



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2012년04월04일
(11) 등록번호 10-1114020
(24) 등록일자 2012년02월01일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G01N 33/487 (2006.01) G01N 27/416 (2006.01)
C12Q 1/00 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2006-7003547
(22) 출원일자(국제) 2004년08월23일
심사청구일자 2009년08월17일
(85) 번역문제출일자 2006년02월21일
(65) 공개번호 10-2006-0126900
(43) 공개일자 2006년12월11일
(86) 국제출원번호 PCT/US2004/027441
(87) 국제공개번호 WO 2005/022143
국제공개일자 2005년03월10일
(30) 우선권주장
60/496,787 2003년08월21일 미국(US)
60/529,648 2003년12월15일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
US06251260 B1
WO2003069304 A2

(73) 특허권자
아가매트릭스, 인코포레이티드
미국, 뉴햄프셔 03079, 살렘, 레이몬드 애비뉴 7
씨
(72) 발명자
이?거, 스리다르 지.
미국, 뉴햄프셔 03079, 살렘, 넘버 19, 오크 리지
애비뉴23
하딩, 이안
미국, 메사추세츠 02143, 슌머빌, 비콘 스트리트
#23 278
(74) 대리인
박윤원, 강명구

전체 청구항 수 : 총 17 항

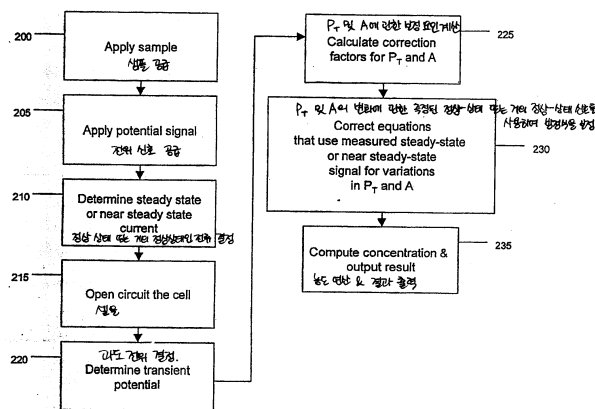
심사관 : 이준석

(54) 발명의 명칭 전기화학적 성질 분석 방법 및 분석 장치

(57) 요약

샘플 중의 선택 분석종의 존재는 전도 셀-타입 장치를 사용하는 전기화학적 시스템에서 평가된다. 분석종-검출 산화환원 시스템에서 분석종 또는 매개체의 산화 또는 환원을 일으키기에 충분한 저위 또는 전류가 두 개의 셀 전극 사이에서 발생되고, 이에 의하여 두 전극 사이의 분석종 또는 매개체의 화학적 전위 기울기를 형성한다. 기울기가 생성된 후, 적용된 전위 또는 전류를 중단시키고, 화학적 전위 기울기의 완화(relaxation)로부터 분석종-독립 신호(analyte-independent signal)를 얻는다. 분석종-독립 신호는 전위 또는 전류를 적용하는 동안 얻어진 분석종-의존 신호를 보정하는데 사용된다. 이러한 보정은 개선된 분석종 농도의 측정을 가능하게 하는데, 이러한 보정은 별도의 보정값을 요구하지 않고 분석종 및/또는 매개체의 운반(이동성), 유효-전극 구역, 및 전극 간격(및 결과적으로, 샘플 부피)과 같은 장치-특이적 및 테스트 특이적 인자들을 보정하기 때문이다. 분석은 예를 들면, 당의 시험을 위한 소형 측정기(hand held meter)에서 일회용 테스트 스트립을 사용하여 수행될 수 있다.

대표도 - 도4



특허청구의 범위

청구항 1

다음의 단계들을 포함하는, 선택 분석종의 존재에 관한 샘플 평가 방법:

- (a) 전도 셀의 두 전극 사이의 공간으로 샘플을 도입하는 단계;
- (b) 분석종-검출 산화환원 시스템에서 분석종 또는 매개체의 산화 또는 환원을 일으키기에 충분한 전위 또는 전류를 상기 두 전극 사이에 적용하고, 이에 의하여 두 전극 사이에 분석종 또는 매개체의 화학적 전위 기울기를 형성하는 단계 ;
- (c) 상기 기울기가 생성된 후, 상기 적용된 전위 또는 전류를 중단하고 상기 화학적 전위 기울기의 완화를 반영하는 분석종-독립 신호를 얻는 단계;
- (d) 상기 분석종-독립 신호를 얻은 후, 상기 전극 사이에 전위 또는 전류를 선택적으로 적용하는 단계;
- (e) 단계 (b) 또는 단계 (d) 또는 두 단계 모두에서 상기 전위 또는 전류를 적용하는 동안 분석종-의존 신호를 얻는 단계, 및
- (f) 단계 (c)에서 얻은 분석종-독립 신호를 사용하여 단계 (e)에서 얻은 분석종-의존 신호를 보정하여, 상기 샘플 중의 선택된 분석종의 존재를 표시하는 보정된 분석종-의존 신호를 얻는 단계.

청구항 2

제 1항에 있어서, 전위는 단계(b)에서 전극 사이에 적용되고, 이러한 적용 전위의 결과로 생성된 전류는 상기 분석종-의존 신호로서 측정되는 것을 특징으로 하는 선택 분석종의 존재에 관한 샘플 평가 방법.

청구항 3

제 2항에 있어서, 상기 전위가 정상 상태 조건이 달성될 때까지 적용된 후, 상기 전류가 측정되는 것을 특징으로 하는 선택 분석종의 존재에 관한 샘플 평가 방법.

청구항 4

제 2항에 있어서, 상기 전류는 정상 상태 조건이 도달되기 전에 측정되는 것을 특징으로 하는 선택 분석종의 존재에 관한 샘플 평가 방법.

청구항 5

제 1항에 있어서, 전류는 단계 (b)에서 상기 전극 사이에서 유지되고, 이러한 전류의 결과로서 생성된 전위는 상기 분석종-의존 신호로서 측정되는 것을 특징으로 하는 선택 분석종의 존재에 관한 샘플 평가 방법.

청구항 6

제 5항에 있어서, 상기 전류가 정상 상태 조건이 도달될 때까지 유지된 다음, 상기 전위가 측정되는 것을 특징으로 하는 선택 분석종의 존재에 관한 샘플 평가 방법.

청구항 7

제 5항에 있어서, 상기 전위는 정상 상태 조건이 도달되기 전에 측정되는 것을 특징으로 하는 선택 분석종의 존재에 관한 샘플 평가 방법.

청구항 8

제 1항 내지 7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 샘플은 혈액 샘플이며 상기 선택 화학종은 당(glucose)인 것을 특징으로 하는 선택 분석종의 존재에 관한 샘플 평가 방법.

청구항 9

제 1항 내지 7항 중 어느 한 항에 있어서, 완화 이전의 상기 화학적 전위 기울기는 전극 사이 거리의 10% 이상

을 넘어 확장하는 것을 특징으로 하는 선택 분석종의 존재에 관한 샘플 평가 방법.

청구항 10

제 9항에 있어서, 완화 이전의 상기 화학적 전위 기울기는 전극 사이 거리의 80% 이상을 넘어 확장하는 것을 특징으로 하는 선택 분석종의 존재에 관한 샘플 평가 방법.

청구항 11

제 1항 내지 7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 전극은 일회용 테스트 스트립인 것을 특징으로 하는 선택 분석종의 존재에 관한 샘플 평가 방법.

청구항 12

다음의 단계들을 포함하는, 전기화학 셀에서 제 1 전극 및 제 2 전극 사이의 유효 이격 거리(effective separation distance) 결정 방법:

외력을 적용되는 전위 또는 적용되는 전류의 형태로 적용하여 상기 제 1 전극 및 제 2 전극 사이에 배치되는 액체에서 화학적 전위 기울기를 생성하는 단계;

상기 외력 적용을 중단하는 단계;

상기 화학적 전위 기울기의 감쇄를 시간의 함수로 관찰하는 단계; 및

상기 관찰된 화학적 전위 기울기의 감쇄로부터 유효 전극 이격 거리를 연산하는 단계.

청구항 13

다음의 단계들을 포함하는, 전기화학 셀에서 제 1 전극 및 제 2 전극 사이에 배치되는 액체 샘플 중의 화학종의 유효 운반성 결정 방법:

외력을 적용된 전위 또는 전류의 형태로 적용하여, 상기 제 1 전극 및 제 2 전극 사이에 배치되는 상기 액체 샘플에서 화학적 전위 기울기를 생성하는 단계;

상기 외력의 적용을 중단하는 단계;

상기 화학적 전위 기울기의 감쇄를 시간의 함수로 관찰하는 단계; 및

상기 관찰된 화학적 전위 기울기의 감쇄로부터 전기화학적 시스템에서의 상기 화학종의 유효 운반성을 연산하는 단계.

청구항 14

다음을 포함하며, 분석종에 관한 샘플이 사이에 배치되는 두 개의 전극을 포함하는 전기화학 셀에 배치된, 샘플 중의 분석종의 존재를 결정하는 장치:

- (a) 전기화학 셀을 수용하기 위한 공간을 가지는 하우징(housing);
- (b) 상기 하우징 안에 수용될 때 상기 전기화학 셀의 두 개의 전극 사이에 전위 또는 전류를 적용하기 위한 수단;
- (c) 상기 전위 또는 전류가 적용될 때, 상기 전기화학 셀 안에서 발생하는 분석종-검출 시스템에서의 분석종 또는 매개체의 산화 또는 환원을 측정하기 위한 수단;
- (d) 화학적 전위 기울기가 두 전극 사이에 생성되는 동안의 시간 후 전위 또는 전류를 스위치로 끄기 위한 수단;
- (e) 상기 전위 또는 전류를 스위치로 끈 후 상기 화학적 전위 기울기에서의 분석종 무관한 변화를 모니터링하기 위한 수단;
- (f) 상기 샘플 중의 분석종의 존재를 표시하기 위하여 상기 모니터링된 분석종 무관한 변화와 상기 측정된 산화 또는 환원을 조합하기 위한 프로그램된 데이터 처리 수단; 및
- (g) 상기 샘플 중의 분석종 존재의 표시를 사용자에게 전달하기 위한 출력 수단.

청구항 15

제 14항에 있어서, 상기 하우징 안에 배치되는 전기화학 셀을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 샘플 중의 분석종의 존재를 결정하는 장치.

청구항 16

제 15항에 있어서, 상기 전기화학 셀은 일회용 테스트 스트립인 것을 특징으로 하는 샘플 중의 분석종의 존재를 결정하는 장치.

청구항 17

제 14항 내지 16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하우징은 사람 손에 쥘 수 있는 크기인 것을 특징으로 하는 샘플 중의 분석종의 존재를 결정하는 장치.

명세서

기술분야

[0001] 본 출원은 2003년 8월 21일에 출원된 미국 가특허출원 제 60/496,787호, 및 2003년 12월 15일에 출원된 미국 가특허출원 제 60/529,648호의 우선권을 주장하며, 이들은 모두 본 출원에 참고문헌으로 첨부되어 있다.

[0002] **발명의 배경**

[0003] 본 출원은 전기화학적 성질의 분석 방법 및 분석 장치, 특히 작은 부피의 샘플로부터 분석종, 예를 들면, 당 (glucose)의 결정을 위한 방법 및 장치에 관련된다.

배경기술

[0004] 분석종을 정량 또는 검출하기 위한 전기화학적 수단은 장치 제작 및 사용의 용이성 모두의 면에서 종종 전기화학적 수단의 간단성을 고려하여 선택되었다. 종종 전기화학적 센서는 전위계 또는 전류계 장치의 형태였다. 전위계 장치는 원자에 대한 전하 효과 및 이들의 위치를 측정한다; 예들은 chemFET (화학적 전계 방출 트랜지스터) 및 이온-탐지 전극 을 포함한다(pH 전극 포함). 전류계 장치는 전위를 적용하고 생성 전류를 측정하는 원리에 기초하여 작동하는데, 여기서 생성된 전류의 크기는 통상적으로 존재하는 분석종의 양에 관계된다; 대안적으로, 시간 초과후 총 전하는 샘플 구역에서 분석종의 양을 나타내는데 사용될 수 있다. 전기화학적 전류를 생성할 수 있는 화합물의 범위는 전하를 운반하는 화합물의 범위보다 작기 때문에, 전류계 장치는 종종 보다 큰 선택성을 제공할 수 있다. 그러므로 환경 모니터링 및 의학과 같은 다양한 분야에서 전류계 센서에 많은 노력을 기울여 왔다.

[0005] 보다 작은 샘플에 관한 측정들을 보다 적은 비용으로 하는 것에 대한 요구의 상당한 증가는 전류계 센서가 현실적인 한계에 도달하고 있다는 것을 의미한다. 전류계 분석의 구식 형태는 전도 셀을 사용하는 것이었는데, 여기서 샘플을 통한 하나의 전극에서 또다른 전극으로의 화학종의 이동은 샘플의 농도에 관계되었다. 이러한 접근은 전극 구역 및 분리에서의 변화들을 보정하기 위하여 매우 주의깊은 셀-대-셀 보정을 필요로 하였는데, 여기서 이 변화들은 셀 측정값의 보정을 위한 단일 셀 상수로서 표현되었다. 보다 최근의 전류계 분석의 형태에서, 조사되는 전극 근방의 화학종 들만을 빠르게 평균한 측정값을 취하는 것은 결과에 영향을 미쳤다. 그러나 보다 작은 샘플을 향한 증가하는 현재의 추세로, 한 전극에서의 반응 효과는 또다른 전극에 원치않는 방해로서 신속하게 느껴지며, 비록 이러한 효과가 제거될 수 있다 하더라도 (예를 들면 은/염화은 캐소드를 사용함에 의해), 소형 샘플 크기는 또한 통과하는 소량의 전류를 정확하게 측정하는 것을 보다 어렵게 할 것이다. 더욱이, 미니어처, 소형 장치로부터의 측정은 생산 허용오차의 한계로 인하여 불명확해 진다. 그러므로 생산, 환경적 및 샘플 변화들에 대한 자신만의 보정 요인을 만들 수 있는, 미니어처 전도 셀에서의 전기화학적 분석 수행 방법 및 장치는 유용하고 이로울 것이다.

[0006] **발명의 개요**

[0007] 본원 발명은 전도-셀 타입 장치를 사용하는 전기화학적 시스템에서 샘플 중의 선택 분석종의 존재에 관하여 샘플을 평가하는 방법에 관계한다. 이 방법은

[0008] (a) 전도 셀의 두 전극 사이의 공간에 샘플을 도입하는 단계;

- [0009] (b) 상기 두 전극 사이에, 분석종-검출 산화환원 시스템에서의 분석종 또는 매개체의 산화 또는 환원을 일으키기에 충분한 전위 또는 전류를 적용하여, 그에 의해 두 전극 사이에서 분석종 또는 매개체의 화학적 전위 기울기를 형성하는 단계;
- [0010] (c) 상기 기울기가 생성된 후, 적용되는 전위 또는 전류를 중단하여, 화학적 전위 기울기의 완화(relaxation)를 반영하는 분석종-독립 신호를 얻는 단계;
- [0011] (d) 선택적으로, 분석종-독립 신호를 얻은 후, 전극 사이에 전위 또는 전류를 적용하는 단계;
- [0012] (e) 단계 (b) 또는 단계 (d) 또는 이들 모두에서 전위 또는 전류를 적용하는 동안 분석종-의존 신호를 얻는 단계, 및
- [0013] (f) 단계 (c)에서 얻은 분석종-독립 신호를 사용하여 단계 (e)에서 얻은 분석종-의존 신호를 보정하여, 샘플에서 선택 분석종의 존재를 나타내는 보정된 분석종-의존 신호를 얻는 단계.
- [0014] 두 개의 신호, 즉, 분석종-독립 신호 및 분석종-의존 신호의 사용은, 분석종-독립 신호가 별도의 교정 값을 필요로 하지 않고 분석종 및/또는 매개체의 운반(이동성), 유효-전극 구역, 및 전극 간격 (및 결과적으로, 샘플 부피)과 같은 장치-특이적 및 테스트 특이적 요인들에 대한 정보를 제공하기 때문에, 전통적인 분석종-의존 신호 단독의 사용을 능가하는 분석종 농도의 개선된 측정을 가능하게 한다. 이것은 본원 발명의 방법 및 장치를 사용하여 비용을 증가시키지 않고 측정의 정확성 및 정밀성을 개선시키는 자동-보정이 이루어질 수 있음을 의미한다.
- [0015] 본원 발명은 또한 본원 발명의 방법을 실시하는데 사용하기 위한 장치를 제공한다. 이 장치는 제 1 및 제 2 신호들을 발생시키고 관찰하기에 효과적인 일렉트로닉스가 수용(housed)되는 하우징(housing)을 포함한다. 보다 바람직한 실시예에서, 하우징은 손에 쥘 수 있는 크기이며, 현재 혈당 테스트로 공지되어 있는 유형의 일회용 테스트 스트립(test strip)을 수용하기 위한 개구를 가진다.

발명의 상세한 설명

- [0039] **발명의 상세한 설명**
- [0040] 정의
- [0041] 본원에서 사용되는, "분석종"이라는 용어는 실험 또는 장치가 검출 및/또는 측정하고자 하는 화학종 또는 생물종을 말한다.
- [0042] 본원에서 사용되는, "저해물(interferent)"이라는 용어는 분석종의 분석에서 저해제이고 샘플에 존재하며 검출 또는 측정에 에러를 생기게 하는 화학종 또는 생물종을 말한다.
- [0043] 본원에서 사용되는, "자동보정"은 정보 모두 또는 일부의 정확성을 개선시키기 위하여, 장치를 사용하는 동안 장치에 관하여 얻어진 정보를, 장치를 사용하는 동안 얻어지는 장치로부터의 그밖의 다른 정보들에 적용하는 과정을 말한다.
- [0044] 본원에서 사용되는, "전도 셀"이라는 용어는 용액과 접촉하는 두 전극을 포함하여서, 전극 사이에서 전류 통과에 의해 용액의 컨덕턴스가 계산될 수 있는 장치를 말한다.
- [0045] 본원에서 사용되는, "전도성 셀"이라는 용어는 전도 셀을 말한다.
- [0046] 본원에서 사용되는, "샘플 요인"라는 용어는 샘플 용액의 특정 성질을 측정하기 위하여 전기화학적 신호가 그로부터 기록되는, 샘플 용액에 관계된 성질 및/또는 요인을 말한다. 예로서, 특정 분석종 농도, 저해물 농도, 용액의 점성도, 샘플의 절연성, 및 샘플의 미립자 하중을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0047] 본원에서 사용되는, "장치 요인"란 용어는 샘플 용액에 관계하는 전기화학적 신호를 측정하는데 사용되는 장치에 관한 성질 및/또는 요인을 말한다. 예로서, 장치의 전극 배열, 전극 규모, 및 폴리머 메쉬 또는 코팅을 포함할 수 있는 보호성 층을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0048] 본원에서 사용되는, "전위계 완화"라는 용어는 시간에 따른 전위의 변화를 말한다. 전위계 완화의 예는 적용되는 전위가 제거되고 실질적으로 전극 사이의 전류 흐름이 0일 때, 두 전극 사이에서의 전위 변화를 포함한다. 이러한 전위의 변화는 두 전극이 전해질 접촉되어 있는 샘플 중의 환원된 화학종 및 산화된 화학종의 농도 프로파일의 변화 결과 일 수 있다.

