

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：96156052

G01N27/26 (2006.01)

※ 申請日期：96.7.17

※IPC 分類：G01N33/49 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

以電化學偵測流體中之粒子移動度隨外加電場變化之方法與裝置

ELECTROCHEMICAL DETECTION OF MAGNETIC PARTICLE MOBILITY

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

澳商環球生物醫療感測儀私人有限公司

UNIVERSAL BIOSENSORS PTY LTD.

代表人：(中文/英文)

亞拉戴爾哈吉斯/HODGES, ALASTAIR MCINDOE

住居所或營業所地址：(中文/英文)

澳洲 3149 維多利亞州 威佛利山市 洛基斯路 103 號

103 Ricketts Road, Mount Waverly, Victoria 3149, Australia

國 籍：(中文/英文) 澳洲/AU

三、發明人：(共 2 人)

姓 名：(中文/英文)

羅南查特利 / CHATELIER, RONALD C.

彼得紐曼 / NEWMAN, PETER M.

國 籍：(中文/英文)

澳洲 / AU

澳洲 / AU

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

美國、2006/7/17、60/831,240

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

五、中文發明摘要：

本發明之一實施例係為以電化學偵測流體中之粒子移動度隨外電場變化之方法，此方法可包含有偵測在一電化學單元中流體之電特性，此流體包含有能在外電場的作用下運動的粒子；觀測在外電場作用下粒子移動的電特性的變化；以及判斷在觀測的電特性的數量變化下流體的物理狀態的變化之步驟。

六、英文發明摘要：

An exemplary embodiment of the invention may include a method for electrochemically monitoring the mobility of particles in a fluid in response to an external field, the method may include monitoring an electrical characteristic of the fluid in an electrochemical cell, the fluid comprising particles that can be moved under the influence of an externally applied field; observing changes in the electrical characteristic caused by particle movement induced by the external field; and inferring a change in the physical state of the fluid from a change in the magnitude of the electrical characteristic observed.

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(1)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

100	「第 1 圖」之圖示
102	陽極
104	陰極
106	電表
108	電化學單元
110	擴散
112、114	電子
116	電路

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵之化學式：
無

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關於電化學偵測領域。

【先前技術】

電流測定法屬於電化學領域，其中電壓穿過溶液中的電極且測定流過溶液的電流。一般電壓保持為充分低以便於防止水之電解或電化學偵測的干擾，但是在感興趣的類型中電壓可為充分高用以獲得可測量的信號。首先當施加電壓時，由於靠近電極表面的電化學媒介的高濃度使得電流相對較高。隨後，靠近電極的媒介被消耗因此減少了電流。同時，媒介自大量的溶液中擴散於電極，這補充了消耗的媒介，因此導致了逐漸衰減的電流。

【發明內容】

本發明係有關於一種電化學偵測流體中之粒子移動度的方法。透過在一電化學單元中的電流峰值能偵測粒子移動度。如果粒子移動度改變了（例如，液體變成了氣體）然後峰值的幅值會變化。本發明一實施例之應用中可包含有用於測量血液凝結時間。本發明一實施例可包含有以電化學偵測流體中之粒子移動度隨外電場變化之方法，本方法可包含有偵測在一電化學室中的流體之電特性，此流體包含有在外電場的作用下可以移動的粒子；觀察由粒子運動引起的電特性，其中粒子運動透過外電場引起；以及自觀察的電特性之數量中變化中推斷流體之物理狀態的變化

之步驟。

本發明係有關於一種電化學偵測流體中之粒子移動度隨外電場變化之方法。此方法包含有：偵測在一電化學單元中的流體之電特性，此流體包含有複數個在外電場的影響下能移動的粒子；觀察由粒子運動引起的電特性變化，其中粒子運動透過外電場引起；以及自觀察的電特性之數量中變化中推斷流體之物理狀態的變化之步驟。

本發明一實施例可包含有電化學偵測流體中之粒子移動度隨外電場變化之方法，其中此流體更包含有至少一可溶性電活化粒種，此電活化粒種能在電化學單元中的電極被氧化或還原。

本發明一實施例可包含有電化學偵測流體中之粒子移動度隨外電場變化之方法，其中被測量的電化學特性係為透過電流測定法的電化學電流。

本發明一實施例可包含有電化學偵測流體中之粒子移動度隨外電場變化之方法，其中電活化粒種係為鐵氰化物及亞鐵氰化物之鹽。

本發明一實施例可包含有電化學偵測流體中之粒子移動度隨外電場變化之方法，其中粒子係為磁性的且根據一外磁場的變化而移動。

本發明一實施例可包含有電化學偵測流體中之粒子移動度隨外電場變化之方法，其中流體係為整個血液或血漿且血液或血漿

之物理狀態的變化由於凝結而引起。

本發明一實施例可包含有電化學偵測流體中之粒子移動度隨外電場變化之方法，其中粒子係為磁性的且根據外磁場的變化而移動且電場特性係為電化學電流，其中一運算規則適用於界定在電化學電流中的峰值，電化學電流由磁性粒子的運動產生，且決定血液或血漿的凝結時間。

本發明一實施例可包含有電化學偵測流體中之粒子移動度隨外電場變化之方法，其中運算法則根據當圍繞各點的資料的第 n 個百分點下降至低於一預設之臨界值時定義了凝固時間，其中第 n 個百分點在第 50 至第 100 個百分點的範圍內。

本發明一實施例可包含有電化學偵測流體中之粒子移動度隨外電場變化之方法，其中第 n 個百分點係為第 80 百分點上下。

本發明一實施例可包含有電化學偵測流體中之粒子移動度隨外電場變化之方法，其中運算法則計算電流中峰值之高度且當峰值高度降低於一預設之臨界值時定義凝結時間。

本發明一實施例可包含有電化學偵測流體中之粒子移動度隨外電場變化之方法，其中運算法則透過計算 $it - it - 2 + it - it - 1 + it - it + 2 + it - it + 1$ 或 $it - it - 1 + it - it + 1$ 容易界定電流中之峰值，其中 it 係為給定時間點上的瞬時電流且 $it - 1$ 是在前一時間點的電流； $it - 2$ 係為早兩個時間點的電流； $it + 1$ 係為晚一個時間點的電流且 $it + 2$ 係為晚兩個時間點的電流。

