレアチニン、尿素の濃度、酸素 (O_2)、二酸化炭素 (CO_2) の分圧などのような、患者の血液の特定の化学的特徴を測定することが重要である。これらの状況は、医師のオフィスへの患者の日常の通院から、開胸手術の間の患者のモニタリングまでの範囲にある。要求されるスピード、正確さ、およびその他の遂行特徴は、各状況で変化する。

【0004】

代表的には、血液化学分析を提供する電気化学的センサーシステムは、独立型の機械であるか、または手術の間に患者を維持するために用いられる心臓/肺機械のような、体外シャントまたはエキソピボ血液供給源に接続されるように適合されている。従って、例えば、エキソピボ血液の小試験サンプルは、心臓/肺機械の静脈または動脈流れラインのいずれかから、微小電極のバンクに曝されるチャンバーに直接オフライン転送され得、そこで、リアルタイムに流れる血液サンプルの化学的特徴に比例する電気的信号を生成する。

【0005】

電気化学的センサーシステムは、化学的または生化学的認識成分 (例えば、酵素) を白金電極のような物理的変換器と組み合わせる分析ツールである。この化学的または生化学的認識成分は、目的の、かつこの変換器を通じて直接的または間接的に電気的信号を生成する分析物と選択的に相互作用し得る。電気化学的センサーシステムは、分析問題および臨床問題を解決することで増大する役割を演じ、そして医療診断の分野で適用を見出している。

【0006】

特定の生化学的認識成分の選択性は、全血のような複合分析混合物中でさえ、特定の生物学的分析物を正確に検出し得る電気化学的センサーを開発することを可能にする。電気化学的センサーの高い程度の選択性にかかわらず、このようなセンサーの正確さは、既知濃度の分析物を含む校正溶液に対するセンサーを校正することに依存している。この校正溶液中の分析物の正確な濃度が、この溶液中にあると推定される濃度と異なる場合、そのときは、このセンサーは、不適正に校正され得、そしてこのセンサーの読み取り値は不正確であり得る。校正溶液中の酸素は、例えば、この溶液のその他の成分またはこの溶液中の汚染物の酸化によって除去され得る。この校正溶液中で生じる酸化の量は、予見不能であり、そして、経時的に、この溶液の調製から存在することが推定される酸素含量とは異

10

20

30

40

50

なる較正溶液中の酸素含量に至り得る。酸素含量が未知であり、そして推定値とは異なり得る較正溶液は、センサーの不正確な較正、および不正確なセンサー読み取り値に至り得る。

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0007】

(発明の要旨)

本発明の1つの目的は、電気化学的センサーシステム、特に、電気化学的センサーシステムの酸素センサーの較正に必要な較正溶液の正確さ、および有効寿命を増加するシステムおよび方法を提供することである。本明細書に記載される本発明によれば、較正溶液のような酸素含有溶液へのコリンの添加は、例えば、この溶液から酸素が失われる速度を減少する。溶液の酸素含量の損失の速度における減少は、溶液中の酸素含量を経時的に安定化する。較正溶液中のこの安定化された酸素含量は、較正溶液の酸素センサーを正確に較正する能力の有効寿命を増加する。

10

【0008】

本発明の1つの局面では、酸素センサーの較正のための溶液は、選択された濃度のコリンおよび既知の酸素含量を含む。コリンの濃度は、この溶液中の酸素含量の損失の速度を減少するに十分であり、そしてこの既知の酸素含量は、酸素センサーを較正するに十分なレベルである。1つの実施形態では、この溶液中の酸素の損失の速度は、約0.05ミリメートル水銀/月(mmHg/月)~約5.0mmHg/月の範囲にある。1つの実施形態では、この溶液中のコリンは、塩化コリンを含む。代替の実施形態では、クエン酸水素コリン、酒石酸水素コリン、炭酸水素コリン、クエン酸トリコリン、アスコルビン酸コリン、ホウ酸コリン、グルコン酸コリン、リン酸コリン、硫酸ジ(コリン)および粘液酸ジコリンのようなその他のコリン塩が、溶液中のコリンの供給源であり得る。1つの実施形態では、この溶液中のコリン濃度は、約5ミリモル/リットル(mmol/L)~約100mmol/Lの範囲内である。別の実施形態では、この溶液中のコリン濃度は、約20mmol/Lである。

20

【0009】

本発明の1つの実施形態では、上記溶液中の酸素含量は、約10mmHg~300mmHgの範囲にある。本発明のその他の実施形態では、酸素含量は、約100mmHgまたは約180mmHgである。