- [0049] 본원에서 사용되는, "환경적 요인"이라는 용어는 "샘플 요인" 또는 "장치 요인" 이외의 다른 성질 및/또는 요인을 말한다. 예로서, 온도, 습도, 물리적 진동, 및 주변 라디오 파를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0050] 본원에서 사용되는, "유효-전극 구역"이라는 용어는 샘플과 전해질 접촉되어 있는 전극 구역을 말한다. 유효-전극 구역은 전극의 배열 변형 또는 샘플에 대한 전극의 부분적 접촉에 의하여 달라질 수 있다.
- [0051] 본원에서 사용되는, "전해질 접촉"이라는 용어는 샘플로부터 전기화학적 정보를 수집하기 위한 방식으로 배치된 하나 이상의 전극을 포함하는 전기화학적 시스템을 가지는 것을 말한다. 예로서, 샘플과 물리적 접촉되어 있는 전극; 막, 필름, 또는 그밖의 다른 물질에 의하여 샘플과 분리되는 전극; 및 수성 매개물에 의하여 샘플과 분리되는 전극을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 전기화학적 정보의 예로서 패러데이 전류, 비패러데이 전류, 및 화학적 전위를 포함한다.
- [0052] 본원에서 사용되는, "정상 상태"라는 용어는 수치, 속도(rate), 주기성, 또는 진폭과 같은(이에 제한되지는 않음) 조건의 몇몇 특성이 임의의 긴 시간에 걸쳐서 무시할 수 있는 변화만을 보이는 것을 말한다. 또한 이 표현은 모든 또는 거의 모든 초기 과도 전류 또는 오르내리는(fluctuating) 조건들이 멈추어 진 후 존재하는 상태, 및 모든 전류, 전압, 또는 장(fields)이 실질적으로 상수로 유지되거나, 균일하게 또는 실질적으로 균일하게 동요하는 상태를 포함한다. 또한 이 표현은 정상 상태에 거의 도달한 상태를 포함한다. "정상-상태"라는 용어는 "정상 상태"를 말한다.
- [0053] 본원에서 사용되는, "RAC"이라는 용어는 산화환원-활성 화합물(redox-active compound)을 말한다. 이들은 산화환원 반응에 참여할 수 있는 물질들이다. RAC의 예는 페리시안화물, 페로시안화물, 페로센, 산소, 및 과산화수소를 포함한다. 산화환원 활성 화합물인 화학종의 확인은 전기화학 셀 및 셀에서의 전위차에 따라 달라서, 주어진 화합물은 일회용 RAC일 수도 있으며, 몇몇 그밖의 다른 환경에서는 비-산화환원 활성을 띌 수도 있음을 이해하여야 할 것이다.
- [0054] 본원에서 사용되는, "NRAC"이라는 용어는 RAC이 아닌 물질을 말한다.
- [0055] "분석종-검출 산화환원 시스템에서 매개체"라는 용어는 그 자체가 분석종은 아니지만 RAC인, 전기화학적 신호 소스를 말한다. "분석종-검출 산화환원 시스템"은 NRAC-분석종의 전기화학적 검출을 허용하는 시스템이다. 예로서, 당 검출을 위한 분석종-검출 산화환원 시스템은 당을 산화시킬 수 있는 당 산화제와 같은 효소를 포함하며, 효소를 재저장하기 위하여 재산화시킬 수 있는 RAC-매개체가 활성 형태이다. 도 1은 당 검출을 위한 분석종-검출 산화환원 시스템에 관계하는 반응을 보여준다.
- [0056] 본원에서 사용되는, "자극 파형"이라는 용어는 전기화학적 센서 시스템에 적용되는 전압 또는 전류를 말하는데, 이것은 시-변(time-varying), 시-불변, AC, 및/또는 DC일 수 있다.
- [0057] 본원에서 사용되는, "선택 분석종의 존재에 관하여 샘플을 평가"라는 용어는 분석종이 샘플에 검출가능한 양으로 존재하느냐 여부인 분석종 존재의 정성적 검출, 및 분석종이 미리결정된 임계치 이상의 양으로 존재하느냐 여부인 준정량적 검출, 및 존재하는 분석종의 실제 수치량의 결정인 정량적 평가를 모두 포함한다.
- [0058] "분석종-의존 신호"라는 용어는 분석종의 존재 또는 양에 따라 크기가 달라지는 전류 또는 변화 전위 형태일 수 있는 관찰된 전기화학적 신호를 말한다. 분석종-의존 신호는 단지 분석종의 존재 또는 양에 따라서만 달라질 필요는 없으며, 실제로 본 출원에서 논의되는 보정되지 않은 신호는 일반적으로 분석종의 존재 및/또는 양 이외의 그밖의 다른 요인에 따라 다르다.
- [0059] "분석종-독립 신호"라는 용어는 신호의 시간-영역 특성이 분석종의 양 이외의 다른 요인에 따라 달라지는 신호를 말한다. 분석종-독립 신호의 존재는 분석종의 존재에 따라 달라지지만, 신호의 감쇄 속도, 즉, 시간-영역 특성은 적어도 통상의 측정 농도의 범위에 걸쳐 분석종 농도에 따라 달라지지 않음을 이해하여야 할 것이다.
- [0060] 본원 발명의 방법
- [0061] 본원 발명의 제 1 양태에 의하면, 선택 분석종의 존재에 관하여 샘플을 평가하는 방법이 제공된다. 이 방법은 분석종-검출 산화환원 시스템 중의 분석종 또는 매개체의 산화 또는 환원을 일으키기에 충분한 전위 또는 전류를 전기화학적 시스템에 적용하는 단계를 포함한다. 이러한 전위 또는 전류의 적용은 두 전극 사이의 공간을 가로질러 분석종 또는 매개체의 화학적 전위 기울기를 형성하게 된다.
- [0062] 기울기가 형성된 후, 적용되는 전위 또는 전류는 중단되고, 장치를 환원 및 산화된 형태의 분석종 또는 매개체가 전극 사이의 농도 기울기에서 분포되게 한다. 이러한 기울기는 전극 사이에 전위차를 형성하며, 적용되는 전

위 또는 전류의 부재하에서, 기울기 및 관련된 전위차는 균일한 분포의 평형 상태로 완화한다. 이러한 완화의 시간 코스는 전위차를 모니터링함에 의하여 모니터 될 수 있다. 완화의 시간 코스는 유효-전극 구역, 온도, 전극 간격, 헤마토크리트와 같은 요인에 따라 다르지만, 실질적으로 분석종의 농도와 무관하다.

[0063] 전위 감쇄가 모니터링된 후, 외부 전위는 선택적으로 시스템에 다시 적용된다. 보정되지 않은 분석종-의존 신호가 전위의 제 1 적용, 전위의 제 2 적용 또는 모두 동안에 시스템을 모니터링한 것으로부터 얻어진다. 전위를 켜고 끄는 부가적 주기가 사용될 수도 있으며, 측정은 이러한 주기 중 한 번 또는 여러번을 조합하여 이루어질 수 있다. 보정되지 않은 분석종-의존 신호는 일반적으로 그 신호만으로 분석종의 존재 표시를 제공할 수 있는 신호이다. 보다 바람직한 본원 발명의 실시예에서, 전위가 적용되고, 분석종-의존 신호는 분석종의 전류계 평가로부터 유도되는 전류 신호이다. 또한 분석종-의존 신호는 전극 사이에 원하는 전류를 유지시킴으로부터 생성되는 전위차가 될 수도 있다. 그러므로 분석종-의존 신호는 선택 분석종의 존재/농도에 의존적인 신호 성분을 포함하며, 또한 선택 분석종의 존재 또는 농도에 의존하지 않는 샘플 요인, 환경적 요인 및 장치 요인을 포함하는 그밖의 다른 요인에 의존하는 성분을 포함할 수도 있다.

[0064] 분석종을 보다 정확하게 평가하기 위하여, 최초의 분석종-의존 신호를 이러한 분석종-독립 요인에 대하여 보정하는 것이 바람직하며, 이것이 본원 발명의 목적이다. 그러므로, 본원 발명의 최종 단계는 관찰된 분석종-독립 전위 감쇄에 기초하여 보정되지 않은 분석종-의존 신호를 보정하여 보정된 분석종-의존 신호를 형성하는 것이다. 이후 이러한 신호는 바람직하게는 사용자에게 친숙한 출력 신호로, 예를 들면 샘플 중의 분석종의 존재 또는 농도를 나타내는 가시적 디스플레이의 형태로 변환된다.

[0065] 전위는 시스템에 적용되어 기울기를 생성하였으며 선택적으로 기울기-완화 후에 전위 적용 단계는 시-불변 또는 시-변 전위일 수도 있다. PCT 공개특허 WO 03/060154 및 WO 03/069304호 각각은 시변 전위를 사용하여 분석종-의존 신호를 생성하는 것을 설명하는데, 이들은 본원에 참고문헌으로 첨부되어 있다.

[0066] 도 2는 본원 발명의 실시예를 설명하는데, 여기서 보정은 분석종 농도 이외의 컨덕턴스-셀 전기화학적 센서에서 발생할 수 있는 소스로부터의 측정 변화에 관하여 이루어진다. 모든 화살표는 달리 표시되지 않았다면, 한 세트의 전달 채널을 나타내며, 물리적 전도체, 무선 전송, 및 복수의 전달 채널을 통한 전기적 전송을 포함할 수 있지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0067] 도 2에 도시된 바와 같이, 트랜스듀서 제어 장치(TCA)(5)는 자극 파형 신호(10)을 전기화학 셀(50)에 공급한다. 전기화학 셀(50)은 전도 셀에 기초되며, 전극 A(55) 및 전극 B(60)에 의하여 나타내어지는 적어도 두 개의 전극을 포함한다. 샘플(70)은 적어도 전극 A(55) 및 전극 B(60)와 전해질 접촉되어 있으며 산화환원 활성 화합물(65) 및 비-산화환원 활성 화합물(80)로 구성된다. TCA(5)는 정전압기(potentiostat) 및 정전류기(galvanostat) 작동 수단을 가지며 필요에 따라 두 모드 사이에서 스위치 할 수 있다. 정전압기 작동시, 전위가 적용되고 전류가 생성된다. 전위는 전극에서 산화/환원될 분석종 또는 매개체의 산화환원 성질에 기초하여 결정된다. 정전류기 작동시, 전류가 적용되고 전위가 생성된다.

[0068] 자극 파형 신호(10)은 샘플(70) 중 하나 이상의 RAC(65) 및/또는 하나 이상의 NRAC(80)에 의한, 전극 A(55) 및 전극 B(60)에 의하여 나타내어지는 각 전극에서의 전기화학적 신호(75)가 생성되게 한다. 신호(10)은 전류 신호 또는 전위 신호일 수 있다. 신호(10)은 실질적으로 0 암페어일 수도 있고, 실질적으로 0 암페어가 아닐 수도 있으며, 실질적으로 0 볼트일 수도 있고, 실질적으로 0 볼트가 아닐 수도 있다. 이러한 반응 신호(75)는 트랜스듀서 제어 장치 (5)에 의하여 검출되고 측정된다. 신호(75)는 전류 신호 또는 전위 신호일 수도 있다.

[0069] 자극 파형 신호(10) 및 응답 신호(75)의 디지털 처리를 용이하게 하기 위하여, 아날로그-대-디지털 변환기(ADC)(15)가 아날로그 신호를 디지털 신호로 변환하는데 사용될 수 있다. 안티-에어리어싱 필터(anti-aliasing filter)는 여과하기 위하여 ADC와 연결하여 사용될 수 있고, 신호는 디지털화 되기 전에 여과된다. 당해 분야의 당업자는 이러한 필터가 ADC 그 자체의 일부일 수도 있는 가능성을 이해할 것이다.

[0070] 연산 장치(25)는 처리를 위하여 ADC(15)로부터 디지털화된 신호를 수용한다. 연산 장치는 보정 처리(30)을 수행하기 위하여 프로그램되고, 프로그램 커맨드, 참고 데이터 및 결과 모두를 기억할 수 있는 데이터 저장 디스크, 광 디스크, 또는 쓰기 가능한 메모리 형태의 데이터 저장장치(35)를 포함한다.

[0071] 보정 처리(30)은, 신호를 수정하기 위하여 데이터 저장장치(35)에 저장되는 함수 및/또는 방정식을 사용하여, 분석종 농도 이외의 다른 소스로부터 발생할 수 있는 신호에서의 변화를 보정하며, 유용한 유도량(useful derived quantity)을 연산한다. 한 가지 유용한 유도량(useful derived quantity)의 예는 샘플에서의 원하는 분석종의 농도이다. 또한 보정 처리(30)는 데이터 기억장치(35)에 수용될 수 있는 보정 데이터를 사용할 수 있

다.

- [0072] 이후 유도량은 유용한 방식으로 출력 장치(45)로 보내진다. 유용한 출력 방식의 예는 가시적인 디스플레이로 사용자에게 표시되는 분석종의 농도 또는 전기적 수단에 의하여 전송 및 저장된 분석종의 농도를 가진다. 완전히 정성적인 측정을 하는 경우, 유용한 출력 신호는 밝아진 디스플레이의 예/아니오, 적/녹 온/오프 조건과 같은 이진수 디스플레이 또는 들을 수 있는 신호의 형태일 수도 있다.
- [0073] 본원 발명의 한 실시예에서, 전위는 셀의 전극 사이에 적용되고, 이러한 적용된 전위의 결과로 생성된 전류는 분석종-의존 신호로 측정된다. 전위는 정상 상태 전류가 도달될 때까지 적용될 수 있고, 이후 전류가 측정된다. 대안적으로, 전류는 정상 상태에 도달되기 전에 전류 과도(current transient)에 대하여 측정될 수 있다.
- [0074] 본원 발명의 방법에서 측정이 수행될 때, 샘플은 두 전극 사이에 위치되며, 산화 및 환원된 형태의 전기화학적 활성 화학종들을 포함한다. 이러한 형태 중 하나는 관심 분석종의 양에 관계된 농도이다. 그밖의 다른 형태는 과량이다. 전위차는 한 전극에서 환원된 형태의 산화 및 다른 하나에서 산화된 형태의 환원을 일으키는 전극 사이에 적용된다. 이는
 - [0075] (i) 두 전극 근방의 용액 주변에서 화학적 전위의 차이; 및
 - [0076] (ii) 두 전극을 연결하는 회로에서 전기적 전류를 발생시킨다.
- [0077] 화학적 전위차는 확산을 촉진하는 전기화학적 활성 화학종의 형태 모두의 농도 기울기를 생성한다. 화학적 전위에서 안정된 차이를 유지시킴에 의하여, 확산은 정상 상태에 도달할 수 있으며, 전기적 전류는 정상 수준에 도달할 수 있다.
- [0078] 두 전극 사이의 전기 전달을 제거하는 것은 농도 기울기의 지속을 저해하며, 확산으로 인하여 농도 기울기의 지속은 약해지기 시작한다. 농도 기울기의 약화는 각 전극 근방에서 화학적 전위의 변화를 결과한다. 변화는 두 전극 사이의 전위차를 측정함에 의하여 모니터될 수 있다. 정상 전위의 적용시 두 전극 사이에 흘렀던 측정된 전기적 전류의 크기는 실질적으로 분석종 농도에 의존하며, 실질적으로 전기화학적 활성 화학종의 이동성에 의존하는 것이 발견된다. 전극 들을 전기적으로 이격시킬 때 전극 사이의 전위 변화는 실질적으로 분석종 농도에 의존하는 것이 아니라 이동성에 의존하는 것이 발견된다. 이동성과 실질적으로 무관한 분석종 농도의 측정은 이러한 두 가지를 적절히 조합하여 유도될 수 있다.
- [0079] 적합한 화학적 전위차는 안정한 전류(예컨대, 시간대 전위차법)를 유지시키기 위하여 또는 시스템의 그밖의 다른 양태(예컨대, 임피던스 분석기)를 자극하기 위하여 화학적 전위를 실질적으로 불안정하게 하지 않고 변화시킬 수 있는 전위 또는 정상 전위의 적용에 의하여 생성될 수 있다.
- [0080] 후속적인 전극의 전기적 이격에 의한 화학적 전위 변화가 모니터 될 수 있게 하기 위하여, 전기적 전류에서 정상 상태에 도달함이 없이, 적절한 화학적 전위의 섭동(perturbation)이 전기적 전위의 적용에 의하여 생성될 수 있다. 본 경우에서, 과도 전류는 전기화학적 활성 화학종의 이동성 및 분석종 농도에 실질적으로 의존하는 것으로 측정된다. 전극들 전기적으로 분리할 때 전극 사이의 전위 변화는 다시 실질적으로 이동성에 의존하지만, 분석종 농도에는 의존하지 않음이 발견된다. 그러므로 실질적으로 이동성과 무관한 분석종 농도의 측정은 이 두 가지를 적절히 조합하여 유도될 수 있다. 상호의존 형태는 정상 상태인 경우로부터 변화할 수 있지만, 이동성 의존성을 제거하는 능력은 유지된다.
- [0081] 본원 발명의 또다른 실시예에서, 전류는 셀 전극 사이에 적용되고, 이러한 적용 전위의 결과로 생성된 전위차는 분석종-의존 신호로서 측정된다. 전류는 정상 상태 전위에 도달할 때까지 적용될 수 있으며, 이후 전위차가 측정된다. 대안적으로, 전위차는 정상 상태에 도달하기 전에 과도 전위에 대하여 측정될 수 있다.
- [0082] 이러한 실시예에서, 전기화학 셀 디자인, 자극 파형, 및 신호 분석 처리는 원하는 분석종의 농도 이외의 다른 변수로부터의 에러를 감소시키기 위하여 컨덕턴스-셀 센서 시스템에 의해 수행되는 측정을 개선시키기 위해 고안된다.
- [0083] 화학 물질의 농도 및 운반 성질을 측정하기 위한 컨덕턴스 셀의 사용은 이미 발표되어 있었다(MacInnes, 1939). 특히 이온과 같은 하전된 화학종의 경우, 전형적으로 화학종의 운반 성질에 기여하는 네 가지 요인이 존재한다(Crow, 1998) : 농도 기울기, 전위 기울기, 온도 기울기, 대류(예컨대, 기계적 교반에 의하여). 전기화학적 센서 시스템의 경우에 있어서, 농도 기울기 및 전위 기울기는 운반 성질에 상당히 기여하는 요인인 것으로 일반적으로 추정된다. 또한, Schmidt-Weinmar (1967)는 전극들을 200 마이크로론 미만, 바람직하게는 150 마이크로론 미만으로 떨어뜨려 배치함에 의하여 컨덕턴스-셀 시스템으로부터 대류효과가 효과적으로 제거될 수 있음을

알려준다.

[0084] 도 3은 전통적인 컨덕턴스 셀의 일반 원리를 설명한다. 도면은 페리시안화물/페로시안화물 산화환원 쌍을 사용하는 특정 시스템을 참고한다. 이러한 쌍은 비-제한적 실시예로서 언급되며, 이러한 쌍만이 사용될 수 있는 것은 아니다. 두 전극(100 및 105)은 관심 화학종을 함유하는 샘플과 전해질 접촉하여 실질적으로 평행 배열로 배치된다. 전도 셀의 배열은 본원 발명을 제한하지 않는다. 작동 원리는 비-평행적 대면 배열, 각 전극에 대한 상이한 구역, 및 공평면 배열을 포함하는 많은 다른 배열에서 유효하다. 이러한 실시예에서, 산화환원 활성 화합물(RAC)은 페리시안화물(125)과 페로시안화물(120)인데, 이들은 산화환원 쌍을 형성한다. 전위 소스(110)은 두 전극 사이에 전위차를 가한다. 이러한 실시예에서, 캐소드 전극(100)은 캐소드로서 기능하는데, 여기서 페리시안화물(125)을 페로시안화물(120)로 전환시키기 위한 환원 반응이 일어나며; 애노드 전극(105)은 페로시안화물(120)을 페리시안화물(125)로 전환시키기 위한 산화 반응이 일어나는 애노드로서 기능한다. 이러한 처리에서, 전자(115)는 주어진 전극에서 반응하는 각 분자를 위해 애노드(105)에서 캐소드(100)로 전달된다. 화살표(135 및 130)는 샘플에서의 화학종의 운반에 기여하는 확산과 같은 운반 과정을 나타낸다.

[0085] 본원 발명의 몇몇 실시예에서, 측정된 분석종 화학종이 제조되고, 사용되고, 및/또는 그밖의 다른 화학 반응에 의하여 변형될 수도 있다. 도 1은 당(500)과 같은 기질이 당 산화제와 같은 효소와 반응하여, 효소를 산화 상태 GODox(510)으로부터 환원 상태 GODred(515)으로 전환시키는 효소-연결 바이오센서에서의 이러한 한 실시예를 설명한다. 예를 들면, 페리시안화물(525)는 환원된 효소 GODred(515)와 반응하여, 환원된 효소를 산화된 형태 GODox(510)으로 전환시킬 수 있는데, 이 처리에서 페리시안화물(525)은 페로시안화물(520)로 환원된다. 그러므로 예를 들면, 이 실시예에서 페리시안화물 및 페로시안화물의 양은 측정 전, 측정 동안, 또는 측정 후에 샘플에서 일어날 수 있는 그밖의 다른 처리에 의하여 변화될 수도 있다. 이 실시예에서 이후 페로시안화물 농도의 결정은 당 농도에 관계될 수 있다.

[0086] 도 3에 설명되어 있는 것과 같이 전도 셀은 샘플 매개물을 통하여 분석종 또는 RAC 화학종의 운반 성질 및 농도 결정에 사용될 수 있다(MacInnes, 1939). 이러한 셀은 전극 사이에 DC 전위 또는 AC 전위를 적용함에 의하여 사용될 수 있다. AC 전위는 각 전극에서 전기화학 반응 산물을 최소화시키는데 사용되어 왔으나; 출원의 요구사항에 따라 이 방법은 분석종의 운반 성질을 결정하는데 사용될 수 있다.

[0087] 컨덕턴스 셀의 운반 성질을 결정하기 위하여, 전압에 대한 반응으로 셀을 통하여 흐르는 전류가 측정된다. 셀의 저항성은 적용된 전압 대 생성된 전류의 비율을 취하여 연산된다. 샘플의 전도성, k 는 다음에 의하여 연산될 수 있다:

[0088] $k = h/RA$

[0089] 여기서 h 는 전극 간의 거리, R 은 저항성, A 는 동일한 것으로 추정되는 각 전극의 영역이다. 컨덕턴스 셀의 셀 상수, K_{cell} 은 다음의 양에 의하여 정의된다:

[0090] $K_{cell} = h/A$

[0091] 그러므로 만약 컨덕턴스 셀에 대한 셀 상수가 공지라면, 이후 비공지 샘플의 전도성은 다음과 같이 셀을 통과하는 저항성을 측정함에 의하여 결정될 수 있다:

[0092] $k = k_{cell}/R$

[0093] 샘플의 전도성은 분석종의 농도 및 운반 성질의 작용이기 때문에, 선행 기술은 컨덕턴스-셀 전기화학적 센서에 존재할 수 있는, 농도 기울기 및 전위 기울기 각각으로 인하여 분석종의 이동성 및 확산 계수와 같은 운반 성질 결정 방법을 정립하였다. 전도성이 운반 성질 및 농도와 같은 요인들에 얼마나 관계하는가는 실험 장치의 특정 성질에 따라 다르다.

[0094] 이러한 방법이 성공적이기 위하여, 셀 상수는 공지여야 한다. 이러한 방법을 실시하기 위한 전통적인 방법은 공지된 전도성 샘플을 사용하여 셀을 보정하여 셀 상수를 결정한 후, 공지되지 않은 샘플의 전도성을 측정하기 위하여 동일한 셀을 사용하는 것이다 (MacInnes, 1939).

[0095] 이러한 방법의 변형 또한 공지되어 있다. 컨덕턴스 측정은 샘플의 농도 및 운반 성질 모두를 결정하는데 통상적으로 사용되어 왔다. 예를 들면, 물 정화에서, 이온 화학종의 농도는 컨덕턴스 측정에 의하여 결정되었다. 또다른 실시예에서, 분석종의 확산 성질은 샘플에서 미립자의 수준을 결정하는데 사용되었다. 특히, 혈액 샘플에서 헤마토크리트의 수준을 결정하기 위하여 컨덕턴스 측정을 사용할 수 있다. 이것이 특히 중요하게 되는 한 실시

예는 전기화학적 혈당 센서에 관한 것이다; 센서 판독(reading)은 확산 및/또는 이동(migration)과 같은 운반 성질이 영향을 받기 때문에 혈액 샘플의 점성도 또는 헤마토크리트의 수준에 의하여 상당히 영향 받을 수도 있다.

