

(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl. (11) 공개번호 10-2006-0082852  
A61B 5/00 (2006.01) (43) 공개일자 2006년07월19일

(21) 출원번호 10-2006-7003173  
(22) 출원일자 2006년02월15일  
    번역문 제출일자 2006년02월15일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2004/024672 (87) 국제공개번호 WO 2005/018443  
    국제출원일자 2004년07월30일                      국제공개일자 2005년03월03일

(30) 우선권주장 60/495,294                      2003년08월15일                      미국(US)

(71) 출원인                      애니머스 테크놀로지스 엘엘씨  
                                    미국 펜실바니아주 19380 웨스트 체스터 로렌스 드라이브 200

(72) 발명자                      포드, 러셀  
                                    미국 95076 캘리포니아 왓슨빌 샌 안드레스 로드 1258  
                                    레스호, 매튜, 제이.  
                                    미국 21042 매릴랜드 엘리코트 시티 캐롤 밀 로드 12210  
                                    타마다, 자넷, 에이.  
                                    미국 94305 캘리포니아 스탠포드 라이언 코트 2  
                                    티어니, 마이클, 제이.  
                                    미국 95112 캘리포니아 샌어제이 노쓰 식스 스트리트 368

(74) 대리인                      남상선

심사청구 : 없음

(54) 생리적 분석물의 모니터링용 마이크로 프로세서, 장치, 및방법

요약

본 발명은 분석물 검출량 또는 농도와 관련된 전류량 또는 전하 신호들의 변화와 밀접하게 상관되는 땀 및/또는 온도 검출에 유용한 마이크로프로세서들, 장치들 및 방법들에 관한 것이다. 본 발명은 땀 및/또는 온도 임계치들을 정확하게 설정하는 방법들 및 땀의 현상들을 보상하고 측정된 분석물 값들에 따라 온도를 신속하게 변화시키는 것과 같은 새로운 보상방법을 제공한다. 본 발명은 땀의 주기들동안 또는 온도의 변화동안 분석물 모니터링 장치들에 의하여 제공된 스킵된 및 미사용 판독들의 수를 감소시킨다. 게다가, 본 발명은 분석물 검출량 또는 농도의 보고된 판독들의 정확성을 개선하는 방법을 제공한다. 일 양상에서, 본 발명은 땀 및/또는 온도 관련 파라미터들을 검출하기 위한 능동 수집 저장소/감지 장치들과 관련하여 사용되는 수동 수집 저장소/감지 장치들을 제공한다.

대표도

도 14

명세서

## 기술분야

본 발명은 일반적으로 생리적 분석물의 모니터링 및 이러한 분석물의 검출량 또는 검출농도에 관한 마이크로 프로세서, 장치, 및 방법에 관한 것이다. 일 측면에 있어, 본 발명은 데이터 스크린의 개선된 선택성에 관한 것이다. 또 다른 측면에 있어, 본 발명은 분석물 계측에 영향을 미치는 변이(예를 들어, 땀 및/또는 온도)에 대한 보상에 관한 것이다.

## 배경기술

다수의 생물학적 물질의 경피적 이동이 발한(發汗)에 의해 영향을 받는 것은 잘 알려져 있다. 예를 들어, 경피성 화학적 수집 장치와 외부 경피성 화학적 이동 현상의 연구에 있어, 발한은 긴 수집 시간(10시간)에서의 차이의 감소(14%)와 함께 초기 수집 기간(5.5시간) 동안 경피적 수집에 대한 큰 공헌(40%)을 가지는 것으로 관측된다(Conner, D.P., 등, J. Invest. Dermatol. 96(2):186-90, 1991). 땀 샘플 내에서 흥미있는 몇몇 물질이 검출될 수 있는데, 예를 들어, 코카인과 코데인(Huestis, M.A., 등, J. Chromatogr. B. Biomed. Sci. Appl. 15:733(1-2):247-64, 1999), 카페인, 파라산틴(paraxanthine), 및 테오브로민(Delahunty, T., 등 J. Anal. Toxicol. 22(7):596-600, 1998), 염화물(예를 들어, in the diagnosis of cystic fibrosis, Kabra, S.K., 등, Indian Pediatr. 39(11):1039-43, 2002), 칼륨(Lande, G., Int. J. Cardiol. 77(2-3):323-4, 2001), 아미노산(Cynober, L.A., Nutrition 18(9):761-6, 2002), 크롬(Davies, S., 등, Metabolism 46(5):469-73, 1997), 전해질, 포도당(Tamada, J.A., 등, JAMA 282(19):1839, 1999) 및 요소(al-Tamer, Y.Y., 등, Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 32(2):71-7, 1994)이다.

경피적 분석물 모니터링 장치 및/또는 모니터링 장치의 기능을 사용하여 결정된 분석물 레벨 또한 발한에 의해 영향을 받는다. 예를 들어, 글루코와치(Glucos Watch®(Cygnus, Inc., Redwood City, CA)) 바이오그래퍼(biographer) 시스템에 의해 측정된 바와 같이, 포도당 농도와 관련된 집약된 전류는 발한에 의해 영향을 받는다(예를 들어, Glucos Watch®(Cygnus, Inc., Redwood City, CA) Automated Glucose Biographer product insert sheet 참조). 측정된 포도당 값에 있어서의 정밀도를 유지하기 위해, 글루코와치 바이오그래퍼 시스템은 피부 전도성에 있어서의 변화를 측정하는 땀 탐침을 사용하여 땀의 효과를 설명한다. 피부 전도성이 미리 선정된 임계값을 초과할 때, 글루코와치 바이오그래퍼 시스템으로부터 관련된 판독은 스킵한다(예를 들어, Glucos Watch G2 Automated Glucose Biographer User's Guide 참조). 빠른 온도 변화는 또한 글루코와치 시스템이 판독을 스톱하도록 하게 한다.

일반적으로, 경피적 분석물 모니터링 시스템은 땀과 온도 변화와 연관된 문제를 해결하여야 한다. 최소한 마이크로 니들, 마이크로포레이션(microporation), 소노포레시스(sonophoresis), 흡입, 피부 과도성과 같은 것을 사용하는 침략적 분석물 모니터링 방법은 샘플링 방법에 의해 수집된 분석물 대비 발한작용을 통해 수집된 분석물에 의해 모두 영향을 받는다. 피부 아래의 포도당을 측정하는 RF 임피던스 장치가 개시되어 있다(Caduff, A., 등, American Diabetes Association 62nd Scientific Sessions, San Francisco, June 14-18, 2002, Diabetes 51:(Supp.2), A119, 2002). 발한작용은 RF 임피던스를 통해 피부 아래 포도당을 측정하는 장치를 방해한다. 따라서, 경피적 분광법 또한 땀에 있어 피부 표면상의 여분의 포도당에 의해 영향을 받는다.

땀과 온도 검출의 현재 방법은 전형적으로 전류 적정 또는 방전 신호에 있어서의 변화와 단지 느슨하게 서로 연결되어 있다. 따라서, 포도당 판독의 결과에 있어서 저하된 정밀도를 피하기 위해 땀과 온도 변화에 대해 통상 엄격한 임계값이 설정된다.

본 발명의 마이크로 프로세서, 시스템, 및 방법은 전류 적정 또는 방전 신호에 있어서의 변화와 보다 밀접하게 서로 연결된 개선된 온도 및 땀 검출을 제공한다. 또한, 본 발명은 땀 및/또는 빠르게 변화하는 온도의 영향에 대한 보다 정교한 임계값과 보다 정교한 보상의 설립을 제공하는데, 양자는 분석물 모니터링 장치가 개선된 정밀도를 갖게 한다.

## 발명의 상세한 설명

본 발명은 생리적 분석물의 모니터링 및 이러한 분석물의 검출량 또는 검출농도에 관한 마이크로 프로세서, 장치, 및 방법에 관한 것이다.

일 측면에 있어, 본 발명은 하기 단계의 제어 성능에 대한 프로그래밍을 포함하는 하나 이상의 마이크로 프로세서에 관한 것이다. 하나 이상의 마이크로 프로세서는 분석물을 포함하는 제 1 샘플로부터 대상물에 있어서의 분석물량 또는 농도에 관한 제 1 신호를 제공하는데, 상기 제 1 샘플은 상기 대상물의 피부 또는 점막 표면에 걸쳐 분석물의 수송을 개선시키는 방법의 사용에 의해 획득된다. 또한, 하나 이상의 마이크로 프로세서는 분석물을 포함하는 제 2 샘플로부터 분석물량 또는

농도에 관련된 제 2 신호를 제공하는데, 제 2 샘플은 대상물의 피부 또는 점막 표면에 걸쳐 분석물의 수송을 개선시키는 방법의 사용 없이 실질적으로 획득되고, 제 1 신호와 제 2 신호는 실질적으로 동일한 시간 주기 동안 획득된다. 이어, 하나 이상의 마이크로 프로세서는 예를 들어 (i) 제 2 신호에 근거한 제 1 신호를 스크린하는 단계; (ii) 제 1 신호가 제 2 신호의 사용으로 조절되는, 제 1 신호에 대한 보상 알고리즘의 적용하는 단계; 및 (iii) 이들의 조합으로 구성되는 그룹으로부터 선택된 방법에 의해 제 1 신호를 적정화한다.

일 실시예에 있어, 적정화 단계는 제 2 신호에 근거한 제 1 신호를 스크린하는 단계를 포함한다. 예를 들어, 스크린하는 단계는 (a) 소정의 하이 및/또는 로우 신호 임계값에 대해 제 2 신호를 비교하는 단계, (b) 제 2 신호가 하이 신호 임계값을 상회하거나 로우 신호 임계값을 하회하는 경우 제 1 신호와 연관된 분석물 측정 값을 스킵하는 단계, 및 (c) 제 2 신호가 하이 임계값과 로우 임계값 사이일 경우 연관된 분석물 측정 값의 결정을 위한 제 1 신호를 수용하는 단계를 포함한다. 대안적으로 또는 부가적으로, 스크린하는 단계는 소정의 신호 동향 세트에 대해 신호 동향을 비교할 수 있고, 스킵하는 단계 또는 수용하는 단계는 신호 동향과 소정의 신호 동향 세트간의 매치를 근거로 할 수 있다.

또 다른 실시예에 있어, 적정화하는 단계는 제 1 및 제 2 신호에 따라 실질적으로 동일한 시간 주기 동안 피부 컨덕턴스를 획득하는 단계, 소정의 피부 컨덕턴스 임계값에 대한 피부 컨덕턴스 값을 비교하는 단계, 및 피부 컨덕턴스 값이 피부 컨덕턴스 임계값과 동등 또는 초과할 경우, 제 1 신호가 제 2 신호에 근거하여 스크린된다. 바람직한 스크린하는 방법은 (a) 소정의 하이 및/또는 로우 신호 임계값에 대해 제 2 신호를 비교하는 단계, (b) 제 2 신호가 하이 신호 임계값을 상회하거나 로우 신호 임계값을 하회할 경우 제 1 신호와 연관된 분석물 측정 값을 스킵하는 단계, 및 (c) 제 2 신호가 하이 신호 임계값과 로우 신호 임계값 사이일 경우 연관된 분석물 측정 값의 결정을 위한 제 1 신호를 수용하는 단계를 포함한다. 대안적으로 또는 추가적으로, 피부 컨덕턴스의 동향은 소정의 피부 컨덕턴스 값의 동향과 비교될 수 있으며 또한 신호를 스크린하기 위한 결정은 피부 컨덕턴스 동향과 소정의 하나 이상의 피부 컨덕턴스 동향 세트간의 매치를 근거로 할 수 있다. 또한, 차후의 스크린하는 단계는 신호 동향을 소정의 신호 동향 세트와 비교할 수 있고, 스킵 단계 또는 수용하는 단계는 신호 동향과 소정의 하나 이상의 신호 동향 세트간의 매치에 근거할 수 있다.

또 다른 실시예에 있어, 적정화하는 단계는 제 1 및 제 2 신호에 따라 실질적으로 동일한 시간 주기 동안 온도 값을 획득하는 단계, 소정의 고온 및/또는 저온 임계값에 대해 온도 값을 비교하는 단계, 및 온도 값이 고온 임계값을 상회하거나 저온 임계값을 하회할 경우 제 1 신호가 제 2 신호에 근거하여 스크린되는 단계를 포함한다. 바람직한 스크린 하는 방법은 (a) 소정의 하이 및/또는 로우 신호 임계값에 대해 제 2 신호를 비교하는 단계, (b) 제 2 신호가 하이 신호 임계값을 상회하거나 로우 신호 임계값을 하회할 경우 제 1 신호와 연관된 분석물 측정 값을 스킵하는 단계, 및 (c) 제 2 신호가 하이 임계값과 로우 임계값 사이일 경우 연관된 분석물 측정 값의 결정을 위해 제 1 신호를 수용하는 단계를 포함한다. 대안적으로 또는 추가적으로, 온도 값의 동향은 소정의 온도 값 동향 세트와 비교될 수 있으며 또한 신호를 스크린 하기 위한 결정은 온도 동향과 하나 이상의 소정의 온도 동향 세트간의 매치에 근거할 수 있다. 또한, 차후의 스크린하는 단계는 소정의 신호 동향 세트에 대해 신호 동향을 비교할 수 있으며, 스킵하는 단계 또는 수용하는 단계는 신호 동향과 하나 이상의 소정의 신호 동향 세트간의 매치에 근거할 수 있다.

추가적인 실시예에 있어, 적정화하는 단계는 나아가 스크린을 적용하기 전에 피부 온도 값(또는 동향)과 온도 값(또는 동향)에 대한 상술한 분석물 양자의 사용을 포함한다.

또 다른 실시예에 있어, 연관된 분석물 측정 값의 결정을 위한 제 1 신호 수용단계 후에 보상 알고리즘은 예를 들어, 제 2 신호를 사용하는 제 1 신호를 조절함으로써, 제 1 신호에 적용된다. 바람직한 조절에 있어, 보상 알고리즘은 제 2 신호의 적어도 일부분을 공제함으로써 제 1 신호를 보상하는 단계를 포함한다. 예를 들어, 제 1 및 제 2 신호가 전류량 적정 또는 전기량 적정일 때, 보상 알고리즘은  $Q = Q_a - kQ_p$ 를 의미하고 여기서 Q는 분석물 측정 값의 결정을 위한 신호 입력이며,  $Q_a$ 는 제 1 신호, k는 0과 1 사이(그리고 0 또는 1 값을 포함할 수 있다)의 비례 상수이며,  $Q_p$ 는 제 2 신호이다. 추가적 예로서, 보상 알고리즘은 제 2 신호의 적어도 일부분에서 공제함으로써 제 1 신호를 보상하는 단계를 포함하고, 교정 시점에서 제 2 신호를 고려하는 단계를 더 포함한다. 이러한 하나의 보상 알고리즘은  $Q = Q_a - k(Q_p - Q_{pcal})$ 를 의미하고 여기서 Q는 분석물 측정 값의 결정을 위한 신호 입력이며,  $Q_a$ 는 제 1 신호, k는 0과 1 사이(그리고 0 또는 1 값을 포함할 수 있다)의 비례 상수이며,  $Q_p$ 는 제 2 신호이며, 그리고  $Q_{pcal}$ 은 교정 시점에서의 제 2 신호이다.

대상물의 피부 또는 점막 표면에 걸쳐 분석물의 수송을 개선시키는 바람직한 방법은, 한정하는 것은 아니지만, 이온도입, 소노포레시스(sonophoresis), 흡입, 전기충격, 서멀 포레이션(thermal poration), 레이저 포레이션(laser poration), 마이크로 포레이션의 사용, 마이크로 니들의 사용, 초미립 랜셋(microfine lances)의 사용, 피부 과도성, 화학적 투과 엔헨서, 레이저 장치의 사용, 및 이들의 조합을 포함한다. 바람직한 실시예에 있어서는 이온도입, 소노포레시스, 또는 레이저 포레이션이 사용된다.

한정하는 것은 아니지만, 본 발명의 실체에 있어서 채용되는 바람직한 신호는 전기적 및 화학적 신호를 포함한다. 일 실시예에 있어, 신호는 검출가능한 종류(예를 들어, 과산화수소)에 대한 분석물의 전환과 검출가능한 종류(예를 들어, 감지 전극의 반응 표면에서 과산화수소의 반응에 의해)의 전기적 검출을 결합시키는 전자화학적 신호이다. 이러한 전자화학적 신호는 예를 들어, 전류량 적정 또는 전기량 적정 신호일 수 있다. 일 실시예에 있어, 분석물은 포도당이고 전자화학적 신호는 포도당이 포도당 산화효소와 감지 전극과 접촉함으로써 획득된다.

본 발명의 마이크로 프로세서, 방법 및 장치를 사용하여 측정할 수 있는 분석물은, 한정하는 것은 아니지만, 아미노산, 질병상태 또는 컨디션을 나타내는 효소 피막 또는 생산물, 질병상태 또는 컨디션의 다른 마커, 약의 오용(예를 들어, 에탄올, 코카인), 치료 및/또는 약리약제(예를 들어, 테오필린, 항-HIV 약, 리튬, 항-간질 약, 시클로스포린, 화학요법), 전해질, 흥미있는 생리학적 분석물(예를 들어, 요산염/요산, 탄산염, 칼슘, 칼륨, 나트륨, 염화물, 중탄산(CO<sub>2</sub>), 포도당, 요소(혈중 요소 질소), 젖산염 및/또는 젖산, 히드록시낙산염, 콜레스테롤, 트리글리세리드, 크레아티닌, 인슐린, 헤마토크릿, 및 헤모글리빈), 혈액가스(이산화탄소, 산소, pH), 지질, 중금속(예를 들어, 납, 구리) 등을 포함한다. 바람직한 실시예에 있어, 분석물은 포도당이다.

몇몇 실시예에 있어, 본 발명의 하나 이상의 마이크로 프로세서는 제 1 신호를 제공하는 제 1 감지 장치와 제 2 신호를 제공하는 제 2 감지 장치의 동작을 제어하기 위한 프로그래밍을 더 포함한다. 또한, 몇몇 실시예에 있어, 본 발명의 하나 이상의 마이크로 프로세서는 제 1 샘플을 제공하는 제 1 샘플링 장치(예를 들어, 이온도입법 채용) 동작을 제어하기 위한 프로그래밍을 포함한다.

본 발명은 또한 여기에 기재된 하나 이상의 마이크로 프로세서를 포함하는 분석물 모니터링 장치를 포함한다. 이러한 분석물 모니터링 장치는 예를 들어, 하나 이상의 마이크로 프로세서와 제 1 및 제 2 전자화학 감지 장치를 포함한다. 또한, 이러한 분석물 모니터링 장치는 예를 들어, 하나 이상의 마이크로 프로세서, 제 1 및 제 2 전자화학 감지 장치, 및 샘플링 장치(예를 들어, 샘플링 장치는 예를 들어 레이저 사용하는 이온도입, 소노포레시스, 또는 마이크로포레이션을 채용한다)를 포함한다.

일 측면에 있어, 분석물 모니터링 장치에 관련된 본 발명은 하기를 포함하는데, (A) 대상물의 피부 또는 점막 표면에 접촉하도록 적합한 하나 이상의 수집 저장소, (i) 수집 저장소로의 분석물의 이동은 경피적 또는 경점막적 샘플링 방법에 의해 개선되며, 그리고 (ii) 장치 사용 중 적어도 하나의 수집 장치는 분석물 감지 장치와 접촉하여 작동하게 위치되며; 그리고 (B) 대상물의 피부 또는 점막 표면과 접촉하도록 적합한 하나 이상의 수집 저장소, (i) 수집 저장소로의 분석물 이동은 경피적 또는 경점막적 샘플링 방법에 의해 개선되지 않으며, 그리고 (ii) 장치 사용 중 적어도 하나의 수집 장치는 분석물 감지 장치와 접촉하여 작동하게 위치된다. 일 실시예에 있어, 장치의 사용 중, 적어도 하나의 수집 저장소 (B)는 서미스터와 접촉한다.

바람직한 실시예에 있어, 적어도 하나의 저장소 (A)의 물리적 특성은 실질적으로 적어도 하나의 수집 저장소 (B)의 물리적 특성과 동일하다. 바람직한 수집 저장소는 히드로겔이다.

몇몇 실시예에 있어, 분석물 모니터링 장치는 분석물을 전자화학적으로 검출하는 분석물 감지 장치를 포함한다. 이러한 장치는 전형적으로 감지 전극을 포함한다. 바람직한 실시예에 있어, 적어도 하나의 수집 저장소 (A)와 접촉하는 감지 전극의 물리적 특성은 적어도 하나의 수집 저장소 (B)와 접촉하는 감지 전극의 물리적 특성과 실질적으로 동일하다. 또한, 몇몇 실시예에 있어, 분석물 감지 장치는 분석물(예를 들어, 분석물이 포도당과 포도당 산화효소를 포함하는 효소일 때)의 전자화학적 검출을 용이하게 하는 효소를 포함한다.

일 실시예에 있어, 분석물 모니터링 장치는 하나 이상의 수집 저장소 (A)와 접촉하는 이온도입 전극을 더 포함한다. 이 장치는 또한 하나 이상의 수집 저장소 (B)와 접촉하는 이온도입 전극을 포함하는데, 하지만 이와 같은 경우, 이온도입 전극은 전형적으로 이온도입 회로로 연결 불가능하고, 이는 이온도입 전극이 추출용으로 능동화될 수 없다.

또 다른 실시예에 있어, 분석물 모니터링 장치의 수집 저장소 (B)는 제 1 및 제 2 표면을 포함하고, 제 1 표면은 감지 장치에 접촉되고 제 2 표면은 분석물로 실질적으로 침투되지 않는 피막에 접촉되며, 그리고 피막은 피부 또는 점막 표면과 접촉하기에 적합하다.

본 발명의 또 다른 측면은 대상물(예를 들어 인간)의 피부 또는 점막 표면에 걸쳐 분석물의 수송을 개선시키는 방법의 사용으로 획득된 샘플의 분석물량 또는 농도에 관련된 신호를 적정화하는 방법을 포함한다. 본 방법은 전형적으로 분석물을 포

합하는 제 1 샘플로부터 대상물의 분석물량 또는 농도에 관련된 제 1 신호를 제공하는 단계를 포함하는데, 제 1 샘플은 대상물의 피부 또는 점막 표면에 걸친 분석물의 수송을 개선시키는 방법의 사용으로 획득된다. 게다가 분석물을 포함하는 제 2 샘플로부터의 분석물량 또는 농도에 관련된 제 2 신호가 제공되는데, 제 2 샘플은 대상물의 피부 또는 점막 표면에 걸친 분석물의 수송을 개선시키는 방법의 실질적 사용없이 획득되며, 제 1 신호 및 제 2 신호는 실질적으로 동일한 시간 주기 동안 획득된다. 제 1 신호는 예를 들어 (i) 제 2 신호에 근거한 제 1 신호를 스크린하는 단계; (ii) 제 2 신호로 조절된 제 1 신호로 보상 알고리즘을 적용하는 단계; 및 (iii) 상기의 조합으로 구성되는 그룹으로부터 선택된 방법에 의해 적정화된다.

본 발명의 일 실시예에 있어, 적정화 단계는 제 2 신호에 근거한 제 1 신호를 스크린하는 단계를 포함한다. 예를 들어, 스크린하는 단계는 (a) 소정의 하이 및/또는 로우 신호 임계값에 대해 제 2 신호를 비교하는 단계, (b) 제 2 신호가 하이 신호 임계값을 상회하거나 로우 신호 임계값을 하회할 경우 제 1 신호와 연관된 분석물 측정 값을 스킵하는 단계, 및 (c) 제 2 신호가 하이 임계값과 로우 임계값 사이일 경우 연관된 분석물 측정 값의 결정을 위한 제 1 신호를 수용하는 단계를 포함한다. 대안적으로 또는 추가적으로, 스크린하는 단계는 소정의 신호 동향 세트에 대해 신호 동향을 비교할 수 있으며, 스킵하는 단계 또는 수용하는 단계는 신호 동향과 하나 이상의 소정의 신호 동향 세트간의 매치에 근거할 수 있다.

본 발명의 방법의 또 다른 실시예에 있어, 적정화하는 단계는 제 1 및 제 2 신호에 따라 실질적으로 동일한 시간 주기 동안 피부 컨덕턴스 값을 획득하는 단계, 소정의 피부 컨덕턴스 임계값에 대해 피부 컨덕턴스 값을 비교하는 단계, 및 피부 컨덕턴스 값이 피부 컨덕턴스 임계값과 동일하거나 초과하는 경우, 제 1 신호가 제 2 신호에 근거하여 스크린되는 단계를 더 포함한다. 바람직한 스크린하는 방법은 (a) 소정의 하이 및/또는 로우 신호 임계값에 대해 제 2 신호를 비교하는 단계, (b) 제 2 신호가 하이 신호 임계값을 상회하거나 로우 신호 임계값을 하회하는 경우 제 1 신호와 연관된 분석물 측정 값을 스킵하는 단계, 및 (c) 제 2 신호가 하이 임계값과 로우 임계값 사이일 경우 연관된 분석물 측정 값의 결정을 위한 제 1 신호를 수용하는 단계를 포함한다. 대안적으로 또는 추가적으로, 피부 컨덕턴스 값의 동향은 소정의 피부 컨덕턴스 값의 동향 세트에 비교되며 또한 신호를 스크린하기 위한 결정은 피부 컨덕턴스 동향과 하나 이상의 소정의 피부 컨덕턴스 동향 세트간의 매치에 근거할 수 있다. 또한, 다음의 스크린하는 단계는 소정의 신호 동향 세트에 대해 신호 동향을 비교할 수 있으며, 스킵하는 단계 또는 수용하는 단계는 신호 동향과 하나 이상의 소정의 신호 동향 세트간의 매치에 근거할 수 있다.

본 방법의 또 다른 실시예에 있어, 적정화하는 단계는 제 1 및 제 2 신호에 따라 실질적으로 동일한 시간 주기 동안 온도 값을 획득하는 단계, 소정의 고온 및/또는 저온 임계값에 대해 온도 값을 비교하는 단계, 및 온도 값이 고온 임계값을 상회하거나 저온 임계값을 하회할 경우 제 1 신호가 제 2 신호에 근거하여 스크린되는 단계를 더 포함한다. 바람직한 스크린하는 방법은 (a) 소정의 하이 및/또는 로우 신호 임계값에 대해 제 2 신호를 비교하는 단계, (b) 제 2 신호가 하이 신호 임계값을 상회하거나 로우 신호 임계값을 하회할 경우 제 1 신호와 연관된 분석물 측정 값을 스킵하는 단계, 및 (c) 제 2 신호가 하이 신호 임계값과 로우 신호 임계값 사이일 경우 연관된 분석물 측정 값의 결정을 위한 제 1 신호를 수용하는 단계를 포함한다. 대안적으로 또는 추가적으로, 온도 값의 동향은 소정의 온도 값의 동향 세트에 비교될 수 있고 또한 신호를 스크린하기 위한 결정은 온도 동향과 하나 이상의 소정의 온도 동향 세트간의 매치에 근거할 수 있다. 또한, 다음의 스크린하는 단계는 소정의 신호 동향 세트에 대해 신호 동향을 비교하며, 스킵하는 단계 또는 수용하는 단계는 신호 동향과 하나 이상의 소정의 신호 동향 세트간의 매치에 근거할 수 있다.

본 방법의 또 다른 실시예에 있어, 연관된 분석물 측정 값의 결정을 위한 제 1 신호를 수용하는 단계 후 보상 알고리즘이 예를 들어 제 2 신호를 사용하는 제 1 신호를 조절함으로써 제 1 신호에 적용된다. 바람직한 조절에 있어, 보상 알고리즘은 제 2 신호의 적어도 일부분을 공제함으로써 제 1 신호를 보상하는 단계를 포함한다. 예를 들어, 몇몇 실시예에 있어, 제 1 및 제 2 신호가 전류량 또는 전기량 적정일 때 보상 알고리즘은  $Q = Q_a - kQ_p$ 를 의미하며, 여기서 Q는 분석물 측정 값의 결정을 위한 신호 입력이며,  $Q_a$ 는 제 1 신호, k는 0과 1 사이(그리고 0 또는 1 값을 포함할 수 있다)으로 비례 상수이며,  $Q_p$ 는 제 2 신호이다. 추가적 예로서, 몇몇 실시예에 있어서 보상 알고리즘은 제 2 신호의 적어도 일부분에서 공제함으로써 제 1 신호를 보상하는 단계, 또한 교정 시점에서 제 2 신호를 고려하는 단계를 포함한다. 바람직한 보상 알고리즘은  $Q = Q_a - k(Q_p - Q_{pcal})$ 를 의미하고 여기서 Q는 분석물 측정 값의 결정을 위한 신호 입력이며,  $Q_a$ 는 제 1 신호, k는 0과 1 사이(그리고 0 또는 1 값을 포함할 수 있다)의 비례 상수이며,  $Q_p$ 는 제 2 신호이며, 그리고  $Q_{pcal}$ 은 교정 시점에서의 제 2 신호이다.

대상물의 피부 또는 점막 표면에 걸쳐 분석물의 수송을 개선시키는 바람직한 방법은, 한정하는 것은 아니지만, 이온도입, 소노포레이션, 흡입, 전기충격, 서멀 포레이션, 레이저 포레이션(laser poration), 마이크로 포레이션의 사용, 마이크로 니들의 사용, 초미립 랜셋(microfine lances)의 사용, 피부 과도성, 화학적 투과 엔헨서, 레이저 장치의 사용, 및 이들의 조합을 포함한다.

본 발명의 하나 이상의 마이크로 프로세서는 제 1 신호를 제공하는 제 1 감지 장치와 제 2 신호를 제공하는 제 2 감지 장치의 동작을 제어하기 위한 프로그래밍을 더 포함한다. 또한, 몇몇 실시예에 있어, 본 발명의 하나 이상의 마이크로 프로세서는 제 1 샘플을 제공하는 제 1 샘플링 장치(예를 들어, 이온도입법 채용) 동작을 제어하기 위한 프로그래밍을 포함한다.

본 발명의 다른 실시예는 여기에 개시된 관점에서 당업계의 당업자가 용이하게 추론할 수 있을 것이다.

**도면의 간단한 설명**

도 1에는 분석물 모니터링 장치에 사용되는 두 개의 동작 중의 수집 저장소(즉, 이온도입 전류가 통과하여 흐르는 수집 저장소)를 구비하는, 시그너스의 글루코 와치 바이오그래퍼 시스템에 사용되는 표준 오토센서 조립체의 일 실시예를 포함하는 바람직한 구성요소의 분해조립도의 개략을 나타낸다. 오토센서 구성요소는 두 개의 바이오센서/이온도입 전극 조립체(104 및 106)를 포함하며, 각각은 108과 110으로 각각 지시된, 환상의 이온도입 전극을 구비하며, 바이오센서 전극(112 및 114)을 에워싼다. 전극 조립체(104 및 106)는 센서 트레이(118) 내에 유지관리되는 중합체 기판(116)상에 프린트된다. 수집 저장소 조립체(120)는 전극 조립체 위로 배치되는데, 수집 저장소 조립체는 젤 함유층(126)과 마스크 층(128)에 의해 유지되는 두 개의 히드로겔 삽입물(122 및 124)을 포함한다. 추가적으로, 방출 라이너(release liner)가 예를 들어 환자 라이너(130), 및 플로우-폴드(plow-fold) 라이너(132)와 같은 조립체에 포함될 수 있다. 일 실시예에 있어, 전극 조립체는 바이모달(bimodal) 전극을 포함한다.

도 2-11에는 제 3, 비능동 수집 저장소를 각각 가지는 바람직한 두 개의 오토센서 조립체의 일련의 개략적 도면이 도시되어 있으며, 서로 다른 층에는 각 도형이 도시되어 있다.

도 2에는 센서 기판상의 스크린 프린트된 센서 잉크의 개략적 도면을 나타낸다. 도면에 있어, 백금(Pt)잉크는 밝은 회색으로 나타나고, 은(Ag)잉크는 블랙으로, 그리고 염화은(AgCl)잉크는 어두운 회색으로 나타난다. 이 센서 기판의 외형구조가 도시된다.

도 3에는 프린트된 센서의 상부상에 부가된 유전체 층의 개략적 도면을 도시한다.

도 4에는 트레이 주위를 감싸고 구획을 정하거나 또는 트레이로 센서를 집착한 후의 센서를 나타내는 피부측 개략도를 도시한다.

도 5는 도 4에 상응한 피부로부터 외측을 향하는 측면의 개략적 도면을 도시한다.

도 6은 젤 함유층(GRL) 또는 센서에 부착된 울타리의 개략적 도면을 도시한다.

도 7은 소정에 위치한 히드로겔 디스크(수집 저장소)의 개략적 도면을 도시한다.

도 8은 센서 상부 소정에 위치한 마스크 층의 개략적 도면을 도시한다.

도 9는 저장 중 은/염화은 전극으로부터 히드로겔을 분리하는 제거가능한 플로우폴드 층의 개략적 도면이다.

도 10은 마스크와 히드로겔 상의 접착제를 커버하는 제거가능한 환자 라이너의 개략적 도면을 도시한다.

도 11은 오토센서 조립체 전체를 포함하는 동시의 모든 층의 개략적 도면을 도시한다.

도 12는 땀 그리고 비-땀 결과에 관한 능동 대 비능동 조절된 나노 쿨롱(nC) 신호에 대한 모든 여섯 대상물로부터의 데이터를 포함하는 도면을 도시한다. 도면에 있어, 조건 1(이온도입을 사용하여,  $\Delta nC$  능동 =  $Q_{at} + Q_{as}$ )로부터의  $\Delta nC$ 는 y 축에 나타내고, 조건 2(이온도입 미사용,  $\Delta nC$  비능동 =  $Q_{pt} + Q_{ps}$ )로부터의  $\Delta nC$ 는 x 축에 나타내며, X는 센서 A 땀 값을 나타내며, + 는 센서 B 땀 값을 나타내며, O 는 센서 A 비-땀 값을 나타내며, 그리고  $\Delta$  는 센서 B 비-땀 값을 나타낸다. 도면은 땀 그리고 비-땀 결과에 관한 nC 신호에서의 능동 대 비능동 변화이다. 라이너 역행을 나타내는 수식은 다음과 같다:  $R^2 = 0.5822$ 를 가지고,  $y = 0.9995x + 179.16$ .

