(19)日本国特許庁(JP)　(12)公開特許公報(A)　(11)特許出願公開番号
特開2005-201914
(P2005-201914A)
(43)公開日　平成17年7月28日(2005.7.28)

(51)Int.Cl.[7]	F I		テーマコード（参考）
G01N 27/327	G01N 27/30	353Z	
G01N 27/416	G01N 27/30	353B	
	G01N 27/46	338	

審査請求 有　請求項の数 18　ＯＬ　（全 20 頁）

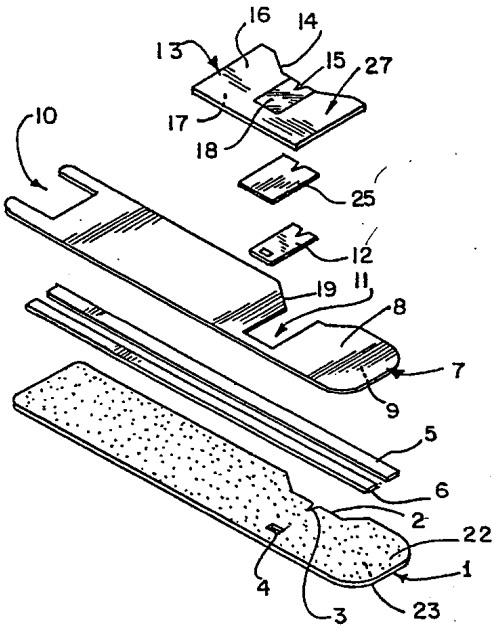
(21)出願番号　特願2005-109090 (P2005-109090)
(22)出願日　平成17年4月5日 (2005.4.5)
(62)分割の表示　特願2002-37440 (P2002-37440)の分割
原出願日　平成10年12月2日 (1998.12.2)
(31)優先権主張番号　08/985,840
(32)優先日　平成9年12月5日 (1997.12.5)
(33)優先権主張国　米国 (US)

(71)出願人　591186073
ロシュ　ダイアグノスティックス　コーポレーション
アメリカ合衆国　４６２５０－０４５７
インディアナ州　インディアナポリス　ハーグ　ロード　９１１５
(74)代理人　100091096
弁理士　平木　祐輔
(74)代理人　100118773
弁理士　藤田　節
(74)代理人　100111741
弁理士　田中　夏夫

最終頁に続く

(54)【発明の名称】サンプル供給口の位置を識別するための凹みが備えられた改良型電気化学バイオセンサ検査ストリップ

(57)【要約】
【課題】　バイオセンサと、流体中の分析物の検出または測定におけるそのバイオセンサの使用の提供。
【解決手段】　バイオセンサには第１面(22)と第２面(23)を備えた第１絶縁基板(1)が備えられている。基板(1)はさらに凹み(2)、切り欠き(3)および空気孔(4)を備えている。また、透明または半透明窓部を備えていて、検査を実行するのに十分な検査サンプル（血液などの液体サンプル）が検査室に加えられたときを確認できる。
【選択図】　図１



【特許請求の範囲】
【請求項１】
毛細管状検査室、
　サンプル供給口、および
　サンプル供給口の位置を識別するための凹み（２）
を有する電気化学バイオセンサ検査ストリップ。
【請求項２】
凹みがさらに、投入逡巡(dose hesitation)を低下させる切欠き（３）を有する、請求項１に記載のバイオセンサ検査ストリップ。
【請求項３】
さらに、前記毛細管状検査室に露出された少なくとも２つの導電性軌道（５、６）を有する、請求項１に記載のバイオセンサ検査ストリップ。
【請求項４】
前記少なくとも２つの導電性軌道が前記毛細管状検査室を横切って延びている、請求項３に記載のバイオセンサ検査ストリップ。
【請求項５】
前記導電性軌道の少なくとも１部分を被う検査試薬（12）を含んでいる、請求項３に記載のバイオセンサ検査ストリップ。
【請求項６】
可撓性絶縁基板（１）を有する、請求項１に記載のバイオセンサ検査ストリップ。
【請求項７】
検査ストリップの十分な投入を目視確認するための透明または半透明窓部（18）を有する、請求項１に記載のバイオセンサ検査ストリップ。
【請求項８】
下にある毛細管状流路の幅の実質的な部分を目視できる透明または半透明窓部（18）を有する、請求項１に記載のバイオセンサ検査ストリップ。
【請求項９】
窓部（18）の直交方向の寸法が作用電極（５）の幅全体を露出させる、請求項７または８に記載のバイオセンサ検査ストリップ。
【請求項１０】
前記窓部の表面積が、開口部（11）の長さと幅により画定される前記毛細管状検査室の面積より小さい、請求項７または８に記載のバイオセンサ検査ストリップ。
【請求項１１】
前記窓部の長さと幅が前記毛細管状検査室の長さと幅より短い、請求項10に記載のバイオセンサ検査ストリップ。
【請求項１２】
前記窓部が蓋部（13）にある、請求項７または８に記載のバイオセンサ検査ストリップ。
【請求項１３】
前記窓部が、ストリップに検査サンプルが十分に投入されたという目視可能なフィードバックを提供する、請求項７または８に記載のバイオセンサ検査ストリップ。
【請求項１４】
サンプル供給口（20）の識別のための凹みが、検査ストリップの１つの縁部に沿っている、請求項１に記載のバイオセンサ検査ストリップ。
【請求項１５】
前記投入逡巡を低下させる切欠きが、ストリップの第１絶縁基板と蓋部の両方に形成されている、請求項２に記載のバイオセンサ検査ストリップ。
【請求項１６】
前記投入逡巡を低下させる切欠きが、検査ストリップ内で互いに被い合うように寸法取りされ、配置されている、請求項15に記載のバイオセンサ検査ストリップ。
【請求項１７】

前記蓋部と絶縁基板が毛細管状検査室の対向する壁部を形成している、請求項15に記載のバイオセンサ検査ストリップ。
【請求項１８】
親水性コーティングを含む蓋部を有している、請求項14または15に記載のバイオセンサ検査ストリップ。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明はバイオセンサと、流体中の分析物の検出または測定におけるそのバイオセンサの使用に関する。
【背景技術】
【０００２】
従来技術には、流体における分析物の量を測定する電気化学バイオセンサ検査ストリップなどの検査ストリップがある。
【０００３】
こうした検査ストリップは、特に、人の血液中のグルコースを測定するために使用されている。こうした検査ストリップは、血中グルコースレベルを監視するために、糖尿病患者や健康管理の専門家により使用されてきた。検査ストリップの使用時は通常は測定機器と接続される。ストリップが光度計による染料検出用に設計されている場合には、測定機器は光の反射率を測定し、ストリップが電気活性化合物の検出用に設計されている場合には、測定機器は、電流などの電気特性を測定する。
【０００４】
しかし、これまでに作られてきた検査ストリップには、使用する人に一定の問題を引き起こしている。たとえば、検査ストリップは比較的小さく、視力が低下した糖尿病患者は、血液サンプルを検査ストリップサンプル塗布領域に適切に加えるのがかなり困難である。視力が低下した人が容易に検査ストリップを投与できるように検査ストリップを作製することは有益である。
【０００５】
検査ストリップが毛細管状充填装置である場合、すなわち、検査ストリップの化学反応室が毛細管内の空間である場合、検査される液体サンプルを円滑かつ十分に室に充填することに絡んだ特定の問題が発生し得る。毛細管内の空間が小さいことと検査ストリップを作るのに使用される材料の組成のせいで、検査サンプルを毛細管状反応室に挿入するのが難しい。さらに、毛細管状反応室に導入されるサンプルも不十分なので、不正確な検査結果となる。こうした問題を最小レベルまで抑えられれば極めて有益になるであろう。
【０００６】
最後に、検査ストリップ、中でも血中グルコースの測定用に糖尿病患者が使用するものは大量生産されている。こうした検査ストリップを製造するのに使用される機械的な穴開けなどの処理により検査領域の表面で乾燥された検査試薬がひび割れたり壊れたりするので、試薬のロスが生じたりストリップ内の試薬の位置が不適切なものになったりする。機械による穴開けなどの処理工程に耐えることができる検査試薬を作り出すのも有益であろう。
【発明の開示】
【発明が解決しようとする課題】
【０００７】
本発明の電気化学バイオセンサ検査ストリップは、従来技術の検査ストリップに見いだされた上記の問題への解法を提供するものである。
【課題を解決するための手段】
【０００８】
本発明は、４つの新規で極めて有益な特色を備えた改良型電気化学バイオセンサ検査ストリップである。