[0096] 예를 들면, 헤마토크리트와 같은 미립자 물질, 단백질 함량, 카이로마이론 및 혈소판과 같은 그밖의 다른 요인은 혈당 측정을 수행하는데 관계된 많은 화학종의 운반 성질에 영향을 줄 수 있다. 그러므로 분석 기구에 의하여 연산되는, 당과 같은 분석종 농도의 결정에 운반 성질이 미치는 효과를 정량화 하는데 많은 관심을 가졌다. 전기장으로 인한 이동, 농도 기울기로 인한 확산, 및 샘플의 이동 또는 온도로 인한 대류를 포함한(이에 제한되지는 않음) 많은 요인들이 운반에 영향을 미칠 수 있으며; 이러한 요인들로부터 생성되는 운반 변화를 보정하기 위하여 아날로그적 접근이 사용될 수 있다. 대류 효과는 전도-셀 시스템에서 전극을 200 마이크로 미만, 보다 바람직하게는 150 마이크로 미만으로 서로 간격을 떨어뜨림에 의하여 최소화-효과적으로 제거-될 수 있다 (Schmidt-Weinmar, 1967).

[0097] 도 3은 측정에 사용될 수 있는 셀의 한 가지 실시예를 설명한다. 이러한 경우에서, 목표 분석종은 페로시아나화물(120)인데, 이 실시예에서는 소수의 화학종으로 취해진다. 본 실시예에서 페로시아나화물(130)이 과량으로 취해지고, 이는 다수 화학종이 된다. 샘플과 접촉하고 있는 전극(100 및 105) 사이에 충분히 큰 전기적 전위를 적용하는 것은, 하나의 전극에서 소수 화학종들의 농도는 0에 매우 가까워지고, 다른 하나의 전극에서는 대략 두배가 되므로, 근방 용액의 화학적 전위를 변화시킬 것이다. 한 실시예에서, 만약 전극 A(105)가 전극 C보다 충분히 높은 전위에 있다면, 이후 산화 처리는 전극 A(105)에서 일어나며 환원 처리는 전극 C(100)에서 일어난다. 당해 분야의 당업자는 또한 적용되는 전위가 이온 화학종의 분포에 영향을 미칠 수 있으며, 이 효과를 포함하는 전기화학적 전위에 의하여 보다 완전히 표현될 수 있음을 이해할 것이다. 그러므로 화학적 전위에 관하여 본원에서 논의되는 기초가 되는 거동 패턴은 단기 설명을 하기 위한 것이며, 관례로서 취해진 것은 아니다. 특히 본원에 개시되는 표현들 이외의, 화학종에 관한 그밖의 다른 균등한 힘의 표현은 본원 발명의 범위에 속한다. 이러한 균등한 힘의 예는 Atkins (1999)에 설명되는 농도 기울기와 같은 열역학적 힘 및 대류에서와 같은 매개물의 움직임으로 인한 힘을 포함한다.

[0098] 셀에 전압을 적용한 후, 전기적 전달을 제거하고, 균등한 회로 모델로부터 유도함에 의하여, 셀 상수, K_{cell} 를 유도하는 방법의 예에서, 농도 기울기를 생성함으로써 전도 셀에 저장되는 전하의 양은 다음과 같이 표현될 수 있다:

[0099]
$$\text{저장된 전하} = nF * [\text{페로시아나화물}] * (\text{셀 부피})$$

[0100] 그러므로 전기용량은 적용되는 전압 V_{app} 에 대해 충전함으로써 생성된다.

[0101]
$$\text{전기용량} = (\text{저장된 전하})/V_{app}$$

[0102]
$$\text{전기용량} = nF * [\text{페로시아나화물}] * (\text{셀 부피})/V_{app}$$

[0103] 전극 사이의 전기적 전달을 제거하는 것은 저장된 전하를 독립적으로 셀의 저항 R을 통하여 그 자체로 방전되게 한다. 이러한 균등 회로 모델에서, 이후 이러한 방전의 시간 상수는 시간의 초과에 따른 전극 사이의 전위 변화로부터 표준 방법에 의하여 결정될 수 있다, 여기서:

[0104]
$$\text{시간 상수} = R * \text{전기용량}$$

[0105] 전도성은 다음과 같고,

[0106]
$$K = K_{cell}/R = \gamma * [\text{페로시아나화물}]$$

[0107] 여기서 γ 은 비례계수 상수이며, 이것은 다음을 의미한다.

[0108]
$$R = K_{cell}/(\gamma * [\text{페로시아나화물}])$$

[0109] 그러므로,

[0110] 시간 상수 = $nF \cdot (\text{셀 부피}) \cdot K_{\text{cell}} / (\gamma \cdot V_{\text{app}})$

[0111] 이며, 이것은 K_{cell} 의 측정치에 무관한 농도이다.

[0112] 이온 이동성의 견지에서 또다른 실시예는 셀에 전압을 적용함에 의하여 생성될 두 전극 사이의 거리에 따른 전위 기울기를 고려한다. 이러한 기울기에 따른 화학종의 이동은 전도 셀에서의 전류에 관한 선행 기술에 설명되어 있다(MacInnes, 1939). 이러한 시스템에서 페로시아화물의 이동은 전기장, E에 대한 반응에서 이동성, U에 관하여 설명되어 있다. 이 식은 다음과 같다:

$$I_s = \beta \bar{E} U A \frac{C}{h}$$

$$K_{\text{cell}} = \frac{h}{A}$$

$$s = -U \bar{E}$$

$$I_s = -\beta C A \frac{s}{h}$$

[0113]

[0114] 여기서 I_s 는 정상-상태 전류이고, β 는 비례 상수이고, s 는 표류 속도이며, E 는 전기장이다. h 대 A 의 비율은 셀 상수 K_{cell} 를 제공하기 위하여 공지된 표준을 사용하는 보정 단계에서 전형적으로 계산된다(Atkins, 1999). 전류는 음이온에 의하여 운반되도록 취해지기 때문에, 이러한 실시예에서 표류 속도는 음수로 주어진다; 그러므로 음수의 이온의 표류 속도는 적용되는 전기장에 대하여 반대 방향이 될 것이다. 장치의 특성에 따라서 I_s 에 관한 그밖의 다른 식이 가능하다. 이러한 실시예에서, 전기화학적 전류로부터 추출된 농도 정보를 왜곡시킬 수 있는 수많은 변수가 존재한다. 실질적인 측정에서, 셀 상수는 제작 변수들이 셀 상수에 영향을 주는 기하적 요인을 변형시킬 수 있기 때문에, 셀에 따라 변화할 수 있다. 더욱이, 당 결정을 위한 전체 혈액과 같은 실제 샘플을 분석할 때, 표류 속도와 같은 분석종의 운반 성질은 샘플 간에 매우 다를 수 있다. 예를 들면, 헤마토크리트 수준은 혈액 중의 화학종의 이동에 영향을 미치는 것으로 공지된다. 그러므로 셀 상수 및 표류 속도 변수와 같은, 농도 이외의 그밖의 다른 요인으로 인한 신호 변수는 전기화학적 센서 시스템으로부터 추정되는 당 농도를 상당히 변화시킬 수 있다.

[0115] 그러므로 분석종 농도의 추정치를 보정하기 위한, 셀 기하 및 운반 성질에서의 변화와 같은 분석종 농도 이외의 그밖의 다른 변수에 의하여 도입되는 에러의 정량화가 어려울 수 있다. 이러한 자동보정을 수행하기 위한 방법 및 장치는 유용할 것이다. 본 발명의 실시예는 전극 구역, 전극 이격, 표류 속도, 또는 이동성의 선행 지식 없이, 측정 편차의 환경적 소스—즉, 농도 이외의 그밖의 다른 소스—를 보정하는 신규한 장치 및 방법을 설명한다.

[0116] 유사한 방법 및 장치가 농도 기울기로 인한 화학종의 이동을 위하여 사용될 수 있다. 이러한 실시예에서, 두 전극 사이의 거리에 따른 농도 기울기는 전기화학적 반응에 의하여 생성될 것이며 이러한 기울기에 따른 화학종의 이동은 픽의 확산 법칙에 의하여 설명될 수 있다:

$$\text{유동} = -D \frac{dc}{dx}$$

[0117]

[0118] 여기서 D 는 확산 계수이며, dc/dx 는 특정 축을 따른 농도 기울기이고, 유동은 단위 시간 당 이러한 축에 대하여 수직인 단위 구역을 통하여 이동하는 물질의 양이다. 유동이 정상 상태에 도달하고 전극은 각 전극 위에 습윤된 구역, A 를 제공하는, 전극 사이에 샘플을 가지는 평행인 평면 구조이고, 전극들은 거리, h 에 의하여 분리되는 한 실시예에서, 초기 소수 캐리어 농도 C 에 관한 유동은 다음과 같을 것이다:

$$\text{유동} = -D \frac{2C}{h}$$

[0119]

[0120] 만약 한 전극에서 전기화학적으로 소비되거나 다른 하나의 전극에서 전기화학적으로 생성되는 소수 캐리어 몰당 n 개의 전자가 교환된다면, 소수 캐리어의 이동에 의하여 생성된 정상-상태 전류, I_s 는 다음과 같이 주어질 수 있다:

$$I_s = nFDA \frac{2C}{h}$$

[0121]

[0122]

여기서 F는 패러데이 상수이다. 그러므로 전기장의 힘 E하에서 이동성 U에 관한 이온의 이동은 이온의 확산 계수에 관한 이온의 이동과 등가이므로(단위를 적절히 조절하여), nFD는 βEU로서 표현될 수 있다(Atkins, 1999). 그러므로 본원 발명은 또한 확산에 관한 시스템에도 적용될 수 있다.

[0123]

본원 발명의 실시예에 따르면, 분석종 농도의 추정은 셀 기하와 같은 장치 요인, 및 샘플 조성과 같은 샘플 요인의 알려지지 않은 변화에 의하여 도입되는 에러를 결정 및 보정함에 의하여 개선될 수 있다. 전극 이격 또는 점성과 같은 측정 환경에서의 변화가 분석종 농도의 추정에 영향을 미칠 수 있기 때문에, 화학적 센서에서 중요한 과제는 목표 분석종의 농도를 정확하게 결정하는 것이다. 이러한 변화의 영향에는 민감하지만 실질적으로 분석종 농도에는 무관한 장치 및 방법은 이러한 변화 소스에 관한 추정 및 보정을 위하여 사용될 수 있다.

[0124]

실시예에 따르면, 상이한 유효 전극 구역으로부터 유발하는 분석종 농도 추정에서의 에러는 변화하는 전극 구역의 영향에는 민감하지만 분석종 농도에는 무관하거나 덜 의존적인 장치 및 방법을 사용하여 감소될 수 있다. 이 장치 및 방법은 전극 구역을 결정하고, 보정을 적용하여, 이러한 변화를 설명하는 농도 추정을 가능하게 한다.

[0125]

실시예에 따르면, 샘플에서 분석종의 상이한 운반 성질로부터 발생하는 분석종 농도 추정에서의 에러는 이러한 운반 성질에는 민감하지만 분석종 농도에는 무관하거나 덜 의존적인 장치 및 방법을 사용하여 감소될 수 있다. 이 장치 및 방법은 샘플에서 분석종의 이동성을 결정하고, 보정을 적용하여, 이동성을 보정하는 분석종 농도의 추정을 가능하게 한다.

[0126]

본원 발명의 실시예는 측정된 신호에 영향을 주어 추정된 농도에 영향을 줄 수 있는 특정 변수들을 결정하는 것에 관계한다. 한 실시예에서, 샘플의 기하학적 셀 변수 및 운반 성질은 측정된 신호에 영향을 줄 수 있는 대표적인 샘플 요인 및 장치 요인-분석종 농도 그 자체 이외의 그밖의 다른 요인으로서 취해진다. 셀 상수, h, 및 표류 속도, s 중 한 성분의 영향은 유효 운반 변수(P_T)로 결합 될 수 있으며, 전극 구역 항복과 별도로 고려될 수 있다. 특히 P_T 는 다음과 같이 주어질 수 있다:

$$P_T = -\frac{h}{s}$$

$$C = -\frac{K_{cell} I_s}{\beta s} = -\frac{I_s h}{\beta s A} = \frac{I_s P_T}{\beta A}$$

[0127]

[0128]

당해 분야의 당업자는 농도 기울기 영향 하의 시스템에 관하여 확산 계수에 의하여 보다 잘 설명되는 유사한 표현이 주어질 수도 있음을 이해할 것이다. 이러한 경우에서, P_T 는 다음과 같이 주어질 수 있다:

$$P_T = \frac{h}{D}$$

$$C = \frac{\alpha K_{cell} I_s}{D} = \frac{I_s h}{2nFDA} = \frac{I_s P_T}{2nFA} = \frac{\alpha I_s P_T}{A}$$

$$\alpha = \frac{1}{2nF}$$

[0129]

[0130]

유효 전극 구역, A는 우리의 출원 중인 특허 출원 제 WO 03/069304호에 설명되는 방법에 의하여 찾을 수도 있다. 그러므로 P_T 를 결정하는 방법은 측정 조건의 완전한 특성화를 가능하게 하며, 농도의 보다 정확한 추정을 가능하게 한다. 보다 바람직한 실시예에서, P_T 는 실질적으로 전극 구역 및 분석종 농도에 무관하게 결정된다. 그러나 이것은 꼭 필요한 것은 아니며, 본원 발명의 범위를 제한하지 않는다. 본원 발명의 실시예는 셀의 기하학적 성질과 같은 장치 요인 및 샘플의 운반 성질과 같은 샘플 요인 모두를 동시에 발견되게 할 수 있으며, 환경 요인, 샘플 요인, 및 장치 요인로부터 발생하는 측정된 신호에서의 변화에 대한 보다 완전한 자동보정을 가능하게 하는 방법 및 장치를 설명한다. 전도 셀을 사용하는 선행 기술은 전형적으로 각각의 전도 셀이 별개의 단계에서 보정되고, 환경 요인, 샘플 요인, 및 장치 요인로부터 발생하는 측정된 신호에서의 변화를 자동보정하기 위한 수단을 제공하지 않는 것을 전형적으로 필요로 하였다.

- [0131] 도 4는 추정되는 분석중 농도의 정확성을 증가시키기 위하여 이러한 변수들의 자동-보정을 수행하기 위한 하나의 방법을 설명한다. 이 도해는 설명적인 실시예이며 본원 발명을 제한하지 않는다. 당해 분야의 통상의 당업자는 이러한 단계들이 반드시 언급된 순서로 실시되어야 하는 것은 아님을 이해할 것이다. 샘플이 셀에 적용되고 [단계 (200)], 이후 전위 신호가 셀에 적용된다[단계 (205)]. 이 전위 신호는 환원 및/또는 산화 처리가 셀에 있는 전극 중 적어도 하나에서 일어나는 것이어야 한다. 통상의 당업자는 전위 신호가 반드시 샘플이 셀에 적용된 후에 적용되어야 하는 것은 아니지만, 샘플은 신호가 적용된 후 셀에 적용될 수 있음을 이해할 것이다. 정상-상태 전류는 셀로부터 결정된다[단계 (210)]. 이 전류는 신호를 설명하는 특성이 안정한 수치에 접근하고 있다면 시-변 전류 또한 정상-상태로 분류될 수도 있기 때문에 반드시 시-불변 전류일 필요는 없다.
- [0132] 이러한 정상-상태 전류가 결정되었을 때, 셀은 이후 오픈 회로되고 [단계 (215)] 두 전극 사이의 과도 전위가 결정된다[단계(220)]. 당해 분야의 통상의 당업자는 셀의 회로 오픈 이외에도, 전극 사이에 실질적으로 0의 전기적 전류를 유지시키는 다른 방법이 가능함을 이해할 것이다. 또 다른 방법의 예는 트랜지스터와 같은 고-임피던스 스위치의 사용을 포함한다. 셀의 회로-오픈하는 실시예가[단계 (215)] 그 예이며, 이는 본원 발명을 제한하지 않는다. 예를 들면, 표류 속도, 이동성, 확산 계수 및/또는 셀 상수의 변화로부터 발생하는 환경적 변화에 대한 보정 요인은 셀의 회로-오픈 되기 전의 정상-상태 전류 및 셀의 회로-오픈된 후의 과도 전위로부터의 정보에 기초하여 결정될 수도 있다[단계 (225)]. 이후 보정 요인은 환경적 소스에 의하여 야기되는 변화에 대하여 측정된 정상-상태 신호를 보정하는데 사용되며[단계 (230)], 보정된 농도 추정치가 연산되고 유용한 형태로 출력될 수 있다[단계 (235)]. 당업자는 변화의 환경적 소스의 보정은 반드시 별개의 구별된 단계일 필요는 없으며 농도의 연산과 통합될 수도 있음을 이해할 것이다. 통상의 당업자는 또한 분석중 농도 이외의 그밖의 다른 샘플 변수 정보는 별개의 유용한 정보로서 보정 요인로부터 유도될 수 있음을 이해할 것이다. 이러한 변수의 예는 헤마토크리트, 온도, 및 점성도를 포함한다.
- [0133] 한 실시예에서, I_s 가 결정된 후, 회로가 오픈되고, 전극 사이의 과도 전위가 결정된다. 이것을 실현시키는 한 실시예는 전위가 적용되고 전류가 결정되는 전압측정식 작동 모드로부터, 설정 전류가 유지되고-이 경우에는 거의 0 암페어- 전위가 결정되는 전류계 작동 모드로 스위칭하는 측정 및 제어 장치를 가지는 것이다. 당해 분야의 통상의 당업자는 실질적으로 0 암페어가 되게 하기 위하여 그밖의 다른 실시예-셀의 회로-오픈 이외의 다른 실시예-가 가능함을 이해할 것이다. 한 실시예는 회로에서 흐르는 전류를 실질적으로 0 암페어에 제한하는 트랜지스터와 같은 고-임피던스 스위치를 사용하는 것이다. 셀의 회로-오픈의 예는 예시 실시예이며, 본원 발명을 제한하지 않는다.
- [0134] 정상-상태 전류가 생성되었을 때, 두 전극 사이에 농도 기울기가 존재할 것이다. P_T 에 관계되는 요인은 전극 사이에 가해진 전압이 제거될 때 전극 전위의 완화 속도를 측정함에 의하여 결정될 수 있다. 가해지는 전압이 없는 경우, 화학종의 정상-상태 분포-예를 들면, 농도 기울기와 같은-는 불안정할 것이며, 전기활성 화학종은 샘플 전체에 걸쳐 분자의 보다 안정한 농도 프로파일을 복원시키기 위하여 이동할 것이다. 각 전극에서 페로시아나화물 이온 및 페리시아나화물 이온의 상이한 상대 농도는 상이한 화학적 전위를 제공할 것이며, 이러한 화학적 전위는 이들 농도가 평형이 됨에 따라 시간에 따라 변화할 것이다. 그러므로 이러한 정보는 전압측정식 방법을 사용하여 모니터 될 수 있으며, 시간에 따라 측정된 전위 변화는 P_T 에 관계될 수 있다. P_T 측정을 결정하는 방법의 예는 다음을 포함한다:
- [0135] 1. 전위에 관하여 가해진 전압을 제거한 지점으로부터 특정 수치에 도달하기까지의 시간
- [0136] 2. 가해진 전압의 제거 후 특정 지점에서의 전위
- [0137] 3. 가해진 전압의 제거 후 다음과 같은 전위의 감쇄 속도 측정:
- [0138] o 특정한 시간 동안, 시간 대 전위 플롯의 기울기
- [0139] o 특정 시간 동안, 시간 대 전위 로그 플롯의 기울기
- [0140] o 특정 시간 동안, 시간 대 $1/V^2$ 의 플롯의 기울기, 여기서 V 는 전위임.
- [0141] 시간에 따른 전위 변화를 모니터링 하는 것으로부터 P_T 의 측정을 결정하기 위하여 그밖의 다른 정량이 사용될 수 있다.
- [0142] 킨덕턴스-셀 센서의 실시예에서, 가해진 전위차를 제거할 때 농도 프로파일의 완화는 다음의 관계에 의하여 설명될 수 있다(Atkins, 1999):

$$J = -D \frac{dc}{dx}$$

[0143]

$$J = sc$$

[0144]

[0145] 만약 전위가 적용되는 전류계 작동에서 가해진 전위가 제거되는 전압측정식 작동으로 컨덕턴스-셀 센서가 스위치 되고-이 실시예에서, 실질적으로 0의 전류가 유지되고- t=0에서 전위가 측정된다면, 이후 최초 완화 단계에서(즉, t=0+에서) 농도 기울기는 다음과 같이 주어질 수 있고, P_T가 연산될 수 있다:

$$\begin{aligned} \frac{dc}{dx} &= \frac{2c}{h} \\ sc &= -D \frac{dc}{dx} = -D \frac{2c}{h} \\ s &= -\frac{2D}{h} \\ P_T &= \frac{-h}{s} = \frac{h^2}{2D} \end{aligned}$$

[0146]

[0147] 그러므로 전류를 모니터링 하는 것과 반대로(예컨대, US 특허: US5942102, US6179979, US6284125 참조), 전극에서 화학적 전위를 모니터링 하는 것은 전극 구역에 무관한 측정을 가능하게 한다. 정상-상태 농도 기울기가 전압측정식 조건하에서 완화할 때(즉, 전기적 전류를 통하여 한 전극에서 또다른 전극으로 어떠한 전기화학적 전하 전달이 없을 때) 농도 프로파일은 변화하며, 이것의 컴퓨터-시뮬레이션된 모델은 도 5에 도시된다.