도 13은 땀 그리고 비-땀 결과에 관한 교정(CAL) nC 신호로부터 조절된 능동 대 비능동에 대한 모든 여섯 대상물로부터의 데이터를 포함하는 도면을 도시한다. 도면에 있어, 조건 1(이온도입을 사용하여,  $\Delta nC$  능동 =  $Q_{at} + Q_{as}$ )로부터의  $\Delta nC$ 는 y축에 나타내고, 조건 2(이온도입 미사용, CAL로부터 조절된  $\Delta nC$  비능동 =  $Q_p - Q_{pcal}$ )로부터의  $\Delta nC$ 는 x축에 나타내며, X는 센서 A 땀 값을 나타내며, + 는 센서 B 땀 값을 나타내며, O 는 센서 A 비-땀 값을 나타내며, 그리고  $\Delta$  는 센서 B 비-땀 값을 나타낸다. 도면은 땀 그리고 비-땀 결과에 관한 nC 신호에서의 능동 대 비능동 변화이다. 라이너 역행을 나타내는 수식은 다음과 같다:  $R^2 = 0.524$ 를 가지고,  $y = 0.8951x + 229.99$ .

도 14는 다른 피부 전도성 값에서 혈액 포도당 측정에 비교한 바이오그래퍼 포도당 판독의 평균 절대 상관 오차(MARE)를 나타내는 바 그래프를 도시한다.

도 15는 y 축상의 능동 수집 저장소/감지 전극(즉, 이온도입을 사용하여 추출이 행해진), 그리고 x 축상의 경과시간에 대하여 캐소드( $Q_a$ )에서 nC 신호의 설명도를 도시한다. 점은 개개의 nC 신호를 나타내고 선은 nC 데이터 포인트의 최량 적합 라이너 역행을 나타낸다. "x"는 발한작용과 연관된 시점에서의 nC 신호를 나타낸다.

도 16은 y 축상의 비능동 수집 저장소/감지 전극(즉, 이온도입을 사용한 추출이 없이 행해진), 그리고 x 축상의 경과시간에 대하여 캐소드( $Q_p$ )에서 nC 신호의 설명도를 도시한다. 점은 개개의 nC 신호를 나타내고 선은 nC 데이터 포인트의 최량 적합 라이너 역행을 나타낸다. "x"는 발한작용과 연관된 시점에서의 nC 신호를 나타낸다.

도 17은 y 축상의 비능동 수집 저장소/감지 전극(즉, 이온도입을 사용한 추출이 없이 행해진), 그리고 x 축상의 경과시간에 대하여 캐소드( $Q_p$ )에서 nC 신호의 설명도를 도시한다. 선은 교정( $Q_{pcal}$ )에서의 nC 신호를 나타낸다. "x"는 발한작용과 연관된 시점에서의 nC 신호를 나타낸다.

도 18은  $Q_{pthresh}$ (상기의, 혈액 포도당의 예견은 스킵된, 비능동 신호에 대한 임계값)의 실례를 도시하며, 수직 점선으로 도시된다. 본 도면의 데이터는 도 13에 도시된 데이터에 상응한다.

도 19는 참조 수집 저장소(본 도면에서의 "참조 꺾")의 일례를 도시한다.

## 실시예

별단의 지시된 바 없다면, 본 발명의 실체는 본 명세서의 인지의 관점에서 당업계 내의 종래의 진단, 화학, 생화학, 전자화학, 통계학, 및 제약 방법을 채용할 것이다. 이러한 종래 방법은 문헌에서 충분히 설명된다.

### 1.0.0 정의

여기서 사용되는 전문용어는 특정 실시예만을 설명하기 위한 것이며, 한정을 의도하는 것이 아님이 이해될 것이다. 본 명세서와 첨부된 청구하에서 사용된 단수 형식 "하나" 그리고 "상기"는 명확히 지시된 문맥이 아닌 한 복수를 포함한다. 따라서, 예를 들어, "저장소"로 언급된 것은 이러한 저장소의 둘 이상의 조합을 포함하고, "분석물"로 언급된 것은 하나 이상의 분석물, 분석물의 혼합 등을 포함한다.

별단으로 정의되지 않는 한, 여기에 사용된 모든 테크니컬 그리고 과학적 용어는 본 발명과 관련한 당업계의 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 동일한 의미를 가진다. 여기에 기재된 유사한, 또는 동등한 다른 방법과 재료가 본 발명의 실제에 사용될 수 있더라도 바람직한 재료 및 방법은 여기에 기재된 것이다.

본 발명의 기재와 청구항에 있어, 다음의 전문용어는 하기에 시작되는 정의에 따라 사용될 것이다.

"마이크로 프로세서"용어는 집적 회로 칩 상에 포함된 컴퓨터 프로세서를 언급하고, 이러한 프로세서는 또한 메모리와 연관된 회로를 포함할 수 있다. 마이크로 프로세서는 또한 선택된 기능, 계산 방법, 스위칭 등을 실행 또는 제어하기 위한 프로그램된 명령을 포함한다. 마이크로 프로세서 및 연관된 장치는 다양한 소스로부터 상업적으로 이용가능하며, 한정하는 것은 아니지만, Cypress Semiconductor Corporation, San Jose, CA; IBM Corporation, White Plains, New York; Applied Microsystems Corporation, Redmond, WA; Intel Corporation, Santa Clara, CA; 및 National Semiconductor, Santa Clara, CA 를 포함한다.

"분석물" 및 "타겟 분석물"이라는 용어는 화학, 물리, 효소, 또는 광학 분석으로 검출 및/또는 측정된 특정 물질 또는 요소인 흥미 있는 어느 생리적 분석물을 의미할 때 사용된다. 검출가능 신호(예를 들어, 화학적 신호 또는 전자화학적 신호)는 이러한 분석물 또는 이의 파생물로부터 직접 또는 간접적으로 획득될 수 있다. 또한 "분석물" 및 "물질"이라는 용어는 여기서 서로 교환적으로 사용되고, 동일한 의미를 의도하며, 따라서 어느 흥미 있는 물질을 포함한다. 바람직한 실시예에 있어, 분석물은 흥미 있는 생리적 분석물인데, 예를 들어, 포도당이며 또는 예를 들어 약 또는 약제와 같은 생리적 활동을 가지는 화학물질이다.

"샘플링 장치", "샘플링 메카니즘" 또는 "샘플링 시스템"은 생물학적 시스템에 있어 흥미 있는 분석물의 총량 또는 농도를 결정하기 위한 목적으로 생물학적 시스템으로부터 샘플을 획득하는 어느 장치 및/또는 연관된 방법을 언급한다. 이러한 "생물학적 시스템"은 한정하는 것은 아니지만, 혈액, 간질액, 발한과 눈물을 포함하는 것으로부터 흥미 있는 분석물이 추출될 수 있는 어느 생물학적 시스템을 포함한다. 또한, "생물학적 시스템"은 생존 및 인공적으로 유지관리된 시스템 양자를 포함한다. "샘플링" 방법이라는 용어는 일반적으로 각질층 또는 점막 피막과 같은 피막에 걸쳐, 생물학적 시스템으로부터 피막의 추출을 언급하는데, 상기 샘플링은 침입성이며, 최소한의 침입성이며, 세미-침입성 또는 비-침입성이다. 피막은 자연적 또는 인공적이며, 자연적 또는 인공적 피부, 혈관 조직, 장 조직 등과 같은 식물 또는 동물성일 수 있다. 샘플링 메카니즘은 "저장소" 또는 "수집 저장소"와 접촉하여 동작하는데, 샘플링 메카니즘은 저장소 내 분석물을 획득하기 위해 생물학적 시스템으로부터 저장소로 분석물을 추출하기 위해 사용된다. 대안적으로, 샘플링 장치 또는 샘플링 방법은 피부 또는 점막 표면을 처리하기 위해 사용되며, 샘플링 장치는 제거되고, 샘플은 전형적으로 감지 장치와 접촉하여 동작하는 수집저장소로 수집된다. 샘플링 방법의 비-한정 실례로서 이온도입(역 이온도입 및 전기침투 포함), 소노포레시스, 마이크로 투석, 흡입, 전기충격, 서멀 포레이션, 마이크로 포레이션의 사용(예를 들어, 레이저 또는 열 박리에 의한), 바이오리스팅(biolistic)(예를 들어, 고속으로 가속된 파티클을 사용하여), 마이크로 니들의 사용, 초미립 랜릿의 사용, 피부 과도성, 화학적 투과 엔헨서, 레이저 장치의 사용, 및 이들의 조합을 포함한다. 이 샘플링 방법은 종래 기술에 공지되어 있으며, 예를 들어, 이온도입(예를 들어, PCT 국제공개번호 WO97/24059, WO96/00110, 및 WO97/10499; 유럽특허출원번호 EP 0942278; 미국특허번호 5,771,890, 5,989,409, 5,735,273, 5,827,183, 5,954,685, 6,023,629, 6,298,254, 6,687,522, 5,362,307, 5,279,543, 5,730,714, 6,542,765, 및 6,714,815 참조), 소노포레시스(예를 들어, Chuang H, 등, Diabetes Technology and Therapeutics, 6(1):21-30,2004; 미국 특허번호 6,620,123, 6,491,657, 6,234,990, 5,636,632, 및 6,190,315; PCT국제공개번호 WO 91/12772; 및 Merino, G 등, J Pharm Sci.2003 Jun;92(6):1125-37 참조), 흡입(예를 들어, 미국특허번호 5,161,532 참조), 전기충격(예를 들어, 미국특허번호 6,512,950, 및 6,022,316 참조), 서멀 포레이션(예를 들어, 미국특허번호 5,885,211 참조), 마이크로 포레이션의 사용(예를 들어, 미국특허번호 6,730,028, 6,508,758, 및 6,142,939 참조), 마이크로 니들의 사용(예를 들어, 미국특허번호 6,743,211 참조), 초미립 랜릿의 사용(예를 들어, 미국특허번호 6,712,776 참조), 피부 과도성(예를 들어, Ying Sun, Transdermal 및 Topical Drug Delivery Systems, Interpharm Press, Inc., 1997 327-355 페이지 참조), 화학적 투과 엔헨서(예를 들어, 미국특허번호 6,673,363 참조), 레이저 장치의 사용(예를 들어, Gebhard S, 등 Diabetes Technology 및 Therapeutics, 5(2), 159-166,2003; Jacques 등 (1978) J.Invest. Dermatology 88:88-93; PCT 국제공개번호 WO 99/44507, WO 99/44638, 및 WO 99/40848 참조).

"생리액"이라는 용어는 한정하는 것은 아니지만, 혈액, 뇌척수액, 간질액, 정액, 땀, 타액, 소변 등을 포함하는 샘플화되는 어느 소정액을 언급한다.

"인공적 피막" 또는 "인공적 표면"이라는 용어는 예를 들어, 중합체 피막, 또는 생체내 또는 시험관내 성장 또는 배양된 단층 두께 또는 이보다 두꺼운 셀의 집합체를 언급하는데, 생명체의 조직으로서 상기 피막 또는 표면 기능은 기존의 소스 또는 숙주로부터 실제로 유도되거나 절제된 것이 아니다.

"모니터링 시스템", "분석물 모니터링 시스템", 또는 "분석물 모니터링 장치"는 생물학적 시스템(예를 들어, 혈액 또는 간질액내의 분석물량 또는 농도) 내에 존재하는 생리적 분석물의 여러 번의 측정을 획득하는데 유용한 시스템을 언급한다. 이러한 시스템은 전형적으로 한정하는 것은 아니지만, 감지 장치와 감지 장치와 조합하여 동작하는 하나 이상의 마이크로 프로세서를 포함하거나 또는 샘플링 장치, 감지 장치, 샘플링 장치 및/또는 감지 장치와 조합하여 동작하는 하나 이상의 마이크로 프로세서를 포함한다.

"측정 사이클"은 전형적으로 예를 들어, 측정된 신호 반응 커브와 같은 측정된 신호를 공급하기 위해 예를 들어, 감지 장치를 이용하여 샘플 내의 분석물 감지하는 단계를 포함한다. 전형적으로 일련의 측정 사이클은 일련의 측정된 신호를 공급한다. 몇몇 실시예에 있어, 측정 사이클은 예를 들어, 샘플링 장치를 사용하여 대상물로부터 분석물을 추출하는 단계를 더 포함한다. 따라서, 몇몇 실시예에 있어, 측정 사이클은 하나 이상의 추출 및 감지 세트를 포함한다.

"여러 번의 측정"은 특정 생물학적 시스템으로부터 획득된 두 번 이상의 측정의 연속을 언급하는데, 이 측정은 일련의 측정(예를 들어, 2회, 분 또는 시간 간격)이 획득되는 시간 주기에 걸쳐 생물학적 시스템과 접촉하여 동작하여 유지관리되는 단일 장치를 사용하여 획득된다. 따라서, 본 용어는 연속적이고 계속적인 측정을 포함한다.

"대상물"은 어느 항온 동물을 포함하는데, 특히 포유류 예를 들어, 한정하는 것은 아니며, 인간과 침팬지 및 다른 유인원 그리고 원숭이류와 같은 비인간 영장류; 소, 양, 돼지, 염소 및 말과 같은 농장 동물; 개와 고양이 같은 가정용 포유동물; 쥐, 토끼 및 기니 돼지 등과 같은 설치류를 포함하는 실험실용 동물을 포함한다. 본 용어는 특정 연령 또는 성별을 정의하는 것이 아니며, 따라서, 성인 및 신생 대상물, 암 또는 수이든 포함한다.

"경피적"이라는 용어는 경피적 및 경점막적 테크닉 양자를 포함하는데, 즉, 예를 들어, 각질층, 또는 점막 조직과 같은 피부에 걸친 타겟 분석물의 추출을 의한다. 본 발명의 측면에서, "경피적"이라는 문맥상의 여기에 기재된 것은 별단의 특징이 없는 한, 경피적 그리고 경점막적 테크닉 양자가 적용되는 것을 의미한다.

"경피적 추출" 또는 "경피적으로 추출된"이라는 용어는 피부 또는 점막 조직에 걸쳐 분석물을 추출 및/또는 수송하는 어느 샘플링 방법을 언급한다. 따라서 본 용어는 한정하는 것은 아니지만, 이온도입(역 이온도입 및 전기침투 포함), 소노포레시스, 마이크로 투석, 흡입, 전기충격, 서멀 포레이션, 마이크로 포레이션의 사용(예를 들어, 레이저 또는 열 박리에 의한), 마이크로 니들의 사용, 초미립 랜릿의 사용, 피부 과도성, 화학적 투과 엔헨서, 레이저 장치의 사용, 바이오리스팅의 사용 및 이들의 조합을 포함한다. 경피적 추출 방법은 전형적으로 피부(예를 들어 각질층) 또는 점막 표면에 걸쳐 분석물의 수송을 개선시키는데, 개선은 적용된 경피적 추출 방법이 없는 분석물 수송에 관련한 것이다.

"이온 도입"이라는 용어는 조직으로 전기적 에너지의 적용을 통해 조직을 가로지르는 물질을 수송하는 방법을 언급한다. 종래의 이온 도입에 있어서, 수송될 재료의 컨테이너로서 기능하는(또는 붕쇄하기 위해 제공) 저장소가 조직 표면에 제공된다. 이온도입은 당업자에 알려진 표준 방법을 사용하여 수행될 수 있는데, 예를 들어 고정된 애노드 및 캐소드 "이온도입 전극" 사이에 직류(DC)를 사용하여 전위를 세우고, 애노드 및 캐소드 이온도입 전극 사이에 직류를 교호함으로써, 또는 이온도입 전극사이에(각 전극은 교호적으로 애노드 또는 캐소드가 되도록) 교호 극성(AP)을 가지는 전류를 인가하는 것 같은 보다 복잡한 파형을 사용하는 것이다. 예를 들어, 미국 특허번호 5,771,890, 6,023,629, 6,298,254, 6,687,522, 및 PCT 국제공개번호 WO 96/00109를 참조하라.

"역 이온도입"이라는 용어는 인가된 전위 또는 전류를 통해 피막을 가로지르는 생물학적 액으로부터의 물질의 움직임 언급한다. 역 이온도입에 있어, 글루코 와치 바이오그래피 모니터링 장치에 사용된 바와 같이, 추출된 재료를 수용하기 위한 저장소가 조직 표면에 제공된다.

"전기침투"는 전계-유도된 전달성 흐름을 통해 피막을 통과하는 물질의 움직임을 언급한다. 이온도입, 역 이온도입, 및 전기침투라는 용어는 이온적 전도성 매체를 통해 피막으로 전위의 인가가 된 상태에서 피막(예를 들어, 상피 피막)을 가로지르는 어느 이온적으로 충전된 또는 비충전된 물질의 움직임을 언급하기 위해 서로 교환적으로 사용될 것이다.

"감지 장치" 또는 "감지 메카니즘"이라는 용어는 흥미 있는 분석물 또는 이의 과생물의 농도 또는 총량을 측정하기 위해 사용되는 어느 장치포 포함한다. 분석물(예를 들어, 혈액 또는 간질액)을 검출하는 바람직한 감지 장치는 일반적으로 전자화학 장치, 광학적 그리고 화학적 장치 그리고 이들의 조합을 포함한다. 예시적인 전자화학 장치의 클락(Clark) 전극 시스템(예를 들어, Updike 등 (1967) Nature214:986-988 참조), 그리고 다른 전류량 적정, 전기량 적정, 또는 전위량 전자 화학적 장치, 뿐만 아니라, 광학적 방법, 예를 들어 UV 검출 또는 적외선 검출(예를 들어 미국특허번호 5,747,806)을 포함한다. 예를 들어, 미국특허번호 5,267,152는 근접-IR 방사 확산 반사 레이저 분광법을 사용하여 혈중 포도당 농도를 측정하는 비침투 테크닉을 기술한다. 근접-IR 분광 장치는 또한 미국 특허번호 5,086,229, 5,747,806, 및 4,975,581에도 기술되어 있다. 추가적 예는 예를 들어 미국특허번호 6,134,461, 6,175,752, 6,587,705, 및 6,736,777에 기술된 전자화학 적 분석물 센서를 포함한다. 감지 장치는 전형적으로 예를 들어, 대상물 또는 대상물로부터 획득된 샘플내의 분석물량 또는 농도에 관련한 검출가능 "신호"를 공급한다. 전형적인 신호는 한정하는 것은 아니지만, 전기 신호(예를 들어, 전류량 적정 또는 전기량 적정 신호), 광학적 신호(예를 들어, 특정 방출 파장 또는 패턴 흡수, 또는 형광의 검출), 및 화학적 신호(예를 들어, 비색분석 신호)를 포함한다. 이러한 신호는 예를 들어, 여기에 기재된 방법을 사용하여, 관련된 분석물 측정 값을 획득하기 위해 직접 사용되거나 더 처리될 수 있다.

한정하는 것은 아니지만, "바이오센서" 또는 "바이오센서 장치"는 "센서 요소"를 포함하는데, 이 센서요소는 한정하는 것은 아니지만, "바이오센서 전극" 또는 "감지 전극" 또는 "동작 전극"을 포함하며, 이는 제 시점 또는 소정의 시간 주기 초과시 전기적 신호의 총량을 결정하기 위해 모니터링되는 전극을 언급하며, 상기 신호는 화학적 합성물의 농도와 서로 관련된 것이

다. 감지 전극은 분석물 또는 이의 파생물을 전기적 신호로 변환하는 반응 표면을 포함한다. 반응 표면은 한정하는 것은 아니지만, 어느 전기적 전도성 재료를 포함하는데, 예를 들어, 백금 그룹 금속(백금, 팔라듐, 로듐, 루테튬, 오스뮴, 및 이리듐 포함), 니켈, 구리, 및 은 뿐만 아니라 이들의 산화물, 및 이산화물, 및 탄소를 포함하는 상기의 화합물 또는 합금이다. 몇몇 바이오센서 전극에 대한 실시예는 EP 0942278, GB 2335278, 미국특허번호 6,042,751, 6,587,705, 6,736,777, 공개된 미국출원번호 20030155557 및 PCT 국제공개번호 WO 03/054070에 개시되어 있다. 전기량 적정 바이오센서의 구성에 적합한 몇몇 촉매 재료, 피막, 및 제조 테크닉은 또한 Newman, J.D 등(1995) Analytical Chemistry 67:4594-4599에 의해 개시되어 있다. 몇몇 실시예에 있어, 바이오센서는 분석물의 검출에 용이한 감지요소(예를 들어, 백금기반 감지 전극) 및 하나 이상의 효소를 포함한다. 예를 들어, 분석물이 포도당일 때, 포도당 산화효소가 사용된다. 뿐만 아니라 추가적 효소가 사용되는데, 예를 들어 포도당 산화효소 및 무타로타제 효소이다.

"센서 요소"는 예를 들어, "기준 전극" 및 "카운터 전극"을 포함할 수 있는 감지 전극에 추가되는 구성요소를 포함할 수 있다. "기준 전극"이라는 용어는 기준 전위를 공급하는 전극을 의미하는데 사용되는데, 예를 들어, 전위는 기준전극과 동작 전극 사이에 설립된다. "카운터 전극"은 전자화학적 회로를 달성하기 위한 전류원 또는 싱크로서 동작하는 전자화학적 회로 내의 전극을 의미하는데 사용된다. 기준전극이 회로내에 포함되는 곳에 카운터 전극이 채용되는 것이 꼭 필수불가결이 아니고 전극이 카운터 전극의 기능을 수행할 수 있지만, 평형상태일 때 기준 전극에 의해 제공되는 기준 전위가 가장 안정적이기 때문에 카운터 및 기준 전극은 분리하는 것이 바람직하다. 기준 전극이 더 카운터 전극으로서 동작하길 요구된다면, 기준 전극을 통해 흐르는 전류는 이 평형상태를 방해할 것이다. 따라서, 카운터 및 기준 전극으로서 기능하는 분리 전극이 바람직하다.

일 실시예에 있어, "센서 요소"의 "카운터 전극"은 "바이모달 전극"을 포함한다. "바이모달 전극"이란 전형적으로 예를 들어, 미국특허번호 5,954,685에 개시된 카운터 전극("센서 요소"의)과 이온도입 전극("샘플링 메카니즘"의) 양자에서와 같이 비-동시 기능할 수 있는 전극을 언급한다.

"반응성 표면" 및 "반응성 면"이란 여기서 감지 전극의 촉매 표면을 의미하기 위해 서로 교환적으로 사용된다. 몇몇 실시예에 있어, 반응성 표면은 (1) 분석물을 포함하거나 이 분석물을 통하거나, 또는 분석물의 파생물을 포함하거나, 이 소스로부터 흐르는 이온적으로 전도성 재료의 표면과 접촉하며; (2) 전자화학적 반응에 대해 장소를 제공하는 촉매 재료(예를 들어, 백금 그룹 금속, 백금, 팔라듐, 로듐, 루테튬, 또는 니켈 및/또는 산화물, 이산화물 그리고 이들의 조합 또는 합금) 또는 재료로 구성되며; (3) 화학적 신호(예를 들어, 과산화수소)를 전기 신호(예를 들어, 전류)로 변환하며; 및 (4) 반응성 재료로 구성될 때, 적절한 전기적 바이어스가 인가되면 검출가능하고, 재생가능하게 측정되는 전기적 신호를 생성하기에 충분한 비율로 전자화학적 반응을 구동하기 위해 충분하고, 전해질 내에 제공된 분석물량과 서로 연관가능한 전극 표면 영역을 정의한다. 게다가, 중합체 막은 예컨대 전극의 반응표면으로의 간섭 종들의 침투를 차단하거나 또는 방지하기 위하여 전극표면에서 사용될 수 있다.

"이온적 도전성 재료"는 전기화학적으로 능동 종들이 확산할 수 있는 이온 도전성을 제공하는 임의의 재료를 말한다. 이온 도전성 재료는 예를 들어, 주로 물 및 이온들(예를 들어, 염화 나트륨)로 구성될 수 있고, 일반적으로 50% 이상의 물 중량 퍼센트를 포함하는 전해질을 포함하는 고체, 액체, 또는 반고체(예를 들어, 젤 상태) 재료일 수 있다. 상기 재료는 하이드로젤(hydrogel), 스폰지 또는 패드(예를 들어, 전해질 용액) 형태일 수 있거나, 전해질을 포함하고, 전기화학적으로 능동 종들, 특히 관심있는 분석 대상물의 통과를 허용하는 임의의 다른 재료 형태일 수 있다. 몇몇 예시적인 하이드로젤 형식들은 PCT 국제 공개 번호 WO 97/02811 및 WO 00/64533뿐 아니라, EP 0 840 597 B1, U.S. 특허 6,615,078 및 공개 미국출원 20040062759에 기술된다. 몇몇 실시예들에서, 이온적 도전성 재료는 살생물제를 포함한다. 예를 들어, 오토센서 어셈블리의 제조 동안, 하나 이상의 살생물제들은 이온 도전성 재료에 통합될 수 있다. 관심있는 살생물제들은 제한되지 않지만 염소처리 탄화수소들; 유기금속들; 금속 염들; 유기 황 화합물들; 페놀 화합물들(제한되지 않지만, 상표명 Nipastat<sup>®</sup>, Nipaguard<sup>®</sup>, Phenosept<sup>®</sup>, Phenonip<sup>®</sup>, Phenoxetol<sup>®</sup>, 및 Nipacide<sup>®</sup>으로 등록된 다양한 Nipa Hardwicke Inc. Liquid 방부제를 포함함); 4조 암모늄 화합물들; 표면능동제들 및 다른 막분리제들(제한되지 않지만 지방산 및 그 염들), 상기 물질의 결합물들 등 같은 화합물들을 포함한다.

"친수성 화합물"은 물을 공격, 분해 또는 흡수하는 단량체를 말한다. 본 발명에 따라 사용하기 위한 친수성 화합물들은 하나 이상의 하기 물질들이다: 카르복시 비닐 단량체, 비닐 에스테르 단량체, 카르복시 비닐 단량체의 에스테르, 비닐 아미드 단량체, 하이드록시 비닐 단량체, 아민 또는 4조 암모늄 그룹을 포함하는 양이온 비닐 단량체. 단량체들은 제한되지 않지만, 폴리에틸렌 옥사이드(PEO), 폴리비닐 알콜, 폴리아크릴 엑시드, 및 폴리비닐 피로리돈(PVP)를 포함하는 중합체들 또는 공중합체들을 형성하기 위하여 사용될 수 있다.

용어 "버퍼"는 구성물의 pH를 조절 또는 유지하기 위하여 구성물에 부가되는 하나 이상의 성분들을 말한다.

용어 "전해질"은 매체내에서 이온 전류가 흐르게 하는 이온적 도전성 매체의 성분을 말한다. 이런 이온 도전성 매체 성분은 이들 재료들로 제한되지 않지만 하나 이상의 염들 또는 버퍼 성분들일 수 있다.

용어 "수집 저장소"는 생물학 시스템에서 추출된 샘플을 포함하기 위한 임의의 적당한 억제 방법 또는 장치를 기술하기 위하여 사용된다. 예를들어, 수집 저장소는 이온적으로 도전성(예를들어 그 내부에 이온들을 가진 물)인 재료, 또는 선택적으로 적소에 물을 유지하기 위하여 사용된 스폰지형 재료 또는 친수성 중합체 같은 재료를 포함하는 리셉터클일 수 있다. 상기 수집 저장소들은 스폰지, 다공성 재료, 또는 하이드로젤(예를들어 디스크 또는 패드 모양) 형태일 수 있다. 하이드로젤들은 통상적으로 "수집 삽입부들"이라 불린다. 다른 적당한 수집 저장소들은 제한되지는 않지만, 튜브들, 유리병들, 스트립들, 모세관 수집 장치들, 캐논러들, 및 소형화된 예칭, 제거 또는 몰딩된 흐름 경로들을 포함한다.

"수집 삽입 층"은 예를들어 마스크 층 및 보유 층 사이에 배치된 하나 이상의 수집 저장소(또는 수집 삽입부)를 포함하는 어셈블리 또는 적층된 층이다.

"적층"은 적어도 두개의 본딩된 층들로 구성된 구조물을 말한다. 층들은 용접 또는 접착물들의 사용을 통하여 본딩될 수 있다. 용접의 예들은 제한되지 않지만, 초음파 용접, 열적 본딩 및 로컬 흐름에 따른 유도 결합 로컬 가열을 포함한다. 일반적인 접착제들의 예들은 제한되지 않지만, 사이아노아크릴레이트(cyanoacrylate) 접착제들 같은 화학적 화합물들, 및 에폭시들뿐 아니라, 제한되지 않지만 압력 감지 접착제들, 열경화성 접착제들, 점착 접착제들 및 열 감지 접착제들 같은 물리적 속성들을 가진 접착제들을 포함한다.

"수집 어셈블리"는 몇몇 층들로 구성된 구조를 말하고, 여기서 어셈블리는 예를들어 하이드로젤 같은 적어도 하나의 수집 삽입 층을 포함한다. 본 발명에서 인용된 수집 어셈블리의 예는 마스크 층, 수집 삽입 층 및 보유 층이고 여기서 상기 층들은 필수적으로 적층물이 아닌 서로에 관련하여 적당한 기능 관계로 유지된다(즉, 층들이 서로 본딩되지 않고, 상기 층들은 예를들어 인터록킹 또는 마찰에 의해 서로 유지됨).

용어 "마스크 층"은 실질적으로 편평하고 통상적으로 생물학적 시스템 및 수집 삽입 층 모두와 접촉하는 수집 어셈블리 구성요소이다. 예를들어 미국특허번호 5,827,183, 5,735, 273, 6,141,573, 6,201,979, 6,370,410 및 6,529,755를 참조한다.

용어 "젤 보유 층" 또는 "젤 보유기"는 실질적으로 편평하고 수집 삽입층 및 전극 어셈블리 모두와 통상적으로 접촉하는 수집 어셈블리 구성요소를 말한다. 예를들어, 미국특허번호 6,393,318, 6,341,232 및 6,438,414를 참조한다.

용어 "지원 트레이"는 통상적으로 단단하고, 실질적으로 편평한 플랫폼을 말하고 전극 어셈블리 및 수집 어셈블리를 지원 및/또는 정렬하기 위하여 사용된다. 지원 트레이는 전극 어셈블리 및 수집 어셈블리는 샘플링 시스템내에 배치하는 하나의 방식을 제공한다.

"오토센서 어셈블리"는 일반적으로 마스크 층, 수집 삽입 층, 젤 보유층, 전극 어셈블리 및 지원 트레이를 포함하는 구조를 말한다. 오토센서 어셈블리는 라이너들을 포함할 수 있고, 여기서 상기 층들은 적당한 기능 관계로 서로 유지된다. 예시적인 수집 어셈블리들 및 오토센서 구조들은 예를들어 미국특허 5,827,183, 5,735,273, 6,141,573, 6,201,979, 6,370,410, 6,393,318, 6,341,232, 6,438,414 및 6,529,755에 기술된다. 하나의 오토센서 어셈블리는 캘리포니아주 레드우드시 Cygnus, Inc.에서 판매된다. 이들 예시적인 수집 어셈블리들 및 오토센서들은 본 발명의 이온 도전성 재료들(예를들어 하이드로젤들)의 사용에 의해 변형될 수 있다. 마스크 및 보유 층들은 바람직하게 검출될 분석대상물(화학 신호)에 실질적으로 불침투성인 재료들로 구성된다; 그러나, 상기 재료는 다른 물질들에 대해 침투성일 수 있다. "실질적으로 불침투성"은 재료가 화학 신호 전송(예를들어, 확산에 의한)을 감소시키거나 제거하는 것을 의미한다. 상기 재료는 상기 재료를 통하여 통과하는 화학 신호가 감지 전극에서 상당한 예지 효과들을 유발하지 않는 것을 조건으로 저레벨의 화학 신호 전송을 허용한다.

수치 값과 연관될때 용어들 "약" 또는 "대략"은 수치 값 플러스 또는 마이너스 10 측정 단위(즉, 퍼센트, 그램들, 온도들 또는 전압), 바람직하게 플러스 또는 마이너스 5 측정 단위들, 보다 바람직하게 플러스 또는 마이너스 2 측정 단위, 보다 바람직하게 플러스 또는 마이너스 1 측정 단위를 말한다.

용어 "프린트"는 기관(즉, 베이스 지지부)의 하나의 표면에 도전성 중합체 합성 필름(예를들어, 전극 잉크 방식)의 실질적으로 균일한 증착을 의미한다. 당업자는 예를들어 사진 요판술 프린팅, 사출 성형 코팅, 스크린 코팅, 스프레이, 페인팅, 전기 도금, 적층 또는 기타 등등의 다양한 기술들이 기관상에 재료의 실질적 균일한 증착을 달성하기 위하여 사용될 수 있다는 것을 인식할 것이다.

용어 "생리적 효과"는 의도한 치료 목적을 달성한 환자에서 발생된 효과들을 포함한다. 바람직한 실시예들에서, 생리적 효과는 치료된 환자의 증상이 방지되거나 경감된 것을 의미한다. 예를들어, 생리적 효과는 환자의 생존 연장을 유발하는 효과이다.

"파라미터"는 제공된 다양한 경우의 현상들 제공을 변화시키는 수리적 표현으로 나타나는 임의의 상수 또는 변수를 말한다 (McGraw-Hill Dictionary of Scientific and Technical Terms, S.P. Parker, ed., Fifth Edition, McGraw-Hill Inc., 1994). 글루코와치(GlucoWatch) 바이오그래퍼 모니터링 장치들의 환경에서, 파라미터는 가변하고 알고리즘에 의해 계산된 바와같이 혈당 레벨 값에 영향을 미친다.

"디케이(Decay)"는 양, 예를들어 센서 전극을 사용하여 검출된 전류 크기의 점진적 감소를 말하고, 전류는 특정 분석 대상물의 농도에 관련되고 검출된 전류는 점차적으로 감소하지만 분석 대상물 농도가 아닌 것을 의미한다.

"스크린들" 또는 "스크린"은 데이터, 예를들어 데이터가 기준에 적합한지를 결정하기 위해 신호에 대해 하나 이상의 미리 결정된 기준을 적용하는 것을 말한다. "스킵" 또는 "스킵된" 신호들은 미리 결정된 기준(예를들어, 미국특허 6,233,471 및 6,595,919에 기술된 바와같은 예러 관련 기준)에 적합하지 않은 데이터를 말한다. 스킵된 판독치, 신호 또는 측정 값은 통상적으로 데이터 보전 검사와 일치하지 않기 때문에 신뢰적이지거나 비준되지 않기 때문에 거절되었고(즉, 생성된 "스킵 에러"), 여기서 신호는 빈약하거나 올바르지 않은 신호를 가리키는 하나 이상의 검출된 파라미터들을 바탕으로 올바르지 않은 신호들을 무효화하는 하나 이상의 데이터 스크린들에 영향을 받는다. 게다가, 예시적인 스크린들은 여기에 기술되고, 예를들어 임계치는 (예를들어, 쿼트레시(Qpthresh)) 설정되고, 여기서 실질적으로 능동 신호는 수동 신호가 특정 값 이상인 수동 신호가 스킵되거나 보상될때와 실질적으로 동일한 시간 기간 동안 얻어진다.

"미래 시간 포인트"는 관심있는 분석 대상물 또는 다른 파라미터 값의 집중이 예상되는 미래의 시간 포인트를 말한다. 바람직한 실시예들에서, 이 용어는 앞의 하나의 시간 간격인 시간 포인트이고, 여기서 시간 간격은 샘플링 및 감지 이벤트들 사이의 시간 양이다.