【０００９】
第１の新しい特色は、視力の低下した人のため又は照明が全くないか不十分な条件で使用するための、サンプル供給口を容易に識別できるように検査ストリップの１つの縁端部に沿って形成された凹みである。
【００１０】
検査ストリップは毛細管状検査室を備え、検査室の蓋部にはバイオセンサ検査ストリップの第２の新しい特色が含まれている。第２の新しい特色とは、透明または半透明窓部である。この窓部は、「ここまで充填(fill to here)」ラインとして機能するので、検査を実行するのに十分な検査サンプル（血液などの液体サンプル）が検査室に加えられたときを確認できる。この窓部は、検査を正確に実行するのに必要な最小のサンプル量または投入量を画定するので、検査ストリップへの投入量が足りないことにより誤った検査結果が得られる危険を低下させる目に見えるフェイルセーフとして機能する。
【００１１】
窓部の長さと幅は毛細管状検査室のそれらより短い。窓部は、作用電極の幅全体と重なり、バイオセンサ検査ストリップの対電極または参照電極の幅の少なくとも約10%と重なるように寸法取りされ、配置されている。窓部を囲む蓋部の領域は、ストリップへの投入が十分かどうかの識別を容易にするために、窓部を通して観察されるサンプルと窓部を囲む蓋部領域の間に良好な色対比が生じるように着色されている。
【００１２】
検査ストリップの第３の新しい特色は、サンプル供給口に配置された、１つの切欠きまたは複数の切欠きが含まれていることである。切欠きは第１絶縁基板とストリップの蓋部の両方に形成される。これらの切欠きは、検査ストリップで互いに重なりあうように寸法取りされ、配置されている。こうした切欠きは「投入逡巡(dose hesitation)」とよばれる現象を低下させる。サンプルを切欠きのないストリップのサンプル供給口に加えると、サンプルの毛細管状検査室への導入は逡巡される。この「投入逡巡」により検査時間が長くなる。検査ストリップに切欠きが形成されると、投入逡巡が低減される。さらに、第１絶縁基板と蓋部に切欠きを形成すると、多様な角度から検査サンプルがサンプル供給口に近づくことができる。検査サンプルへの接近角度は、切欠きが蓋部だけにしかない場合には、より制限されるであろう。
【００１３】
最後に、検査ストリップの第４の新しい特色は、平均分子量が約100キロダルトンから約900キロダルトンの酸化ポリエチレンを約0.2%（重量対重量）から約2%（重量対重量）の濃度で含んだ試薬である。これにより乾燥した試薬は親水性が高くなり、より頑強になる。酸化ポリエチレンを含有させると、検査試薬は、ストリップ組立中の機械による穴開けおよび検査ストリップのユーザによる機械操作に対する耐性がより高くなり得る。さらに、乾燥した試薬は、約1.75%（重量：重量）から約17.5%（重量：重量）の酸化ポリエチレンを含んでいると、水性の検査サンプルがストリップの検査室に加えられた場合に、容易に再溶解または再懸濁し得る。
【００１４】
すなわち、本発明は以下の通りである。
（１）　サンプル供給口を触覚により識別するための縁部に沿った凹みを備えた検査ストリップであって、
第１および第２面と、縁部に沿った凹みと、空気孔を備えた第１絶縁基板；
第１絶縁基板の第１面に固定された少なくとも２つの導電性軌道；
第１および第２面と、縁部に沿った凹みと、第１および第２開口部を備えた第２絶縁基板であって、第２面は、導電性軌道と第１絶縁基板の第１面に固定され、第１開口部は、導電性軌道の一部を、電気特性の測定が可能な測定機器に電気的に接続するために露出させ、第２開口部は、縁部に沿って配置され且つ導電性軌道の異なる部分と空気孔を露出させるものである第２絶縁基板；
第２開口部により露出された導電性軌道の少なくとも１部分を被う検査試薬；ならびに

第１および第２面と、縁部に沿った凹みを備えた蓋部であって、蓋部の第２面は、第２絶縁基板の第１面に固定され、蓋部の第２面と第１絶縁基板の面が、第２絶縁基板の縁部にサンプル供給口を有する毛細管状充填室の対抗する壁部を形成するように配置されている蓋部を含み、第２絶縁基板の第２開口部ならびに第１絶縁基板、第２絶縁基板および蓋部の凹みが位置合わせされていることによりサンプル供給口を触覚により識別することができる、上記検査ストリップ。

（２）　第１および第２面と、縁部に沿った切欠きと、空気孔を備えた第１絶縁基板；

第１絶縁基板の第１面に固定された少なくとも２つの導電性軌道；

第１および第２面と第１および第２開口部を備えた第２絶縁基板であって、第２面は、導電性軌道と第１絶縁基板の第１面に固定され、第１開口部は、導電性軌道の一部を、電気特性の測定が可能な測定機器に電気的に接続するために露出させ、第２開口部は、第２絶縁基板の縁部に沿って配置され且つ導電性軌道の異なる部分、第１絶縁基板の切欠き、および空気孔を露出させるものである第２絶縁基板；

第２開口部により露出された導電性軌道の少なくとも１部分を被う検査試薬；ならびに

第１および第２面と、縁部に沿った切欠きを備えた蓋部であって、蓋部の第２面は、第２絶縁基板の第１面に固定され、１）蓋部の第２面と第１絶縁基板の第１面が、第２絶縁基板の縁部にサンプル供給口を有する毛細管状充填室の対抗する壁部を形成し且つ２）蓋部の切欠きが第１絶縁基板の切欠きに重なるように配置されている蓋部を含み、

蓋部の切欠きと第１絶縁基板の切欠きにより、液体水性サンプルがサンプル供給口に接触した場合に毛細管状室に有意に逡巡することなく流入する、検査ストリップ。

（３）　第１および第２面と空気孔を備えた第１絶縁基板；

第１絶縁基板の第１面に固定された少なくとも２つの導電性軌道；

第１および第２面と第１および第２開口部を備えた第２絶縁基板であって、第２面は、導電性軌道と第１絶縁軌道の第１面に固定され、第１開口部は、導電性軌道の一部を、電気特性の測定が可能な測定機器に電気的に接続するために露出させ、第２開口部は、第２絶縁基板の縁部に沿って配置され且つ導電性軌道の異なる部分と空気孔を露出させるものである第２絶縁基板；

第２開口部により露出された導電性軌道の少なくとも１部分を被う検査試薬；ならびに

第１および第２面と固体の透明または半透明窓部を備えた蓋部であって、蓋部の第２面は、第２絶縁基板の第１面に固定され、第２絶縁基板の第２開口部と重なり且つ蓋部の第２面と第１絶縁基板の第１面が第２絶縁基板の縁部にサンプル供給口を有する毛細管状充填室の対抗する壁部を形成するように配置されており、透明または半透明窓部は、窓部の全体の長さと幅が毛細管状検査室の長さと幅より短く、窓部がサンプル供給口からはみ出し且つ導電性軌道の１つの幅全体と他の導電性軌道の幅の少なくとも約10％に重なるように寸法取りされ、配置されている蓋部含む検査ストリップ。

（４）　検査を実行するのに適した反応成分と、約100キロダルトン～約900キロダルトンの平均分子量をもつ酸化ポリエチレンを約0.2重量％～約2重量％含む溶解可能または懸濁可能な薄膜形成混合物を含み、

試薬は、湿潤状態で検査ストリップに加えら得るものであり、その後乾燥され得るものであり、次いで水性検査サンプルがその乾燥試薬に加えられると再溶解又は再懸濁され得る検査ストリップ用の試薬。

