



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl.

A61B 10/00 (2006.01)

G01N 33/50 (2006.01)

C12Q 1/54 (2006.01)

A61B 5/00 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2007-0043768

(43) 공개일자 2007년04월25일

(21) 출원번호 10-2007-7000105

(22) 출원일자 2007년01월03일

심사청구일자 없음

번역문 제출일자 2007년01월03일

(86) 국제출원번호 PCT/US2005/022139

(87) 국제공개번호 WO 2006/007472

국제출원일자 2005년06월22일

국제공개일자 2006년01월19일

(30) 우선권주장 60/585,414 2004년07월01일 미국(US)

(71) 출원인 비보메디칼 인코포레이티드
미국 캘리포니아 95014-5601 쿠퍼티노 노쓰 풋힐 불러바드 10050 스위트 100

(72) 발명자
페이서 토마스 에이.
미국 캘리포니아 94025 멘로 파크 고든 에버뉴 2030
포츠 러셀 오.
미국 캘리포니아 94114 샌 프란시스코 우라너스 테라스 76
버만 허버트 엘.
미국 캘리포니아 94022 로스 알토스 힐스 비스카이노 로드 12680
모이어 제임스 더블유.
미국 캘리포니아 94114 샌 프란시스코 23번가 4281
카우치너 미카일 에이.
미국 캘리포니아 94086 서니베일 벨몬트 테라스 980 아파트먼트 5

(74) 대리인
송봉식
정삼영
김정욱
박종혁

전체 청구항 수 : 총 48 항

(54) 비-침습성 포도당 측정

(57) 요약

비-침습성 포도당 측정용 장치, 방법 및 키트가 기술되었다. 통상, 장치들은 피부표면 배치용 피부패치 및 패치에 수집된 포도당 측정용 측정장치를 포함한다. 패치는 점착물질, 수집층, 접촉층, 및 땀투과 막을 포함할 수 있다. 땀 투과막은 확산을 통해 피부표면으로 이동된 상피 오염물질 및 포도당에 대한 장벽으로 작용하도록 만들어진다. 이러한 방식으로, 비-교

정가능 피부표면 포도당은 측정되지 않을 것이다. 패치는 국소 땀 반응을 유도하는 구성요소를 더 포함할 수 있다. 측정장치는 전형적으로 표시장치, 처리장치, 및 측정 메커니즘을 포함한다. 방법들은 전형적으로 포도당 제거용 용매를 적어도 하나 포함하는 와인으로 피부표면을 닦는 단계, 패치를 피부표면에 배치하는 단계, 및 패치 내 수집된 포도당을 측정하는 단계를 포함한다. 패치 및 측정장치를 포함하는 키트가 또한 기술되었다.

대표도

도 1

특허청구의 범위

청구항 1.

점착 물질;

땀 수집용 수집층;

확산을 통해 피부표면으로 이동된 상피 오염물질과 포도당에 대해 장벽으로서 작용하도록 만들어진, 땀투과성 막;

나노그램 양의 포도당을 검출하도록 만들어진 검출기; 및

접촉층을 포함하는 포도당 측정장치와 사용을 위한 피부패치.

청구항 2.

제 1 항에 있어서, 검출기는 전기화학적 검출기인 것을 특징으로 하는 피부패치.

청구항 3.

제 1 항에 있어서, 검출기는 형광 검출기인 것을 특징으로 하는 피부패치.

청구항 4.

제 1 항에 있어서, 땀투과성 막은 일반적으로 폐색성이나, 땀은 투과하도록 허용하는 물질을 포함하는 것을 특징으로 하는 피부패치.

청구항 5.

제 1 항에 있어서, 땀투과성 막은 산소에 노출되었을 때 경화되며 땀샘 구멍 위에 개구를 두는 액체 중합체를 포함하는 것을 특징으로 하는 피부패치.

청구항 6.

제 1 항에 있어서, 땀투과성 막과 점착물질은 단일층인 것을 특징으로 하는 피부패치.

청구항 7.

제 1 항에 있어서, 땀투과성 막은 미세소공을 가진 무기물질을 포함하는 것을 특징으로 하는 피부패치.

청구항 8.

제 1 항에 있어서, 땀투과성 막은 미세소공을 가진 고체 중합체를 포함하는 것을 특징으로 하는 피부패치.

청구항 9.

제 1 항에 있어서, 지지층을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 피부패치.

청구항 10.

제 8 항에 있어서, 지지층은 폐색성인 것을 특징으로 하는 피부패치.

청구항 11.

제 1 항에 있어서, 방출 라이너를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 피부패치.

청구항 12.

제 1 항에 있어서, 수집층은 고정부피 저장소를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 피부패치.

청구항 13.

제 11 항에 있어서, 고정부피 저장소를 통하는 전자회로를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 피부패치.

청구항 14.

제 11 항에 있어서, 적어도 두 개의 도체를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 피부패치.

청구항 15.

제 11 항에 있어서, 고정부피 저장소를 통하는 광 전송로를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 피부패치.

청구항 16.

제 1 항에 있어서, 접촉면은 적어도 하나의 전극을 포함하는 것을 특징으로 하는 피부패치.

청구항 17.

제 1 항에 있어서, 접촉층은 광학적으로 전송성인 것을 특징으로 하는 피부패치.

청구항 18.

제 1 항에 있어서, 필로카르핀을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 피부패치.

청구항 19.

제 17 항에 있어서, 투과 증진제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 피부패치.

청구항 20.

제 1 항에 있어서, 국소 온도 상승을 유도하는 능력이 있는 화학물질을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 피부패치.

청구항 21.

제 1 항에 있어서, 히터를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 피부패치.

청구항 22.

제 1 항에 있어서, 형광-기재 참조분자를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 피부패치.

청구항 23.

제 1 항에 있어서, 비-포도당 땀 기재 분석물질을 검출하기 위한 검출기를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 피부패치.

청구항 24.

제 1 항에 있어서, 배터리를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 피부패치.

청구항 25.

표시장치;

처리장치;

교정 알고리즘 수행하기 위한 컴퓨터 실행가능 코드; 및

대응 패치에 수집된 포도당을 측정하기 위한 초-민감 측정 메커니즘, 그로 인해 그 측정 메커니즘은 나노그램 양의 포도당을 측정하도록 만들어진다는,을 포함하는 피부패치와의 사용을 위한 포도당 측정장치.

청구항 26.

제 25 항에 있어서, 전원 공급기를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 포도당 측정장치.

청구항 27.

제 25 항에 있어서, 메모리를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 포도당 측정장치.

청구항 28.

제 25 항에 있어서, 이온토포레시스 공급원을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 포도당 측정장치.

청구항 29.

제 25 항에 있어서, 측정 메커니즘은 대응 형광 포도당 측정기의 여기 파장에 밴드패스 필터를 구비한 광학원, 및 대응 형광 포도당 검출기의 방출 파장에 밴드패스 필터를 구비한 광학 검출기를 포함하는 것을 특징으로 하는 포도당 측정장치.

청구항 30.

제 25 항에 있어서, 측정 메커니즘은 대응 전기화학적 검출기 내의 포도당을 측정하기 위한 전기접촉을 포함하는 것을 특징으로 하는 측정장치.

청구항 31.

제 25 항에 있어서, 컴퓨터 연결을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 측정장치.

청구항 32.

제 25 항에 있어서, 진공 공급원을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 측정장치.

청구항 33.

제 25 항에 있어서, 장치는 피부표면에 남겨진 마커를 검출하도록 만들어진 것을 특징으로 하는 측정장치.

청구항 34.

제 25 항에 있어서, 장치는 사용자에게 상태의 표시를 제공하도록 만들어진 것을 특징으로 하는 측정장치.

청구항 35.

제 34 항에 있어서, 장치는 소리, 빛, 단어 메시지 또는 이들의 조합을 사용하여 사용자에게 상태의 표시를 제공하도록 만들어진 것을 특징으로 하는 측정장치.

청구항 36.

포도당을 제거하기 위한 적어도 하나의 용매를 포함하는 와인으로 피부표면을 닦는 단계;

피부표면상에 패치를 배치시키는 단계, 여기서 패치는 땀투과성 막 및 수집층을 포함하여, 땀투과성 막이 확산을 통해 피부표면으로 이동되는 상피 오염물질 및 포도당에 대해 장벽으로서 작용하도록 만들어진; 및

패치에 수집된 포도당을 측정하는 단계를 포함하는 피부상 포도당을 측정하는 방법.

청구항 37.

제 36 항에 있어서, 패치는 손가락끝에 배치시키는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 38.

제 36 항에 있어서, 패치는 제 1 항의 패치인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 39.

제 36 항에 있어서, 피부표면상에 패치를 배치시키는 단계는 피부표면을 닦는 단계로부터 약 10초 내지 약 2분 사이에 하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 40.

제 1 항의 패치; 및

제 24 항의 측정장치를 포함하는 것을 특징으로 하는 포도당 측정 키트.

청구항 41.

제 40 항에 있어서, 하나 이상의 패치를 포함하는 것을 특징으로 하는 포도당 측정 키트.

청구항 42.

제 41 항에 있어서, 각 패치는 개별 포장된 것을 특징으로 하는 포도당 측정 키트.

청구항 43.

제 1 항의 패치; 및

패치를 사용하기 위한 지시사항을 포함하는 포도당 측정 키트.

청구항 44.

땀을 통하여 피부표면에 도달한 포도당을 수집하도록 만들어진 땀 수집 저장소 및 나노그랩 양의 포도당을 검출 가능한 포도당 검출기를 포함하며, 포도당을 측정하기 위한 측정장치와 함께 사용되도록 만들어진 패치.

청구항 45.

제 44 항에 있어서, 점착물질을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 패치.

청구항 46.

제 44 항에 있어서, 검출기는 전기화학적 검출기인 것을 특징으로 하는 패치.

청구항 47.

제 44 항에 있어서, 검출기는 형광 검출기인 것을 특징으로 하는 패치.

청구항 48.

제 44 항에 있어서, 땀 수집 저장소는 고정부피 저장소인 것을 특징으로 하는 패치.

명세서

기술분야

관련 출원의 상호 참고문헌

본 출원은 2004년 7월 1일에 출원된, 미국특허 가출원번호 제60/585,414호에 대해 우선권을 청구하며, 이것은 전체가 참고문헌으로 여기에 포함되었다.

여기에 기술된 장치, 방법, 및 키트는 비-침습성 포도당 측정분야이며, 더욱 구체적으로는, 땀을 통해 피부표면으로 이동된 나노그랩 양의 포도당의 비-침습성 측정분야이다.

배경기술

미국 당뇨병회는 약 6%의 미국 인구, 천육백만명의 집단이 당뇨병이 있고, 이 숫자는 연간 12 내지 15%의 비율로 증가하고 있다고 보고했다. 더 나아가 이 협회는 당뇨병이 일곱 번째의 미국 내 주사망요인으로서, 연간 약 200,000명의 사망에 기여한다고 보고하였다. 당뇨병, 실명, 신장질환, 신경질환, 심장질환, 절단, 및 뇌졸중을 포함 하는, 광범위한 합병증을 지닌 생명을 위협하는 질병이다. 당뇨병은 20세 내지 74세의 사람들에게서 새로 발생하는 실명의 주요인이라고 생각되고 있으며, 연간 약 12,000 내지 24,000명이 당뇨병으로 인해 시력을 상실한다. 당뇨병 또한 말기 신장질환의 주요인인데, 약 40%의 새로운 발병을 차지한다. 약 60 내지 70%의 당뇨병인들은 경증 내지는 중증의 당뇨병성 신경손상을 지니고 있으며, 심각한 형태에서는 하지 절단에 이를 수도 있다. 당뇨병인들은 심장병 및 뇌졸중에 걸릴 확률이 2 내지 4배이다.

당뇨는 당, 전분, 등을 에너지로 전환하는데 필요한 호르몬인 인슐린을 생산하거나 적절히 사용하는 신체부의 무능력에 기인한다. 당뇨병의 원인은 완전하게 이해되지는 않았지만, 유전적, 환경적 인자 및 바이러스성 요인이 부분적으로 확인되었다.

제1형 및 제2형, 두 가지 형태의 당뇨병이 있다. 제1형 당뇨병 (연소자형 당뇨병으로 또한 알려져 있음)는 이자에서 인슐린을 분비하는 베타세포를 파괴하는 자가면역 작용에 의해 유발된다. 제1형 당뇨병은 젊은 성인 및 어린이에게서 가장 빈번히 유발된다. 제1형 당뇨병이 있는 사람들은 생존을 위해 매일 인슐린 주입을 받아야만 한다.

제2형 당뇨병은 인슐린을 충분히 생산 또는 적절히 사용하는 신체부의 무능력으로 기인하는 대사질환이다. 제2형 당뇨병이 더 통상적인데, 90 내지 95%의 당뇨병을 차지한다. 미국에서는, 제2형 당뇨병이 유행병 비율에 이르고 있는데, 이는 증가된 수의 노인 및 더욱 횡행하는 비만 및 좌식 생활형태가 주요인이다.

단순한 용어로서, 인슐린은 포도당이 세포내로 들어가 에너지 제공을 하도록 허용하는 호르몬이다. 당뇨병에서 포도당은 세포내로 들어갈 수 없어서, 포도당이 혈액내에서 독성수준까지 오르게 된다.

제1형 당뇨병을 지닌 당뇨병환자들은 전형적으로, 예컨대 바늘과 약포를 지닌 주사기나 펜을 사용하여, 인슐린을 자가투여하는 것이 필요하다. 외부의 또는 이식된 펌프를 통하여 연속적인 피하 인슐린 주입이 또한 이용가능하다. 제2형 당뇨병을 지닌 당뇨병환자들은 전형적으로 경구약물은 물론이고 음식과 운동의 변화로 치료된다. 여러가지 제2형 당뇨병환자들은 질병의 후기단계에서 인슐린-의존성이 된다. 혈당 레벨을 조절하는 것을 돕는 인슐린을 사용하는 당뇨병환자들은 인슐린 투여의 실수나 예견되지 못한 인슐린 흡수변화로 인하여, 의료적으로 위험한 저혈당의 일시적 상황에 대해 증가된 위험에 처하게 된다.