"능동" 수집 저장소들/감지 장치들(예를들어, 능동 수집 저장소/감지 전극)은 분석 대상물을 포함하는 샘플을 제공하기 위해 환자에 대한 임의의 피부를 통한 샘플링 방법의 적용을 말하고, 상기 방법은 분석 대상물 측정 값을 얻기 위하여 수집 저장소/감지 장치에 분석 대상물의 피부를 통한 전송(피부 플럭스)를 향상시킨다. 피부를 통한 전송을 강화하는 예시적인 피부를 통한 샘플링 방법들은 제한되지 않지만, 전기 영동법, 초음파 치료, 흡입, 전기 천공법, 열적 충격, 마이크로충격용(예를들어, 레이저 또는 열적 절제), 마이크로바늘용, 마이크로파인 렌즈들용, 피부 침투, 화학적 침투 개선기들, 및 레이저 장치들용을 포함하는 것으로 여기에 기술된다. 대조하여, "수동" 수집 저장소들/감지 장치들(예를들어, 수동 수집 저장소/감지 전극)은 분석 대상물을 포함하지만, 분석 대상물 측정 값을 얻기 위하여 수집 저장소/감지 장치에 분석 대상물의 피부를 통한 전송을 개선하도록 사용되는 방법이 없는 샘플을 얻는 것을 말한다. 수동 수집 저장소/감지 장치는 예를들어 수집 저장소/감지 장치에 피부를 통한 수동 확산 및 임의의 동반하는 땀의 수집의 결과로서 얻어진 샘플을 제공할 수 있다. 수동 수집 저장소/감지 장치는 예를들어 온도 변동들에 관련된 감지 장치를 사용하여 얻어진 신호에 관한 정보를 제공할 수 있다.

#### 1.1.1.0 클루코와치 바이오그래퍼 모니터링 장치들

용어들 "클루코와치 바이오그래퍼" 및 "클루코와치 G2 바이오그래퍼"는 캘리포니아주 레드우드 시티의 Cygnus, Inc.에 의해 개발되고 제조된 클루코와치<sup>®</sup>(캘리포니아주 레드우드 시티 Cygnus, Inc.) 바이오그래퍼 모니터링 장치들의 일종인 두개의 예시적인 장치들을 말한다.

클루코와치 바이오그래퍼 분석 대상물 모니터링 장치들은 자동적이고, 빈번하며, 비침습적인 포도당 측정치들을 제공한다. 제 1 세대 장치인 클루코와치 바이오그래퍼는 3시간 위밍업 기간 및 캘리브레이션을 위하여 단일 혈당(BG) 측정치후 12 시간 동안 시간당 3 판독치를 제공했다. 제 2 세대 장치, 클루코와치 G2 바이오그래퍼는 캘리브레이션을 위한 단일 BG 측정후 13 시간 동안 시간 당 6번의 판독치를 제공한다. 이들 장치들은 피부를 통하여 포도당을 추출하기 위하여 리버스 전기 영동법을 사용한다. 포도당은 오토센서의 전류측정 바이오센서에 의해 검출된다. 클루코와치 바이오그래퍼 모니터링

장치들은 샘플링 및 검출 회로, 및 디지털 디스플레이를 포함하는 팔뚝상에 입혀지는 소형 장치들이다. 타입 1 및 타입 2 당뇨병을 가진 환장들상 임상 시험은 글루코와치 바이오그래퍼 관독값 및 일련의 손가락 BG 측정치들 사이에서 우수한 상관관계를 도시한다(예를들어 Garg, S.K. 등에 의한 당뇨병 케어 22, 1708(1999); Tamada, J.A. 등에 의한 JAMA 282, 1839(1999) 참조). 그러나, 제 1 세대 글루코와치 바이오그래퍼 측정 기간은 사용동안 바이오센서 신호의 디케이로 인해 12 시간까지로 제한된다. 제 2 세대 장치는 13 시간까지로 측정 기간을 연장시킨다.

글루코와치 바이오그래퍼 모니터링 장치들은 몇몇 장점들을 가진다. 명백히, 비침습적이고 비강제적 성질은 당뇨들을 가진 사람들 사이에서 보다 많은 포도당 검사를 촉진한다. 임상 관련성은 제공된 정보의 주 성분이다. 글루코와치 바이오그래퍼 모니터링 장치들은 자동적이고, 비공격적이고, 사용자 우호적 방식의 의사들에 의해 원해지는 보다 많은 모니터링을 제공한다. 시스템들의 자동 성질은 환자가 자고 있거나 검사할 수 없는 동안 조차 계속 모니터링할 수 있게 한다. 글루코와치 바이오그래퍼 및 글루코와치 G2 바이오그래퍼는 미국 식품 및 의학 허가국에 의해 승인되고 상업적으로 판매되는 단지 빈번하고, 자동적이고, 비공격적인 포도당 모니터링 장치들이다.

### 1.1.1 글루코와치 바이오그래퍼 모니터링 장치들의 장치 설명

글루코와치 바이오그래퍼 모니터링 장치들은 이온도입법 전류를 공급하고 전류 출력 및 동작 시간을 제어하는 전자 구성 요소들을 포함한다. 상기 장치들은 바이오센서 전자제품들을 제어할뿐 아니라, 데이터를 수신, 처리, 디스플레이 및 저장한다. 데이터는 글루코와치 바이오그래퍼 모니터링 장치들로부터 퍼스널 컴퓨터, 컴퓨터 네트워크, 퍼스널 디지털 어시스턴트 장치 등으로 업로드될 수 있다. 상기 장치는 팔뚝상의 자리에 고정하기 위한 밴드들을 가진다.

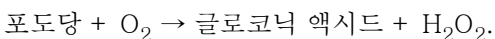
오토센서는 13 시간의 연속적인 포도당 측정(제 2 세대 장치)을 제공하는 장치들의 소비 부품이다. 오토센서는 기간이 각각 경과한후 버려진다. 상기 오토센서는 글루코와치 바이오그래퍼 모니터링 장치의 뒷면상에 설치되고 이온도입법 전류의 전달을 위한 전극들, 포도당 신호를 감지하기 위한 센서 전극들, 및 포도당 수집 및 과산화수소로 전환을 위한 포도당 산화효소 함유 하이드로젤 패드들을 포함한다. A 및 B로 표시된 각각의 오토센서상에 두개의 젤/전극 세트들이 있다.

전기영동법은 피부 표면상에 제공된 두개의 전극들 사이에 일정한 저레벨의 전류 통과를 사용한다. 이 기술은 예를들어 피부를 통한 이온(전하) 약들을 전달하기 위하여 사용된다(Sinh J., 등에 의한 Electrical properties of skin, in "Electronically controlled drug delivery" Berner B, and Dinh SM, eds., Boca Raton, LA: CRC Press(1998), pp. 47-62 참조). 다른 한편, 몸속의 전해질 이온들은 전하 캐리어들로서 작동하고 몸으로부터 피부를 통하여 외부로 물질들의 추출을 유발할 수 있다. 이런 과정은 "리버스 전기 영동법" 또는 전기 영동 추출(Rao, G. 등에 의한 Pharm. Res. 10, 1751 (2000) 참조)이다. 피부가 생리적인 pH에서 총 네가티브 전하를 가지기 때문에, 포지티브적으로 충전된 나트륨 이온들은 피부를 가로지르는 주전류 캐리어들이다. 전기 영동 캐소드쪽으로 염 이온들의 이동은 대류에 의한 중성 분자들을 운반하는 전기 삼투성 흐름을 형성한다. 그러나, 작은 분자 중량을 가진 화합물들은 피부를 통하여 통과하므로, 예를들어 단백질들은 추출되지 않는다. 게다가, 간섭 종들(예를들어, 아스코르브산염 및 우테이트(urate))은 애노드에서 수집된다. 리버스 전기 영동의 이들 유일한 전하 및 크기 배제 특성들의 결과로서, 글루코오스는 바람직하게 캐소드에서 추출되고, 얻어진 샘플은 매우 깨끗하다. 이것은 아스코르브산염 및 우테이트(몇몇 단백질)가 간섭 신호를 형성하기 위하여 알려진 주입할 수 없는 포도당 모니터링 장치들(Gross, T.M., Diabetes Technology and Therapeutics 2, 49(2000); Meyerhoff, C., 등에 의한 Diabetologia, 35, 1087(1992); Bolinder, J., 등에 의한 Diabetes Care 20, 64(1997))과 대조된다.

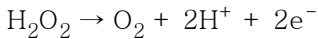
포도당 모니터링을 위한 전기 영동법 포도당 추출 가능성은 인간 환자들에서 나타난다(Tamada, J.A., 등에 의한 Nat. Med.1, 1198(1995)). 인간 환자들을 사용한 가능성 연구에서, 혈당은 선형 방식으로 혈당(BG)과 상관된다. 그러나, 감도(즉, 추출된 포도당 양)는 개별 및 피부 위치에 따라 가변된다(Tamada, J.A. 등에 의한 Nat. Med. 1, 1198(1995)). 단일 포인트 캘리브레이션은 이런 유효성을 보상하기 위하여 발견되었다. 리버스 전기 영동은 피에서 발견된 것 미만의 약 3 차수의 수신기 용액의 포도당 마이크로몰라 농도를 형성한다.

이런 작은 양의 포도당을 정확하게 측정하기 위하여, 글루코와치 바이오그래퍼 모니터링 장치들은 전기측정 바이오센서를 사용한다(Tierney, M.J., 등에 의한 Clin. Chem. 45, 1681(1999)). 하이드로젤 디스크들에서 포도당 산화효소(GOx)는 글루코닉 액시드 및 과산화수소를 형성하기 위하여 산소와 포도당의 반응을 촉진한다.

GOx



포도당은 두개의 형태로 존재한다 :  $\alpha$  및  $\beta$  포도당이고, 이것은 수산기 그룹의 위치에서만 차이가 있다. 등가시(피 및 간극 흐름에서), 두개의 형태들은 약 37%  $\alpha$  및 약 63%  $\beta$ 의 비율이다. 포도당이 하이드로젤에 진입할때, 확산하고, 포도당의  $\beta$  형태만이 포도당 산화효소와 반응한다.  $\beta$  형태가 공핍될때, 포도당의  $\alpha$  형태는 (변광회전)을  $\beta$  형태로 전환한다. 포도당 산화효소의 반응 생성물(과산화수소 및 글루코닉 액시드)들은 젤을 통하여 확산한다. 마지막으로, 과산화수소( $H_2O_2$ )는 전기 촉매 산화 반응을 통하여 센서의 플래티늄 함유 작용 전극에서 검출되고, 측정할 수 있는 전류를 형성하고,  $O_2$ 를 다시 생성한다.



따라서, 이상적으로 추출된 모든 포도당 분자에 대하여, 두개의 전자들은 측정 회로에 전달된다. 최종 전류의 시간에 따른 적분은 전극에서 방출된 총 전하를 유발하고, 추후 피부를 통하여 수집된 포도당 양과 상관된다.

상업적 제 2 세대 장치의 구조는 제 1 세대 장치와 매우 유사하다. 추출 및 검출은 피부에 배치된 두개의 하이드로젤 패드들(A 및 B)을 사용하여 달성된다. 피부에서 떨어진 각각의 패드의 측면은 전기 영동 및 감지 엘리먼트들의 두개의 센트들을 포함하는 전극 어셈블리와 접촉한다. 두개의 전극 세트들은 전기 영동 회로를 완성시킨다. 동작 동안, 하나의 전기 영동 전극은 캐소드 및 다른 애노드이고, 피부를 통하여 전류가 통과하게 한다. 결과적으로, 포도당 및 다른 물질들은 전기 영동 추출 기간 동안 하이드로젤 패드들에서 수집된다. 전기 영동 시간 간격은 피부 자극 및 전력 요구들을 최소화하기 위하여 조절되고, 추후 검출을 위하여 충분한 포도당을 추출한다. 포도당 추출을 위해 충분한 시간이 약 3분인 것이 발견되었다.

피부로부터 떨어지고 환형 전기 영동 전극에 인접한 각각의 하이드로젤 패드의 측면상에는 감지 전극들이 있다. 센서 A 및 B로 표시된 두개의 감지 전극들이 있다. 이들 환형 감지 전극들은 플래티늄 합성물로 구성되고, 0.3-0.8V(Ag/AgCl 기준 전극에 대해)의 전위를 인가함으로써 능동화된다. 이들 인가된 전위들에서, 전류는 플래티늄 센서 전극에 확산된  $H_2O_2$ (추출된 포도당로부터 생성됨)의 반응으로부터 생성된다.

### 1.1.2 포도당와치 바이오그래피 모니터링 장치들의 장치 동작

각각 20 분 포도당 측정 사이클은 3분 추출, 7분 바이오센서 능동화, 반대의 전류 극성의 전기 영동에서 3분의 추출, 및 7분의 부가적인 바이오센서 능동화로 구성된다.

제 1 하프 사이클에서, 포도당은 전기 영동 캐소드(센서 B)에서 하이드로젤로 수집된다. 포도당이 수집될때, 과산화수소를 형성하기 위하여 하이드로젤에서 포도당 산화효소와 반응한다. 3분 수집 기간의 완료시, 전기 영동 전류는 중단되고, 바이오센서들은 축적된  $H_2O_2$ 를 측정하기 위하여 7분 동안 능동화된다. 이 기간은 방대한 추출된 포도당이  $H_2O_2$ 로 전환되고, 방대한 이런 과산화물이 플래티늄 전극에 확산되고, 추후에 전류를 형성하기 위하여 산화되도록 선택된다. 하부 물리적 및 화학적 처리들(제한되지 않지만, 확산, 포도당, 변광회전, 및 감지 전극들에서 전기 촉매 산화 반응 포함)은 오히려 느리고 추출된 포도당 및  $H_2O_2$  모두는 7분 측정 사이클 동안 소비된다. 그러나, 7분 간격에 걸쳐 집적된 전류(또는 전하) 신호는 충분히 크고 전기 영동 간격 동안 하이드로젤 패드에 진입된 포도당 총 양과 비례하여 남는다. 검출의 처리시,  $H_2O_2$ 의 대부분은 공핍된다. 이것은 다음 수집 기간 동안 준비될 하이드로젤을 깨끗이 한다. 게다가, 센서 b가 포도당을 다시 수집하고 측정하기 전에, 전기 영동 애노드로서 먼저 작동하여야 한다. 추출 감지 사이클들은 이런 기간후 하이드로젤에 남겨진 과산화물이 없도록 설계된다. 초기 3분 기간 동안, 우테이트 및 아스코르브산염 같은 주로 음이온 종들을 애노드(센서 A)에서 추출한다. 이들 전기 화학적 능동 종들은 7분 바이오센서 기간 동안 애노드 저장소로부터 제거된다.

제 2 하프 사이클의 측정 사이클 동안, 전기 영동 극성은 역전되어, 애노드에서 포도당 수집은 제 2 저장소(센서 A)에서 발생하고, 양이온 종들은 제 1 저장소(센서 B)에서 수집된다. 바이오센서는 캐소드(센서 A)에서 포도당을 측정하고 애노드(센서 B)에 대한 전기 화학적 능동 종들을 제거하기 위하여 다시 능동화된다. 결합된 20분 처리는 각각 추후 포도당 관독치를 얻기 위하여 반복된다.

각각의 하프 사이클을 위한 원 데이터는 7분(측정된 신호 응답 곡선을 제공함)에 걸쳐 시간의 함수로서 측정된 13 이산 전류 값들로서 양쪽 A 및 B를 위해 수집된다. 센서 회로들이 캐소드 사이클에서 능동화될때,  $H_2O_2$ (포도당로부터 전하됨)는 78분 검출 사이클에 걸친 시간과 함께 모노토닉적으로 감소하는 전류를 형성하도록 플래티늄 전극과 반응한다. 유사한 형태의 전류 신호는 애노드 사이클(다이아몬드들로 표현된 데이터 포인트들을 가진 곡선)에서 생성된다. 이 신호는 대부분

아스코르브산염 및 요산으로 인한 것이다. 양쪽 경우들에서 전류 전이부들은 영에서 보다 대략 180nA의 백그라운드로 하락한다. 베이스라인 백그라운드라 불리는 백그라운드 전류는 시간에 따라 많이 가변하지 않고, 이것은 다수의 저농도 종들의 합의 결과인 것을 가리킨다. 포도당 관련 신호를 추출하기 위하여, 백그라운드는 총 전류 신호로부터 추출된다. 비록 일단 추출되면 백그라운드가 포도당 측정에 대한 상당한 바이어스를 유도하지 않지만, 저혈당 영역의 신호 대 잡음 비율 측정치를 상당히 감소시킨다. 이런 증가된 노이즈는 저혈당 범위에서 포도당 측정치의 잠재적 에러를 증가시킨다. 그러므로, 가능한한 정확하게 백그라운드 전류를 결정하는 것이 중요하다. 몇몇 경우들에서 7분 캐소드 사이클에서  $H_2O_2$ 를 소비하기 위해 충분한 시간이 없고 이런 사이클의 종료시 전류가 여전히 감소한다. 그러므로, 이런 측정은 백그라운드의 가장 우수한 평가를 항상 제공하지 못한다. 다른 한편, 전류는 애노드 사이클들에서 보다 일찍 안정화되고 보다 일관적인 것이 발견되었다. 그러므로, 베이스라인 백그라운드는 통상적으로 선행하는 애노드 사이클의 최종 두개의 전류 판독치들의 평균으로서 결정된다.

백그라운드 감소후, 캐소드 전류 신호는 피부를 통하여 추출된 총 포도당 양에 비례하는 캐소드에 방출된 전기 전하( $\mu C$  정도)를 계산하기 위하여 적분된다. 적분은 이들 변수들이 반응의 범위가 아닌 속도에만 영향을 미치기 때문에, 젤 두께 및 온도 변화를 보상하는 가산 값을 가진다. 각각의 하프 사이클 동안 캐소드 센서에서의 집적 신호는  $(C_A + C_B)/2$ 로서 평균화되고, 그 과정은 시스템의 신호 대 노이즈 비율을 개선시킨다.

마지막으로, 평균된 전하 신호는 환자의 핑거스틱 캘리브레이션 값(모니터링 기간의 시작시 입력됨)을 바탕으로 포도당 측정값으로 전환된다. 캘리브레이션으로부터, 센서에 의해 검출된 전하 신호 및 피 포도당 사이의 관계는 결정된다. 이 관계는 바이오센서 신호 측정치들을 바탕으로 포도당 값들을 결정하기 위하여 사용된다. 추후 경우는 믹스처스 오브 엑스포스(MOE)라 불리는 신호 처리 알고리즘을 사용함으로써 달성된다(Kurnik, R.T., Sensors and Actuators B 60, 1(1999); 미국특허 6,180,416, 6,326,160 및 6,653,091). MOE 알고리즘은 적분된 전하 신호, 캘리브레이션 포도당 값, 캘리브레이션 전하 신호, 및 캘리브레이션 이후 시간(즉, 경과 시간)을 통합한다. 4개의 입력들 및 한 세트의 30 최적화 파라미터들에 따른 3개의 독립적인 선형 모델들(소위 엑스포스라 함)로부터 얻어진 예측들의 웨이팅 평균으로서 판독한 각각의 글루코오스를 계산한다. 이 데이터 전환을 수행하기 위한 방정식들은 개발, 최적화 및 글루코와치 바이오그래퍼 및 당뇨병 환자들상 임상 실험들로부터 판독된 기준 BG 판독값으로 구성된 큰 데이터 세트상에서 유효화되었다. 이 데이터 전환 알고리즘은 글루코와치 바이오그래퍼에서 전용 마이크로프로세서로 프로그램된다.

글루코와치 G2 바이오그래퍼는 워밍업 시간(3 내지 2 시간들로부터)을 감소시키고, 시간당 판독 수를 증가시키고(6 대 3), 오토센서 기간을 연장시키고(12 내지 13 시간 동안 사용), 예측한 낮은 변경 알고리즘들을 제공한다. 글루코와치 G2 바이오그래퍼에 의해 제공된 판독 수의 증가는 센서들 A 및 B로부터의 글루코 관련 신호들을 바탕으로 일련의 이동 평균 값들을 제공하는 변형된 데이터 처리 알고리즘의 결과이다. 글루코와치 G2 바이오그래퍼는 제 1 세대 글루코와치 바이오그래퍼와 동일한 오토센서를 사용한다.

글루코와치 바이오그래퍼들에 의해 제공된 포도당 판독치들은 약 15-20 분 까지 실제 피 포도당을 지연시킨다. 이런 지연은 글루코와치 바이오그래퍼들에 의해 수행된 포도당 신호들의 시간 평균뿐 아니라, 간극 혈액에서 포도당의 농도(글루코와치 바이오그래퍼들에 의해 측정됨)로부터 발생하는 본래의 측정 지연 및 피에서 즉각의 포도당 농도(통상적으로 손가락 찌름을 통하여 측정됨) 사이의 생리적인 차이들로부터 유도된다. 측정 지연은 13.5 분이다. 판독한 글루코와치 바이오그래퍼 포도당은 두개의 선행하는 3분 추출 기간들(제 1 7분 감지 기간만큼 분리됨) 동안 간극 흐름시 평균 포도당 농도에 대응하고 제 2 7분 감지 기간후 사용자에게 제공되어, 13.5 분 측정 지연을 유발한다. 부가적인 생리적 지연은 약 5분으로서 평가된다.

글루코와치 바이오그래퍼들은 각각의 포도당 값을 계산하기 전에 일련의 데이터 보전 검사(미국특허 6,233,471 및 6,595,919 참조)를 수행한다. 스크린이라 불리는 검사들은 특정 포도당 값들이 특정 환경, 생리적, 또는 기술적 조건들을 바탕으로 사용자에게 보고되는 것을 선택적으로 방지한다. 스크린들은 착용 동안 얻어진 4개의 측정치; 전류(전기화학적 신호), 전기 영동 전압, 온도 및 피부 표면 도전성을 바탕으로 한다. 제거된 포인트들은 스킵들이라 불린다. 예를들어, 땀이 증가된 표면 도전성에 의해 검출되면, 포도당 판독은 땀이 전기 영동 기간 동안 피부로부터 추출된 포도당과 간섭할 수 있는 포도당을 포함할 수 있기 때문에 스킵된다. 다른 스킵들은 신호에서 검출된 노이즈를 바탕으로 한다.

## 2.0.0 본 발명을 수행하는 모드

본 발명을 상세히 기술하기 전에, 본 발명이 물론 가변할 수 있기 때문에 특정 샘플링 방법들, 감지 시스템들, 또는 처리 파라미터들로 제한되지 않는다는 것이 이해된다. 또한 여기에 사용된 전문 용어가 본 발명의 특정 실시예들만을 기술하기 위한 것이고, 제한하는 것으로 의도되지 않는 것이 이해된다.

비록 여기에 기술된 것과 유사하거나 등가의 다수의 방법들 및 재료들이 본 발명의 실시예에 사용될 수 있지만, 바람직한 재료들 및 방법들은 여기에 기술된다.

### 2.1.0 본 발명의 일반적인 개관

본 발명은 생리적 분석 대상물의 모니터링 및 상기 분석 대상물들의 양 또는 농도를 검출하는 마이크로프로세서들, 장치들 및 방법들에 관한 것이다. 일측면에서, 본 발명은 선택적으로 데이터 스크린들의 개선된 선택성에 관한 것이다. 다른 측면에서, 본 발명은 분석 대상물 측정에 영향을 미치는 변동들(예를들어, 땀 및/또는 온도)를 보상하는 것에 관한 것이다. 본 발명은 분석대상물 양 또는 농도에 관련된 신호들(예를들어, 전류측정 또는 전하 신호들)의 변화들과 보다 밀접하게 상관하는 땀 및/또는 온도 검출을 제공한다. 본 발명은 보다 정확한 땀 및/또는 온도 임계치들의 평가 및 땀과 빠르게 변화하는 온도의 효과들을 보상하는 것과 같은 새로운 보상 방법을 제공한다. 환자가 땀을 흘릴때, 또는 온도가 빠르게 가변할때, 본 발명은 (i) 환자에 의해 경험된 스킵되거나 사용할 수 없는 판독치들의 수를 감소시키고, 및/또는 (ii) 스킵들의 감도 및/또는 한정성을 개선하고; 게다가, 본 발명은 분석 대상물 양 또는 농도의 기록된 판독 정확성을 개선하기 위한 방법을 제공한다. 다른 측면에서, 본 발명은 하나 이상의 능동 수집 저장소들/감지 장치들과 관련하여 제공된 하나 이상의 수동 수집 저장소들/감지 장치들에 관한 것이고, 여기서 하나 이상의 수동 수집 저장소들/감지 장치들은 땀 관련 분석 대상물 및/또는 온도 변화들에 관한 정보를 제공하기 위하여 사용된다(예를들어, 모니터되는 환자에게서). 일실시예에서, 본 발명은 하나 이상의 수동 수집 저장소/전극 어셈블리들뿐 아니라, 하나 이상의 능동 수집 저장소/전극 어셈블리들을 포함하는 수집 저장소 어셈블리들, 수집 저장소/전극 어셈블리들 및 온도센서 어셈블리들을 제공한다. 상기 어셈블리들은 통상적으로 생리적 시스템에서 제공된 하나 이상의 타겟 분석 대상물의 농도 또는 양의 빈번한 측정을 제공하기 위하여 사용된 분석 대상물 모니터링 장치들의 구성요소들을 소비할 수 있다.

본 발명은 제한되지 않지만, 전기 영동(리버스 전기 영동 및 전기침투 포함), 초음파 치료, 마이크로투석, 흡입, 전기 충격, 열적 충격, 마이크로충격의 사용(예를들어, 레이저 또는 열적 절제에 의한), 마이크로바늘들의 사용, 마이크로파인 랜스들의 사용, 마이크로파인 캐놀라들, 피부 침투성, 화학 침투 개선제들, 레이저 장치들의 사용 및 그것의 결합을 포함하는 피부를 통한 분석 대상물 흐름을 증가 또는 향상시키는 방법들에 의존하는 샘플링 방법들을 사용하는 다양한 분석 대상물 모니터링 장치들에 사용한다. 이들 샘플링 방법들은 종래에 잘 공지되었고, 예를들어 전기 영동(PCT 국제 공개 번호 WO 97/24059, WO96/00110, 및 WO 97/10499; 유럽특허출원 EP 0942 278; 미국특허번호 5,771,890, 5,989,409, 5,735,273, 5,827,183, 5,954,685, 6,023,629, 6,298,254, 6,687,522, 5,362,307, 5,278,543, 5,730,714, 6,542,765 및 6,714,815), 초음파 치료(Chuang H, 등에 의한 Diabetes Technology and Therapeutics, 6(1):21-30, 2004; 미국특허번호 6,620,123, 6,491,657, 6,234,990, 5,636,632 및 6,190,315; PCT 국제 공개 WO 91/12772; 및 Merion, G, 등에 의한 J Pharm Sci. 2003 Jun; 92(6):1125-37), 흡입(미국특허번호 5,161,532), 전기충격(미국특허번호 6,512,950 및 6,022,316), 열적 충격(미국특허번호 5,885,211), 마이크로충격용(미국특허 6,730,028, 6,508,758 및 6,142,939), 마이크로바늘(미국특허번호 6,743,211), 마이크로파인 랜스들용(미국특허번호 6,712,776), 피부 침투성(Ying Sun 등에 의한, Transdermal and Topical Drug Delivery Systems, Interpharm Press, Inc., 1997, 327-355), 화학적 침투 개선제들(미국특허번호 6,673,363), 및 레이저 장치용(Gebhard S, 등에 의한 Diabetes Technology and Therapeutics, 5(2), 159-166, 2003; Jacques 등(1978) J. Invest. Dermatology 88:88-93; PCT 국제공개번호 WO 99/44507, WO 99/44638, 및 WO 99/40848)에 공지된다.

이들 방법들은 발汗을 통하여 수집된 분석 대상물 대 샘플링 방법에 의해 수집된 분석 대상물에 의해 영향을 받을 수 있다. 일측면에서, 본 발명은 데이터 스트림, 예를들어 분석 대상물 값들(예를들어, 포도당 관련 값들), 피부 도전성, 원 분석 대상물 관련 신호들(예를들어 전기화학적 바이오센서로부터의 신호), 및/또는 개선된 정확도를 가진 분석 대상물 측정 값들을 제공하기 위하여 분석 대상물 모니터링 장치(예를들어, 글루코와치 바이오그래피 시스템)에 의해 생성된 온도 판독치들로부터 얻어진 정보를 사용한다. 여기에 기술된 상기 방법들 및 장치들은 신호 측정 값들에 적용될 수 있다.

게다가, 발汗은 RF 임피던스를 통하여 피부 아래의 포도당을 측정하는 분석 대상물 모니터링 장치에 의해 제공된 측정치들에 대한 간섭을 제공할 수 있다. 피부를 통하여, 비침략적이고, 분광학적 방법들은 땀을 가진 피부 표면상 추가 포도당에 의해 영향을 받을 수 있다. 이들 방법들은 온도 변동들의 결과로서 분석 대상물 측정들의 변화들에 영향을 받고; 본 발명의 방법들 및 장치들은 이들 기술과 관련하여 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명의 일실시예에서, 하나 이상의 수동 수집 저장소들/감지 장치들은 분광학적 감지 장치와 관련하여 제공된다.

본 발명은 환자의 분석 대상물(예를들어, 포도당) 양 또는 농도의 빈번한 판독을 제공할 수 있는 예시적인 분석 대상물 모니터링 시스템으로서 글루코와치 바이오그래피 시스템들을 참조하여 여기에 기술된다. 글루코와치 바이오그래피 시스템은 상기되었다.

그러나, 본 발명의 마이크로프로세서들 및 방법들뿐 아니라, 여기에 기술된 하나 이상의 수동 수집 저장소들/감지 장치들은 본 발명을 실행하기 위한 다수의 분석 모니터링 장치들에 사용될 수 있다. 통상적으로, 분석 대상물 모니터링 장치는 타켓 시스템에 분석 대상물(예를들어, 포도당) 레벨을 모니터링하기 위하여 사용된다. 상기 분석 대상물 모니터링 장치는 통상적으로 샘플링 방법용으로 제공된 샘플들에서 분석 대상물 양 또는 농도(또는 분석 대상물 양 또는 농도와 연관된 신호)를 검출하는 감지 장치, 및 감지 장치의 동작을 제어하고, 다양한 분석들, 알고리즘, 및/또는 본 발명의 방법들을 포함하는 방법들의 실행을 제어하기 위하여 프로그램된 하나 이상의 마이크로프로세서들을 포함한다. 다른 실시예에서, 분석 대상물 모니터링 장치는 분석 대상물을 포함하는 하나 이상의 샘플들을 포함하는 샘플링 장치, 샘플들에서 분석대상물의 양 또는 농도(또는 분석대상물 양 또는 농도와 연관된 신호)를 검출하는 감지 장치, 및 샘플링 및/또는 감지 장치들의 동작을 제어하기 위하여 프로그램된 하나 이상의 마이크로프로세서들을 포함한다.

## 2.2.0 땀과 온도 변화의 효과들 보상 및 땀과 온도 스크린들의 선택성을 개선

일 측면에서, 본 발명은 땀에 관련된 데이터 스크린들의 선택성 및 이전 방법들과 장치들에 비해 온도 변화를 개선하기 위한 보다 정밀한 방법들 및 장치들을 제공한다. 표준 땀 프로브 및 땀과 온도 전이 보상을 위한 서미스터 방법의 하나의 주된 단점은 상기 표준 방법들 동역학의 신호 레벨이 표준 땀 프로브 예를들어, 피부 도전성 측정에서 땀 축적 및 기화화 함께 포함된 다른 약제들 및 서미스터에서 열적 도전성의 다른 시간 상수로 인해 능동 시스템들과 다르다는 것이다. 땀 및 온도 검출의 이들 방법들은 신호의 변화들과 느슨하게 상관한다. 그러므로, 보다 정확한 임계치들은 포도당 관독 결과들이 설정되거나 정확도가 낮아진다. 본 발명은 신호의 변화와 함께 보다 밀접하게 상관하는 온도 및 땀 검출을 위한 방법들 및 장치들을 실현한다. 이것은 땀 및 빠르게 변화하는 온도의 효과들에 대한 보상을 포함하는 보다 정확한 임계치들의 설정 및 새로운 스크린 및/또는 보상 방법들의 적용을 인에이블한다. 환자가 땀을 흘리거나, 온도가 빠르게 변화할때, 본 발명은 환자에 의해 경험된 스킵된 관독 수를 감소시키고 리포트된 분석 대상물 측정 값들에 대한 정확도를 개선하기 위하여 사용될 수 있다.

### 2.2.1 땀의 분석 대상물과 연관된 보상 방법

땀은 관심있는 다수의 분석 대상물들, 예를들어 포도당을 포함하는 것으로 알려진다. 발한은 피부를 통한 분석 대상물 모니터링 장치들의 기능 및/또는 피부를 통한 분석 대상물 모니터링 장치들을 사용하여 얻어진 분석 대상물 관련 측정 값들의 정확성에 영향을 미칠수 있다. 예를들어, 발한 동안(예시적인 분석 대상물 모니터링 장치로서 글루코와치 바이오그래퍼를 사용함), 추가 포도당, 즉 분석 대상물 모니터링 시스템에 의해 실제로 추출되지 않은 포도당은 아래에 있는 피부로부터의 하이드로젤 패드들에 의해 수집되고 발한 기간들 동안 얻어진 포도당 측정치들에 중대한 에러를 발생시키기에 충분하다. 글루코와치 바이오그래퍼들의 캘리브레이션을 중단시키기는것으로 도시된 생리적인 유일한 조건은 발한이다. 글루코와치 바이오그래퍼 G2에서, 발한의 존재는 장치 아래에 배치된 피부 도전성 프로브에 의해 검출된다. 발한이 특정 임계치에 도달할때, 글루코와치 바이오그래퍼는 발한과 관련된 포도당 관독치를 스킵한다. 즉 관독은 사용자에게 디스플레이되지 않는다. 임계치(즉, 발한 정도)는 다른 피부 도전성 관독치를 가진 글루코와치 바이오그래퍼 관독치들과 연관된 평균 에러를 조사함으로써 발달된 임상 실험들 동안 결정되었다. 임계치는 허용할 수 없이 높은 평균 에러를 가진 포인트들을 배제하는 레벨로 설정된다.