30

【0010】

本発明の1つの実施形態では、酸素センサーの較正のための溶液は、CO₂をさらに含む。この溶液は、ヘリウムガスをまた含み得る。別の実施形態では、この溶液は、Na⁺K⁺、Ca⁺⁺、および/またはHCO₃⁻を含み得る。このような化合物は、化合物に特異的な電気化学的センサーのための較正標準として機能し得る。別の実施形態では、上記溶液は、界面活性剤をさらに含む。上記溶液はまた、不活性保存剤および/または生物学的緩衝液を含み得る。

【0011】

本発明の1つの局面では、電気化学的センサーを較正するための較正溶液のコンテナは、選択された濃度のコリン、および既知濃度の酸素を含む。この較正溶液を保持するためのコンテナは、実質的にガス不透過性である。本発明のこの局面によれば、コリンの濃度は、上記溶液中の酸素含量の損失の速度を減少するに十分であり、そしてこの溶液中の酸素含量は、酸素センサーを較正するに十分なレベルにある。1つの実施形態では、このコンテナは、コンテナの容量の収縮を可能にする、少なくとも1つの可撓性の壁を備える。この可撓性の壁は、コンテナの容量を、溶液がコンテナから引き抜かれるとき減少することを可能にする。別の実施形態では、この較正溶液を閉鎖するコンテナは、ガスを含むヘッドスペースを防ぐためにシールされる。

40

【0012】

コンテナの1つの実施形態では、溶液中のコリンは塩化コリンを含む。このコンテナの

50

代替の実施形態では、クエン酸水素コリン、酒石酸水素コリン、炭酸水素コリン、クエン酸トリコリン、アスコルビン酸コリン、ホウ酸コリン、グルコン酸コリン、リン酸コリン、硫酸ジ(コリン)および粘液酸ジコリンのようなその他のコリン塩が、上記溶液中に含まれ得る。コンテナの1つの実施形態では、上記溶液中のコリン濃度は、約5 mmol/L ~ 約100 mmol/Lの範囲にある。別の実施形態では、このコリン濃度は、約20 mmol/Lである。

【0013】

上記コンテナの別の実施形態では、上記溶液中の酸素含量は、約10 mmHg ~ 300 mmHgの範囲にある。本発明のその他の実施形態では、上記溶液中の酸素含量は、約100 mmHgおよび約180 mmHgである。

10

【0014】

上記コンテナのなお別の実施形態では、酸素センサーの較正のための溶液は、CO₂をさらに含む。コンテナのその他の実施形態では、上記溶液は、ヘリウムガス、Na⁺、K⁺、Ca⁺⁺、および/またはHCO₃⁻を含み得る。このような化合物は、化合物に特異的な電気化学的センサーのための較正標準として機能し得る。別の実施形態では、上記溶液は、界面活性剤をさらに含む。上記溶液はまた、不活性保存剤および/または生物学的緩衝液を含み得る。

【0015】

別の局面では、本発明は、溶液中の酸素含量の損失の速度を減少する方法に関する。この方法は、上記溶液中に溶解した酸素を含む溶液を提供する工程を包含する。この方法はまた、上記溶液にコリンを添加する工程を包含し、ここで、コリンは、溶液中の酸素含量の損失の速度を減少するに十分な量で添加される。1つの実施形態では、20 mmol/Lのコリンが溶液に添加される。別の実施形態では、コリンは、約5 mmol/L ~ 100 mmol/Lの範囲で溶液に添加される。別の実施形態では、コリンは、塩化コリンをさらに含む。なお別の実施形態では、溶液中の酸素は、約100 mmHgまたは約180 mmHgである。別の実施形態では、溶液中の酸素は、約10 mmHg ~ 300 mmHgの範囲にある。

20

【0016】

この方法の別の実施形態では、上記溶液は、較正溶液を含む。その他の実施形態では、クエン酸水素コリン、酒石酸水素コリン、炭酸水素コリン、クエン酸トリコリン、アスコルビン酸コリン、ホウ酸コリン、グルコン酸コリン、リン酸コリン、硫酸ジ(コリン)および粘液酸ジコリンのようなコリン塩が上記溶液中に含まれ得る。別の実施形態では、上記溶液は、CO₂をさらに含む。別の実施形態では、上記溶液は、ヘリウムガスをさらに含む。この方法のその他の実施形態では、上記溶液は、Na⁺、K⁺、Ca⁺⁺、HCO₃⁻、界面活性剤、不活性保存剤、および/または生物学的緩衝剤を含み得る。

30

【0017】

これらの目的およびその他の目的は、本明細書に開示される本発明の利点および特徴とともに、以下の記載、添付の図面、および特許請求の範囲を参照することにより明らかになる。さらに、本明細書に記載の種々の実施形態の特徴は、互いに排他的ではなく、そして種々の組み合わせおよび順列で存在し得ることが理解されるべきである。

40

【0018】

本明細書に開示される本発明の前記のおよびその他の目的、特徴および利点、ならびに本発明自身は、添付の図面をともに読まれるとき、好適な実施形態および特許請求の範囲の以下の記載からより完全に理解される。これらの図面は、必ずしもスケール通りではなく、それに代わり、本発明の原理を例示する際に、一般に、強調が配置される。