本發明一實施例可包含有電化學偵測流體中之粒子移動度隨外電場變化之方法，其中運算規則決定是否電流中的峰值於磁場變化的預設的時間內出現且峰值高度降低於一預設之臨界值時定義凝結時間。

本發明一實施例可包含有電化學偵測流體中之粒子移動度隨外電場變化之方法，其中電化學單元包含有具有兩個電極的條帶。

本發明一實施例可包含有電化學偵測流體中之粒子移動度隨外電場變化之方法，其中兩個電極彼此平行且間隔 0.05 毫米至 0.5 毫米配設，較佳為 0.075 至 0.15 毫米，且最佳為 0.09 毫米至 0.13 毫米。

本發明一實施例可包含有電化學偵測流體中之粒子移動度隨外電場變化之方法，其中兩個或多個電極係為共面的。

本發明一實施例可包含有電化學偵測流體中之粒子移動度隨外電場變化之方法，其中兩個電極被一電絕緣層所分隔，其中層具有一用於接收流體分析物的空腔，也具有允許流體進入空腔的輸入端口及用於取出空氣的輸出端口。

本發明一實施例可包含有電化學偵測流體中之粒子移動度隨外電場變化之方法，其中條帶也包含有一個或多個凝結因子，凝結因子取代了樣本中的缺乏的凝結因子。

本發明一實施例可包含有電化學偵測流體中之粒子移動度隨外電場變化之方法，此裝置包含有一具有兩個電極的條帶、一流

體接收區域、以及一儀表連接區域，其中此條帶藉由儀表連接區域與儀表相結合。

本發明一實施例可包含有電化學偵測流體中之粒子移動度隨外電場變化之方法，此裝置更包含有一儀表，此儀表具有一用以在條帶的儀表連接區域與電極相電性結合之連接器，以及一用以偵測與所述電極相接觸的電特性之電路。

本發明一實施例可包含有電化學偵測流體中之粒子移動度隨外電場變化之方法，此裝置使用一與流體相接觸的條帶，此裝置具有複數個電極，此裝置包含有一儀表，此儀表具有在條帶之儀表連接區域與電極電性相結合之連接器，以及一用以偵測與電極相接觸的流體的電特性之電路。

本發明一實施例可包含有電化學偵測流體中之粒子移動度隨外電場變化之方法，此裝置包含有一具有電極的條帶、一流體接收區域、以及一儀表連接區域。

以下將參考附圖詳細描述本發明不同實施例之結構及作業及本發明之進一步的特徵及優點。

【實施方式】

請參閱以下將進一步討論的「第 1 圖」之圖示 100，為了產生電流，來自外電路 116 的電子 112、114 在陰極 104 產生電活化粒種的還原且在陽極 102 產生電活化粒種的氧化。為了達到平穩電流，在電極 102 及 104 間產生電活化粒種的大量傳輸(擴散 110，

移動或傳送)。重要的是，在本發明的示例實施例中，電活化粒種的大量傳送之速度能影響電流。

考慮一示例性實施例，其中電極 102、104 彼此靠近配設且其間之溶液包含有一血液樣本以及例如鐵氰化物（包含有 Fe^{III} ）及亞鐵氰化物（包含有 Fe^{II} ）的電化學媒介。當施加一小電壓時，鐵氰化物（包含有 Fe^{III} ）在陰極 104 獲得一個電子被還原為亞鐵氰化物（包含有 Fe^{II} ）。類似地，透過向陽極 102 丟失一電子亞鐵氰化物（包含有 Fe^{II} ）被氧化為鐵氰化物（包含有 Fe^{III} ）。這樣致使在電路 116 中產生電流，此電流能使用例如但不僅僅限制於一電表 106 來測量。此發生於電極 102、104 的反應能導致在陽極 102 的亞鐵氰化物及在陰極 104 的鐵氰化物的相對堆積。並不受電活化粒種在電極間擴散的事實的影響，此堆積可迅速導致電化學電流降低到接近於零。可代替的，可獲得一平穩狀態的電流，其中媒介的擴散速率限制了電流。重要的是，根據本發明一實施例，能在兩個電極間的溶液產生混合的任何事物能重新分佈電活化粒種且產生短暫的電流增加。

「第 1 圖」係為兩電極電流測定法實施例之圖表 100 之示意圖，其中兩電極電流測定法樣本使用兩個電極 102、104 且使用總體上穿過電化學單元 108 的電表 106 測量電流。發生於兩電極之一上的反應能限制穿過整個電路 116 的電流。此限制性電極通常稱作“工作”電極。透過引入更多的電極及更多的複雜電子裝置，其他的電化學單元配置能使用於不同的實施例中。舉例而言，一

個三電極系統在工作電極能以緊密控制的電勢用以測量電流。三電極實施例（圖未示）能使用定位的“參考”電極用以測量剛剛離開工作電極表面的電勢。一“計算”電極的電勢能經常調節以致電子電路感測在參考電極所需的相對於工作電極的電壓。外電路測量穿過工作及計算電極的電流。圍繞工作電極的溶液的擾動能改變工作及計算電極間的電流。或者，電路能設計為偵測計算電極的電壓變化，其中當包圍電極的溶液擾動時計算電極用於維持一恆定電流。而三電極系統可用於本發明之實施例中，使用三電極系統不是必需的，以下將以兩電極系統作為例子。

物質的物理狀態（例如，固體、流體或氣體等）為一明顯的重要特性。自流體狀態變化為固體狀態或自固體狀態變化為流體狀態可對應於例如冰凍／熔化、聚合等的重要過程。當樣本體積較小時，偵測這樣的變化是困難的，但是本發明之一實施例較理想地適合於微升容量的情況。特別地，測量血漿之凝結時間具有一重要的診斷作用。

最常用的凝結測試之一是凝血酶原時間（PT）測試。此 PT 測試既用於診斷又用於偵測殺鼠靈（香豆素）療法。殺鼠靈用於受到增加血栓症（血液凝結）危險的病人。殺鼠靈的劑量可被偵測且調節以致病人既不低於又不超過防止凝結。電流指導方針指示在大多數情況下值為 2—3 的國際標準化比值（INR）比較合適。然而，也可遵照一些具體指示使用較高的範圍。INR 系統是一種