（５）　第１絶縁基板の凹みに沿った第１切欠きと、蓋部の凹みに沿った切欠きを含み、第１および第２切欠きは互いに重なるように配置されている（１）の検査ストリップ。

（６）　蓋部に固体の透明または半透明窓部が備えられ、窓部は、該窓部が第１絶縁基板の凹みに最も近い導電性軌道の幅全体と他の導電性軌道の幅の少なくとも約10％に重なるように寸法取りされ、配置されている（１）の検査ストリップ。

【００１５】

（７）　蓋部に固体の透明または半透明窓部が備えられ、窓部は、該窓部が第１絶縁基板の凹みに最も近い導電性軌道の幅全体と他の導電性軌道の幅の少なくとも約10％に重なるように寸法取りされ、配置されている（５）の検査ストリップ。

【００１６】
（８） 検査試薬は、検査を実行するのに適した反応成分と、約100キロダルトン～約900キロダルトンの平均分子量をもつ酸化ポリエチレンを約0.2重量％～約2重量％含む溶解可能または懸濁可能な薄膜形成混合物を含み、
検査試薬は、湿潤状態で検査ストリップに加えられ得るものであり、その後乾燥され得るものであり、次いで水性検査サンプルがその乾燥試薬に加えられると再溶解または再懸濁され得る、（１）の検査ストリップ。
【００１７】
（９） 検査試薬は、検査を実行するのに適した反応成分と、約100キロダルトン～約900キロダルトンの平均分子量をもつ酸化ポリエチレンを約0.2重量％～約2重量％含む溶解可能または懸濁可能な薄膜形成混合物を含み、
検査試薬は、湿潤状態で検査ストリップに加えられ得るものであり、その後乾燥され得るものであり、次いで水性検査サンプルがその乾燥試薬に加えられると再溶解または再懸濁され得る、（５）の検査ストリップ。
【００１８】
（１０） 検査試薬は、検査を実行するのに適した反応成分と、約100キロダルトン～約900キロダルトンの平均分子量をもつ酸化ポリエチレンを約0.2重量％～約2重量％含む溶解可能または懸濁可能な薄膜形成混合物を含み、
検査試薬は、湿潤状態で検査ストリップに加えられ得るものであり、その後乾燥され得るものであり、次いで水性検査サンプルがその乾燥試薬に加えられると再溶解または再懸濁され得る、（６）の検査ストリップ。
【００１９】
（１１） 検査試薬は、検査を実行するのに適した反応成分と、約100キロダルトン～約900キロダルトンの平均分子量をもつ酸化ポリエチレンを約0.2重量％～約2重量％含む溶解可能または懸濁可能な薄膜形成混合物を含み、
検査試薬は、湿潤状態で検査ストリップに加えられ得るものであり、その後乾燥され得るものであり、次いで水性検査サンプルがその乾燥試薬に加えられると再溶解または再懸濁され得る、（７）の検査ストリップ。
【００２０】
（１２） 蓋部の第２面に親水性コーティングが含まれている（１）の検査ストリップ。
【００２１】
（１３） 蓋部の第２面に親水性コーティングが含まれている（５）の検査ストリップ。
【００２２】
（１４） 蓋部の第２面に親水性コーティングが含まれている（６）の検査ストリップ。
【００２３】
（１５） 蓋部の第２面に親水性コーティングが含まれている（７）の検査ストリップ。
【００２４】
（１６） 蓋部の第２面に親水性コーティングが含まれている（８）の検査ストリップ。
【００２５】
（１７） 蓋部の第２面に親水性コーティングが含まれている（９）の検査ストリップ。
【００２６】
（１８） 蓋部の第２面に親水性コーティングが含まれている（１０）の検査ストリップ。
【００２７】

（１９）　蓋部の第２面に親水性コーティングが含まれている（１１）の検査ストリップ。

【００２８】

（２０）　検査試薬は、検査に適した反応成分と、平均分子量が300キロダルトンの酸化ポリエチレンを約0.2重量％～約2重量％含む溶解可能または懸濁可能な薄膜形成混合物を含む（７）の検査ストリップ。

【００２９】

（２１）　酸化ポリエチレンが約0.71重量％である（２０）の検査ストリップ。

【００３０】

（２２）　検査を実行するのに適した反応成分と、平均分子量が約100キロダルトン～約900キロダルトンの酸化ポリエチレン約1.75重量％～約17.5重量％を含み、

試薬は、水性検査サンプルを加えると、再溶解または再懸濁する、検査ストリップ用の試薬。

【００３１】

（２３）　検査試薬が、検査を実行するのに適した反応成分と、平均分子量が約100キロダルトン～約900キロダルトンの酸化ポリエチレン約1.75重量％～約17.5重量％を含み、

試薬は、水性検査サンプルを加えると、再溶解または再懸濁する、（１）の検査ストリップ。

【００３２】

（２４）　検査試薬が、検査を実行するのに適した反応成分と、平均分子量が約100キロダルトン～約900キロダルトンの酸化ポリエチレン約1.75重量％～約17.5重量％を含み、

試薬は、水性検査サンプルを加えると、再溶解または再懸濁する、（５）の検査ストリップ。

【００３３】

（２５）　検査試薬が、検査を実行するのに適した反応成分と、平均分子量が約100キロダルトン～約900キロダルトンの酸化ポリエチレン約1.75重量％～約17.5重量％を含み、

試薬は、水性検査サンプルを加えると、再溶解または再懸濁する、（６）の検査ストリップ。

【００３４】

（２６）　検査試薬が、検査を実行するのに適した反応成分と、平均分子量が約100キロダルトン～約900キロダルトンの酸化ポリエチレン約1.75重量％～約17.5重量％を含み、

試薬は、水性検査サンプルを加えると、再溶解または再懸濁する、（７）の検査ストリップ。

【００３５】

（２７）　酸化ポリエチレンの平均分子量が300キロダルトンである（２６）の検査ストリップ。

【００３６】

（２８）　試薬中の酸化ポリエチレンの量が約6.2重量％である（２７）の検査ストリップ。

【００３７】

（２９）　コロナ処理により表面の親水性を選択的に増大させる方法であって、

毎秒１センチメートル当り約20～約90ワットのワット密度でコロナアークを表面に印加する工程と、

コロナ処理の作用を取り消すのが望ましい領域に水の薄膜を選択的に付加する工程と、

乾燥により水を取り除く工程を含む方法。

【００３８】

（３０） 水の薄膜が、約1.5ミクロン～3.0ミクロンの厚さで付加される（２９）の方法。

【００３９】

（３１） 水が脱イオン水である（３０）の方法。

【００４０】

（３２） コロナアークが、表面から約0.040インチの距離で印加される（３１）の方法。

【００４１】

（３３） サンプル供給口を触覚により識別するための縁部に沿った凹みを備えた検査ストリップであって、

第１および第２面と、縁部に沿った凹みを備えた第１絶縁基板；

第１絶縁基板の第１面に固定された少なくとも２つの導電性軌道；

第１および第２面と、縁部に沿った凹みと、開口部を備えた第２絶縁基板であって、第２面は、導電性軌道と第１絶縁基板の第１面に固定され、第２絶縁基板は、導電性軌道の一部を、電気特性の測定が可能な測定機器に電気的に接続するために露出させるように配置され、開口部は、縁部に沿って配置され且つ導電性軌道の異なる部分を露出させるものである第２絶縁基板；

開口部により露出された導電性軌道の少なくとも１部分を被う検査試薬；

第１および第２面と、縁部に沿った凹みを備えた蓋部であって、蓋部の第２面は、第２絶縁基板の第１面に固定され、開口部と重なり且つ蓋部の第２面と第１絶縁基板の第１面が、第２絶縁基板の縁部にサンプル供給口を有する毛細管状充填室の対抗する壁部を形成するように配置されている蓋部；ならびに

毛細管状充填室と通じている空気孔を含み、

第２絶縁基板の開口部ならびに第１絶縁基板、第２絶縁基板および蓋部の凹みが位置合わせされていることによりサンプル供給口を触覚により認識することができる、上記検査ストリップ。