【発明を実施するための最良の形態】

【0019】

(発明の詳細な説明)

本発明は、血液、血清またはその他の体液を含むが、これらに限定されない水性サンプルの酸素レベルを測定するための電極および電気化学的センサーに関する。詳細には、本

50

発明は、延長された時間に亘る較正溶液の酸素含量を安定化することにより、酸素センサーを較正するための較正溶液の有効寿命を改善することに関する。

【0020】

(定義)

出願人が、発明と考える主題をより明瞭および簡潔に指摘および説明するために、以下の定義が、以下の説明および特許請求の範囲で用いられる特定の用語のために提供される。

【0021】

本明細書で用いられるとき、用語「電極」は、外部電氣的導体と内部イオン媒体との間の界面を作製する電気化学的デバイスのコンポーネントをいう。この内部イオン媒体は、代表的には、溶解塩を含む水溶液である。この媒体はまた、安定化マトリックス中のタンパク質を含み得る。

10

【0022】

電極には3つのタイプ：作用または指示電極、参照電極、および対電極がある。作用または指示電極は、イオンのような特定の化学種を測定する。電位が作用電極によって測定されるとき、この方法は、電位差測定と呼ばれる。すべてのイオン選択的電極は、電位差測定によって作動する。電流が作用電極によって測定されるとき、この方法は、電流測定と呼ばれる。酸素測定は電流測定によって実施される。作用電極はまた、電極と緊密に接触している複合層の一部である酵素の層の一部として酵素を含むことによって機能し得る。この酵素は、特定の分析物に特異的であり、分析物に対する酵素の触媒反応の副産物である過酸化水素を精製し得る。過酸化水素は、電極によって検出され、そして電気信号に変換される。参照電極は、電気化学的デバイスにおける電氣的参照点として供され、それに対して電位が測定され、かつ制御される。1つの実施形態では、銀-硝酸銀が参照電極を形成する。その他のタイプの参照電極は、水銀-塩化水銀-塩化ナトリウムまたは銀-塩化銀-塩化カリウムである。対電極は、電流経路のシンクとして作用し得る。

20

【0023】

本明細書で用いられるとき、用語「センサー」は、体液サンプルのようなサンプル中のグルコースまたは酸素のような所定の化学種の濃度における変動に応答するデバイスである。電気化学的センサーは、電気化学的原理に基づいて作動するセンサーであり、そして少なくとも2つの電極を必要とする。イオン選択的な測定には、この2つの電極は、イオン選択的電極および参照電極を含む。電流測定酵素電極は、第3の電極である対電極をさらに必要とする。さらに、2つの電極、作用電極および参照電極に基づく酵素センサーもまた一般的である。

30

【0024】

本明細書で用いられるとき、用語「イオン選択的電極」は、一般に、塩素濃度(内部溶液)を含む緩衝溶液と接触している塩化銀で被覆された銀ワイヤをいう。この緩衝溶液は、試験溶液と接触しているポリマーのイオン選択的膜で被覆され得る。このイオン選択的膜は、代表的には、高分子量塩化ポリビニル(PVC)、可塑剤、特定のイオンに特異的なイオノフォア、およびホウ酸塩を含む。このポリマー膜の表面は、1つの側面で試験サンプルと接触し、そして膜の他方の側面で内部緩衝溶液と接触している。

40

【0025】

本明細書で用いられるとき、用語「較正」は、特定の分析物に対するセンサーの応答特徴がそれによって定量的に決定されるプロセスをいう。センサーを較正するために、センサーは、各々の試薬が異なった既知濃度の分析物を有する、少なくとも2つの試薬サンプルに曝され得る。2つの異なる試薬サンプル中の分析物の濃度に対し、センサーによって測定された応答、すなわち、信号は、未知濃度の分析物を有するサンプル中の分析物の測定のための参照点として供される。

【0026】

本明細書で用いられるとき、用語「酸素含量」は、溶液中に溶解している酸素の量をいう。溶液の酸素含量は、水銀のミリメートル(mmHg)に関して測定され得る。溶液の

50

酸素含量は、溶液中の分析物の濃度に類似している。

【 0 0 2 7 】

本明細書で用いられるとき、用語「開始時点」は、例えば、較正溶液のような酸素含有溶液の寿命の間の時点を用いる。溶液の開始時点は、例えば、溶液がシールされたコンテナ中に配置されるのと同じ、または直後であり得る。溶液の年齢は、溶液の開始時点から測定される。