의료전문가들은 인슐린 사용 환자들이 혈당 자가 측정 (SMBG)을 수행하는 것을 상당히 추천하고 있다. 혈액 내 포도당 레벨에 기초하여, 개인들은 주사 전에 인슐린 복용량을 조정할 수 있다. 포도당 레벨은 여러가지 이유들, 예컨대, 운동, 스트레스, 음식 흡수율, 음식의 종류, 호르몬 변화 (임신, 사춘기 등) 등에 의해서 날마다 변화할 수 있기 때문에, 조정이 필요하다. SMBG의 중요성에도 불구하고, 여러 연구들은 적어도 하루에 한번 자가측정하는 개인의 비율은 나이가 들에 따라서 현저하게 감소한다는 것을 발견하였다. 이러한 감소는 전형적이고 가장 널리 사용되는 SMBG 방법이 모세혈관 손가락 스틱으로부터 혈액을 채취하는 것을 포함한다는 사실에 단순히 기인한 것 같다. 여러 환자들은 혈액을 채취하는 것이 인슐린의 자가투여보다 현저히 더 고통스러운 것으로 생각하고 있다.

비-침습성 또는 최소-침습성 기술들이 개발되고 있는데, 이들 중 일부는 피부표면 위 또는 세포간질 액체 내의 포도당 측정에 집중하기 시작하고 있다. 예를들면, Peck에게 허여된 미국특허번호 제4,821,733호는 확산을 통해 피부표면으로 이동된 분석물질을 검출하는 방법을 기술하고 있다. 구체적으로, Peck은 땀과 같은 액체 전송 매체가 없이 확산에 의해 피검자의 피부표면으로 이동하는 분석물질의 검출을 위한 경피적 검출 시스템을 교시한다. 하기에 더욱 자세히 기술되는 바와 같이, 피부표면으로의 분석물질의 수동확산의 절차는 실정에 맞지 않을 정도로 오랜 시간 (예컨대, 수시간 내지 수일)이 걸리기 때문에, Peck은 실용적인 비침습성 포도당 측정 용액을 제공하지 않는다.

유사하게, Aronowitz et al에게 허여된 미국특허번호 제6,503,198호 ("Aronowitz")는 세포질사이 액체로부터의 분석물질 추출물용 경피 시스템을 기술하고 있다. 구체적으로, Aronowitz는 습식 및 건식 화학 구성요소를 포함하는 패치를 교시하고 있다. 습식 구성요소는 생물학적 액체로부터 건식 화학 구성요소로의 분석물질의 액체 가교 전송 및 추출용 겔층을 형성하는데 사용된다. 건식 화학 구성요소는 분석물질을 양적으로 또는 질적으로 측정하는데 사용된다. Aronowitz에 기술된 시스템의 단점은 피부에 액체상 환경을 제공하는데 있어서의 습식 화학 접촉의 효과인데, 여기서 포도당의 서로 다른 공급원들은 비가역적으로 서로서로 혼합될 수 있다. 피부표면과의 액체상 접촉은 수일된 상피 부스러기 유래 피부표면상의 포도당, 수시간 된 경피확산 유래 피부표면 포도당, 및 마지막으로 에크린 땀샘의 최적시 배출물 유래 피부상 포도당을 구별하는 것을 불가능하게 할 수 있다.

다른 발명가들은 땀내의 포도당 측정을 연구해 왔으나, 그들은 혈당 레벨 및 땀 포도당 레벨 간의 상관관계를 설명하지 못하였고, 땀 유래 포도당만을 측정하는 것을 성립하거나 설명하는데 비슷하게 실패하였다. 예를들면, Schroeder et al에게 허여된 미국특허번호 제5,140,985호 ("Schroeder")는 땀을 흡수하기 위한 워(wick) 및 포도당 측정을 하기 위한 전기화학성질을 사용하는 비-침습성 포도당 모니터링 유닛을 기술한다. Schroeder는 혈당 및 땀 포도당 레벨간의 상관관계를 수립하기 위해서 *Journal of Applied Psychology* 1984년 판에 반포된 T.C. Boysen, Shigeree Yanagaun, Fusaho Sato 및 Uingo Sato가 저술한 논문에 의지하였으나, 그곳에 제공된 데이터의 분량적 분석은 그곳에 기술된 두 피검자의 혈당 및 땀 포도당 레벨은 상관될 수 없다는 것을 보였다 (각각 대략 0.666 및 0.217의 상관계수를 산출하였음). 피부상의 다른 공급원의 포도당으로부터 땀내의 포도당을 분리하기 위해서는, Boysen et al에 의한 논문에 인용된 것들을 넘어서는 추가적 방법이 사용되어야 한다.

유사하게, Sembrowich et al에게 허여된 미국특허번호 제5,036,861호 ("Sembrowich")는 국소적, 변형된 땀 반응으로부터의 피부표면상의 포도당을 분석하는 것을 기초로 하는 포도당 측정 기술을 기술한다. 유사한 방식으로, Schoendorfer에게 허여된 미국특허번호 제5,638,815호 ("Schoendorfer")는 땀 발산 피부를 통해 발현된 분석물질의 농도를 편리하게 측

정가능한 레벨까지 증가시키기 위한 피부상에 착용되는 피부패치를 기술한다. 그러나 Schroeder와 유사하게, Sembrowich 및 Schoendorfer 각각은 피부표면에서 발견되는 혼합된 포도당 공급원으로부터 포도당을 분리 또는 구별하는 방법 또는 단계들을 교시하거나 기술하지 못하였다.

발명의 상세한 설명

발명의 개요

비-침습성 포도당 측정용 장치, 방법 및 키트가 기술되었다. 통상, 장치들은 포도당의 측정을 가능하게 하는 땀을 수집하도록 만들어진 피부패치 및 대응 측정장치를 포함한다. 한 변형예에서, 피부패치는 점착물질, 땀투과성 막, 수집층, 포도당을 검출하도록 만들어진 검출기, 및 접촉층을 포함한다. 또 다른 변형예에서, 피부패치는 땀을 통해 피부표면으로 이동된 포도당을 수집하도록 만들어진 땀 수집 저장소 및 나노그램양의 포도당을 검출가능한 포도당 검출기를 포함하는데, 여기서 패치는 포도당 측정용 측정장치와 함께 작동하도록 만들어진다.

일부 변형예에서, 검출기는 전기화학적-기재 검출기이고, 다른 변형예에서 검출기는 형광-기재 검출기이다. 땀투과성 막은 확산을 통해 피부표면으로 이동된 상피 오염물질 및 포도당에 대해 장벽으로 작용하도록 만들어진다. 일부 변형예에서, 땀투과성 막은 통상적으로 폐색성이지만, 땀의 투과는 허용하는 물질을 포함한다. 다른 변형예에서, 땀투과성 막은 산소에 노출될 때는 경화되는 액체 중합체를 포함하여, 오직 땀샘 구멍 위로만 개구를 두도록 한다. 땀투과성 막은 고체 중합체 또는 미세소공들은 지닌 무기물질을 또한 포함할 수 있다. 땀투과성 막 및 점착물질은 단일층이거나, 별개의 개별층일 수 있다.

패치는 지지층 또는 방출 라이너를 더 포함할 수 있다. 일부 변형예에서, 지지층은 수분증기-불투과, 폐색성 물질을 포함한다. 수집층은 가변성 땀 비율의 혼합된 효과를 최소화하는 것을 돕기 위하여 고정부피 저장소를 포함할 수 있다. 일부 변형예에서, 패치는 고정부피 저장소가 채워졌는지를 결정하기 위하여 전기회로, 적어도 하나의 도체, 또는 광학 전송로를 포함한다.

포도당 검출기의 특성에 의존하여, 패치의 접촉층은 전기화학적 검출기의 작동에 필요한 물질을 포함할 수 있고, 그 물질은 광학적으로 전송성일 수 있다. 예를들면, 포도당 검출기가 형광-기재인 경우, 접촉층은 전형적으로 형광-기재 검출기의 여기 및 방출파장에 대해 투명하다. 유사하게, 포도당 검출기가 전기화학적-기재인 경우, 접촉층은 전형적으로 적어도 두 개의 전극을 포함한다.

패치는 국소 땀 반응을 유도하는 물리적, 화학적, 또는 기계적 메커니즘을 더 포함한다. 예를들면, 패치는 필로카르핀을 단일로 또는 투과 증진제와 함께 포함하거나, 이온토포레시스(iontophoresis) 송달용으로 만들어질 수 있다. 유사하게, 패치는 국소 온도 상승을 유도할 수 있는 화학물질을 포함할 수 있으며, 그로인해 국소 땀반응을 개시할 수 있다. 유사한 방법으로, 패치는 증가된 국소 땀반응을 유도하기 위한 피부표면의 국소 가열에 충분한 히터를 또한 포함할 수 있다.

피부패치와 사용되는 포도당 측정장치가 또한 기술된다. 전형적으로, 포도당 측정장치는 표시장치, 처리장치, 고정 알고리즘을 실행하기 위한 컴퓨터 실행가능 코드, 및 대응 패치 내에 수집된 포도당을 측정하기 위한 초-민감 측정 메커니즘을 포함한다. 측정 메커니즘은 나노그램양의 포도당을 측정하도록 만들어진다. 포도당 측정장치는 전원, 메모리, 다운로드된 데이터를 컴퓨터로의 연결, 및 이들의 조합들을 또한 포함할 수 있다. 측정장치는 땀샘 내강 유래 땀 액체를 발현하고 피부 표면상에 더욱 적절한 양의 땀을 제공하는 것을 돕기 위한 압력-유도기를 또한 포함할 수 있다. 측정장치는 필로카르핀 또는 기타 적절한 분자들을 피부 내로 이동시키는데 사용하기 위한 이온토포레시스 공급원을 또한 포함하여, 약리학적으로 증가된 국소 땀 비율의 결과를 만들 수 있다.

포도당 검출기는 형광-기재인 변형예에서, 측정 메커니즘은 전형적으로 적절하게 최적화된 광학원 및 검출기를 포함한다. 광학원은 형광분자의 여기파장에 집중된 발광 다이오드(LED)와 같은 적절하게-조정된, 협소한 밴드패스(bandpass) 광학원이거나, 형광분자의 여기파장에서 밴드패스 필터를 가지는 보다 광범위 광학원일 수 있다. 광학 검출기는 전형적으로 형광분자의 방출파장에서 밴드패스 필터를 가지는 광검출기를 포함한다. 포도당 검출기가 전기화학적-기재인 변형예에서, 측정장치는 전형적으로 패치와의 전기접촉의 성립을 위한 접촉 메커니즘을 제공한다.

측정장치는 피부표면상에 남겨진 마커를 검출하도록 또한 만들어질 수 있다. 예를들면, 광학원 및 검출기는 피부 청결 와이프(wipe)의 적절한 사용과 결부된 개별 비-저해 형광분자의 존재를 검출하기 위해서 포함될 수 있는데, 이는 측정을 가능하도록 하는데 전형적으로 필요하다. 측정장치는 그로인해 피부표면상에 아무 마커도 검출되지 않았다는 것을 결정하고,

따라서 혈당과 피부표면 포도당을 상관시키도록 하는 어떠한 시도도 음식 잔류물 또는 기타 비-교정가능 포도당 공급원에 의해 오염될 수 있다는 것을 결정할 수 있다. 측정장치는 또한 사용자에게 상태의 표시를 제공하도록 만들어질 수 있다. 그러한 상태는, 예컨대, 위험하게 낮거나 또는 위험하게 높은 사용자의 포도당 농도일 수 있다. 측정장치는 소리, 빛, 단어 메시지, 또는 이들의 조합을 사용하여 그러한 표시를 제공할 수 있다.

피부상 포도당을 측정하는 방법이 또한 여기에 기술된다. 이들 방법은 적어도 하나의 포도당 제거용 용매를 포함하는 와인으로 피부표면을 닦는 단계, 피부표면에 패치를 두는 단계, 여기서 패치는 확산을 통해 피부표면으로 이동된 상피 오염물질 및 포도당에 장벽으로 작용하도록 만들어진 땀투과성 막을 포함한다, 및 패치 내 수집된 포도당을 측정하는 단계를 포함할 수 있다.

패치는 어떠한 적절한 피부표면, 예컨대, 사용자에게 포도당 측정 목적에 편리한 해부학적 위치에 배치될 수 있고, 이는 자극 또는 무자극으로 만족스러운 땀 반응을 발생한다. 일부 변형예에서, 패치는 손바닥측 손가락끝에 배치된다. 일부 변형예에서, 피부표면상에 패치를 배치하는 단계는 피부표면을 닦는 단계 후 약 10초 내지 약 2분 사이에 수행한다.

포도당 측정 키트가 또한 제공된다. 일부 변형예에서 키트는 적어도 하나의 패치를 단독으로 또는 패치사용에 대한 지시사항과 조합하여 포함한다. 키트는 패치와 측정장치 또는 다른 패치들의 조합을 또한 포함할 수 있다. 전형적으로, 패치는 개별적으로 싸이거나 포장되며, 처분가능하며 단일사용 용도로 만들어진다.

실시예

실시예 1: 땀투과성 막의 효능의 검사

제1형 당뇨병인 40세 남성의 양팔의 청결한 건조 피부상에 표준 필로카르핀 이온토포레시스가 동시에 수행되었다. 피부는 자극 후 닦았고, 이온토포레시스 후 1분 이내에 MedOptix Macroval 표면이 도포되었다 (MedOptix Macroval은 땀의 순차적 샘플을 피부상의 동일 위치로부터 수집되도록 한다. 피부표면과 접촉을 위한 관통하는 구멍을 가지는 판으로부터 만들어진다. 판의 비피부 접촉면상에서, 모세관 튜브는 그 구멍을 수집 챔버 또는 약병으로 연결한다.) (땀투과 막으로서 작용하는) 바셀린-파라핀 장벽 물질이 MedOptix Macroval이 도포되기 전에 오른팔상의 위치에 도포되었다. 샘플들은 MedOptix Macroval의 한쪽 단부에서 땀의 최초 방울의 출현으로부터 매 10분간 수집되었다. 피검자는 약 220mg/dl의 초기 혈당 수치일 때 왔었고, 그 후 최초 40분간의 샘플 수집동안 약 175mg/dl에서 안정화되었다. 피검자는 혈당을 약 300mg/dl까지 상승시키는 10온스의 COKE®를 마셨다.

(땀투과성 막을 구비하지 않은) 왼팔로부터의 최초 두 샘플은 약 2.0mg/dl의 포도당을 포함하였다. 땀 포도당 농도는 나머지 실험 전반에 걸쳐 일정하게 증가하여 최대 약 5.0mg/dl까지 도달하였다. 이 농도의 증가는 혈당의 증가와 상관되지 않았었고, 혈당은 왼팔내 포도당의 초기 증가로부터 40분 후 증가하기 시작하였다. 반대로, 땀투과성 막을 구비한 오른팔로부터의 포도당 샘플은 약 1.7mg/dl에서 변동 없이 남아있었고, 혈당 증가의 개시로부터 약 10분 뒤 최대 약 2.5mg/dl까지 상승하였다. 이 결과는 도 7에 나타났다.

