



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102369437 B

(45) 授权公告日 2015. 09. 09

(21) 申请号 201080014452. 5

(22) 申请日 2010. 03. 25

(30) 优先权数据

12/413778 2009. 03. 30 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2011. 09. 29

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2010/001857 2010. 03. 25

(87) PCT国际申请的公布数据

W02010/112168 EN 2010. 10. 07

(73) 专利权人 霍夫曼-拉罗奇有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 H. 格罗尔

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 马永利 王洪斌

(51) Int. Cl.

G01N 33/487(2006. 01)

(56) 对比文件

US 2006/0144704 A1, 2006. 07. 06,

US 2006/0144704 A1, 2006. 07. 06,

US 2007/0161070 A1, 2007. 07. 12,

US 2004/0194302 A1, 2004. 10. 07,

US 2005/0013731 A1, 2005. 01. 20,

US 2001/0052470 A1, 2001. 12. 20,

US 6512234 B1, 2003. 01. 28,

US 2008/0066305 A1, 2008. 03. 20,

审查员 于园园

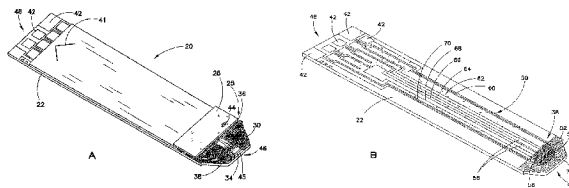
权利要求书3页 说明书17页 附图22页

(54) 发明名称

具有预定剂量响应曲线的生物传感器以及制造方法

(57) 摘要

本发明提供一种生物传感器的系统,其剂量响应曲线在生产期间被保持在预定且期望的范围或容差之内,这是通过选择可以在生产期间改变的生物传感器的特征而实现的。举例来说,在一个示例性实施例中,可以在生产期间按照需要改变电化学生物传感器的工作电极的有效面积,以便抵消例如随着生产的进行在生物传感器的试剂中发生的变化。在另一个示例性实施例中,可以预测尚未生产的生物传感器的剂量响应曲线,并且可以选择这些生物传感器的一项或多项特征来把剂量响应曲线保持在预定范围或容差之内。



1. 一种电化学生物传感器的系统,包括:

相同型号的第一和第二生物传感器,第一生物传感器具有第一电气图案,所述第一电气图案包括第一多个调节指状物,并且第二生物传感器具有第二电气图案,所述第二电气图案包括第二多个调节指状物;

第一和第二电气图案,它们具有不同数目的电气断开的它们各自的调节指状物,并且从而具有不同的有效面积;以及

其中,第一和第二生物传感器的剂量响应曲线处在共同的预定范围内,

其中,第一和第二电气图案中的每个都包括工作电极和对应电极,其中第一电气图案的工作电极的有效面积不同于第二电气图案的工作电极的有效面积,

其中第二生物传感器的几个调节指状物中的至少一个被连接或断开以获得所选有效面积,其中连接或断开的位置位于样本容纳腔室外并且断开或连接改变在样本容纳腔室内的有效面积。

2. 根据权利要求 1 的系统,其中,第一和第二电气图案的工作电极分别包括第一和第二多个调节指状物,所述第一电气图案的调节指状物中的至少一个被切断。

3. 根据权利要求 2 的系统,其中,试剂覆盖工作电极的一部分,并且所述至少一个指状物在与被试剂所覆盖的工作电极的部分间隔开的位置处被切断。

4. 根据权利要求 1 的系统,其中,第一和第二生物传感器中的每个都包括:

衬底,第一生物传感器的衬底具有在其上形成的第一电气图案,并且第二生物传感器的衬底具有在其上形成的第二电气图案,第一和第二电气图案中的每个都包括工作电极、对应电极以及被配置成把生物传感器连接到仪表的接触件;

盖在衬底上并且与衬底协作以限定样本容纳腔室的覆盖层和间隔层中的一个或多个;以及

布置在样本容纳腔室中并且与工作电极的至少一部分接触的试剂。

5. 根据权利要求 4 的系统,其中,衬底、间隔层和覆盖层中的一个或多个以及试剂在第一和第二生物传感器中全部都基本上相同。

6. 根据权利要求 4 或 5 的系统,其中,间隔层和覆盖层中的一个或多个包括开口,在生产期间穿过所述开口能够接近第一和第二电气图案的段。

7. 根据权利要求 1 的系统,还包括具有第三电气图案的第三生物传感器,第一和第三电气图案是相同的,其中第一、第二和第三生物传感器的剂量响应曲线处在共同的预定范围内。

8. 根据权利要求 1 的系统,还包括具有第三电气图案的第三生物传感器,所述第三电气图案具有第三多个调节指状物,第一、第二和第三多个指状物中的每个都包括不同数目的电气断开的指状物,其中第一、第二和第三生物传感器的剂量响应曲线处在共同的预定范围内。

9. 一种制造相同型号的电化学生物传感器的方法,所述生物传感器中的每个都具有电气图案,所述电气图案包括能够单独从所述电气图案断开或者与所述电气图案连接以便调节所述电气图案的有效面积的几个调节指状物,所述方法包括:

(a) 生产第一和第二生物传感器;

(b) 确定第一生物传感器的剂量响应曲线;

(c) 根据第一生物传感器的剂量响应曲线来选择第二生物传感器的电气图案的有效面积 ; 以及

(d) 连接或断开第二生物传感器的几个调节指状物中的至少一个以获得所选有效面积, 其中第二生物传感器的剂量响应曲线落在所期望的预定范围内,

其中, 步骤(d) 包括电气断开第二生物传感器中的几个调节指状物中的至少一个,

其中, 所述至少一个电气断开的调节指状物包括工作电极的节段,

其中第二电气图案的工作电极的有效面积不同于其他电气图案的工作电极的有效面积,

其中连接或断开的位置位于样本容纳腔室外并且断开或连接改变在样本容纳腔室内的有效面积。

10. 根据权利要求 9 的方法, 其中, 所述至少一个电气断开的调节指状物至少部分地定位于第二生物传感器的毛细管腔室内。

11. 根据权利要求 9 的方法, 其中, 所述几个调节指状物延伸到毛细管腔室中。

12. 根据权利要求 9 的方法, 其中, 在第二生物传感器上形成电气图案之前执行步骤(b)。

13. 根据权利要求 9 的方法, 还包括 :