【 0 0 2 8 】

本明細書で用いられるとき、用語「当初の酸素含量」は、溶液の開始時点における溶液の酸素含量を用いる。

【 0 0 2 9 】

本明細書で用いられるとき、用語「酸素含量の損失の速度」は、酸素が特定のコンテナまたは環境中の特定の溶液から失われる速度を用いる。酸素含量の損失の速度は、一連の時点に亘って溶液から酸素含量の損失を測定することにより実験的に決定される。時点は、例えば、毎日、毎週、または毎月測定され得る。

【 0 0 3 0 】

本明細書で用いられるとき、用語「酸素含量の損失の推定速度」は、例えば、溶液の複数のバッチから酸素濃度の損失の速度の中間値または平均を用いる。複数のバッチの各バッチは、同じ組成、同じ調製の方法を有さなければならず、そして、バッチのいずれか1つについて酸素含量の損失の速度の代表であるべき複数のバッチから算出された酸素含量の損失の推定速度のために同じコンテナまたは環境に存在しなければならない。バッチ間の組成、調製の方法、またはコンテナ若しくは環境における任意の変動は、バッチ間の酸素含量の損失の速度の変動性を増加し得る。複数の同一でないバッチから算出された酸素含量の損失の推定速度は、任意の単一のバッチの代表ではないかも知れず、そしてそれ故、任意の1つの溶液についての酸素含量の損失の速度を正確に代表しないかも知れない。

【 0 0 3 1 】

本明細書で用いられるとき、用語「推定酸素含量」は、例えば、較正溶液中の酸素の量を推定するために、電気化学的センサーシステムによって算出される酸素含量の値を用いる。較正溶液の推定酸素含量は、較正溶液の酸素含量の損失の推定速度と較正溶液の開始時点からの経過時間の積を決定することにより算出される。得られる積は、当初の酸素含量から差し引かれ、推定酸素含量を決定する。この推定酸素含量は、電気化学的センサーシステムによって較正溶液に割り当てられる酸素含量値である。較正溶液の推定酸素含量は、酸素センサーを較正することにおいて、電気化学的センサーシステムによって用いられる値である。

【 0 0 3 2 】

(電気化学的センサー)

図1を参照して、例示の電気化学的センサーシステム8は、センサーアセンブリ10に導入される血液サンプルのようなサンプルについて電氣的測定をなすように適合された複数の電極9を取り込む、一般に10で示されるセンサーアセンブリを採用する。血液サンプルは、例えば、静脈切開によって得られ得るか、または、例えば、開放心臓手術の間、患者に接続された体外血液流れ回路から周期的に引き出される。類似のタイプの電気化学的システムは、米国特許出願第09/872,240号、米国特許出願第09/871,885号、および米国特許出願第09/872,247号に記載され、3つの出願の各々の全体は、本明細書中に参考として援用されている。類似のタイプの電気化学的システムは、Instrumentation Laboratory, Lexington, Massachusetts 02421によって製造されたGEM Premier 3000システムである。

【 0 0 3 3 】

電気化学的センサーシステム8は、廃棄可能なカートリッジ37を含む。類似のタイプのカートリッジは、米国特許第4,734,184号に詳細に提示され、その全体は、本明細書中に参考として援用される。電気化学的システム8はまた、電極9に流体を引き込

10

20

30

40

50

むためのポンプ26、適正に適合された血液化学分析機械のヒーターブロックアセンブリ39、およびマイクロプロセッサ40を含む。

【0034】

本発明の1つの実施形態では、この電気化学的センサーシステム8は、カートリッジ37中に、各々が電気化学的センサー8によって測定されるべきパラメーターの既知の値を有する較正溶液を含む、少なくとも2つの予備梱包されたコンテナ14および16を取り込む。参照の目的に、予備梱包されたコンテナ14内に含まれる溶液は、較正溶液Aと呼ばれ、そして予備梱包されたコンテナ16内に含まれる溶液は、構成溶液Bと呼ばれる。本発明の別の実施形態では、この電気化学的センサーシステム8は、較正溶液Cを含む第3の予備梱包されたコンテナ23を含み得る。予備梱包されたコンテナ14、16、および23の各々は、十分な量のその個々の較正溶液を含み、予備梱包されたコンテナ16が空になる前に、電気化学的センサーシステム8が、実質的な回数、例えば、較正溶液Bとともに1000回、または較正溶液Aとともに100回、較正されることを可能にする。

10

【0035】

(較正溶液およびコンテナ)

本発明の1つの実施形態では、37で、かつ9%CO₂、14%O₂および77%ヘリウムガスでトノメーターで測定される大気圧で調製された較正溶液Aの組成物は以下のようである：pH = 6.9；CO₂の分圧(pCO₂) = 63mmHg；pO₂ = 100mmHg；Na⁺ = 100mmol/L；K⁺ = 7mmol/L；Ca⁺⁺ = 2.5mmol/L；HCO₃⁻ = 11.5mmol/L；グルコース = 150ミリグラム/デシリットル(mg/dL)；乳酸 = 4mmol/L；クレアチン = 0.4mmol/L；クレアチニン = 0.3mmol/L；生物学的緩衝液、例えば、3-モルホリノプロパンスルホン酸(MOPS) = 100mmol/L；界面活性剤、例えば、ポリオキシエチレン23ラウリルエーテル(Brij(登録商標)35) = 50ミリグラム/リットル(mg/L)；および不活性保存剤、例えば、2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オン塩酸(MIT) = 0.3グラム/リットル(g/L)。