用於監測殺鼠靈療法的 PT 測試的國際標準化方法。INR 系統需要測試系統按照起源於世界衛生組織（WHO）國際標準的標準進行較準。

通常凝結測試在一長椅頂部分析儀上執行，此分析儀能將病人的血漿與一種特定用於此測試的流體試劑相混合，並且能測算混合物凝結的時間。透過增加的光學混濁度或物理上增加穿過混合物的粒子運動的阻力能偵測凝結。通常，宏觀或微觀的磁性粒子用於偵測凝結。一振蕩磁場能引起磁性粒子運動，但是當粒子在凝結中受困時此運動能停止。設計出了不同的示例方式用於偵測粒子運動。按照慣例，光學偵測已經用於少量的現場測試表中。然而，光學偵測可需要透明感測器且能增加儀表成本。

本發明一實施例能使用電化學偵測粒子運動。電化學的使用區別於透過一些其他方式（例如光學）來偵測粒子運動或區別於透過電化學擴散係數的變化偵測黏度的變化。也就是說，本發明之示例性實施例可重複擾亂在工作電極的限制媒介濃度，而不是改變電活化粒種的擴散係數。

電流測定法可用於凝結偵測。在此凝結偵測方法中，在一示例性實施例中，透過電活化粒種的擴散係數的變化測量黏度的變化。然而，血纖維蛋白凝結形成具有充分流體的空隙域的相對寬松的結構，透過此空隙域小電活化粒種能運動。因此，使用此凝結偵測方法，偵測電活化粒種的擴散係數的較小變化通常是困難

的。相反，本發明一示例性實施例可使用能有效被血纖維蛋白凝結包圍的粒子，並且因此對凝結過程更加敏感。

一示例性實施例包含有偵測流體凝膠點。當流體成凝膠時，此流體能阻擋粒子的運動且能減少由粒子運動產生的電化學電流的峰值。偵測流體凝膠點能被用於血液、血漿或其他流體等的凝結。類似的應用能出現於食品工業中的凝膠形成酶的化驗中。

另一示例性實施例能偵測將磁性粒子限制於一能粒子阻止活動度的表面。舉例而言，在一示例性實施例中，當分子結合有一對應的抗體、抗原、受體等時，覆蓋有指定分子的珠粒能變為固定不動。

應用實例的不同實施例

本發明之一示例性實施例能用於構件一種裝置，其能使用少量樣本量測量血液凝結時間。此種裝置能適用於現場測試與／或殺鼠靈療法的家庭偵測。樣本的凝結時間透過穿過反應混合物的粒子運動的較少而偵測。通常粒子是磁性的或順磁性的且被一磁場所移動。透過短暫增加在電流限制電極（工作電極）的粒子濃度，粒子的運動能產生穿過反應混合物的電化學電流的增加。當反應混合物凝結時，粒子不能運動，並且電流的暫時增加不再發生。當粒子運動停止時，轉變點能定義為凝結時間。

在一特定實施例中，一實施例中之感測器可包含有兩個彼此相對之電極面板，此兩個電極面板舉例而言，但並不侷限於以 0.1

毫米間隔配設。「第 2 圖」係為一單個使用的感測器 200 之示意圖。非導電分隔物 205 (包含有非導電分隔物 205a、非導電分隔物 205b、非導電分隔物 205 c) 能保持電極面板表面 204、206 平行且能定義空間。分隔物之形狀及電極能定義可包含有一樣本的兩個室，此兩個室為：一填充溝道 201 及一偵測室 202 (請參閱「第 2 圖」)。填充溝道 201 能將一樣本傳送入偵測室 202 中，偵測室 202 可包含有用於發動且偵測偵測室 202 的乾試劑。具體而言，一實施例可包含有一凝結試劑 (例如，但不僅僅限制於：凝血酶、蛇毒液、接觸催化劑等)、磁性粒子以及一電化學氧化還原劑 (例如，但不緊緊侷限於鐵氰化物／亞鐵氰化物等)。

在使用之前，感測器 200 之條帶 304 能插入於下述之儀表 300 中，插入透過連接器 203 能建立電性接觸且能將偵測室 202 放置於表罩 302 中以致儀表 300 能控制溫度及磁場 (請參閱「第 3 圖」)。當樣本 (例如血液或血漿) 加入於感測器時，此樣本能藉由填充溝道 201 進入反應的偵測室 202 且能溶解凝血酶及電化學媒介。在一示例性實施例中，儀表 300 使用例如輸入控制器 308、310 能改變磁場，以致磁性粒子可在偵測室 202 內運動。這能提高電化學電流中的峰值，但是當樣本凝結且磁性粒子變得不可運動時，峰值可消失或大量降低。

儀表 300 能根據電流變化計算凝結時間且可使用校準資訊作為國際標準化比值 (INR) 312 報告結果，此結果例如，但不僅僅

侷限於可顯示於顯示器 306 或透過其他輸出裝置輸出。在一示例性實施例中，儀表也可執行錯誤檢查且可將結果儲存於，例如但不僅僅限制於一儲存裝置上。一示例儀表，例如但不僅僅限制於能調節溫度、磁場、與／或電壓、與／或能測量電化學電流。

「第 2 圖」係為一實施例之單個使用的感測器之示意圖。樣本可進入填充溝道 201 且然後透過毛細作用移動進入偵測室 202。在一實施例中，儀表在一終端上可透過連接器 203 及 207 與樣本電接觸。在一實施例中，頂電極連接器 207 可配設於頂電極面板表面 204 之下側。此面板表面覆蓋了非導電分隔物 205 (包含有非導電分隔物 205a、非導電分隔物 205b、非導電分隔物 205 c) 中之狹槽。

「第 3 圖」係為一實施例中之儀表 300 及條帶 304 之示例圖示之示意圖。條帶 304 在使用前可插入於儀表 300 中。在本發明一實施例中，儀表 300 能調節溫度、磁場及電壓等。並且能測量產生之電化學電流。而且可顯示一自電流的變化中獲取的 INR 值。在一示例性實施例中，儀表 300 能偵測電化學電流的峰值且當電流峰值充分減少時能決定實施例中待定義的凝結時間 406。這可以很多方式執行，其中包含有一些以下討論的實施例。