在衬底上提供第二生物传感器的电气图案 ; 以及

在衬底之上层叠至少一个覆盖层或间隔层, 从而在第二生物传感器上形成盖和样本容纳腔室。

14. 根据权利要求 10 的方法, 其中, 步骤(d) 包括穿透所述至少一个覆盖层或间隔层, 以便切断第二生物传感器的电气图案的几个调节指状物中的至少一个。

15. 根据权利要求 14 的方法, 其中, 所述切断是利用激光器执行的。

16. 一种制造相同型号的电化学生物传感器的方法, 包括 :

(a) 生产具有第一电气图案的第一生物传感器, 所述第一电气图案具有第一有效面积 ;

(b) 确定第一生物传感器的剂量响应曲线 ;

(c) 利用对于第一生物传感器确定的剂量响应曲线来确定对于第二生物传感器的第二电气图案的第二有效面积, 所述第二有效面积不同于第一有效面积 ; 以及

(d) 形成第二生物传感器, 在最初在第二衬底上形成第二电气图案期间获得第二有效面积, 其中第二生物传感器具有处在所期望的预定范围内的剂量响应曲线, 并且从而在最初形成之后不需要对第二电气图案进行改变。

17. 根据权利要求 16 的方法, 其中, 步骤(a) 包括形成具有第一宽度的第一生物传感器的第一工作电极, 并且步骤(d) 包括形成具有不同于第一宽度的第二宽度的第二生物传感器的第二工作电极。

18. 根据权利要求 17 的方法, 其中, 步骤(a) 包括形成在其间具有间隙的第一工作电极和第一对应电极, 并且步骤(d) 包括在第二生物传感器中保持相同尺寸的间隙。

19. 根据权利要求 17 的方法, 其中, 步骤(a) 包括形成在其间具有第一间隙的第一工作电极和第一对应电极, 并且步骤(d) 包括形成在其间具有第二间隙的第二工作电极和第二对应电极, 第二间隙具有与第一间隙不同的尺寸。

20. 根据权利要求 16 的方法, 其中:

第一生物传感器包括多个第一生物传感器;

在步骤(b)中确定的剂量响应曲线包括所述多个第一生物传感器的平均剂量响应曲线; 以及

第二生物传感器包括多个第二生物传感器。

21. 根据权利要求 20 的方法, 还包括:

确定所述多个第二生物传感器的平均剂量响应曲线;

确定对于多个第三生物传感器的第三电气图案的第三有效面积, 所述第三有效面积不同于第二有效面积; 以及

形成具有第三电气图案的多个第三生物传感器, 所述第三电气图案具有第三有效面积, 其中第三生物传感器具有处在所期望的预定范围内的剂量响应曲线。

22. 根据权利要求 21 的方法, 其中, 第一和第三有效面积是相同的。

具有预定剂量响应曲线的生物传感器以及制造方法

技术领域

[0001] 本发明涉及在测量生物流体中的分析物浓度中使用的生物传感器,并且更具体来说涉及在生产期间发生的此类生物传感器的剂量响应曲线的变化。

背景技术

[0002] 对于许多医疗状况的诊断和治疗来说,测量生物流体中的物质浓度是很重要的。举例来说,测量诸如血液之类的体液中的葡萄糖对糖尿病的有效治疗是关键。已经知道许多用于确定血液样本中的分析物浓度的方法,并且通常将这些方法归为两个类别(光学方法和电化学方法)中的一种。

[0003] 光学方法通常涉及光谱法以便观察由于分析物的浓度而导致的流体中的光谱偏移,典型地结合在与分析物组合时会产生已知的颜色的试剂。

[0004] 电化学方法通常依赖于电流(电流测定法)、电势(电势测定法)或积聚电荷(电量测定法)与分析物浓度之间的关系,典型地结合在与分析物组合时会产生载荷子的试剂。例如参见授予 Columbus 的美国专利号 4,233,029,授予 Pace 的美国专利号 4,225,410,授予 Columbus 的美国专利号 4,323,536,授予 Muggli 的美国专利号 4,008,448,授予 Lilja 等人的美国专利号 4,654,197,授予 Szuminsky 等人的美国专利号 5,108,564,授予 Nankai 等人的美国专利号 5,120,420,授予 Szuminsky 等人的美国专利号 5,128,015,授予 White 的美国专利号 5,243,516,授予 Diebold 等人的美国专利号 5,437,999,授予 Pollmann 等人的美国专利号 5,288,636,授予 Carter 等人的美国专利号 5,628,890,授予 Hill 等人的美国专利号 5,682,884,授予 Hill 等人的美国专利号 5,727,548,授予 Crismore 等人的美国专利号 5,997,817,授予 Fujiwara 等人的美国专利号 6,004,441,授予 Priedel 等人的美国专利号 4,919,770,以及授予 Shieh 的美国专利号 6,054,039,它们被整体合并在此。

[0005] 用于实施测试的电化学生物传感器通常被提供为一次性测试条带,其上具有与生物流体中的感兴趣分析物发生化学反应的试剂。将所述测试条带与测试仪表配对,从而使测试仪表可以测量分析物与试剂之间的反应,以便确定分析物浓度并向用户显示。

[0006] 电化学传感器对电势阶跃的响应在很大程度上取决于 Cottrell 等式(F. G. Cottrell、Z. Physik. Chem (1902)),即下面的等式(1):

$$[0007] \quad I = \frac{nFAD^{\frac{1}{2}}}{\pi^{\frac{1}{2}}t^{\frac{1}{2}}} C \quad (1)$$

[0008] 其中,

[0009] n — 分析物的每个分子的电子数

[0010] F — 法拉第常数

[0011] A — 工作电极面积

[0012] D — 扩散系数

[0013] t — 应用电势阶跃之后的时间

[0014] C—分析物浓度

[0015] 从等式(1)可以认识到,扩散系数 D 的改变将导致传感器的剂量响应的改变。

[0016] 在许多电化学传感器中采用了干的化学膜,其通常覆盖工作电极或者工作电极和对应(counter)电极。这些干的膜包含有助于分析物与媒剂之间的(一个或多个)电子交换的酶。当液体样本(比如包含感兴趣分析物的血液)与所述膜水合时,会发生化学过程。在该过程期间,所述膜会膨胀,分析物分子扩散到膜中,并且在存在于膜中的特定于分析物的酶的帮助下与媒剂分子交换(一个或多个)电子。在存在特别施加或控制的电势的情况下,媒剂分子会扩散到电极表面并且被还原或氧化。随后利用已知的技术(例如电流测定法、电量测定法、电势测定法、电压测定法)测量所得到的电流并且将其与一个数量(分析物的浓度或其他所期望的特性)相关。