20

【0036】

本発明の別の実施形態では、37で、かつ27%O₂、5%CO₂、および68%ヘリウムガスでトノメーターで測定される700mmHgの絶対圧で調製された較正溶液Bの組成物は以下のようである：pH = 7.4；pCO₂ = 34mmHg；pO₂ = 180mmHg；Na⁺ = 140mmol/L；K⁺ = 3.5mmol/L；Ca⁺⁺ = 1.0mmol/L；HCO₃⁻ = 20.0mmol/L；塩化コリン = 20mmol/L；生物学的緩衝液、MOPS = 100mmol/L；界面活性剤、例えば、Brij(登録商標)35 = 50mg/L；および不活性保存剤、例えば、MIT = 0.3g/L。

30

【0037】

本発明のなお別の実施形態では、較正溶液Cは、Na⁺ = 140mmol/L、K⁺ = 4mmol/L、Ca⁺⁺ = 0.2mmol/L、およびHCO₃⁻ = 13mmol/Lの濃度のNa⁺、K⁺、Ca⁺⁺、およびHCO₃⁻塩；15mmol/Lのm-フェニレンジアミン、20mmol/Lの亜硫酸塩；50mg/Lの界面活性剤、例えば、Brij(登録商標)35；0.3g/Lの不活性保存剤、例えば、MIT；50mmol/Lの生物学的緩衝液、例えば、MOPS；pH = 7.2；およびpCO₂ = 30mmHgの水溶液を含む。

40

【0038】

参照溶液は、AgNO₃ = 0.5mmol/L；KNO₃ = 1mol/L；および界面活性剤、例えば、Brij(登録商標)35 = 150g/Lを含み得る。

【0039】

較正溶液AおよびBの組成は、電気化学的センサーシステム8によって測定される特徴の各々、例えば、Na⁺の濃度について、電気化学的センサーシステムによって測定される許容値の範囲で間隔をおいて得られる一対の値が、機器のためのバランスのとれた2点較正を提供するように選択される。較正溶液Cの組成は、低レベルの酸素較正を可能にす

50

るよう選択される。

【0040】

較正溶液 A および B 組成物は、特定の順序ですべての成分を予備混合することにより調製され、生物学的緩衝液で開始し、そして次に、 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{++} 、および HCO_3^- イオンの塩、例えば、重炭酸ナトリウム (NaHCO_3) を添加する。グルコース、乳酸、クリアチン、およびクレアチニンは、塩の添加前または後に較正溶液 A に添加され得る。この溶液は、次いで、ヘリウムと混合された酸素および CO_2 でトノメーターにかけられ、所望のレベルの pCO_2 および pO_2 を生成する。

【0041】

例えば、塩化コリンの形態のコリンは、塩の添加の間に較正溶液 B に添加される。コリンの濃度は、約 5 mmol/L ~ 約 100 mmol/L の範囲から選択され得る。このコリン濃度は、例えば、約 20 mmol/L であり得る。コリンは、例えば、以下の化合物の 1 つ以上の n の形態で添加され得る：クエン酸水素コリン、酒石酸水素コリン、炭酸水素コリン、クエン酸トリコリン、アスコルビン酸コリン、ホウ酸コリン、グルコン酸コリン、リン酸コリン、硫酸ジ(コリン) および粘液酸ジコリン。

10

【0042】

較正溶液 B 中のコリンは、構成溶液 B 中の酸素含量の損失の速度を減少する。コリンが溶液中の酸素含量の損失の速度を減少する機構は以下のものである。コリンは、溶液中に存在するその他の化合物の酸化を防ぐことにより、酸化反応における溶液中の酸素の消費をそのように防ぐことをすることにより機能し得る。コリンは、例えば、酸素分子、酸化されるべき化合物またはその両方と相互作用することにより化合物の酸化をブロックするように機能し得る。溶液中のコリンはまた、溶液の水性環境を改変し得、それを、酸化反応がより起こりにくくする。

20

【0043】

界面活性剤および不活性保存剤がまた、較正溶液 A または B の調製の間に溶液に添加される。これら 2 つの構成成分は、較正溶液 A または B に、これら溶液の調製の間の任意の点で添加され得る。