[0147]

[0148] 도 5에 도시된 시뮬레이션 결과는 도 5의 x=0에서 애노드 전극(105)가 위치되고 도 5의 x=1에서 캐소드 전극(100)이 위치되는 도 5에서 설명된 셀을 모델링한 것이다. 전극 사이의 거리는 1 단위로 표준화되었다. 페로시아화물의 농도 프로파일은 시간에 따라 변화함을 볼 수 있다. 정상-상태 농도 프로파일은 정상-상태 전류가 실현되고 회로가 오픈되기 전에 존재하는데, 300으로 주어진다. 회로는 t=0초에서 개방되고 농도 프로파일은 다음 시간에서 도시된다: t=0.2초(305), t=0.4초(310), t=0.6초(315), t=0.8초(320), 및 t=1.0초(325). 애노드[애노드 전극(105)] 및 캐소드[캐소드 전극(100)]이었던 곳에서의 화학종 사이의 화학적 전위차는 다음에 의하여 설명될 수 있다:

[0148]

$$V = \mu_{\text{애노드}} - \mu_{\text{캐소드}} = \frac{nF}{RT} \left(\ln \left(\frac{a(\text{ferrocyanide})_{\text{애노드}}}{a(\text{ferricyanide})_{\text{애노드}}} \right) - \ln \left(\frac{a(\text{ferrocyanide})_{\text{캐소드}}}{a(\text{ferricyanide})_{\text{캐소드}}} \right) \right)$$

[0149]

[0150] 여기서 μ는 페로시아화물/페리시아화물 쌍의 화학적 전위이며, a(화학종)은 화학종의 활성도이고, 아래 첨자는 셀에서의 위치를 말한다. 화학종의 활성도는 농도에 관계되지만, 순수하게 농도에 의하여만 예측되는 것들로부터 열역학적 양의 편차를 설명하는 보다 이상적인 형태이다; 그러나 전극에서의 전위차는 다음과 같이 농도를 사용하여 접근 될 수 있다:

[0150]

$$V = \frac{nF}{RT} \ln \frac{[\text{ferrocyanide}]_{\text{anode}}}{[\text{ferrocyanide}]_{\text{cathode}}}$$

[0151]

[0152] 여기서 [페로시아화물]_{전극}은 적절한 전극에서의 페로시아화물 농도이고, [페리시아화물]은 샘플 전체에 고루 과량으로 존재하는 것으로 가정되므로, 관심있는 여러 시간에서 샘플 전체에 걸쳐 실질적으로 일정하게 유지되는 것으로 추정될 수 있다. 시간의 경과에 따른 이러한 전압의 변화를 모델링 하였으며, 다양한 P_T값에 대하여 도 6에 제공한다. 이 도면에서, 전위는 다음의 P_T 값에 대하여 t=0에서 회로가 오픈된 후 전위가 완화하고 있을 때 결정된다: P_T=28.7s(420); P_T=19.2s(415); P_T=11.6s(410); P_T=5.9s(405); P_T=3.8s(400). 완화의 시간 상수에 대한 P_T의 명확한 효과가 존재한다; 그밖의 다른 관계가 장치 요인, 샘플 요인, 및/또는 셀 구조 및 측정 방법과 같은 환경적 요인에 따라 달리 존재할 수 있음은 당해 분야의 통상의 당업자에게 자명할 것이다.

[0152]

- [0153] 그러므로 전압측정식 측정은 측정된 전위 및 시간 사이의 변화로부터 P_T 를 결정하는데 사용될 수 있다; 전위 완화의 점진적 변화는 실질적으로 분석종 농도 및 전극 구역에 무관하지만, P_T 의 함수이므로, 이에 의하여 P_T 의 변화에 관하여 보정 요인을 결정하기 위하여 필요한 방법을 제공한다. P_T 의 효과를 정량화하기 위하여 이러한 전위 변화를 사용하는 다양한 방법이 존재함은 당해 분야의 통상의 당업자에게 자명할 것이다. 이러한 방법의 예는 시간 간격 동안 전위 완화의 기울기를 결정하는 것, 특정 전위 값에 도달하기 위하여 걸리는 시간을 결정하는 것, 및/또는 전위 완화 동안 감쇄 속도에 관한 시간 상수를 결정하는 것을 포함한다.
- [0154] 도 6은 P_T 의 측정치를 결정하는 한 실시예를 설명한다. 본 실시예에서, 상이한 P_T 값에 대하여, 전압측정식 작동으로 스위치 한 후 0.06V의 전위차에 도달하기까지 걸린 시간이 측정된다. 전도 셀의 전압측정식 완화시 주어진 전위차를 도달하기까지 걸린 시간이 P_T 의 측정치일 수 있으므로, 본원 발명의 실시예는 P_T 의 측정치를 결정하는 수단을 제공한다. 유효 전극 구역에 대한 값이 결정되면, 유효 전극 구역의 변화 및/또는 P_T 변화에 기여할 수 있는 샘플 요인, 장치 요인, 및 환경적 요인(셀 기하 및 분석종의 운반 효과와 같은 요인 포함)의 변화는 보다 정확한 분석종 농도를 추정하기 위하여 보정될 수 있다. 예를 들면, 유효 전극 구역을 결정하는 한가지 방법은 PCT 03/069304에 개시되어 있으며, 또한 상기에 설명된다. 이러한 방법은 전극에 작은 진폭의 사인파를 적용하고, 생성된 사인 곡선 전류를 적절하게 정립된 방정식 설정을 통해 전극 구역으로 연계시키는 것을 포함한다. 컨덕턴스-셀 전기화학적 센서와 같은 것에 의하여 샘플이 측정될 때, I_s 는 바로 측정되고 결정될 수 있고, P_T 는 본원 발명의 실시예의 방법 및 장치에 의하여 결정될 수 있으며, A 는 전술한 방법에 의하여 결정될 수 있고, 그밖의 다른 상수들은 연역적으로 연산될 수 있으며, 이에 의하여 보다 정확한 농도 추정치를 제공한다.
- [0155] 도 7A-C는 전도-셀 전기화학적 센서의 전기화학 셀의 실시예를 설명한다. 도 7A는 이러한 장치를 위한 삼-차원적 도식 도면을 보여준다; 도 7B는 측면의 도식적 도면을 보여주며; 도 7C는 복합 구조물로부터 분리된 장치를 포함하는 성분들 중 몇몇의 도식적 도면을 보여준다. 이러한 실시예는 샘플을 보유할 수 있고 실질적으로 샘플 챔버를 정의할 수 있는 부피(1340)에 의하여 분리되는 실질적으로 평행인 전극(1320 및 1325)을 가진 전도 셀을 포함한다. 이 부피(1340)는 본원에서 "샘플 챔버"로 언급된다. 각 전극(1320 및 1325)은 실질적으로 비전도성 재료(1300 및 1305)에 의하여 지지된다. 각 전극(1320 및 1325)은 실질적으로 비전도성 재료(1300 및 1305)에 의하여 지지될 수 있는 실질적으로 전도성인 경로(1335 및 1330)에 의하여 제공되는 전기적 연결을 가진다. 전극(1320 및 1325)의 두께는 리드(1330 및 1335)의 두께와 실질적으로 동일한, 리드의 두께보다 실질적으로 얇은, 또는 리드의 두께보다 실질적으로 두꺼울 수 있다. 두 전극은 실질적으로 비전도성 재료(1325 및 1310)에 의하여 분리되어 유지된다. 샘플이 배치되는 부피(1340)는 전극(1320 및 1325)에 의하여 부분적으로 정의되거나 실질적으로 비전도성 재료(1320 및 1315)에 의하여 부분적으로 정의될 수 있다.
- [0156] 대표적인 실시예에서, 마주보고 있으며 실질적으로 평행인 두 개의 샘플 챔버(1340) 면들은 도 7A-C의 도해에 설명된 바와 같이, 두 전극(1320 및 1325)에 의하여 제어된 구역에 의하여 실질적으로 정의된다. 도 7A-C의 장치는 도 2에서 설명한 전기화학 셀(50)의 한 실시예를 설명한다. 당해 분야의 통상의 당업자는 그밖의 다른 실시예도 가능함을 이해할 것이다. 예를 들면, 전극은 실질적으로 서로 평행할 필요는 없다. 또다른 실시예에서, 전극은 동일한 평면 위에 놓일 수 있으며, 도 8에서 설명된다. 이러한 실시예에서, 전극(2005 및 2020)은 실질적으로 비전도성 기질(2000) 위의 동일한 평면에 놓인다. 전자기기용 커넥터(2010 및 2015)는 전극(2005 및 2020)과 TCA 사이에 전기적 연결 수단을 제공한다. 그러므로 컨덕턴스-셀 센서용으로 사용될 수 있는 많은 상이한 기하학적 구조가 존재한다. 본 명세서에서 논의되는 예는 한 가지 실시예이며 본원 발명을 제한하는 것이 아니다.
- [0157] 도 7A-C의 장치에서, 두 전극(1320 및 1325)은 전극 A(55) 또는 전극 B(60)으로서 작동할 수 있다. 샘플(70)은 실질적으로 샘플 챔버(1340)에 위치된다. 트랜스듀서 제어 장치(5)와의 전기적 접촉은 트랜스듀서 제어 장치(5)로부터 전극(1320 및 1325)까지 실질적으로 전도성인 전기적 경로를 제공하기 위하여 트랜스듀서 제어 장치(5)에 전기적으로 연결될 수 있는 실질적으로 전도성인 경로(1335 및 1330)에 의하여 이루어진다. 도 13의 전기화학 셀을 트랜스듀서 제어 장치(5)에 전기적으로 연결하는 하나의 실시예는 실질적으로 전도성인 각각의 리드 영역(1330 및 1335)을 TCA(5)의 일부에 실질적으로 접촉시키는 수단을 제공하는 것이다. 이러한 수단의 대표적인 하나의 실시예는 전극(1320 및 1325)과 접촉하고 있는 영역으로부터 가장 멀리 떨어져 있는 실질적으로 전도성인 리드의 각 영역을 실질적으로 접촉시키는 것이다. 도 7A-C에서의 예시적 도면에서 이것은 실질적으로 비전도성인 재료(1310)를 넘어 연장하는 실질적으로 전도성인 리드(1330 및 1335)의 일부로 도시된다. 당해 분야의 통상의 당업자는 도 7A-C에 도시된 전기화학 셀(50)을 트랜스듀서 제어 장치(5)에 전기적으로 연결하는 그밖의

다른 수단이 가능함을 이해할 것이다.

- [0158] 하나의 대표적인 실시예에서, 도 7A-C의 장치는 도 3에 도시된 절차에 따라 사용될 수 있다. 한 실시예에서, 셀의 전극 중 하나(1320)는 캐소드 전극(100)이며 또다른 전극(1325)은 애노드 전극(105)이다. 또다른 실시예에서, 셀에 있는 전극 중 하나(1325)는 캐소드 전극(100)이며 또다른 전극(1320)은 애노드 전극(105)이다. 페리시안화물(125) 및 페로시안화물(120)은 실질적으로 샘플 챔버(1340)에 위치된다. 전압 소스(110)은 트랜스듀서 제어 장치(5)에 의하여 제공되고 전류(115)는 일부가 전도성 리드(1330 및 1335)로 이루어진 실질적으로 전도성인 경로를 따라 이동한다. 운반 과정(130 및 135)은 실질적으로 샘플 챔버(1340) 내부에서 일어난다.
- [0159] 본원 발명의 장치
- [0160] 본원 발명의 또다른 양태는 본원 발명의 방법을 실시하는데 사용하기 위한 장치를 제공한다. 그러므로, 본원 발명은 분석을 위하여 샘플이 그 사이에 배치되는 두 전극을 포함하는 전기화학 셀에 배치된 샘플에서 분석종의 존재를 결정하기 위한 장치를 제공하는데, 이 장치는 다음을 포함한다:
 - [0161] (a) 전기화학 셀을 수용하기 위한 공간을 가지는 하우징;
 - [0162] (b) 전기화학 셀이 상기 하우징 내부에 수용될 때, 전기화학 셀의 두 전극 사이에 전위 또는 전류를 적용하기 위한 수단(예를 들면 정전압기 또는 정전류기);
 - [0163] (c) 전위 또는 전류가 적용될 때, 상기 전기화학 셀 내부에서 일어나는, 분석종-검출 시스템에서의 분석종 또는 매개체의 산화 또는 환원을 측정하기 위한 수단(예컨대, 전극 사이의 전위차 또는 전류를 측정/관찰하기 위한 회로);
 - [0164] (d) 화학적 전위 기울기가 상기 두 전극 사이에 생성되는 동안의 시간 후 상기 전위 또는 전류를 스위치 오프하기 위한 수단(예컨대, 셀의 회로-오픈 스위치, 또는 고-임피던스 스위치);
 - [0165] (e) 상기 전위 또는 전류가 스위치 오프된 후 상기 화학적 전위 기울기의 감쇄를 모니터링하기 위한 수단(예컨대, 상기 전극 사이의 전위차를 관찰하기 위한 회로);
 - [0166] (f) 샘플 중의 분석종의 존재의 표시를 제공하기 위하여 상기 측정된 산화 또는 환원을 모니터링 감쇄와 조합하기 위하여 프로그램된 데이터 처리 수단(예컨대, 본 출원에서 설명된 단계를 수행하는 프로그래밍을 수반하는 데이터 처리장치); 및
 - [0167] (g) 샘플 중의 상기 분석종의 존재의 표시를 사용자에게 전달하기 위한 출력 수단.
- [0168] 장치는 개별적으로 제공될 수 있지만, 일반적으로 일회용 테스트 스트립의 형태로 전기화학 셀과 조합되어 사용된다. 이 장치는 테스트 스트립, 및 전위 및 전류를 적용하고, 생성된 전류 또는 전위 및 화학적 전위 기울기의 감쇄를 모니터링하고, 결과 정보를 평가 결과의 표시로 전환시키기 위한 적절한 신호 발생 및 처리 요인을 수용하기 위한 슬롯을 가진다. 테스트 스트립은 특정 선택 분석종의 검출에 적절한 테스트 스트립이 될 수 있다. 보다 바람직한 실시예에서, 스트립은 대면 전극을 가지며, 산화 및 환원된 화학종의 기울기가 전극 사이의 거리의 10% 이상, 보다 바람직하게는 80% 이상, 최고 100%로 연장하는 충분히 짧은 전극 사이의 거리를 가진다. 일반적으로, 이것은 20 내지 400 마이크로미터의 거리가 될 것이다. 디스플레이는 예를 들면 LCD 디스플레이, LED 디스플레이의 형태인 계량기의 일부, 또는 가동 코일형 계량기의 일부로서 편입될 수 있다. 또한 디스플레이는 계량기로부터 분리될 수 있으며, 유선 또는 무선 전달 연결로 계량기에 연결될 수 있다.
- [0169] 도 22는 본원 발명 장치의 실시예의 외부도를 보여준다. 하우징(3000)은 적합한 재료로 제조될 수 있지만, 가장 통상적으로는 내충격성 플라스틱으로 제조될 것이다. 하우징(3000)은 전극을 포함하는 테스트 스트립 및 테스트 스트립과 장치 사이의 전기적 접촉을 만들기 위한 커넥터를 수용하기 위한 개방부(3005)를 가진다. 디스플레이(3010)는 사용자가 읽을 수 있는 형태의 출력을 제공한다. 비록 삽입된 테스트 스트립의 검시 또한 분석종 테스트의 처리를 위한 장치를 시작하는데 사용될 수 있지만, 선택적으로, 본 장치는 시작 버튼(3015)을 포함할 수 있다.
- [0170] 유효 전극 이격(effective electrode separation)의 결정
- [0171] 분석종 농도의 결정과 무관하거나 결정과 연관되는 본원 발명의 방법은 전기화학 셀에서 두 전극 사이의 유효 전극 이격을 결정하는데 사용될 수 있다. 그러므로 또다른 양태에서, 본원 발명은 전기 화학적 셀에서 제 1 전극 및 제 2 전극 사이의 유효 분리 거리를 결정하는 방법을 제공하며, 이 방법은 다음 단계들을 포함한다:

- [0172] 상기 제 1 전극과 제 2 전극 사이에 화학적 전위 기울기를 생성하기 위하여 적용되는 전위 또는 적용되는 전류 형태의 외력을 적용하는 단계;
- [0173] 상기 외력의 적용을 중단하는 단계;
- [0174] 상기 화학적 전위 기울기의 감쇄를 시간의 함수로 관찰하는 단계; 및
- [0175] 상기 화학적 전위 기울기의 감쇄 관찰로부터 유효 전극 이격 거리를 연산하는 단계.

[0176] 유효 운반 성질의 결정

[0177] 분석종 농도의 결정과 무관하거나 결정에 연관하여, 본원 발명의 방법은 전기화학적 시스템의 유효 운반 성질을 결정하는데 사용될 수 있다. 유효 운반 성질은 화학종의 이동성, 화학종의 확산 특성, 및 이러한 특성과 유효 전극 이격의 조합을 포함한다.

실시예

- [0178] 다음의 실시예는 본원 발명의 방법 및 장치의 실시예를 설명한다.
- [0179] 실시예 1: P_T 의 변화에 대한 보정 : 전기화학적 센서 측정의 정확도를 증가시키기 위하여 P_T 를 사용하는 한 가지 예가 논의된다. 도 9는 상이한 분석종 농도에 관하여 측정된 전류 및 P_T 사이에 존재할 수 있는 하나의 실시예 관계를 보여준다. 도 9의 데이터는 도 3 및 도 7A-C의 예시 도면에 의하여 설명된 바와 같이, 전도-셀 전기화학적 센서에 의하여 자극되었다. 도 9는 1 cm^2 의 유효 표면적을 가지는 각 전극으로 구성된 센서에 관하여 상이한 P_T 값에 대한 전류(암페어) 변화를 설명한다. 2 mM의 페로시아나화물(1400) 및 1 mM의 페로시아나화물(1405)로 구성된 샘플에 대하여 두 전극 사이에 0.4 V의 전압차에 의하여 발생하는 정상-상태 전류에 관한 데이터 포인트들이 도 9에 도시된다. 측정된 전류는 분석종의 농도 및 P_T 값 모두에 따라 달라짐이 명백하다. 그러므로 P_T 값의 변화는 분석종 농도의 측정에 에러를 발생시킬 수 있는 신호 변화를 야기시킬 수 있다.
- [0180] 도 10은 이러한 문제를 상이한 P_T 값에 관한 대표적인 교정 곡선을 도시하여 더욱 설명한다. 이 도면에서, 농도는 x-축에 mM로 주어지고, 측정된 정상-상태 전류는 y-축에 암페어로 주어진다. 데이터 포인트들(1500)은 44.3s의 P_T 값에 해당한다; 데이터 포인트들(1505)은 20.6s의 P_T 값에 해당한다; 데이터 포인트들(1510)은 6.58s의 P_T 값에 해당한다. 또한, P_T 의 변화로부터 생길 수 있는 분석종 측정의 에러가 설명된다. 하나의 특정 교정 곡선이 기준 교정 곡선으로 선택된다면, 이후 이러한 암시는 특정한 P_T 값이 그 측정과 관련됨을 가정한다. 그러나 만약 공지되지 않은 샘플이 측정될 때 P_T 값이 변화한다면, 이 때 분석종 농도의 결과 추정은 잘못된 것일 수 있다.
- [0181] 도 11은 P_T 값이 변화하는 경우에 생길 수 있는 에러 유형의 한 실시예를 설명한다. 이러한 실시예에서, 교정 곡선은 도 10의 데이터 포인트들(1505)으로 구성된다; 이러한 교정 곡선은 20.6s에서와 동일한 P_T 값을 가진 시스템을 위하여 결정되었다. 이러한 교정 곡선을 설명하기 위한 식은 다음과 같다:

[0182] $I=(4.673E-6)[\text{페로시아나화물}]$

[0183]
$$[\text{페로시아나화물}]=\frac{I}{(4.673E-6)}$$

- [0184] 여기서 I는 측정된 전류이고, [페로시아나화물]은 샘플에서 페로시아나화물의 농도이다. 그러므로 전류 측정은 상기 식을 사용하여 샘플 중의 분석종-본 실시예에서는 페로시아나화물-의 농도를 추정하는데 사용될 수 있다.
- [0185] 도 11은 이전의 측정값이 교정 곡선을 결정할 때 사용되었던 P_T 값과 다른 경우, 분석종 농도 추정에서 일어날 수 있는 에러를 설명한다. 전류 측정은 상이한 P_T 값에 관하여 2 mM의 페로시아나화물 농도를 가지고 시스템으로부터 결정된다. P_T 값이 변화함에 따라, 측정되는 전류가 변화하였다. 추정 식이 특정 P_T 값을 가지는 시스템으로부터 결정되었던 교정 곡선으로부터 결정되기 때문에, 만약 측정이 상이한 P_T 값을 가지는 시스템을 가지고 측정이 이루어진다면, 결과적인 추정 식은 부정확한 추정을 하게 될 것이다. 도 11은 상이한 P_T 값에 대하여 일어날

수 있는 분석중 추정치의 에러를 설명한다. 도 11의 그래프의 y-축은 다음에 의하여 결정되는, 페로시아나화물 농도 추정에서의 백분율 에러이다:

$$\%Error = 100 \times \frac{[ferrocyanide]_{estimate}}{[ferrocyanide]_{actual}}$$

$$[ferrocyanide]_{estimate} = \frac{I_{measured}}{(4.673E-6)}$$

$$[ferrocyanide]_{actual} = 2mM$$

[0186]

[0187]

I_{측정}은 측정된 전류이고; [페로시아나화물]_{실제}는 샘플(상기와 같이, 2mM)에서의 실제 페로시아나화물 농도이며; [페로시아나화물]_{추정}은 보정 데이터(1505)를 설명하는 식에 의하여 결정된 추정 페로시아나화물 농도이다. 도 16은 보정 데이터를 결정할 때 사용되었던 값으로부터 P_T값이 변화하는 경우 일어날 수 있는 분석중 농도 추정에서의 에러의 예를 설명한다. 데이터 포인트들은 상이한 P_T값에 대한 분석중 농도 추정에서의 백분율 에러를 나타낸다. 참고를 위하여, 20.6s의 P_T값이 보정 데이터(1505)를 결정할 때 사용되었음을 주목하여야 한다. 그러므로 도 11의 데이터에서 P_T가 20.6s 일 때 실질적으로 0%의 에러가 존재한다.