[0017] 在等式(1)中所阐述的简单扩散系数 D 实际上会:(a)例如由于试剂的膨胀会随时间变化;(b)是多个扩散过程(例如分析物从流体样本扩散到膜中扩散到酶,媒剂从反应中心扩散到电极等等)的总和;以及(c)可能需要被调节以考虑到酶反应的动力学。

[0018] 出于说明的目的,可以使用下面的简单线性剂量响应等式(等式(2)):

$$[0019] \quad C = k_{BC} I_{BC} + k I_t \quad (2)$$

[0020] 其中,

[0021] k_{BC} 、 k 是特定于系统的系数

[0022] I_{BC} 是独立于分析物的消隐(blank)电流

[0023] I_t 是在时间 t 测量的电流

[0024] 或者,在电流密度方面引入工作电极面积 A :

$$[0025] \quad C = k_{BC} A j_{BC} + k A j_t \quad (3)$$

[0026] 其中,

[0027] j_{BC} —独立于分析物的消隐电流密度

[0028] j_t —时间 t 的电流密度

[0029] 在消隐电流非常小的情况下,可以如下简化等式(3):

$$[0030] \quad C = k A j_t \quad (4)。$$

[0031] 分析物浓度 C 可能会被不准确地估计为数量 ΔC ,这是从改变 Δk 导致的, Δk 例如又是由作为正在进行的生产过程的一部分发生的化学膜的成分或厚度变化而引起的。可以从下面的等式(5)认识到这一不准确地估计分析物浓度的问题:

$$[0032] \quad C + \Delta C = (k + \Delta k) A j_t \quad (5)。$$

[0033] 由于用在这些生物传感器中的化学膜的成分和厚度变化是对于分析物浓度估计的不准确性的重要起作用的因素,因此在电化学生物传感器的生产过程期间通常会把这些参数控制得非常好。然而在典型的制造过程中,基于例如被用以生产最终生物传感器产品的尺寸有限的原材料分批来生产仅尺寸有限的分批。在许多情况下,新一批次的生物传感器可能具有显著不同的 k ,并且从而会导致如在等式(5)中量化的批次间变化。此外,更加长期的趋势(比如机器部件磨损或原材料成分改变)也可能导致 k 的改变,从而再次导致

剂量响应曲线的不正确的斜率。

[0034] 本领域中一种解决特定于系统的系数 k 的变化的标准已知方法是提供特定于批次的系数 $1 - \Delta m$, 其抵消由 Δk 所引起的改变。这在下面的等式(6)和(7)中表示:

[0035]
$$C = (k + \Delta k)(1 - \Delta m)A_{j_i} \quad (6)$$

[0036] 其中,

[0037]
$$\Delta m = \frac{\Delta k}{k + \Delta k} \quad (7)。$$

[0038] 常常提供成对的特定于批次的系数, 所述系数中的第一个系数描述斜率(其类似于 $1 - \Delta m$), 并且第二个描述线性剂量响应曲线的截距。可以在与生物传感器一起使用的测量仪器中存储几个特定于批次的系数或者几对系数, 并且随后由用户选择或者基于包含在生物传感器上的信息而自动选择。这种方法的缺陷在于需要仪表具有足够的存储器来存储几个校正系数, 并且在某些情况下还不合期望地依赖用户选择正确的批次信息。已经知道这些设备的用户可能无法执行这样的所需步骤。

[0039] 可替换地, 本领域中的另一种公知的实践涉及把这样的校正或校准信息从插入到测试仪表的插槽中的电子只读存储器钥匙(ROM 钥匙)下载到测试仪表中。例如参见美国专利号 5, 366, 609。但是由于该校准数据可能只对于特定生产批次的测试条带是准确的, 因此通常要求用户确认当前使用的测试条带的批次号与为之编程 ROM 钥匙的批次号相匹配。这种方法不合期望地需要生产几个不同的 ROM 钥匙, 并且还依赖于用户在使用新的一瓶生物传感器时改变 ROM 钥匙, 已发现这并不总会发生。

[0040] 另一种已知的方法是通过代码钥匙或通过一次性容器(例如条形码)将校正系数值提供到测量仪器。另一种变型涉及利用条形码或其他编码信息对每一个生物传感器本身进行编码。在这种方法中, 当把已编码生物传感器插入到仪表中时, 所述仪表根据被存储在其存储器中的几项自动应用正确的校正系数。虽然避免了用户采取任何肯定步骤来确保正在使用适当的校正系数的需要, 但是这种方法需要仪表已经把对应于可以被提供在多个不同批次的生物传感器上的各种代码的所有校正系数都存储在其中, 并且当然需要对生物传感器进行特定于批次的编码。

[0041] 另一种方法涉及控制生物传感器生产过程, 从而只会发生可忽略的批次间变化(Δk), 并且如果需要的话废弃和丢弃不满足隐含的 $\Delta k \approx 0$ 的需求的那些生物传感器。这常常被称作“通用代码”。但是这样的方法由于首先要满足所施加的严格容差的较大成本因此成本很高, 并且当因为无法满足这些容差而必须废弃和丢弃大量生物传感器时可能会造成浪费。通过保存被废弃批次的生物传感器并且为之提供需要来自用户、条带或瓶子的特定代码输入的另一个仪表(即非通用代码仪表), 可以避免这种浪费。但是这样就需要生产并分配多条仪表产品线, 从而需要附加的成本和开销。

[0042] 由于满足容差方面的大量浪费和困难, 本领域技术人员普遍认为刚刚所讨论的“强力”方法在较大生产规模下是经济上所不可行的。作为代替, 本领域技术人员已经接受了现在的习惯思维, 也就是剂量响应曲线的批次间变化是大规模生物传感器生产中所固有的, 并且因此在生产之后必须实施诸如前面所讨论的某种类型的校准方案, 以便确保对于样本中的分析物浓度的准确估计。

[0043] 希望提供用于调节生物传感器的剂量响应曲线中的变化的另一种方法。

发明内容

[0044] 本发明脱离了前面所提到的习惯思维,并且提供了一种其剂量响应曲线在生产期间被保持在预定且期望的范围内的生物传感器的系统,这是通过选择可以在生产期间变化的生物传感器的特征而实现的。一旦本发明的这些生物传感器的生产完成,校准就不再必要了。