글루코와치 G2 바이오그래퍼 관독치가 사용자에게 제공되기 전에, 바이오센서 신호들 및 글루코와치 G2 바이오그래퍼 동작의 다수의 파라미터들은 데이터 보전을 보장하기 위하여 미리 결정된 기준에 대해 검사된다(미국특허 6,233,471 및 6,595,919 참조). 이들 파라미터들은 낮은 온도 또는 빠르게 변화하는 온도, 과도한 발한의 존재, 원 신호에서 과도한 노이즈, 또는 센서 접속 오류들을 포함한다. 만약 이들 파라미터들중 임의의 것이 검출되면, 포도당 관독치는 포도당 측정 정확성을 보장하기 위하여 스킵된다. 만약 데이터가 이들 검사들을 패스시키면, 바이오센서 신호들뿐 아니라 시작후 두개간 동안 얻어진 핑거스틱 피 포도당 측정치로부터 결정된 캘리브레이션 팩터는 포도당 관독치를 계산하기 위하여 알고리즘에 입력된다. 추후 관독치들은 13 시간까지 동안 매 10분 사용자에게 제공된다.

상기된 바와같이, 글루코와치 G2 바이오그래퍼가 관독치들을 스킵하도록 하는 조건들중 하나는 발한이다. 사용자가 현재 스킵되는 포도당 관독치를 볼 수 있는 것은 바람직하다. 발한 동안 포도당을 검출하기 위한 능력이 당뇨병에 특히 유용한 다수의 경우들이 있다. 첫째 및 가장 중요하게, 발한은 항상 저혈당증의 증상이다. 비록 잠재적인 포도당 관독치가 발한으로 인해 스킵되는 것이 사용자에게 경고하고, 감소 포도당 레벨들의 증거에 대한 이전 바이오그래퍼 관독치들을 사용자가 검토하더라도, 이 시간 동안 실제 포도당 관독치를 얻는 것은 사용자에게 장치의 유용성을 증가시키고, 저혈당증 경고 특징의 감도를 증가시킨다. 둘째, 운동 동안 포도당 레벨들을 모니터링하는 것은 운동 유도 저혈당증을 방지하기 위하여 당뇨병자들을 위하여 중요하다. 부가적으로, 뜨거운 곳에 사는 사람, 습하고, 또는 과체중이고, 심하게 발한하는 사람들에 의한 바이오그래퍼의 사용은 포도당 측정치들상 발한 효과에 의하여 감춰진다.

비록 이 논의가 글루코와치 바이오그래퍼 분석 대상물 모니터링 장치들을 참조하지만, 발한 효과는 글루코와치 바이오그래퍼에 사용된 리버스 전기영동 추출 방법으로 제한되지 않는다. 다른 피부를 통한 추출 방법들(제한되지 않지만, 초음파 치료, 초음파 유도 피부 침투성(Kost, J., 등에 의한 Nat. Med, 6:347-350, 2000), 마이크로바늘들(Smart, W.H. 등에 의한 Diab. Tech. Ther. 2(4):549-559, 2000), 레이저 충격(Gebhart, S., 등에 의한 Diab. Tech, Ther. 5:159-168, 2003) 포함)은 특정 추출 방법에 의해 유도된 포도당 보다 발한에 의해 유도된 포도당 존재에 의해 영향을 받는다. 피부를 통한 포도당 모니터링을 위하여 사용된 이들 기술들은 글루코와치 바이오그래퍼에 사용된 것과 유사한 방식으로 캘리브레이션 요구하고; 이 캘리브레이션은 땀을 통하여 전달된 외부 포도당에 의해 영향을 받을 것이다. 캘리브레이션 방법들은 단일 또는 다중 포인트 캘리브레이션들일 수 있다. 캘리브레이션 방법들은 미리 결정된 캘리브레이션 값들을 고려할 수 있다. 발한은 RF 임피던스를 사용하는 "비침략적" 포도당 모니터에 영향을 줄 수 있다(발한 상황에서, Caduff, A., 등에 의한 American Diabetes Association 62번째 Scientific Sessions, San Francisco, June 14-18, 2002, Diabetes 51:(Supp.2), A119, 2002). 근적외선 방법들 같은 분광학적 방법들이 피부 표면상 땀의 외부 포도당 존재에 의해 영향을 받는다는 것은 가능하다. 특히 상기 근적외선 시스템들은 연속적인 모니터링을 위하여 개발되었다. 따라서, 땀 유도 에러들의 보상을 위하여 여기에 기술된 방법들 및 장치들은 많은 피부를 통한 그리고 비침략적인 포도당 모니터링 방법들로 일반화된다.

글루코와치 G2 바이오그래퍼에서, 대략 2-3%의 모든 관독치들은 발한으로 인해 스킵 된다. 그러나, 이들 수집된 관독치들은 임의적으로 분산되지 않고 클러스터들에서 발생하는 경향이 있고, 즉 몇몇 관독치들은 발한 기간 동안 순차적으로 스킵된다.

글루코와치 바이오그래퍼들의 피부 도전성 검출기로부터의 관독치는 발한의 존재뿐 아니라 발한 정도를 가리킨다. 피부 도전성 관독치 범위는 0 내지  $10\mu S$ 이다. 글루코와치 바이오그래퍼 및 글루코와치 바이오그래퍼 G2에서  $1.0\mu S$  이상의 관독치는 현재 스킵된 관독치들을 유발한다. 이런 임계치의 최적화동안 얻어진 데이터는 클레이크 에러 그리드(Clarke Error Grid)의 바람직하지 않은 C, D 및 E 영역들에 속하는 포도당 측정치들의 수가 사용자에게 제공되었던 관독치들보다 스킵되었던 관독치들에 비해 두배인 것을 나타낸다.

도 14는 글루코와치 바이오그래퍼가 땀의 가변양을 검출할때 계산된 글루코와치 바이오그래퍼 포도당 관독치들의 평균 절대상대 에러(MARE)를 나타내는 데이터를 제공한다. MARE는 다른 피부 도전성 값들에서 핑거스틱 방법을 통하여 측정된 피 포도당 측정치들에 관련하여 계산된다. 이들 결과로부터 발한(보다 높은 스킨 도전성) 동안 포도당 측정 에러가 빈발한(보다 낮은 피부 도전성) 기간들 동안 얻어진 측정치들에 비해 증가하는 것이 도시된다. 스킵되지 않은(0-1 피부 도전성 관독치) 포인트들에 대한 MARE는 24.4%이고; 상기 모든 땀 관독치에 대한 MARE는 보다 높은 에러들을 가진다; 비록 선형 성향이 도시되지 않더라도. 이런 간단한 분석은 피부 도전성만을 고려한다.

일측면에서, 본 발명은 단순히 관독치들을 스킵하는 것보다, 발한 동안 포도당 관독치들을 보상하는 방법에 관한 것이다. 관독치들을 단순히 스킵하는 것보다 발한의 기간들 동안 글루코와치 바이오그래퍼 관독치들을 보상하는 것은 글루코와치 바이오그래퍼를 사용하는 당뇨병을 가진 사람들에서 개선된 유용성을 제공하고, 혈당증 레벨들을 보다 잘 측정하게 한다.

제 1 방법에서, 스킨 도전성 검출기로부터의 관독치뿐 아니라, 바이오센서 신호들의 특성들은 발한의 기간들을 검출하고 전기 영동에 의해 추출된 포도당보다, 발한을 통하여 샘플된 포도당에 대한 포도당 바이오센서 신호를 보상하기 위하여 사용된다. 이 방법은 펌웨어 및 소프트웨어 변화를 통하여 글루코와치 바이오그래퍼에 통합될 수 있다(예를들어, 글루코와치 바이오그래퍼의 하나 이상의 마이크로프로세서들은 글루코와치 바이오그래퍼를 제어하고 상기 방법과 관련된 알고리즘들을 실행하기 위하여 프로그램된다).

본 발명의 일측면에서, 분석 레벨은 다양한 분석 대상물 모니터링 장치들에 사용될 수 있는 땀 보상 알고리즘에 대한 입력으로서 사용될 수 있다. 다른 측정된 파라미터들은 보상 알고리즘에 추가될 수 있다. 일실시예에서, 땀을 흘리는 기간들 동안 바이오센서 관독치는 분석 대상물 모니터링 장치에 의해 수집된 다수의 파라미터들을 사용하여 수집된다(예를들어, 피부 도전성, 온도, 바이오센서 정수, 바이오센서 베이스라인 백그라운드 및 애노드 바이오센서 정수 및 백그라운드). 이상적으로, 하나 또는 몇몇의 이들 관독치들은 땀에 의하여 바이오센서에 전달된 추가 분석 대상물 양에 직접 관련된다. 예를들어, 피부 도전성 측정치인 땀 프로브 관독치는 추출된 샘플로부터 분석 측정 값을 보상하기 위하여 보상 팩터로서 사용될 수 있다. 피부 도전성 관독 및 발한 정도 사이에 직접적인 관계가 있을때, 추출된 샘플과 연관된 바이오센서에 전달된 분석 대상물 양은 발한 정도에 비례할 수 있다. 따라서, 비례 상수는 피부 도전성 관독치 및 발한의 분석 대상물에 의해 유발된 에러 양 사이에서 형성된다. 에러 정도는 땀이 환자의 보다 높은 분석 대상물 레벨들에서 보다 높은 분석 대상물 농도를 가질때, 그 시간에 모니터링된 환자의 분석 대상물 양 또는 농도에 비례한다. 비례 상수들외에, 다른 선형 또는 비선형 함수들은 발한시 분석 대상물에 의해 유발된 에러 양에 피부 도전성을 관련시키는데 사용될 수 있다. 보상을 위하여 사용된

정확한 기능은 본 개시물의 기술 다음에 경험적으로 결정된 다수의 형태들을 가질 수 있다. 상기 방법은 바이오센서 신호(원 또는 보전된)가 보상되는 것을 가정하지만; 다른 가능성은 디스플레이전에 최종 분석 대상물 측정값을 보상하는 것이다.

본 발명의 이런 측면은 글루코와치 G2 바이오그래퍼 및 분석 대상물(이 경우, 포도당)의 전기 화학적 분석 대상물 검출로 이하에 예시화된다. 글루코와치 G2 바이오그래퍼에 의해 수집된 다수의 파라미터들이 땀의 존재에 의해 영향을 받는다는 것은 이미 알려졌다(예를들어, 피부 도전성, 온도, 바이오센서 정수, 바이오센서 베이스라인 백그라운드 및 애노드 바이오센서 정수 및 백그라운드). 이상적으로, 하나 또는 몇몇의 이들 판독치들은 땀에 의해 바이오센서 하이드로젤에 전달된 추가 포도당 양에 직접 비례한다. 피부 도전성 측정치인 땀 프로브 판독치는 캐소드 포도당 바이오센서 판독치를 보상하기 위하여 보상 팩터로서 사용될 수 있다. 피부 도전성 판독치 및 발한 정도 사이에 직접적인 관계가 있을때, 그 다음 바이오센서 하이드로젤에 전달된 포도당 양은 발한 정도에 비례할 수 있다. 따라서, 비례 상수는 발한시 포도당에 의해 유발된 여러 양 및 피부 도전성 판독치 사이에서 형성된다. 여러 정도는 땀이 예를들어 다음 보상 방정식을 유발하는 보다 높은 피 글루코오스 레벨들에서의 보다 높은 포도당 농도를 가지는 시간에서 피 포도당에 비례한다.

$$\text{바이오센서(보상됨)} = \text{바이오센서(측정됨)} * SC * K * BG.$$

여기서 바이오센서(측정)은 보상될 필요가 있는 바이오센서 측정치이고, SC는 피부 도전성 판독치이고, K는 비례 상수이고, BG는 피 포도당(땀에 의해 영향을 받지 않은 최종 글루코와치 바이오그래퍼 판독치에 의해 근사화됨)이다.

다른 실시예에서, 선형성은 가정되고:

$$\text{바이오센서(보상)} = f(\text{바이오센서(측정됨)}, SC, BG).$$

보상에 사용된 정확한 함수는 본 개시물의 지침들 다음에 경험적으로 결정된 다수의 형태들을 가질 수 있다. 상기 방법은 바이오센서 신호(원 또는 보전된)가 보상되지만; 다른 가능성이 디스플레이전에 최종 포도당 판독치를 보상하기 위한 것임을 가정한다. 다른 실시예에서 땀 프로브 판독치는 MOE 또는 다른 최적화된 알고리즘에 입력 파라미터로서 포함될 수 있다. 이렇게 하기 위하여, 알고리즘은 땀을 흘리는 동안 발생하는 판독치들을 포함하는 데이터 세트를 사용하여 최적화된 다.

글루코와치 G2 바이오그래퍼 포도당 측정치는 포도당이 이런 하이드로젤 패드에 주로 수집되기 때문에 전기 영동 캐소드에 있는 바이오센서로부터 얻어진다. 전기 영동 애노드에서의 다른 패드는 일반적으로 아스코르브산염 및 요산 같은 애노드 간섭 종들을 주로 수집한다. 이런 애노드 패드에서 바이오센서는 바이오감지 기간 동안 능동화되지만, 이 전극으로부터의 신호는 포도당 측정에 사용되지 않는다. 땀을 흘리지 않는 동안, 애노드 바이오센서 신호는 애노드 간섭 종들(예를들어 아스코르브산염 및 요산)으로부터의 성분을 주로 포함하고 작은양의 포도당만을 포함한다. 애노드 신호는 사이클에서 크게 변화하지 않는다. 땀을 흘리는 기간들 동안, 포도당은 땀에 의한 전기 영동 애노드 하이드로젤에 전달되고, 이것은 이 포도당으로부터의 신호를 유발하고, 전기 영동 캐소드에서도 마찬가지이다. 애노드 바이오센서 신호의 파라미터들은 포도당 바이오센서 신호로부터 땀을 통하여 전달된 포도당으로부터의 신호를 감산하기 위하여 사용될 수 있다. 예를들어, 만약 땀을 흘리기 전에 애노드 사이클로부터의 신호가 땀을 흘리는 동안 애노드 사이클로부터의 신호로부터 감산되면, 그 차이는 땀을 통하여 전달되는 포도당으로부터의 신호이다. 이 차이는 부가적인 포도당에 대한 신호를 "보상"하기 위하여 캐소드 바이오센서 신호로부터 감산될 수 있다. 두개의 센서들로부터의 상대적 평균 신호들을 고려하는 비례 상수(외삽 및 보간에 사용된 A/B 및 B/A 비율과 유사함, PCT 국제공개번호 WO/03/000127 참조)는 감산 처리 동안 다른 바이오센서 감도들, 피부 위치들을 고려하도록 이 경우 사용될 수 있다. 감산은 지점 단위, 또는 정수 단위로서 수행된다. 보상된 바이오센서 신호는 일반적으로 MOE 알고리즘용 입력 파라미터일 수 있다.

### 2.2.2 온도 관련 보상 방법들 및 장치들

다른 측면에서, 본 발명은 분석 모니터링 장치를 사용하여 모니터링되는 환자의 온도 변동들에 관한 정보를 얻기 위하여 사용된 기준 수집 저장소에 관한 것이다. 기준 수집 저장소는 능동 수집 저장소들(예를들어, 기준 수집 저장소는 능동 수집 저장소들로부터 전기적으로 절연됨)로부터 절연되고 수집 저장소 및 모니터링되는 환자의 피부 표면 사이에 직접적인 접촉은 없다. 본 발명의 몇몇 실시예들에서, 기준 수집 저장소는 패스브수집 저장소/감지 장치 어셈블리에 대응하고, 마스크 층은 저장소가 접촉하여 동작하는 피부 표면들로부터의 수집 저장소에 분석 대상물의 이동을 방지한다. 본 발명의 몇몇 실시예들에서, 서미스터는 기준 수집 저장소/감지 장치와 접촉하여 동작할 수 있다. 선택적으로, 서미스터는 기준 수집 저장소와 접촉하여 동작하는 감지 장치에 근접할 수 있거나, 감지 장치와 열적 등가이고, 예를들어 서미스터는 하이드로젤과 접촉하는 감지 전극을 포함하는 전극 어셈블리와 근접하여 있을 수 있다.

일 실시예에서, 본 발명은 피부 온도 변화들/변동들 및 과도 백그라운드 신호들에 관한 정보를 얻기 위하여 기준 수집 저장소/감지 장치, 회로 및 소프트웨어를 포함한다. 감지 장치가 하나 이상의 감지 전극들을 포함하는 실시예들에서, 기준 수집 저장소는 감지 전극들과 연관된 능동 수집 저장소들로부터 전기적으로 절연된다. 통상적으로 기준 수집 저장소 및 피부 사이의 직접적인 접촉이 있다. 피부로부터의 절연은 통상적으로 마스크 층 아래에 기준 수집 저장소를 배치함으로써 이루어진다. 수집 저장소는 능동 수집 저장소들과 동일한 방식으로 분석 대상물 모니터링 장치의 감지 장치에 의해 질문을 받는다(예를들어, 3개의 전극 전기화학 셀은 동일한 카운터 및 작동 전극 재료들을 사용하지만; 다른 기하학적 구조들은 만약 기준 수집 저장소가 예를들어 능동 수집 저장소들보다 작으면 사용될 수 있음).

도시를 위하여, 예시적인 분석 모니터링 장치로서 글루코와치 G2 바이오그래퍼를 참조하여 설명이 이루어진다. 온도 보상은 글루코와치 G2 바이오그래퍼에서 미리 수행되지만; 장치내의 서미스터로 행해진다. 서미스터는 피부 표면으로부터 몇 밀리미터내에 있다. 서미스터의 위치는 온도 다이내믹에 영향을 미치고, 따라서 서미스터에서 얻어진 판독치는 피부 표면에서 무엇이 발생하는가를 항상 정확하게 반영할 수 없다. 대조하여, 본 발명의 기준 수집 저장소는 예를들어 얇은 마스크 재료에 의해 피부 표면으로부터 분리된다.

기준 수집 저장소/감지 장치에 의해 모아진 정보를 사용하여, 블랭크 과도 신호(즉, 분석 대상물의 부재시 얻어진 신호)는 예를들어 접촉된 신호의 베이스라인 감산을 위하여 사용된다. 이런 블랭크 과도 신호는 기준 수집 저장소와 접촉하는 감지 장치의 특성(예를들어, 기준 수집 저장소와 접촉하는 전극 구성요소들, 전극/젤 캐패시턴스, 및 다른 전기화학적 현상)들의 함수이다. 블랭크 과도 신호에 대한 올바른 보상은 분석 대상물 모니터링 장치들, 예를들어 글루코와치 바이오그래퍼들의 성능을 개선하기 위하여 사용될 수 있다.

도 19는 본 발명의 기준 수집 저장소(도면에서 "기준 젤")의 실시예를 제공한다. 도면에서, 기준 젤은 마스크 층이 간섭하기 때문에 피부 표면과 접촉할 수 없다. 마스크 층은 능동 수집 저장소에 분석 대상물을 통과시키는 개구부들을 형성한다(도면에서 "수집 젤들"). 능동 수집 저장소들은 전기 영동/바이오센서 전극들과 동작 가능하게 접촉하여 배치될 수 있다. 기준 수집 저장소는 적당한 전극들(도면에서 "기준 센서")과 동작 가능하게 접촉될 수 있다.

기준 수집 저장소/감지 장치는 신호(예를들어 도면에서 "기준 회로")의 분석을 위한 신호 및 알고리즘들을 얻기 위하여 적당한 회로와 결합될 수 있다. 신호 또는 분석된 신호는 추가 알고리즘들에 입력으로서 사용될 수 있다.

비록 본 발명이 글루코와치 바이오그래퍼를 참조하여 예시되지만, 본 발명은 본 발명의 지칭 측면에서 당업자에 의해 다른 분석 대상물 모니터링 장치들에 적용될 수 있다.

### 2.2.3 땀 및 온도 스크린과 보상뿐 아니라 가능한 동작 원리를 위한 다른 방법 및 장치들

본 발명은 이전에 사용된 방법들 및 장치들에 비해, 땀 및 가변하는 온도에 관련된 데이터 스크린들의 선택성을 개선하기 위한 방법들 및 장치들에 관한 것이다. 본 발명은 분석 대상물 모니터링 장치들의 구성요소일 수 있는 방법들을 제어하기 위하여 프로그래밍하는 것을 포함하는 마이크로프로세서들을 포함한다. 게다가, 본 발명은 분석 대상물 측정치들에 영향을 미치는 변동들(예를들어, 땀 및/또는 온도)에 대한 보상 방법들에 관한 것이다. 본 발명의 상기 방법들 및 장치들은 제한되지 않지만, 전기 영동(리버스 전기 영동 및 전기 침투 포함), 초음파 치료, 마이크로투석, 흡입, 전기충격, 열적 충격, 마이크로충격용(예를들어, 레이저 또는 열적 제거에 의한), 마이크로바늘용, 마이크로파인 렌스용, 마이크로파인 캐논들, 피부 침투성, 화학 침투 개선제들, 레이저 장치용 및 그것의 결합 같은 피부를 통한 또한 점막을 통한 분석 대상물의 전달을 개선하기 위한 방법들을 사용하는 분석 대상물 모니터링 장치들을 포함하는 다양한 분석 대상물 모니터링 장치들에 사용될 수 있다. 이들 샘플링 방법들은 종래 기술들에 잘 공지되었고, 예를들어 전기 영동(PCT 국제공개번호 WO 97/24059, WO 96/00110 및 WO 97/10499; 유럽특허출원 EP 0 942 278; 미국특허번호 5,771,890, 5,989,409, 5,735,273, 5,827,183, 5,954,685, 6,023,629, 6,298,254, 6,687,522, 5,362,307, 5,279,543, 5,730,714, 6,542,765 및 6,714,815 참조), 초음파 치료(Chuang H 등에 의한 Diabetes Technology and Therapeutics, 6(1):21-30, 2004; 미국특허번호 6,620,123, 6,491,657, 6,234,990, 5,636,632 및 6,190,315; PCT 국제공개번호 WO 91/12772; 및 Merino, G 등에 의해 J Pharm Sci. 2003 Jun; 92(6):1125-37), 흡입(미국특허번호 5,161,532), 전기 충격(미국특허번호 6,512,950 및 6,022,316), 열적 충격(미국특허 5,885,211), 마이크로충격용(미국특허번호 6,730,028, 6,508,758 및 6,142,939), 마이크로바늘용(미국특허번호 6,743,211), 마이크로파인 렌스들용(미국특허번호 6,712,776), 피부 침투성(Ying Sun 등에 의한 Transdermal and Topical Drug Delivery Systems, Interpharm Press, Inc., 1997, 327-335), 화학 침투 개선제들(미국특허번호 6,673,363), 및 레이저 장치들(Gebhard S, 등에 의한 Diabetes Technology and Therapeutics, 5(2), 159-166, 2003; Jacques 등에 의한 (1978) J. Invest. Dermatology 88:88-93; PCT 국제 공개번호 WO 99/44507, WO 99/44638 및 WO 99/40848)이다.

본 발명의 마이크로프로세서들, 방법들 및 장치들은 표준 땀 프로브 및 땀과 온도 검출의 서미스터 방법들보다 신호의 변화와 보다 밀접하게 상관하는 온도 및 땀 유도 신호들의 검출을 제공한다.

이들 방법들 및 장치들은 통상적으로 피부를 통해/점막을 통해 추출된 샘플에서 분석 대상물의 양 또는 농도를 제공하는 분석 대상물 측정 값들에 연관된 신호들을 제공하는 감지 장치와 연관된 수동 수집 저장소의 사용에 관한 것이다. 수동 수집 저장소/감지 장치는 전해질을 수동적으로 수집하며, 이는 땀을 통해 수집된 전해질의 민감 지시자이다. 이러한 수동 수집 저장소/감지 장치로부터의 신호는 경피성 추출에 의하여 획득된 샘플에서 신호로부터의 땀의 분석물로부터 발생한 신호를 감산하기 위하여 사용될 수 있다. 이러한 방법의 일 장점은 수동 바이오센서(앞서 기술됨)로서 양극 바이오센서 신호를 사용하여 땀으로부터의 분석물을 감산하는 이러한 방법의 일 장점은 수동 수집 저장소/감지 장치가 전형적으로 양극 바이오센서에 대조적으로 비땀 주기들동안 작은 신호를 제공한다는 점이며, 양극 바이오센서의 신호는 양극에서 보통으로 수집된 간섭 종들 화합물들로부터 발생한 성분들을 포함한다.

선택적으로 또는 부가적으로, 수동 수집 저장소/감지 장치는 예컨대 데이터 스크린에 관련된 임계치들을 세팅하기 위하여 사용될 수 있다. 대상이 땀을 흘릴때 또는 온도가 빠르게 변화할때, 본 발명은 대상에 의하여 경험된 스킵된 판독들의 수를 감소시키며 분석물 모니터링 장치의 사용을 통해 획득된 보고된 분석물 측정값들의 정확성을 개선시키기 위하여 사용될 수 있다. 따라서, 이러한 수동 수집 저장소/감지 장치로부터의 신호는 땀 및/또는 온도 변동들에 기초하여 데이터 스크린들의 선택성을 개선하기 위하여 사용될 수 있다.

예컨대 글루코 와치 바이오그래퍼 장치들에서 사용하기 위한 본 발명의 이러한 양상의 일 실시예에서, 수동 수집 저장소/감지 장치는 감지장치(예컨대, 전기화학 신호를 제공하는 감지 전극을 포함함)와 동작가능하게 접촉되도록 배치될 수 있는 하이드로겔(예컨대, 효소 포도당 산화효소)를 포함한다.

비록 동작 방법들에 관한 임의의 특정 이론 또는 가설에 의하여 제한되지 않을지라도, 이하의 논의는 본 발명의 일부 양상들이 용이하게 이해될 수 있도록 제시된다.

본 발명의 지원을 위하여 수행되는 실험들은 수동 수집 저장소/감지장치로부터 획득된 분석물 관련 신호가 능동 전극들로부터 획득된 땀 및/또는 온도 과도현상 유도 신호들의 양호한 예측자인 것을 지시한다. 일 실시예에서, 이는 가능한 분석물 측정값들을 획득하기 위하여 사용되는 능동 시스템들과 유사하게 신호 레벨 반응속도를 가지도록 수동 시스템을 설계함으로써 달성될 수 있다(즉, 수동 시스템 및 능동 시스템은 실질적으로 동일한 물리 특징을 가진다). 예컨대, 능동 검출 시스템이 전기화학적일때, 일부 중요한 설계 변수는 전형적으로 능동 시스템들과 관련하여 수동 시스템에 대하여 유사한 재료들, 유사한 두께 크기들, 유사한 제조방법들, 유사한 전기 여기 및 유사한 전기 감지를 사용하는 것을 포함한다. 이러한 방법은 땀 및 온도 과도현상 보상의 표준 땀 프로브 및 서미스터 방법들의 주요한 단점들을 개선하며, 즉 이러한 표준 방법들의 신호 레벨 반응속도는 서미스터에서 열적 도전의 다른 시간 제약 및 땀 프로브들에서 땀 축적 및 기화와 함께 포함된 다른 물리적 상황으로 인하여 능동 시스템들과 다르다.

본 발명의 일부 속성들은 다수의 파라미터들을 사용하는 전형적인 보상 및/또는 스크린 방법들/알고리즘들을 사용하여 기술될 수 있다. 스크린 방법들/알고리즘들은 전형적으로 이전에 사용된 방법들과 관련하여 개선된 데이터 선택성을 제공한다.

데이터 스크린들에 대한 선택성을 제공하고 분석물 측정치들에 영향을 미치는 변동들(예컨대, 땀 및/또는 온도)을 보상하기 위한 본 발명의 방법들은 다양한 경피성 분석물 모니터링 장치들 및 이로부터 획득된 데이터에 응용가능하다. 본 발명의 마이크로프로세서들, 장치들 및 방법들은 이하의 경피성 또는 점막 흡수형 추출 방법들, 즉 이온삼투 요법(역이온삼투 요법 및 전기삼투법 포함), 초음파 치료, 미세투석요법, 흡입, 전기충격법, 열충격법, 미세충격법의 사용(예컨대 레이저 또는 열적 제거에 의하여), 현미 침들의 사용, 마이크로파인 랜스들의 사용, 마이크로파인 캐놀러들, 피부 투과처리, 화학 투과 증강제들, 레이저 장치들의 사용, 및 이들의 결합을 사용하는(그러나, 이에 제한되지 않음) 것들을 포함하는 다양한 분석물 모니터링 장치들에 응용가능하다. 본 발명의 일부 양상들은 글루코 와치 바이오그래퍼 및 전기화학적 분석물 검출(이 경우에, 포도당은 예시된 분석물이다)과 관련하여 여기에서 예시된다.

본 발명의 설명으로서, 예컨대 글루코 와치 바이오그래퍼들에 의하여 결정되는 측정값들에 영향을 미치는 이하의 파라미터들이 사용된다. 글루코 와치 G2 바이오그래퍼 신호(시간에 따른 적분전류)는 Mixture of Experts(MOE) 알고리즘의 사용을 통해 혈액 포도당의 지시자로서 사용된다(예컨대, 미국특허 제6,180,416,호, 제6,326,160호 및 제6,653,091호 참

조), 일반적으로, 알고리즘은 현재의 바이오감지 주기(Q)에 대한 신호(적분 전류), 교정시간에 측정된 혈액 포도당(BGcal), 교정시간에서의 입력신호(적분 전류)(Qcal) 및 장치의 사용 시작 이후부터 경과시간(ET)의 함수로서 혈액 포도당(BG)를 예측한다. 이러한 관계는 다음과 같은 수식으로 표현된다.

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

이러한 관계는 본 명세서를 참조로할때 당업자에 의하여 다른 분석물들에 적용될 수 있다.

이하의 파라미터들은 이하에 기술된 전형적인 보상/스크린 알고리즘들에서 사용된다.

BG = 예측된 혈액 포도당값;

f(...) = 이하의 파라미터들의 함수이며, 이하의 파라미터는 다음과 같다;

Q = 입력신호(측정된 전류로부터 감산된 기본라인 전류와 함께, 나노-쿨롱(nC)의 단위로 전형적으로 표현된 적분 전류);

BGcal = 교정시간에 측정된 혈액 포도당값;

Qcal = 교정시간에 입력신호;

ET = 장치를 사용하는 시작시간으로부터의 경과된 시간;

Qa = 능동신호(측정된 전류로부터 감산된 기본라인 전류와 함께, 나노-쿨롱의 단위로 전형적으로 표현된 능동 전극들에서 적분된 전류);

Qag = 능동 포도당 신호(피부를 통해 이온삼투요법에 의하여 유도된 포도당 플럭스로 인하여 능동 전극들에서 적분된 전류의 부분);

Qas = 능동 땀 신호(동작 전극들에서 직접 반응하는 임의의 종들 및 땀에서 포도당을 포함하는 땀으로 인하여 발생하는 능동 전극들에서의 적분된 전류의 일부분);

Qat = 능동 온도 과도신호(바이오감지 주기동안 온도 과도상태들로 인하여 발생하는 능동 전극들에서의 적분된 전류의 부분);

Qacal = 교정시 능동전류;

Qabl = 능동 기본라인 신호;

Qpp = 수동 추출 및 바이오센서 배경으로부터의 수동 신호(수집 저장소/전극들 및 포도당의 수동 확산에 고유한 배경전류들 및/또는 수집 저장수/하이드로겔의 수집시 전기화학적 능동 종들로 인하여 발생하는 수동 전극에서 적분된 전류의 부분);

Qp = 수동전류(측정된 전류로부터 감산된 기본라인과 함께 나노-쿨롱들의 단위로 전형적으로 표현된 수동 전극들에서 적분된 전류);

Qps = 수동 땀 신호(동작 전극들에서 직접 반응하는 임의의 종들 및 땀에서 포도당을 포함하는 땀에 의하여 발생하는 수동 전극들에서 적분된 전류의 부분);

Qpt = 수동 온도 과도신호(바이오감지 주기동안 온도 과도상태들로 인하여 발생하는 수동 전극들에서의 적분된 전류의 부분);

Qpcal = 교정시간에서 수동신호;

Qpbl = 수동 기본라인 신호;

$k$  = 비례상수(전형적으로 0 내지 1의 분수값 그러나 0 또는 1을 포함할 수 있다);

$k_1$  = 비례상수 1;

$k_2$  = 비례상수 2;

$Q_{pthresh}$  = 혈액 포도당의 예측이 스킵되는 수동 신호의 낮은 임계값;

$Q_{pthresh1}$  = 혈액 포도당의 예측이 스킵되는 수동 신호의 낮은 임계값;

$Q_{pthresh2}$  = 혈액 포도당의 예측이 스킵되는 수동 신호의 높은 임계값;

$Q_{pcalthresh}$  = 사용자에게 의한 교정이 허용되지 않는 수동신호에 대한 임계값.

두개의 능동 수집 저장수 전극 시스템에서 적분 전류( $Q_a$ )는 능동적으로 추출된 포도당 신호( $Q_{ag}$ ), 능동 전극들( $Q_{as}$ )에서 땀 신호, 및 능동 전극들( $Q_{at}$ )에서 온도 과도신호의 결합으로서 모델링될 수 있다 (글루코 와치 바이오그래퍼들의 경우에, 두개의 물리적 감지 전극들은 포도당을 측정하기 위하여 동시에 사용되지 않고 오히려 교번하여 사용된다. 이들 두개의 감지 전극들로부터 포도당 관련 신호들은 단독으로 또는 여러 결합들로 사용될 수 있다(예컨대, PCT 국제 공보번호 WO 03/000127 참조).

$$Q_a = Q_{ag} + Q_{as} + Q_{at}$$

수동 수집 저장수/감지시스템(예컨대 수동 수집 저장수/감지전극)( $Q_p$ )에서 적분된 전류는 이러한 수동 전극( $Q_{ps}$ )에서 땀 신호 및 수동 전극( $Q_{pt}$ )에서 온도 과도신호의 결합으로서 모델링될 수 있다.

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

본 발명은 제 3 수동 수집 저장수 전극 시스템( $Q_p$ )에서 적분된 전류가 땀( $Q_{as}$ )의 양호한 예측자 및/또는 능동 전극들에서 온도 과도상태 유도 신호( $Q_{at}$ )인 것을 개시한다.

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

하나의 기능 관계는 수동신호( $Q_p$ )가 땀( $Q_{as}$ ), 온도 과도상태( $Q_{at}$ ) 및  $Q_{pp}=0$ 과 매칭되는 경우이다.

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

이러한 단순한 경우에, 혈액 클루코스( $Q$ )를 계산하기 위한 알고리즘에의 신호 입력은 능동 전극 신호( $Q_a$ ) 및 수동 전극 신호( $Q_p$ )간의 차이, 즉 능동 포도당( $Q_{ag}$ )일 수 있다.

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

다른 경우에, 수동 신호는 능동 신호가 무시되어야 할때를 지시하는 지시자 및 스킵된 예측 포도당값으로서 사용될 수 있다. 예컨대,

만일  $Q_p$ 가  $Q_{pthresh}$ 보다 작거나 또는 동일하면,  $Q = Q_a$ ,

만일  $Q_p$ 가  $Q_{pthresh}$ 보다 크면,  $Q =$  스킵 판독.