【0044】

較正溶液 C は、わずかに異なる手順によって調製される。生物学的緩衝液および特定の塩 (Na^+ 、 K^+ 、および Ca^{++} の塩) は水に添加され、そしてこの溶液は、ヘリウムでトノメーターにかけられ、 pO_2 を 30 mmHg 以下にする。次いで、残りの化学種 (亜硫酸塩、例えば、亜硫酸ナトリウム; HCO_3^- イオンの塩、例えば、重炭酸ナトリウム; および m-フェニレンアミン) が溶液に添加され、そして最終混合物は、 pCO_2 とヘリウムとの混合物でトノメーターにかけられ、所望の pCO_2 レベルを生成する。界面活性剤および不活性保存剤もまた、較正溶液 C の調製の間に溶液に添加される。これら 2 つの較正成分は、較正溶液 C に、この溶液の調製の間の任意の点で添加され得る。

30

【0045】

上記較正溶液が調製される温度および圧力、ならびにそれらの梱包方法は、溶液からコンテナ中に溶存ガスが出て行く可能性を防止するよう、そしてコンテナの極度に不透過性である材料を通じてガスが透過する傾向を最小にするよう選択され得る。これら較正溶液は、引き続き記載されるような様式で、充填前にコンテナを真空にすることによってヘッドスペースがないように、これら溶液でコンテナを完全に充填して梱包され得る。コンテナ中のヘッドスペースをなくすことは、較正溶液中に溶解した酸素が、溶液からヘッドスペース中に拡散することを防ぐために重要である。溶液からヘッドスペース中への酸素の拡散は、予見不能な様式で、溶液中の酸素濃度の損失の速度が増加することを引き起こし得る。

40

【0046】

高温および大気圧より低い圧力において、真空にされ、そして可撓性の壁をもつ予備梱包されたコンテナ 14、16、23 中に較正溶液を充填することにより、この溶液は、より低い使用温度で、コンテナ中でガスが出て、そしてそれ故ガスの泡を生成する傾向を有

50

さない。気体発生が起これば、溶液中のガスの濃度は影響され、恐らくは、溶液中の予見不能な酸素濃度を生成する。同様に、これら較正溶液は、好ましくは、低すぎる圧力、すなわち、625 mmHg未満で梱包されない。なぜなら、ガスに対する溶液の吸収能力は、梱包圧力が減少するとき増加し得るからであり、そしてその圧力値以下では、溶液の吸収能力は、ほぼガス不通気性の可撓性梱包材料でさえ、長期間に亘り、わずかに固有の透過性により、ガスを引き込むに十分高くあり得るからである。従って、水銀の625～700 mmの範囲の梱包圧力が好ましい。

【0047】

1つの実施形態では、較正溶液は、その意図される使用温度を超える温度で調製され得、それによって、より低い温度で溶解ガスが出て行く傾向を減少する。これは、減圧梱包と協働してガスが出て行く可能性を最小にする。較正溶液AおよびBは、例えば、各々、大気圧に近い制御された圧力で、それらの個々の意図される使用温度を超える温度で調製され得る。高温(例えば、37)の使用により、これら較正溶液は、ゼロヘッドスペースの可撓性ガス不通気性コンテナに梱包されるとき、ほぼ大気圧で、コンテナ内の引き続く微小泡の任意の可能性、またはコンテナを通るガス移動なくして調製され得る。

【0048】

較正溶液が予備梱包されたコンテナ14、16、23は、包装材料から形成され得る。これらの包装材料は、例えば、矩形シートから形成され得、エッジで熱シールされ、そして1つの隅に充填目的のために用いられるバルブ18の入口ステムに熱シールされる。例示の好適な実施形態では、これら予備梱包されたコンテナ14、16、および23、ならびに予備梱包されたコンテナライン20、22、および25は、バルブ18と単一のクラスター中に形成され、その結果、ライン20、22、および25中のガス層死スペースは、それによって避けられる。包装材料バッグをパージおよび充填するための好適な手順において、バッグは、最初、真空にされ、そして次に調製された溶液で充填される。次いで、このバッグは、過剰の溶液をバッグから流しながら振とうされる。このプロセスは、バッグから任意の残存ガス泡を除去する。溶液は、次いで、コンテナ中にシールされる。好適な実施形態では、予備梱包されたコンテナ14、16、および23は、いずれも酸素センサーを較正するために用いられる推定酸素含量を改変し得る、酸素が溶液中に拡散または出て行くことを実質的に防ぐガス不透過性コンテナを含む。

【0049】

予備梱包されたコンテナ14、16、および23中の較正溶液は、優れた安定性および長寿命を有する。較正溶液A、B、およびCが使用温度および大気圧にあるとき、予備梱包されたコンテナ14、16、および23内で、液体からの任意のガスが出て行きガス泡を形成する可能性は最小である。較正溶液Bおよび較正溶液Bを含む本発明のすべての実施形態の貯蔵安定性をさらに改善するために、較正溶液B中の酸素含量における変動が安定化され得る。塩化コリンが、溶液の酸素含量の損失の速度を減少するために較正溶液B中に添加され得、それ故、溶液中の酸素含量を安定化する。