[0045] 在其一种形式中,本发明提供一种制造生物传感器的方法。在该方法中,生产相同型号的至少第一和第二生物传感器,并且通常生产更多。确定第一生物传感器的剂量响应曲线,这通常是通过在其制造期间利用一种质量控制溶液对其进行配量(dosing)并且随后测量响应而实现的。基于所述响应,确定第二生物传感器(并且通常是更多的生物传感器)的特征。随后将该特征实施到第二个和后续的生物传感器的生产中,从而使得第二个和后续的生物传感器的剂量响应曲线处在预定范围之内。

[0046] 在一个示例性实施例中,所述生物传感器是电化学生物传感器,并且所确定的特征是生物传感器的电气图案(pattern)的尺寸或有效面积。在该实施例中,所述方法涉及调节第二生物传感器的电气图案的有效面积,以便把第二生物传感器的剂量响应曲线带到预定范围内。举例来说,所述电气图案可以包括工作电极,其具有可以在生产期间电气断开的几个指状物(比如通过用激光切断所述指状物),并且这接着又把生物传感器的剂量响应带到预定范围内。在某些实施例中,这样的切断实际上把暴露在样本容纳腔室中的工作电极的一部分断开。

[0047] 虽然暴露在样本容纳腔室内的工作电极的有效面积是可以被调节的一项有利特征,并且在下文中提供了这方面的详细公开内容和实例,但是本领域技术人员将会设想到,可以采用这些教导在生产期间确定及调节生物传感器的其他特征,以便将其剂量响应曲线带到预定范围内。举例来说,可以通过在引导到工作电极的导电迹线中提供电阻器、分流器或分压器来完成调节电流测定生物传感器中的“激发电压”。在一种形式中,可以初始地利用“开口”或已切断部分形成包括所述导电迹线和工作电极的电气图案,一旦确定所需的剂量响应调节,就可以利用提供所期望的调节的具有已知电气特性的导电材料“闭合”或连接所述部分。

[0048] 在其另一种形式中,本发明提供一种包括通常为相同型号的第一和第二生物传感器的电化学生物传感器系统。第一生物传感器具有第一电气图案,并且第二生物传感器具有第二电气图案。第一和第二电气图案具有不同的有效面积,并且第一和第二生物传感器的剂量响应曲线处在相同的预定范围内。

[0049] 在该实施例中,电气图案的有效面积是可以在生产期间按照需要进行调节的生物传感器的特征,以便将生物传感器的剂量响应保持在预定范围或容差之内。在一个示例性实施例中,生物传感器的工作电极包括多个指状物。其中一些或所有指状物或其部分可以被电气断开以便抵消(offset)生产变化,并且从而把剂量响应曲线保持在预定且可接受的范围或容差之内。

[0050] 合并本发明的各实施例有利地避免了在用户使用生物传感器测量分析物浓度之前通过仪表和/或用户对所述生物传感器进行校准的需要。

附图说明

[0051] 通过参照下面结合附图对本发明的各实施例所做的描述,本发明的前面提到的各方面及获得它们的方式将变得更加显而易见,并且本发明本身也将得到更好的理解,在附图中:

[0052] 图 1A 是根据这些教导形成的生物传感器的透视图;

[0053] 图 1B 是其上形成有电气图案的图 1A 中所示的生物传感器的衬底的透视图;

[0054] 图 2 是图 1A 和 1B 中所示的生物传感器和衬底的一部分的不完整的分解透视图;

[0055] 图 3A — 3N 是其上形成有电气图案的生物传感器衬底的各个配量端的不完整平面图,其工作电极有效面积可以根据这些教导来改变;

[0056] 图 4 是其上形成有电气图案的生物传感器衬底的配量端的不完整平面图,其工作电极有效面积可以根据这些教导来改变;

[0057] 图 5 是示意性地图示出根据这些教导的生物传感器的生产方法的部分示出的透视图;

[0058] 图 6A 和 6B 是图示预期性地把生物传感器的剂量响应曲线保持在预定范围内的方法的曲线图;以及

[0059] 图 7 是其上形成有电气图案的生物传感器衬底的配量端的不完整平面图,其工作电极有效面积的尺寸可以根据这些教导来确定,以便预期性地把生物传感器的剂量响应曲线保持在预定范围内。

[0060] 相应的附图标记遍及几个视图被用来表示相应的部件。

具体实施方式

[0061] 下面描述的本发明的各实施例不意图进行穷举或者把本发明限制到在下面的详细描述中所公开的精确形式。相反,各实施例被选择及描述成使得本领域其他技术人员可以认识并理解本发明的原理和实践。

[0062] 这些教导提供了一种生物传感器系统,其中提供或生产相同型号的多个基本上相同的生物传感器,并且在生产期间改变生物传感器的一项特征(比如电气图案的有效面积),以便把所生产的所有生物传感器的剂量响应曲线保持在预定范围或容差内。

[0063] 出于本说明书的目的,术语“有效面积”应当被宽泛地理解,并且通常指代当生物传感器连接到仪表或者以其他方式被提供电力时可以通过其导电的电气特征(比如电极)的尺寸。在许多情况下,所述有效面积将基本上由所述电气特征的表面积确定,这对于生物传感器上或其中形成有薄、平电气图案的基本上平坦的这种生物传感器的情况可能是适当的。在其他应用中,有效面积可以与特定电气特征是否电气连接到电气图案的其他特征有关。在另外的应用中,有效面积可以是特定电气特征的厚度或体积的函数。在示例性实施例中,有效面积包括位于样本容纳腔室内的工作电极的表面积,并且还电气连接到仪表电子装置。

[0064] 这里所使用的术语“剂量响应曲线”宽泛地描述下述实验或测试:其中将具有一定浓度的特定分析物(或多种分析物)的流体样本沉积在生物传感器中或其上,并且生物传感器测量可以与所述流体样本中的分析物浓度相关的电流、电荷、电势、电阻、颜色或某种其他参数。因此,“剂量”指代分析物浓度,并且“响应”指代对应于这种浓度的所测参数。术