단순한 이들 관계들은 반드시 수동 전극 신호의 전체 장점을 취하지 않는다. 더 일반적인 경우에, 이들 관계들은 (i) 비례상수를 사용하는데, (ii) 교정시 수동신호를 고려하는데, (iii) 경과 시간을 고려할때, 및/또는 (iv) 능동신호, 교정시 능동신호, 능동신호의 기본라인 및 수동신호의 기본라인의 레벨을 포함할때 유용할 수 있다. 이하의 수식은 알고리즘( $Q$ )에 입력된 신호 대 센서들로부터의 생신호의 특정 속성들의 함수 관계를 지시한다. 예시적으로 기술된 전형적인 함수 관계들은 선형 관계들이다. 선택적으로, 관계들은 대수 붕괴형 함수들을 포함할 수 있다.

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

가능한 보상/스크린 알고리즘들의 예들은 다음과 같은 것을 포함한다(그러나, 이에 제한되지 않음).

- (A)  $Q = Q_a - kQ_p$ ;
- (B)  $Q = Q_a - kQ_p Q_{acal}/Q_{pcal}$ ;
- (C)  $Q = Q_a - k(Q_p - Q_{pcal})$ ;
- (D)  $Q = Q_a + k_1 Q_{abl} - k_2 Q_{pbl}$ ;
- (E)  $Q = f(Q_a, ET) - kQ_p$ , 여기서,  $f(Q_a, ET)$ 는 신호의 지연 현상을 보상한후 능동신호이다.
- (F)  $Q = f(Q_a, ET) - kQ_p Q_{acal}/Q_{pcal}$ , 여기서  $f(Q_a, ET)$ 는 신호 지연현상을 보상한후에 능동 신호레벨이다.
- (G)  $Q = f(Q_a, ET) - k(Q_p - Q_{pcal})$ , 여기서  $f(Q_a, ET)$ 는 신호 지연현상을 보상한후 능동 신호레벨이다.
- (H)  $Q = f(Q_a, ET) + k_1 Q_{abl} - k_2 Q_{pbl}$ , 여기서  $f(Q_a, ET)$ 는 신호 지연현상을 보상한후에 능동 신호레벨이다.
- (I)  $|Q_p - Q_{pcal}|$ 이  $Q_{pthresh}$ 보다 작거나 또는 동일할때  $Q = Q_a$ ;
- (J)  $|Q_p - Q_{pcal}|$ 이  $Q_{pthresh}$ 보다 클때,  $Q =$  스킵;
- (K)  $Q_p/Q_{pcal}$ 이  $Q_{pthresh1}$ 보다 크거나 또는 동일하고  $Q_p/Q_{pcal}$ 이  $Q_{pthresh2}$ 보다 작거나 동일할때  $Q=Q_a$ ;
- (L)  $Q_p/Q_{pcal}$ 이  $Q_{pthresh1}$ 보다 작고  $Q_p/Q_{pcal}$ 가  $Q_{pthresh2}$ 보다 클때 때  $Q =$  스킵 판독이다.

비례상수들은 다음과 같은 사항, 즉 (i) 수동전극에 노출된 피부 영역 대 각각의 능동전극에 노출된 피부영역의 비, (ii) 수동 전극에 대한 전극영역 대 능동전극의 비(이러한 영향은 배경이 전극영역으로 스케일링하는 사실 때문임) 및 (iii) 능동전극에 대한 땀 플럭스 대 수동전극의 비(예컨대, 이온삼투 요법은 이온삼투 요법을 가지지 않는 피부영역과 비교하여 다른 땀 플럭스를 유발함)에 의하여 영향을 받을 수 있다. 비례상수들은 본 발명에 기초하여 경험적으로 결정될 수 있다. 예로서 명백하기 기술되지 않을지라도, 대수 붕괴 비례성이 사용될 수 있다. 예들 B,C,F,G,I 및 J에서, 하나의 가능한 조건은 미리 결정된 임계값 이하가 되도록 교정시간에 수동 시간을 요구하는 것이며, 예컨대  $Q_p$ 가  $Q_{pcalthresh}$ 보다 작거나 또는 동일한 경우에만 교정한다.

수동신호의 사용과 관련한 또 다른 실시예는 혈액 포도당 예측 알고리즘(예컨대, Mixtures of Experts)에 입력으로서 그것을 사용하는 것이며, 예컨대  $BG=f(Q_a, Q_p, BG_{cal}, Q_{acal}, Q_{pcal}, ET)$ 이다.

본 발명의 또 다른 실시예에서, 수동신호는 단지 땀 보상을 위하여 사용될 수 있으며, 온도 변화들의 서미스터 판독은 온도 과도상태 보상을 위하여 사용될 수 있다.

본 발명의 수동 수집 저장소/감지장치 방법의 효율성은 예 1에 기술된 바와같이 테스트된다. 글루코 와치 G2 바이오그래퍼들의 쌍들은 동일한 대상에 적용된다(즉, 각각의 대상에 3개의 쌍이 적용된다). 대상들은 일정한 혈액 포도당 레벨들을 획득하는데 빠르다. 각각의 쌍에서 하나의 글루코 와치 바이오그래퍼는 포도당의 이온도입 추출을 사용하여 기능을 한다. 쌍에서 다른 글루코 와치 바이오그래퍼는 포도당의 이온 삼투 요법 추출이 이루어지는 수동모드에서 동작하도록 특별하게 프로그래밍된다. 이러한 방법은 능동 및 수동 신호들을 비교하는 수단을 제공한다.

실험들의 결과들은 혈액 포도당값들이 땀 및 비땀 이벤트들동안 거의 일정할때 신호가 비교적 크게 변화한다는 것을 제시한다. 특히 글루코 와치 바이오그래퍼들이 서로 근접하지 않는 것을 고려할때 능동 및 수동 땀 및 온도 관련 신호들(즉,  $Q_{as} + Q_{at}$  대  $Q_{ps} + Q_{pt}$ )간의 중요한 상관관계가 존재한다. 도 13은 수동 땀 및 온도 관련 신호의 추정치로서 교정값  $(Q_p - Q_{pcal})$ 으로부터 조절된 수동 신호와 유사한 작도를 도시한다.

땀 이벤트들동안 획득된 많은 바이오센서 판독들이 작은 변화를 가지는 것으로 도시되기 때문에, 땀 프로브들은 바이오센서 측정치들에 영향을 미치는 땀 이벤트들을 검출할때 완전하게 정확하지 않을 수 있다. 여기에 제시된 방법들은 분석물 측정치에 영향을 미치는 땀 이벤트들의 더 정확한 검출을 제공한다.

예 1에서 제시된 땀-포인트 데이터는 온도 및/또는 땀 섭동들로 인하여 발생한 신호를 수동 수집 저장소/감지장치가 측정할 수 있다는 것을 제시한다. 도 12는 땀 조건들 하에서 이온 삼투 요법에서 바이오센서로부터의 적분된 바이오센서 신호 - 비땀 조건들하에서 적분된 바이오센서 신호의 차이(즉,  $Q_{as} + Q_{at}$ 와 동일한  $Q_a - Q_{ag}$ ) 대 땀 조건들하에서 수동 바이오센서로부터 적분된 바이오센서 신호 - 비땀 조건들하에서 적분된 바이오센서 신호의 차이(즉,  $Q_{ps} + Q_{pt}$ 와 동일한  $Q_p - Q_{pp}$ )를 나타내는 그래프를 도시한다. 두개의 다른 센서들에 대한 신호 섭동들간에 양호한 상관관계가 존재한다. 이러한 데이터는 땀-온도 유도 에러들에 대한 이온 삼투 요법을 보상하면 수동(즉, 비-이온삼투 요법) 수집 저장소/감지 전극으로부터 포도당 신호를 사용하는 것이 가능하다는 것을 제시한다.

본 발명의 이러한 양상에 대한 다른 실시예는 피부와 화학적으로 접촉하지 않고 오히려 피부(예컨대, 피부는 수집 저장소를 커버하는 마스크층과 접촉하며, 즉 마스크는 수집 저장소를 노출시키기 위하여 개방부를 한정하지 않는다)와 물리적으로 접촉되는 바이오센서(예컨대, 수집 저장소/감지 전극)를 포함한다. 이러한 바이오센서는 분석물(예컨대, 포도당)를 검출하지 않으나, 바이오감지 사이클동안 온도 변동들을 보상하기 위하여 능동 바이오센서에서 분석물 신호로부터 감소되는 기준에 대한 소스로서 사용할 수 있다.

예 1에서 제시된 결과들은 땀 이벤트들과 연관된 데이터의 선택적 스크린 뿐만아니라 땀 이벤트들과 연관된 데이터 보상을 위한 수동 수집 저장소/감지 전극의 사용을 지원한다. 예컨대, 도 15 및 도 17에서 제시된 경과시간들(ET)에서의 데이터 포인트들, A, B 및 C는 본 발명의 여러 양상들에 대한 응용들을 기술한다. 시점 A에서,  $Q = Q_a - Q_p$ , 즉  $Q_p$ 는 땀( $Q_{ps}$ ) 및 온도 인자들( $Q_{pt}$ )와 관련된 입력 신호(Q)에 공헌하는 보상으로서 사용된다. 시점 B에서, 전체 신호에 대한  $Q_p$ 의 공헌은 땀 주기동안 무시가능하다. 따라서, 데이터 스크린은 임의의 추정 보상이  $Q = Q_a$ 를 허용하는 경우에 적용될 수 있다. 이는 개선된 데이터 선택성의 예이다. 개선된 데이터 선택성의 다른 예는 시점 C에 기술되며, 여기서  $Q_p \approx Q_a$ 이다. 이러한 상황에서, 데이터 스크린은 땀 관련 신호에 의하여 신호에의 저항할 수 없는 공헌으로 인하여 상기 시점에서 측정값을 스킵하기 위하여 적용될 수 있다. 더욱이, 임계치(예컨대,  $Q_{pthresh}$ )는 데이터의 분석에 기초하여 세팅될 수 있으며, 여기서 임의의 값 이상에서 수동 신호와 연관된 측정값들은 스킵된다. 그 다음에, 이러한 임계치는 데이터 스크린으로서 사용될 수 있다. 이러한  $Q_{pthresh}$ 의 예는 도 18에 수직 점선으로 도시되어 있으며, 여기서 만일  $Q_p$ 가  $Q_{pthresh}$ 보다 작거나 또는 동일하면  $Q = Q_a$ 이고 만일  $Q_p$ 가  $Q_{pthresh}$ 보다 크면  $Q =$  스킵 판독이다.

따라서, 본 발명은 본 발명의 방법들의 성능을 제어하기 위한 프로그래밍을 포함하는 하나 이상의 마이크로프로세서들 뿐만아니라 이러한 마이크로프로세서들을 포함하고 상기 방법들을 수행하는 장치들에 관한 것이다. 일 실시예에서, 하나 이상의 마이크로프로세서들은 분석물을 포함하는 제 1샘플로부터의 대상에서 분석물 양 또는 농도와 관련된 제 1신호를 제공하며, 제 1샘플은 대상의 피부 또는 조직 표면 전반에 걸쳐 분석물의 전송을 강화하는 방법의 사용에 의하여 획득된다. 게다가, 하나 이상의 마이크로프로세서들은 분석물을 포함하는 제 2샘플로부터 분석물 양 또는 농도와 관련된 제 2신호를 제공하며, 제 2샘플은 대상의 피부 또는 점막 표면 전반에 걸쳐 분석물의 전송을 강화하는 방법을 사용하지 않고 실질적으로 획득되며, 제 1신호 및 제 2신호는 동일한 시간주기동안 획득된다. 하나 이상의 마이크로프로세서들은 (i) 제 2신호에 기초하여 제 1신호를 스크린하는 단계, (ii) 제 2신호의 사용에 의하여 조절되는 제 1신호에 보상 알고리즘을 적용하는 단계, 및 (iii) 이들 단계들의 결합으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 방법에 의하여 제 1신호의 크기를 결정한다.

다른 실시예에서, 크기결정 단계는 제 2신호에 기초한 제 1신호를 스크린하는 단계를 포함한다. 예컨대, 스크린 단계는 (a) 미리 결정된 높은 및/또는 낮은 신호 임계값과 제 2신호를 비교하는 단계, (b) 제 2신호가 높은 신호 임계값보다 높거나 또는 낮은 신호 임계값보다 낮으면 제 1신호와 연관된 분석물 측정값을 스킵하는 단계, 및 (c) 제 2신호가 높은 임계값 및 낮은 임계값사이에 있으면 연관된 분석물 측정값을 결정하기 위하여 제 1신호를 허용하는 단계를 포함한다. 선택적으로 또는 부가적으로, 스크린 단계는 신호 트렌드들의 미리 결정된 세트와 신호 트렌드를 비교할 수 있거나, 또는 허용단계는 신호 트렌드 및 신호 트렌드들의 하나 이상의 미리 결정된 세트간의 매칭에 기초할 수 있다.

다른 실시예에서, 크기결정단계는 제 1 및 제 2신호들과 동일한 시간주기동안 피부 전도값을 획득하는 단계, 미리 결정된 피부 전도 임계값과 피부 전도값을 비교하는 단계, 및 피부 전도값이 피부 전도 임계값과 동일하거나 또는 초과하는 경우에 제 2신호에 기초하여 제 1신호를 스크린하는 단계를 포함한다. 전형적인 스크린 방법은 (a) 미리 결정된 높은 및/또는 낮은 신호 임계값과 제 2신호를 비교하는 단계, (b) 제 2신호가 높은 신호 임계값보다 높거나 또는 낮은 신호 임계값보다 낮은 경우에 제 1신호와 연관된 분석물 측정값을 스킵하는 단계, 및 (c) 제 2신호가 높은 신호 임계값 및 낮은 신호 임계값

사이에 있는 경우에 연관된 분석물 측정값을 결정하기 위하여 제 1신호를 허용하는 단계를 포함한다. 선택적으로 또는 부가적으로, 피부 전도값들의 트렌드는 피부 전도값들의 미리 결정된 트렌드들의 세트와 비교될 수 있으며 신호를 추가로 스크린하기 위한 결정은 피부 전도 트렌드 및 피부 전도 트렌드들의 하나 이상의 미리 결정된 세트사이의 매칭들에 기초할 수 있다. 게다가, 다음 스크린단계는 신호 트렌드들의 미리 결정된 세트와 신호 트렌드를 비교할 수 있으며, 스킵단계 또는 허용단계는 신호 트렌드 및 신호 트렌드들의 하나 이상의 미리 결정된 세트사이의 매칭에 기초할 수 있다.

또 다른 실시예에서, 크기결정단계는 제 1 및 제 2신호들과 동일한 시간주기동안 온도값을 획득하는 단계, 미리 결정된 높고 및/또는 낮은 온도 임계값과 온도값을 비교하는 단계, 및 온도값이 높은 온도 임계값보다 높거나 또는 낮은 온도 임계값보다 낮은 경우에 제 2신호에 기초하여 제 1신호를 스크린하는 단계를 포함한다. 전형적인 스크린 방법은 (a) 미리 결정된 높은 및/또는 낮은 신호 임계값과 제 2신호를 비교하는 단계, (b) 제 2신호가 높은 신호 임계값보다 높거나 또는 낮은 신호 임계값보다 낮은 경우에 제 1신호와 연관된 분석물 측정값을 스킵하는 단계, 및 (c) 제 2신호가 높은 신호 임계값 및 낮은 신호 임계값사이에 있는 경우에 연관된 분석물 측정값을 결정하기 위하여 제 1신호를 허용하는 단계를 포함한다. 선택적으로 또는 부가적으로, 온도값들의 트렌드는 온도값들의 미리 결정된 트렌드들의 세트와 비교될 수 있으며 신호를 추가로 스크린하기 위한 결정은 온도 트렌드 및 온도 트렌드들의 하나 이상의 미리 결정된 세트사이의 매칭들에 기초할 수 있다. 게다가, 다음 스크린단계는 신호 트렌드들의 미리 결정된 세트와 신호 트렌드를 비교할 수 있으며, 스킵단계 또는 허용단계는 신호 트렌드 및 신호 트렌드들의 하나 이상의 미리 결정된 세트사이의 매칭에 기초할 수 있다.

추가 실시예들에서, 크기결정단계는 추가 스크린드를 적용하기전에 피부 온도값들(또는 트렌드들) 및 온도값들(또는 트렌드들)에 대하여 앞서 기술된 분석들의 사용을 포함한다.

추가 실시예에서, 연관된 분석물 측정값을 결정하기 위한 제 1신호를 허용한후에, 보상 알고리즘은 예컨대 제 2신호를 사용하여 제 1신호를 조절함으로써 제 1신호에 적용된다. 전형적인 조절에서, 보상 알고리즘은 제 2신호의 적어도 일부분을 감산함으로써 제 1신호를 보상하는 단계를 포함한다. 예컨대, 일부 실시예들에서, 제 1 및 제 2 신호가 전류법 또는 전기량일때, 보상 알고리즘은  $Q = Q_a - kQ_p$ 를 포함하며, Q는 분석물 측정값을 결정하기 위한 신호입력이며,  $Q_a$ 는 제 1신호이며, k는 0 내지 1의 값인(값 0 또는 1을 포함할 수 있음) 비례상수이며,  $Q_p$ 는 제 2신호이다. 추가 예로서, 보상 알고리즘은 교정 시점에서 제 2신호를 고려하여 제 2신호의 적어도 일부를 감산함으로써 제 1신호를 보상하는 단계를 포함한다. 이러한 전형적인 하나의 보상 알고리즘은  $Q = Q_a - k(Q_p - Q_{pcal})$ 를 포함하며, Q는 분석 측정값을 결정하기 위한 제 2입력이며,  $Q_a$ 는 제 1신호이며, k는 0 내지 1의 값인(값 0 또는 1을 포함할 수 있음) 비례상수이며,  $Q_p$ 는 제 2신호이며,  $Q_{pcal}$ 는 교정 시점에서 제 2신호이다.

본 발명의 마이크로프로세서들, 방법들 및 장치들을 사용하여 측정될 수 있는 분석물들은 마이노산, 병상태 또는 조건을 지시하는 효소 기질 또는 생성물, 병상태 또는 조건의 다른 마커, 남용약(예컨대, 에타놀, 코카인), 치료 및/또는 약리학적 작용제(예컨대, 테오필린, 안티-HIV 약, 리튬, 안티-에틸렉틱 약, 사이클로스포린, 체모테라페우틱), 전해질, 생리적 전해질(예컨대, 우라트/우릭 산, 카르보네트, 칼슘, 포타슘, 나트륨, 클로라이드, 바이카르보네이트( $CO_2$ ), 포도당, 우레아(혈액 우레아 질질소), 락테이트 및/또는 락테이트 산, 하이드록시부티레이트, 콜레스테롤, 트리글리세라이드, 크레아틴, 인슐린, 헤마토크리트 및 헤모글로빈), 혈액 가스(탄소 다이옥사이드, 산소, pH), 리피드, 중금속(예컨대, 납, 구리) 등을 포함한다. 바람직한 실시예에서, 전해질은 포도당이다.

본 발명의 하나 이상의 프로세서들은 일부 실시예들에서 제 1신호를 제공하는 제 1감지장치를 동작시키는 단계, 및 제 2신호를 제공하는 제 2감지장치를 동작시키는 단계를 제어하기 위한 프로그래밍을 포함한다. 게다가, 일부 실시예들에서, 본 발명의 하나 이상의 마이크로프로세서들은 제 1샘플을 제공하는 제 1샘플링 장치를 동작시키는 단계(예컨대, 이온삼투 방법을 사용하는 단계)를 제어하기 위한 프로그래밍을 포함한다. 본 발명은 여기에 기술된 하나 이상의 마이크로프로세서들을 포함하는 전해질 모니터링 장치들을 포함한다. 이러한 전해질 모니터링 장치는 예컨대 하나 이상의 마이크로프로세서들 및 제 1 및 제 2 전기화학 감지장치들을 포함한다. 게다가, 이러한 전해질 모니터링 장치는 예컨대 하나 이상의 마이크로프로세서들, 제 1 및 제 2 전기화학 감지 장치들, 및 샘플링 장치(예컨대, 이온삼투 샘플링 장치)를 포함할 수 있다.

전해질로서의 포도당과 관련하여, 풍부한 땀 및/또는 온도 변동의 주기동안 포도당을 검출하는 다른 경피성 또는 점막 흡수형 포도당 모니터링 시스템들(뿐만아니라 선택된 전해질을 검출하기 위한 경피성 전해질 모니터링 장치들) 및 글루코와치 바이오그래퍼의 능력은 상기 장치들의 유용성 및 신뢰성을 증가시킨다. 예컨대, 포도당이 관심 전해질일때, 땀의 주기들동안 포도당을 검출하기 위한 능력은 글리세믹 조건에서 당뇨병을 가진 사람들에게 이용가능한 정보를 증가시킬 뿐만아

나라 당뇨병의 관리를 개선한다. 당뇨병의 비율이 미국에서 증가함에 따라, 사회는 당뇨형 관리를 위한 개선된 도구 뿐만 아니라 글리세믹 레벨들을 더 강력하게 제어함으로써 인에이블된 장기간 합병증의 낮은 비율로부터 건강 관리 비용을 감소시킬 수 있는 장점을 제공할 것이다.

#### 2.2.4 본 발명의 수동 수집/감지 장치 시스템들의 전형적인 실시예들

일반적인 실시예에서, 본 발명의 하나 이상의 수동 수집/감지장치 시스템들은 감지장치와 동작가능하게 접촉하도록 배치될 수 있는 수동 수집 저장소를 포함한다. 이러한 수동 수집 저장소/감지 장치 시스템들은 다양한 전해질 모니터링 장치들에서 사용될 수 있다. 일 실시예에서, 하나 이상의 수동 수집 저장소/감지 장치들은 전형적으로 하나 이상의 능동 수집 저장소들/감지 장치들과 관련하여 제공되며, 여기서 하나 이상의 수동 수집 저장소들/감지 장치들은 땀-관련 전해질 및/또는 온도 변화들(예컨대, 모니터링되는 대상에서)에 관한 정보를 제공하기 위하여 사용된다. 본 발명의 이러한 양상은 이온삼투 요법(역이온삼투요법 및 전기삼투법 포함), 전기삼투, 미세투석요법, 흡입, 전기충격법, 열충격법, 미세충격법의 사용(예컨대 레이저 또는 열적 제거에 의하여), 현미침들의 사용, 마이크로파인 렌스들의 사용, 마이크로파인 캐논러들, 피부투과처리, 레이저 장치들의 사용, 및 이들의 결합을 포함하는(그러나, 이에 제한되지 않음) 경피성 전해질 플럭스를 증가시키거나 또는 감화시키는 방법들에 의존하는 다양한 전해질 모니터링 장치들에서 유용하다. 일부 실시예들에서, 수동 수집 저장소의 전체 표면 또는 일부는 피부 표면과 접촉할 수 있다. 전형적으로, 감지장치는 수집 저장소, 예컨대 하이드로겔과 접촉하는 감지 전극을 포함하는 전극 어셈블리와 동작가능하게 접촉한다.

다른 실시예에서, 하나 이상의 수동 수집 저장소들/감지장치들은 모니터링되는 대상의 전해질량 또는 농도를 결정하기 위한 경피성 분광방법과 관련하여 사용될 수 있다. 따라서, 이러한 본 발명의 양상에 대한 일 실시예에서, 하나 이상의 수동 수집 저장소들/감지 장치들은 분광 감지장치와 관련하여 제공된다.

다른 실시예들에서, 수동 수집 저장소(예컨대, 박막 또는 마스크가 전해질에 침투할 수 없는)로의 전해질의 이동을 차단하는 수동 수집 저장소 및 피부 표면간의 층(예컨대, 박막 또는 마스크)가 존재할 수 있다. 이러한 실시예들은 예컨대 온도 변화들(변동들)로 인한 신호 변화들(변동들)을 측정하기 위하여 사용될 수 있다. 이들 측정된 신호 변화들은 본 발명의 보상 및 데이터 스크린 방법들에 사용될 수 있다.

본 발명의 일부 실시예들에서, 서미스터는 수동 수집 저장소와 동작가능하게 접촉할 수 있다. 선택적으로, 서미스터는 수동 수집 저장소와 동작가능하게 접촉하는 감지장치에 근접하게 배치될 수 있거나, 또는 감지장치와 열평형을 유지할 수 있으며, 예컨대 서미스터는 하이드로겔과 접촉하는 감지 전극을 포함하는 전극 어셈블리에 근접하게 배치될 수 있다.

하나 이상의 수동 수집/감지 장치 시스템들을 포함하는 샘플링 장치 및 감지장치는 측정치들을 자주 제공하기 위하여 생물학 시스템의 피부 표면과 동작가능하게 접촉하도록 유지될 수 있다. 선택적으로, 샘플링 장치는 제거될 수 있을 뿐만 아니라, 감지장치 및 하나 이상의 수동 수집/감지 장치 시스템들은 측정치들을 자주 제공하기 위하여 생물학적 시스템과 접촉을 유지할 수 있다.

본 발명은 본 발명의 수동 수집 저장소들/감지 장치들을 제조하기 위한 방법을 포함한다.

일 양상에서, 본 발명은 관심 전해질을 측정하기 위한 이전에 기술된 하나 이상의 능동 수집 저장소/감지 전극 시스템(예컨대, 미국특허 제6,393,318호, 제6,341,232호 및 제6,438,414호 참조)과 관련하여 피부와 접촉하는 하나 이상의 수동 수집 저장소/감지 전극 시스템의 사용에 관한 것이다. 예컨대 제 3 수동 수집 저장소를 포함하는 이러한 시스템은 이하의 특징들을 가진 2-저장소 시스템과 유사하다.

- 1) 동작 전극은 과산화물 및 다른 전기화학적 능동 화합물들에 대한 전기화학 반응 표면을 제공하기 위하여 제 3 수집 저장소와 동작가능하게 접촉된다.
- 2) 동작 전극은 전형적으로 수집 저장소에 노출되는 동일한 피부 영역을 커버한다.
- 3). 기준 전극은 수집 저장소에 비례하여 동작 전극 전위를 적절하게 세팅하도록 제공된다.
- 4) 수집 저장소는 예컨대 용액에 염화나트륨을 첨가함으로써 동작 전극에 전기화학적 반응들을 지원하기 위하여 충분히게 이온화된 전도성을 가진다.

본 발명의 바람직한 일 실시예에서, 제 3 수동 수집 저장소를 포함하는 수집 저장소 전극 시스템은 다음과 같은 사항을 포함한다.

- 1) 제 3 동작전극은 전해질양 또는 농도를 결정하기 위하여 사용되는 다른 동작 전극들과 동일한 재료로 동시에 제조된다(예컨대, 자동센서의 두개의 동작 전극들이 도 1에 도시된다). 따라서, 동작 전극은 다른 동작 전극들과 거의 동일한 전기 화학 특징들(예컨대, 반응성 및 온도 반응)을 가진다. 또한, 이러한 방법에 있어서, 추가 처리 단계들이 다른 시간에 다른 재료로 센서들을 제조하는 것에 비교하여 요구되지 않기 때문에 추가 전극을 추가하는 제조 비용이 감소된다.
- 2) 제 3 동작전극과 연관된 수집 저장소는 전해질 모니터링 장치에 의하여 사용되는 다른 수집 저장소들과 동일한 두께로 동일한 재료로 제조된다(예컨대, 자동센서의 두개의 하이드로겔 수집 저장소들이 도 1에 도시된다). 따라서, 전해질(예컨대, 포도당)의 온도 특징들, 확산 특징들 및 반응 속도는 다른 수집 저장소들과 유사하다. 수동 수집 저장소가 능동 수집 저장소(들)와 동일한 물리적 특징들을 가지는 것이 일반적으로 바람직하다. 또한, 이러한 방법에 있어서, 추가 처리 단계들이 다른 시간에 다른 재료로 센서들을 제조하는 것에 비교하여 요구되지 않기 때문에 추가 저장소를 추가하는 제조 비용이 감소된다. 하이드로겔 수집 저장소들을 만들기 위한 전형적인 재료들 및 방법은 이전에 기술되었다(PCT 국제공보 WO97/02811 및 WO 00/64533 뿐만아니라 EP 0 840 597 B1, US 6,615,078 및 공개된 미국특허 출원번호 20040062759 참조).
- 3) 제 3 동작 전극과 연관된 수집 저장소는 동작 전극(예컨대, 과산화수소)에서 용이하게 반응할 수 있는(즉, 검출가능한) 화학신호를 생성하기 위하여 전해질(예컨대, 포도당)과 반응하는 효소, 예컨대 포도당 산화효소를 포함한다.
- 4) 제 3 동작 전극의 전위는 전해질 측정값들을 제공하기 위하여 사용되는 다른 동작 전극들이 순환되는 것과 동일한 방식으로 미리 선택된 전위 및 개방회로사이에서 순환된다.

제 3 수동 수집 저장소를 포함하는 수집 저장소 전극 시스템은 이하의 기술적 사항을 포함하는(그러나, 이에 제한되지 않음) 여러 중요한 특징들에서 2-저장소 시스템과 다르다.

- 1) 전해질은 샘플링 방법을 사용하여 제 3 수집 저장소에서 능동적으로 추출되지 않으며, 예컨대 이온삼투 전류는 제 3 수집 저장소 전극 시스템으로 또는 이로부터 패스되지 않는다. 따라서, 제 3 수집 저장소 전극 시스템은 땀 및 온도의 수동 수집에 따르는 신호를 제공한다. 전형적으로, 수동 수집 저장소/감지 엘리먼트는 이온삼투 회로에 접속가능하지 않다.
- 2) 전해질 모니터링 장치에 필수적으로 타이밍된 전위들 및 전류 측정 함수들을 제공하기 위하여 제 3 전압회로 및 전류 감지회로가 추가로 제공된다.

비록 3개의 전해질 시스템과 관련하여 기술될지라도, 본 발명은 유사하게 구성된 다중 전극 시스템들, 예컨대 전해질 측정값들을 제공하는 수집 저장소들과 연관된 하나 이상의 동작 전극들(즉, 샘플은 전형적으로 수집 저장소로 추출됨) 및 관심 전해질의 수동 추출에 의존하는 수집 저장소들과 연관된 하나 이상의 동작 전극들의 사용을 포함한다.

도 2-11은 본 발명의 바람직한 실시예들을 개략적으로 기술한다. 기술된 실시예들은 도 1에 도시된 자동센서에서 비교가능한 전형적인 수집 어셈블리들/전극 어셈블리들이나, 도 2-11의 실시예들에 대한 각 실시예는 도 1에 도시된 두개의 능동 저장소들외에 제 3 수동 수집 저장소를 포함한다. 각각의 도면은 두개의 바람직한 실시예를 제시하며, 제 1 실시예는 각각의 도면의 상부에 기술되며, 제 2 실시예는 도면의 하부에 기술된다. 각각의 도면은 일렬로(즉, 도 2로부터 도 11로) 장치들을 어셈블리하는 방법을 안내하기 위하여 전체 어셈블리들의 다른 층들을 강조한다. 각각의 도면에 도시된 층들은 "X" 또는 설명문 제목 "층들"의 충전 박스에 의하여 지시되며, X는 성분의 아웃라인 기하학적 형태를 지시한다. 충전 박스는 성분히 채워진 것을 지시하며 이에 따라 재료가 성분을 위하여 제공되고 제공되지 않는다는 것을 분류한다. 모든 성분들(트레이를 제외하고)이 그들의 내용과 비교되기 때문에, 단지 어셈블리들의 평면도만이 도시된다. 도면들은 그들이 어셈블리될 수 있는 순서로 기술된다. 이들 도면들은 단지 설명을 위해서만 제공되며, 본 발명의 다른 실시예들이 본 명세서를 참조할 때 당업자에게 명백할 것이다.

도 2-11에서, 수집 어셈블리들/전극 어셈블리들에 대하여 두개의 대안 설계들이 기술되며, 한 대안 설계는 각각의 페이지의 상부에 기술되며, 다른 대안 설계는 페이지의 하부 부분에 기술된다. 하부에 기술된 설계는 실험실, 모델링 및 실험작업을 위하여 사용된다. 이는 수동 전극 및 능동 전극들간의 차이들을 최소화하며, 즉 기하학적 형태는 전극들에 대하여 동일하며, 겔들, 겔에 노출된 피부영역, 뿐만 아니라 은량은 동일하다. 각각의 도면의 상부에 기술된 수집 어셈블리/전극 어셈블리 설계는 매우 컴팩트하며 이에 따라 제조를 위한 제조비용을 상당히 낮출 수 있다. 작은 수평 바(예컨대, 도면들의

상부에 기술된 실시예들에서 작은 그레이 수평 바는 도면의 하부에 기술된 하부/우측으로 모든 방향으로 두개의 블랙 수직 바들을 접속하며, 도면의 하부에 기술된 실시예에서 작은 그레이 수평바는 중심의 하부/우측에 기술된 두개의 블랙 수직 바들을 접속한다)는 글루코 와치 바이오그래퍼 및 글루코 와치 바이오그래퍼 G2의 현해 전자장치를 수집 어셈블리/전극 어셈블리의 실시예들에 제공한다. 이들 장치들은 장치들의 후면에 결합된 수집 어셈블리/전극 어셈블리(예컨대, 자동 센서)의 존재를 검증하기 위하여 연속 체크를 수행한다.

도 2는 센서 기관상의 스크린 인쇄 센서 잉크들을 기술한다. Pt 잉크 전극들은 각각의 수집 저장소에 대한 동작 전극들이다. 은 및 은-염화물 잉크들을 가진 큰 전극들은 역 전극들이다. 은 및 은-염화물 잉크들을 가진 작은 전극들은 기준 전극들이다. 센서들은 평면 인쇄 구성으로 이 도면에 도시된다.

도 3은 유전체층에 의하여 커버되는 영역들에서 전기 절연을 제공하는 트레이 및 스테이킹 둘레에 감겨진후 센서들을 기술한다. 다시, 센서들은 평면 구성으로 도시된다.

도 4는 트레이 및 스테이킹 둘레에 감겨지고 그렇지 않은 경우에 트레이에 센서를 부착한후에 센서들을 기술한다. 피부에 접촉하는 수집 어셈블리/전극 어셈블리의 측면이 도시된다.

도 5는 피부로부터 이격된 측면이 도시된 것을 제외하고 도 4와 동일하다.

도 6은 센서에 부착된 겔 유지 층(GRL) 또는 코렐을 기술한다. 이러한 층은 두개의 측면상의 점착부를 가지며 이에 따라 일단 제위치에 배치되면 센서 및 마스크에 부착된다. 전극들 및 하이드로겔들은 전형적으로 GRL에 의하여 한정된 개방부들과 함께 정렬된다. 만일 코렐이 사용되면, 코렐은 전형적으로 이온 전도 재료를 유지하기 위하여 격납 수단을 제공한다.

도 7은 제위치에 배치된 하이드로겔 디스크들(본 실시예에서, 하이드로겔 디스크들은 수집 저장소들이다)를 기술한다. 하이드로겔들들은 센서상의 필요한 영역들을 커버한다(전형적으로, Ag/AgCl 및 Pt 전극들은 피부 또는 점막 표면과 접촉하지 않으며, 하이드로겔은 피부 또는 점막 표면 및 이들 전극들간의 접촉을 제공한다).