도 8은 땀투과성 막을 가지는 위치에 대한 혈당 대 땀 포도당 적합도이며, 이것들은 시간이동이 되었다. 0.98의 R^2 로 보인 바와 같이, 혈액 및 땀 포도당 수치는 고도로 상관되어 있었다. 포도당 농도는 땀투과성 막을 가지지 않은 위치에서의 실험에서 전반적으로 상승하였는데, 이는 땀과는 독립적인 포도당 공급원과 일치한다. 도 9는 땀 유입 대 포도당 유입의 비율의 도시이다. 그 도표에서 보인 바와 같이, 땀투과성 막이 있는 경우에는, 혈당 레벨이 불변인 동안 그 비율은 일정하게 유지된다. 그와 반대로, 땀투과성 막이 없는 경우에는, 이 시기에 그 비율이 상승한다. 따라서, 이 데이터는 땀투과성 막의 사용이 확산을 통해 피부표면으로 이동된 상피 오염물질과 포도당에 대한 장벽으로서 작용할 수 있다는 것을 제시한다.

실시예 2: 땀 포도당과 혈당의 상관관계

사용된 피검자들의 양쪽 팔뚝은 표준 70% 이소프로필 알코올 면봉으로 닦았다. 완충된 염수 및 1% 필로카르핀 용액에 침지된 면 패드가 표준 이온토포레시스 장치의 음전극 및 양전극에 각각 도포되었다. 전극은 탄성 끈으로 피검자의 피부에 대해 단단하게 고정하여서, 1mA의 전류에서 10mA-분의 전하 (1회 분량)를 전극에 인가했다. 피부는 10분간의 이온토포레시스 후에 닦았고, MedOptix Macroval을 이온토포레시스 후 1분 이내에 양전극 위치에 도포하였다. 샘플 약병은 땀 흐름이 수집주기에 걸쳐서 10 μ l보다 적게 될 때까지는 매 10분 또는 15분마다 교체되었다.

혈당수치는 시판 개인혈당계측기 (ACCU-CHECK ADVANTAGE®, Roche)를 사용하여 매 10분마다 모세관 손가락 단자 검사로 결정되었다. 일부 실험에서는 거대-약병들이 오른팔 및 왼팔에 동시에 위치시켰지만, 다른 거대-약병들은 최초에는 한쪽팔에 위치시키고 한 시간 뒤에는 다른쪽 팔에 위치시켰다. 샘플들은 필터로 거르고 희석되어 DIONEX® HPAE-PAD 시스템에서 분석되었다. 프로토콜은 피검자의 초기상태에 따라 달랐다. 예를들면, 만약 피검자의 혈당(BG)이 높으면 (>200mg/dL), 피검자는 BG를 낮추도록 그 사람의 통상적 인슐린 치료법을 준수하도록 요구하였다. 그렇지 않으면, 피검자들은 수집기간 동안 BG가 상승하도록 실험개시 시점에 35 내지 70g의 포도당이 포함된 음료를 제공받았다.

피검자 BCG1701는 48세 여성, 백인, 제2형 당뇨병환자이며, 그의 실험결과가 도 10 및 11A-B에 도시되었다. 피검자 BDW2002는 39세 남성, 동양인, 비-당뇨환자이며, 그의 결과는 도 12 및 13A-B에 도시되었다.

도 10은 감소 BG의 전형적 결과를 도시한다. 이 실험에서 피검자는 고혈당 (250mg/dL)수준에 도달하였다. 그 피검자의 치료법을 따르면서, 인슐린이 주사투여되었고, 땀과 혈액의 샘플들이 양팔의 팔뚝으로부터 수집되었다. 도 10에 나타난 데이터들은 일부 피검자가 보인 왼팔과 오른팔 간의 상채를 위해 보정되지 않았다. 이 도면에서, BG(원)가 2.5시간의 실험에 걸쳐서 250으로부터 100으로 감소하였다. 땀 포도당(SG) 수치는 좌측 팔뚝(LFA) 다음에 우측 팔뚝(RFA)으로 도시하였다. SG 지점 위의 숫자들은 수집기간에 걸친 각 샘플에 대해 수집된 땀의 μ l 부피를 제공한다. 도 11A 및 11B는 LFA 및 RFA에 대한 외삽된 혈당 대 땀 포도당의 직선 회귀 좌표를 도시한다. 이들 적합도는 0.83 및 0.92의 R^2 값을 가지므로, 혈당레벨과 땀 포도당수 레벨 간의 고도 상관관계를 나타낸다.

도 12는 증가 BG와의 실험에 대한 실험결과는 도시한다. 이 실험에서 피검자는 75g의 포도당이 제공되었고, 그 포도당은 실험기간동안 그의 혈당을 약 125에서 약 200mg/dL로 상승시켰다. 도 12에 좌표화된 데이터는 변화하는 혈액레벨(우측)과 더불어 LFA 및 RFA의 "동시" 수집물의 땀 포도당 레벨(좌측)을 나타낸다. 도 13A 및 B는 LFA 및 RFA에 대한 혈당 대 땀 포도당의 직선 회귀좌표를 나타낸다. R^2 값은 LFA 및 RFA에 대해 각각 0.99 및 0.97이었으므로, 이 실험에서의 혈당 및 땀 포도당 사이의 강한 상관관계를 나타낸다.

도면의 간단한 설명

도 1은 혈액으로부터 피부로의 포도당 운송메커니즘의 개략도를 제공한다.

도 2A는 여기에 설명된 장치와 방법이 피부상 포도당을 측정하는데 어떻게 사용되는가에 대한 적절한 변형예의 도시를 제공한다.

도 2B는 적절한 패치의 예시적 평면도를 제공한다.

도 3A 내지 3D는 여기에 기술된 패치들에 대한 여러가지 예시적 모양을 묘사하며, 어떻게 이들 패치가 사용자에 의해 착용 될 수 있는지에 대한 평면도 예시를 제공한다.

도 4A 및 4B는 여기에 기술된 예시적 패치의 단면도를 제공한다.

도 5A 내지 5G는 고정부피 저장소가 여기에 기술된 패치들과 어떻게 사용될 수 있는지 예시적 변형예를 도시한다.

도 6은 시간에 따른 땀 반응에 대한 열 자극 효과를 도시한다.

도 7은 땀 투과성 막의 사용 또는 비사용을 수반한 포도당 측정결과를 도시한다.

도 8은 땀 투과성 막이 사용되었을 때의 혈당과 땀 포도당 간의 표준화된 상관계를 도시한다.

도 9는 땀 투과성 막의 유무에 따른 땀 유입 대 포도당 유입 비율의 좌표도이다.

도 10은 감소된 포도당 수치를 가진 피검자에서의 땀 포도당 및 혈당을 기술하는 좌표도이다.

도 11A 및 11B는 도 10에 좌표화된 데이터에 대한 회귀좌표를 제공한다.

도 12는 상승된 포도당 수치를 가진 피검자에서의 땀 포도당 및 혈당을 기술하는 좌표도이다.

도 13A 및 13B는 도 12에 좌표화된 데이터에 대한 회귀좌표를 제공한다.

비-침습성 포도당 측정용 방법과 장치가 여기에 기술된다. 통상, 포도당 측정방법은 피부표면에 배치되고 접촉제로 그 위에 고정되는 패치의 사용을 포함한다. 개별 측정장치는 패치 부근 또는 직접 그 위에 배치되며, 패치에 문의하여 그곳에 수집된 포도당을 측정하도록 만들어진다. 측정장치는 전형적으로, 패치를 문의하는데 필요한 기술에 대응되는 기술을 구비한, 작고 손에 잡히는(hand-held) 장치이다. 예를들면, 측정장치는 패치내의 검출기가 어떻게 만들어졌는지에 따라서 (예컨대, 검출기가 형광분자인 경우, 측정장치는 전형적으로 광학측정을 택하도록 만들어질 것이며, 검출기가 전기화학적 센서인 경우 측정장치는 전형적으로 전기화학학적 측정을 하도록 만들어지는, 등등.), 광학 측정 또는 전기적 측정을 택할 수 있다. 패치는 단지 혈당에 상관가능한 포도당 (예컨대, 땀을 통해 피부표면에 최근 도달한 포도당)만을 검출하고 피부상의 나머지 포도당 공급원은 검출하지 않도록 만들어진다.

예를들면, 도 1에 도시된 바와 같이, 혈액 내 포도당이 시간에 경과에 따라 피부로 이동하게 되는 다른 경로들이 있다. 그곳에 보인바 대로, 혈액 내 포도당(102)은 세포간질 액체(104)로 이동하거나, 땀샘(108)으로 이동한다. 일정 시간의 경과 후, 혈액 내 포도당 레벨(102) 및 세포간질 액체 내 포도당 레벨(104)은 평형에 도달한다. 건강한 피검자에서, 이 시간은 전형적으로 5 내지 10분의 차수이다. 혈당 및 세포간질 액체 포도당 레벨사이의 평형도달에 대한 상대적으로 짧은 시간 지체로 인해 세포간질 액체는 연속적 포도당 측정 기술을 개발하기 위한 여러 노력의 표적이 되어 왔다.

세포간질 액체 유래 포도당(104)은 확산(106)에 의해서 진피층을 통과하여 피부표면으로 또한 이동된다. 그러나 진피층의 상대적 불투과성 또는 온전한 진피층 조직의 고품질의 장벽성능은 경피확산으로 진피층을 가로질러 이동하는 것에 대한 현저한 시간지체로 이어진다. 경피확산에 의한 피부표면으로의 포도당 운반은 수시간이나 혈당에 뒤처져, 의료용 진단사용에는 부적절하게 된다.

포도당은 진피 표피탈락 과정을 통해 피부표면상으로 또한 도달할 수 있는데, 이는 상피 오염물질(110) 등이 된다. 예를들면, 상피 포도당은 특정 지질의 특이적 효소 절단으로 인한 것이다. 이것은, 혈액으로 빈약하게 관류되는 상피의 상층용 에너지원인, 유리 포도당을 생산한다. 이 유리 포도당은 대응 혈당 또는 세포간질 포도당 수치를 대표하는 것이 아니다.

땀샘(108)은, 진피층을 가로질러서 상대적으로 불투과성인 장벽을 통과하여 물질의 신속한 대량 운송을 허용하는, 측로(shunt)로 간주될 수 있다. 세포간질 액체 유래 포도당은 에크린 땀샘(108)의 작업-또는-펌프 기능에 대한 주 에너지 공급원이다. 에크린 땀샘에 의해 분비되는 땀은 혈액(102)으로부터의 포도당 분획을 포함하는데, 이는 피부표면상의 소공 또는 구멍입구를 통해서 피부로부터 분출된다. 본 발명가들은 분비된 땀의 분획이 진피층에 의해 재흡수될 수 있다는 것을 발견했다. 진피층으로 재흡수된 땀의 양, 그 결과적 포도당의 양은 피부의 수화상태에 의존하며, 하루 내내 변화한다. 따라서, 땀으로부터 진피층으로의 포도당 재운송을 방지하는 것이 없이는, 피부상의 포도당을 혈액의 것과 상관시킬 수 있는 장치를 개발하는 것을 어려울 것이다.

Cunningham과 Young은 순차적 테일 스트리핑(striping) 및 수성 추출을 포함하는 다양한 방법들을 사용하여 진피층 내의 포도당 함량을 측정하였고, 평방 센티미터당 진피층 깊이 미크론당 대략 10 나노그램을 발견하였다. Cunningham, D.D. and Young, D.F., "Measurements of Glucose on the Skin Surface, in Stratum Corneum and in Transcutaneous Extracts: Implications for Physiological Sampling", *Clin. Chem. Lab Med*, 41, 1224-1228, 2003 참조. 피부표면으로부터 포도당을 수집하고 수확하는 실험에서, Cunningham과 Young은 진피층이 피부표면상의 상피 오염물질의 공급원이며, 이들 오염물질은 혈당에는 상관될 수 없다는 것을 발견하였다.

상피 오염물질 유래 포도당은 전형적으로 표피탈락 동안 출현하기 전에 수일 내지 수주 사이 어느 시점의 조직 내에 풍부한 포도당을 반영한다 (상피 전복은 대략 매 28일마다 발생하기 때문이다). 예컨대, Rao, G., Guy, R.H., Glikfeld, P., LaCourse, W.R., Leung, L. Tamada, J., Potts, R.O., Azimi, N. "Reverse iontophoresis: noninvasive glucose monitoring in vivo in humans," *Pharm Res*, 12, 1869-1873 (1995) 참조. 유사한 방식으로, 확산을 통해 피부표면으로 이동된 포도당(106)은 혈당과 연관되어질 수 있다. 게다가, 포도당은 표면에 도달하기 위해서 피부층의 구불구불한 경로를 가로질러야만 하기 때문에, 확산을 통해 피부표면으로 이동된 포도당은 종종 시간 지연이 되며 (예컨대, 수시간 내지 수일의 범위), 이는 포도당 측정의 목적으로는 바람직하지 않다.

여기에 기술된 방법 및 장치는 땀을 통해 피부로 이동된 포도당만을 측정하기 위한 방법을 제공한다. 이곳 전반에 걸쳐서, 용어 "피부"에 대해 참조할 때는 그 용어가 가장 바깥쪽 피부표면뿐만 아니라, 전체 진피층도 포함하는 것으로 의미한다는 것을 이해해야 한다.

사용방법

상기에 기술된 바와 같이, 여기에 제공된 방법들은 패치 및 측정장치의 사용을 포함한다. 패치의 도포 이전에, 피부상에 남아있는 어떠한 "오래된" 또는 잔류 포도당을 제거하기 위하여 피부는 깨끗이 닦여진다. 와인은 전형적으로 피부를 닦는데 적합한 물질로 만들어지고, 포도당 제거용 용매를 포함한다. 오로지 설명의 간편을 위해서, 용어 "와인"은 어떠한 종류의 식물, 직조, 비직조, 형질, 패드, 중합체적 또는 섬유성 혼합물, 및 용매를 흡수하는 능력이 있거나 그곳에 침지된 용매를 포함하는 능력이 있는 유사한 지지물을 포함하도록 사용될 것이다.