[0188]

또한 P_T가 증가함에 따라, 에러 변화 속도가 감소함을 관찰하는 것이 의미가 있다. 유사하게, P_T가 감소함에 따라, 에러의 변화 속도는 증가한다. 작은 P_T값을 발생시킬 수 있는 상황의 한 예는 전도 셀 센서에서 두 전극 사이의 거리가 감소할 때이다. 예를 들면, 도 7A-C에서 전극(1320 및 1325) 사이의 거리는 실질적으로 비전도성 재료(1310 및 1315)의 두께가 감소함에 의하여 감소될 수 있다. 이 거리를 감소시킴에 의해, 샘플 챔버(1340)의 부피 또한 감소한다. 그러므로 분석중 추정에 대한 P_T의 영향은 샘플 챔버의 부피가 감소함에 따라 증가하며, 또한 적은 샘플 부피에서 P_T의 변화를 정확하게 보정할 수 있는 유용성 및 중요성을 보다 강조한다.

[0189]

P_T에 대한 변화에 의하여 야기된 에러에 관하여 분석중 추정을 보정하기 위해 P_T를 사용하는 하나의 예는 전위계 완화가 특정 전위차를 도달하는데 필요한 시간 t 및 P_T 사이의 관계를 결정하는 것을 포함한다. 이러한 예에서, 400 mV의 DC 전위차가 도 3의 실험된 시스템을 위한 전극에 적용되었다. 정상-상태 전류가 생성되었을 때, 전위차는 시스템을 개방-회로함에 의하여 제거되었으며-이에 의하여 회로에 흐르는 전류가 실질적으로 없도록 확보함- 전극 사이의 전위는 시간에 따라 모니터 되었다.

[0190]

실험은 상이한 P_T 값에 대하여 수행되었으며, 이러한 상이한 P_T 값 각각에 대하여 시간에 따른 전위차의 완화가 결정되었다. 시간에 따른 이러한 전위의 점진적 변화가 모델링 되었으며, 다양한 P_T 값에 대하여 도 5에 나타나 있다. 이 도면에서, 전위는 P_T=28.7s(420); P_T=19.2s(415); P_T=11.6s(410); P_T=5.9s(405); P_T=3.8s(400)의 값에 관하여 시간 t=0에서 회로가 오픈된 후에 전위가 완화에 따라 결정된다.

[0191]

두 전극 사이의 전위 완화 속도는 실질적으로 분석중 농도에 무관하다. 그러므로 이러한 기술의 유용성은 실질적으로 분석중 농도에 의하여 영향 받지 않으면서 P_T값을 발생시키는 시스템의 성질을 모니터링 하는데 사용될 수 있다는 것이다. 이 유용성은 실질적으로 분석중 농도에 의하여 영향을 받는 완화 전류를 모니터링 하는데 의존하는 선행-기술의 방법과 대조적으로 두드러진다(US 특허: US5942102, US6179979, US6284125).

[0192]

더욱이, 전극 사이의 전위차를 모니터링 하는 것은 실질적으로 전극 영역과는 무관한 측정이다. 이는 측정치로부터 또다른 변화 전위 소스를 제거하는 유용한 이점을 가진다. 측정된 전류값은 유효-전극 구역에 따라 다르기 때문에, 이것은 완화 전류를 모니터링 하는 것에 의존하는 방법과 대조적이다.

[0193]

P_T의 측정치를 이끌어내는 하나의 실시예는 특정 전위값이 도달될 때까지 전위계 완화의 시작으로부터 걸린 시간을 결정하는 것이다. 이는 전기화학적 시스템을 회로 오픈 할 때 전위의 완화 속도-또는 감쇄 속도에 관한 시간 상수-의 측정치를 정량화하기 위한 하나의 측정 기준을 나타낸다. 당해 분야의 통상의 당업자는 특정 시간 지점에서의 전위, 특정 시간 동안 시간 대 전위 플롯의 기울기, 특정 시간 동안 시간 대 전위의 로그값 플롯의 기울기, 및 특정 시간 동안 시간 대 1/V²의 플롯(여기서 V는 전위임)의 기울기와 같은 그밖의 다른 측정 기준이 사용될 수 있음을 이해할 것이다. 도 12는 0.06 V의 전위차를 도달하는데 걸린 시간 t와 P_T 사이의 관계를 설명하

는데, 여기서 $t=0$ 은 시스템이 오픈-회로되는 시간이다. 본 실시예에서, 도 6에서 볼 수 있는 데이터는 완화 전위가 실질적으로 0.06 V와 동일한 값에 도달하였을 때의 시간을 결정함에 의하여 분석되었다. 그러므로 각각의 P_T 값은 상이한 감쇄 전위를 결과하며, 전위가 실질적으로 0.06V와 동일한 값에 도달하였을 때의 상이한 시간에 해당한다. 그러므로 도 12는 본 실시예에서 P_T 의 측정치-본 실시예에서는 0.06V에 도달하는데 걸린 시간- 및 P_T 사이에 존재하는 관계를 설명하여, 전위계 완화 데이터의 측정가능한 양으로부터 P_T 를 결정하기 위하여 수학적 관계가 정립될 수 있게 한다. 본 실시예에서, 원하는 전위를 도달하는데 걸린시간과 P_T 사이에는 다음의 관계가 관찰된다:

[0194] $P_T = mt$

[0195] $m = 56.057$

[0196] 다른 관계가 존재할 수 있으며, 이러한 관계는 전기화학 셀의 배열을 포함하여, 측정 설비에 따라 다를 수 있다.

[0197] 이러한 전위계 완화 측정은 실질적으로 분석중 농도와 무관하기 때문에, 실질적으로 분석중 농도에 의하여 영향 받지 않는 P_T 측정치를 추정하는데 사용될 수 있다. 이후 이러한 P_T 의 측정치는 P_T 값의 변화로부터 생길 수 있는 분석중 추정에서의 에러를 조절하는데 사용될 수 있다. 본 실시예에서, 교정 곡선은 $P_T=20.6s$ 를 가진 시스템에 관하여 결정되었다. 앞에서 논의한 바와 같이, 분석중 농도를 추정하기 위한 하나의 식은 다음과 같이 분석 화학종의 이동성에 관한 표현으로 주어질 수 있다:

[0198]
$$P_T = -\frac{h}{s}$$

$$C = -\frac{K_{cell} I_s}{\beta s} = -\frac{I_s h}{\beta s A} = \frac{I_s P_T}{\beta A}$$

[0199] 당해 분야의 통상의 당업자는 시스템의 성질에 따라 그밖의 다른 형태가 가능함을 이해할 것이다. 앞에서 논의한 한 실시예에서, 분석중의 농도는 다음과 같이 확산 성질에 관하여 주어질 수도 있다:

[0200]
$$P_T = \frac{h}{D}$$

$$C = \frac{\alpha K_{cell} I_s}{D} = \frac{I_s h}{2nFDA} = \frac{I_s P_T}{2nFA} = \frac{\alpha I_s P_T}{A}$$

$$\alpha = \frac{1}{2nF}$$

[0201] 실제로, 관계된 성분 모두를 독립적으로 결정하는 것보다 실험에 의하여 비례 상수를 결정하는 것이 종종 보다 편리하기 때문에, 교정 곡선은 실험적으로 결정된다. 예를 들면, 상기 논의한 바와 같이 분석중 이동성에 관하여 설명된 시스템을 취하면, 도 10의 보정 데이터(1505)를 설명하기 위한 하나의 식은 다음과 같다:

$$I = \frac{1}{\lambda} [\text{ferrocyanide}]$$

$$[\text{ferrocyanide}] = \lambda I$$

$$\lambda = 2.14 \times 10^5 \text{ mM} / \text{A}$$

$$[\text{ferrocyanide}] = \lambda I = \frac{IP_T}{\beta A_e}$$

$$\lambda = \frac{P_T}{\beta A_e}$$

$$A = 1 \text{ cm}^2$$

$$P_T = 20.6 \text{ s}$$

$$\Rightarrow \beta = 9.63 \times 10^{-5}$$

$$\Rightarrow \lambda = \frac{P_T}{9.63 \times 10^{-5}} = (1.03 \times 10^4) P_T$$

[0202]

[0203] 비례 상수 λ 는 농도 추정에 대한 관련 변수의 효과를 편입시킨다. 이 데이터(1505)는 20.6s의 P_T 값을 가지는 시스템에서 요구되기 때문에, 상수 λ 는 상기와 같이 P_T 값을 명확하게 편입시키기 위하여 표현될 수 있다. 이후 이는 분석중 추정에 에러를 가져올 수 있는 P_T 의 변화에 관하여 유용한 보정을 할 수 있게 한다.

[0204] P_T 변화로부터 발생할 수 있는 분석중 농도 추정에서의 에러를 보정하는 하나의 예는 P_T 의 변화를 설명하기 위한 교정 곡선의 작도를 보정하는 것이다. 보다 일반적으로는, 교정 곡선의 비례 상수 λ 는 P_T 보정에 의하여 표시되는 보정 데이터와 연관되어 있는 P_T 값에 관하여 주어질 수 있다. 본 실시예에서, 이후 λ 값은 다음에 의하여 변형되어

[0205]

$$\left(\frac{P_{T\text{교정}}}{P_{T\text{측정}}} \right)$$

[0206]

$$\lambda = 2.14 \times 10^5 \left(\frac{P_{T\text{calibration}}}{P_{T\text{measured}}} \right)$$

[0207] 이 되는데, 여기서 $P_{T\text{측정}}$ 은 측정된 전류 신호 $I_{\text{측정}}$ 과 연관된 P_T 값이다. 이후 이것은 샘플을 측정할 때 P_T 의 변화에 대한 반응인 변수 λ -부분적으로 교정 곡선을 정의함-를 보정할 수 있게 한다. 그러므로 $I_{\text{측정}}$ 및 분석중 농도에 실질적으로 무관한 P_T 의 측정치를 얻음으로써, 분석중 농도를 추정하는데 사용되는 교정 곡선은 분석중 농도 추정에서의 에러를 감소시키기 위하여 조절될 수 있다. 본원 발명의 실시예는 분석중 농도 및 측정된 전류에 실질적으로 무관한 P_T 를 결정하는 방법을 제공한다. P_T 의 변화를 조절하기 위한 방법의 한 실시예는 교정 곡선을 일부분 결정하는 변화를 변형하고 P_T 의 측정을 결정하기 위하여 이러한 발명의 실시예를 사용하는 것이다. 본 방

$$\left(\frac{P_{T\text{교정}}}{P_{T\text{측정}}} \right)$$

법의 한가지 실시예는 보정 요인 λ 에 보정 요인 $\left(\frac{P_{T\text{교정}}}{P_{T\text{측정}}} \right)$ 를 곱하여, 이렇게 변형된 λ 값을 분석중 농도 추정에 사용하는 것이다. 다음 식은 본 실시예를 설명한다. 도 10의 보정 데이터(1505)로부터, 이러한 데이터를 실질적으로 모델링한 방정식이 결정된다. 이러한 방정식을 결정하는 한 실시예는 이러한 데이터(1505)를 가장 잘 설명하는 1차 방정식을 찾기 위하여 공지된 선형 회귀 테크닉을 사용하는 것이다. 이러한 방정식의 한 가지 예는 다음에 의하여 주어진다:

$$\begin{aligned}
 C_{\text{calibrated}} &= (\lambda_{\text{calibration}})(I_{S_{\text{calibrated}}}) \\
 C_{\text{estimated}} &= (\lambda_{\text{calibration}})(I_{S_{\text{measured}}}) \\
 \lambda_{\text{calibration}} &= (1.03 \times 10^{-4}) P_{T_{\text{calibration}}} \\
 P_{T_{\text{calibration}}} &= 20.6 \\
 \Rightarrow \lambda_{\text{calibration}} &= 2.14 \times 10^{-5}
 \end{aligned}$$

[0208]

[0209]

그밖의 다른 관계가 가능하며, 전기화학적 센서 시스템, 환경적 요인, 장치 요인, 및/또는 샘플 요인의 성질에 따라 다를 수 있다.

[0210]

P_T 의 변화로부터 생길 수 있는 분석종 농도 측정에서의 에러를 보정하는 또다른 예는 P_T 의 변화를 설명하기 위하여 측정된 전류를 변형하는 것이다. 교정 곡선 방정식의 유사한 분석은 측정된 전류

[0211]

$I_{S_{\text{측정}}}$ 이 다음과 같이 $\left(\frac{P_{T_{\text{보정}}}}{P_{T_{\text{측정}}}}\right)$ 요인에 의하여 변형될 수 있음을 보여준다:

$$\begin{aligned}
 C_{\text{estimated}} &= (\lambda_{\text{calibration}})(I_{S_{\text{measured}}}) \\
 I_{S_{\text{corrected}}} &= I_{S_{\text{measured}}} \left(\frac{P_{T_{\text{calibration}}}}{P_{T_{\text{measured}}}} \right) \\
 C_{\text{corrected}} &= (\lambda_{\text{calibration}})(I_{S_{\text{corrected}}}) = (\lambda_{\text{calibration}})I_{S_{\text{measured}}} \left(\frac{P_{T_{\text{calibration}}}}{P_{T_{\text{measured}}}} \right)
 \end{aligned}$$

[0212]

[0213]

P_T 변화로부터 생길 수 있는 분석종 농도 추정에서의 에러를 보정하는 또다른 방법은 P_T 의 변화를 설명하기 위하여 추정된 분석종 농도를 변형하는 것이다. 교정 곡선 방정식의 유사한 분석은 측정된 농도 $C_{\text{측정}}$ 이 다음과 같이 $\left(\frac{P_{T_{\text{보정}}}}{P_{T_{\text{측정}}}}\right)$ 요인에 의하여 변형될 수 있음을 보여준다:

$$\begin{aligned}
 C_{\text{estimated}} &= (\lambda_{\text{calibration}})(I_{S_{\text{measured}}}) \\
 C_{\text{corrected}} &= (\lambda_{\text{calibration}})I_{S_{\text{measured}}} \left(\frac{P_{T_{\text{calibration}}}}{P_{T_{\text{measured}}}} \right) = C_{\text{estimated}} \left(\frac{P_{T_{\text{calibration}}}}{P_{T_{\text{measured}}}} \right)
 \end{aligned}$$

[0214]

[0215]

P_T 의 변화를 보정하기 위한 그밖의 다른 변형이 이루어질 수 있으며, 변형의 형태는 측정 시스템에 관계되는 장치 요인, 환경적 요인, 및/또는 샘플 요인에 따라 다르다.

[0216]

도 10은 상이한 P_T 값으로부터 결과할 수 있는 보정에서의 차이를 설명한다. 데이터 포인트들(1510)은 $P_T=6.58s$ 의 시스템 이었으며; 데이터 포인트들(1505)는 $P_T=20.6s$ 의 시스템 이었고; 데이터 포인트들(1500)은 $P_T=44.3s$ 의 시스템 이었다. P_T 값이 변화함에 따라, 상이한 교정 곡선에 의하여 반영되는 센서 반응이 변화하는 것이 명확하다. 그러므로 만약 센서 시스템이 개발되고 특정한 P_T 값으로 보정되었다면, 센서가 사용되었을 때 P_T 값은 실질적으로 동일한 센서 판독을 유지하기 위하여 실질적으로 동일하여야 한다. 그러나 만약 센서가 사용되었을 때, P_T 값이 상이하었다면, 이 측정은 부정확할 수 있다. P_T 값이 센서의 사용 시간에서 서로 다를 수 있는 이유의 예는 전도 셀의 전극들 사이의 거리 변화 및 샘플에서 화학종의 유효 이동성의 변화를 생성하는 것을 포함한다.

[0217]

도 11은 P_T 의 변화로부터 생길 수 있는 에러 유형의 예를 설명한다. 본 실시예에서, 도 3의 과정으로 수행되는 도 2의 시스템은 $P_T=20.6s$ 로 실험된다. 분석종 농도 추정에서의 에러는 $P_T=20.6s$ 를 가지고 얻어진 값의 백분율로 표현된다. 그러므로 P_T 가 20.6s 미만으로 감소함에 따라, 추정되는 분석종 농도는 빠른 속도로 증가하고, 잘못된 높은 추정치를 결과한다; P_T 가 20.6s 이상으로 증가함에 따라, 추정되는 농도는 감소하고, 잘못된 낮은 추정치를 결과한다. 작은 P_T 값에서 분석종 농도의 추정은 보다 큰 P_T 값에서의 추정 보다 P_T 의 변화에 훨씬 더 민

감하다는 것을 알아두는 것이 중요하다. 그러므로 전극 사이의 간격이 작은, 작은 부피에서 P_T 의 변화를 보정하는 능력은 훨씬 더 가치 있으며, 유용하다. 또한, 높은 이동성 및/또는 높은 확산을 가지는 화학종을 포함하는 시스템에서, 이것은 또한 작은 P_T 값을 결과할 수 있으며, 또한 P_T 의 변화를 보정하는데 있어 본원 발명의 유용함 및 가치를 설명한다.

[0218] 도 13A-C는 P_T 의 변화로 인한 추정을 보정하기 위한 개요를 설명한다. 이러한 실시예에서, $P_T=20.6s$ 로 보정된 시스템과 함께 3 mM의 분석종 농도가 사용된다. 도 13A, 13B, 및 13C에서, 데이터 포인트들(1700)은 상이한 P_T 값을 가진 센서로 측정할 때 추정되는 분석종 농도가 어떻게 달라질 수 있는지를 보여준다. 예상한 바와 같이, 센서 값이 실질적으로 20.6s일 때, 추정된 농도는 실질적으로 3 mM의 보정 값에 근사한다. 도 13A는 P_T 의 변화를 설명함에 의하여 최종 추정된 분석종 농도를 보정하는 것의 효과를 설명한다. 데이터 포인트들(1705)는 센서 측정을 위한 P_T 값에 기초된 데이터 포인트들(1700)에서 추정된 농도 값을 변형하는 보정 과정이 사용된 후 추정된 분석종 농도이다. 도 13B는 P_T 의 변화를 설명하기 위하여 최종 추정된 분석종 농도를 교정 곡선을 변형함에 의해 보정하는 것의 효과를 설명한다. 데이터 포인트들(1710)은 센서 측정을 위한 P_T 값에 기초된 데이터 포인트들(1700)에서 농도값을 평가하는데 사용되는 교정 곡선을 변형시키는 보정 과정이 사용된 후에 추정된 분석종 농도이다. 도 13C는 최종 추정된 분석종 농도를 P_T 의 변화를 설명하기 위하여 측정된 전류 신호를 변형함에 의해 보정하는 것의 효과를 설명한다. 데이터 포인트들(1715)는 센서 측정을 위한 P_T 값에 기초된 데이터 포인트들(1700)에서 농도값을 추정하는데 사용되는, 측정된 전류계 신호를 변형하는 보정 과정이 사용된 후에 추정된 분석종 농도이다. 그러므로 본원 발명의 실시예는 P_T 의 변화로부터 생길 수 있는 분석종 농도를 추정하는데 있어서의 에러를 감소시키는데 유용함이 명백하다.

[0219] 도 14A-C는 본원 발명의 실시예를 플로우-차트 형태로 설명한다. 본 출원에서 논의된 바와 같이, 본원 발명의 방법을 위해 사용될 수 있는 다른 실시예가 존재한다. 도 14A-C는 도 4의 단계 (225), 단계(230), 및 단계(235)의 실시예를 설명함으로써 도 4의 단계들에 대한 보다 자세한 설명을 제공한다.

[0220] 도 14A는 도 13A의 실시예에 의하여 설명된 바와 같이, 최종 분석종 추정에 대하여 변형이 이루어지는 하나의 실시예를 설명한다. 본 실시예에서, 과도 전류가 결정된다[단계 (220)]. 이후 P_T 의 측정치가 정량화된다[단계 (1805)]. P_T 의 측정치는 P_T 의 유효값을 결정하기 위하여 보정 데이터와 비교된다[단계 (1810)]. P_T 의 유효값은 P_T 의 변화를 설명하기 위하여 분석종 추정을 변형하는데 사용된다[단계 (1815)]. 변형된 분석종 농도는 유용한 형태로 출력된다 [단계 (1820)].

[0221] 도 14B는 도 13B의 실시예에 의하여 설명된 바와 같이, 패러데이 신호 성분의 측정치에 변형이 이루어지는 하나의 실시예를 설명한다. 본 실시예에서, 과도 전류가 결정된다[단계 (220)]. 이후 P_T 의 측정치가 정량화된다[단계 (1805)]. P_T 의 측정치는 P_T 의 유효값을 결정하기 위하여 보정 데이터와 비교된다[단계 (1810)]. P_T 의 유효값은 P_T 의 변화를 설명하기 위하여 패러데이 신호 성분의 측정치를 변형하는데 사용된다[단계 (1825)]. 패러데이 신호 성분의 변형된 측정치는 분석종 농도를 추정하기 위하여 패러데이 보정 데이터와 함께 사용된다[단계 (1830)]. 분석종 농도의 추정치는 유용한 형태로 출력된다[단계 (1820)].

[0222] 도 14C는 도 13C의 실시예에 의하여 설명된 바와 같이, 보정 데이터에 변형이 이루어지는 하나의 실시예를 설명한다. 본 실시예에서, 과도 전류가 결정된다[단계 (220)]. 이후 P_T 의 측정치가 정량화된다[단계 (1805)]. P_T 의 측정치는 P_T 의 유효값을 결정하기 위하여 보정 데이터와 비교된다[단계 (1810)]. P_T 의 유효값은 P_T 의 변화를 설명하기 위하여 패러데이 보정 데이터를 변형하는데 사용된다[단계 (1835)]. 변형된 패러데이 보정 데이터는 분석종 농도를 추정하기 위하여 패러데이 신호 성분의 측정치와 함께 사용된다[단계 (1840)]. 분석종 농도의 추정치는 유용한 형태로 출력된다[단계 (1820)].

[0223] 실시예 2: 효소 바이오센서 실시예

[0224] 또다른 실시예에서, 전도-셀 전기화학적 센서는 바이오센서로서 작동된다. 이러한 경우, 일련의 화학 반응은 전도-셀 전기화학적 센서에 의하여 검출될 분석종을 생성한다. 이러한 하나의 실시예가 도 1에서 설명되는데, 여기서 효소 당 산화제는 당과 함께 반응을 촉매화시킨다. 본 실시예에서, 당(500)은 당 산화제의 산화된 형태, GODox(510)와 반응하고, 이에 의하여 효소를 환원된 형태 GODred(515)로 전환시키고 글루코노락톤(505)를 생성

한다. GODred(515)는 페리시안화물, Fe(CN)6³⁻와 반응하여 산화된 상태 GODox(510)으로 복귀할 수 있으며 페로시안화물, Fe(CN)6⁴⁻을 생성한다. 그러므로 당의 농도는 본원 발명의 실시예 방법 및 장치에 의하여 페로시안화물의 농도를 결정함에 의하여 추정될 수 있다.