【００４２】

（３４） 第１および第２面と、縁部に沿った切欠きを備えた第１絶縁基板；

第１絶縁基板の第１面に固定された少なくとも２つの導電性軌道；

第１および第２面と開口部を備えた第２絶縁基板であって、第２面は、導電性軌道と第１絶縁基板の第１面に固定され、第２絶縁基板は、導電性軌道の一部を、電気特性の測定が可能な測定機器に電気的に接続するために露出させるように配置され、開口部は、第２絶縁基板の縁部に沿って配置され且つ導電性軌道の異なる部分を露出させ且つ第１絶縁基板における切欠きと重なるものである第２絶縁基板；

開口部により露出された導電性軌道の少なくとも１部分を被う検査試薬；

第１および第２面と、縁部に沿った切欠きを備えた蓋部であって、蓋部の第２面は、第２絶縁基板の第１面に固定され、１）蓋部の第２面と第１絶縁基板の第１面が、第２絶縁基板の縁部にサンプル供給口を有する毛細管状充填室の対抗する壁部を形成し且つ２）蓋部の切欠きが第１絶縁基板の切欠きに重なるように配置されている蓋部；ならびに

毛細管状充填室と通じている空気孔を含み、

蓋部の切欠きと第１絶縁基板の切欠きにより、液体水性サンプルがサンプル供給口に接触した場合に毛細管状室に有意に逡巡することなく流入する、検査ストリップ。

【００４３】

（３５） 第１および第２面を備えた第１絶縁基板；

第１絶縁基板の第１面に固定された少なくとも２つの導電性軌道；

第１および第２面と開口部を備えた第２絶縁基板であって、第２面は、導電性軌道と第１絶縁基板の第１面に固定され、第２絶縁基板は、導電性軌道の一部を、電気特性の測定が可能な測定機器に電気的に接続するために露出させるように配置され、開口部は第２絶縁基板の縁部に沿って配置され且つ導電性軌道の異なる部分を露出させるものである第２絶縁基板；

開口部により露出された導電性軌道の少なくとも１部分を被う検査試薬；
第１および第２面と固体の透明または半透明窓部を備えた蓋部であって、蓋部の第２面は、第２絶縁基板の第１面に固定され、蓋部の第２面が第２絶縁基板の開口部と重なり且つ蓋部の第２面と第１絶縁基板の第１面が第２絶縁基板の縁部にサンプル供給口を有する毛細管状充填室の対抗する壁部を形成するように配置されており、透明または半透明窓部は、窓部の全体の長さと幅が毛細管状検査室の長さと幅より短く、窓部がサンプル供給口からはみ出し且つ導電性軌道の１つの幅全体と他の導電性軌道の幅の少なくとも約10％に重なるように寸法取りされ、配置されている蓋部；ならびに
毛細管状充填室に通じている空気孔
を含む、検査ストリップ。

【００４４】
（３６） 第１絶縁基板の凹みに沿った第１の切欠きと、蓋部の凹みに沿った切欠きをさらに含み、その第１の切欠きと第２の切欠きの両方が互いに重なるように配置されている、（３３）の検査ストリップ。

【００４５】
（３７） 蓋部に固体の透明または半透明窓部が備えられており、窓部は、該窓部が第１絶縁基板の凹みに最も近い導電性軌道の幅全体と他の導電性軌道の幅の少なくとも約10％に重なるように寸法取りされ、配置されている、（３３）の検査ストリップ。

【００４６】
（３８） 蓋部に固体の透明または半透明窓部が備えられており、窓部は、該窓部が第１絶縁基板の凹みに最も近い導電性軌道の幅全体と他の導電性軌道の幅の少なくとも約10％に重なるように寸法取りされ、配置されている、（３６）の検査ストリップ。

【発明を実施するための最良の形態】

【００４７】
本発明のバイオセンサの好適実施形態の構成要素が図１、２、４および５に示してある。バイオセンサには、第１面22と第２面23を備えた第１絶縁基板1が含まれる。絶縁基板1は任意の有用な絶縁材料から形成可能である。典型的には、ビニルポリマー、ポリイミド、ポリエステル、スチレン系などのプラスチックによって望ましい電気および構造上の特性がもたらされる。第１絶縁基板1にはさらに凹み2、切欠き3、および空気孔4が形成されている。図１に示すバイオセンサはロール材から大量生産することを目的とするので、ロール加工に対して十分に順応性があると共に完成したバイオセンサに有益な剛性を付与するのに十分な硬度がある材料を選択する必要性があり、特に好ましい第１絶縁基板1は、7ミル(mil)の厚さのMELINEX 329プラスチックである。これは、ICI Films社（3411 Silverside Road, PO Box 15391, Wilmington, Delaware 19850）から販売されているポリエステルである。

【００４８】
図１に示すように、導電性軌道5と6は第１絶縁基板1の第１面22上に敷設されている。軌道5は作用電極で、パラジウム、白金、金、炭素、チタンなどの導電材料から形成され得る。軌道6は、対電極で、パラジウム、白金、金、銀、銀含有合金、ニッケルークロム合金、炭素、チタン、銅などの導電性材料から形成され得る。貴金属が好ましい。というのは、貴金属は均一性が高く、再生可能な電極表面を提供するからである。パラジウムが特に好ましい。というのは、パラジウムはより酸化し難い貴金属の１つであり、貴金属の中では比較的安価なためである。

【００４９】
検査ストリップの取扱い中や製造中に電極材料が破損する可能性を低減するために、導電性軌道5と6は、ポリイミドやポリエステルなどの絶縁裏材に付着させるのが好ましい。こうした導電性軌道の例として、UPILEXポリイミド裏材上に付着した平方当り5オーム未満の表面抵抗率をもつパラジウムコーティングが挙げられる。UPILEXポリイミドは、カリフォルニア州Canoga Parkの、Courtalds-Andus Performance Filmsから市販されている。

【００５０】

導電性軌道5と6はバイオセンサ検査ストリップの電極を表す。これらの電極は、１方の電極の電気化学事象が他の電極の電気化学事象に干渉しないように十分に離しておかなければならい。電極5と6の間の好ましい距離は約1.2ミリメートル（mm）である。

【００５１】

図１に示す検査ストリップでは、導電性軌道5は作用電極であり、導電性軌道6は対電極または参照電極である。軌道6は、銀／塩化銀などの典型的な参照電極材料から形成されていれば、参照電極となる。好適実施形態では、軌道5はパラジウムから形成される作用電極であり、軌道6も、パラジウムからも形成される対電極であり、作用電極と実質的に同じサイズである。

【００５２】

３つの電極構成も可能である。この場合には、ストリップは、導電性軌道6と空気孔4の間に追加の導電性軌道を含む。３つの電極構成では、導電性軌道5が作用電極であり、軌道6が対電極であり、軌道6と空気孔4の間の第３の電極が参照電極である。

【００５３】

導電性軌道5と6には、第２の絶縁基板7が重ねられている。第２の絶縁基板7は、第１絶縁基板1と同様の材料、または好ましくは同一の材料で形成される。基板7は第１面8と第２面9を備えている。第２面9は、ホットメルトにかわなどの接着剤で基板1の表面ならびに導電性軌道5および6に固定されている。こうしたにかわの一例として、Huls America, Inc., 220 Davidson Street, PO Box 6821, Somerset, NJ 08873から市販されているDYNAPOL S-1358にかわが挙げられる。基板7には、第１開口部10と第２開口部11も形成されている。第１開口部10は、計測機器と電気接続するために導電性軌道5と6の一部を露出させるものである。この計測機器は、検査サンプルが検査ストリップの試薬と混合された後に検査サンプルの電気特性を測定するものである。第２開口部11は、導電性軌道5と6の別の部分を露出させるものであり、軌道5と6のその露出面に検査試薬12が加えられる。（図１では、導電性軌道5と6の幅全体が開口部11により露出されている。しかし、導電性軌道6の幅の一部だけを露出させることもできる。この軌道6は、その幅の少なくとも約10％が開口部11により露出されている限り、対電極または基準電極である。）さらに、第２絶縁基板7には、図１に示すように凹み2と重なる凹み19が備えられている。