【0050】

(酸素センサー較正)

電気化学的センサーシステムの酸素センサーは、較正溶液Bを参照して上較正点で、そして較正溶液を参照して下較正点で較正され得る。較正溶液Cは、溶液中に存在する酸素スカベンジャー亜硫酸塩の結果として、ほぼゼロの酸素濃度を有している。本発明による1つの実施形態では、この較正溶液Bは、当初は、180 mgHgの当初酸素濃度を含むように処方される。

【0051】

較正溶液Bのこの酸素含量は、経時的に減少する傾向にあり、そしてそれ故、溶液の開始時点後の時点では、当初の酸素含量とは異なっている。酸素含量におけるこの減少は、較正溶液Bの酸素含量の損失の速度によって測定され得る。較正溶液Bの酸素含量の損失の速度の基礎となる原因は、溶液からの酸素の拡散、または溶液中で生じる酸化反応であり得る。溶液の酸素含量の損失の速度はまた、例えば、較正バッグが作製される材料にお

10

20

30

40

50

ける変動、較正バグをシールするプロセスにおける変動、貯蔵期間の間の貯蔵温度における変動、および較正溶液 B 中に存在し得る不純物に起因して、同じ較正溶液の異なるバッチ間で予見不能に変動し得る。

【 0 0 5 2 】

較正溶液 B 中の酸素含量の予見不能な損失速度は、較正溶液 B の酸素含量とは異なる推定酸素含量を引き起こし得る。較正溶液 B の推定酸素含量と実際の酸素含量との間の値におけるこの差異は、酸素センサーの誤較正を生じ得る。酸素センサーの較正は、較正溶液 B の推定酸素含量の値を較正溶液 B の酸素含量の酸素センサーによる測定に代入することにより生じる。較正溶液 B の推定酸素含量が較正溶液 B の酸素含量とは異なる程度は、酸素センサーの較正の誤りの程度である。

10

【 0 0 5 3 】

コリンが、酸素を含有する溶液に添加されるとき、溶液中からの酸素含量の損失の速度を減少し、そしてそれ故、溶液中の酸素含量を安定化する。酸素含量の損失の安定化された速度は、推定酸素含量と較正溶液 B 中の酸素含量との間の差異の可能な程度を減少し、それ故、酸素センサーの較正における増加した正確さを許容する。酸素センサーの較正の増加した正確さはまた、較正溶液 B の有用な寿命を延ばす。較正溶液 B の延長された有用寿命は、推定酸素含量と較正溶液 B の酸素含量との間の差異が、酸素センサーの正確な較正を妨げるに十分大きくなるために経過しなければならない増加した時間に起因する。

【 実施例 】

【 0 0 5 4 】

20

(例証)

サンプル 1、サンプル 2、サンプル 3、サンプル 4、およびサンプル 5 と標識した異なる較正溶液の試験サンプルを、以下のように調製した。サンプル 1 および 2 は、塩化コリンを添加することなく較正溶液 B と同じであった。サンプル 1 および 2 は、15 および 30 単位 / ml のヘパリンをそれぞれ含んでいた。ヘパリンは、酸素崩壊速度を増加することが知られる化合物であり、そしてサンプル 1 ~ 5 に、較正溶液 B 中に見出され得る酸素分解化合物を刺激するために機能するよう添加された。サンプル 3、4、および 5 は、較正溶液 B と同一であり、20 mmol / L の塩化コリンを添加した。サンプル 3 および 4 は、30 単位 / ml のヘパリンを含み、そしてその他はそれらの組成において同じであった。サンプル 5 は、サンプル 3 および 4 とは 60 単位 / ml のヘパリンを含むことによって異なった。従って、サンプル 2、3、および 4 は同じ濃度のヘパリンを有し、サンプル 3 および 4 は塩化コリンを含み、そしてサンプル 2 は塩化コリンを含まなかった。

30

【 0 0 5 5 】

試験のために、5つのサンプルタイプの酸素濃度を、月に1回、6ヶ月の期間の間分析した。図2を参照して、5つの試験サンプルの酸素含量の損失速度を含む棒グラフが描写される。図2中に描かれた5つの棒の各々は、3つの同じく独立に調製されたサンプルの平均を表す。酸素含量の損失速度における有意な減少が、塩化コリンを含めたサンプル中に存在する。電気化学的センサーシステム溶液の一部として較正溶液 B 中の塩化コリンは、酸素崩壊速度を低下することで、同様に機能し、そしてそれ故、較正溶液 B の有効寿命を増加する。