일부 변형예에서, 와인은 피부상에 축적되는 마커를 포함한다. 이들 변형예에서, 측정장치는 마커의 존재를 검출하며, 만약 마커가 검출되면 그 후 측정이 진행된다. 일부 변형예에서, 하기에 더욱 자세히 기술되는 바와 같이, 측정장치는 피부가 닦여지지 않았다는 것을 사용자에게 표시한다. 이러한 방식으로, 사용자가 치료적으로 위험한 측정(예컨대, 음식 잔류물로 인한 잘못된 판독 또는 사용자의 실제 혈당과 관련되지 않은 피부상의 기타 포도당 공급원에 기초한)을 하거나 그것에 의존하게 될 가능성이 최소화되므로 정확한 측정이 촉진된다. 이 마커는 짧은 반감기를 가진 화학물질을 포함하여, 그것이 짧은 시간경과 후 부패되도록 할 수 있다. 이러한 방식에서, 마커는 오직 단일 와인 또는 단일 사용에 대해서만 유효할 것이며, 피부표면상의 마커의 잘못된 검출을 최소화할 것이다. 유사한 방식에서, 마커는 또한 휘발성 화합물에 부착될 수 있어서, 짧은 시간 경과 후 증발하도록 될 수 있다.

그러나 와인은 포도당 측정을 방해할 수 있는 용매, 마커 또는 기타 화학물질을 포함해서는 안 된다는 것을 주목해야 한다. 즉, 적절한 포도당 용매는 포도당의 전기적 또는 광학적 측정을 방해하지 않고 포도당을 용해시키는 능력을 가질 수 있다. 극성 용매 그리고 특히 증류수 및 알코올의 혼합물은 피부표면으로부터 잔류 포도당을 제거하는데 매우 좋은 결과를 가져왔다. 증류수 대 알코올의 비율은 포도당을 용해하기에 충분한 물이 있지만, 포도당의 측정에 관련하여 과다한 물의 제거를 불편하게 장시간(예컨대, 25분 이상)이 걸리게 하는 많은 양의 물은 아니게 되도록 선택된다. 상기에 주목된 바와 같이, 알코올/물 혼합물 또는 기타 극성용매는 잔류 포도당을 제거하지만, 포도당 측정은 방해하지 않도록 선택된다.

피부를 닦은 후, 패치가 피부에 배치된다. 패치는 어떠한 적절한 피부표면에도 배치될 수 있다. 예를들면, 패치는 손가락, 손바닥, 손목 등의 위에 배치될 수 있다. 전형적으로, 패치는 손가락끝 위에 배치되는데, 손가락끝은 최대 밀도의 땀샘들을 가지고 있기 때문이다. 게다가, 손가락끝 상의 패치의 배치는 테스트에서 편리하고, 분리되며, 즉시 접근가능한 위치를 제공한다. 하기에 더욱 자세히 기술된 바와 같이, 패치는 수집층, 검출기, 및 점착층을 포함한다. 검출기는, 예컨대, 중합체-기재 전기화학적 센서, 미세유체적 상자내 습식 전기효소적 센서, 포도당-민감성 형광분자 또는 중합체, 또는 기타의 것일 수 있다.

패치를 도포하고 짧은 시간 후 (예컨대, 약 1 내지 약 25분), 측정장치는 패치의 근처 또는 직접적으로 그 위에 배치된다. 도 2에 도시한 바와 같이, 패치(200)는 손가락끝의 표면(202)상에 배치되었다. 측정장치(204)는 패치(200) 부근에 배치되어 패치를 문의한다(206). 상기에 간략히 주목된 바와 같이 그리고 하기에 더욱 자세히 기술된 바와 같이, 측정장치의 형상은 패치의 모양에 의존적이다. 예를들면, 패치 검출기가 형광분자이면, 측정장치는 형광을 측정하는데 필요한 대응 광학기로 만들어질 것이다. 일부 변형예에서, 장치와 패치는 서로서로 접촉하도록 된다. 예를들면, 하기에 더욱 상세히 기술되는 바와 같이, 패치와 측정장치 간의 물리적 접촉은 종종 장치로의 전력을 공급하는 것, 및/또는 그것을 켜는데 사용된다. 대안으로는, 패치는 그 내부에 포함된 배터리 공급원을 포함할 수 있다.

측정된 후, 사용자는 패치를 제거하고 처분한다. 포도당을 다시금 측정하는 것이 바람직할 때는, 사용자는 피부를 닦고, 새로운 패치를 획득하여, 적절하고 바람직한 위치에 패치를 배치한 후, 패치를 문의하기 위한 측정장치를 사용한다. 대안으로는, 사용자는 패치를 한번 이상 문의하고, 이는 연속적 측정에 유용할 수 있다. 예를들면, (오래된 땀은 흡수층 내로 흡수되는 반면) 패치가 신선한 땀으로 재충전하도록 허용하기에 충분한 시간간격 내에 패치는 수회 문의 될 수도 있다. 전기화학적-기재 검출기가 사용되는 때는, 포도당은 예컨대 두 번째 및 첫 번째 문의된 전기적 전하간의 차이로서 측정될 수 있다. 유사하게, 형광-기재 검출기가 사용된 때에는, 화학적 평형시간 상수는 형광강도가 땀내의 포도당을 측정하는데 사용될 수 있기에 충분하도록 적어야만 한다.

패치

패치는 어떠한 적합한 모양일 수 있다. 예를들면, 패치들은 도 3A에서 보인 바와 같이, 직사각형 배열을 가질 수 있고, 도 3B에서 보인 바와 같이 원형의 배열을 가질 수도 있다. 또한, 패치는 재미있는 배열을 가질 수도 있고, 도 3C 및 3D에서 보인 바와 같이 어린이들을 즐겁게 하기 위해서 그 위에 재미있는 도안들 (예컨대, 만화, 도형, 공룡 등)을 포함할 수도 있다. 도 3A에 보인 패치는 손끝을 감는 반면, 도 3B, 3C, 및 3D에 보인 패치들은 감지 않는데, 어느 변형이든 적합하다. 유사하게, 패치는 어떠한 적절한 크기일 수 있다. 예를들면, 손목용 패치들은 손끝용 패치들보다는 전형적으로 클 것이다. 도 2B를 다시 참조하면, 원형 배열 및 1cm의 지름을 가지는 패치(200)가 보여진다. 전형적으로, 손끝 사용을 위한 원형 패치들은 약 1.0cm 내지 약 2.5cm 범위의 직경 및 약 0.785cm² 내지 약 4.91cm² 범위의 면적을 가지게 될 것이다. 피부표면상의 패치 배치를 위해서, 패치는 약 2cm² 내지 약 10cm² 범위의 면적을 가질 수도 있다.

일부 변형예에서 그리고 도 4A 및 4B에 걸쳐 일반적으로 보인 것과 같이, 패치는 점착물질, 수집층, 접착면, 및 검출기를 포함한다. 그러나 일부 변형예에서, 패치는 점착물질을 포함하지 않으며, 이러한 변형예에서는, 패치가 사용자의 피부표면에 적절하게 점착, 고정 및 배치될 수 있다. 예를들면, 패치는 사용자에게 의해서 피부표면에 고정될 수 있고, 탄성물질, 의료용 테이프 등을 사용하여 피부상에 고정될 수 있다. 유사하게, 일부 변형예에서, 패치는 접착층을 포함하지 않는다. 이러한 변형예에서는, 접착층은 측정장치에 부착될 수 있고, 측정장치/접착층은 관독용 패치 위에 배치될 수 있다.

이제 도 4A를 참조하면, 피부(402) 상의 패치(400)의 단면도가 보여진다. 패치(400)는 층 형태의 점착물질(404), 수집층(405), 검출층(406), 및 접착층(408)을 포함한다. 검출기는 별개 층에 별도로 분리될 필요는 없다. 예를들면, 도 4B에 나타난 것은 피부표면(412)상 패치(410)의 단면도이다. 패치(410)는 점착물질(414), 수집층(416), 및 접착층(418)을 포함한다. 도 4B의 변형예에서, 수집층(416)은 그내부에 검출기를 포함한다.

도면에는 보이지 않았으나, 패치는 적어도 하나의 방출 라이너를 또한 포함할 수 있다. 예를들면, 바닥 점착층 상의 방출 라이너는 점착층이 저장 및 사용 이전에 점착성질을 잃어버리지 않도록 돕는다. 유사하게, 방출 라이너는 그곳에 포함된 광학 및 전기적 구성원들을 보호하기 위해서 상부 점착층의 꼭대기에 배치될 수 있다. 일부 변형예에서는 방출 라이너가 사용되지 않으며 그 점착층은 지지층으로 덮여진다. 일부 변형예에서, 지지층은 경피 패치 분야에 알려져 있는 것과 같은 직조 또는 비직조 유연성 시트로 만들어진다. 다른 변형예에서, 지지층은 유연성 플라스틱 또는 고무로 만들어진다.

전형적으로 패치는 도 4A 및 4B에 (403) 및 (415)로 각각 도시된 땀투과성 장벽을 또한 포함한다. 땀투과성 장벽은 땀에 투과성이나, 표피탈락을 통해 피부표면으로 이동된 오염물질들과 같은 상피 오염물질들 및 확산을 통해 피부표면으로 이동된 비-교정가능 포도당에 대해서는 장벽으로 작용한다. 이 방식에서, 비-교정가능 포도당 및 그렇지 않은 경우 저해 포도당은 측정용 수집층으로 투과 통과되지 않는다. 땀 투과성 장벽은 진피층의 바깥층내에서 땀을 통해 피부표면으로 이동된 재흡수 포도당의 재흡수를 저해하거나 최소화하는 것을 또한 도울 수 있다.

일반적으로, 땀투과성 막은 땀이 통과하도록 하고, 비독성이며, 땀의 피부내 재흡수를 방지하는 어떠한 물질도 포함할 수 있다. 예를들면, 땀투과성 막은 소수성 코팅 또는 다공성 소수성 필름으로 만들어질 수 있다. 필름은 피부를 덮기에 충분한 정도로 두꺼워야 하나, 땀이 투과하기에 충분한 정도로 얇아야 한다. 소수성 물질의 적절한 예는 석유, 파라핀, 미네랄 오일, 실리콘 오일, 식물성 오일, 왁스 등을 포함한다. 상기에 보인 4A 및 4B에 묘사된 땀투과성 막들은 점착층이나, 그러한 필요는 없다. 예를들면, 한 변형예에서, 땀투과성 막은 피부표면에 도포되는 오일 및/또는 석유 코팅을 포함한다. 이 방식에서는, 에크린 땀샘을 통해 피부표면으로 이동한 포도당만이 검출될 것이다. 유사하게, 액체 중합체 코팅 또는 액체 봉대가 땀투과성 막으로서 사용될 수 있다. 전형적으로, 이들 물질은 경화될 때 개구를 땀샘 구멍 위로 개구를 두는 (예컨대, SILGARD®와 같은 실리콘 중합체) 낮은 표면장력을 지닌 액체막들이다. 그 액체 중합체 코팅은 땀샘 구멍을 제외한 어느 곳에서도 물에 대해 불투과성이라는 점에서 상당한 장점을 가지나, 미세소공을 가진 고체 중합체층, 예컨대 Whatman NUCLEOPORE® 폴리카보네이트 트랙-에칭(track-etch) 막 필터,도 사용될 수 있다. 다른 적절한 막은 정교한 비변형성 별집 구멍 구조를 지닌 고순도 알루미늄 매트릭스로 구성된 ANOPORE® 무기 막을 포함한다.

땀투과성 막들, (403) 및 (415)이 도 4A 및 4B에서 각각 별개의 층으로 묘사되었으나, 그럴 필요가 없다는 것을 이해해야 한다. 실제로, 일부 환경에서는, 점착 중합체를 상기에 기술된 액체 중합체와 결합하는 것이 바람직할 수 있다. 이 변형에서는, 액체 중합체는 산소에 노출되는 때 (예컨대, 방출 라이너가 제거되는 때) 경화 (또는 고체로서의 준비)를 시작할 것이다. 그 층은 상피를 덮게 되지만, 오직 땀샘 구멍들 위로 개구를 두게 될 것이다. 이 방식에서, 땀샘을 통해 피부표면으로 이동된 포도당만이 수집층으로 이동될 것이다. 상기에 주목한 바와 같이, 땀내의 포도당을 피부표면으로 이동되도록 하는 것에 덧붙여, 땀투과성 막은 확산을 방지하는 것 및 표피탈락에 의한 상피 부스러기의 발생 방지에도 또한 유용할 것이다. 따라서, 혈당과 상관되어 질 수 있는 땀으로부터의 포도당만이 측정될 것이다.

점착물질은 도 2B의 (208)에 의해 묘사된 바와 같은 고리모양의 덮개층을 포함할 수 있고, 적어도 하나의 다른 패치층과 동시적이고 동 범위인 점착층을 포함할 수 있다. 어떠한 적절한 점착제도 사용될 수 있다. 예를들면, 실리콘, 폴리아크릴레이트 등과 같은 경피패치 분야에서 알려진 통상의 압력 민감성 점착제가 사용될 수 있다. 본 발명가들은 일부 환경에서는 점착층 또는 비교적 건성인 점착 및 땀투과 장벽 복합층을 제공하는 것이 바람직할 수 있다는 것을 주목하였다. 진피층의 과도한 습윤은 땀샘 기능을 저해할 수 있다 (예컨대, Nadel, E.R. 및 Stolwijk, J.A.J., "Effect of skin wettedness on sweat gland response," *J. Appl. Physiol.*, 35, 689-694, 1973 참조)고 생각되기 때문이다. 또한, 피부의 과도한 습윤은 피부탈락으로 인한 피부상의 포도당의 방출을 도울 수 있다. 따라서, 피부와 패치간의 액체성 또는 습한 성질의 접촉을 제한하는 것이 바람직할 수 있다.

패치는 물리적, 화학적 또는 기계적 방법에 의해서 땀을 유도하는 구성요소를 또한 포함할 수 있다. 예를들면, 한 변형예에서, 패치는 화학적 또는 약리학적으로 땀을 유도하기 위해서 필로카르핀 및 관통 및 투과 증진제를 포함한다. 관통 증진제의 사용은 필로카르핀이 몸에 들어가는 비율을 증가시키도록 도울 수 있어서, 증가된 땀 반응의 개시를 증가시킨다. 적절한 투과 증진제의 예는 에탄올 및 기타 고급 알코올, n-데실메틸술폰사이드 (nDMS), 폴리에틸렌 글리콜 모노라우레이트, 프로필렌 글리콜 모노라우레이트, 디라우레이트 및 관련된 에스테르, 글리세롤 모노-올리에이트 및 관련된 일관능성, 이관능성, 삼관능성 글리세라이드, 디에틸 톨루아미드, 폴리에틸렌글리콜 모노알킬 에테르의 알킬 또는 아릴 카르복시산 에스테르, 및 폴리에틸렌글리콜 알킬 카르복시메틸 에스테르를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 필로카르핀은 이온토포레시스를 사용하여 피부 내로 또한 이동될 수 있다. 본 발명가들은 이온토포레시스를 사용한 필로카르핀의 피부내 주입이 단위면적당 약 20배의 땀량을 증가시킨다는 것을 보였다. 유사하게, 다른 화합물질이 땀반응을 증가시키기 위해 피부 내로 도입될 수 있다.