【００５４】

検査試薬12は、検査ストリップにより実施される検査に固有の試薬である。試薬12は、第２開口部11により画定された領域内の導電性軌道5と6の露出表面全体に加えることができる。この領域においては試薬12の他の添加方法も可能である。たとえば、ストリップの上記領域内の導電性軌道6が銀／塩化銀などの参照電極で構成されている場合、検査試薬12は、この領域の作用電極5の露出領域を被うためだけに必要であり得る。さらに、電極の明確に画定され再生可能な領域が試薬で被われているかぎり、電極の露出領域全体が検査試薬で被われる必要はない。

【００５５】

第１面8の一部と第２開口部11には蓋部13が重ねられている。蓋部13には凹み14と切欠き15が形成されている。凹み14と切欠き15は、凹み2および19と、切欠き3とに直接重なるように形成され配置されている。蓋部13は、約2ミル～約6ミルの厚さの透明または半透明のポリエステル箔などのプラスチック材料から形成され得る。蓋部13には第１面16と第２面17がある。蓋部13の第２面17は、３Ｍ 9458アクリルなどの適切な接着剤により第２絶縁基板7の第１面8に固定されている。このアクリルは、3M, Identification and Converter Systems Division, 3M Center, Building 220-7W-03, St.Paul, MN 55144から市販されている。

【００５６】

蓋部13はさらに透明または半透明窓部18を備えているのが好ましい。窓部18は、蓋部13が第２絶縁基板7に固定された場合に、窓部が導電性軌道5の幅全体および導電性軌道6の幅の少なくとも約10パーセントに重なるように寸法取りされ、配置される。

【００５７】

蓋部13の第２面17、開口部11の縁部、絶縁基板1の第１面22（および基板1の第１面22に固定された導電性軌道5と6）により毛細管状検査室が画定される。この毛細管状室の長さと幅は開口部11の長さと幅により画定され、室の高さは第２絶縁基板7の厚さにより画定される。

【００５８】

好ましい検査ストリップは、図３a～3iに図示されたプロセスに示されているようにして製造し得る。絶縁基板材料21（MELINEX 329，厚さ7ミル、ICIより販売）のシートの片側にホットメルト接着剤（DYNAPOL S-1358，Hulsから販売）を塗布する(図3a)。シート21を線24に沿って切断し、それによって第１面22上に接着剤が塗布された第１絶縁基板1と、第２面9上に接着剤が塗布された第２絶縁基板7を形成する（図３ｂと３ｃ）。第１開口部10と第２開口部11を打抜きにより基板7に形成する（図３ｄ）。次に、Upilex裏材（Courtalds-Andus Performance Filmsから市販）上にパラジウムを付着したものから形成された導電性軌道5と6を約1.5ミリメートルに予め切断したリールからほどいて、Upilex裏材が基板1の面22に隣接するように面22上に敷設する。基板7の面9は基板1の面22と導電性基板5および6に隣接して設置され、それによって図３ｅに示されているサンドイッチ構造が形成される。このサンドイッチ構造はヒートシールされる。

【００５９】

次いで、検査試薬12を開口部11に供給し、乾燥する（図３ｆ）。試薬12が乾燥した後、空気孔4を打抜きにより形成する（図３ｇ）。次に、親水性コーティング25と窓部18を含む蓋部13を、窓部18が導電性軌道5の幅全体に重なるとともに導電性軌道6の幅の約半分に重なるように開口部11上に設置する。蓋部13を剥離ライナーから剥離し、図３ｈに示すように面8に接着剤により固定する。

【００６０】

最後に、個々の検査ストリップを、図３ｉに示したように打抜きにより打抜く。打抜きにより、切欠き15付きでまたは切欠き15なしで検査ストリップを打ち抜き得る。切欠き15を含む場合には、頂点の好ましい角度は105度である。約45度～約105度といった他の角度も切欠き15では可能である。さらに、切欠き15は1個の切欠きでも複数個の切欠きでもよい。

【００６１】

上記のように、検査試薬12は、検査ストリップの切抜き部分11により画定された領域に投入される。上記の製造方法では、検査試薬12を添加する前に開口部11にコロナ処理を実行するのが好ましい。コロナ処理を実行すると、面22と、開口部11により露出された導電性軌道5と6の一部の表面エネルギーを増加させ、試薬12の均一な分散を促進し、開口部11により露出された導電性軌道5と6の一部を事前に清浄にすることができる。導電性軌道5と6を事前に清浄にすることにより、検査ストリップの性能が有意に向上することが判明している。コロナ処理は、毎秒１センチメートル当り約20～約90ワットのワット密度でアーク間隔約1ミリメートル（0.040インチ）にて実施可能である。

【００６２】

好ましい方法では、コロナ処理は、上記のワット密度で図３ｅに示した表面を被うブランケット形態で実行される。この処理は、試薬12の供給の5分以内に行うのが最も効果的であり、典型的には、試薬12の供給の45秒以内に行われる。

【００６３】

試薬12を開口部11に完全に合着させ、かつ面22ならびに開口部11により露出された導電性軌道5および6の一部よりも面8に対する親和性が大きくならないようにするために、面8上におけるコロナ処理の効果を低下させることは都合がよい。コロナ消散(dissipation)プロセスは、ブランケットコロナ処理プロセスの効果を選択的に低下させるものであり、開口部11の外側のウェブ（加工される検査ストリップのシート）の領域での処理の効果を低下させるために組み込まれる。このコロナ消散プロセスは、水が面8には接触するが開口部10と11には接触しなくなるように脱イオン水の薄膜を付加する工程から構成される。水の薄膜の付加は、灯心パッド(wick pad)、フレキソ印刷、または他の市販されたコーテ

ィングの塗布方法により実施され得る。この薄膜の厚さは約1.5ミクロン～約3.0ミクロン（１平方メートル当たり水9.1グラム）であるのが好ましい。次いで、水の薄膜を、試薬12を加える直前に強制対流または赤外線法により表面から乾燥除去する。この処理の正味の効果は、表面8の表面エネルギーが試薬12の供給前に62ダイン未満まで効率的に低下する一方、開口部11内の領域の表面はそのコロナ処理後の表面エネルギーに維持されるということである。

【００６４】

好適実施形態では、検査試薬12は、人の血液サンプル中のグルコースを測定するために処方される。酵素キノタンパク質（ピロロ－キノリンキノン(PQQ)－含有)グルコースデヒドロゲナーゼおよび酸化還元媒介物質フェリシアニドを利用して好ましいグルコース試薬を１リットル調製するプロトコルを以下に示す。（キノタンパク質デヒドロゲナーゼは酵素コミッション(commision)番号1.1.99.17である。）

工程１： NATROSOLの脱イオン水溶液を調製する。これは、確実に30分以上の間１分当り250回転以上の速度で掻き混ぜながら、NATROSOL-250M（微晶性ヒドロキシエチルセルロース、Aqualonから市販）0.45グラム（g）を脱イオン水414gに加えることにより行われる。この混合は、３または４本の刃をもつタービン型プロペラを用いてオーバーヘッド回転インペラにより最も適切に実施される。プロペラサイズと配置の選択は主に使用される混合容器の半径に基づく。選択されたプロペラの半径は典型的には混合容器の半径の75％以上である。

【００６５】

工程２：工程１で得た溶液に対して、AVICEL RC-591F（微晶性セルロース、FMC社から市販）の5.6gを、60分以上の間570rpm以上の速度で混ぜながらこのAVICELを溶液に徐々に加えることで分散させる。

【００６６】

工程３： 工程２で得た混合物に、45分以上の間690rpm以上の速度で混ぜ合わせながら、酸化ポリエチレン（300キロダルトン平均分子量）8.4gを徐々に添加する。