[0225] 측정된 전류는 교정 곡선 방정식에 의하여 당 농도에 관계될 수 있다. 이러한 방정식의 한 예는 다음과 같다:

$$C_{\text{추정}}^{\text{당}} = (\lambda_{\text{교정}}^{\text{당}})(I_{S_{\text{측정}}})$$

[0227] 여기서 $C_{\text{추정}}^{\text{당}}$ 은 추정된 당 농도이며, $\lambda_{\text{보정}}^{\text{당}}$ 은 비례 상수이고, $I_{S_{\text{측정}}}$ 은 측정된 전류이다. P_T 의 변화를 보정하는데 사용될 수 있는 보정 요인의 한가지 예는 전도-셀 전기화학적 센서에 관하여 상기 설명된 과정을 따르고, 아날로그식 보정 방정식을 전개하여, 이에 의해 측정된 P_T 값을 다음과 같이 교정 곡선, 측정된 전류, 또는 농도 추정치를 변형시키기 위해 사용하는 것이다:

$$C_{\text{estimated}}^{\text{glucose}} = (\lambda_{\text{calibration}}^{\text{glucose}})(I_{S_{\text{measured}}})$$

$$C_{\text{corrected}}^{\text{glucose}} = (\lambda_{\text{calibration}}^{\text{glucose}})I_{S_{\text{measured}}}\left(\frac{P_{T_{\text{calibration}}}^{\text{glucose}}}{P_{T_{\text{measured}}}^{\text{glucose}}}\right) = C_{\text{estimated}}^{\text{glucose}}\left(\frac{P_{T_{\text{calibration}}}^{\text{glucose}}}{P_{T_{\text{measured}}}^{\text{glucose}}}\right)$$

[0229] 여기서 $P_{T_{\text{교정}}}^{\text{당}}$ 은 당 농도를 추정하는데 사용되는 전도-셀 바이오 센서에 관한 교정 곡선을 결정할 때 얻어진 P_T 값이며, $P_{T_{\text{측정}}}^{\text{당}}$ 은 전도-셀 바이오센서에서 당을 측정할 때 얻어진 P_T 값이고, $C_{\text{보정}}^{\text{당}}$ 은 보정된 당 농도이다.

[0230] 실시예 3: 트랜스듀서 제어 장치의 일례의 실시예들

[0231] 도 2의 트랜스듀서 제어 장치(TCS)(5)의 한가지 실시예가 논의된다. 도 15는 트랜스듀서 제어 장치(5)의 일례의 실시예의 개략도이다. 두 전극(2100, 2105)이 전도 경로(2110, 2115)에 의해 TCA(5)에 연결된다. 자극 공급 유닛(2150)이 전도 경로(2110, 2130) 간에 전위 차를 공급할 수 있다. 자극 공급 유닛(2150)은 시간에 따라 전위차를 변화시킬 수 있다. 전류 정량화 유닛(2120)은 아날로그 리드(2110)를 따라 흐르는 전류를 모니터링한다. 당 분야의 통상의 지식을 가진 자라면, 리드(2110)에 흐르는 전류가 리드(2115, 2130)에 흐르는 전류와 같다는 것을 인지할 수 있을 것이다. 전류 정량화 유닛(2120)은 리드(2110) 대신에 리드(2115, 2130)에 연결될 수 있다. 본 실시예는 발명을 제한하지 않는다. 스위치 유닛(2135)은 리드(2130)을 리드(2115)에 연결시킬 수도 있고 차단시킬 수도 있다. 이 스위치 유닛을 이용하여, TCA(5)는 전류를 0 암페어로 만들 수 있다. 당 분야의 통상의 지식을 가진 자라면 다른 방법으로도, 고임피던스 회로 소자로 스위칭하는 것처럼, 전류를 0 암페어로 만드는 것이 가능하다는 것을 인지할 것이다. 스위치 유닛(2135)의 예로는 MOSFET 스위치(Analog Devices 사의 AD417 칩)같은 고상 스위치, 전기-기계적 스위치, 기계적 스위치가 있다.

[0232] 스위치 유닛(2135)은 리드(2110)의 쇼트 회로나 오픈 회로를 구현하는 것처럼 연결될 수 있다. 전류 흐름이 방해되지 않는 한 작동 모드와, 전류 흐름이 방해되는 또한가지 작동 모드 간의 변화를 위한 여러가지 배치 및 부가적 옵션이 존재한다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 전위 정량화 유닛(2125)은 리드(2115)와 리드(2110) 간의 전위차를 모니터링한다. 이 전위차는 전극(2105, 2100)들 간의 전위차에 연계된다. 선호되는 실시예에서, 리드(2115)의 전위는 전극(2105)의 전위와 같고, 리드(2110)의 전위는 전극(2100)의 전위와 같다.

[0233] TCA(5)가 전류계 모드에서 작동할 때, 스위치(2135)는 폐회로 작동 모드에 있다. 자극 공급 유닛(2150)에 의해 전위차가 제공되고, 전류 정량화 유닛(2120)에 의해 결과적 전류가 모니터링된다. 전위 정량화 유닛(2125)에 의해 전위가 모니터링된다. 시스템이 전위계 작동 모드로 스위칭되면, 스위치(2135)는 오픈 회로, 또는 고임피던스 작동 모드로 변화하고, 전류 정량화 유닛(2120)은 전류 흐름을 모니터링한다. 이때, 전류 흐름은 0 암페어일 것으로 기대된다. 전위 정량화 유닛은 전위차를 모니터링한다. 이 전위차는 시간에 따라 완화되는 경향을 따를 것으로 예상된다.

[0234] TCA(5)에 대한 보다 구체적 실시예가 도 16에 제시되어 있다. 회로 소자(2220)는 접지와 같은 기준 전위에 대한 전도 경로를 나타낸다. 모든 굵은 실선들은 전도 경로("리드")를 나타낸다. 리드(2215)와 접지 리드(2220) 간에 자극 전위가 공급된다. 스위칭 유닛(2230)이 폐회로 모드에 있을 때, 리드(2225)와 리드(2250)은 동일 전위에

있고, 증폭기(2200)는 리드(2215)에서처럼 리드(2250)에서 동일 전위를 유지관리한다. 이러한 증폭기(2200)의 한가지 예로는 op-amp가 있다. 리드(2250)는 전극(2240)에 연결된다. 제 2 증폭기(2205)는 접지 리드(2220)에 대한 한가지 연결과, 리드(2265)를 통한 전극(2245)에 대한 또다른 연결을 유지관리한다. 피드백 저항(2255)은 리드(2265)를 리드(2260)에 연결한다. 리드(2260)와 접지 리드(2220) 간에 존재하는 전위차는 전기화학 셀을 통해 흐르는 전류에 연계된다. 또 한가지 증폭기는 리드(2250)와 리드(2265) 간의 전위차를 모니터링하며, 이에 따라, 전극(2240)과 전극(2245) 간에 존재하는 동일한 전위를 모니터링한다. 이러한 증폭기(2210)의 한가지 예가 차동 증폭기이다. 또다른 예는 계측 증폭기(instrumentation amplifier)이다. 리드(2270)와 접지 리드(2220) 간의 전위차는 리드(2250)와 리드(2265) 간의 전위차에 연계된다. 스위칭 유닛(2230)이 오픈 회로 작동에 있을 때, 증폭기(2200)는 리드(2250)와 전극(2240)을 따라 0 전류가 흐름을 보장한다. 따라서, 리드(2260)의 전위는 접지 리드(2220)의 전위와 동일하다. 전극(2240, 2245) 간의 전위는 증폭기(2210)에 의해 모니터링되며, 리드(2270)와 접지 리드(2220) 간의 전위차에 의해 나타난다.

[0235] 실시예 4 P_T의 정량화를 위한 또다른 계측

[0236] 상술한 바와 같이, P_T의 측정치를 추출하기 위한 일례의 실시예는 도 17에 제시되는 바와 같이, 특정 시간 주기 중 시간 대 1/V²의 기울기를 결정함으로써 전위계 신호의 완화 속도의 측정치를 결정하는 것이다. 도 17은 여러 다른 P_T 값에 대해 시간의 함수로 전위계 완화 신호를 개략적으로 도시한다. 본 예에서, 전위계 완화는 시간 t=0(가령, 전기화학 셀의 회로 오픈)에서 시작되었다. y축은 시간 t1~t2의 시간 주기 중 1/V²의 함수를 나타낸다. 이때 V는 측정된 전위이다. 데이터 트레이스(2400, 2405, 2410, 2415)는 여러 다른 P_T 값을 이용한 측정치들로부터의 완화 신호들을 나타낸다. 본 예에서, 데이터(2400)에 관련된 P_T의 값은 데이터(2405)에 관련된 P_T의 값보다 작으며, 데이터(2405)에 관련된 P_T의 값은 데이터(2410)에 관련된 P_T의 값보다 작다. 본 예에서, 1/V²과 시간 간에 선형 관계가 존재한다는 것을 명백하게 알 수 있다. 따라서, 시간 t1과 t2 사이와 같은 시간 주기에서 이 데이터의 기울기를 결정함으로써 완화 속도의 측정치를 얻을 수 있다. 선형 대수에서 잘 정립된 수단을 이용하여 기울기를 연산할 수 있다. 가령 최소 제곱법을 이용할 수 있다.

[0237] 도 18은 측정된 데이터로부터 P_T의 측정치를 정량화하는 한가지 예의 개략도이다. P_T를 P_T의 측정치에 연계시키는 교정 곡선이 구성될 수 있다. 도 18에서 제시되는 예는 (y축의 f(기울기)로 표시되는) 시간 대 1/V²의 기울기의 일부 함수가 P_T의 측정치로 사용될 수 있다는 것을 보여준다. 이러한 함수의 한가지 예는 다음과 같다.

[0238]
$$f(\text{기울기}) = \frac{1}{\sqrt{\text{기울기}}}$$

[0239] 이때, 기울기는 한 시간 주기 중 시간 대 1/V²의 기울기에 해당한다. 도 18에서, 포인트(2500)는 도 17의 데이터 트레이스(2400)에 해당한다. 포인트(2505)는 도 17의 데이터 트레이스(2405)에 해당한다. 포인트(2510)는 도 17의 데이터 트레이스(2410)에 해당한다. 포인트(2515)는 도 17의 데이터 트레이스(2415)에 해당한다. 따라서, 측정된 전위계 데이터로부터 P_T의 측정치를 연산할 수 있다. P_T의 측정치가 결정되면, 이 값은 상술한 바와 같이 사용되어 분석중 농도의 훨씬 정확한 추정치를 얻도록 여러가지 양들을 조정할 수 있다.

[0240] 실시예 5: 과도 시스템을 이용한 교정 실행

[0241] 본 발명은 과도 상태로 불리는 상황, 즉, 정상 상태에 도달하지 못한 상황에 사용될 수 있다. 과도 상태의 시스템의 예로는 시간에 따라 변화는 특성을 가진 응답 신호, 시간에 따라 변화는 샘플의 농도 프로파일, 평형에 도달하지 못한 화학 반응 등이 있다.

[0242] 정상 상태 시스템과 과도 시스템 간의 한가지 차이는 정상 상태 시스템에 의해 발생된 신호들이 전극들 간 이격 거리에 관련된 거리 항목에 대한 중요한 정보, 또는, 샘플의 이동 성질에 관한 이동 항목(가령, 유효 확산 계수나 이동성 항목)에 관한 정보를 지닐 것으로 기대된다는 점이다. 예를 들어, P_T는 유효 전극 이격 항목 h나, 확산 항목 D, 표류 속도 s, 이동성 항목 U같은 샘플의 이동 성질에 관한 다른 항목 등에 의해 표현될 수 있다. 과도 시스템에 의해 발생된 신호들은 전극들 간 이격 거리에 관계된 거리 항목에 관한 주요 정보를 지닐 것으로 기대되지 않는다. 다만, 샘플의 이동 성질에 관한 정보를 지닐 것으로 기대된다. 그러나, 과도 시스템에서도,

유효 거리 항목에 관련된 주요 정보가 존재할 수 있다. 비록 이 거리 항목이 두 전극들 간 기하학적 이격 거리에 직접 관련되지 않을 지라도 그러할 수 있다.

[0243] 정상 상태 시스템에서는, 샘플을 통해 한 전극으로부터 다른 전극으로 화학적 정보의 전달이 발생한다. 이는 한 전극 근처의 화학종들의 농도차가 다른 한 전극에서 발생하는 프로세스들에 의해 방해되기 때문이다. 이에 관한 한가지 예는 한 전극의 반응 산물이 다른 한 전극에 도달할 때에 해당한다. 과도적 시스템에서는, 한 전극으로부터 다른 한 전극으로 샘플을 통해 화학적 정보가 전달되지 않는다. 예를 들어, 한 전극으로부터의 반응 산물이 다른 한 전극에 도달하지 않아, 전극들 간 거리의 함수로 신호 정보가 나타나지 않는다. 그러나, 샘플의 분석종의 전달에 관한 정보는 존재할 것으로 기대된다. 가령, 확산, 이동성, 또는 유효 경로 길이 등과 같은 전송 측면을 예로 들 수 있다. 이러한 경로 길이 분야의 한가지 예는 적혈구나 그외 다른 바디(body)같은 물질들을 포함하는 샘플에서 분석종의 전달에 관련되는 유효 거리가 있다. 샘플의 바디들은 샘플의 분석종 이동에 영향을 미칠 수 있고, 따라서, 과도적 시스템에서 이러한 이동 관련 변화들을 교정하는 능력이 센서 시스템의 정확도 및 정밀도 향상에 바람직하다.

[0244] 도 19는 과도적 시스템에 대한 전류계 신호의 도식적 형태를 제시한다. 본 예에서, 세개의 전류 트레이스들이 도시되는 데, 이들은 서로 다른 당 농도에 대응한다. 트레이스 2900은 최저 농도, 트레이스 2905는 중간 농도, 트레이스 2910은 최고 농도에 해당한다. 이 신호들은 도시되는 바와 같이 6개의 시간 영역으로 나누어진다. 본 예에서, t=0에서 샘플이 샘플 챔버에 공급되었으며, 이때, 전위는 확산 제한 전류의 발생에 충분한 수준까지 계단형으로 상승하였다. t=0에서 t=1까지 전류 증가는 용량성 복층 충전에 주로 기인할 수 있다. t=1에서 t=2까지의 전류 감소는 상기 복층의 안정화에 주로 기인할 수 있다. t2와 t3 간의 전류 증가는 주로 샘플의 분석종과의 화학적 반응 진행으로 인해 감소 매개물(본 예에서 페로시아나이드)의 증가에 주로 기인할 수 있다. 본 예에서 화학적 반응은 당과의 효소 반응이다. 전류는 시간 t3에서 극부 최대점에 이르고, 이때, 효소 반응의 진행이 전극에 대한 전기활성 종(본 예에서 매개물)의 이동을 통제하는 확산 처리와 균형을 이룬다. 결과적으로 t3 이후 전류가 감소한다. 일부 경우에 전류 하강은 계속하여 이어져, 측정 과정 중 준-무한 확산 프로파일이 존재한다.

[0245] 전류 신호가 계속하여 감소하기 때문에, 본 시스템이 과도적 상태에 있다고 말할 수 있다. 과도 신호가 분석되고 정량화되어 분석종 농도의 값을 결정할 수 있고, 본 발명의 이용에 정상 상태 전류는 필요하지 않다. 과도 전류로 실행될 수 있는 분석 종류의 한가지 예는 Cottrell 방정식과 관련되어 있다. 물론, Cottrell 방정식은 특정 조건 세트에 국한될 뿐이며, 측정 조건에 따라 다른 방정식을 적용할 수도 있다. 사용될 수 있는 일례의 한가지 방정식은 글루코스 농도의 함수로 일부 시간동안 I/I^2 의 기울기의 제공근을 연산하는 것이다. 도 19에 제시된 예에서, 시간 t4~t5 처럼 효소 반응에 전류가 독립적인 시간 구간(가령, t3에서의 전류 피크 이후)이 이러한 정량화에 사용될 수 있다. 본 예에서, Cottrell 방정식을 기반으로 한 방정식이 과도적 시스템의 전류를 설명하는 데 사용될 수 있다.

$$I = nFAC \sqrt{\frac{D}{\pi(t-t_0)}}$$

$$\frac{1}{I^2} = \left(\frac{\pi}{(nFA)^2} \right) \frac{1}{DC^2} (t-t_0)$$

$$\frac{1}{I^2} = \alpha + \beta$$

$$\alpha = \frac{\pi}{(nFA)^2 DC^2}$$

$$\beta = \left(\frac{\pi}{(nFA)^2} \right) \frac{1}{DC^2} t_0$$

[0246] 이때, t0는 기준 시간이고, 그외 다른 심벌들은 통상적 의미를 가진다. α로 표시되는 기울기와 D는 농도 C의 측정치를 결정하는 데 사용될 수 있다. D에 대해 공지된 값을 가지는 시스템의 경우에, 기울기 α를 결정함으로써 농도를 정량화시킬 수 있다. 가령, 다음과 같은 추정 방정식에 의해 농도를 정량화시킬 수 있다.

$$C = \sqrt{\frac{\pi}{(nFA)^2 D \alpha}}$$

[0248]

- [0249] 샘플, 장치, 또는 환경적 요인들이 변하고 D의 값이 변화할 때 문제점이 발생할 수 있다. 이러한 경우에, 농도의 추정치 C는 알려지지 않은 방식으로 변할 것이며, 이에 따라 정확도, 정밀도가 감소할 것이다.
- [0250] 이러한 과도 시스템에서, 장치는 시스템의 이동 또는 경로 길이 관련 성질의 변화의 측정치를 결정하기 위해 전위계 완화(potentiometric relaxation)를 모니터링하는 전위계 모드로 스위칭될 수 있다. 전위계 완화는 D의 유효 측정치를 결정하는 데 사용될 수 있는 이는 농도 추정에 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명의 방법 및 장치는 정상-상태나 준-정상 상태 시스템을 필요로 하지 않으며, 대신에, 본 발명의 방법 및 장치는 과도적 시스템과 함께 사용될 수 있다.
- [0251] 시스템의 과도적 성질이나 정상-상태 성질에 영향을 미칠 수 있는 한가지 요인은 전기화학 셀의 형태이다. 이러한 기하적 요인의 안가지 예는 전극간 유효 거리이다. 유효 거리가 짧을수록, 시스템이 정상 상태에 도달하는 데 걸리는 시간이 짧다. 본 예에서, 정상 상태는 전류계 신호가 준 정상-상태에 도달하는 때로 규정될 수 있다. 전극간 유효 거리가 클수록, 정상 상태에 도달하는 시간이 길다. 따라서, 시스템 작동이 전류계로부터 전위계로 스위칭할 때 시스템이 정상 상태 모드에 있는 지 과도 모드에 있는 지는 전극들 간의 유효 거리와, 작동 모드가 변화하는 시간에 따라 좌우될 수 있다. 예를 들어, 주어진 시간 내에 정상 상태에 도달하지 못할 만큼 유효 거리가 클 때, 작동 모드는 과도 상태에 있을 때 전위계 모드로 스위칭될 수 있다. 과도 시스템에서 발명의 방법 및 장치를 이용할 때 한가지 유용한 장점은 짧은 시간에 측정을 행할 수 있다는 것이다. 실시예 4의 정상 상태 측정에서처럼, 과도적 측정의 경우에, $1/V^2$ 과 시간 간에 선형 관계가 나타난다. 따라서, 완화 속도의 측정은 시간 t_1 과 시간 t_2 사이와 같은 시간 주기 내에 이 데이터의 기울기를 결정함으로써 취득할 수 있다. 기울기는 선형 대수 방식으로 잘 정립된 수단에 의해 연산될 수 있다. 가령, 최소 제곱법 등이 이러한 예에 해당한다. 여러 다른 전극 구조에 대해 그와 다른 관계들이 존재할 수 있다.
- [0252] 도 20A-C는 전도-셀 바이어스 바이오센서 시스템에 의해 발생할 수 있는 여러가지 예의 전류계 신호를 도식적으로 전개한다. 도 20A는 일례의 시나리오로서, 응답 신호의 일부분 이상이 Cottrell 방정식에 관련된 완화에 의해 표현될 수 있는 과도적 형태를 따를 수 있도록 전극들간 유효 이격 거리가 충분히 큰 경우에 해당한다. 이 도면은 도 19에 도시되는 것과 유사하다. 단, 이 신호는 준-무한 완화로부터 도출되는 것에 차이가 있다. 이러한 준-무한 완화는 Cottrell-식 완화(t_4 - t_5)에 관련될 수 있고, 과도 영역(t_5 - t_6)을 거쳐, 궁극적으로 정상-상태 상태(t_6 이후)에 도달한다. 따라서, 이러한 영역들 중에 신호 응답을 표현하는 데 다양한 방정식이나 표현들이 사용될 수 있다. 도 20B는 일례의 시나리오로서, 준-무한(가령, Cottrell-식) 완화를 경험하지 않으면서 정상 상태 전류 값(t_4 이후)에 이만큼 전극간 유효 이격 거리가 작고, 그리고 확산 의존 완화(t_3 - t_4)를 행할만큼 전극간 유효 이격 거리가 큰 경우에 해당한다. 도 20C는 일례의 시나리오로서, 확산 완화를 경험하지 않으면서 정상 상태 전류에 도달하도록 전극간 유효 이격 거리가 충분히 작은 경우에 해당한다. 이 도면은 효소-기반 바이오센서에 의해 발생할 수 있는 신호들의 일례에 해당할 뿐이며, 발명을 제한하지 않는다. 다른 신호 응답도 물론 가능하며, 신호의 형태는 여러 요인에 의해 변화될 수 있다. 가령, 장치 요인, 샘플 요인, 환경적 요인 등에 의해 변화될 수 있다.
- [0253] 시스템의 과도적 성질이나 정상 상태 성질에 영향을 미칠 수 있는 또다른 기하적 요인은 전극의 방향이다. 전도 셀의 전통적인 방향은 (통상적으로 같은 면적인) 서로를 마주하는 두 평행 전극들로 구성되는 셀에 대해 이루어지며, 이는 도 7A-C를 참고할 수 있다. 이러한 구조에 대한 원칙적 이유는 셀 상수 K_{cell} 을 결정하기 위한 편리한 전극 방향이라는 점이다. 그러나, 발명의 방법 및 장치를 이용하면 다른 기하 구조도 전도 셀 작동에 사용될 수 있다. 그 예로는 동평면 전극들로 구성되는 셀이나 동심 전극으로 구성되는 셀들이 있다. 도 21A-D를 참고할 수 있다.
- [0254] 도 21A-D는 동평면 전극들의 여러 예를 도식적으로 전개한다. 이 도면예에서, 이 배열들은 한개의 비-전도성 기판(2000), 두개 이상의 전극(2005, 2020), 그리고 두개 이상의 전도 리드(2010, 2015)을 포함한다. 전도 리드(2010, 2015)는 전극(2005, 2020)들과 별개의 물질일 필요가 없다. 이 도면들은 일례에 불과하다.
- [0255] 시스템의 과도적 성질이나 정상 상태 성질에 영향을 미칠 수 있는 다른 용인으로는, 확산, 이동성, 경로 길이, 그리고 헤마토크리트같은 샘플 성질들이 있다. 샘플 자체의 성질들이 반응종들의 이동 속도를 변경시킬 수 있다. 따라서, 정상-상태 시스템을 구현하는 데 필요한 시간을 변경시킬 수 있다.
- [0256] 본 발명은 시스템이 정상 상태에 있는 것을 필요로 하지 않는, 그러면서도 과도 시스템으로 구현되는 P_T 의 측정치를 결정하는 방법 및 장치를 제공한다. 이는 측정 시간을 감소시키는 효과를 가진다. 왜냐하면, 사용자가 정상 상태에 도달할 때까지 기다릴 필요가 없기 때문이다. 또 다른 장점은 여러 다른 셀 구조를 사용할 수 있다는 점

이다. 가령, 전극들이 평행하게 마주보거나, 동평면 스타일이거나, 동심 배열 등이 그 예에 해당한다. 왜냐하면, 이러한 구조들이 정상 상태를 쉽고 신속하게 구현하지 못하기 때문이다. 더우기, 발명이 과도적 시스템과 함께 사용될 수 있기 때문에, 정상 상태 작동을 구현할 만큼 전극이 서로 가까이 위치하여야 할 필요가 없다. 이렇게 큰 축적으로 제작되는 전기화학 셀들은 제작이 용이하고 따라서 제작 비용이 저렴하다.