语“浓度响应曲线”在本领域中也是已知的,并且在这里与“剂量响应曲线”同义。

[0065] 现在转向图 1A、1B 和 2,其中示出了根据本发明的教导可用的生物传感器 20 的一个代表性“型号”,但是本领域技术人员将很容易认识到,这些教导可以被合并到几乎无穷的多个生物传感器型号中,并且确实可以应用在其他设备中。生物传感器 20 包括基底衬底 22、间隔层 24 以及包括主体盖部分 28 和腔室盖部分 30 的覆盖层 25。间隔层 24 和覆盖层 25 协作来限定样本容纳腔室 34,其在基底衬底 22 与至少覆盖层 25 的腔室盖部分 30 之间延伸。在主体盖 28 与腔室盖 30 之间提供间隙 36,其限定与样本容纳腔室 34 相通的通气开口,从而在样本流体从边缘开口或流体容纳开口 45 进入腔室时允许空气逸出腔室。在一个替换实施例中,所述覆盖层可以包括单项盖(未示出),其覆在间隔层 24 上并且包括与样本容纳腔室交换流体的通气孔(未示出)。

[0066] 生物传感器 20 包括配量端 46 和仪表插入端 48。配量端可以被配置成可以与仪表端区分开,以便帮助用户。举例来说,图 1 中所示的生物传感器 20 的配量端 46 成斜面,并且还提供有与生物传感器的其余部分形成对比的颜色。还可以使用诸如箭头 41 之类的条带图形来表明把生物传感器插入仪表中的方向。

[0067] 在这些教导的一个方面,虽然电气图案的有效面积或其他特征可能在逐批次的基础上或其他基础上有所变化,但是来自每一个型号的生物传感器的总体“外观和触感”通常将是相同的并且无法由用户区分。举例来说,所述条带图形、带有颜色的配量端、覆盖层 25、间隔层 24 以及生物传感器的形状和尺寸在给定型号的所有生物传感器之间通常将是所有相同或基本上相同的,尽管有些生物传感器会具有在生产期间被改变以将剂量响应曲线保持在所期望的容差内的特征。但是在其他实施例中,可能期望改变特定型号内的单独生物传感器的某些特征,比如颜色、图形等等。作为这里所使用的该术语,生物传感器的“型号”的实例包括(但不限于)Accu-Chek® Comfort Curve®牌测试条带或生物传感器,以及 Accu-Chek® Aviva 牌生物传感器或测试条带。

[0068] 转向图 1B,基底衬底 22 在其上携带具有电气特征 38 的电气图案 50。还可以在图 1A 中看到腔室 34 中的电气特征 38 的各部分。通过例如激光烧蚀在衬底 22 上形成电气图案 50,正如美国公开号 20050103624 中所描述的那样,其公开内容被通过参考合并在此。用于形成电气图案 50 的其他适当措施包括激光划片、丝网印刷以及本领域内已知的其他技术。电气图案 50 的其他电气特征 38 包括工作电极 52,其还包括一系列指状物 54、叉状对应电极 56、剂量充足电极 58 以及一系列迹线 60、62、64、66、68 和 70,所有这些迹线从一项或多项对应的电气特征 38 引导到各个接触衬垫 42 以便与生物传感器被插入其中的仪表进行电气通信。试剂层或膜 72 被施加在衬底 22 的配量端 46,并且可以通过多种方法被施加到生物传感器,在前面引用的美国公开号 20050016844 中描述了其中的许多方法。具有刚刚所提到的基本特征的电化学传感器的附加基本设计和功能细节可以在美国公开号 20050016844 中找到,其公开内容被通过参考合并在此。

[0069] 参照图 2,以透视的方式示出了具有间隔层 24 和分解开的两片式覆盖层 25 的生物传感器 20 的配量端 46。穿过覆盖层 25 和间隔层 24 提供一个小的接近开口 44,并且其在组装好的生物传感器中被定位在已切断区域 76 的紧邻上方,正如虚线所表示的那样。开口 44 允许激光器或其他工具在调节段 82 (图 3A — 3N)接近工作电极 52 的一些指状物 54 的一部分并且如所示地将其切断,从而留下已切断区域 76 并且实际上将其中一个或多个指

状物 54 电气隔离或断开,从而将电气图案的有效面积改变成所期望的程度,特别是工作电极。如图所示,例如切断工作电极 52 的三个指状物 54,从而只留下两个较大指状物 53,从而把暴露在腔室 34 内的工作电极 52 的有效面积减小了大约 33%,假设指状物 53 中的每一个分别与组合的所有三个指状物 54 的总计宽度一样宽。

[0070] 调节工作电极的有效面积的效果是把剂量响应保持在所期望的容差之内。可以通过参照前面讨论过的等式(5)来再次理解这一点,

$$[0071] \quad C + \Delta C = (k + \Delta k) A j_i \quad (5)$$

[0072] 可以认识到,所测量或估计的分析物浓度不仅与常数 k 成比例,而且还与工作电极的面积 A 成比例。因此,可以通过对应的改变 ΔA 来抵消由于批次间变化而导致的改变 Δk ,正如下面的等式(8)中所表明的那样,

$$[0073] \quad C = AC = (k + \Delta k)(A - \Delta A) j_i \quad (8)$$

[0074] 或者以 ΔA 表示的话,等式(9)提供:

$$[0075] \quad \Delta A = \frac{\Delta k}{k + \Delta k} A \quad (9)。$$

[0076] 因此,通过确定 Δk (这例如可以通过用具有已知分析物浓度的控制溶液测试单独的生物传感器来完成),可以从等式(9)确定工作电极的所需面积改变(如果有的话)。正如下面更加详细地描述的那样,可以作为生物传感器制造过程的其中一个最终步骤来完成该面积调节,或者可以在预期的基础上完成并且将其合并到其间在衬底上形成电气图案的生产过程的早期阶段中。

[0077] 如果将在后来的生产阶段期间(例如在已经实质上形成生物传感器之后)调节生物传感器的电气图案的有效面积,则根据这些教导的系统可以提供用于完成所述调节的各种选项。

[0078] 如前面所提及的那样,在某些示例性实施例,将要调节的“有效面积”包括位于样本容纳腔室中的工作电极的表面积。在这些实施例中,为了提供关于剂量响应曲线的可调节范围,工作电极通常可以提供有在给定型号的所有生物传感器中都是相同的基本部分。工作电极还可以包括可以被选择性地切断以改变剂量响应曲线的几个其他指状物。

[0079] 举例来说,图 3A 和 3B 描绘了适合在根据这些教导的生物传感器系统中使用的衬底 22 的配量端 46 的示例性实施例。(在图 1 和 2 中也示出了配量端 46。)电气图案 50 被提供具有工作电极 52,其还包括一系列调节指状物 54、比指状物 54 更宽的永久指状物 53、对应电极 56 以及剂量充足电极 58。毛细管空间或样本容纳腔室在附图标记 55 处被示出为虚线,并且试剂膜或层(未在图 3A — 3N 中示出)通常存在于至少与工作电极 52 相接触的该毛细管空间的至少一部分中,正如前面参照图 1 和 2 所讨论的那样。