【００６７】

工程４：緩衝溶液はリン酸二水素カリウム（無水）12.1gとリン酸水素二カリウム21.3gを脱イオン水450gに添加することで調製される。

【００６８】

工程５：緩衝溶液のアリコート50gを工程４の調製物から取り出す。この50gのアリコートに、コエンザイムPQQ（Flukaで市販）12.5mgを加える。この溶液を、コエンザイムが完全に溶解するまで掻き混ぜる。（酵素の調製には磁気撹拌棒と磁気撹拌板が適している。）

工程６：工程５で得た溶液に、キノタンパク質グルコースデヒドロゲナーゼのアポ酵素121万単位を、泡がたつのを防ぐために低速度で（磁気撹拌板で400rpm未満）撹拌しながら徐々に加える。その結果生成された溶液を、２時間以上の間混合して、酵素およびコエンザイムの会合を安定化し、それによってキノタンパク質グルコースデヒドロゲナーゼの溶液を得る。

【００６９】

工程７：工程４で得た緩衝溶液に、フェリシアン化カリウム59.1gを加える。次いで、コハク酸ナトリウム6.2gを加える。溶質がすべて溶解するまで得られた溶液を混合する。溶解の後で、溶液のpHを評価する。pHは約6.76プラス／マイナス0.05である必要がある。

【００７０】

工程８：190rpm以上の速度で混合しながら工程７で得た溶液を工程３で得た混合物に徐々に混合する。

【００７１】

工程９：工程８で得た混合物に、10分間以上、190rpm以下の速度で攪拌しながら、トレハロース20gを加える。

【００７２】

工程１０：190rpm以上の速度で攪拌しながら、Boehringer Mannheim Biochemicalsから市販のTRITON X-100の表面活性剤0.35gを工程９で得た混合物に加える。この混合では、5分以上の間、攪拌を続ける必要がある。

【００７３】

工程１１：工程６で得た酵素溶液を工程１０で得た混合物に加えて、いまや完全な試薬を、30分以上の間、190rpm以上の速度で攪拌する。

【００７４】

工程１２：試薬は、製造機器により必要とされるように、100ミクロンふるいバッグまたはポンピング系に統合された100ミクロンフィルタを通過させることでろ過可能である。

【００７５】

上記のキノタンパク質グルコースデヒドロゲナーゼのアポ酵素は、ドイツのBoehringer Mannheim GmbH（Boehringer Mannheim GmbH識別番号1464221）から得られる。また、このアポ酵素は、DuineらによるFEBS Letters, vol.108, no.2, pps.443-46の以下のプロトコルによりアシネトバクター カルコアセチカス(Acinetobacter Calcoaceticus)から得られ得る。

【００７６】

アシネトバクター カルコアセチカスを、0.02モル（M）コハク酸ナトリウムまたは0.10モルのエタノールを補給したミネラル塩培地上で通気を良好にして22℃にて増殖させる。対数期の終わりに細胞を採取し、～4g/lの収率で細胞が得られ得る。

【００７７】

冷凍細胞（10g）を解凍し、36ミリモル（mM）Tris/39mMグリシン緩衝液の15ミリリットル（m1）と混合する。リゾチーム6ミリグラム（mg）を加えた後で、懸濁液を、15分間、室温で攪拌して、10分間、48000Xgで遠心分離器にかける。上澄み液を取り除いて、1%TRITON X-100界面活性剤を含む36mM Tris/30mMグリシン緩衝液を用いてペレットを２度抽出する。遠心分離工程の上澄みを一つにまとめて、即座に使用する。

【００７８】

無細胞抽出物を、1%TRITON X-100の界面活性剤を含む36mM Tris/39mMグリシン緩衝液で平衡化したDEAE-Sephacelカラム（13 x 2.2 cm）に加え、このカラムを同じ緩衝液で洗浄する。酵素はカラム材料には接着せず、結合した活性画分をpH6.0まで2M酢酸で滴定する。この溶液を、5mMリン酸水素二カリウム（pH6.0）で平衡化したCM-Sepharose CL-6B (5 x 1 cm)のカラムに即座に加える。TRITON X-100界面活性剤が溶出液になくなるまで同じ緩衝液でカラムを洗浄した後で、酵素を0.1Mリン酸水素二カリウム（pH7.0）で溶出させる。

【００７９】

次いで、酵素を、72時間の間、4℃で、3M臭化カリウムを含む0.1M酢酸ナトリウム(pH4.5）に対して透析する。次いで、酵素を、12時間の間、0.02Mリン酸水素二カリウム（pH7.0）に対して透析し、最終的に、アポ酵素が得られる。

【００８０】

好適な検査ストリップにおいて、開口部11は約3.2ミリメートル×約6.7ミリメートルである。グルコース検査ストリップの好適実施形態では、上記のプロトコルにより作られた検査試薬4.5マイクロリットルが開口部11に加えられる（図３ｆを参照）。この試薬量は開口部11中の導電性軌道5と6の露出面を実質的に被う。次いで、検査試薬12は約１～２分間、約70℃で乾燥される。

【００８１】

その結果生成される、好ましい、乾燥グルコース試薬薄膜には、試薬１グラム当り約2000ないし約9000単位の酵素活量が含まれている。好ましい試薬には、試薬１グラム当りに以下の追加成分が含まれる。

【００８２】

62.2ミリグラム（mg）の酸化ポリエチレン

3.3mg のNATROSOL 250M
41.5mgのAVICEL RC-591F
89.4mg のリン酸二水素二カリウム
157.9mg のリン酸水素二カリウム
437.3mg のフェリシアン化カリウム
46.0mg のコハク酸ナトリウム
148.0mg のトレハロース
2.6mg のTRITON X-100界面活性剤。

【００８３】

重要なことは、上記で参照された湿潤試薬において平均分子量が約100キロダルトン～約900キロダルトンの酸化ポリエチレンを約0.2重量％～約2重量％、好ましくは、300キロダルトンの平均分子量の酸化ポリエチレンを約0.71重量％含んでいれば、乾燥した場合に、機械的穴開けなどのストリップ加工プロセスに耐えられるほど頑強であり、検査ストリップユーザにより機械による操作に耐えられるほど頑強であり、人の血液などの水性サンプルを加えたときに再溶解または再懸濁する検査試薬が形成される。乾燥後、酸化ポリエチレンのパーセンテージは約1.75%（重量対重量）から17.5%（重量対重量）の範囲である。好適な乾燥試薬では、酸化ポリエチレンのパーセンテージは約6.2%（重量対重量）である。

【００８４】

好ましい乾燥グルコース試薬薄膜の厚さは、検査による化学現象の固有の特性と組み合わさって、ヘマトクリットのバラツキからの干渉に対する検査の感度が緩和されるような厚さである。本発明の好適実施形態では、薄膜の厚さ（湿潤試薬分散容量対開口部11により露出された表面積の比率により測定される）は、試薬4.5マイクロリットルが約22.5平方ミリメートル（開口部11の好適領域）の領域に分散されるような厚さである。上記の厚さの薄膜に、平均分子量が約100キロダルトンから約900キロダルトンの酸化ポリエチレンが含まれていると、人の血液サンプルからグルコースを測定する際のヘマトクリットのバラツキに対する感度の低下したセンサが得られる。

【００８５】

検査試薬12を開口部11で乾燥させた後、蓋部13を開口部11上に置いて、上記のように面8に接着固定する。蓋部13自体は以下に記載の処理手順による別個の処理で作られる。

【００８６】

蓋部13は、5ミルの厚さのMELINEX 561ポリエステル薄膜から作られるのが好ましい。窓部18が透明または半透明に維持されるように実質的に不透明なインクがパターン27の第１面16上に印刷される。窓部は、蓋部が面8に固定されるときに、図３ｈに示すように該窓部が開口部11の位置と合うように配置され、寸法取りされる。

【００８７】

第２面17には、蓋部が最終的に面8に固定され得るように接着剤系が積層される。この接着剤系は、便宜上、多くの市販のアクリル系接着剤であり得るが、3M社製のからの部品番号9458が好ましい。