40

【 0 0 5 6 】

20 mmol / L またはそれより大きい濃度で較正溶液 B に添加されたコリンは、較正溶液 B の有効寿命を延長するに十分に、較正溶液 B 中の酸素含量の損失速度を減少するに十分である。20 mmol / L より少ないコリンの濃度は、20 mmol / L の濃度と同じ程度まで較正溶液 B 中の酸素濃度の損失速度を減少しないかも知れない。100 mmol / L またはそれより少ない濃度のコリンは、コリンの、較正溶液 B 中の分析物との、またはその中で較正溶液 B が接触する電極との潜在的な妨害を最小にするに十分である。100 mmol / L より大きい濃度で較正溶液 B にコリンを添加することは、妨害が、較正溶液 B 中のコリンと較正溶液 B 中の分析物との間、または較正溶液 B 中のコリンと較正溶液 B と接触する電極との間で生じ得る可能性を増加する。

50

【0057】

校正溶液 B 中のコリンの機能は、その他の酸素含有溶液に容易に適用される。本発明の局面は、溶液のコリンの添加により溶液の酸素含量を安定化する方法に関する。この方法は、溶解酸素を含む任意のタイプの溶液に適用可能であり、そしてこの溶液の酸素含量を安定に維持するために有益である。これは、臨床適用、薬学的適用、および産業上適用に関する溶液を含む。

【0058】

本発明は、その思想または必須の特徴を逸脱することなく、その他の特定の形態で具現化され得る。前述の実施形態は、それ故、本明細書中に記載される本発明を限定するよりはむしろ、すべての点で例示であると考えられるべきである。本発明の範囲は、それ故、前述の記載によってよりはむしろ、添付の特許請求の範囲によって示され、そして特許請求の範囲の意味およびその等価な範囲内に入るすべての変化は、それ故、本明細書中に包含されることが意図される。

10

【図面の簡単な説明】

【0059】

【図1】図1は、電気化学的センサー装置のコンポーネントの概略図であり、センサーのバンク、および促進された水およびセンサーの校正のための熱ブロックを備えるセンサーカートリッジを含む。

【図2】図2は、塩化コリンの存在下または不在下の溶液の酸素濃度の損失の速度の棒グラフを描く。

20

【図1】

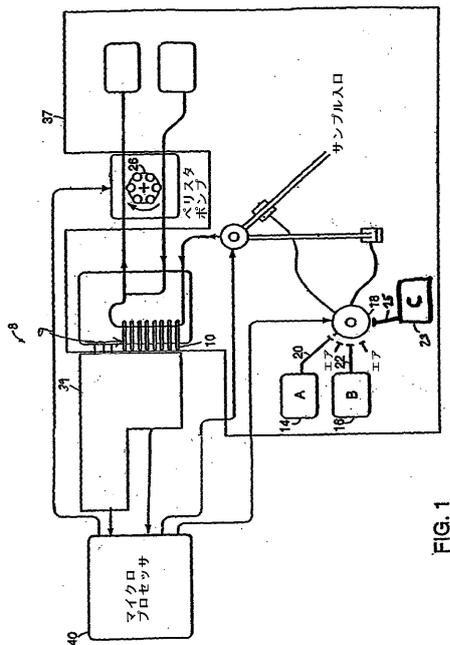


FIG. 1

【図2】

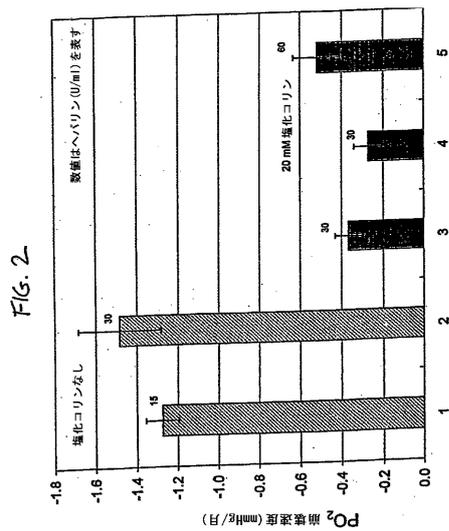


FIG. 2

フロントページの続き

- (72)発明者 シン, ジュンウォン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01810, アンドーヴァー, メイプル アヴェニュー
37 ナンバー8
- (72)発明者 マンソウリ, ソーラブ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01776, サドバリー, アンセルム ウェイ 34
- (72)発明者 コンロン, デニス
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01464, シャーリー, アマンダ レーン 5

審査官 柏木 一浩

- (56)参考文献 米国特許第05209858(US, A)
特開平08-247988(JP, A)
特開平10-313898(JP, A)
Lucio Doretti et al, Covalently immobilized enzymes on biocompatible polymers for amperometric sensor applications, Biosensors and Bioelectronics, 英国, 1996年, Volume 11, Issue 4, , P.365-373

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G01N 27/26

G01N 27/416