[0080] 在该示例性实施例中,工作电极 52 的永久指状物 53 提供位于样本容纳腔室内的工作电极面积的标称值的近似 80%。与此相比,延伸到毛细管中并且可选择性地切断的工作电极 52 的指状物 54 提供标称值的附加的近似 40%。结果,在该特定实施例中,可以在高达标称工作电极面积的大约 120% (所有指状物 54 都未被切断)或低至 80% (所有指状物 54 都被完全切断)之间调节剂量响应曲线。当然,本领域技术人员将很容易认识到,可以按照期望改变刚刚所提到的百分比,例如通过提供更宽或更窄的指状物 53 和 / 或 54,以及 / 或

者提供多于或少于三个可以选择性地切断的指状物 54。在生产期间可以在其标称值的大约 80% 到 120% 之间改变的工作电极有效面积仅仅是一个示例性范围,相信该范围对于某些大量生产本发明的生物传感器的方法来说足以把剂量响应曲线保持在所期望的范围内。本领域技术人员可能希望加宽或收窄该范围,这取决于在其中采用这些教导的特定制造方法中所遇到的剂量响应曲线的变化。

[0081] 图 3A 图示出诸如如前面所描述的激光烧蚀或其他适当措施最初形成在衬底 22 上的电气图案,而图 3B 示出了在对面积进行了调节之后的电气图案 50。更具体来说,被示出为投影在图 3A 中的调节指状物 54 的一部分之上的调节段 82 代表例如可以在最终生产阶段期间切断其中一个或多个调节指状物 54 的位置。图 3B 示出切断了三个指状物 54 之后的电气图案,其中形成去除了其中的导电材料的已切断区域 76。因此,工作电极的有效面积在这种情况下中被从其标称值的大约 120% 减小到其标称值的大约 80%,这是因为三个指状物 54 的在对应电极之间向上延伸的各段已经被电气断开。

[0082] 诸如图 1 和 2 中所示的开口 44 之类的接近开口在覆盖层中被提供在调节段 82 的正上方,从而可以在后面的生产阶段中执行如图 3A 和 3B 中所描绘的指状物 54 的切断。正如刚刚所提到的那样,并且如在下面更加详细地解释的那样,将要切断的调节指状物 54 的数目(如果有的话)是基于希望对所生产的特定生物传感器的剂量响应曲线进行的校正的量值的设计选择。

[0083] 图 2 和 3A 和 3B 中所示的实施例的某些优点在于,较宽的指状物 53 通常比较细的指状物更加鲁棒。此外,在这种情况下,由于指状物 53 限定工作电极的外边缘,因此工作电极的顶部和底部边缘与对应电极的相应边缘之间的间隙宽度保持相同,而不管将要切断的指状物数目(如果有的话)。这在某些情况下可能是合乎期望的,正如下面所描述的那样。

[0084] 图 3C 和 3D 图示出与图 3A 和 3B 不同的一个替换实施例,其中工作电极 157 不仅包括单个较宽永久指状物 153,而且还包括可以被选择性切断的三个较小指状物 154。在这种情况下,指状物 153 的面积可以包括例如标称值的大约 80%,而组合的三个指状物 154 可以包括标称工作电极面积的附加 40%。与图 2、3A 和 3B 中所示的实施例一样,对应电极 156 与工作电极 157 的边缘之间的间隙保持相同,而不管将要切断的指状物数目(如果有的话)。图 3D 图示出在已切断区域 76 处被切断的所有三个指状物 154。

[0085] 图 3E 和 3F 中所示的实施例的工作电极在某种程度上与图 3A 和 3B 中所示的工作电极相反。在这种情况下,在两组三个较小的可选择性切断的指状物 54 之间居中存在单个较宽的永久指状物 53。本实施例允许更高的调节精度,这是因为存在两个调节段 82 和 82a,其中每一个调节段都允许切断零到三个指状物 54。图 3F 示出了两个已切断区域 76 和 76a。

[0086] 在图 3G 和 3H 中,除了永久指状物 153 之外还提供两组调节指状物 154 和 156。指状物 154、156 通过其间的空间 150 分开。除了用于切断指状物 154 的第一调节段 82 之外,图 3G 中用虚线示出的第二调节段 84 可以由诸如激光器之类的切割设备接近。图 3H 图示出其中所有调节指状物 154 和 156 都被切断从而留下已切断区域 76、86 的调节,但是当然不需要是这种情况。可以切断任意数目且组合的指状物 154 和 156 或者一个也不切断,这取决于希望对剂量响应曲线做出的精确校正。

[0087] 图 3I 和 3J 图示出另一个替换实施例,其中形成不同于图 3G 和 3H 中所示的工作电极 152 的工作电极 157。其具有如图所示地关于毛细管通道 55 居中布置的导电材料的连

接带 151。在图 3I 中示出了两个调节段 82 和 84,并且所有可选择性地切断的指状物在图 3J 中所示的已切断区域 76 和 86 中都被示为已切断。

[0088] 图 3K 和 3L 图示出适合在根据这些教导的生物传感器系统中使用的衬底 22 的配量端 46 的另一个实施例。在这种情况下,工作电极 52 包括一系列调节指状物 54、永久指状物 53、对应电极 56 和剂量充足电极 58。一个调节区域 82 如图 3K 中所示的那样被提供,并且所有指状物 54 都被示为在图 3L 中所示的已切断区域 76 中被切断。

[0089] 除了去除材料或将其切断以减小电气图案的有效面积之外,还可以替换地在生物传感器生产期间将导电材料添加到电气图案以便电气连接导电材料,并且从而增大电气图案的有效面积的尺寸。举例来说,图 3M 和 3N 图示出一个实施例,其中电气图案 50 类似于图 3K 和 3L 所示的那些,除了电气图案 50 最初被形成为具有已切断区域 76 (图 3M),并且例如在最终生产阶段期间,通过接近开口或窗口(诸如图 1 和 2 中所示的开口 44)沉积导电材料 90,并且如图 3N 中所图示的那样连接各指状物 54。可以通过本领域内已知的各种各样的方法中的任一种来沉积导电材料 90。作为另一种变型,可以在诸如开口 44 (图 1)之类的接近开口窗口中以摩擦装配并且与电气图案和衬底 22 间隔开的方式提供导电材料的“插塞”。于是在生产期间如果希望的话可以向下轻拍该插塞,以便接触并且从而电气连接各指状物 54。本领域技术人员将很容易认识到可以在生产过程期间提供及激活的许多开关机制,以便按照期望连接一个或多个调节指状物 54,从而调节电气图案的有效面积。