【００８８】

さらに、面8上に蓋部を設置する前に、約0.001ないし約0.004インチの厚さのコーティングされた透明または半透明プラスチック片、好ましくはMelinex Sプラスチックなどのポリエチレンテレフタレート（PET）が、第２面17上の接着剤系に対向して設置され、窓部18と位置合わせされており、窓部18からはみ出している。このコーティングされたプラスチックは親水性コーティング25である。コーティング25を、親水性を毛細管状検査室の内表面に付与するように特に選択すると、血液などの水性サンプルの検査室への流入が促進される。コーティング25は、親水性表面を付与するように設計された多数の利用可能なコーティングから選択可能であるが、Adhesives Research, Inc.から市販されている製品番号ARCARE8586が好ましい。また、コーティング25は蓋部の接着剤が試薬12に直接接触しないように作用する。

【００８９】
最後に、蓋部13が面8上に設置される（図３ｈを参照）。蓋部13上の印刷インクの欠如によって画定された透明または半透明窓部18を、図３ｈに示されているように、開口部11と位置合わせしなければならないのが本段階である。透明または半透明窓部18の寸法は、その下にある毛細管状流路の幅のかなりの部分（約75％以上）が窓部18から見えるように選択すべきである。窓部18の垂直方向の寸法は作用電極5の幅全体を露出させる。したがって、血液などのサンプルをサンプル供給口20を通って毛細管状検査室に導入した場合、適正な視力をもつユーザは窓部がサンプルで完全に満たされているかどうかを判定できる。先に述べたように窓部を選択することで、検査サンプルがストリップに十分に添加されたことを検査ストリップのユーザにフィードバックすることができる。窓部が満たされていることを目視で確認することにより、作用電極の十分な領域がサンプルで被われており、対電極または参照電極6の十分な部分も被われているという確信が得られる。この検査サンプルによる電極の被覆率は、毛細管状充填電気化学バイオセンサでの正確な検査の達成に重要である。検査ストリップに十分な添加が行われていることの目視での確認は、検査ストリップへの添加が不十分であることが検出されないことによる誤った検査結果に対するセーフガードとなる。

【００９０】
完成した検査ストリップ26は、検査サンプルをサンプル供給口20に添加した後の検査サンプルの電気特性を測定することが可能な測定機器に接続して使用される（図２を参照）。測定される電気特性は、たとえば、電流、電位、電荷またはインピーダンスであり得る。分析検査を実行するために電位の変化を測定する例は米国特許第5413690号に例示されている。本特許の開示は参考のために本明細書に統合される。

【００９１】
分析検査を実行するために電流を測定する例は米国特許第5288636号と第5508171号に例示されており、その開示は参考のために本明細書に統合される。

【００９２】
好適実施形態では、検査ストリップ26が測定機器に接続されている。測定機器には電源（バッテリ）が備えられている。こうした測定機器とバイオセンサシステムの改良は米国特許第4999632号、第5243516号、第5366609号、第5352351号、第5405511号および第5438271号に見いだされる。これらの開示は本明細書に参考のため統合される。

【００９３】
多くの分析物含有流体が本発明の電気化学検査ストリップにより分析可能である。たとえば、全血、血清、尿、脳脊髄液などの人の体液中の分析物が測定可能である。さらに、環境汚染物を含有する可能性のある発酵産物や環境物質中の分析物を測定できる。

【００９４】
軌道5と6が実質的に同じサイズのパラジウムであり、グルコース試薬が上記の特定の試薬である上記の好ましい検査ストリップを用いて人の血液サンプル中のグルコースの濃度を判定するために、血液のサンプルをサンプル供給口20に加える。サンプルは毛管現象により検査室に引き込まれる。検査室内に入ると、血液サンプルは検査試薬12と混合される。所望の時間、たとえば30秒間培養した後、軌道5と6の間に配置された計測機器の電源により電位差がかけられる。好適実施形態では、加えられた電位差は300ミリボルトである。300ミリボルトの電位差がかけられた後で0.5秒から約30秒の間の任意の時点で電流が測定される。測定電流は血液サンプル中のグルコースの濃度と相関し得る。

【００９５】
流体サンプルに含まれる分析物のアッセイ中に測定された電流は、電流測定器によるアルゴリズムの適用によりサンプル中の分析物の濃度に相関し得る。そのアルゴリズムは、以下の例に示すように単純なものであり得る。

【００９６】
$$[\text{分析物}] = C i_{7.5} + d$$
（ただし［分析物］はサンプル中の分析物の濃度を表し（図６を参照）、$i_{7.5}$は、電極間

に電位差を加えた7.5秒後に測定された電流（マイクロアンペア）であり、Cは直線30の勾配であり（図６）、dは軸切片である（図６）。）

既知濃度の分析物で測定を行うことにより、較正曲線30（図６）が構成可能である。この較正値は測定機器の読出し専用メモリ（ROM）キーに記憶され、検査ストリップの特定のロットに適用可能になる。図６の直線31と32は、検査ストリップの２つのその他の異なるロット用の他の仮説上の較正曲線を表す。これらのバイオセンサのロットについての較正は、上記のアルゴリズムにおけるCとdに対してわずかに異なる値を生ずる。

【００９７】

人の全血のサンプルからグルコースを分析する好適な方法では、電位差を電極間にかけた後3秒から9秒の間に0.5秒間隔で電流が測定される。これらの電流測定値は血液サンプル中のグルコースの濃度に相関している。

【００９８】

血液サンプルからグルコースを測定する本例では、（上記のような）１回の固定時間ではなく、種々の時間（電位差の印加後3秒から9秒の間）に電流が測定され、その結果得られるアルゴリズムは一層複雑になり、以下に示す方程式により表せる。

【００９９】

$$[\text{グルコース}]=C_1 i_1+C_2 i_2+C_3 i_3+ \ldots C_n i_n +d$$

（ただし、i_1は第１の測定時間（300ミリボルトの電位差の印加の3秒後）に測定された電流であり、i_2は第２の測定時間（300ミリボルトの電位差の印加の3.5秒後）に測定された電流であり、i_3は第３の測定時間（300ミリボルトの電位差の印加の4秒後）に測定された電流で、i_nは第n番目の測定時間（本例では、第１３測定時間、または300ミリボルトの電位差の印加の9秒後）に測定された電流であり、C_1,、C_2,、C_3およびC_nは、主成分分析（Principle Components Analysis）や部分最小二乗法などの多変量回帰解析技術から誘導される係数であり、dは回帰切片（グルコース濃度単位）である。）

一方、測定されるサンプルにおけるグルコースの濃度は、ある時間間隔（たとえば、300ミリボルト電位差の印加後3秒から9秒）にわたって電流i対測定時間をプロットすることで作成された曲線を積分することにより判定可能であり、それによって測定時間中に移動した総電荷が得られる。移動した総電荷は測定されるサンプル中のグルコースの濃度に正比例している。

【０１００】

さらに、グルコース濃度の測定値は、実際の測定時での環境温度と較正が実行された時点での環境温度の間の差に対して補正され得る。たとえば、グルコース測定の較正曲線が23℃の環境温度で構成された場合には、グルコース測定値は以下の方程式により補正される。

【０１０１】

$$[\text{グルコース}]_{corrected}=[\text{グルコース}]_{measured} \times (1-K(T-23℃))$$

ただし、Tはサンプル測定時の環境温度（℃）であり、Kは以下の回帰方程式から導かれる定数である。

$$Y = K(T-23)$$

ただし、

【０１０２】

【数１】

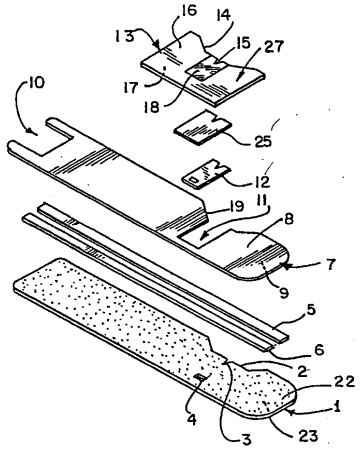
$$Y=\frac{[\text{グルコース}]_{measured\ at\ 23℃}-[\text{グルコース}]_{measured\ at\ T℃}}{[\text{グルコース}]_{measured\ at\ T℃}}$$