在一實施例中，儀表可以計算橫跨至少兩個峰值的局部最大值。當局部最大值降低到一預設之臨界值時然後可認為產生凝結時間 406 了。在一實施例中，此種方法透過使用例如但不僅僅侷

限於局部第 80 個百分點或其他替代最大值的預設之臨界值所精確執行。此實施例之方法的運算法則對局外人而言是不容易理解的。

請參閱「第 4 圖」，此方法使用於凝結反應的實施例中，其中執行一使用順磁性珠粒的 PT 測試且由於磁體隨著時間運動可觀察電流。「第 4 圖」係為本發明一實施例之凝結反應之示意圖。一個示例性感測器可包含有凝血酶、順磁性珠粒、鐵氰化物及亞鐵氰化物的乾準備。在一實施例中，使用習知的 INR（來自澳大利亞人體療法的 INR 校準血漿）含檸檬酸的血漿與 8.5mM 的氯化鈣相混合然後立刻裝載於感測器中。磁體在感測器的上下移動 6 至 80 秒鐘用以移動順磁性的珠粒。蔽光的細線代表了原始電流而粗線線代表了圍繞這些資料的第 80 個百分點的電流。在本發明一實施例中，本試驗使用一原型感測器及在一調節為 37 度的套手工作箱中的儀表下進行。

在另一實施例中，如「第 5 圖」所示，透過使用習知之 INR 血漿的感測器，可校準感測器。「第 5 圖」係為一實施例使用習知之 INR 血漿感測器的感測器校準之示意圖。在一實施例中，使用分派 INR 值的 INR 校準血漿（澳大利亞，人體校準血漿）在使用三倍的 8.5mM 的氯化鈣感測器中被測試。透過定義 $INR = (MNPT / PT) ISI$ ，預計 PT 的 log 值相對 INR 的 log 值應該給出一直線，其中 MNPT 係表示平均正常凝血酶原時間，而 ISI 係表示國際敏感指數。此直線將具有一斜度 $= 1 / ISI$ 及 Y 截距 $= 10MNPT \cdot ISI$

期望接近於 1 而不是 2。本試驗使用一原型感測器及在一調節為 37 度的套手工作箱中的儀表下進行。

在另一實施例中，儀表可將資料轉化為當停止時更容易地偵測峰值。舉例而言，資料能使用功能 $i_t - i_{t-2} + i_t - i_{t-1} + i_t - i_{t+2} + i_t - i_{t+1}$ 或 $i_t - i_{t-1} + i_t - i_{t+1}$ 轉化，其中 i_t 是在給定時間點上的瞬時電流且 i_{t-1} 是在前一時間點的電流； i_{t-2} 為早兩個時間點的電流； i_{t+1} 為晚一個時間點的電流且 i_{t+2} 為晚兩個時間點的電流。此轉換可以提高峰值且糾正基線傾斜。在一實施例中，此方法如「第 6 圖」所示。「第 6 圖」係為一實施例之轉化的用以提高峰值的資料測試之示意圖。來自「第 4 圖」的 $INR=1.0$ 的血漿的原始資料透過計算 $i_t - i_{t-2} + i_t - i_{t-1} + i_t - i_{t+2} + i_t - i_{t+1}$ 被傳送。其中 i_t 在給定時間點上的瞬時電流且 i_{t-1} 是在前一時間點的電流； i_{t-2} 為早兩個時間點的電流； i_{t+1} 為晚一個時間點的電流且 i_{t+2} 為晚兩個時間點的電流，也就是說，在一實施例中，在一給定時間點及在其被之前或之後錄入的一個或兩個時間點間的電流被加和。

根據本發明一實施例，凝結時間可定義為超出一定義的臨界值的轉化資料的最近的時間點。此種情況下 1.5 的臨界值比較適合。在本發明一實施例中，透過使用運算法則儀表僅僅需要經過凝結時間後 3 秒鐘的資料。本領域之技術人員應該意識到轉換的精確形式及臨界值水平能根據兩個電極（其與暫時的恆定時間相關）間的距離、搜集資料的密度、磁體運動的頻率、電化學媒介

的濃度等調節。而且，在一實施例中，“峰值界定運算法則”能被限定為磁體運動的特定階段以便於進一步在峰值及噪音間進行區別。

在一實施例中，當磁場改變時，儀表能決定在預設時間中是否電化學電流能升高到預設水平之上。如果出現這樣的峰值，然後例子仍然可移動且樣本沒有凝膠。

為了移動條帶中的磁性粒子，儀表可改變磁場。在一實施例中，這可以多種方式實施。在一示例性實施例中，一永久性磁體可自條帶之一側移動至另一側。另一種方法是在固設條帶之各側配設一永久性磁體以致當一磁體接近條帶時另一個遠離條帶。這樣，各磁體的磁場可順次控制。在一些情況下，如果磁體彼此偏移時，可以看到磁體運動的較大的反應以致它們使珠粒接近條帶中稍微不同的側面位置。使得珠粒接近側面用於在更大面積上散發珠粒以便於提高信號。

在另一實施例中，使用一個更加感性的方法用於對抗永久性磁體。也就是說，磁體在條帶的一側是固定的而另一側被儀表所移動，磁體一般平行於條帶的表面。這兩個磁體為同樣的朝向以致它們極性彼此相反。

在一實施例中，可選擇的以機械方式移動永久性磁體的例子是使用電磁鐵。透過使用決定極性的電流方向電磁鐵可代替物理運動的打開或關閉。在另一實施例中，可進一步的選擇使用用於

永久性磁體更合適。

可選擇的示例結構

在一實施例中，電極需要大約平行且相對配設，而不是像另一實施例中的電極例如並排配設。這樣共面的電極通常需要花費較長時間達到自零至不可區別的平穩電流。這是由於陽極上的電活化粒種自還原形式轉變為氧化形式且對於陰極反之亦然。起始，靠近各電極的溶液中之一種粒子被耗盡且在另一端增加。進一步遠離電極的溶液更少受影響且擴散在電極產生耗盡粒子的補充。然而，最終在各電極上的電活化粒種有效還原或氧化。可以忽略自一電極向另一電極的溶液側面流動因此保持了濃度差別且不再有電流流動。到達穩定狀態所花費的時間在其他因素中能依賴施加的電壓。如果施加一充分低的電壓然後在到達穩定狀態電流期間能進行化驗。磁性粒子的運動能自電極上至電極表面加速耗盡的電活化粒種的擴散且因此產生電流中暫時的峰值。峰值的停止能指示粒子的非移動性。然而，一旦電流到達零值，磁性粒子的運動不能被偵測。