패치는 국소 온도 상승을 개시함으로써 땀반응을 증가시키는 구성요소를 또한 포함할 수 있다. 예를들면, 히터 (예컨대, 전기저항 히터)가 피부표면 온도를 증가 및 이에 따른 땀 증가를 상승시키기 위해 사용될 수 있다. 땀 반응의 온도성 유발은 또한 (예컨대, 가시영역 내 또는 적외선 부근) 에너지의 적용으로 달성될 수 있다. 예를들면, 램프가 열을 발생하여 땀을 유발하도록 사용될 수 있다. 실험들이 램프 전력(W) 대 시간(초)의 함수로서 땀 비율($\mu\text{l}/\text{cm}^2 \times \text{분}$)을 측정하기 위하여 수행되었다. 도 6에 보인 바와 같이, 땀반응을 유도하기에 필요한 최소 역치가 있는 것으로 보인다. 이 경우, MAGLITE®, Model LR00001, 6볼트 할로젠 램프가 사용되었을 때, 역치는 약 2 내지 약 2.5와트(램프로의 전력) 범위 내에 있었다.

직접 전기자극 (즉, 유도전류 자극)이 땀 반응을 유도하기 위해서 또한 사용될 수 있다. 유사하게, 화학 화합물 또는 화합물의 조합이 국소 온도 상승을 개시하기 위해 사용될 수 있고, 그리하여 땀 반응을 유도 또는 상승시킨다. 예를들면, 두 화학 화합물이 박막에 의해 분리되어 사용될 수 있다. 패치가 피부에 부착될 때, 막은 풀-탭(pull-tab)에 의해 제거될 수 있어서, 화합물을 서로서로 접촉하게 하여 발열반응을 유발할 수 있다. 이 방식으로 열원이 제공된다.

땀을 유도 또는 증가시키는 물리적 메커니즘이 또한 사용될 수 있다. 예를들면, 한 변형예에서, 측정장치는 패치와 접촉하도록 하게 되고, 피부로 땀전송을 증가하도록 유발하기에 충분하도록 힘이 패치에 가해진다. 수집패치 위로 가해진 압력은 압착된 땀샘 내강으로부터 피부표면으로 전달되는 액체의 결과가 된다. 게다가, 측정장치는, 가해진 압력과 조합하여 패치의 수집층으로 전달된 증가된 양의 땀의 결과로 이어지는, 흡착 또는 진공 메커니즘을 포함할 수도 있다. 진동이 땀을 유도하기 위해 또한 사용될 수 있다.

땀은 패치내의 폐색성 층의 사용에 의해 또한 유도될 수 있는데, 이는 피부표면으로부터 증발손실을 저해하며 그로인해 더욱 효과적인 패치 수집층내로의 땀축적을 가능하게 한다. 이 폐색성층은 패치내의 성분을 포함할 수 있고, 또는 측정장치의 사용 전에 패치로부터 분리되는 제거가능 덮개층일 수 있다. 이 폐색층은 예컨대 얇은 폴리비닐 필름 또는 다른 적절한 수분증기-불투과성 물질일 수 있다.

일부 변형예에서, 가변적 땀 비율이 수집층내 포도당 축적 양에 끼치는 효과를 최소화하는 방법을 제공하는 것이 필요할 수 있다. 가변적 땀 비율의 효과가 수집방법 또는 다양한 분석물질의 사용에 의해서 표준화될 수 있는 여러 방법이 있다. 가변적 땀 비율의 효과를 최소화하는 방법이 측정된 포도당의 유입을 표준화한다. 예를들면, 포도당이 땀에 의해 피부표면으로 운송될 때, 분당 단위 피부표면에 축적된 포도당의 총량이 다음 식에 의해 계산될 수 있다:

$$GF = SR \times SG$$

여기서, GF는 포도당 유입 ($\text{ng}/\text{cm}^2 \times \text{분}$), SR은 땀 비율 ($\mu\text{l}/\text{cm}^2 \times \text{분}$), 및 SG는 땀내의 포도당 농도 ($\text{ng}/\mu\text{l}$)이다.

종종 물리적 또는 감정적 자극의 결과에 따라서 땀 비율은 시간에 걸쳐 오르내릴 수 있으며, 그 변동은 피부표면으로부터 수집된 포도당의 양의 변화, 따라서 포도당 농도 측정의 정확성으로 이어질 수 있다. 땀 비율이 시간의 함수로서 측정되고, 하기와 같은 포도당 유입으로 정상화하도록 사용된다면, 이 변동은 현저히 감소될 수 있다:

$$GF/SR = (SRXSG)/SR = SG$$

다른 방법은, 예를들면, 가변적 땀 비율이 수집부피를 채우기 위한 시간에는 영향을 끼치나 수집된 액체의 양은 영향을 끼치지 않도록, 액체의 불변 부피를 수집하기 위한 패치의 수집층을 만드는 것을 포함할 수 있다. 예를들면, 수집층은 주어진 부피의 액체에서 포화되는 흡수 중합체를 포함할 수 있다. 유사하게, 수집층은 고정 부피를 가지는 모세관 저장소를 포함할 수 있다. 적절한 모세관 저장소는 상기에 기술된 Whatman에 의해 제조된 필터들을 포함한다. 도 5A에 도시한 것은 피부표면(502)상의 패치(500)이다. 이 변형예에서, 점착층과 땀투과 막은 단일층(504) 내에 결합된다. 고정부피 저장소(506)는 수집층(508)내에 있다. 고정부피 저장소(506)는 완전히 비워진 채로 도 5A에 도시된다. 땀이 피부표면으로 이동되기 시작하면서, 그리고 땀투과성 막을 통해서 고정부피 저장소는 도 5B에 묘사된 바와 같이 채워지기 시작한다.

여러가지 다른 테크닉이 언제 고정부피 저장소가, 즉 수집층이 채워지는지 결정하는데 사용될 수 있다. 예를들면, 전기 촉진, 전기 전도도, 또는 광학적 측정이 도 5C, 5D, 및 5E에 각각 도시된 바와 같이 사용될 수 있다. 예를들면, 도 5C에 도시된 것은 피부표면(512)상의 패치(510)이다. 이 도면에서, 땀은 고정 부피 저장소(516)를 채우기 위해 점착 및 땀투과성 막 층(514)을 통하여 벌써 이동하였다. 유전체 충전 축전기 형성을 위한 도체(518)가 패치의 어느 한쪽에 위치된다. 이러한 방식으로, 고정부피 저장소(516)는 유전체 충전 축전기의 축전용량의 변화에 의해서 결정될 수 있다. 여기에 기술된 패치들의 사용에 적절한 예시적인 도체는 은, 백금 등으로 만들어진 것들을 포함한다.

유사하게, 전기 전도도는 언제 저장소가 채워지는지를 결정하는데 사용될 수 있다. 도 5D에 도시된 것은 피부표면(522)상의 패치(520)이다. 땀은 고정 부피 저장소(526)를 채우기 위해 점착 및 땀투과성 막 층(524)을 통하여 벌써 이동하였다. 저장소의 꼭대기에서 보인 것과 같이, 전도 회로(530)가 저장소(526)와 함께 수립된다. 회로는 개방 또는 폐쇄될 수 있다. 이러한 방식으로, 고정부피 저장소(526) 내의 부피는 (예컨대, 저장소의 꼭대기에서의) 전도도의 변화에 의해 결정될 수 있다. 지지물(528)은 그곳의 구조적 완결성을 돕도록 패치(520)의 어느 한쪽에 제공될 수 있다. 이들 지지물들은 고정부피 저장소를 통하여 회로 경로를 제공할 수 있는 적절하게 만들어진 인쇄된 회로 요소들을 지닌 플라스틱 기판일 수 있다. 저장소의 꼭대기의 저항 또는 전도도의 변화는 저장소 내의 액체부피가 최대에 이르렀는지를 표시할 수 있다. 여기에 기술된 회로를 통하여 전류를 흐르도록 하는데 필요한 적절한 전원은 측정장치, 플라스틱 배터리 등과 같은 것 내에 포함된 유도성 커플링 메커니즘에 의해 제공될 수 있다.

광학 전송이 언제 저장소가 채워질지를 결정하는데 또한 사용될 수 있다. 도 5E에 나타난 것은 피부표면(532)상의 패치(530)이다. 땀은 고정 부피 저장소(536)를 채우기 위해 점착 및 땀투과성 막 층(534)을 통하여 벌써 이동하였다. 저장소의 꼭대기에서 보인 것과 같이, 광학 전송 경로(538)가 저장소(536)와 함께 수립된다. 이러한 방식으로, 고정부피 저장소(536) 내의 부피는 (예컨대, 저장소의 꼭대기에서의) 광학 전송의 변화에 의해 결정될 수 있다. 광섬유 경로는 패치의 한쪽 면의 광학원을 다른면의 광학 검출기와 연결시키는 패치(530)의 어느 한쪽 상의 기계적 지지물(540)의 꼭대기에 제공될 수 있다. 측정된 전송의 변화는 저장소 내의 액체부피가 최대에 도달했는지 여부를 표시할 수 있다. 광학원 및 검출기용 전원은 측정장치 내에 포함될 수 있다.

광반사가 언제 저장소가 채워지는지를 결정하는데 또한 사용될 수 있다. 예를들면, 도 5F에 보인 바와 같은 것은 피부표면(542)상의 패치(550)이다. 땀은 고정 부피 저장소(546)를 채우기 위해 점착 및 땀투과성 막 층(544)을 통하여 벌써 이동하였다. 투명 판(549)이 저장소의 꼭대기에 위치해 있다. 이 판은 땀의 광학지수 (약 1.33)에 근접한 광학 지수의 반사를 가진다. 입사광(551)은 저장소(546) 및 판(549) 사이의 접촉면을 조명한다. 여기서, 반사광(552)은 고강도이다 왜냐하면 판(549)과 (약 1.0인 반사의 광학지수를 가지는) 공기의 광학지수 차이가 높기 때문이다. 도 5G에서 보인 것은 동일한 패치(550)인데, 여기서 저장소(546)는 완전하게 땀으로 채워졌다. 여기서, 반사광(552)은 낮은 강도를 가진다 왜냐하면 판(549)과 땀 사이의 광학지수 차이가 낮기 때문이다 (양자 모두는 약 1.33인 반사의 광학지수를 가진다). 따라서, 반사광 강도의 강하는 저장소가 채워졌다는 표시계로서 사용될 수 있다. 광학원 및 검출기는 측정장치에 포함될 수 있고 패치는 광학 접촉을 통하여 문의될 수 있다.

패치내 포도당 레벨의 결정은 농도가 일정한 땀에 특이적인 비-포도당 검출물질 (예컨대, 젖산염, 요소, 염화나트륨, 다른 전해물질 등)의 사용에 의해서 가변성 땀 비율에 대해 표준화될 수 있다. 이러한 방식으로, 포도당 농도는 그 수치에 대해 표준화될 수 있다. 예를들면, 별개의 화학적 검출기가 땀 검출물질의 양을 독립적으로 결정하기 위하여 패치내로 삽입될 수 있다. 수집층내 축적된 땀 검출물질의 양은 단지 층내의 땀의 부피에만 의존한다. 이것이 일단 결정되면, 땀내에서 측정

된 포도당의 양은 수집된 땀의 총 부피에 대해 표준화될 수 있고, 그로인해 패치의 수집층내 포도당의 상승된 축적을 측정하는 것과 관련된 실수들(즉, 증가된 생리적 포도당 농도라기보다는 증가된 땀배출로 인한 것)은 피할 수 있다. 대안으로는, 증가된 땀 비율과 함께 증가하는 땀내의 생리적 마커가 있을 수 있다. 이들 마커의 농도의 결정은 수집층내 축적된 포도당의 표준화 방법으로서 또한 사용될 수 있다.

상기에 기술된 바와 같이, 패치는 검출기를 포함한다. 검출기는 수집층과 근접한 그 자신의 층내에 있을 수 있고, 검출기의 성질에 따라서, 수집층 그 자체에 결합될 수 있다. 온도적, 감정적, 신체적 또는 약리학적 자극이 없으면, 손바닥측 팔뚝 및 손가락끝에서 땀 배출의 전형적 수치는 상대적으로 적다. 땀 배출은 사람마다 그리고 인체의 해부학적 위치마다 다르다. 땀샘당 최대 땀 비율은 약 2nL/분 내지 약 20nL/분의 범위라고 보고되었다. Sato, K. 및 Dobson, R.L. "Regional and individual variations in the function of the human eccrine sweat gland," *J. Invest. Dermat.*, 54, 443, 1970 참조. 1nL/분이 땀샘당 비감지가능 발한율이라고 가정하고 인체의 다른 부분에서 측정된 땀샘 밀도를 사용하여, 총 땀 배출이 추정될 수 있다. 팔뚝의 전형적 땀샘 밀도는 대략 평방 센티미터당 100 땀샘이며, 이는 분당 평방 센티미터당 0.1 μ L 땀을 배출한다. 손바닥측 손가락끝의 전형적인 땀샘 밀도는 평방 센티미터당 대략 500 땀샘이고, 이는 분당 평방 센티미터당 0.5 μ L 땀을 배출한다. 자극이 없으면, 단위면적당 활동적인 땀샘의 수는 총 가용한 것의 반 정도로 종종 줄어든다. 상기에 기술된 Boysen et al은 땀내 포도당 농도는 대략 정상 혈당수치(예컨대, 1mg/dl)의 백분의 일이라는 것을 발견하였다. 따라서 손바닥측 손가락끝의 표면으로의 포도당 흐름은 분당 평방 센티미터당 약 2.5 나노그램 내지 약 5 나노그램 범위에 있는 것으로 추정될 수 있다. 따라서, 여기에 기술된 검출기는 나노그램양의 포도당(100 나노그램 이하)을 검출하는 능력이 있어야 하며, 여기에 기술된 측정장치는 초-감도 포도당 측정을 수행할 능력이 있어야 한다.