★

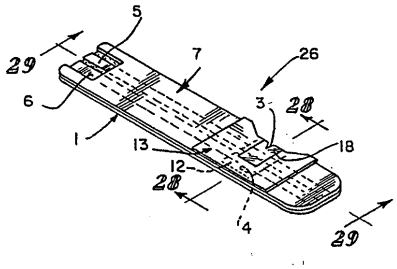
である。

【０１０３】
Kの値を計算するために、多数の多種多様なグルコース濃度それぞれが、様々な温度Tおよび23℃（基準ケース）で測定機器により測定される。次に、T-23上のYの線形回帰が実行される。Kの値はこの回帰の勾配である。
【０１０４】
本発明の様々な特色は他の電気化学検査ストリップに組み込み可能である。これらの電気化学ストリップは、たとえば、米国特許第5120420号、5141868号、5437999号、5192415号、5264103号、および5575895号に開示されているものである。これらの開示は参考のため本明細書に統合される。
【図面の簡単な説明】
【０１０５】
【図１】図１は、本発明の好適実施形態の分解図である。
【図２】図２は、完全に組み立てられた好適検査ストリップを示す。
【図３ａ】本発明による検査ストリップの好適製造方法を示す。
【図３ｂ】本発明による検査ストリップの好適製造方法を示す。
【図３ｃ】本発明による検査ストリップの好適製造方法を示す。
【図３ｄ】本発明による検査ストリップの好適製造方法を示す。
【図３ｅ】本発明による検査ストリップの好適製造方法を示す。
【図３ｆ】本発明による検査ストリップの好適製造方法を示す。
【図３ｇ】本発明による検査ストリップの好適製造方法を示す。
【図３ｈ】本発明による検査ストリップの好適製造方法を示す。
【図３ｉ】本発明による検査ストリップの好適製造方法を示す。
【図４】図４は、図２の検査ストリップの線28-28を通る横断面図である。
【図５】図５は、図２の検査ストリップの線29-29を通る横断面図である。
【図６】図６は、検査ストリップの様々なロットの仮定上の較正曲線を示す。
【符号の説明】
【０１０６】
１　第１絶縁基板
２　凹み
３　切り欠き
４　空気孔
５、６　導電性軌道
７　第２絶縁基板
10　第１開口部
11　第２開口部
12　検査試薬
13　蓋部
14　凹み
15　切り欠き
18　窓部
19　凹み
20　サンプル供給口
25　親水性コーティング
26　検査ストリップ

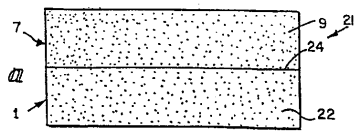
【図１】



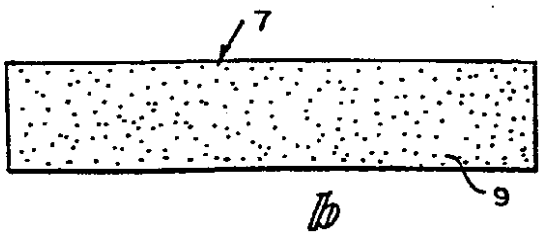
【図２】



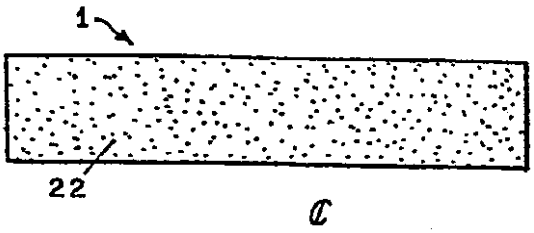
【図３ａ】



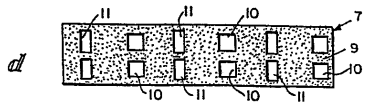
【図３ｂ】



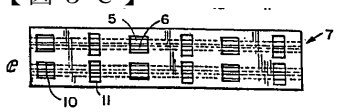
【図３ｃ】



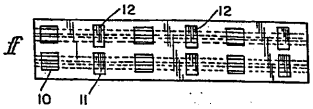
【図３ｄ】



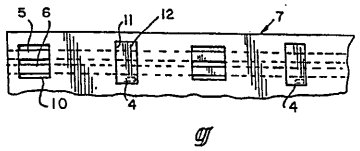
【図３ｅ】



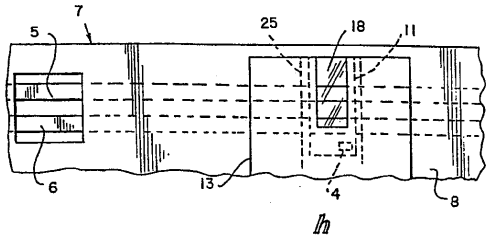
【図３ｆ】



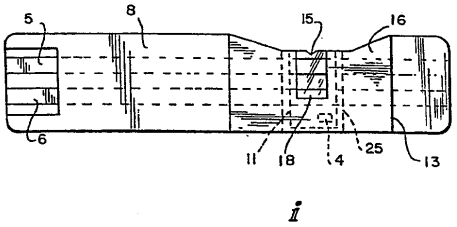
【図３ｇ】



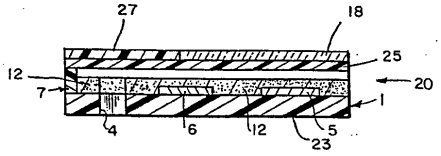
【図３ｈ】



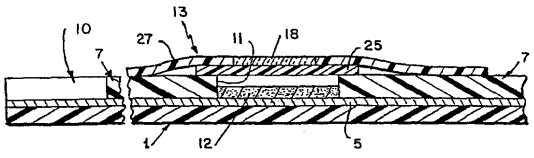
【図３ｉ】



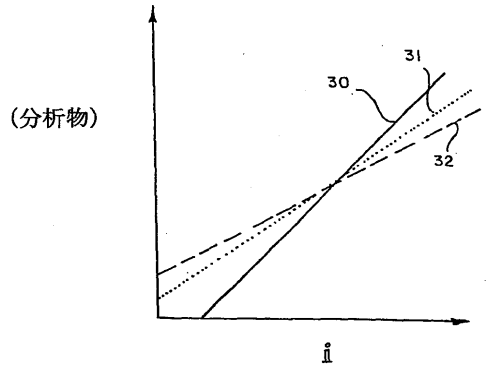
【図４】



【図５】



【図６】



フロントページの続き

(72)発明者 クリスモア，ウィリアム，エフ.
アメリカ合衆国 ４６２１９ インディアナ州，インディアナポリス，ノース エドモンドソン ８３１エイ
(72)発明者 サリッジ，ニジェル，エイ.
アメリカ合衆国 ４６２４０ インディアナ州，インディアナポリス，イースト ９０ティーエイチ ストリート １２４８
(72)発明者 マックミン，ダニエル，アール.
アメリカ合衆国 ３００７５ ジョージア州，オズウェル，バーリントン オークス プレイス １００５
(72)発明者 ディボルト，エリック，アール.
アメリカ合衆国 ４６０３８ インディアナ州，フィッシャーズ，エンスレイ ドライブ １２５８０
(72)発明者 ボデンステイナー，リチャード，ジェイ.
アメリカ合衆国 ０６４７３ コネチカット州，ノース ヘブン，リバー ロード ２５
(72)発明者 デルク，アール，デール
アメリカ合衆国 ４７３０４ インディアナ州，マンシー，サウス ストックポート ドライブ １６０５
(72)発明者 バーク，デビット，ダブリュ.
アメリカ合衆国 ４６０３２ インディアナ州，カーメル，マディソン コート １９３１
(72)発明者 ホ，ジアション，ジェイソン
アメリカ合衆国 ４６０３３ インディアナ州，カーメル，アイビー ヒル ドライブ ５２７５
(72)発明者 アール，ロバート，キッチェル
アメリカ合衆国 ４６０３３ インディアナ州，カーメル，スプリング バイオレット プレイス １２５９８
(72)発明者 ヒールド，ブライアン，エイ.
アメリカ合衆国 ４６０３８ インディアナ州，フッシャーズ，シーグレイブ ドライブ １０３３７