산업상 이용 가능성

[0257] 샘플 중의 선택 분석종의 존재는 전도 셀-타입 장치를 사용하는 전기화학적 시스템에서 평가된다. 분석종-검출 산화환원 시스템에서 분석종 또는 매개체의 산화 또는 환원을 일으키기에 충분한 저위 또는 전류가 두 개의 셀 전극 사이에서 발생되고, 이에 의하여 두 전극 사이의 분석종 또는 매개체의 화학적 전위 기울기를 형성한다. 기울기가 생성된 후, 적용된 전위 또는 전류를 중단시키고, 화학적 전위 기울기의 완화(relaxation)로부터 분석종-독립 신호(analyte-independent signal)를 얻는다. 분석종-독립 신호는 전위 또는 전류를 적용하는 동안 얻어진 분석종-의존 신호를 보정하는데 사용된다. 이러한 보정은 개선된 분석종 농도의 측정을 가능하게 하는데, 이러한 보정은 별도의 보정값을 요구하지 않고 분석종 및/또는 매개체의 운반(이동성), 유효-전극 구역, 및 전극 간격(및 결과적으로, 샘플 부피)과 같은 장치-특이적 및 테스트 특이적 인자들을 보정하기 때문이다. 분석은 예를 들면, 당의 시험을 위한 소형 측정기(hand held meter)에서 일회용 테스트 스트립을 사용하여 수행될 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0016] **도면의 간단한 설명**
- [0017] 도 1은 당 분석을 위한 대표적인 분석종-검출 시스템의 반응을 보여준다.
- [0018] 도 2는 본원 발명의 실시예를 보여준다.
- [0019] 도 3은 컨덕턴스 셀(conductance cell)의 일반적인 작동을 설명한다.
- [0020] 도 4는 본원 발명에 따라 자동-보정을 수행하는 하나의 방법을 설명한다.
- [0021] 도 5는 셀의 회로-오픈 후 상이한 시간에서 페리시안화물 농도 및 전기화학 셀을 가로지르는 표준화 거리 간의 관계의 컴퓨터 시뮬레이션 결과를 보여준다.
- [0022] 도 6은 다양한 P_T 값에 대한 전위의 감쇄(decay)를 시간의 함수로서 보여준다.
- [0023] 도 7A-C는 전도-셀 전기화학적 센서의 전기화학 셀의 실시예를 설명한다.
- [0024] 도 8은 나란한 전극을 가진 셀을 보여준다..
- [0025] 도 9는 상이한 분석종 농도에 관하여, 측정된 전류 및 P_T 사이에 존재할 수 있는 하나의 예시 관계를 보여준다.
- [0026] 도 10는 상이한 P_T 값에 관한 대표적인 교정 곡선을 보여준다.
- [0027] 도 11은 P_T 값이 변화하는 경우에 생길 수 있는 예러 유형의 하나의 예를 설명한다.
- [0028] 도 12는 0.06 V의 전위차를 도달하는데 걸린 시간(t)과 P_T 사이의 관계를 설명한다.
- [0029] 도 13A-C는 P_T 의 변화로 인한 추정치를 보정하기 위한 시나리오를 설명한다.
- [0030] 도 14A-C는 본원 발명의 실시예를 플로우-차트 형태로 설명한다.
- [0031] 도 15는 변환기 제어 장치의 한 예시에 대한 도식을 설명한다.
- [0032] 도 16은 변환기 제어 장치의 실시예를 보여준다.
- [0033] 도 17은 상이한 P_T 값에 대한 전위계 완화 신호를 시간의 함수로서 도식적으로 나타낸다.
- [0034] 도 18은 측정된 데이터로부터 P_T 의 추정치를 정량화하는 하나의 실시예를 도식적 형태로 설명한다.
- [0035] 도 19는 과도 시스템에 대한 전류계 신호를 도식적 형태로 설명한다.
- [0036] 도 20A-C는 전도-셀 기초 바이오센서 시스템에 의하여 생성될 수 있는 몇가지 예의 전류계 신호들을 도식적 형

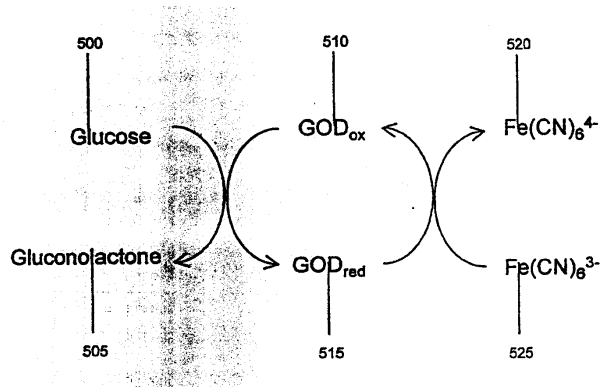
태로 설명한다.

[0037] 도 21A-D는 실질적인 공평면(coplanar) 전극의 몇가지 예시적 배열들을 도식적 형태로 설명한다.

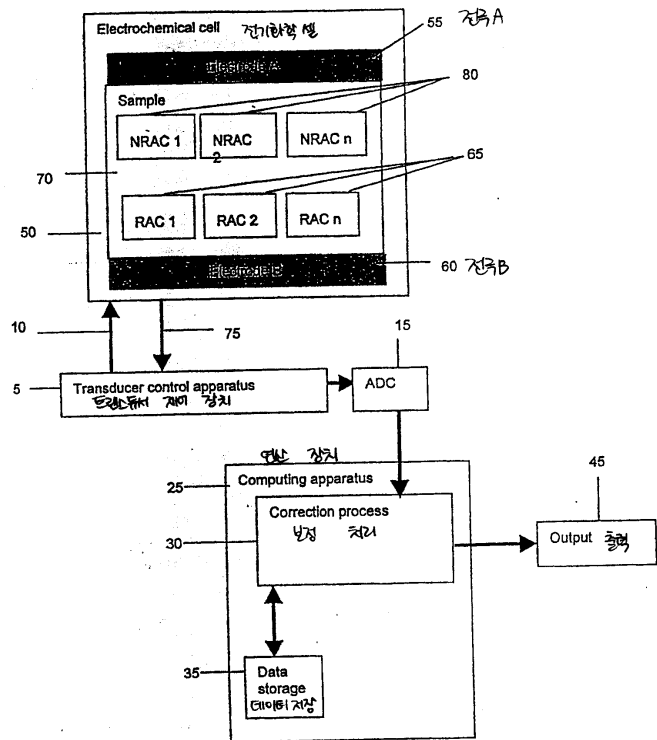
[0038] 도 22는 본원 발명에 따른 장치의 실시예에 대한 외부도를 보여준다.