사실, 땀을 통해 피부로 이동된 포도당의 흐름은 온도적, 약리적 또는 다른 형태의 자극이 없는 경우 분당 평방 센티미터당 1 내지 20 나노그램의 차수라는 것을 본 발명가들은 보였다. 이들 측정은 Wescor MACRODUCT® (459 South Main Street Logan, Utah 84321) 시스템과 특별히 제작된 땀수집 챔버를 사용하여 수행되었다. Wescor MACRODUCT® 및 땀 수집 챔버내에 수집된 땀은 그 후 Pulsed-Amperometric Detector (HPAE-PAD)를 구비한 Dionex (Sunnyvale, California) 고성능 음이온 교환을 사용하여 분석되었다. HPAE-PAD 시스템의 감도 및 특이성은 분석 샘플들을 사용하여 테스트되었다. 우리는 HPAE-PAD를 사용하여 최저 1 나노그램의 포도당을 검출하였다.

여러 종류의 적절히 민감한 검출기가 사용될 수 있다. 예컨대, 검출기는 전기화학적-기재이거나 형광-기재인 것일 수 있다. 적절한 전기화학적 센서는 중합체 또는 다른 지지물 내부나 표면상의 고정화 포도당-산화제 또는 기타 효소를 포함하는 것, 및 미세유체역학 형상 내의 포도당-산화제 또는 기타 효소를 포함하는 것일 수 있다. 유사하게, 검출기는, 예컨대, 향상된 또는 억제된 형광의 포도당-민감성 형광분자에 기초한, 형광-기재인 것일 수 있다.

상기에 주목한 바와 같이, 어떠한 적절한 전기화학적 검출기도 사용될 수 있다. 예를들면, 전기화학적 검출기는 중합체 기재인 것, 미세유체역학에 기초한 것, 동일 수 있다. 전기화학적 검출기가 중합체 기재인 것일 때, 중합체는 전형적으로 포도당에 투과성이고, 포도당-반응성 효소는 중합체 표면 또는 내부에 고정화된다. 접촉층은, 패치와 전기적 접촉을 하게 될 때 측정장치에 의해 전형적으로 활성화되는, 적어도 두 개의 전극을 포함한다. 한 변형예에서는 포도당 산화제 효소가 사용되며, 이는, 포도당 농도에 비례하여 측정가능 전류를 발생하는 적어도 하나의 전극에서 반응을 하는, 과산화수소를 발생한다. 즉, 본 분야에서 알려진 효소반응을 사용하여, 포도당 산화제는 글루론산 및 과산화 수소를 생산하는 포도당과 산소의 반응을 촉매한다. 과산화 수소는 그리고 나서 적어도 하나의 전극에서 전기화학적으로 환원되어, 검출을 위한 두 개의 전자를 생산한다. 상기에 주목된 바와 같이, 측정장치와 패치간의 전기적 접촉은 패치에 전원을 공급하도록 또한 작용할 수 있다(비록, 상기에 주목된 바와 같이, 패치는 그 안에 배터리를 또한 장착할 수도 있기는 하다.). 측정장치는 패치(즉, 검출기)를 문의하여 단일의 개별 판독을 제공한다.

미세유체역학 기재의 전기화학적 검출기가 사용될 때, 패치는 전형적으로 액체 저장소, 흐름 채널, 관문 밸브, 및 센서 전극을 포함한다. 이 변형예에서, 전기화학적 효소는 전형적으로 용액내에 있다. 접촉층은, 패치에 전기적 접촉을 하도록 위치될 때 측정장치에 의해 활성화되는, 적어도 하나의 전극을 포함한다. 상기의 경우와 같이, 측정장치와 패치간의 전기적 접촉은 패치에 전원을 공급하도록 작용할 수 있다. 미세유체역학 센서는 검출기의 원위치 교정을 제공하기 위한 참조 검출 물질이 있는 저장소를 또한 포함할 수 있다. 상기의 경우와 같이, 측정장치와 패치간의 전기적 접촉은 패치에 전원공급을 하도록 작용하거나, 패치는 그 안에 배터리를 포함할 수 있다.

이들 전기화학적 검출기에 대한 감도는 검출 사이클 동안 온도를 높이거나, 검출 사이클의 길이를 증가시키거나, 검출기의 면적을 증가시키거나, 작용 포텐셜을 적절하게 선택하거나, 아스코르브산, 요산, 아세트아미노펜 등과 같은 저해 물질을 스크리닝하는 선택적 막들을 사용하는 것에 의해서 증진시킬 수 있다. 게다가, 포도당-특이적 효소의 존재 또는 부존재시에 포도당이 측정되는 경우, 판별적 방법들이 사용될 수 있고, 포도당 농도는 이들 두 신호간의 차이로부터 결정될 수 있다.

예컨대, 감도는 25℃ 내지 40℃로 센서 용액을 가열하여 증가시킬 수 있는데, 그러한 온도 상승은 포도당 검출기의 효소활동에는 영향을 끼치지 않는다. 예컨대, Kriz, D, Berggre, C, Johansson, A. and Ansell, R.J., "SIRE-technology. Part I. Amperometric biosensor based on flow injection of the recognition element and differential measurements," *Instrumentation Science & Technology*, 26, 45-57 (1998) 참조. 유사하게, 검출기 전류는 검출기 전극의 면적과 직접적으로 증가하기 때문에, 감도는 검출기의 면적을 증가시켜서 증진시킬 수 있다. 측정이 되는 시간의 길이를 증가시키는 것이 측정된 전류를 증가시켜, 그로인해 검출기의 전반적 감도를 증가시키는데 또한 사용될 수 있다. 마지막으로, 크기-및/또는 전하-선택적 막으로 전극을 덮는 것이, 예컨대 센서와 직접적으로 반응하여 가짜 신호를 발생하는 아스코르브산염, 요소 및 기타 물질을 배척하는 반면, 과산화수소의 통과는 허락하게 할 수 있다. 적절한 크기-선택적 막은, 예컨대, 폴리에틸렌글라이드, NAFION®, 셀룰로오스 아세트산염 및 전기화학적 검출기용 방해-스클리닝 막에 사용될 수 있는 기타 물질로 만들어진 전하-선택적 막은 물론이고 폴리우레탄, 폴리에틸렌 및 기타 물질로 만들어진 것들을 포함한다.

검출기는 또한 형광 검출기일 수 있다. 이 변형예에서, 패치의 접촉층은 패치에 의해 사용된 특정 형광-기재 검출기용 상대 여기파장 및 방출파장에서 광학적으로 투명한 물질로 만들어진다. 이 변형예에서, 측정장치는 직접적인 신체접촉을 가할 필요가 없는데, 패치의 문의를 도 2A에 예시적으로 묘사된 바와 같이 장치 및 패치를 광학적으로 연결하여 달성되기 때문이다. 측정장치의 내부 전기장치는 그것이 패치 위를 지나가면서 최대 신호를 기록하도록 또한 만들어질 수 있는데, 이로 인해 측정장치와 패치 그 자체간의 적절한 정적 기록의 필요성을 감소시킨다. 패치는 절대적 강도 측정이라기보다는 비율비교를 제공하기 위한 포도당-민감성 참조 형광분자를 또한 포함할 수 있다. 참조분자의 첨가는 형광-기재 검출기의 방출파장에서 유래하는 가짜신호로부터 또한 보호를 할 수 있다.

형광 검출기는 전형적으로 중합체 또는 적절한 용매 내에 고정화된 포도당-민감성 형광분자를 포함하며, 상기에 기술된 바와 같이, 별개의 층에 존재하거나 수집층 전반에 걸쳐 분포할 수 있다. 측정장치는 특정파장에서 포도당을 측정하기 때문에, 패치에 사용되는 물질들은 포도당 전이분자의 형광방출 파장 및 실질적으로 그 부근의 파장에서 형광을 내지 않는 것이 바람직하다. 유사하게, 이러한 변형예들의 땀투과 막은 피부로부터 자가형광을 방지하도록 불투명성인 것이 종종 바람직하다.

적절한 형광 검출기들은, 예컨대, Van Antwerp et al에게 허여된 미국특허번호 제6,750,311호에서 기술된 것들일 수 있으며, 그 특허의 형광검출기에 관한 부분은 그 전체로서 참고로 여기에 포함된다. 그곳에 기술된 바와 같이, 형광검출기는 표지된 렉틴 또는 보론산염 (발아성 또는 비소산염) 방향족 화합물의 형광강도의 회색화에 기초할 수 있다. 적절한 렉틴은 콘카나발린 A (잭빈 (Jack Bean)), 비시아 파바 (*Vicia faba*) (파바빈 (Fava Bean)), 비시아 사티바 (*Vicia sativa*) 등과 같은 것을 포함한다. 그와 같은 렉틴은 대략 100의 평형상수로 포도당에 결합한다. Falasca, et al., *Biochim. Biophys. Acta.*, 577:71 (1979) 참조. 렉틴은 시중구입 가능한 키트를 사용하여 플루오레세인 이소티오시아나이트(fluorescein isothiocyanate) 또는 로다민(rhodamine)과 같은 형광 모이어티로 표지 될 수 있다. 표지된 렉틴의 형광은 증가하는 포도당 농도에 따라 감소한다.

보론산염 기재 당결합 화합물은 형광 검출기의 기재로 또한 사용될 수 있다. 포도당은 이들 화합물내의 보론산염기에 결합한다. 보론산염 화합물은 다양한 방법을 통해 포도당 신호로 전환하는 것으로 기술되었다. Nakashima, et al., *Chem. Lett.* 1267 (1994); James, et al., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 477 (1994); 및 James, et al., *Nature*, 374:345 (1995) 참조. 이들은 포르피린 또는 인돌형 분자에서의 기하학적 변화, 포르피린내 광학 회전능의 변화, 및 안트라센형 모이어티내의 광유도 전자 전이를 포함한다. 유사하게, 1-안트라닐보론산의 형광은 포도당의 첨가에 의해서 억제된다는 것을 보였다. Yoon, et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 114:5874 (1992) 참조.

상기 형광-기재 검출기내에 사용된 염료는, 예컨대, 안트라센, 플루오레세인, 크산틴(xanthene, 예컨대, 술포로다민, 로다민), 시아닌, 쿠마린(coumarin, 예컨대, 쿠마린 153), 옥사진(oxazine, 예컨대, 나일 블루), 금속복합체 또는 형광 신호를 발생하는 기타 다방향족 탄화수소일 수 있다. 센서들은 표적 분석물질과의 평형-결합 또는 가역성을 위해 특별히 설계되는, 센서들의 이전에 기술된 활용과는 달리, 여기에 기술된 형광-기재 검출기의 결합상수는 검출의 한계를 더 낮추도록 증가될 수 있다.

측정장치

측정장치는 포도당을 측정하기 위한 패치에 문의를 한다. 그 장치는 고정 부피에 존재하는 포도당의 총량을 측정한 후, 포도당 측정을 농도로 전환한다. 통상, 측정장치는 전형적으로 데이터를 표시하기 위한 표시장치를 포함한다. 장치는 사용자의 포도당 레벨이 위험하게 높거나 위험하게 낮은지를 표시하는 경고 표시기 (예컨대, 단어 표시기, 번쩍거리는 빛, 소리 등)를 또한 포함할 수 있다. 또한, 상기에 간략히 기술된 바와 같이, 측정장치는 피부청결 절차가 수행되었는지를 확인하도

록 만들어질 수 있다. 예를들면, 마커를 포함하는 닙개가 사용되었을 때, 마커는 피부표면에 남는다. 만약, 측정장치가 마커를 검출하면, 그 후 측정이 진행된다. 측정장치가 마커를 검출하지 않으면, 측정은 진행하지 않는다. 한 변형예에서, 측정장치는 사용자에게 (예컨대, 단어 표시기, 컬러로 되거나 번쩍거리는 빛, 또는 다양한 소리를 사용하여) 표시를 하게 되므로, 피부표면이 사용 전에 청결되어야만 한다. 측정장치는, 예컨대, 필로카르핀 또는 다른 관심의 분자를 피부 내로 이동하도록 돕는데 사용하는, 이온토포레시스 공급원을 또한 포함할 수 있다.

측정장치의 모양은 패치내의 검출기의 모양에 의존한다. 예를들면, 측정장치가 전기화학적 검출기와 함께 사용되는 때는, 측정장치는 접촉층에 전기접촉을 제공하며, 전기접촉에 의해 전력공급을 하거나, 또는 독립 전원 (예컨대, 패치 그 자체내의 배터리 등)에 의해 전력 공급한다. 측정장치는 전형적으로 데이터를 분석하기 위한 컴퓨터 처리기를 또한 포함한다. 역으로, 측정장치가 형광 검출용으로 만들어질 때는, 측정장치는 광학 접촉 또는 접촉층과 상호작용을 제공하도록 만들어진 다. 이 변형예에서, 측정장치는 전형적으로 형광을 자극하는 광원을 또한 포함한다. 일부 변형예에서는, 측정장치는 필요한 전기접촉 및 필요한 광학기 양자 모두를 포함하여, 다양한 모양의 패치층을 가지는 패치 (예컨대, 형광 기재 분자를 포함하는 층과 전기화학적 검출기를 포함하는 다른 층)와 함께 단일 측정장치가 사용될 수 있다.

측정장치는 혈당치에 대해 측정된 수치의 검출된 포도당을 연관시키는 교정 알고리즘을 포함하는 컴퓨터 실행가능 코드를 더 포함한다. 예를들면, 알고리즘은 약 30일 또는 그 이상에 대해 전형적으로 유효한 다중점(multi-point) 알고리즘일 수도 있다. 예를들면, 알고리즘은 약 1일 내지 약 3일의 기간에 걸친 동지적 패치 측정들을 수반한 다중 모세관 혈당 측정 (예컨대, 혈액 스틱)의 수행을 필요로 할 수 있다. 이는 측정장치로의 무선 (또는 기타 적절한) 연결을 포함하는 이 명세서에 기술된 측정장치가 공급된 개별 전용 혈당 측정기를 사용하여 수행될 수 있다. 이러한 방식으로, 자동화된 데이터 전송 절차가 수립되며, 데이터 입력시 사용자 실수가 최소화된다.

일단 통계적으로 유의미한 수의 짝지어진 데이터 점이 얻어져서 충분한 범위의 값들을 얻게 되면 (예컨대, 약 200mg/dl의 혈당변화에 이르면), 교정 곡선이 만들어지게 되고, 이는 측정된 팍 포도당을 혈당으로 연관되게 한다. 환자는 단일 혈당 측정, 또는 희망하거나 필요로 하는 총 교정과 함께 주기적 교정 확인을 수행할 수 있다.