도 8은 센서위에 제위치에 배치된 마스크 층을 기술한다. 마스크 층에 의하여 한정된 개방부들은 일단 대상에 배치되면 피부 또는 점막 표면에 노출된 하이드로겔의 부분들을 남긴다. 마스크의 피부 측면은 피부에 부착하기 위한 수단을 제공하기 위하여 점착제로 코팅된다. 전극 및 하이드로겔들은 마스크층에 의하여 한정된 개방부들과 함께 정렬된다.

도 9는 전극 어셈블리(예컨대, Pt 및 은 및 은-염화물 전극)로부터 하이드로겔들을 분리하는 제거가능한 라이너 층을 기술한다.

도 10은 마스크상의 하이드로겔 및 점착제를 커버하는 제거가능한 환자 라이너를 기술한다. 이러한 라이너는 전형적으로 핸들링동안 하이드로겔들의 건조를 방지한다.

도 11은 도면들의 이러한 시리즈에 도시된 두개의 바람직한 실시예들에 대한 전체 수집 어셈블리/전극 어셈블리를 포함하는 모든 층들을 동시에 기술한다.

도면에는 (i) 수집 어셈블리/전극 어셈블리로 그리고 이로부터 전기신호들을 공급하고 관독하는 감지 시스템, (ii) 이온삼투 추출을 위한 전류를 제공하는 샘플링 시스템, (iii) 사용자로부터의 입력을 허용하고 사용자에게 결과들을 디스플레이하며 자동 경보들을 전송하는 전해질 모니터링 장치의 전자 부분들을 도시하지 않는다. 기술된 바람직한 실시예에서, 수집 어셈블리/전극 어셈블리 및 전해질 모니터링 장치는 사용전에 두개가 함께 결합할 수 있도록 설계된다.

일 양상에서, 본 발명은 전해질 모니터링 장치에 사용하기 위한 수집 어셈블리들/전극 어셈블리들에 관한 것이다. 특히, 일 실시예에서, 본 수집 어셈블리들/전극 어셈블리들은 경피성 또는 점막 흡수 샘플링 방법들을 사용하는 전해질 모니터링 장치들에 사용되며, 샘플링 장치는 하나 이상의 관심 전해질과 연관된 화학 신호를 획득하기 위하여 생물학적 시스템의 피부 또는 점막 표면과 동작가능하게 접촉하도록 배치된다. 전형적인 일 샘플링 장치는 이온삼투 샘플링 기술을 사용하여 생물학적 시스템으로부터 침투성 및 점막 흡수성으로 추출한다. 이온삼투 요법(역이온삼투요법 및 전기삼투법 포함), 전기삼투, 미세투석요법, 흡입, 전기충격법, 열충격법, 미세충격법의 사용(예컨대 레이저 또는 열적 제거에 의하여), 현미침들의 사용, 마이크로파인 렌스들의 사용, 마이크로파인 캐놀러들, 피부 투과처리, 화학 침투 강화제, 레이저 장치들의 사용, 및 이들의 결합을 포함하는(그러나, 이에 제한되지 않음) 다른 샘플링 기술들이 사용될 수 있다. 샘플링 장치 및 감지장치는

측정치들을 자주 제공하기 위하여 생물학적 시스템의 피부 또는 점막 표면과 동작가능하게 접촉하도록 유지될 수 있다. 선택적으로, 샘플링 장치는 측정치들을 자주 제공하기 위하여, 예컨대 전해물 측정치를 연속적으로 제공하기 위하여 생물학적 시스템과 접촉상태를 유지할 수 있다.

본 발명의 일 실시예는 전해질 모니터링 장치에서 사용하기 위하여 3-층 수집 어셈블리를 포함하는 수집 어셈블리/전극 어셈블리를 제공한다. 수집 어셈블리는 (1) 제 1표면층, 예컨대 그곳으로부터 연장하는 3개 이상의 개방부들을 한정하는 거의 평면인 재료로 구성된 마스크층, (2) 제 2표면층, 예컨대 거의 평면 재료로 구성되며 3개 이상의 개방부들을 한정하는 겔 유지층, 및 (3) 제 1 및 제 2 표면층들간에 배치된 중간층을 포함하는 일련의 기능층들로 형성되며, 중간층은 3개 이상의 부분들을 가진 이온 도전재료로 구성된다. 제 1 및 제 2 표면층들은 대응 위치들에 있는 중간층을 중첩하며, 대응 중첩부들에서 서로 접촉하며, 이러한 중첩부들은 적층 구조를 형성하기 위하여 사용될 수 있다. 제 1 및 제 2표면층들의 개방부들은 적층을 통하는 흐름경로(즉, 두개의 표면들사이에서 연장하고 중간층을 통과하는 흐름경로)를 제공하도록 축으로 정렬된다. 마스크 및 겔 유지 층들에 의하여 제공된 돌출부들은 그 사이에 수집을 삽입하고 수집 어셈블리를 형성하기 위하여 서로 접촉된다. 수집 어셈블리는 수집 어셈블리/전극 어셈블리를 형성하기 위하여 전극 어셈블리의 전극들과 겔 유지층의 개방부들을 정렬시킴으로서 전극 어셈블리와 동작가능하게 관련하여 배치된다. 수집 어셈블리/전극 어셈블리는 지지 트레이에 추가로 배치될 수 있다.

일 실시예에서, 본 발명은 생물학적 시스템에 존재하는 전해물을 모니터링하는데 유용한 이온삼투 샘플링 장치를 포함하는 전해질 모니터링 장치에 사용하기 위한 수집 어셈블리/전극 어셈블리에 관한 것이다. 수집 어셈블리/전극 어셈블리중 수집 어셈블리는, 수집 어셈블리, 전극 어셈블리 및 지지 트레이를 포함하며,

(a) 제 1, 제 2 및 제 3 부분들, 예컨대 3개의 하이드로겔들을 가진 이온 전도 재료로 구성된 수집 삽입층, (b) 하나 이상의 선택된 전해물들 또는 이의 파생물에 침투불가능한 거의 평면인 재료로 구성된 마스크층, (c) 겔 유지층을 포함하며,

상기 제 1, 제 2 및 제 3부분은 제 1 및 제 2표면들을 가지며,

상기 마스크층은 외부면 및 내부면을 포함하며, 상기 외부면은 생물학적 시스템과 접촉하며 상기 내부면은 수집 삽입층의 제 1표면과 대면하면서 배치되며, 또한 상기 마스크층은 수집 삽입층의 제 1, 제 2 및 제 3 부분들과 정렬되는 제 1, 제 2 및 제 3 개방부를 한정하며, 상기 각각의 개방부는 수집 삽입층의 부분들중 한 부분에 대한 제 1표면의 적어도 일부분을 노출시키고 돌출부를 제공하기 위하여 수집 삽입층의 각 부분에 대한 제 1표면 이상으로 연장하는 가장자리를 가지며;

상기 내부면은 수집 삽입층의 제 2표면와 대면관계로 배치되고 수집 삽입층의 제 1, 제 2 및 제 3 부분들과 정렬되는 제 1, 제 2 및 제 3 개방부들을 한정하며, 상기 각각의 개방부는 상기 수집 삽입층의 부분들의 한 부분에 대한 제 2표면의 적어도 일부분을 노출시키며 돌출부를 제공하기 위하여 수집 삽입층의 각 부분에 대한 제 1표면이상으로 연장하는 가장자리를 가지며;

상기 마스크층의 상기 제 1, 제 2 및 제 3 개방부들은 그들이 겔 유지 층의 제 1, 제 2 및 제 3 개방부들과 정렬되도록 수집 어셈블리에 배치되고 이에 따라 수집 어셈블리를 통하는 다수의 흐름경로를 한정한다.

또한, 수집 어셈블리/전극 어셈블리중 전극 어셈블리는, 내부 및 외부면을 가지며, 내부면은 제 1, 제 2 및 제3 전극들을 포함하며, 상기 제 1, 제 2 및 제 3전극들은 수집 어셈블리의 겔 유지 층의 제 1, 제 2 및 제 3 개구부들과 정렬된다.

상기 지지 트레이는 전극 어셈블리의 외부면과 접촉한다.

대안 실시예에서, 본 발명은 수집 어셈블리/전극 어셈블리에 관한 것이며, 이 수집 어셈블리/전극 어셈블리는 수집 어셈블리, 전극 어셈블리 및 지지 트레이를 포함하며,

(a) 상기 수집 어셈블리는 제 1, 제 2 및 제 3 부분들, 예컨대 3개의 하이드로겔들을 가진 이온 전도 재료로 구성된 수집 삽입층, (b) 하나 이상의 선택된 전해물들 또는 이의 파생물에 침투불가능한 거의 평면인 재료로 구성된 마스크층, (c) 겔 유지층을 포함하며,

상기 제 1, 제 2 및 제 3부분은 제 1 및 제 2표면들을 가지며,

상기 마스크층은 외부면 및 내부면을 포함하며, 상기 외부면은 생물학적 시스템과 접촉하며 상기 내부면은 수집 삽입층의 제 1표면과 대면하면서 배치되며, 또한 상기 마스크층은 수집 삽입층의 제 1, 제 2 및 제 3 부분들과 정렬되는 제 1, 제 2

및 제 3 개방부를 한정하며, 상기 각각의 개방부는 수집 삽입층의 부분들중 한 부분에 대한 제 1표면의 적어도 일부분을 노출시키고, 마스크의 내부면은 수집층의 제3부분의 제 1표면을 접촉하고 돌출부를 제공하기 위하여 수집 삽입층의 각 부분에 대한 제 1표면 이상으로 연장하는 가장자리를 가지며;

상기 내부면은 수집 삽입층의 제 2표면과 대면관계로 배치되고 수집 삽입층의 제 1, 제 2 및 제 3 부분들과 정렬되는 제 1, 제 2 및 제 3 개방부들을 한정하며, 상기 각각의 개방부는 상기 수집 삽입층의 부분들의 한 부분에 대한 제 2표면의 적어도 일부분을 노출시키며 돌출부를 제공하기 위하여 수집 삽입층의 각 부분에 대한 제 1표면이상으로 연장하는 가장자리를 가지며;

상기 마스크층의 상기 제 1, 제 2 및 제 3 개방부들은 그들이 겔 유지 층의 제 1, 제 2 및 제 3 개방부들과 정렬되도록 수집 어셈블리에 배치되고 이에 따라 수집 어셈블리를 통하는 다수의 흐름경로를 한정한다.

또한, 수집 어셈블리/전극 어셈블리중 전극 어셈블리는, 내부 및 외부면을 가지며, 내부면은 제 1, 제 2 및 제3 전극들을 포함하며, 상기 제 1, 제 2 및 제 3전극들은 수집 어셈블리의 겔 유지 층의 제 1, 제 2 및 제 3 개구부들과 정렬된다.

상기 지지 트레이는 전극 어셈블리의 외부면과 접촉한다.

본 발명의 수집 어셈블리/전극 어셈블리(예컨대 자동센서 어셈블리)의 일부 실시예에서, 제 1, 제 2 및 제 3 전극들은 모두 바이모달 전극들이며, 전극들중 두개는 이온삼투 전류를 통과시키기 위하여 사용되며, 제 3전극은 이온삼투 전류를 통과시키지 않으며, 즉 제 1 및 제 2바이모달 전극들은 이온삼투 전류에 접속가능하며, 제 3전극은 이온삼투 회로에 접속가능하지 않으나 제 3전극 감지 전극으로서 수행할 수 있다.

추가 실시예들에서, 수집 어셈블리/전극 어셈블리(예컨대, 자동센서 어셈블리)는 겔 유지층의 외부면에 부착된 제 1체가 가능 라이너 및/또는 마스크층의 외부면에 부착된 제 2체가 가능 라이너를 포함한다. 더욱이, 플로우폴드 라이너는 예컨대 전극 표면들 및 수집 삽입부들사이에서 사용될 수 있다.

추가 실시예들에서, 본 발명은 앞서 언급된 수집 어셈블리/전극 어셈블리(예컨대, 자동 어셈블리)들을 제조하는 방법들을 포함한다.

본 발명의 전극 어셈블리들은 본 발명을 참조할때 공지된 방법들을 사용하여 공식화될 수 있다. 예컨대, 본 발명의 전극 어셈블리들은 기관의 한 표면(즉, 기본 지지부)상에 도전성 중합체 합성막(예컨대, 전극 잉크 공식화)의 균일한 증착에 의하여 인쇄될 수 있다. 기관상에 재료를 균일하게 증착하기 위하여 다양한 기술들, 즉 그라비아형 프린팅, 사출 코팅, 스크린 코팅, 스프레이, 프린팅, 전기도금, 적층등이 사용될 수 있다는 것을 당업자는 인식할 것이다. 예컨대, "Polymer Thick Film, by Ken Gilleo, New York: Van Nostrand Reinhold, 1996, pages 171-185를 참조하라.

일단 공식화되면, Ag/AgCl 전극 조성물 및 감지 전극 조성물은 전형적으로 적절한 강성 또는 가요성 비도전 표면(예컨대, 폴리에스터, 폴리카르보네이트, 비닐, 아크릴, PETG(폴리에틸렌 테레프탈레이트 코폴리머), PEN 및 폴리이미드)에 첨부된다. 본 발명의 일 실시예에서, 전극 어셈블리들은 바이모달 전극들을 포함할 수 있다. 전형적인 적절한 감지 전극 재료들, 감지 전극들 및 이러한 전극들을 형성하기 위한 방법들은 앞서 기술되었다(EP 0 942 278, GB 2 335 278, US 6,587,705, 미국 공개출원번호 20030155557, 및 PCT 국제공개번호 WO/054070 참조).

본 발명의 수집 어셈블리/전극 어셈블리는 전형적으로 수집 어셈블리를 포함하며, 수집 어셈블리는, a) 선택된 분석물 또는 이의 파생물에 침투불가능한 거의 평면인 재료로 구성된 마스크층, (b) 제 1 및 제 2 부분들을 가진 이온 전도 재료의 다수의 부분들로 구성된 수집 삽입층, (c) 겔 유지층을 포함하며,

상기 마스크층은 다수의 개방부들을 한정하고 내부 및 외부면들을 가지며, 외부면은 생물학적 시스템과 접촉되며,

상기 겔 유지층은 선택된 분석물 또는 이의 파생물에 침투불가능한 거의 평면인 재료로 구성되며, 또한, 겔 유지층은 다수의 개방부들을 한정하고 외부면 및 내부면을 포함하며, 상기 외부면은 전극 어셈블리와 접촉하며, 상기 마스크층, 상기 겔 유지층 및 수집 삽입층은 (i) 수집 삽입층의 적어도 일부분이 생물학적 시스템과의 접촉을 제공하기 위하여 노출되고, 및 (ii) 생물학적 시스템으로부터 수집 삽입층의 제 1표면을 통해 분석물의 흐름이 마스크층의 내부면과 접촉하는 수집 삽입층의 제 1표면의 일부분에 대한 마스크층에 의하여 방지되도록 구성된다. 이러한 수집 어셈블리들은 수집 어셈블리/전극

어셈블리에 포함될 수 있으며, 이러한 수집 어셈블리/전극 어셈블리는, (a) 수집 어셈블리, (b) 전극을 가지는 내부면 및 외부면을 구비하는 전극 어셈블리, 및 (c) 전극 어셈블리의 외부면과 접촉하는 지지 트레이를 포함하며, 전극 어셈블리 및 수집 어셈블리의 내부면은 수집 어셈블리를 통한 다수의 흐름경로를 한정하도록 배열된다.

일 실시예에서, 마스크층 및 겔 유지층은 각각 3개 이상의 개방부들을 각각 한정하며, 수집 삽입층의 부분의 적어도 일부 부분은 수집 어셈블리를 통한 흐름 경로를 제공하기 위하여 각각의 개방부에 의하여 노출된다. 마스크층 및 겔 유지층 둘다 본 발명에서 필수사항이 아니다. 수집 삽입층에 대한 임의의 억제 수단들이 사용될 수 있다. 예컨대, 수집 삽입층은 시일들을 포함하거나 또는 적정 위치에 수집 삽입층을 유지하는 코렐 또는 개스킷에 의하여 포함될 수 있다. 수집 삽입층의 전체 표면은 예컨대 개스킷 또는 코렐이 사용될 때 피부 표면에 노출될 수 있다. 마스크 및 겔 유지층들은 개스킷 또는 코렐과 함께 사용될 수 있으며, 이 경우에 마스크 및 겔 유지층들은 전형적으로 개스킷 또는 코렐의 에지들과 접촉한다.

다른 실시예에서, 마스크층은 수집 삽입층의 제 3부분을 커버할 수 있다. 이러한 실시예에서, 감지 전극으로의 분석물의 전송은 차단되며, 제 3부분과 접촉하는 감지 전극은 온도 변화들/변동들로 인하여 바이오센서 신호 변화들에 대한 정보를 제공한다. 서미스터는 제 3부분과 접촉할 수 있다.

마스크층은 그 면의 한쪽 또는 그 면의 양쪽이 점착제로 코팅될 수 있다. 게다가, 라이너는 겔 유지층과 유사하게 마스크층의 면들의 한쪽면, 즉 외부면에 접촉될 수 있다. 일 실시예에서, (i) 마스크층의 외부면은 점착 코팅부 및 부착된 라이너를 가지며, (ii)는 마스크층의 내부면은 수집 삽입부들과 접촉하며, 겔 유지층의 내부면에 접촉되며, (iii) 겔 유지층의 외부면은 제 2라이너(예컨대, 플로우-폴드 라이너)에 접촉된다.

수집 어셈블리들은 적층들로서 준비될 수 있다. 게다가, 지지 트레이들 및 전극들 또는 전극 어셈블리들과 같은 다른 컴포넌트들은 예컨대 자동센서 어셈블리들을 형성하기 위하여 수집 어셈블리들 또는 적층들과 결합될 수 있다.

게다가, 본 발명의 수집 어셈블리들/전극 어셈블리들은 시일링된 패키지들에 제공될 수 있다. 일부 실시예들에서, 이러한 시일링된 패키지들은 수집 삽입부들이 사용전에 건조되지 않도록 하는 수화의 소스(예컨대, 수화된 삽입부)를 더 포함한다.

본 발명의 수집 어셈블리들/전극 어셈블리들(예컨대, 자동센서들)은 이온도입 샘플링 장치를 포함하는 분석물 모니터링 장치에서 소모 성분들로서 사용하는데 특히 적합하다. 일 실시예에서, 수집 어셈블리는 이온도입 및 감지 전극들을 포함하는 전극 어셈블리와 정렬된다. 트레이는 동작 정렬로 전극들 및 수집 어셈블리들을 유지하고, 연관된 하우징 엘리먼트에 의하여 제공된 전극 어셈블리 및 제어 컴포넌트들간의 전기적 접속을 제공한다. 필요한 경우에, 트레이는 강성 기관으로 구성될 수 있으며, 샘플링 장치에 다양한 어셈블리들을 상호동작시키고 및/또는 정렬시키는 특징들 또는 구조들을 가진다. 예컨대, 트레이는 하나 이상의 웰들 또는 리세스들, 및/또는 하나 이상의 립들, 또는 기관에 의존하는 다른 구조들을 가질 수 있으며, 각각의 특징들 또는 구조들은 전극 어셈블리, 수집 어셈블리 및 샘플링 장치의 연관된 컴포넌트들간의 등록을 용이하게 한다. 트레이는 임의의 적절한 재료로 구성될 수 있으며, 이러한 트레이의 바람직한 특징들은 (i) 고열 왜곡 온도(필요한 경우에 전극 어셈블리를 트레이에의 용융 결합을 허용하며); (ii) 모니터링 장치의 하우징에의 핸들링 및 삽입을 용이하게 하는 최적 강성도; (iii) 매체가 트레이에 근접하게 저장될 때 이온 도전성 매체(예컨대, 하이드로겔 수집 삽입층들)의 적절한 수화가 유지되도록 하는 저습기 업테이크, 및 (iv) 종래의 처리 기술들에 의한 몰딩, 예컨대 주입 몰딩을 포함할 수 있다.

트레이를 제조할 때 사용하는 재료들은 PETG(폴리에틸렌 테레프탈레이트 코폴리머); ABS(아크릴로니트릴레-부타디엔-스티렌 코폴리머); SAN(스티렌-아크릴로니트릴 코폴리머); SMA(스티렌-말레익 안하이드라이드 코폴리머); HIPS(고충격 폴리스티렌); 폴리에틸렌 테레프탈레이트(PET); 폴리스티렌(PS); 폴리프로필렌(PP); 및 이의 혼합물을 포함한다(그러나 이에 제한되지 않음). 바람직한 실시예에서, 트레이는 고충격 폴리스티렌으로 형성된다.

전극 어셈블리는 분석물 모니터링 장치의 하우징의 연관된 컴포넌트들 및 전극 어셈블리간의 등록을 용이하게 하기 위하여 트레이에 고정된다. 전극 어셈블리는 트레이의 부분으로서 제조될 수 있거나, 또는 전극 어셈블리는 예컨대 (i) 전극 어셈블리가 트레이(예컨대, 트레이상에 대응하는 껍을 가진 전극 어셈블리내의 홀들)와 맞물리도록 하는 연결수단을 사용하거나 또는 (ii) 점착제를 사용함으로써 트레이에 부착될 수 있다. 예시적인 점착제들은 아크릴레이트, 사이아노아크릴레이트, 스티렌-부타디엔, 코폴리머 기반 점착제들 및 실리콘을 포함한다(그러나, 이에 제한되지 않음). 바람직한 실시예에서, 트레이는 관통 껍들을 사용하여 전술한 바와같이 전극 어셈블리에 부착되어 컴포넌트들을 함께 결합한다.

수집 어셈블리는 전형적으로 이온 도전성 재료(예컨대, 하이드로겔들)로 구성되는 3개 이상의 수집 삽입층들을 포함한다. 각각의 수집 삽입층은 제 1 및 제 2 대향면들을 가진다. 수집 삽입층은 바람직하게 거의 평면인 하이드로겔 디스크로 구성

된다. 삽입층의 제 1 대향 표면은 목표 표면(피부 또는 점막)과 접촉하며, 제 2대향면은 전극 어셈블리와 접촉하며, 이에 따라 목표 표면 및 선택된 전극들간에 흐름 경로가 형성된다. 마스크층은 수집 삽입층의 제 1표면위에 배치된다. 마스크층은 수집 삽입층의 대응 정렬 하이드로겔의 제 1표면의 적어도 일부분을 노출시키는 크기를 가진 3개 이상의 개방부들을 포함한다. 마스크층의 가장자리 영역은 일반적으로 돌출부를 제공하기 위하여 수집 삽입층의 제 1표면 이상으로 연장된다.

겔 유지 층은 수집 삽입층의 제 2표면과 대면 관계로 배치된다. 겔 유지 층은 수집 삽입층의 대응 정렬 하이드로겔의 제 2 표면의 적어도 일부분을 노출시키는 3개 이상의 개방부들을 가진다. 겔 유지 층의 가장자리 영역은 돌출부를 제공하기 위하여 제 2표면이상으로 연장된다. 마스크 및 겔 유지 층들에 의하여 제공된 돌출부들은 두개의 층들간의 부착점으로서 사용된다. 이들 층들이 그들의 돌출 부분들에 서로 부착될때, 수집 삽입층이 3-층 구조를 제공하기 위하여 두개의 층들 사이에 삽입되는 적층이 형성된다. 비록 가장자리 영역들에 의하여 제공된 돌출부들이 마스크 및 겔 유지층들의 에지를 따라 연장할 수 있을지라도, 돌출부들은 물론 하나 이상의 대응 탭 돌출부들(대상물 층들상의 임의의 위치에 배치됨), 하나 이상의 대응 에지들(대향 및/또는 인접 에지들)일 수 있거나, 또는 수집 삽입부를 포함하는 연속 돌출부(예컨대, 달걀 모양 또는 원형 삽입층을 둘러싸는 돌출부 또는 직사각형, 정사각형, 장사방형 또는 삼각형 삽입층을 둘러싸는 돌출부)로 형성될 수 있다.

마스크층의 3개 이상의 개방부 및 겔 유지층의 3개 이상의 개방부들은 전극 어셈블리에 사용된 전극들의 형성 및/또는 수집 삽입층의 형상에 의하여 지시된 임의의 적절한 기하학적 형태를 가질 수 있다. 도 11의 하부에 기술된 실시예에서, 전극들은 원형 구조로 배열되며, 수집 삽입층은 원형 디스크이며, 개방부들은 바람직하게 라운드, 달걀모양, 타원형 또는 "D"자형이며, 이는 화학 신호가 전극 어셈블리쪽 수집 어셈블리를 통과하기 때문에 화학 신호의 흐름을 조준하기 위하여(또는 에지 현상 흐름을 감소 또는 제거하기 위하여) 사용된다.

마스크 및 겔 유지 층들의 개방부들은 동일하거나 또는 다른 크기를 가질 수 있으며, 개방부들의 특정 크기들은 수집 어셈블리가 감지장치와 함께 동작해야 하는 감지전극의 전체 표면 영역에 의하여 세팅될 수 있다. 비록 본 발명의 수집 어셈블리들이 목표 피부 또는 점막 표면에 적합한 임의의 크기로 제공될 수 있으며, 대상물의 손목과 접촉하는 분석물 모니터링 장치와 함께 사용되는 어셈블리는 각각의 면상에서 약 0.5cm<sup>2</sup> 내지 15cm<sup>2</sup>의 범위의 표면적을 가진다. 개방부들은 일반적으로 약 ±20%의 제조 허용오차내에서 감지 전극의 영역에 대하여 약 50% 노출된다. 일반적으로, 개방부들은 마스크 또는 겔 유지 층 + 개방부(들)에 의하여 둘러싸여지는 표면적의 1% 내지 90%의 범위내에 있는 영역을 구성한다. 그러나, 개방부는 적어도 하나의 크기의 수집 삽입층의 전체 표면보다 작은 크기를 가진다.

감지전극의 크기 또는 기하학적 표면 용역, 수집 삽입층의 두께, 마스크 및 겔 유지 층들의 개방부들의 크기들 및 마스크 및 겔 유지 층들의 가장자리 영역들에 의하여 제공된 돌출부들의 크기는 모두 서로 상관관계를 가진다. 예컨대, 수집 삽입층의 두께가 증가될때, 개방부의 크기는 수송 분석물의 에지 현상 흐름(방사 수송)의 동일한 감소도를 획득하기 위하여 감소될 수 있다. 그러나, 감지 전극의 반응 표면과 접촉하는 분석물량(또는 관련 화학신호)을 최대화하기 위하여 개방부들의 크기를 최대화하는 것이 바람직하다.

마스크 및 겔 유지 층들의 물리적 특징들은 수집 어셈블리의 동적 성능을 최적화하기 위하여 선택된다. 특히, 어셈블리가 연장된 시간주기동안 목표 표면과 접촉되기 때문에 층들은 바람직하게 이러한 연장 사용을 제공하기 위하여 충분한 기계적 완전성을 가진다. 게다가, 층들은 분석물 모니터링 장치가 팔뚝 또는 손목과 접촉될때 목표 표면의 보통 이동, 예컨대 대상물 팔의 이동으로 인하여 파열되는 것을 방지하기 위하여 충분한 플렉스 및 스트레치 능력을 가져야 한다. 층들은 목표 표면 및 수집 어셈블리사이 뿐만아니라 수집 어셈블리 및 전극 어셈블리사이의 스케일링 정도를 위하여 제공되며, 전극 어셈블리의 대응 전극들 및 수집 어셈블리의 다중 수집 삽입층들사이의 전기, 화학 및/또는 전기화학 절연을 위하여 제공될 수 있다. 다른 물리적 특징들은 마스크층에 의하여 제공된 점유도, 목표 표면 및/또는 전극 어셈블리에의 점착성, 및 연관된 수집 삽입층(들)의 기계적 역제를 포함한다. 일 실시예에서, 수집 어셈블리는 3개의 하이드로겔들(도 11에 기술됨)을 포함하며, 마스크 및 겔 유지 층들은 층들의 대응 개방부들사이에 배치된 대응 중앙 영역들을 가지며 두개의 층들사이의 부착점을 위하여 제공된다. 당업자에게 인식되는 바와같이, 추가 부착점은 두개의 수집 삽입층들간의 화학적 및 전기적 절연을 위하여 제공된다.

마스크 및 겔 유지 층들은 검출될 분석물(포도당)에(전형적으로 화학 신호에) 침투할 수 없는 재료들로 바람직하게 구성되나, 재료는 다른 기질들에 침투할 수 있다. "거의 불침투성"은 재료가 분석물 및 대응 화학 신호 수송(예컨대, 확산)을 감소 또는 제거한다는 것을 의미한다. 재료는 분석물 및/또는 화학 신호 수송의 저레벨들을 허용할 수 있으며, 재료를 통과하는 분석물 및/또는 화학 신호는 마스크 및 겔 유지층들과 관련하여 사용되는 감지 전극에서 중요한 에지 현상을 유발하지 않는다. 층들을 형성하기 위하여 사용될 수 있는 재료들의 예들은 폴리에틸렌(PE){고밀도 폴리에틸렌(HDPE), 저밀도 폴리

에틸렌(LDPE), 및 극저밀도 폴리에틸렌(VLDPE)}, 폴리에틸렌 코폴리머, 열가소성 엘라스토머, 실리콘 엘라스토머, 폴리우레탄(PU), 폴리프로필렌(PP), (PET), 니론, 가요성 폴리비닐클로라이드(PVD) 등과 같은 중합체 재료들; 라텍스와 같은 천연고무 또는 합성 고무; 및 전술한 재료들의 결합을 포함한다(그러나, 이에 제한되지 않음). 이들 재료들중에서, 전형적인 가요성 재료들은 HDPE, LDPE, 니론, PET, PP 및 가요성 PVC를 포함한다(그러나, 이에 제한되지 않음). 스트레칭가능 재료들은 VLDPE, PU, 실리콘 엘라스토머, 및 고무(예컨대, 천연고무, 합성 고무 및 라텍스)를 포함한다(그러나, 이에 제한되지 않음). 더욱이, 점착성 재료, 예컨대 아크릴레이트, 스티렌 부타디엔 고무(SBR) 기반 점착제, 스티렌-에틸렌-부틸렌 고무(SER) 기반 점착제, 및 유사한 압력 민감 점착제이 또한 층들을 형성하기 위하여 사용될 수 있다.

각각의 층은 단일 재료로 구성될 수 있거나, 또는 화학 신호 불침투 조성물을 형성하기 위하여 두개 이상의 재료(예컨대, 동일한 또는 다른 재료의 다중층들)로 구성될 수 있다.

마스크 및 겔 유지 층들을 형성하기 위한 방법들은 사출 프로세스들, 흐름 및 형성 몰딩 기술들, 다이 커팅, 및 샘플링 기술들을 포함하며(그러나, 이에 제한되지 않음), 이들 모두는 공지된 방법들에 따라 실시된다. 특히, 층들은 성능을 저하시키지 않고 가장 경제적으로 제조된다(예컨대, 화학신호에의 비투과성, 파괴없이 손으로 층들을 조작하고 그렇치 않은 경우에 동작능력을 절충하는 능력). 층들은 하나 또는 양 표면들상에 점착성 코팅(예컨대, 압력 민감 점착성 코팅)을 가질 수 있다. 전형적인 점착제는 스타치, 아크릴레이트, 스티렌 부타디엔 고무 기반 실리콘 등을 포함한다(그러나, 이에 제한되지 않음). 피부와 접촉하는 점착제들은 피부-접촉과 호환가능한 독소로지컬 프로파일을 가진다. 전형적인 실시예에서, SBR-점착제 RP 100(John Deal Corporation, Mount Juliet, TN)는 마스크 및 센서의 다른 측면에 접촉시키는 0.001 인치 두께 PET 막(Melinex #329, DuPont) 겔 유지층에 기초할 수 있다. 다른 전형적인 실시예는 마스크를 피부에 접촉시키기 위하여 0.002 인치 두께 폴리우레탄(예컨대, Dow Pellethane; Dow Chemical Corp, Midland, MI) 마스크의 피부측면상에서 # 87-2196(National Starch and Chemical Corporation, Bridgewater, NJ)를 사용한다. 게다가, 마스크 및 겔 유지 층들은 샘플링동안 수집 삽입층으로 추출될 수 있는 하나 이상의 화합물들 또는 이온들을 흡수하는 재료로 코팅될 수 있다.

본 발명의 수집 어셈블리들/전극 어셈블리들(예컨대, 자동센서 어셈블리들)은 분석물 모니터링 장치에 대한 소모(교체가 가능) 컴포넌트들로서 사용하기에 적합하며, 어셈블리들의 다양한 구성요소들은 바람직하게 제조되며 소비자에 의하여 분석물 모니터링 장치 하우징에 삽입되고 이로부터 제거되는 소모 구조에 사전에 어셈블리된다. 이와 관련하여, 마스크층, 겔 유지층 및 수집 삽입층(들)이 제조된후에, 이들은 도 11에 도시된 바와같이 정렬되며, 마스크 및 겔 유지층들의 가장자리들에 의하여 제공된 돌출부들은 전술한 바와같이 마스크 및 겔 유지층들사이에 수집 삽입층들을 삽입하는 3-층 적층을 제공하기 위하여 서로 접착된다. 결과적인 수집 어셈블리는 지지 트레이에 추가로 배치될 수 있는 수집 어셈블리/전극 어셈블리(예컨대, 자동센서 어셈블리)를 형성하기 위하여 전극 어셈블리의 전극과 동작가능하게 배열되도록 배치된다.

필요한 경우에, 수집 어셈블리/전극 어셈블리를 포함하는 패키지들은 수화 소스(수집 삽입층들이 사용전에 탈수되지 않도록 하는 겔 또는 물이 스며들 패드 비습식 재료로 형성된 수화한 삽입층)를 포함할 수 있다. 수화 삽입층은 버퍼들 및 향균 화합물들과 같은 다른 컴포넌트들을 포함할 수 있다. 수화의 소스는 수집 어셈블리/전극 어셈블리가 패키지로부터 제거된후에 배치되며 분석물 모니터링 장치의 컴포넌트를 형성하지 않는다.