或者，磁性粒子的運動可用於自一電極向另一電極混合溶液且能引起電流的暫時升高。一旦到達平穩狀態的電流，此方法仍能夠偵測粒子運動。

一實施例中，凝結感測器 200 具有兩個室：一填充溝道 201 及一偵測室 202。填充溝道 201 能提供一種將樣本傳送入儀表的經

受溫度調節的環境中之方便方式。然而，感測器 200 可由一單室組成用以減少所需流體分析物的體積。尤其適合用於需要溫度調節或為了測量之溫度能校準結果的化驗場合。或者，如果需要溫度調節，樣本能被直接添加於儀表 300 外的單反應室中，然後條帶 304 能被引入可控制溫度的儀表 300 中。

在一實施例中，描述了測量凝血酶時間的凝結感測器 200。透過包含於條帶 304 中的凝結試劑決定了化驗的特性。也可用於其他凝結化驗的試劑。這樣的試劑可包含有接觸催化劑、蛇毒液或磷脂。

將正常結合因子增加於缺乏因子的樣本中能校正因子不足且導致一正常的凝結時間。此技術能用於自其他延遲的凝結（例如抑制劑、肝磷脂）的原因中區別出因子缺乏之原因。此技術也用在 INR 測試中控制反應，因為殺鼠靈用作產生結合因子 II、VII、IX 以及 X 缺乏的原因。因此一個人的血液樣本的凝結時間將殺鼠靈與其他因子相混合應該導致正常的凝結時間，而在樣本單獨凝結的結果將比正常凝結時間更長。此控制之反應能證明病人的凝結時間僅僅受殺鼠靈而不是受肝磷脂影響。

能修改凝結感測器用以偵測凝結因子的不足，或可包含一用於 INR 決定的控制反應。為了實現這些，包含有所需的凝結因子的試劑能在條帶 304 上沿著凝結試劑變乾燥。在一些例子中，凝結因子及試劑能夠被混合但是通常將它們配設於單元內不同的表

面上較佳以致當增加樣本時它們僅相混合。

【圖式簡單說明】

第 1 圖係為描述兩電極電流測定法實施例之流程圖；

第 2 圖係為一單感測器之示意圖；

第 3 圖係為一儀表及條帶之示意圖；

第 4 圖係為本發明一實施例之凝結反應之示意圖。一個示例性感測器可包含有凝血酶、順磁性珠粒、鐵氰化物及亞鐵氰化物的乾準備；

第 5 圖係為一實施例使用習知之 INR 血漿感測器的感測器校準之示意圖；以及

第 6 圖係為一實施例之轉化的用以提高峰值的資料測試之示意圖。

【主要元件符號說明】

100	「第 1 圖」之圖示
102	陽極、電極
104	陰極、電極
106	電表
108	電化學單元
110	擴散

112、114	電子
116	電路
200	感測器
201	填充溝道
202	偵測室
203	連接器
204、206	電極面板表面
207	頂電極連接器
300	儀表
302	表罩
304	條帶
306	顯示器
308、310	輸入控制器
312	國際標準化比值 (INR)
406	凝結時間

十、申請專利範圍：

1. 一種以電化學偵測流體中之粒子移動度隨外磁場變化之方法，該方法包含有：

偵測在一電化學單元中的該流體之電特性，該流體包含有複數個粒子，該等粒子在該外磁場的影響下能移動，其中該等粒子是磁性的，並且該外磁場包含一變化的外磁場；

觀察由粒子運動引起的該電特性，其中該等粒子運動透過該外磁場引起，該電特性之數量的變化因該等粒子之移動度的變化而產生；以及

自觀察的該電特性之數量中變化中偵測該流體之物理狀態的變化或該等粒子之移動度的變化。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中該流體更包含有至少一可溶性電活化粒種，該電活化粒種能在該電化學單元中的電極被氧化或還原。
3. 如申請專利範圍第 2 項所述之方法，其中該被測量的電化學特性係為透過電流測定法的電化學電流。
4. 如申請專利範圍第 2 項或第 3 項所述之方法，其中該電活化粒種係為鐵氰化物及亞鐵氰化物之鹽。
5. 如申請專利範圍第 2 項所述之方法，其中該流體係為整個血液或血漿且該血液或血漿之該物理狀態的變化由於凝結而引起。
6. 如申請專利範圍第 5 項所述之方法，其中該電場特性係為該電化學電流，其中一運算規則適用於界定在該電化學電流中的峰