측정장치는 관독 등의 것을 저장하기 위한 메모리를 또한 포함할 수 있다. 또한, 측정장치는 (무선, 유선 등과 같은) 컴퓨터로의 연결을 포함할 수 있다. 이러한 방식으로, 저장된 데이터는 추후 분석 등을 위해서 측정장치로부터 컴퓨터로 전송될 수 있다. 측정장치는 다양한 기능의 장치를 조절하거나 필요할 때 장치를 켜고 끄기 위한 다양한 버튼을 더 포함할 수 있다.

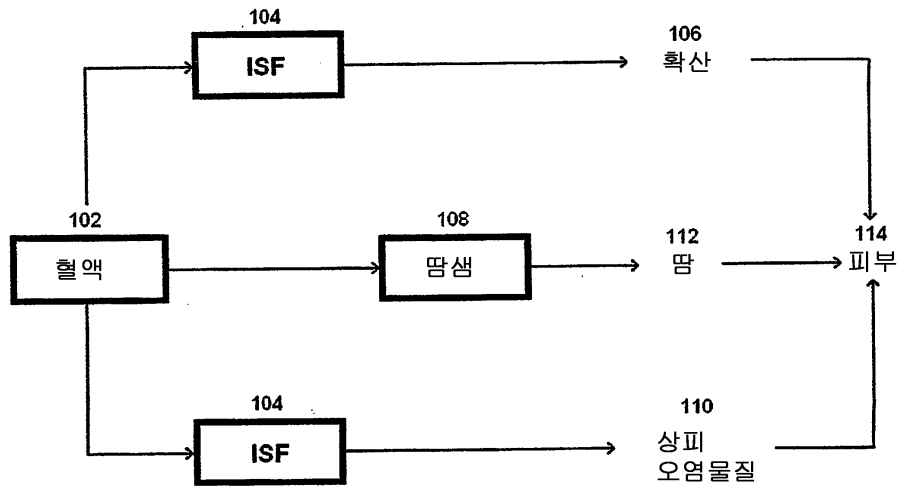
키트

키트가 또한 여기에 기술된다. 키트는 하나 이상의 포장된 패치들을 다른 패치, 측정장치, 또는 시지사항과의 조합으로 또는 단독으로 포함할 수 있다. 한 변형예에서, 키트는 형광기재 검출기를 포함하는 적어도 하나의 패치 및 전기화학적 기재 검출기를 가지는 적어도 하나의 패치를 포함한다. 전형적으로 패치들은 멸균 컨테이너 또는 포장재료에 개별포장되며, 일회용으로 만들어진 다. 키트는 단일 유형의 검출기를 포함하는 복수 패치를 또한 포함할 수 있다.

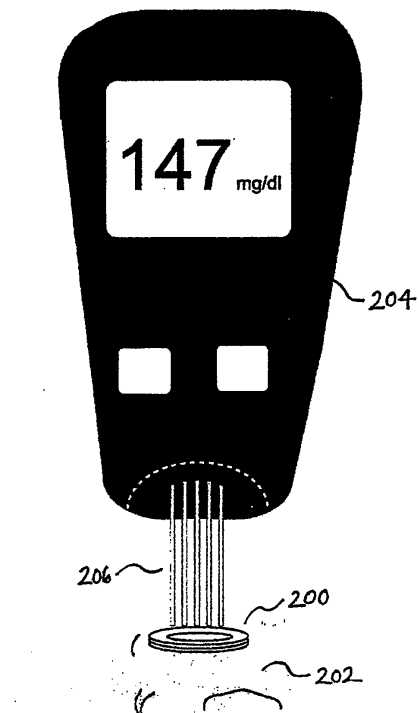
또 다른 변형예에서, 키트는 적어도 하나의 패치, 및 적어도 하나의 측정장치를 포함한다. 그 적어도 하나의 패치는 측정장치의 측정능력에 대응하는 검출기(예컨대, 전지적 접촉을 제공하도록 만들어진 측정장치를 구비한 전기화학적 기재 검출기를 가진 패치)를 가지거나, 측정장치의 측정능력에 대응하지 않는 검출기를 가질 수 있다. 일부 변형예에서는, 키트는 여러 형태의 검출기를 가지는 패치들을 포함하고 그 측정장치는 전기적 및 광학적 능력을 모두 가지도록 만들어진 다.