사전어셈블리된 수집 어셈블리들/전극 어셈블리들(예컨대, 자동센서 어셈블리들)은 어셈블리의 조절을 용이하게 하는 하나 이상의 선택 라이너들을 포함할 수 있다. 예컨대, 제거가능 환자 라이너는 마스크층이 점착제로 코팅될때 마스크층위에 제공될 수 있다. 추가 제거가능 라이너는 겔 유지층(예컨대, 플로우-폴드 라이너)위에 제공될 수 있다. 제거가능 라이너들은 어셈블리의 사용 바로전까지 제위치에 유지되도록 하며, 제거하는데 너무 곤란하지 않고, 어셈블리에 추가 보호를 제공하기 위하여 패키징, 적하 및 저장동안 제위치에 유지하는 임의의 적절한 재료로 제조된다. 만일 마스크 및/또는 겔 유지층이 점착제로 코팅(또는 실제로 형성)되면, 제거가능 라이너들은 일반적으로 사용되는 접촉 점착제들에 접촉되지 않는 처리된 폴리에스터 재료 또는 폴리프로필렌으로 구성될 수 있다. 다른 적절한 재료들은 물 및/또는 솔벤트 침투불가능 폴리머들(PET, PP, PE 등을 포함하나 이에 제한되지 않음) 및 처리된 금속 포일들을 포함한다(그러나, 이에 제한되지 않음).

제거가능 라이너들은 마스크 및 겔 유지 층들의 외부 표면을 커버하는 형상을 가진다. 라이너들은 라이너들이 분석물 모니터링 장치에 사용하기전에 제거되는 정도를 지시하는 탭 및 직각 지시자(넘버링과 같은)와 같은 손잡이 수단을 제공한다. 필요한 경우에, 라이너들은 사용자를 위한 손잡이 수단 뿐만아니라 라이너의 제어된 해제모션을 제공하는 "V"(예컨대, "플로우-폴드" 라이너) 또는 "Z" 형상으로 형성될 수 있다. 선택적으로, 라이너들은 내부 절단면(예컨대, 라이너의 한 에지로부터 연장하고 라이너의 표면에서 종료되는 나선형 절단면)을 가질 수 있거나, 또는 라이너의 제거를 용이하게 하는 스코어링 패턴을 가질 수 있다. 특히, 라이너 재료, 형상, 및 관련 절단면 또는 패턴들은 수집 어셈블리/전극 어셈블리의 다양한 컴포넌트들사이의 정렬을 방해하지 않도록 선택된다.

일 양상에서, 여기에 기술된 바와같이, 본 발명은 (A) 대상물의 피부 또는 점막 표면과 접촉하기에 적합한 하나 이상의 수집 저장소들 및 대상물의 피부 또는 점막 표면과 접촉하기에 적합한 하나 이상의 수집 저장소들을 포함하며, (i) 수집 저장소로의 분석물의 이동은 경피적 또는 경점막적 샘플링 방법에 의해 개선되며, 그리고 (ii) 장치 사용 중 적어도 하나의 수집 장치는 분석물 감지 장치와 접촉하여 작동하게 배치되며, (i) 수집 저장소로의 분석물 이동은 경피적 또는 경점막적 샘플링 방법에 의해 개선되지 않으며, 그리고 (ii) 장치 사용 중 적어도 하나의 수집 장치는 분석물 감지 장치와 접촉하여 작동하게 배치된다. 일 실시예에서, 장치의 사용동안 적어도 하나의 수집 저장소 (B)는 서미스터와 접촉한다.

바람직한 실시예에서, 적어도 하나의 수집 저장소(A)의 물리적 특징은 적어도 하나의 저장소(B)의 물리적 특징과 거의 동일하다. 전형적인 수집 저장소는 포도당이다.

일부 실시예에서, 분석물 모니터링 장치는 분석물을 전자화학적으로 검출하는 분석물 감지 장치를 포함한다. 이러한 장치는 전형적으로 감지 전극을 포함한다. 바람직한 실시예에 있어, 적어도 하나의 수집 저장소 (A)와 접촉하는 감지 전극의 물리적 특성은 적어도 하나의 수집 저장소 (B)와 접촉하는 감지 전극의 물리적 특성과 실질적으로 동일하다. 또한, 몇몇 실시예에 있어, 분석물 감지 장치는 분석물(예를 들어, 분석물이 포도당과 포도당 산화효소를 포함하는 효소일 때)의 전자화학적 검출을 용이하게 하는 효소를 포함한다.

일 실시예에 있어, 분석물 모니터링 장치는 하나 이상의 수집 저장소 (A)와 접촉하는 이온도입 전극을 더 포함한다. 이 장치는 또한 하나 이상의 수집 저장소 (B)와 접촉하는 이온도입 전극을 포함하는데, 하지만 이와 같은 경우, 이온도입 전극은 전형적으로 이온도입 회로로 연결 불가능하고, 이는 이온 도입 전극이 추출용으로 능동화될 수 없다.

또 다른 실시예에 있어, 분석물 모니터링 장치의 수집 저장소 (B)는 제 1 및 제 2 표면을 포함하고, 제 1 표면은 감지 장치에 접촉되고 제 2 표면은 분석물로 실질적으로 침투되지 않는 피막에 접촉되며, 그리고 피막은 피부 또는 점막 표면과 접촉하기에 적합하다.

본 발명은 수집 어셈블리들, 수집/전극 어셈블리들, 자동센서들, 및 본 발명의 장치들을 제조하는 방법을 포함한다.

### 3.0.0 본 발명의 방법을 구현하는 트레이닝가능 알고리즘

본 발명의 일 양상에서, 트레이닝가능 알고리즘들은 본 발명의 방법들, 예컨대 데이터 스크린들의 선택성을 개선하는 방법들 및/또는 땀 및/또는 온도 변화의 현상을 보상하는 방법들에 적용될 수 있다. 수학적, 통계적 및/또는 패턴 인식 기술들은 신경회로망, 범용 알고리즘 신호 처리, 선형 회귀, 다중선형 회귀, 비선형 회귀 방법들, 제거 방법들 또는 통계(테스트) 측정치들 주요 성분 분석을 포함하는(그러나, 이에 제한되지 않음) 본 발명의 방법들에 적용될 수 있다. 트레이닝 데이터(예컨대, 분석물 모니터링 장치의 측정치들로부터 획득된 데이터 세트들)는 미지의 파라미터들을 결정하기 위하여 사용될 수 있다. 특정 일 실시예에서, 방법들은 인공 신경회로망 또는 일반 알고리즘들을 사용하여 수행될 수 있다. 본 발명을 실시할 때 사용되는 특정 신경회로망 알고리즘의 구조는 광범위하게 변화할 수 있으나, 네트워크는 입력층, 하나 이상의 숨겨진 층들 및 하나의 출력층에서 트레이닝될 수 있다. 이러한 네트워크들은 테스트 데이터 세트로 트레이닝되어 인구에 적용될 수 있다. 다른 실시예에서, 트레이닝 데이터는 예상 최대화 방법을 사용하여 MOE(Mixtures of Experts)에서 미지의 파라미터들을 결정하기 위하여 사용된다. MOE 알고리즘은 전형적으로 가중치들의 수렴이 달성될때까지 트레이닝된다. 공지된 다수의 적절한 네트워크 타입들, 전송 기능들, 트레이닝 기준, 테스트 및 응용 방법들이 존재한다. 다른 실시예에서, 임계치들의 계층적 평가를 이용하는 결정 트리(또한, 분류 트리라 칭함)가 사용될 수 있다(예컨대,

J.J. Oliver, et. al, in Proceedings of the 5th Australian Joint Conference on Artificial Intelligence, pages 361-367, A. Adams and L. Sterling, editors, World Scientific, Singapore, 1992; D.J. Hand, et al., Pattern Recognition, 31(5):641-650, 1998; J.J. Oliver and D.J. Hand, Journal of Classification, 13:281-297, 1996; W. Buntine, Statistics and Computing, 2:63-73, 1992; L. Breiman, et al., "Classification and Regression Trees" Wadsworth, Belmont, CA, 1984; C4.5: Programs for Machine Learning, J. Ross Quinlan, The Morgan Kaufmann Series in Machine Learning, Pat Langley, Series Editor, October 1992, ISBN 1-55860-238-0). Commercial software for structuring and execution of decision trees is available (e.g., CART (5), Salford Systems, San Diego, CA; C4.5 (6), RuleQuest Research Pty Ltd., St Ives NSW Australia; and Dgraph (1,3), Jon Oliver, Cygnus, Redwood City, CA)

를 참조하라) 또한 이러한 결정

트리는 본 발명의 방법들에 사용될 수 있다.

본 발명의 방법들에 기초한 결정 트리들의 일부 단순한 버전들은 다음과 같다. 첫째, 임계값들(예컨대, Qpthresh, Qpthresh1, Qpthresh2, 및 Qpcalthresh)이 선택된다. 하나의 전형적인 결정 트리는 다음과 같다.

만일  $|Qp - Qpcal|$ 가 Qpthresh보다 작거나 또는 동일하면,  $Q = Qa$ 이며,]

만일  $|Qp - Qpcal|$ 가 Qpthresh보다 크면,  $Q =$  스킵 판독이다.

결정 트리의 다른 버전은 다음과 같다.

만일  $Qp/Qpcal$ 이 Qpthresh1보다 크거나 또는 동일하고  $Qp/Qpcal$ 가 Qpthresh2보다 작거나 또는 동일하면,  $Q = Qa$ 이다.

만일  $Qp/Qpcal$ 가 Qpthresh1보다 작거나 또는  $Qp/Qpcal$ 가 Qpthresh2보다 크면,  $Q =$  스킵 판독이다.

가장 중요한 속성은 결정 트리의 루트(root)에 있다. 예컨대, 본 발명의 일 실시예에서, 루트 속성은 현재의 피부 컨덕턴스 판독이다. 다른 실시예에서, 몸 온도는 루트 속성일 수 있다. 선택적으로,  $|Qp - Qpcal|$  또는  $Qp/Qpcal$ 는 루트 속성으로서 사용될 수 있다.

게다가, 임계치들은 사전에 설정될 필요가 없다. 알고리즘은 개인의 데이터베이스 레코드로부터, 피대상자의 능동 수집 저장소 포도당 판독들, 수동 수집 저장소 포도당 판독들, 몸 온도 및 피드 컨덕턴스 판독들(여기에서 논의됨)을 학습할 수 있다. 알고리즘은 데이터베이스 레코드의 데이터에 기초하여 임계값들을 설정하기 위하여 그 자체를 트레이닝할 수 있다.

더욱이, 분석물 모니터링 장치를 사용하여 획득된 생데이터는 땀/온도 보상 알고리즘들을 개발하기 위하여 분석될 수 있다. 예컨대, 생데이터는 피부 도전성 프로브들, 온도 판독들 및 양극 및 음극 바이오센서 신호들(여기에 기술됨)의 특징들로부터 데이터로서 상기 파라미터들에 기초하여 보상되도록 분석될 수 있다. 이러한 데이터는 포도당 판독들의 보상 및 재교정을 제공하기 위하여 알고리즘에 의하여 고려될 수 있다. 이러한 알고리즘은 분석물 모니터링 장치를 제어하고 알고리즘을 실행하도록 프로그래밍된 하나 이상의 마이크로프로세서에서 분석물 모니터링 장치의 펌웨어 및/또는 소프트웨어에 포함될 수 있다.

특정 알고리즘의 성공은 선택된 조건들(예컨대, 땀 및/또는 온도 변화들)하에서 분석물 모니터링 장치의 성능을 평가하기 위하여 통계 기준에 의하여 평가될 수 있다. 예컨대, 일련의 손가락 혈액 포도당 측정치들(시간당 적어도 하나)은 포도당 모니터링 장치, 예컨대 글루코 와치 G2 바이오그래피로부터 획득된 값들을 비교하기 위하여 사용될 수 있다. 이들 혈액 값들은 글루코 와치 G2 바이오그래피 판독들과 시간적으로 매칭된다. 성능을 평가하기 위하여 사용되는 통계는 글루코 와치

G2 바이오그래퍼 판독들 및 혈액 포도당 값들간의 차이 통계, 회귀 분석, 클라크 에러 그리드 분석, 에러 분석, 다른 포도당 레벨의 바이어스를 포함한다. 스킵된 판독들의 수 및 분배에 관한 사용가능성이 평가된다. 이들 보상 기술들중 한 기술의 성공 기준은 판독들의 정확성을 유지하면서 발한작용 및/또는 온도 변화의 주기동안 스킵된 판독의 수를 감소시킨다.

분석물 판독들, 예컨대 포도당 판독물들의 보상은 측정(예컨대, 땀 프로브(피부 도전성) 측정)동안 수집된 파라미터들(온도 측정, 배경, 바이오센서 신호의 운동 성분들을 포함하는 바이오센서의 다양한 파라미터들, 및 땀 주기동안 포도당과 다른 화합물들을 측정하나 땀 주기동안 겔에 입력되는 포도당을 측정하는 이온도입 애노드에서의 바이오센서의 파라미터)을 사용하여 달성될 수 있다.

파라미터들을 선택하고 알고리즘이 개별 대상물 또는 대상물의 그룹에 대하여 선택된 파라미터들의 데이터베이스 레코드에 기초하여 그자체를 트레이닝하도록 함으로서, 알고리즘은 개별 또는 결합된 보상 인자들로서 각각의 파라미터들을 평가할 수 있다. 따라서, 땀/온도 모델은 트레이닝되며, 알고리즘은 어느 파라미터들이 가장 중요한 지시자인지를 결정한다.

수신기 동작 특징(ROC) 곡선 분석은 다른 임계치 최적화 수단이다. 이는 거짓 긍정 부분을 최소화하면서 최적의 진실한 긍정 부분을 결정하는 방식을 제공한다. ROC 분석은 두개의 분류 방식들을 비교하기 위하여 사용될 수 있으며, 어느 방식이 선택된 이벤트의 양호한 예측자인지를 결정한다(예컨대, 파라미터 관계들의 비교는 섹션 2.2.3에 기술되었다). ROC 소프트웨어 패키지들은 전형적으로 상관되고 연속 분배될 뿐만아니라 고유 범주에 속하는 레이팅 스케일 데이터; 두개의 종법선 ROC 곡선들간의 통계적 비교; 연속 및 동일 범주에 속하는 데이터의 세트로부터 종법선의 최대가능 추정; 및 ROC 곡선들을 비교하기 위한 통계전력의 분석에 대한 절차들을 포함한다. ROC를 구성 및 실행하기 위한 상업적 소프트웨어는 이용 가능하다(예컨대 Analyse-It for Microsoft Excel, Analyse-It Software, Ltd., Leeds LS12 5XA, England, UK; MedCale®, MedCale Software, Mariakerke, Belgium; AccuROC, Accumetric Corporation, Montreal, Quebec, CA).

앞의 분석에 적용될 수 있는 관련 기술들은 결정 그래프들, 결정 규칙들(또한, 규칙 유도라 칭함), 판별식 분석(스텝방식 판별 분석), 논리 회귀, 최근접 분류, 신경 회로망, 및 Naive Bayes 분류기를 포함한다(그러나 이에 제한되지 않음).

본 발명의 하나 이상으 마이크로프로세서는 여기에 기술된, 결정 트리, 알고리즘, 기술 및 방법을 실행하도록 프로그래밍 될 수 있다. 본 발명의 분석물 모니터링 장치들은 이러한 하나 이상의 마이크로프로세서들을 비교한다.

## 실험

이하의 예들은 본 발명의 장치, 방법 및 공식을 실시 및 이용하는 방법에 대한 완전한 설명을 당업자에게 제공하기 위하여 기술되나 본 발명을 제한하지 않는다. 사용된 횡수(예컨대, 양, 온도 등)과 관련하여 정확성을 확보하였으나 임의의 실험 에러들 및 편차들이 고려되어야 한다. 만일 다른 방식으로 지시되지 않으면, 부분은 중량부, 분자 중량은 평균 분자 중량, 온도는 섭씨 및 압력은 약 대기압력이다.

### 실험 1

#### 땀/온도 검출 시스템으로서 수동 겔의 평가

이하의 실험들은 땀을 검출하기 위하여 수동 시퀀스(비 이온도입)를 가진 글루코 와치 G2 바이오그래퍼를 사용하는 가능성을 연구했다. 두가지 조건이 연구된다.

- 조건 1: 제어(이온도입을 가진 시퀀스)
- 조건 2: 수동(이온도입없는 시퀀스)

6개의 대상물이 이 연구에 참여하였다. 각각의 대상물은 8개의 연구 글루코 와치 G2 바이오그래퍼들(조건당 4개), 낮은 팔에 두개, 상부 팔에 2개 및 가슴에 두개를 지닌다. 글루코 와치 G2 바이오그래퍼는 모든 능동 시스템(조건 1)이 몸의 좌측에 적용되고 모든 수동 시스템들(조건 2)가 몸의 우측에 적용되도록 좌측/우측 대칭 형식으로 적용된다.

두개의 대상물은 이하의 경과 시간들, 즉 3:00시간, 4:05 시간 및 5:10 시간에 실험되었다. 두개의 다른 대상물은 다음과 같은 경과시간, 즉 3:20시간, 4:25시간 및 5:50시간이다. 나머지 두개의 대상물은 이하의 경과시간, 즉 3:40시간, 4:45시간 및 5:50 시간에 실험되었다.

대상물들은 최대 심장박동수의 65% 이하로 실험되었다. 각각의 실험 세션은 30분간 지속되었으며 세션들은 글루코 와치 G2 바이오그래퍼의 이온도입 추출 사이클의 다른 부분과 일치하도록 스테거링된다.

연구 기간은 8시간18분이다. 핑거프릭 샘플들은 포도당 결정을 위하여 선택되며, 마지막 실험 세션이 완료된후에 ET 0:55 내지 1시간으로부터 시간당 두번(55분 및 15분에) 선택된다. 대상물들은 비교적 일정한 혈액 포도당 레벨들을 획득하기 위하여 가속된다. 대상물의 가속은 연구의 시작전에 90분동안 수행되고 마지막 실험 세션이 종료된후에 45분까지 계속된다. 기준 혈액 측정들은 글루코 와치 바이오그래퍼 포도당 측정의 20분 지연시간을 고려하여 대응 글루코 와치 바이오그래퍼 측정전에 20분 걸린다.

조절된 nC값은 특정 시간에 특정 센서에 대한 nC값을 취하고 비뺀 영향 판독 대 경과시간에 대한 nC 신호의 최상의 선형 피트를 감산함으로써 계산된다. 원래의 그리고 조절된 nC 테이블들은 글루코 와치 바이오그래퍼들에 존재하는 피부 도전성 센서들에 의하여 결정되는 땀 및 비뺀 이벤트들을 분리함으로써 생성된다. 나노쿨롱(nC) 신호는 센서 A 및 센서 B 뿐만 아니라 센서 A 및 B를 위하여 보고된다. 비록 능동 및 수동 시스템들이 양 팔의 동일한 위치에 적용될지라도, 조건들간에 양호한 상관관계가 존재하는 것으로 보인다. 좌측/우측이 대치된다는 것을 가정하면, 수동 시스템(이온도입을 통해 포도당을 추출하지 않음)은 포도당 및 간섭 종들을 포함하는, 땀에서 전기능동하는 모든 혼합물을 측정한다. 땀에서 실제 포도당량은 땀이 포도당 및 간섭 종을 포함할때 측정된 신호와 상관되지 않을 수 있다. 그러나, 비뺀 영향 사이클들동안 거의 0인 신호들과 비교하여 땀 영향 사이클들동안 크게 조절된 nC 신호들은 땀으로 인하여 nC 신호가 존재한다는 것을 증명한다.

땀 및 비뺀 이벤트들에 대한 능동 대 수동 신호 차이에 대하여 모든 6개의 대상물로부터의 데이터를 포함하는 작도는 도 12이 도시된다. 도 15 및 도 16은 도 12의 값들이 획득되는 방법을 그래프적으로 기술한다. 도면 15에서, 작도는 y축에서 능동 수집 저장소/감지 전극(즉, 이온도입을 가진 추출)에 대한 음극(Qa)에서의 nC 신호 및 x-축에서 경과시간을 도시한다. 점들은 nC 신호들을 나타내며, 라인은 nC 데이터의 최적 선형 회귀를 나타낸다. "x"는 발한 이벤트들과 연관된 시점들에서 nC 신호들을 나타낸다. 쌍 화살표는  $\Delta nC = Q_a - Q_a(\text{시간 A에서 선형 회귀 값})$ 을 나타내며, 여기서  $\Delta nC = Q_{as} + Q_{at}$ 이다. 차이들,  $\Delta nC = Q_a - Q_a(\text{시간 A에서 선형 회귀 값})$ 은 y-축에서  $\Delta nC$ 로서 도 12에 작도된다.  $Q_a(\text{시간 A에서 선형 회귀 값})$ 는 땀 또는 온도 변동이 존재하지 않을때  $Q_a$  신호의 최상의 피트이며, 이러한 최상의 피트는  $Q_{ag}$ 의 최상의 추정치이며, 선형 피트는 시간에 따라 발생하는  $Q_{ag}$  신호에서 신호 지연을 고려한다.

도 16에서, 작도는 y축에서 수동 수집 저장소/감지 전극(즉, 이온도입을 가진 추출이 존재하지 않음)에 대한 음극(Qp)에서의 nC 신호 및 x-축에서 경과시간을 도시한다. 점들은 nC 신호들을 나타내며, 라인은 nC 데이터의 최적 선형 회귀를 나타낸다. "x"는 발한 이벤트들과 연관된 시점들에서 nC 신호들을 나타낸다. 쌍 화살표는  $\Delta nC = Q_a - Q_p(\text{시간 A에서 선형 회귀 값})$ 을 나타내며, 여기서  $\Delta nC = Q_{ps} + Q_{pt}$ 이다. 이들 차이들,  $\Delta nC = Q_p - Q_p(\text{시간 A에서 선형 회귀 값})$ 은 y-축에서  $\Delta nC$ 로서 도 12에 작도된다.  $Q_p(\text{시간 A에서 선형 회귀 값})$ 는 땀 또는 온도 변동이 존재하지 않을때  $Q_p$  신호의 최상의 피트이며, 이러한 최상의 피트는  $Q_{pp}$ 의 최상의 추정치이며, 선형 피트는 시간에 따라 발생하는  $Q_{pp}$  신호에서 신호 지연을 고려한다.

도 12에서, 비뺀 이벤트들은 보상된 값들이 비뺀 이벤트들의 최적 피트 회귀로부터 차이를 선택함으로써 계산되기 때문에 그래프의 원점 근처에서 약간 응집된다. 이러한 차이는 거의 0이어야 한다. 역으로, 진실한 긍정 땀 이벤트들에 대한 값들은 이들 nC 값들이 최상의 피트 회귀로부터 가져야 하는 큰 차이들로 인하여 그래프의 상부 우측 사분면쪽에서 더 조절되어야 한다. 이러한 그래프의 값은 원점 근처에 응집되지 않는 비뺀 이벤트들 및 원점 근처에서 응집되는 땀 이벤트들을 관찰하여 발견된다. 이들 포인트들은 개선된 땀 검출 시스템의 구현으로 방지될 수 있는 거짓을 나타낸다. 선형 회귀의 기울기는 두개의 땀 이벤트 특이값들에 의하여 영향을 받는다. 이들 포인트들의 제거는 1.1024의 기울기 및 0.19 $\mu$ C의 인터셉트를 야기한다. 기울기는 거의 1이며, 작은 y-인터셉트는 땀 이벤트들의 검출 뿐만아니라 땀 이벤트들과 연관된 데이터 보상을 위하여 사용된 수동 수집 저장소/감지 전극일 수 있다는 것을 제안한다.

땀 및 비뺀 이벤트들에 대한 조절된 능동 대 조절된 수동 nC 신호들에 대한 모든 6개의 대상물로부터의 데이터를 포함하는 작도가 도 13에 도시된다. 도 12 및 도 13간의 차이점은 도 13이 교정값으로부터 조절되는 수동 신호값들(2:15 ET에서 신호)을 사용한다는 점이며, 즉 도 13은  $(Q_{ps} + Q_{pt})$ 의 추정치로서  $(Q_p - Q_{pcal})$ 를 사용한다는 점이다. 이는 수동 신호에 대하여 최소 신호 지연이 존재하기 때문에 가능하다. 도 15 및 도 17은 도 13의 값들이 획득되는 방법을 그래프적으로 기술한다. 도 15는 앞서 기술되었다. 차이들,  $\Delta nC = Q_a - Q_a(\text{시간 A에서 선형 회귀 값})$ 은 y축에서의  $\Delta nC$ 로서 도 13에 작도된다.

도 17에서, 작도는 y축에서 수동 수집 저장소/감지 전극(즉, 이온도입을 가진 추출을 가지지 않음)에 대한 음극(Qp)에서의 nC 신호 및 x-축에서 경과시간을 도시한다. 라인은 교정(Qpcal)에서 nC 신호를 나타낸다. "x"는 발한 이벤트들과 연관된 시점들에서 nC 신호들을 나타낸다. 쌍 화살표는  $\Delta nC = Qp - Qpcal$ 을 나타내며, 여기서  $\Delta nC = Qps + Qpt$ 이다. 차이들,  $\Delta nC = Qp - Qpcal$ 은 x-축에서 Cal로부터 조절된  $\Delta nC$ 로서 작도된다.

도 13에서, 작도는 조절된 능동( $\Delta nC = Qas + Qat$ ) 대 조절된 수동( $\Delta nC = Qpt + Qps \approx Qp - Qpcal$ )를 도시한다. 이러한 데이터는 땀 연관 값들에 대한 선택성 및/또는 보상을 제공하기 위하여 글루코 와치 바이오그래피에서 수동 수집 저장소/감지 전극의 사용을 지원한다. 수동 수집 저장소/감지 전극은 교정값에 대하여 분석될 특정 시점동안 계산된 nC과 관련하여 사용된다. 이러한 정보에 기초하여, 포인트가 스크린되거나 또는 보상되어야 하는지의 여부를 결정할 수 있다. 도 13의 데이터에 대하여 수행된 선형 회귀의 기울기는 두개의 땀-이벤트 특이값에 의하여 영향을 받는다. 이들 포인트들의 제거는 0.981의 기울기 및 0.24 $\Delta\mu$ 의 인터셉트를 야기한다.

이러한 연구의 결과들은 땀 이벤트들과 연관된 데이터의 선택적 스크린 뿐만 아니라 땀 이벤트들과 연관된 데이터의 보상에 대하여 수동 수집 저장소/감지 전극의 사용(이온도입 전류의 응용없이 샘플을 수집한후 분석물 검출)을 지원한다. 예컨대, 도 15 및 도 17에서 제시된 ET들 A, B 및 C에서 데이터 포인트들은 본 발명의 여러 양상들에 대한 응용들을 기술한다. 시점 A에서,  $Q = Qa - Qp$ , 즉  $Qp$ 는 땀( $Qps$ ) 및 온도 인자들( $Qpt$ )와 관련된 입력신호(Q)에 대한 보상으로서 사용되며, 여기서  $Qp = Qps + Qpt$ 이다. 시점 B에서, 땀의 주기동안 전체 신호에 대한  $Qp$ 의 공헌은 무시가능하다. 따라서, 데이터 스크린은 임의의 추가 보상없이  $Q=Qa$ 를 허용하는 것에 적용될 수 있다. 이는 개선된 선택성의 예이며, 비록 땀의 주기가 주목될지라도 측정된 값은 땀 이벤트에 의하여 거의 영향을 받지않는다. 개선된 데이터 선택성의 다른 예는 시점 C에 기술되며,  $Qp \approx Qa$ 이다. 이러한 상황에서, 데이터 스크린은 땀 관련 신호에 의한 신호의 과도 공헌으로 인하여 상기 시점에서 측정값을 스킵하기 위하여 적용될 수 있다.

게다가, 섹션 2.2.3에서 앞서 논의된 비례상수(k)를 포함하는 이하의 관계는 도 13에서 제시된 데이터로부터  $Q = Qa - k(Qp - Qpcal)$ 로 추론될 수 있다. 도 13의 데이터에 기초하면,

$Q = Qa - (Qas + Qat)$ 이며, 여기서  $(Qas + Qat) = k(Qp - Qpcal)$ 이며,

$Q = Qa - k(Qp - Qpcal)$ 이며, 여기서  $k = \text{기울기} = (Qas + Qat)/(Qp - Qpcal)$ 이다.

더욱이, 임계치는 데이터의 분석에 기초하여 세팅될 수 있으며(예컨대,  $Qpthresh$ ), 여기서 임의의 값이상에서 수동 신호와 연관된 측정값들은 스킵된다. 이러한 임계치는 데이터 스크린으로서 사용될 수 있다. 이러한 하나의  $Qpthresh$ 의 예는 도 18(도 13에 도시된 데이터에 대응함)에서 수직 점선으로 도시된다.

유사한 분석이 도 15 및 도 16에 적용될 수 있다.

당업자에게 명백한 바와같이, 앞의 실시예들의 다양한 보상 및 변형들이 본 발명의 사상 및 범위로 부터 벗어나지 않고 이루어질 수 있다. 이러한 보상들 및 변형들은 본 발명의 범위내에 있다.

## (57) 청구의 범위

### 청구항 1.

하나 이상의 마이크로 프로세서로서,

분석물을 포함하는 제 1 샘플로부터 대상물에 있어서의 분석물량 또는 농도에 관련한 제 1 신호를 제공하는 단계 - 상기 제 1 샘플은 상기 대상물의 피부 또는 점막 표면에 걸쳐 분석물의 수송을 개선시키는 방법의 사용에 의해 획득됨 -;

상기 분석물을 포함하는 제 2 샘플로부터 분석물량 또는 농도에 관련된 제 2 신호를 제공하는 단계 - 상기 제 2 샘플은 대상물의 피부 또는 점막 표면에 걸쳐 분석물의 수송을 개선시키는 방법의 사용 없이 실질적으로 획득되고, 제 1 신호와 제 2 신호는 실질적으로 동일한 시간 주기 동안 획득됨 -;

(i) 제 2 신호에 근거한 제 1 신호를 스크린하는 단계; (ii) 제 1 신호에 보상 알고리즘의 적용하는 단계 —상기 제 1 신호는 제 2 신호의 사용으로 조절됨—; 및 (iii) 이들의 조합으로 구성되는 그룹으로부터 선택된 방법에 의해 제 1 신호를 적정화하는 단계를 포함하는, 하나 이상의 마이크로프로세서.

## 청구항 2.

제 1항에 있어서, 상기 적정화 단계는 상기 제 2 신호에 근거한 제 1 신호를 스크린하는 단계를 포함하며;

상기 스크린하는 단계는 (a) 소정의 하이 및/또는 로우 신호 임계값에 대해 제 2 신호를 비교하는 단계, (b) 제 2 신호가 하이 신호 임계값을 상회하거나 로우 신호 임계값을 하회하는 경우 제 1 신호와 연관된 분석물 측정 값을 스킵하는 단계, 및 (c) 제 2 신호가 하이 임계값과 로우 임계값 사이일 경우 연관된 분석물 측정 값의 결정을 위한 제 1 신호를 수용하는 단계를 포함하는, 하나 이상의 마이크로프로세서.

## 청구항 3.

제 2항에 있어서, 상기 적정화하는 단계는 제 1 및 제 2 신호에 따라 실질적으로 동일한 시간 주기 동안 피부 컨덕턴스를 획득하는 단계, 소정의 피부 컨덕턴스 임계값에 대한 피부 컨덕턴스 값을 비교하는 단계, 및 피부 컨덕턴스 값이 피부 컨덕턴스 임계값과 동등 또는 초과할 경우, 제 2 신호에 근거하여 제 1 신호를 스크린하는 단계를 포함하며;

상기 스크린 단계는 (a) 소정의 하이 및/또는 로우 신호 임계값에 대해 제 2 신호를 비교하는 단계, (b) 제 2 신호가 하이 신호 임계값을 상회하거나 로우 신호 임계값을 하회할 경우 제 1 신호와 연관된 분석물 측정 값을 스킵하는 단계, 및 (c) 제 2 신호가 하이 신호 임계값과 로우 신호 임계값 사이일 경우 연관된 분석물 측정 값의 결정을 위한 제 1 신호를 수용하는 단계를 포함하는, 하나 이상의 마이크로프로세서.

## 청구항 4.

제 2항에 있어서, 상기 적정화하는 단계는 제 1 및 제 2 신호에 따라 실질적으로 동일한 시간 주기 동안 온도 값을 획득하는 단계, 소정의 고온 및/또는 저온 임계값에 대해 온도 값을 비교하는 단계, 및 온도 값이 고온 임계값을 상회하거나 저온 임계값을 하회할 경우 제 2 신호에 근거하여 제 1 신호를 스크린되는 단계를 포함하며;

상기 스크린 단계는 (a) 소정의 하이 및/또는 로우 신호 임계값에 대하여 제 2 신호를 비교하는 단계, (b) 제 2 신호가 하이 신호 임계값을 상회하거나 로우 신호 임계값을 하회할 경우 제 1 신호와 연관된 분석물 측정 값을 스킵하는 단계, 및 (c) 제 2 신호가 하이 임계값과 로우 임계값 사이일 경우 연관된 분석물 측정 값의 결정을 위해 제 1 신호를 수용하는 단계를 포함하는, 하나 이상의 마이크로프로세서.

## 청구항 5.

제 2항 내지 제 4항중 어느 한 항에 있어서, 연관된 분석물 측정 값의 결정을 위한 제 1 신호 수용단계 후에 보상 알고리즘을 상기 제 1 신호에 적용하는 단계를 더 포함하며, 상기 제 1 신호는 상기 제 2 신호의 사용에 의하여 조절되는, 하나 이상의 마이크로프로세서.

## 청구항 6.

제 1항에 있어서, 상기 적정화하는 단계는 상기 제 1 신호에 보상 알고리즘을 적용하는 단계를 포함하며, 상기 보상 알고리즘은 상기 제 2 신호의 적어도 일부분을 감산함으로써 상기 제 1 신호를 보상하는 단계를 포함하는, 하나 이상의 마이크로프로세서.

**청구항 7.**

제 6항에 있어서, 상기 제 1 및 제 2 신호는 전류량 적정 또는 전기량 적정이며, 상기 보상 알고리즘은  $Q = Q_a - kQ_p$ 를 의미하고, 상기 Q는 분석물 측정 값의 결정을 위한 신호 입력이며, 상기  $Q_a$ 는 제 1 신호, 상기 k는 0 내지 1의 값인 비례 상수이며, 상기  $Q_p$ 는 제 2 신호인, 하나 이상의 마이크로프로세서.

**청구항 8.**

제 1항에 있어서, 상기 적정화하는 단계는 상기 제 1신호에 보상 알고리즘을 적용하는 단계를 포함하며, 상기 보상 알고리즘은 제 2 신호의 적어도 일부분을 감산함으로써 제 1 신호를 보상하는 단계 및 교정 시점에서 제 2 신호를 고려하는 단계를 포함하는, 하나 이상의 마이크로프로세서.

**청구항 9.**

제 8항에 있어서, 상기 제 1 및 제 2신호는 전류량 적정 또는 전기량 적정이며,

상기 보상 알고리즘은  $Q = Q_a - k(Q_p - Q_{pcal})$ 를 의미하고, 상기 Q는 분석물 측정 값의 결정을 위한 신호 입력이며, 상기  $Q_a$ 는 제 1 신호이며, 상기 k는 0 내지 1의 값인 비례 상수이며, 상기  $Q_p$ 는 제 2 신호이며, 상기  $Q_{pcal}$ 은 교정 시점에서의 제 2 신호인, 하나 이상의 마이크로프로세서.