[0090] 已阐述了关于如何能够改变电气图案的有效面积的一般实例,关于图 4 提供一个具有数值的更加详细的实例,该图 4 图示出了适合在根据这些教导的生物传感器系统中使用的衬底 222 的配量端 246。提供具有工作电极 252 的电气图案 250,所述工作电极包括两个多指状物段 254 和 256。段 254 包括永久指状物 262 和调节指状物 264。类似地,段 256 包括永久指状物 266 和调节指状物 268。所有调节指状物 264 和 268 都借助于永久指状物连接到工作电极 252 的中心部分 272。试剂膜 274 (其被表示为点矩阵)在衬底 222 的配量端 246 上延伸,从而覆盖对应电极和工作电极的大部分。还如所示地提供对应电极 270 和剂量充足电极 280,并且毛细管边界用虚线示出并且由附图标记 255 表示。当然,迹线或导线从工作电极、对应电极和剂量充足电极延伸并且在连接到仪表的接触衬垫中终止,如前面所描述并且在图 1A 和 1B 中所示出的那样。

[0091] 图 4 还用虚线示出了两个调节窗口 284 和 286,其代表诸如接近开口 44 (图 1)之类的窗口,通过所述窗口可以接近调节迹线 264 和 268 并且在生产期间按照期望将其切断。此外,虽然图 4 中所示的实施例设想了四个永久指状物(指状物 262 和 268 各两个),但是单个永久指状物就将足以确保生物传感器的基本功能。但是在其他情况下可能希望在毛细管通道的完全宽度上保持对应电极 270 与工作电极 252 之间的恒定间隙(诸如例如如果使用阻抗测量来校正血球密度或温度的话),正如在估计全血液中的葡萄糖浓度的一些生物传感器中所完成的那样。例如参见美国专利号 6,645,368 和美国专利申请序列号 2004-0157337、2004-0157338 和 2004-0157339。如果希望的话,永久指状物 262 和 266 限定如图 4 中所示的工作电极的顶部边缘,并且实现在毛细管通道的宽度上保持恒定间隙宽度的目的。

[0092] 从图 4 还可以认识到,调节窗口 284 和 286 位于试剂膜下方并且与其间隔开,这允许更加容易并且更加精确地切断指状物 264 和 268,这是因为其在所示位置处没有被试剂

膜所覆盖,并且因此后者不会与切割指状物发生干扰。此外,例如当采用激光器来切断指状物时,可能希望避免照射试剂,这是因为激光可能会不合期望地影响试剂化学特性。尽管如此,在某些应用中,如果希望的话可能把所述窗口定位在试剂膜上方。

[0093] 下面的表 1 提供了与通过例如激光烧蚀处理形成图 4 中所示的电气图案一致的的实际尺度的实例。如所述实例所指示的那样,毛细管空间 255 (例如在图 4 中是从左到右)上的主工作电极区域 272 的总长度是 1.15mm,并且其在毛细管空间中的总宽度是 0.29mm。永久指状物 262 和 268 在表 1 中被表示为位于毛细管内并且靠近毛细管边界的每一侧的两个指状物,其宽度为 0.04mm,并且长度为 0.35mm。存在六(6)个调节指状物(指状物 264 和 268 各三个),所有在表 1 中都被相同地表示,这是因为它们都具有基本上相同的宽度和长度。

[0094] 表 1 的第五列示出了总计的工作电极面积,其沿着该列向下继续增大。举例来说,归因于区域 272 以及永久指状物 262 和 266,总工作电极面积是 0.362mm^2 。仅添加一个调节指状物将该面积增大到 0.365mm^2 ,而添加所有六个调节指状物把总面积带到 0.384mm^2 ,如表 1 中所示出的那样。

[0095] 给出表 1 以使得图 4 的电气图案 250 的配置被确立为 100% 的基线标称工作电极面积,所述配置连接有三个调节指状物(264 或 268),并且其他三个调节指状物被切断或断开。因此如所指示的那样,切割所有六个指状物会提供 97% 的标称面积,并且一个指状物都不切割则会提供 103% 的标称面积。根据等式(9),所得到的 ΔA 的集合是 $\{-0.037, -0.024, -0.012, +0.012, +0.024, +0.037\}$ 。

[0096] 表 1

[0097]

电气特征	宽度 * (mm)	长度 * (mm)	指状物面积 (mm ²)	Σ WE 面积 (mm ²)	有效面积调节
主工作电极 (WE)	0.29	1.15	0.33350		
WE 永久指状物 1	0.04	0.35	0.01400		
WE 永久指状物 2	0.04	0.35	0.01400	0.362	97.0%
WE 调节指状物 1	0.03	0.125	0.00375	0.365	98.0%
WE 调节指状物 2	0.03	0.125	0.00375	0.369	99.0%
WE 调节指状物 3	0.03	0.125	0.00375	0.373	100.0%
WE 调节指状物 4	0.03	0.125	0.00375	0.377	101.0%
WE 调节指状物 5	0.03	0.125	0.00375	0.380	102.0%
WE 调节指状物 6	0.03	0.125	0.00375	0.384	103.0%

[0098] * 在毛细管空间中。

[0099] 表 1 图示了以 1% 增量调节有效面积。但是在另一个实施例中,通过刚刚所提到的调节指状物布置或者前面所公开的其他调节布置,能够以 -9%、-6%、-3%、标称、+3%、+6% 和 +9% 的增量提供工作电极有效面积。本领域技术人员可以提供其他增量及其组合,以便满足在特定制造过程中所设想或遇到的系统漂移。

[0100] 现在转到图 5,其图示出根据这些教导的一种制造生物传感器的示例性方法。生物传感器的第一线路或生产站 300 包括生物传感器 20 的卷轴 301,其被提供在卷筒中以便如所指示的那样解绕。卷轴 301 上的生物传感器 20 基本上正如前面参照图 1 和 2 所描述的那样,除了生物传感器被提供在连续的网中,并且尚未被修整及切割成单独的传感器,这将成为最后的生产阶段发生。随着卷轴 301 解绕,包含质量控制(“QC”)水溶液 304 (例如校准器溶液)的分配器 302 利用 QC 溶液 304 对生物传感器 20 中的所选生物传感器进行配量。如所示, QC 溶液被吸取到所选生物传感器的样本容纳腔室中。