도면

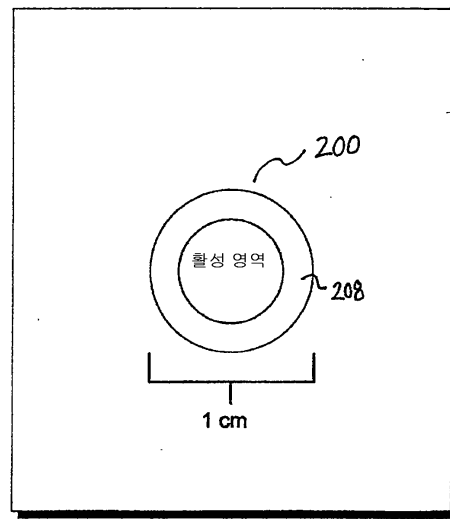
도면1



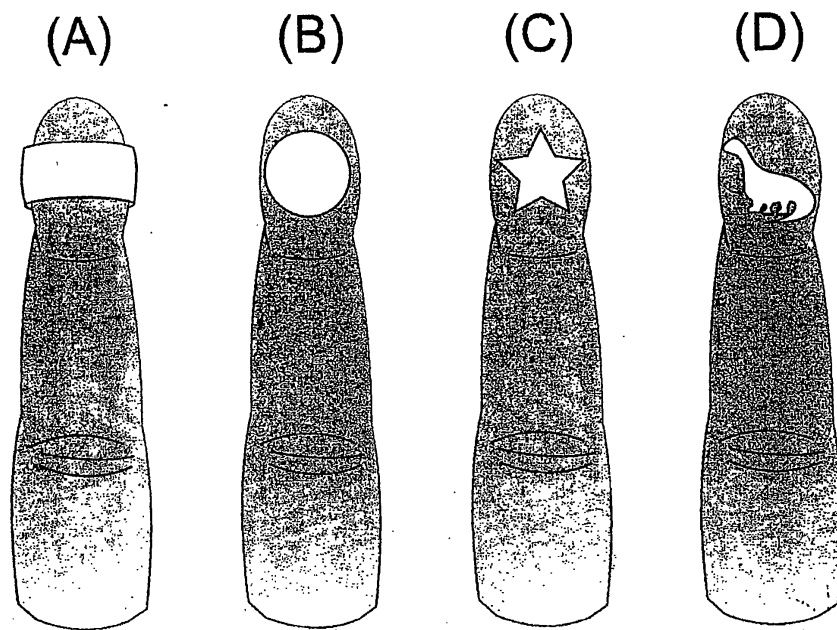
도면2A



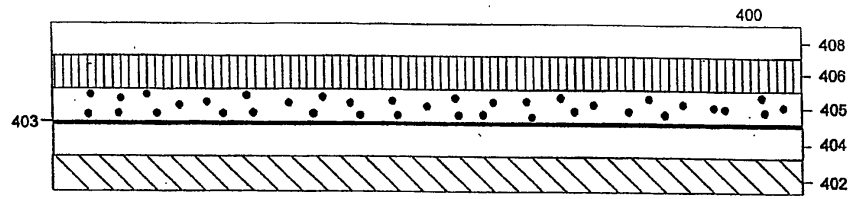
도면2B



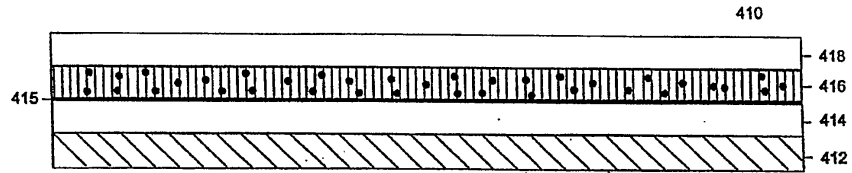
도면3



도면4

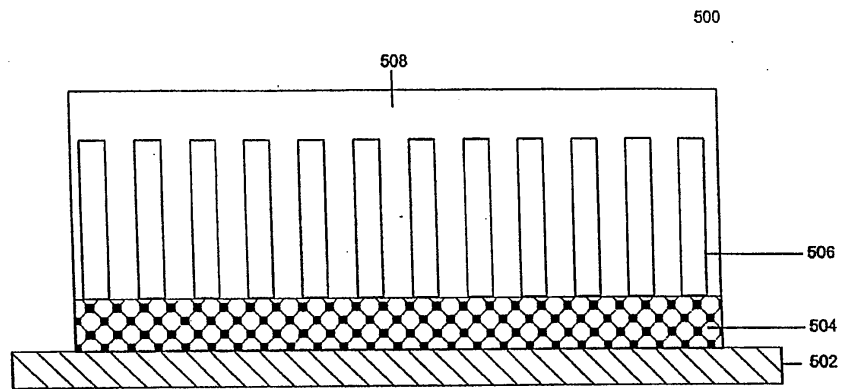


도 . 4A

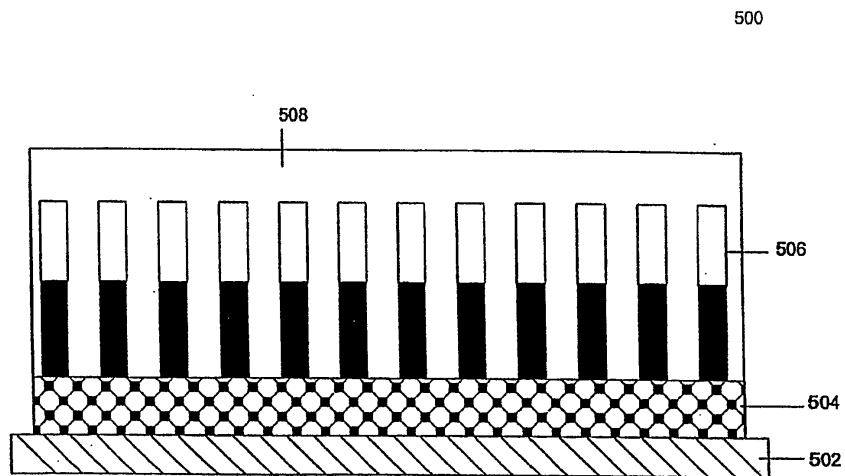


도 . 4B

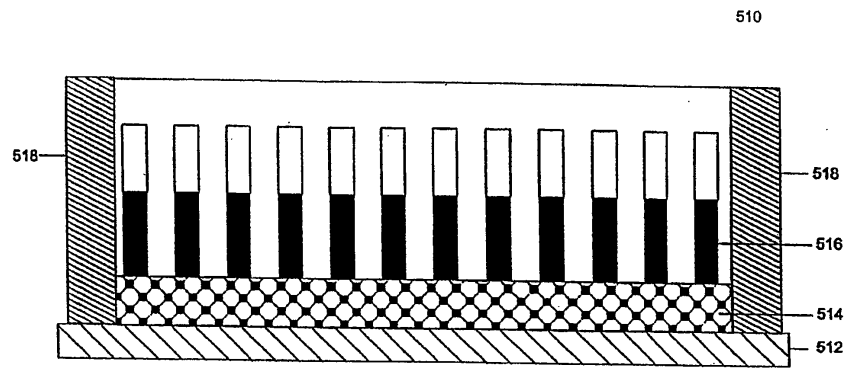
도면5A



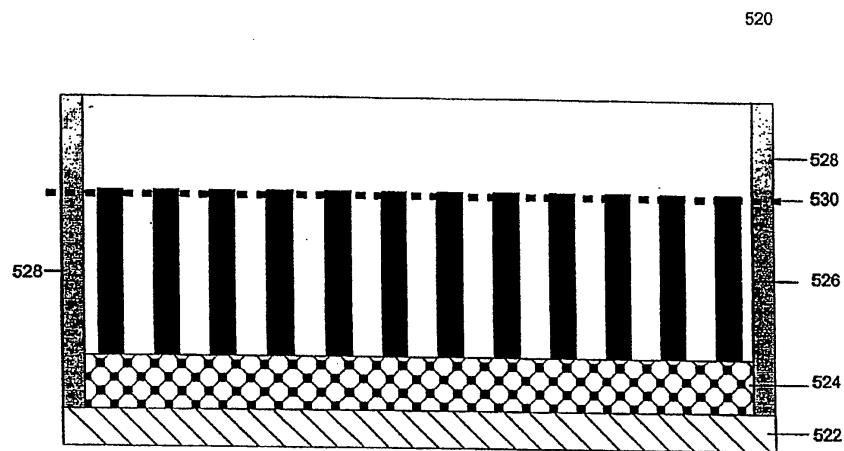
도면5B



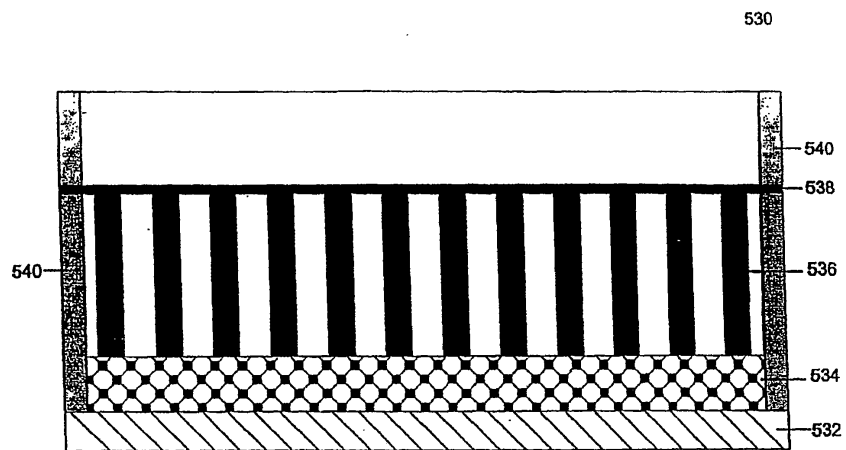
도면5C



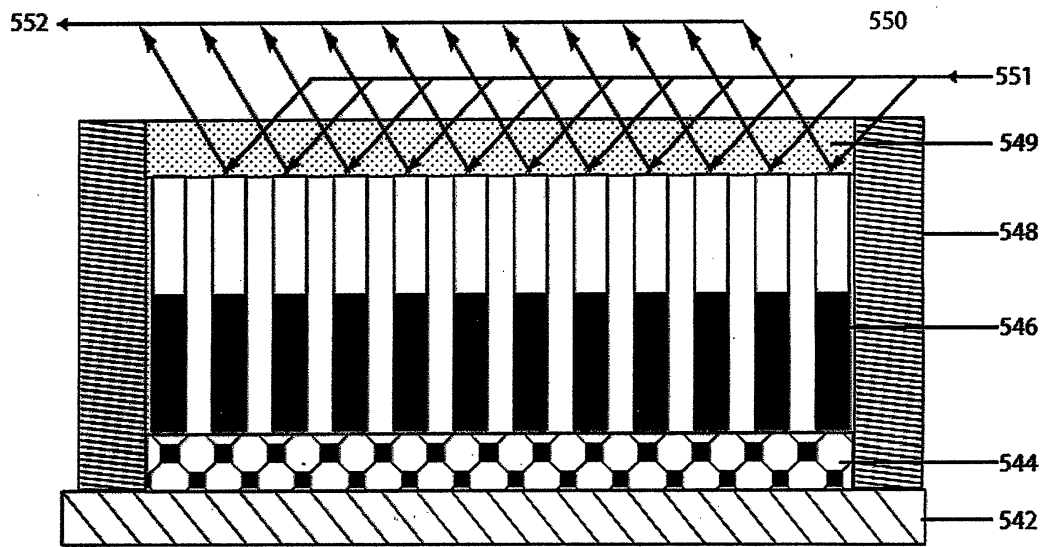
도면5D



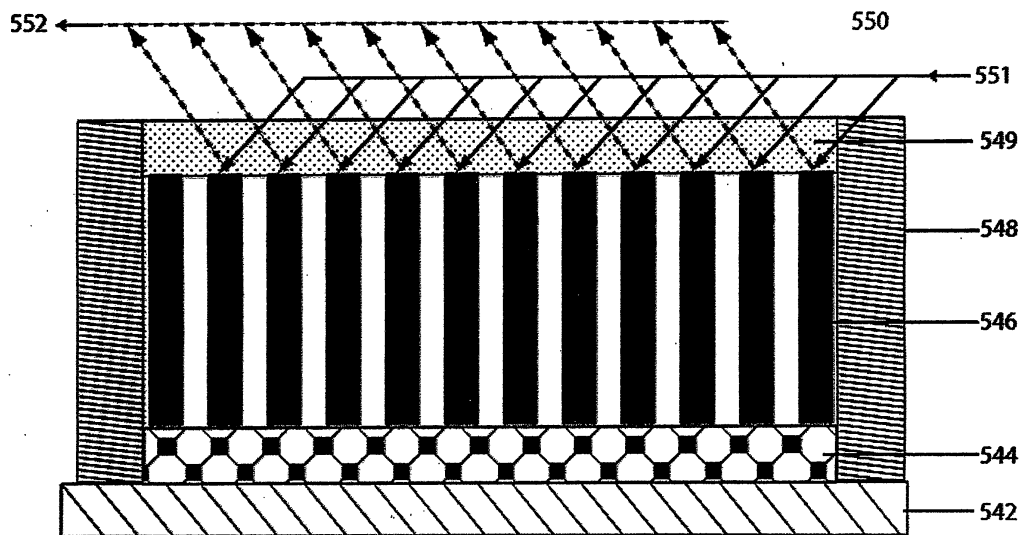
도면5E



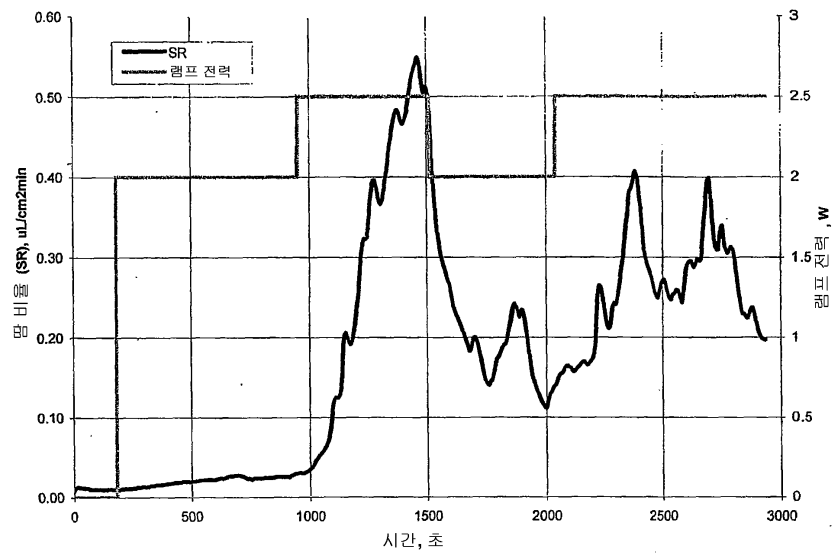
도면5F



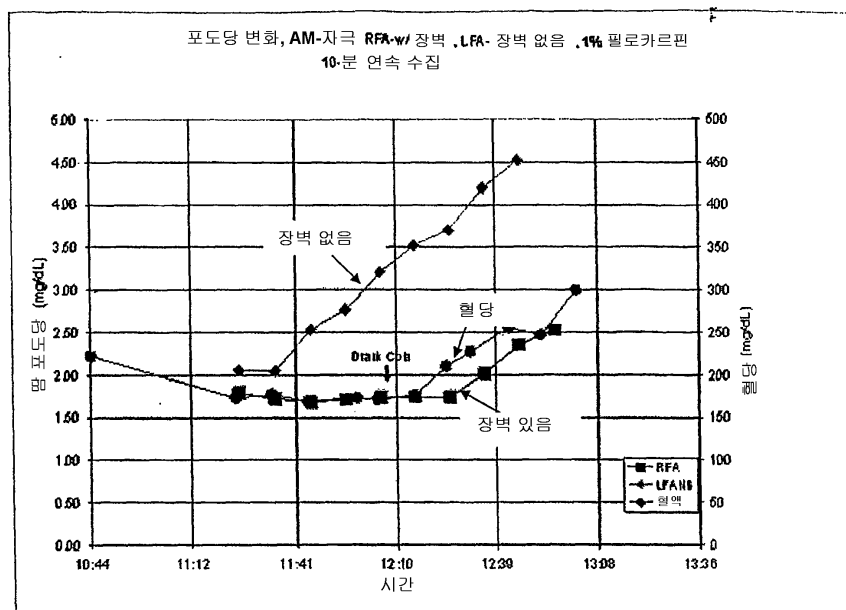
도면5G



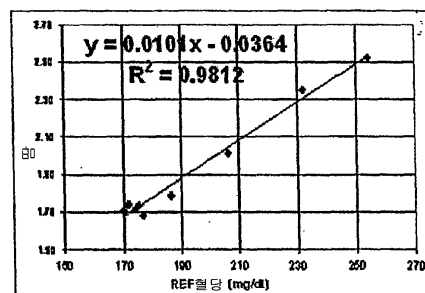
도면6



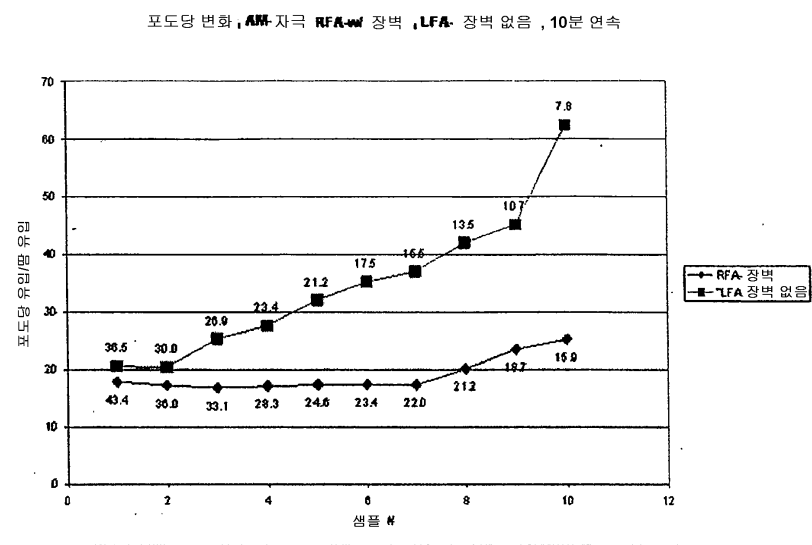
도면7



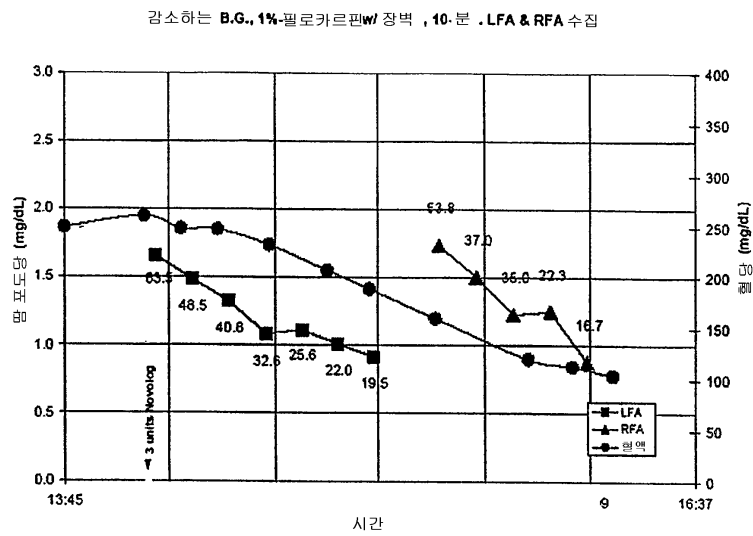
도면8



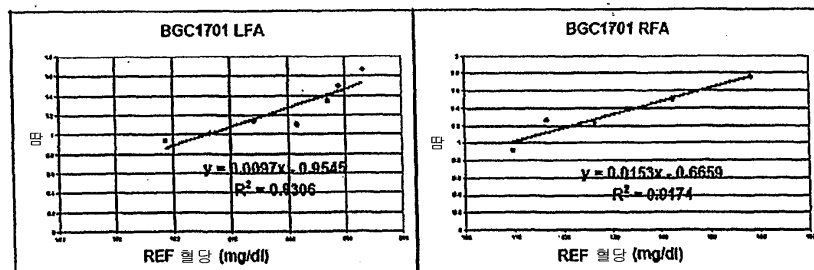
도면9



도면10



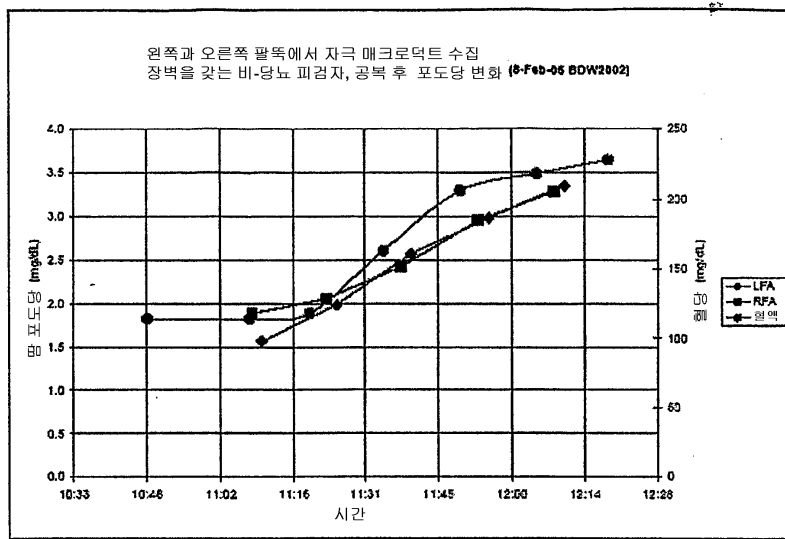
도면11



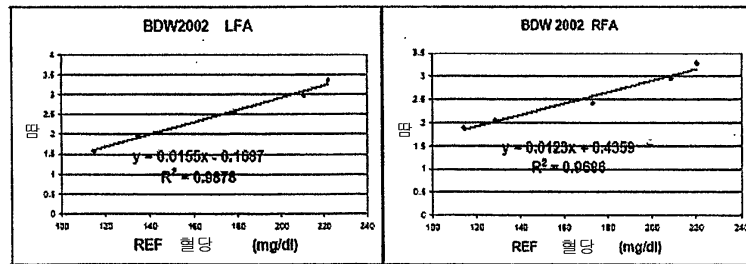
도 . 11A

도 . 11B

도면12



도면13



도 . 13A

도 . 13B

专利名称(译)	非侵入性葡萄糖测量		
公开(公告)号	KR1020070043768A	公开(公告)日	2007-04-25
申请号	KR1020077000105	申请日	2005-06-22
申请(专利权)人(译)	噩耗制药刀鼻子的激光炮		
当前申请(专利权)人(译)	噩耗制药刀鼻子的激光炮		
[标]发明人	PEYSER THOMAS A 페이서토마스에이 POTTS RUSSEL O 포츠러셀오 BERMAN HERBERT L 버만허버트엘 MOYER JAMES W 모이어제임스더블유 KOUCHNIR MIKHAIL A 카우치너미카일에이		
发明人	페이서토마스에이. 포츠러셀오. 버만허버트엘. 모이어제임스더블유. 카우치너미카일에이.		
IPC分类号	A61B10/00 G01N33/50 C12Q1/54 A61B5/00		
CPC分类号	G01N33/66 A61B2562/0295 A61B5/1455 A61B5/14532 A61B5/14521		
代理人(译)	朴钟赫 KIM JOUNG旭 JUNG SAM YOUNG		
优先权	60/585414 2004-07-01 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

公开了一种用于测量葡萄糖装置的非侵入式设备，以及该方法和套件。通常，装置包括用于皮肤表面排列的透皮贴剂，并收集用于测量葡萄糖测量装置。贴剂包括粘性材料，收集层，以及接触层和汗液透明膜。障碍物包括作用于葡萄糖的障碍物和上汗污染物，其中汗液透明膜通过扩散移动到皮肤表面。以这种方式，将不测量特定校正的可用皮肤表面葡萄糖。贴剂诱导局部汗液反应的元素还包括可能。测量装置通常包括显示装置，处理单元和测量机构。该方法包括测量用叶子清洁皮肤表面的步骤的步骤，该步骤通常意味着用至少一种用于去除溶剂的葡萄糖，以及将补片和葡萄糖收集到皮肤表面的步骤。补丁。还描述了包括贴片和测量装置的套件。非侵入性，葡萄糖，测量，贴片，试剂盒。