**청구항 10.**

제 1항 내지 제 9항중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상물의 피부 또는 점막 표면에 걸쳐 분석물의 수송을 개선시키는 상기 방법은 이온도입, 소노포레시스(sonophoresis), 흡입, 전기충격, 서멀 포레이션(thermal poration), 마이크로 포레이션의 사용, 마이크로 니들의 사용, 초미립 랜셋(microfine lances)의 사용, 피부 과도성, 화학적 투과 엔헨서, 레이저 장치의 사용, 및 이들의 조합으로 구성된 그룹으로부터 선택되는, 하나 이상의 마이크로프로세서.

**청구항 11.**

제 10항에 있어서, 상기 대상물의 피부 또는 점막 표면에 걸쳐 분석물의 수송을 개선시키는 상기 방법은 이온도입, 소노포레시스, 또는 레이저 포레이션인, 하나 이상의 마이크로프로세서.

**청구항 12.**

제 1항 내지 제 11항중 어느 한 항에 있어서, 상기 신호는 전기화학적 신호인, 하나 이상의 마이크로프로세서.

**청구항 13.**

제 12항에 있어서, 상기 전기화학 신호는 전류량 적정 또는 전기량 적정 신호인, 하나 이상의 마이크로프로세서.

**청구항 14.**

제 13항에 있어서, 상기 분석물은 포도당이고, 상기 전기화학적 신호는 포도당 산화효소 및 감지 전극과 상기 샘플들을 접촉함으로써 획득되는, 하나 이상의 마이크로프로세서.

#### 청구항 15.

제 1항 내지 제 14항중 어느 한 항에 있어서, 상기 분석물은 포도당인, 하나 이상의 마이크로프로세서.

#### 청구항 16.

제 1항 내지 제 15항중 어느 한 항에 있어서, 상기 제 1 신호를 제공하는 제 1 감지 장치와 제 2 신호를 제공하는 제 2 감지 장치의 동작을 제어하기 위한 프로그래밍을 더 포함하는, 하나 이상의 마이크로프로세서.

#### 청구항 17.

제 16항에 있어서, 상기 제 1 샘플을 제공하는 제 1 샘플링 장치의 동작을 제어하기 위한 프로그래밍을 더 포함하는, 하나 이상의 마이크로프로세서.

#### 청구항 18.

제 17항에 있어서, 상기 샘플링 장치는 상기 제 1 샘플을 제공하기 위하여 이온도입을 사용하는, 하나 이상의 마이크로프로세서.

#### 청구항 19.

제 1항 내지 제 18항중 어느 한 항에 따른 하나 이상의 마이크로프로세서를 포함하는 분석물 모니터링 장치.

#### 청구항 20.

제 1항 내지 제 16항에 따른 하나 이상의 마이크로프로세서; 및

제 1 및 제 2 전기화학 감지 장치들을 포함하는, 분석물 모니터링 장치.

#### 청구항 21.

제 18항에 따른 하나 이상의 마이크로프로세서;

제 1 및 제 2 전기화학 감지 장치들; 및

이온도입 샘플링 장치를 포함하는, 분석물 모니터링 장치.

#### 청구항 22.

(A) 대상물의 피부 또는 점막 표면에 접촉하도록 사용된 하나 이상의 수집 저장소 - (i) 수집 저장소로의 분석물의 이동은 경피적 또는 경점막적 샘플링 방법에 의해 개선되며, 그리고 (ii) 장치 사용 중 적어도 하나의 수집 장치는 분석물 감지 장치와 접촉하여 작동하게 위치됨 -; 및

(B) 대상물의 피부 또는 점막 표면과 접촉하도록 사용된 하나 이상의 수집 저장소를 포함하며, (i) 수집 저장소로의 분석물 이동은 경피적 또는 경점막적 샘플링 방법에 의해 개선되지 않으며, 그리고 (ii) 장치 사용 중 적어도 하나의 수집 장치는 분석물 감지 장치와 접촉하여 작동하게 위치되는, 분석물 모니터링 장치.

### 청구항 23.

제 22항에 있어서, 상기 장치의 사용 중, 적어도 하나의 수집 저장소 (B)는 서미스터와 접촉하는, 분석물 모니터링 장치.

### 청구항 24.

제 22항에 있어서, 적어도 하나의 저장소 (A)의 물리적 특성은 실질적으로 적어도 하나의 수집 저장소 (B)의 물리적 특성과 동일한, 분석물 모니터링 장치.

### 청구항 25.

제 24항에 있어서, 상기 적어도 하나의 수집 저장소 (A)는 하이드로겔인, 분석물 모니터링 장치.

### 청구항 26.

제 22항에 있어서, 상기 분석물 감지 장치는 분석물을 전자화학적으로 검출하는 장치인, 분석물 모니터링 장치.

### 청구항 27.

제 26항에 있어서, 상기 분석물 감지 장치는 감지 전극을 포함하는, 분석물 모니터링 장치.

### 청구항 28.

제 27항에 있어서, 적어도 하나의 수집 저장소 (A)와 접촉하는 감지 전극의 물리적 특성은 적어도 하나의 수집 저장소 (B)와 접촉하는 감지 전극의 물리적 특성과 실질적으로 동일한, 분석물 모니터링 장치.

### 청구항 29.

제 27항에 있어서, 상기 분석물 감지장치는 분석물의 전자화학적 검출을 용이하게 하는 효소를 포함하는, 분석물 모니터링 장치.

### 청구항 30.

제 29항에 있어서, 상기 분석물은 포도당이며, 상기 효소는 포도당 산화효소를 포함하는, 분석물 모니터링 장치.

**청구항 31.**

제 27항에 있어서, 하나 이상의 수집 저장소 (A)와 접촉하는 이온도입 전극을 더 포함하는, 분석물 모니터링 장치.

**청구항 32.**

제 22항에 있어서, 상기 수집 저장소 (B)는 제 1 및 제 2 표면을 포함하고, 제 1 표면은 감지 장치에 접촉되고 제 2 표면은 분석물로 실질적으로 침투되지 않는 피막에 접촉되며, 상기 피막은 피부 또는 점막 표면과 접촉하기에 적합한, 분석물 모니터링 장치.

**청구항 33.**

대상물의 피부 또는 점막 표면에 걸쳐 분석물의 수송을 개선시키는 방법의 사용으로 획득된 샘플의 분석물 분석물량 또는 농도에 관련된 신호를 적정화하는 방법으로서,

상기 분석물을 포함하는 제 1 샘플로부터 대상물의 분석물량 또는 농도에 관련된 제 1 신호를 제공하는 단계 - 상기 제 1 샘플은 대상물의 피부 또는 점막 표면에 걸친 분석물의 수송을 개선시키는 방법의 사용으로 획득됨 -;

상기 분석물을 포함하는 제 2 샘플로부터의 분석물량 또는 농도에 관련된 제 2 신호를 제공하는 단계 - 상기 제 2 샘플은 대상물의 피부 또는 점막 표면에 걸친 분석물의 수송을 개선시키는 방법의 실질적 사용없이 획득되고 상기 제 1 신호 및 제 2 신호는 실질적으로 동일한 시간 주기 동안 획득됨 -; 및

(i) 제 2 신호에 근거하여 제 1 신호를 스크린하는 단계; -(ii) 보상 알고리즘을 상기 제 1 신호에 적용하는 단계 - 상기 제 1 신호는 제 2 신호에 의하여 조절됨 -; 및 (iii) 상기의 조합으로 구성되는 그룹으로부터 선택된 방법에 의해 상기 제 1 신호를 적정화하는 단계를 포함하는, 방법.

**청구항 34.**

제 33항에 있어서, 상기 적정화 단계는 제 2 신호에 근거한 제 1 신호를 스크린하는 단계를 포함하며, 상기 스크린하는 단계는 (a) 소정의 하이 및/또는 로우 신호 임계값에 대해 제 2 신호를 비교하는 단계, (b) 제 2 신호가 하이 신호 임계값을 상회하거나 로우 신호 임계값을 하회할 경우 제 1 신호와 연관된 분석물 측정 값을 스킵하는 단계, 및 (c) 제 2 신호가 하이 임계값과 로우 임계값 사이일 경우 연관된 분석물 측정 값의 결정을 위한 제 1 신호를 수용하는 단계를 포함하는, 방법

**청구항 35.**

제 34항에 있어서, 상기 적정화하는 단계는 제 1 및 제 2 신호에 따라 실질적으로 동일한 시간 주기 동안 피부 컨덕턴스 값을 획득하는 단계, 소정의 피부 컨덕턴스 임계값에 대해 피부 컨덕턴스 값을 비교하는 단계, 및 피부 컨덕턴스 값이 피부 컨덕턴스 임계값과 동일하거나 초과하는 경우, 제 2 신호에 근거하여 제 1 신호를 스크린하는 단계를 포함하며;

상기 스크린하는 단계는 (a) 소정의 하이 및/또는 로우 신호 임계값에 대해 제 2 신호를 비교하는 단계, (b) 제 2 신호가 하이 신호 임계값을 상회하거나 로우 신호 임계값을 하회하는 경우 제 1 신호와 연관된 분석물 측정 값을 스킵하는 단계, 및 (c) 제 2 신호가 하이 임계값과 로우 임계값 사이일 경우 연관된 분석물 측정 값의 결정을 위한 제 1 신호를 수용하는 단계를 포함하는, 방법.

**청구항 36.**

제 34항에 있어서, 상기 적정화하는 단계는 제 1 및 제 2 신호에 따라 실질적으로 동일한 시간 주기 동안 온도 값을 획득하는 단계, 소정의 고온 및/또는 저온 임계값에 대해 온도 값을 비교하는 단계, 및 온도 값이 고온 임계값을 상회하거나 저온 임계값을 하회할 경우 제 2 신호에 근거하여 제 1 신호를 스크린하는 단계를 포함하며;

상기 스크린하는 단계는 (a) 소정의 하이 및/또는 로우 신호 임계값에 대해 제 2 신호를 비교하는 단계, (b) 제 2 신호가 하이 신호 임계값을 상회하거나 로우 신호 임계값을 하회할 경우 제 1 신호와 연관된 분석물 측정 값을 스킵하는 단계, 및 (c) 제 2 신호가 하이 신호 임계값과 로우 신호 임계값 사이일 경우 연관된 분석물 측정값의 결정을 위한 제 1 신호를 수용하는 단계를 포함하는, 방법.

### 청구항 37.

제 34항 내지 제 36항중 어느 한 항에 있어서, 연관된 분석물 측정 값의 결정을 위한 제 1 신호 수용단계 후에 보상 알고리즘을 상기 제 1신호에 적용하는 단계를 더 포함하며, 상기 제 1신호는 상기 제 2신호의 사용에 의하여 조절되는, 방법.

### 청구항 38.

제 33항에 있어서, 상기 적정화하는 단계는 상기 제 1신호에 보상 알고리즘을 적용하는 단계를 포함하며, 상기 보상 알고리즘은 상기 제 2신호의 적어도 일부분을 감산함으로써 상기 제 1신호를 보상하는 단계를 포함하는, 방법.

### 청구항 39.

제 38항에 있어서, 상기 제 1 및 제 2 신호는 전류량 적정 또는 전기량 적정이며, 상기 보상 알고리즘은  $Q = Q_a - kQ_p$ 를 의미하고, 상기 Q는 분석물 측정 값의 결정을 위한 신호 입력이며, 상기  $Q_a$ 는 제 1 신호, 상기 k는 0 내지 1의 값인 비례 상수이며, 상기  $Q_p$ 는 제 2 신호인, 방법.

### 청구항 40.

제 33항에 있어서, 상기 적정화하는 단계는 상기 제 1신호에 보상 알고리즘을 적용하는 단계를 포함하며, 상기 보상 알고리즘은 제 2 신호의 적어도 일부분을 감산함으로써 제 1 신호를 보상하는 단계 및 교정 시점에서 제 2 신호를 고려하는 단계를 포함하는, 방법.

### 청구항 41.

제 40항에 있어서, 상기 제 1 및 제 2신호는 전류량 적정 또는 전기량 적정이며,

상기 보상 알고리즘은  $Q = Q_a - k(Q_p - Q_{pcal})$ 를 의미하고, 상기 Q는 분석물 측정 값의 결정을 위한 신호 입력이며, 상기  $Q_a$ 는 제 1 신호이며, 상기 k는 0 내지 1의 값인 비례 상수이며, 상기  $Q_p$ 는 제 2 신호이며, 상기  $Q_{pcal}$ 은 교정 시점에서의 제 2 신호인, 방법.

### 청구항 42.

제 33항 내지 제 41항중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상물의 피부 또는 점막 표면에 걸쳐 전해물의 수송을 개선시키는 상기 방법은 이온도입, 소노포레시스(sonophoresis), 흡입, 전기충격, 서멀 포레이션(thermal poration), 마이크로 포레이션의 사용, 마이크로 니들의 사용, 초미립 랜셋(microfine lances)의 사용, 피부 과도성, 화학적 투과 엔헨서, 레이저 장치의 사용, 및 이들의 조합으로 구성된 그룹으로부터 선택되는, 방법.

**청구항 43.**

제 42항에 있어서, 상기 대상물의 피부 또는 점막 표면에 걸쳐 분석물의 수송을 개선시키는 상기 방법은 이온도입, 소노포레이션, 또는 레이저 포레이션인, 방법.

**청구항 44.**

제 33항 내지 제 43항중 어느 한 항에 있어서, 상기 신호는 전기화학적 신호인, 방법.

**청구항 45.**

제 44항에 있어서, 상기 전기화학 신호는 전류량 적정 또는 전기량 적정 신호인, 방법.

**청구항 46.**

제 45항에 있어서, 상기 분석물은 포도당이고 상기 전기화학적 신호는 포도당 산화효소 및 감지 전극과 상기 샘플들을 접촉함으로써 획득되는, 방법.

**청구항 47.**

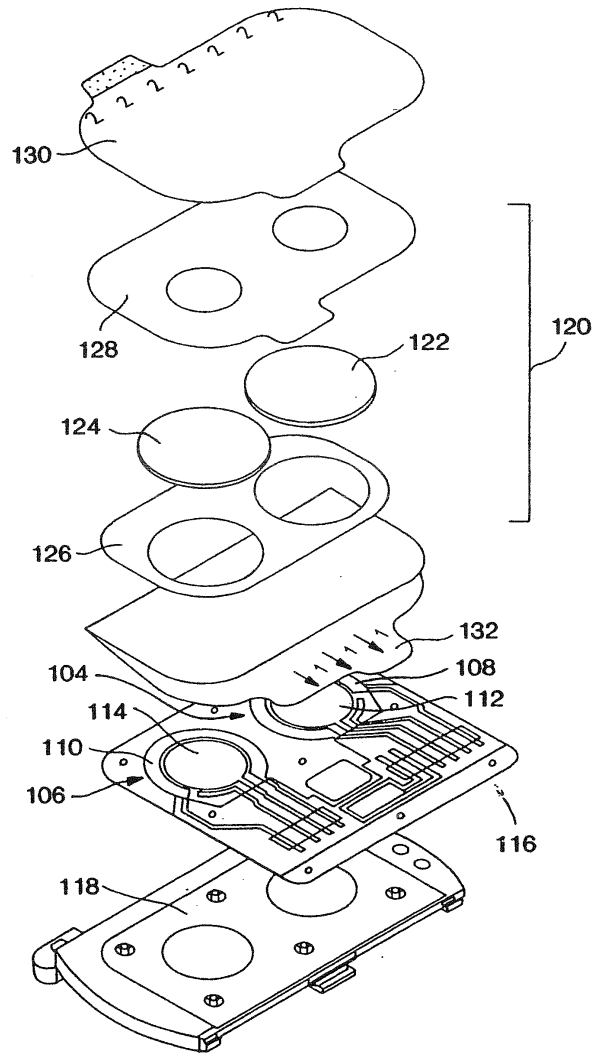
제 33항 내지 제 46항중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상물은 인간인, 방법.

**청구항 48.**

제 33항 내지 제 47항중 어느 한 항에 있어서, 상기 분석물은 포도당인, 방법.

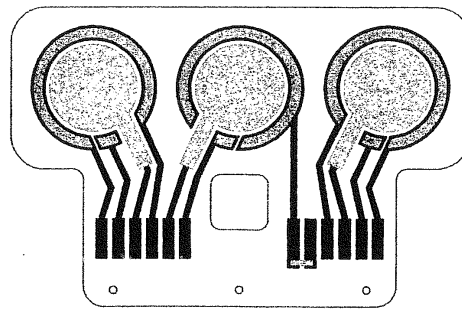
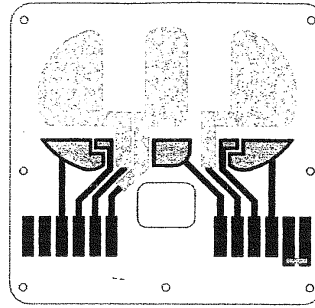
도면

도면1



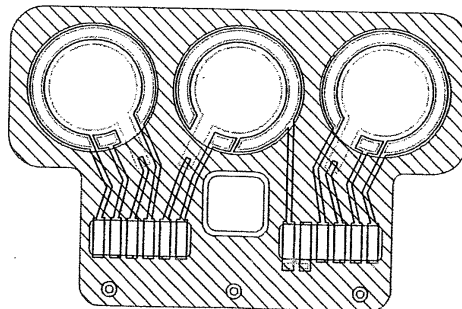
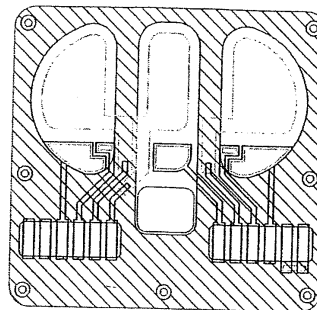
도면2

- 층들:
- Pt 잉크
  - Ag 잉크
  - AgCl 잉크
  - 센서 기관
  - 유전체
  - 플로우폴트
  - 하이드로젤
  - 코랄
  - GRL
  - 마스크
  - 환자 라이너
  - 트레이



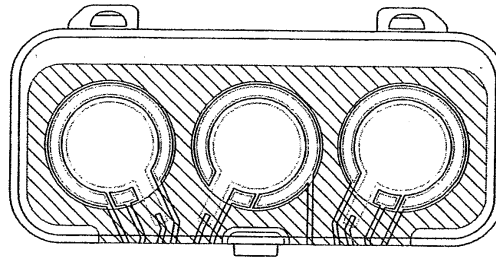
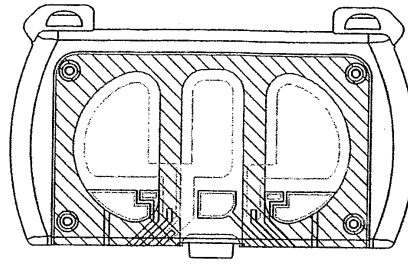
도면3

- 층들:
- Pt 잉크
  - Ag 잉크
  - AgCl 잉크
  - 센서 기관
  - 유전체
  - 플로우폴트
  - 하이드로젤
  - 코랄
  - GRL
  - 마스크
  - 환자 라이너
  - 트레이



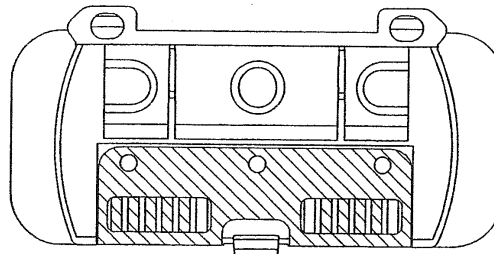
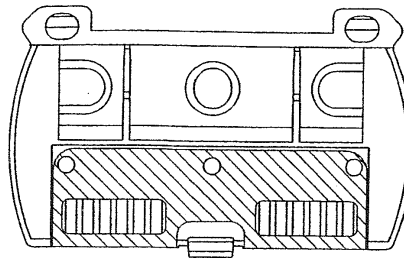
도면4

- 층들:
- Pt 잉크
  - Ag 잉크
  - AgCl 잉크
  - 센서 기관
  - 유전체
  - 플로우폴트
  - 하이드로젤
  - 코랄
  - GRL
  - 마스크
  - 환자 라이너
  - 트레이



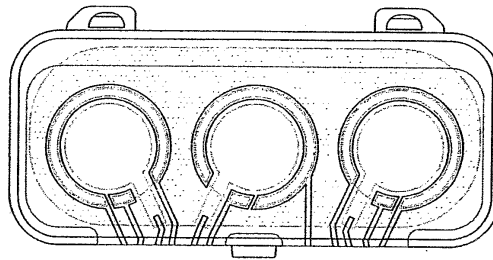
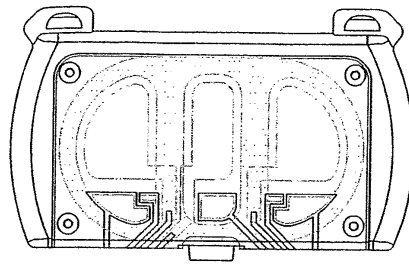
도면5

- 층들:
- Pt 잉크
  - Ag 잉크
  - AgCl 잉크
  - 센서 기관
  - 유전체
  - 플로우폴트
  - 하이드로젤
  - 코랄
  - GRL
  - 마스크
  - 환자 라이너
  - 트레이



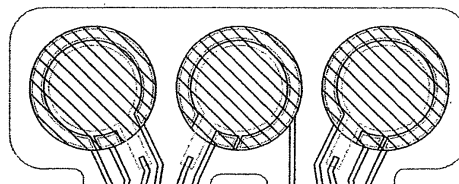
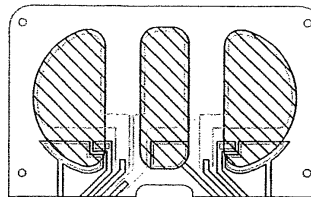
도면6

- 층들:
- Pt 잉크
  - Ag 잉크
  - AgCl 잉크
  - 센서 기관
  - 유전체
  - 플로우폴트
  - 하이드로젤
  - 코랄
  - GRL
  - 마스크
  - 환자 라이너
  - 트레이



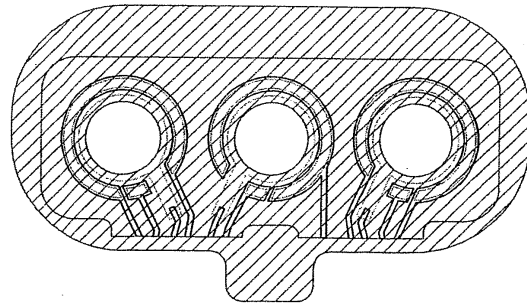
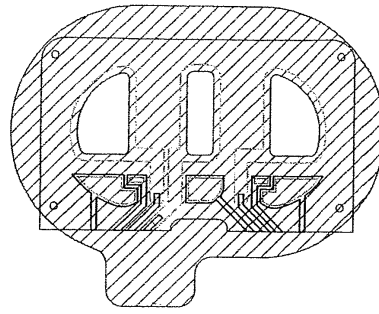
도면7

- 층들:
- Pt 잉크
  - Ag 잉크
  - AgCl 잉크
  - 센서 기관
  - 유전체
  - 플로우폴트
  - 하이드로젤
  - 코랄
  - GRL
  - 마스크
  - 환자 라이너
  - 트레이



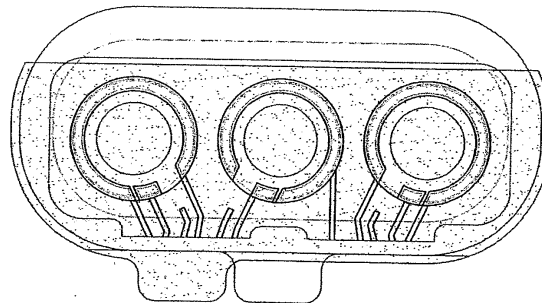
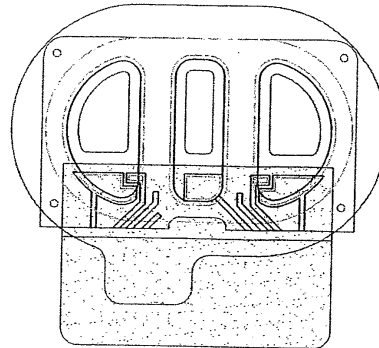
도면8

- 층들:
- Pt 잉크
  - Ag 잉크
  - AgCl 잉크
  - 센서 기관
  - 유전체
  - 플로우폴트
  - 하이드로젤
  - 코랄
  - GRL
  - 마스크
  - 환자 라이너
  - 트레이



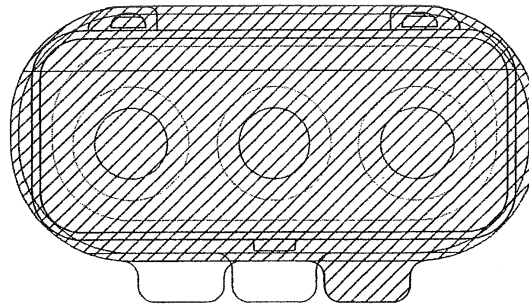
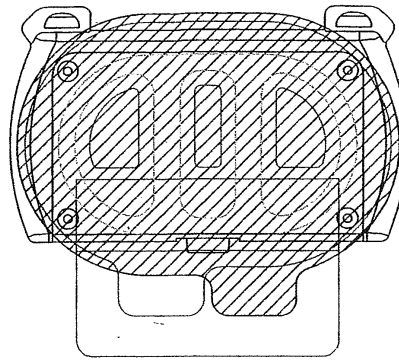
도면9

- 층들:
- Pt 잉크
  - Ag 잉크
  - AgCl 잉크
  - 센서 기관
  - 유전체
  - 플로우폴트
  - 하이드로젤
  - 코랄
  - GRL
  - 마스크
  - 환자 라이너
  - 트레이



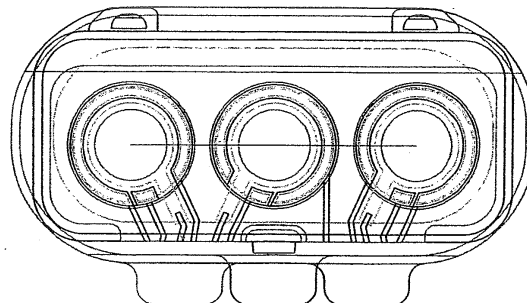
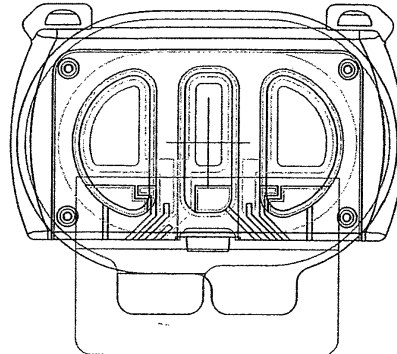
도면10

- 층들:
- Pt 잉크
  - Ag 잉크
  - AgCl 잉크
  - 센서 기관
  - 유전체
  - 플로우폴트
  - 하이드로젤
  - 코랄
  - GRL
  - 마스크
  - 환자 라이너
  - 트레이

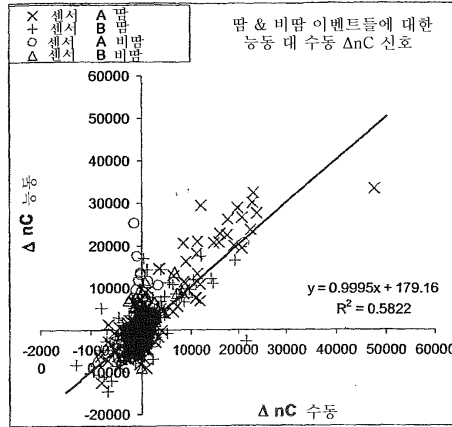


도면11

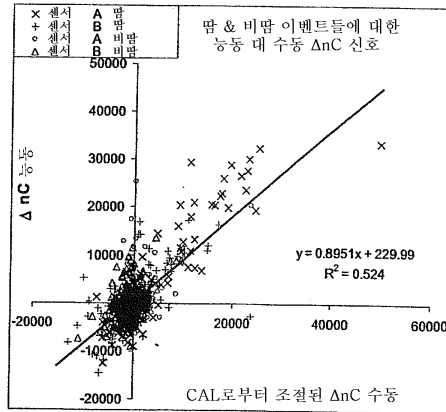
- 층들:
- Pt 잉크
  - Ag 잉크
  - AgCl 잉크
  - 센서 기관
  - 유전체
  - 플로우폴트
  - 하이드로젤
  - 코랄
  - GRL
  - 마스크
  - 환자 라이너
  - 트레이



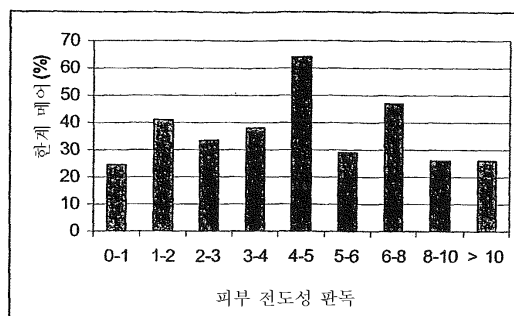
도면12



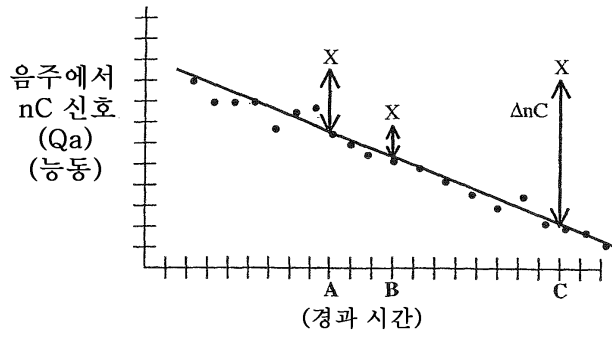
도면13



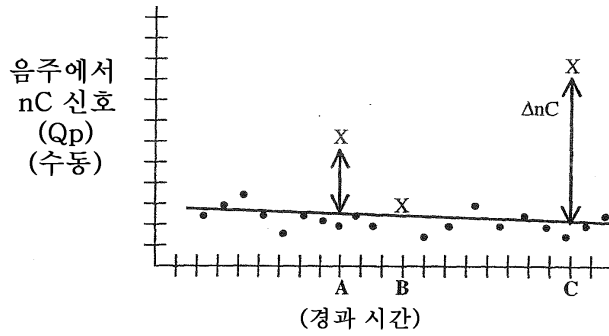
도면14



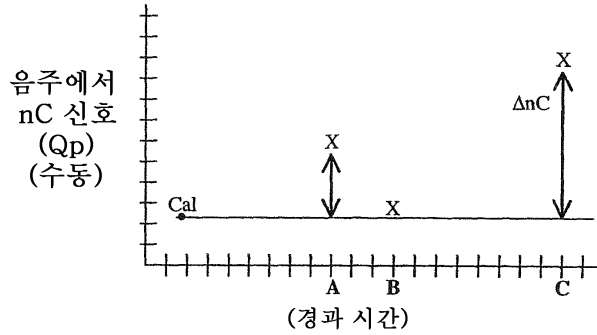
도면15



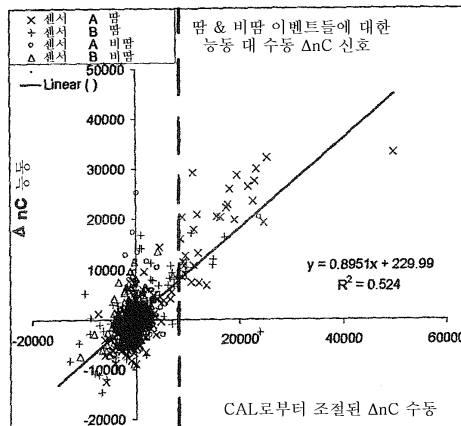
도면16



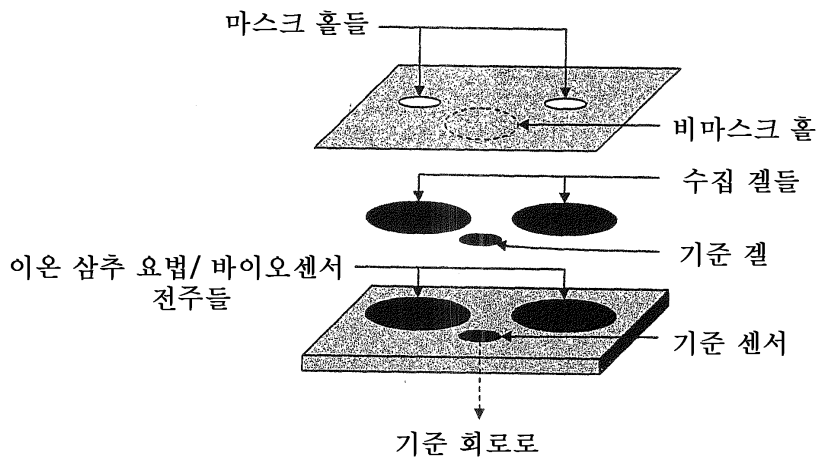
도면17



도면18



도면19



专利名称(译)	用于监测生理分析的微处理器，装置和方法		
公开(公告)号	<a href="#">KR1020060082852A</a>	公开(公告)日	2006-07-19
申请号	KR1020067003173	申请日	2004-07-30
[标]申请(专利权)人(译)	马斯TECH		
申请(专利权)人(译)	爱你的技术人员埃尔埃尔先生		
当前申请(专利权)人(译)	爱你的技术人员埃尔埃尔先生		
[标]发明人	FORD RUSSELL 포드러셀 LESHO MATTHEW J 레스호매튜제이 TAMADA JANET A 타마다자넷에이 TIERNEY MICHAEL J 티어니마이클제이		
发明人	포드,러셀 레스호,매튜,제이. 타마다,자넷,에이. 티어니,마이클,제이.		
IPC分类号	A61B5/00 G06F19/00		
CPC分类号	A61B5/4881 A61B5/4266 A61B5/14532 A61B5/7267 A61B2560/0252 A61B5/4283 G06F19/3406 G16H40/63		
优先权	60/495294 2003-08-15 US		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

摘要(译)

本发明涉及用于汗液和/或温度检测的微处理器，其与与分析物检测量或浓度或电荷信号，装置和方法相关的电流量的变化密切相关。本发明的目的是提供一种快速新的补偿方法，它似乎根据补偿汗液现象的分析物值改变温度，以及精确设定汗液和/或温度临界值并进行测量的方法。本发明减少了跳过或由分析物监测装置提供的保留读数的数量，用于温度变化的汗液循环。此外，本发明的目的在于提供一种提高分析物检测量或浓度的报告读取精度的方法。在一个方面。并且本发明提供与汗液和/或活动性收集存储部分/检测装置结合使用的手动收集存储部分/检测装置，用于检测温度相关参数。