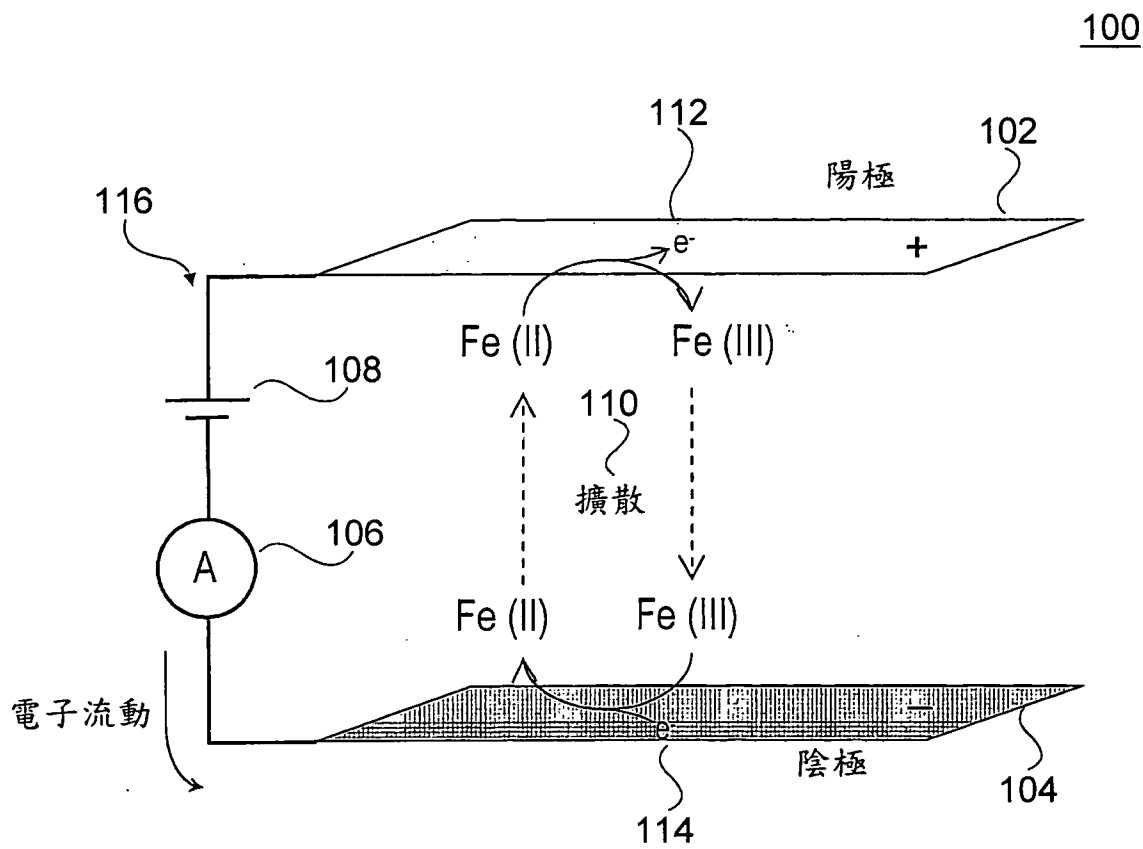
值，該電化學電流由磁性粒子的運動產生，且決定血液或血漿的凝結時間。

7. 如申請專利範圍第 6 項所述之方法，其中該運算法則根據當圍繞各點的該資料的第 n 個百分點下降至低於一預設之臨界值時定義了該凝固時間，其中該第 n 個百分點在第 50 至第 100 個百分點的範圍內。
8. 如申請專利範圍第 7 項所述之方法，其中該第 n 個百分點係為第 80 百分點上下。
9. 如申請專利範圍第 6 項或第 7 項所述之方法，其中該運算法則計算電流中峰值之該高度且當該峰值高度降低於一預設之臨界值時定義該凝結時間。
10. 如申請專利範圍第 6 項至第 8 項中任意一項所述之方法，其中該運算法則透過計算 $i_t - i_{t-2} + i_t - i_{t-1} + i_t - i_{t+2} + i_t - i_{t+1}$ 或 $i_t - i_{t-1} + i_t - i_{t+1}$ 容易界定電流中之峰值，其中 i_t 係為給定時間點上的瞬時電流且 i_{t-1} 是在前一時間點的電流； i_{t-2} 係為早兩個時間點的電流； i_{t+1} 係為晚一個時間點的電流且 i_{t+2} 係為晚兩個時間點的電流。
11. 如申請專利範圍第 6 項至第 8 項中任意一項所述之方法，其中該運算規則決定是否電流中的峰值於該磁場變化的預設的時間內出現且當該峰值高度降低於一預設之臨界值時定義該凝結時間。

12. 如申請專利範圍第 2 項至第 3 項及第 6 項至第 8 項中任意一項所述之方法，其中該電化學單元包含有具有兩個電極的條帶。
13. 如申請專利範圍第 12 項所述之方法，其中該兩個電極彼此平行且間隔 0.05 毫米至 0.5 毫米配設。
14. 如申請專利範圍第 12 項所述之方法，其中該兩個電極彼此平行且間隔 0.075 至 0.15 毫米配設。
15. 如申請專利範圍第 12 項所述之方法，其中該兩個電極彼此平行且間隔 0.09 毫米至 0.13 毫米配設。
16. 如申請專利範圍第 12 項所述之方法，其中該兩個電極共面。
17. 如申請專利範圍第 12 項所述之方法，其中該兩個電極被一電絕緣層所分隔，其中該層具有一用於接收該流體分析物的空腔，也具有允許該流體進入該空腔的輸入端口及用於取出空氣的輸出端口。
18. 如申請專利範圍第 12 項所述之方法，其中該流體係為整個血液或血漿，且該血液或血漿之物理狀態的變化由凝結而引起，其中該流體缺乏凝結因子，其中該條帶包含有一個或多個凝結因子，該凝結因子取代了該樣本中的流體的凝結因子。
19. 一種使用如申請專利範圍第 1 項所述之方法的裝置，該裝置包含有一具有兩個或多個電極的條帶、一流體接收區域、以及一儀表連接區域。
20. 如申請專利範圍第 19 項所述之裝置，其中該裝置更包含有一