도면

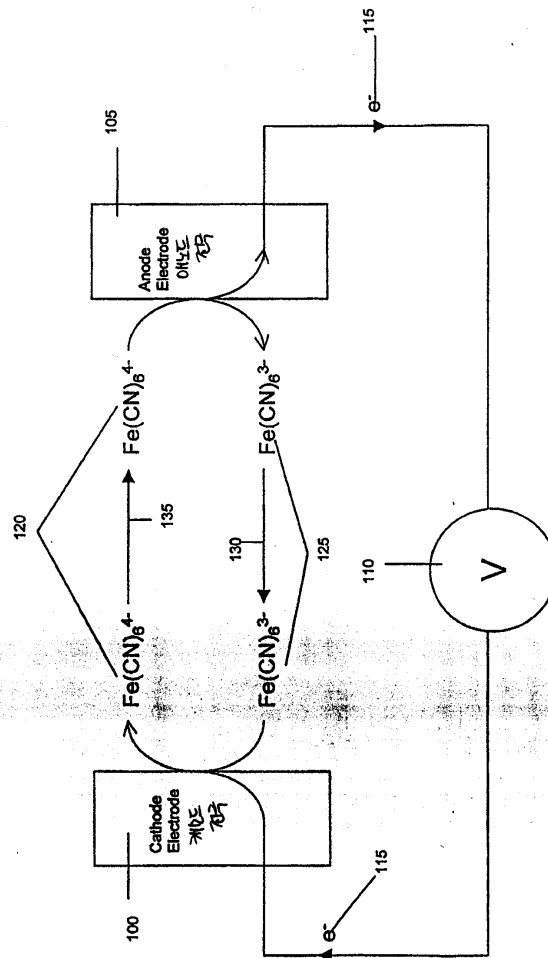
도면1



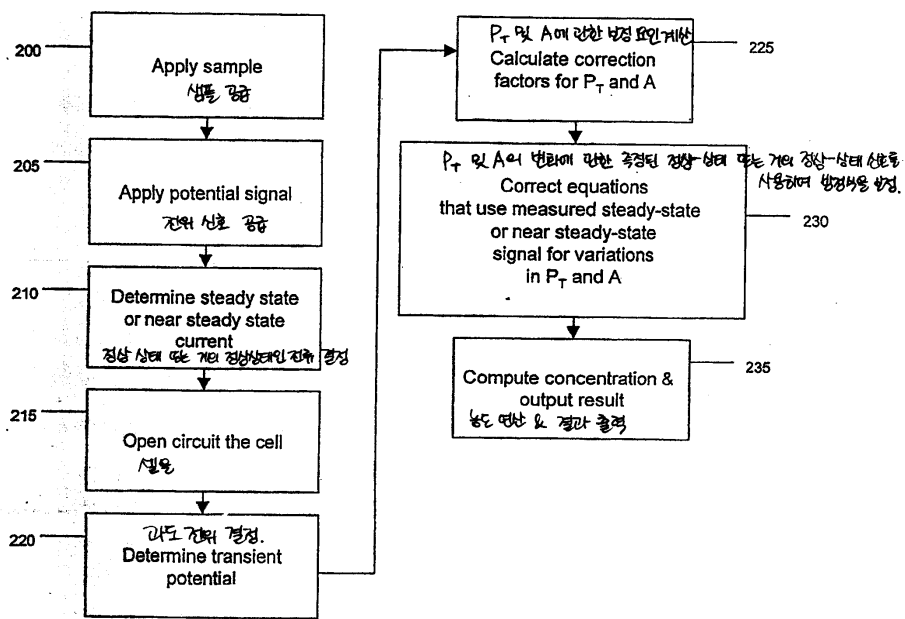
도면2



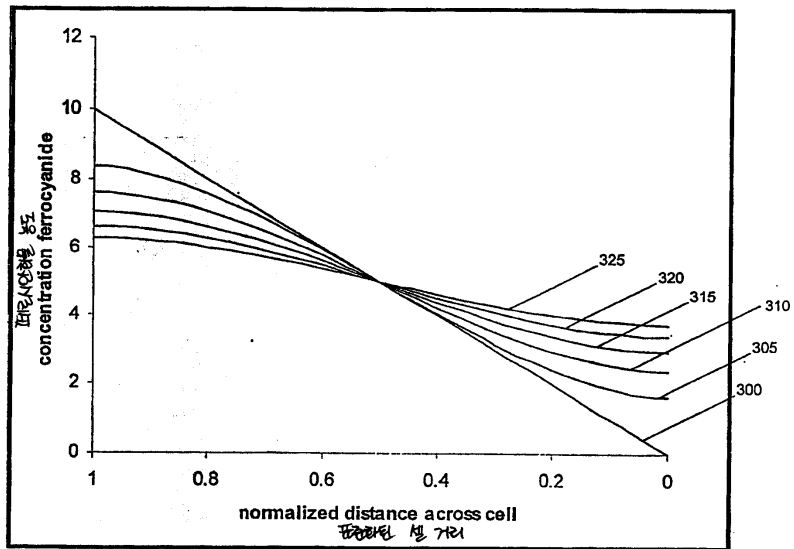
도면3



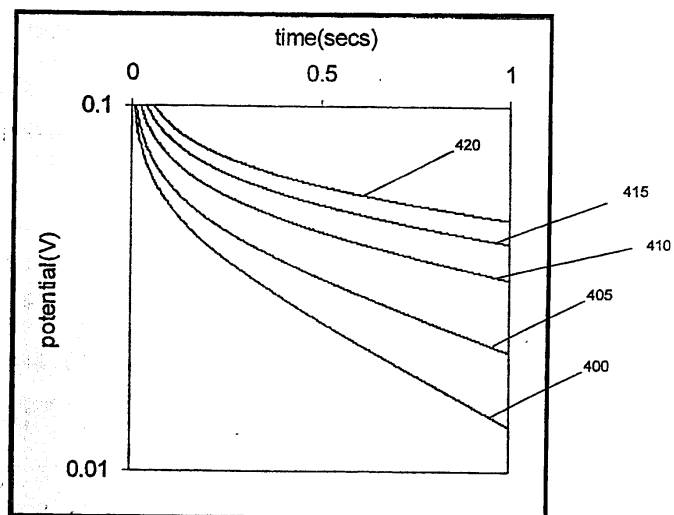
도면4



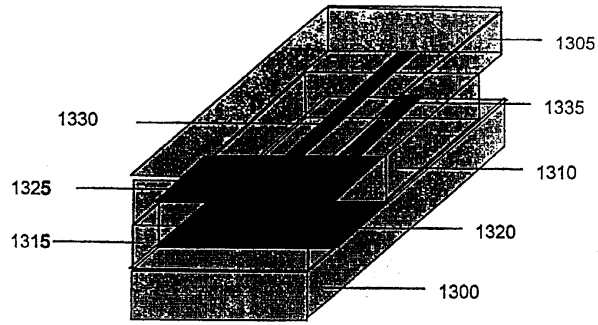
도면5



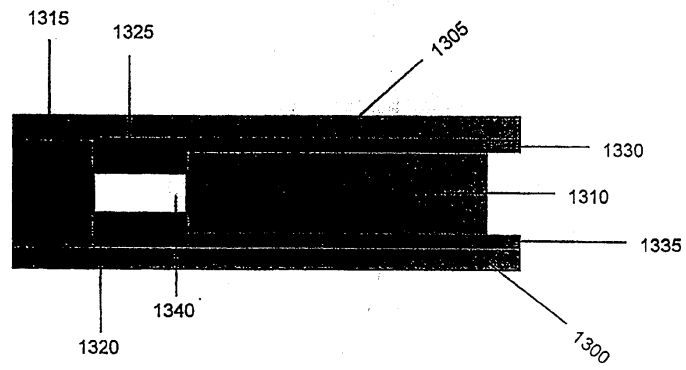
도면6



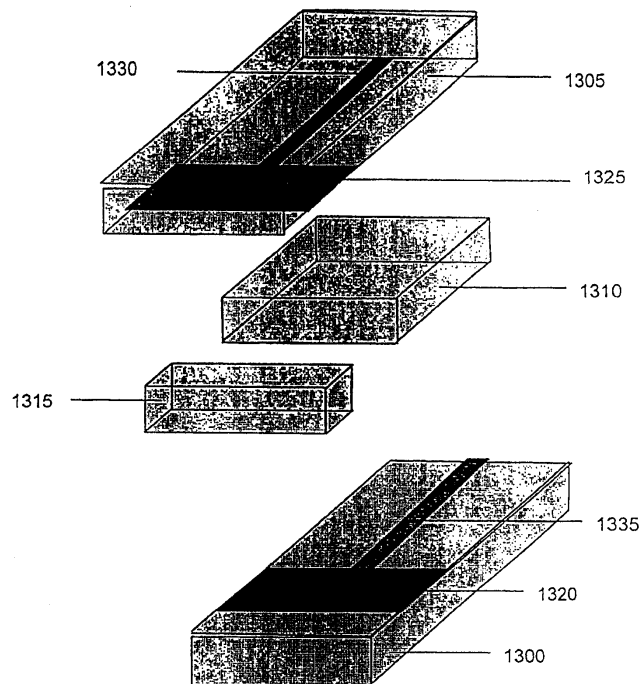
도면7a



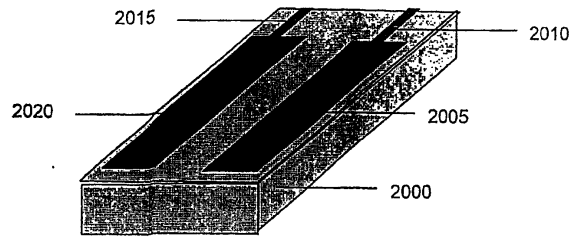
도면7b



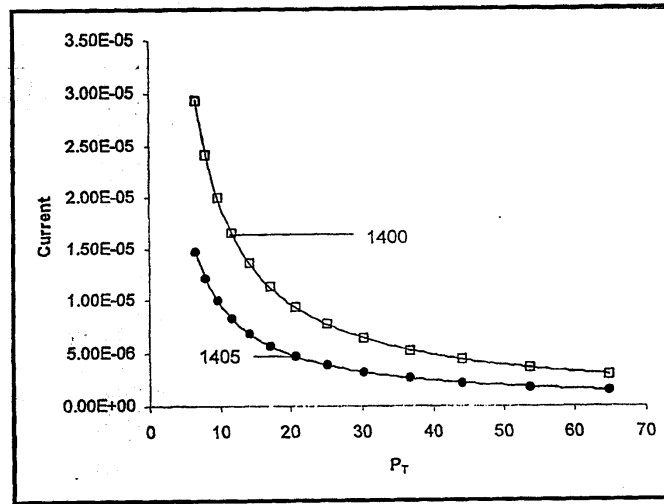
도면7c



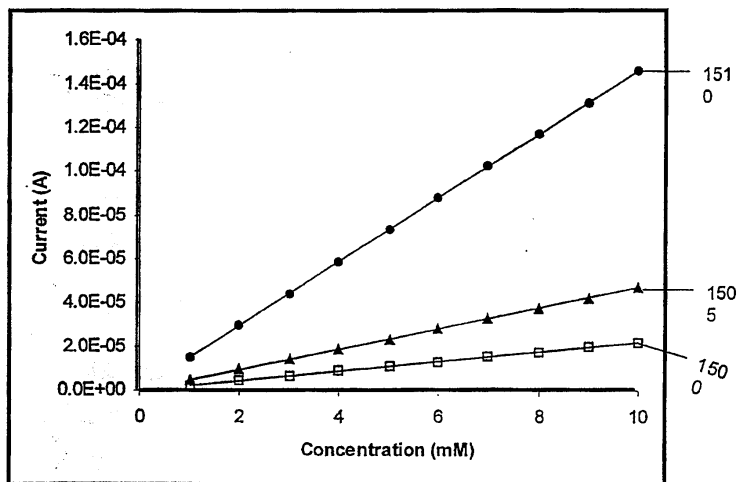
도면8



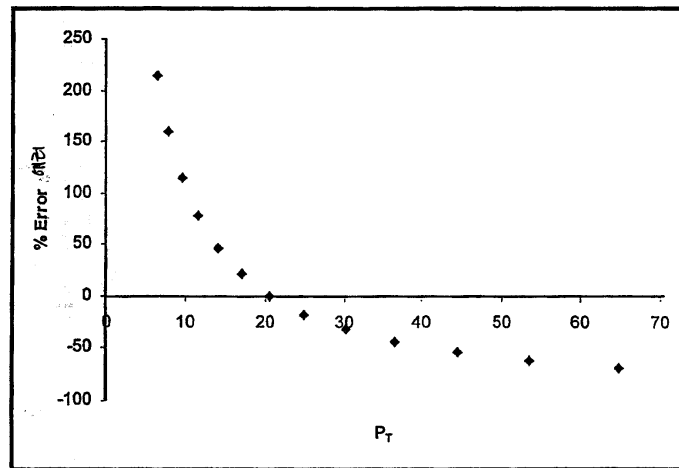
도면9



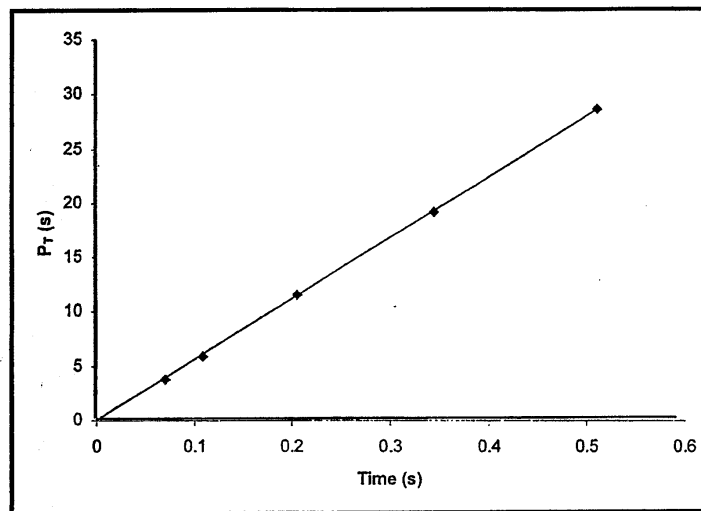
도면10



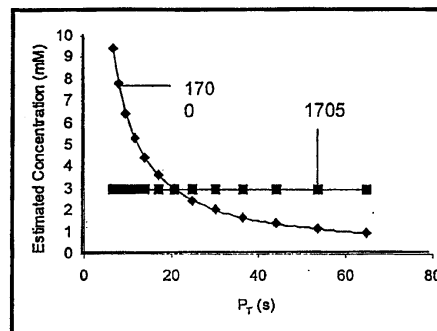
도면11



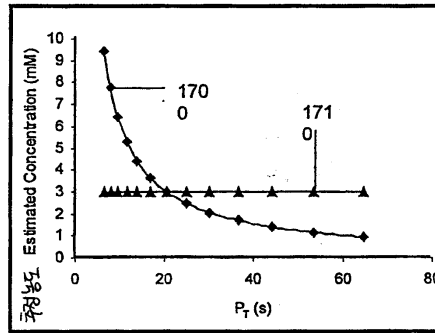
도면12



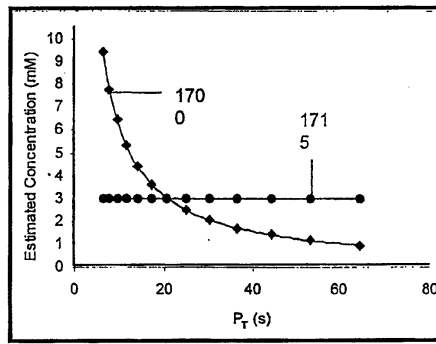
도면13a



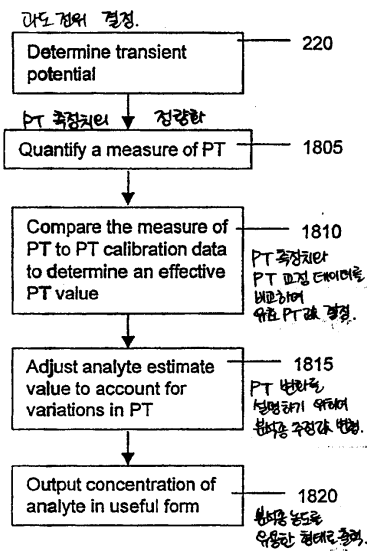
도면13b



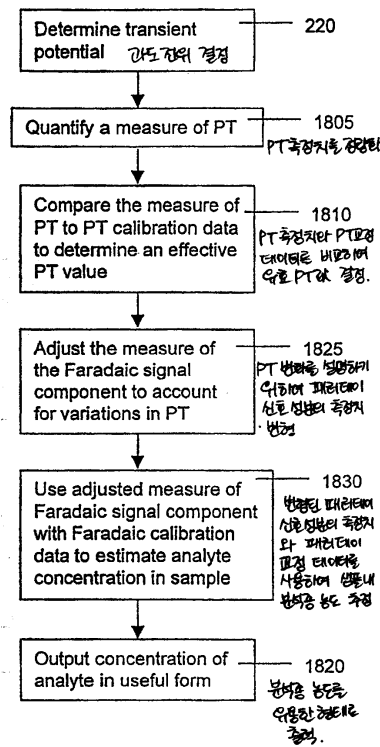
도면13c



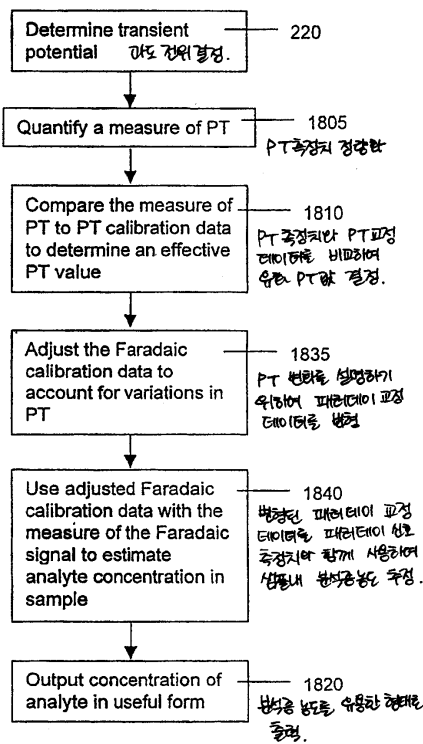
도면14a



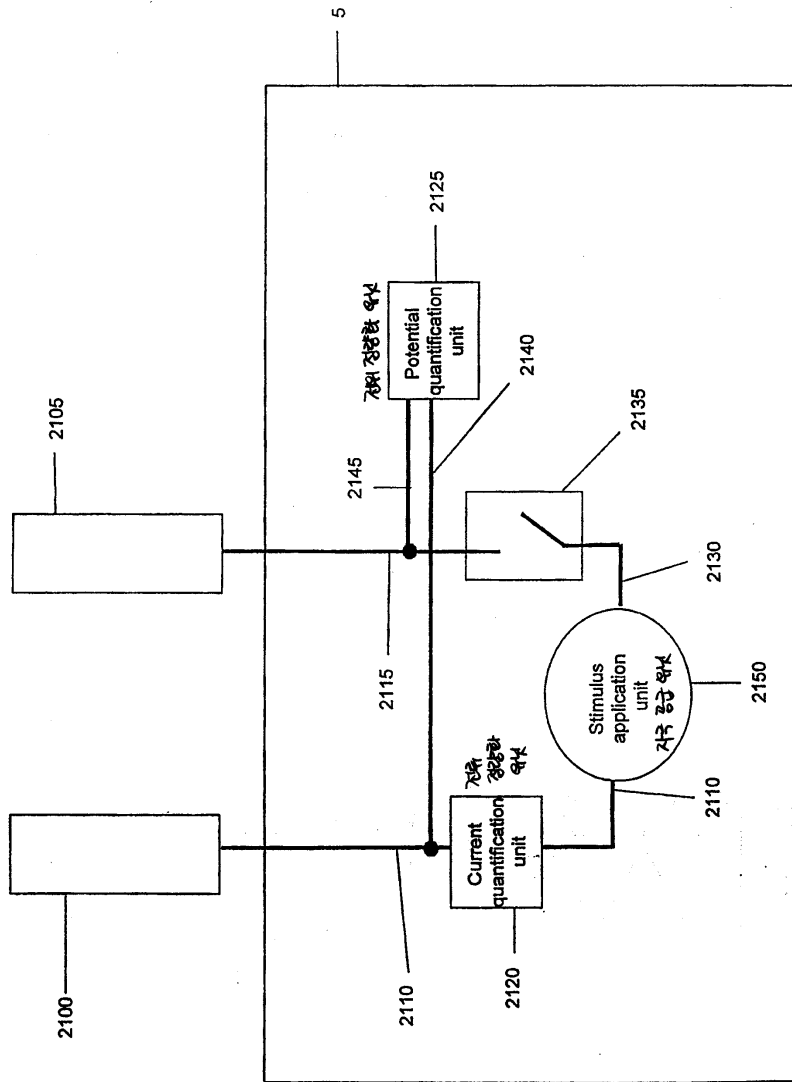
도면14b



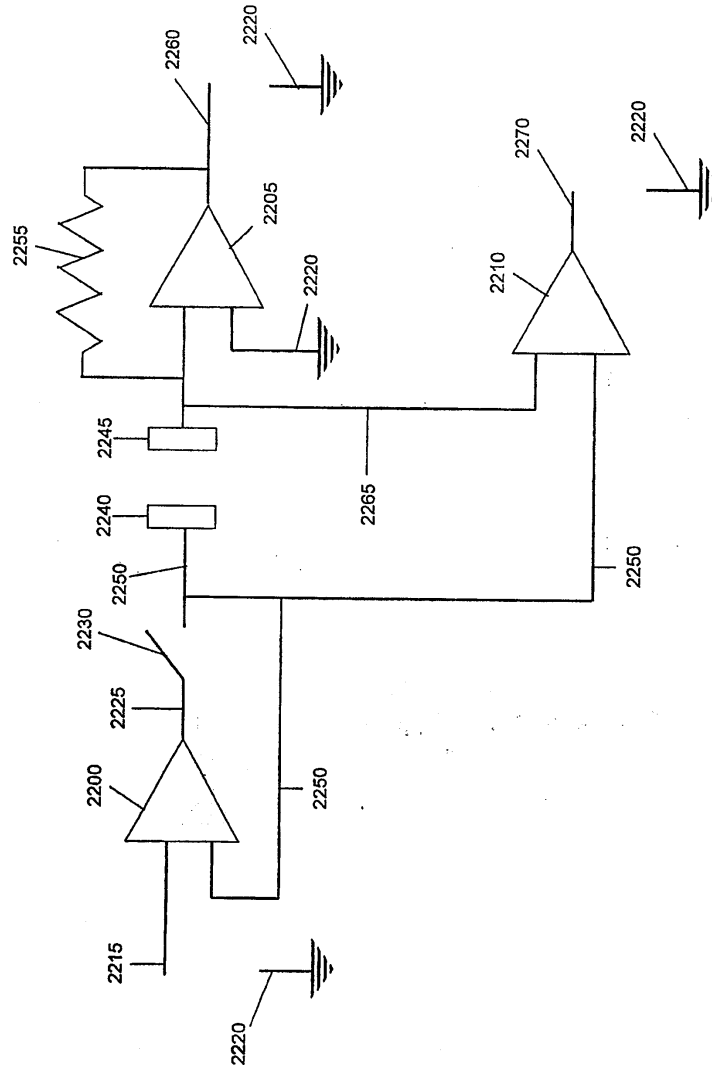
도면14c



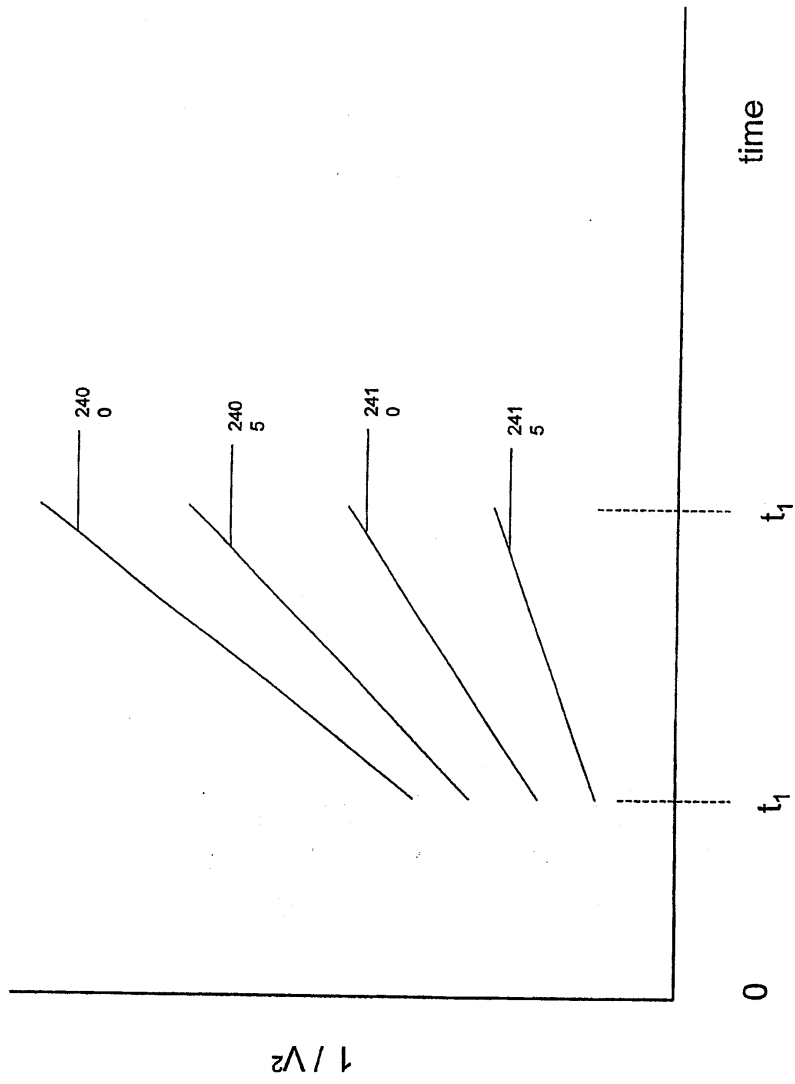
도면15



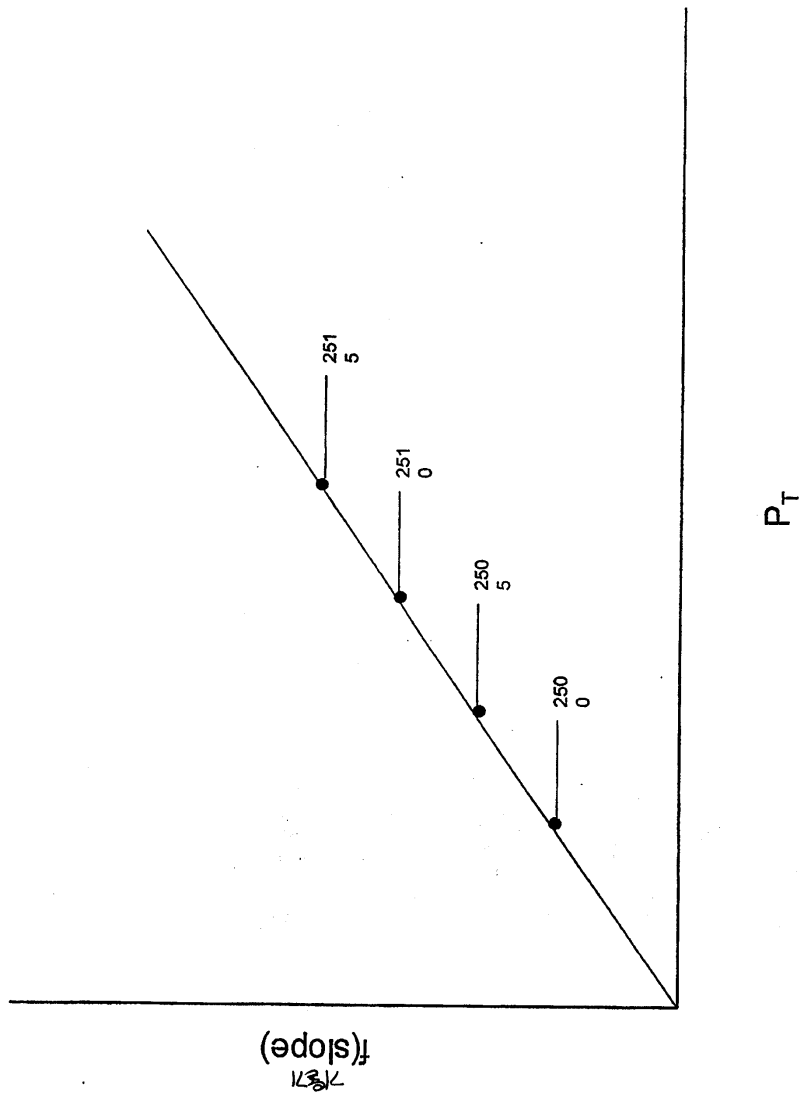
도면16



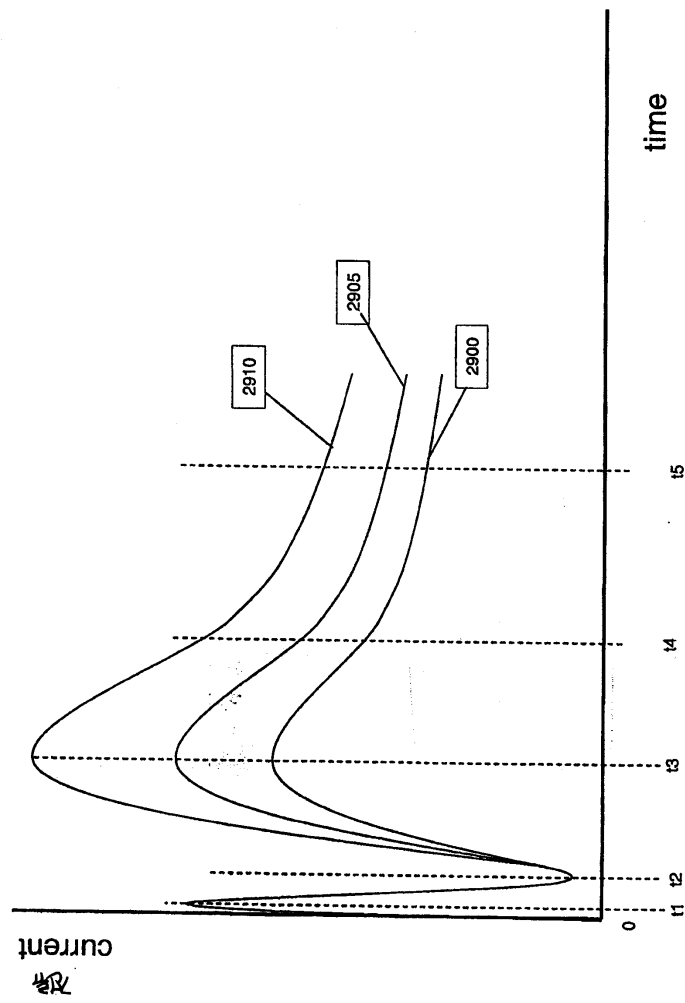
도면17



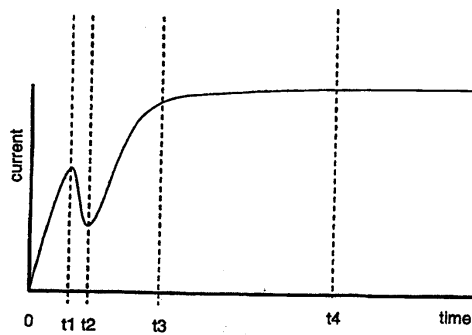
도면18



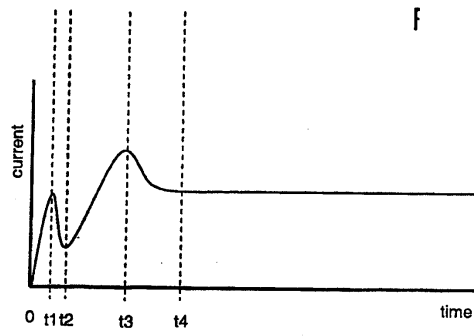
도면19



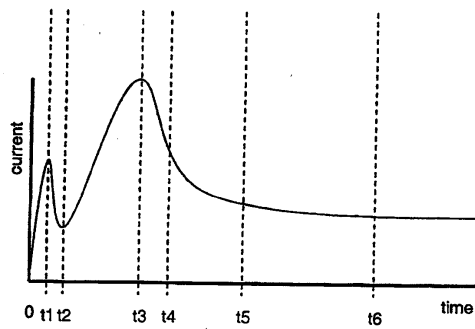
도면20a



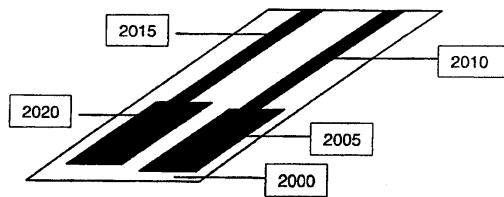
도면20b



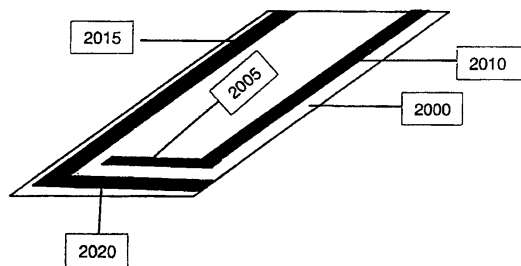
도면20c



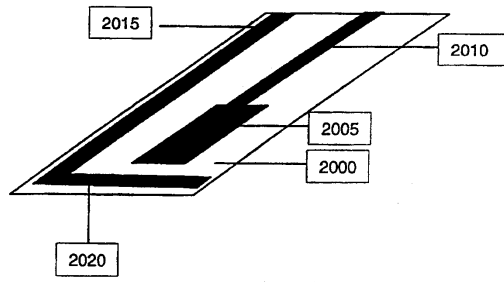
도면21a



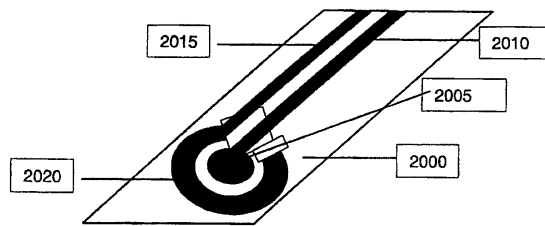
도면21b



도면21c



도면21d



도면22