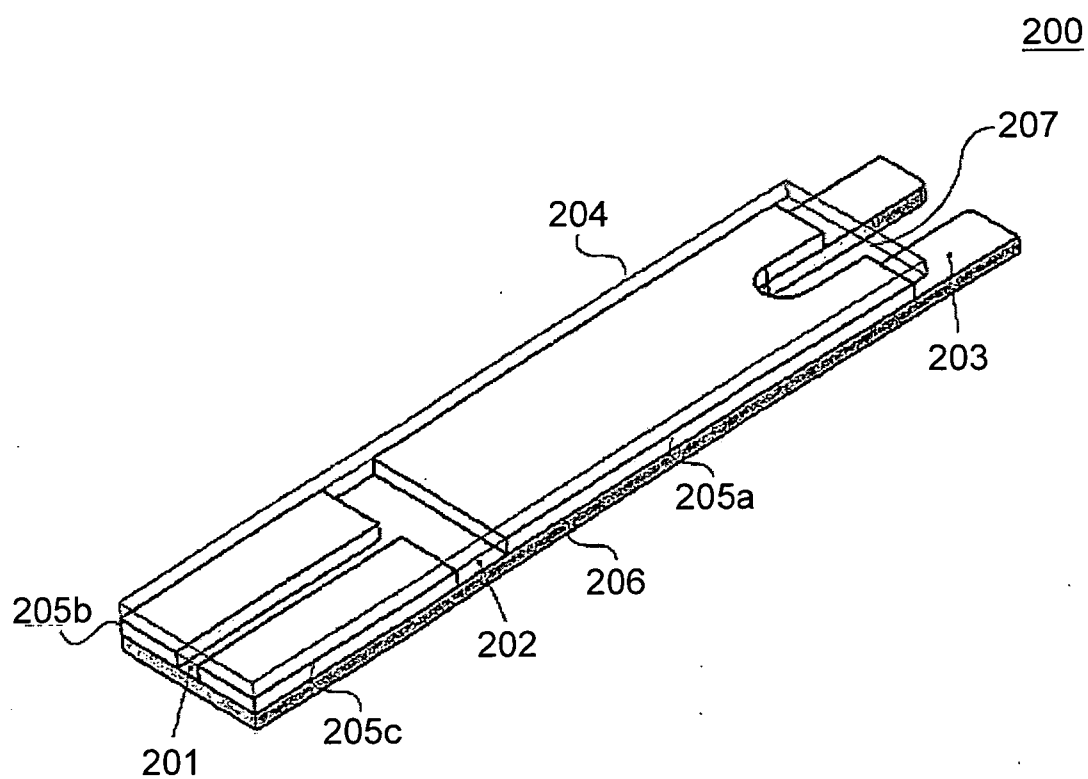
儀表，該儀表具有一用以在該條帶的該儀表連接區域與該等電極相電性結合之連接器，以及一用以偵測與所述電極相接觸的電特性之電路。

21. 如申請專利範圍第 20 項所述之裝置，其中該儀表包含一磁體。
22. 如申請專利範圍第 21 項所述之裝置，其中該磁體是電磁鐵。
23. 如申請專利範圍第 20 項至第 22 項中任意一項所述之裝置，其中該儀表包含一電表。
24. 如申請專利範圍第 19 項至第 22 項中任意一項所述之裝置，其中該兩個或多個電極相互平行或共面。
25. 如申請專利範圍第 19 項至第 22 項中任意一項所述之裝置，其中該條帶包含有凝結因子、一凝結試劑、一磁性粒子及一電活化粒種所組成群組中之至少一種試劑。
26. 如申請專利範圍第 25 項所述之裝置，其中該凝結試劑包含有凝血酶、蛇毒液、接觸催化劑及磷脂所組成群組中之至少一種試劑。



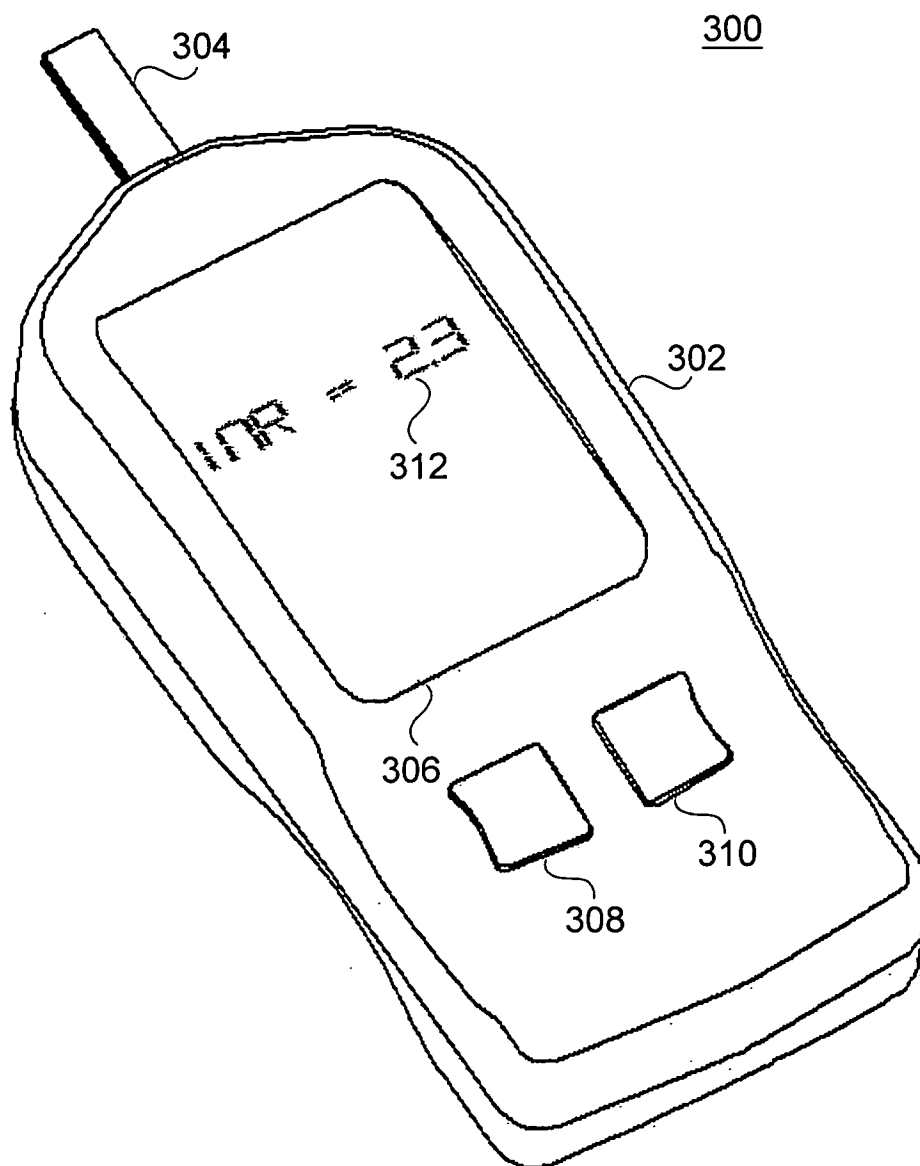
雙電極電流測定法之圖示

第1圖



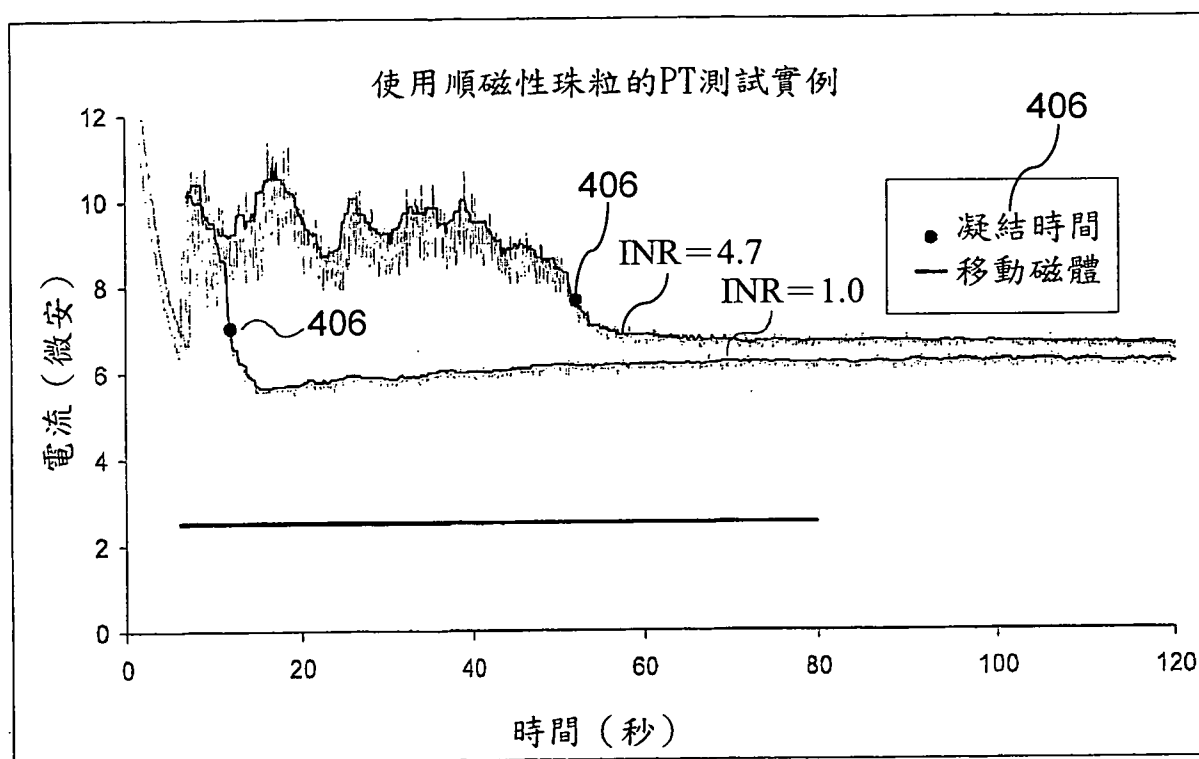
單個使用的感測器之圖示

第2圖



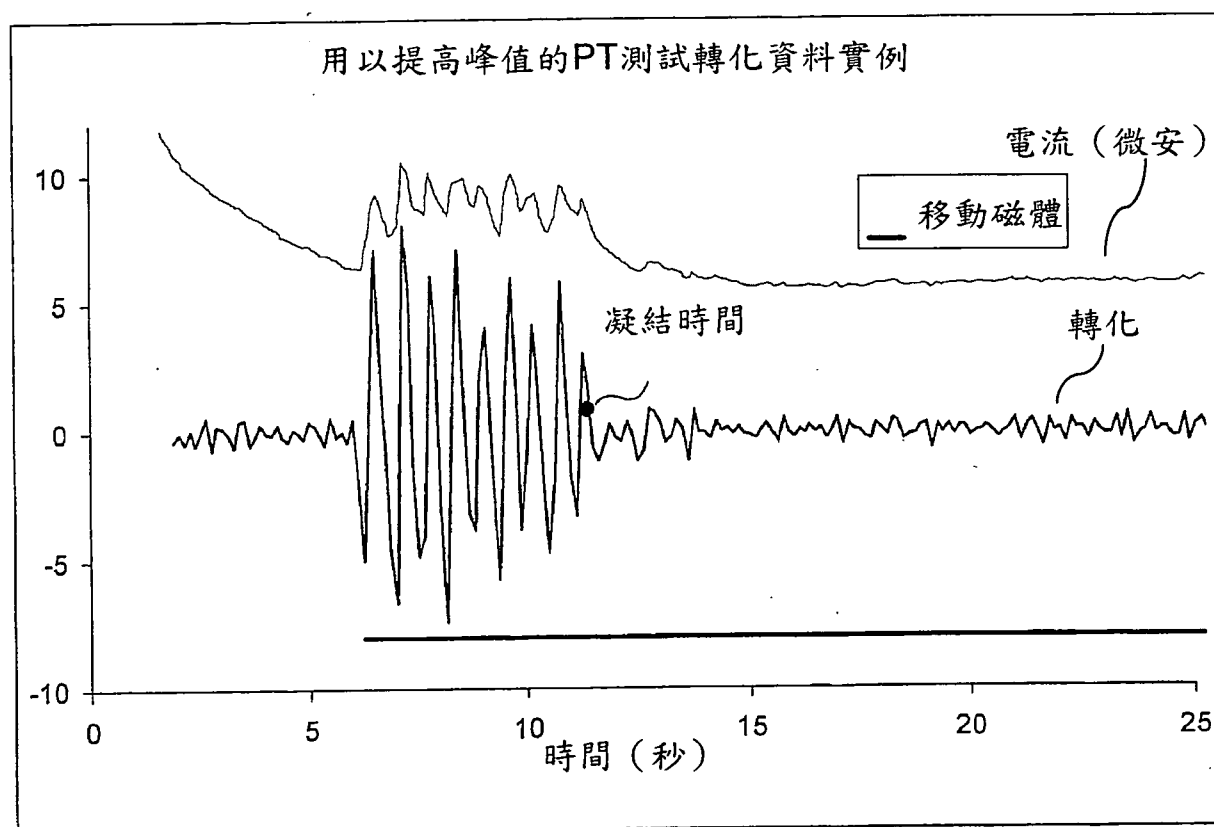
儀表及條帶之圖示

第3圖



凝結反應之一圖示

第4圖



提高峰值的轉化實例

第6圖