[0101] 在图 5 所图示的处理中,在分配器 302 为生物传感器快速配量时所述卷轴可以暂时停止,或者所述卷轴可以连续移动。随着所选生物传感器 20 移动,化学和物理过程在腔室 34 内快速发生。所选生物传感器 20 提前到达测试站 306 并且随后由探针 308 接触,所述探针在图 5 中被示为与生物传感器 20 接触,该生物传感器 20 在图 5 中示为被定位成在所述线路中比所选生物传感器领先三个生物传感器。具有可选显示器 311 的仪表或测量设备 309 通过探针 308 向所选生物传感器 20 提供激发序列,并且记录响应信号。计算设备 313 接收并记录对于在一个或多个卷轴中被测试的所有生物传感器的响应,并且计算将要对电气图案的有效面积所做的期望校正。

[0102] 在线路 300 中被定位为领先测试站 306 三个生物传感器的是吸湿站 310,其可以如箭头所描绘的那样往复运动并且包括吸湿元件 312,所述吸湿元件与所选生物传感器的配量端接触并且从中吸取 QC 溶液 304。

[0103] 最后,在线路中被定位为向前另外四个生物传感器的是可往复运动地安装的标记站 314,其具有以“X”的形状示出的标记器或压印器 316,其在被选择用于测试的那些生物传感器上盖印上废弃标记 318。废弃标记 318 在线路 300 中用假想的方式(in phantom)示出,这是因为被示为定位于站 314 下方的生物传感器尚未被配量,并且因此实际上将不会被标记“X”。所测试的生物传感器与生产线中生产的总数的比值是一个设计变量,但是会设想到可以测试许多生物传感器。在该设计变量的一个实施例中,在生产期间周期性地测试整瓶 50 个条带。举例来说,在基于卷到卷的制造过程中(比如在制造 ACCU-CHEK® Aviva 测试条带中所采用的制造过程),通常每米存在大约 111 个条带,并且大约每 200 米选择 50 个条带以进行测试。因此,所述比值是对于所生产的每 445 个条带选择大约 1 个条带以进行测试。最优比值在许多方面取决于所生产的每一批次的试剂的可再生产性,以及在衬底 22 的配量端 46 上施加试剂层膜的可再生产性。组合起来的可再生产性越高,所测试的条带与所生产的条带的比值就越高。虽然测试是破坏性的,但是被丢弃的已测试生物传感器与所生产的总数的较小比值不会显著增加生产成本,并且通过避免了现有技术解决方案(比如提供 ROM 钥匙、条形码等等)其的确多于抵消。

[0104] 进一步参照图 5,在对生物传感器 20 中的所选生物传感器进行了配量、测试、吸湿和标记之后,其被卷起在第二卷轴 322 中以便在线路 330 中进一步处理。线路或站 330 包

括摄影机 332、激光器 334 和用反射镜 336 示意性地示出的光学布置。激光器 334 具有与之相关联的计算机或计算/机器控制系统 338, 其从第一计算机 313 接收对于例如电气图案的工作电极的所计算的面积校正。

[0105] 摄影机 332 与系统 338 相结合地使用, 以便允许激光器按照所需要的那样进行切割, 从而调节线路 330 中的所有生物传感器的工作电极的面积。更具体来说, 随着线路 330 如所图示的那样把各生物传感器 20 从左向右向前移动, 激光器 334 脉冲产生光束 340, 所述光束被反射镜 336 反射并且被投射穿过窗口或接近开口 44, 并且其例如像前面参照图 3A 和 3B 所描述的那样进行切割, 从而按照需要产生已切断区域 76。由摄影机读取的光学结果被计算系统 338 处理, 以便确保激光器在指定区域内适当地进行所需要的切割。在进行了该调节之后, 各生物传感器被重卷到卷轴 342 上以供进一步处理, 在这期间例如把生物传感器与卷轴分开、对其进行修整以及打包在瓶中。在美国公布号 20050013731 中提供了用以完成条带组装的刚刚所提到的类型的进一步处理的细节, 其全部公开内容被通过参考合并在此。

[0106] 虽然在图 5 中示出了一种生产方法, 但是本领域技术人员将很容易识别出许多变型。举例来说, 虽然在图 5 中示出了两个分开的站 300 和 330, 但是这两个站的功能可以被可行地组合在单条但是更长的线路中。换句话说, 线路 330 可以被加长, 并且激光器 334 和摄影机 332 在该单条线路中可以被定位在标记站 314 的下游。此外, 线路 300 描绘了沿着所述线路间隔开的配量、测试、吸湿和标记站, 从而使得所述线路可以在测试所选生物传感器的同时持续移动。但是如果希望的话则可以将所有这些站都定位在一起, 并且在测试其中一个生物传感器时可以周期性地停止所述线路。当仅仅要测试少数几个生物传感器时, 这种选项在设置线路方面可能更合乎期望。此外, 可以停止线路并且例如由针对此目的而受过专门训练的技师进行人工测试。本领域技术人员将会认识到把这些教导合并到生物传感器的生产当中的各种其他选项。

[0107] 这些教导的第二方面允许针对分析物浓度的精确估计来调节生物传感器, 这是通过利用统计过程控制 (SPC) 预期性地预测对于尚未生产的生物传感器的电气图案面积的所需调节而实现的。为了说明该发明的方面, 图 6A 示出了对于几个生产批次的每批次控制水溶液的平均生物传感器响应 (其被称作“均匀性批次均值”)。通过下述协议来确定均匀性批次均值, 所述协议涉及根据形成生产批次的多个卷轴进行生物传感器的统计采样。在图 6A 中还示出了释放极限, 高于和低于释放极限的批次通常被丢弃, 这是因为其不足够均匀, 因此无法被用在采用复杂校正算法的系统中。还示出了理论控制极限和中心线, 理论控制极限表示期望把生物传感器的响应保持在其内的预定范围或容差。运行平均值被描绘为黑实线。

[0108] 从图 6A 中所示结果可以认识到, 平均均匀性批次均值 (实线) 从大概批次 102 开始下降到下控制极限以下, 并且随后在大约批次 540 最终越过上控制极限之前, 越过并低于下控制极限六 (6) 次之多。可以监测这些趋势, 并且可以利用 SPC 实施预期性校正。

[0109] 具体来说, 图 6B 示出了在将要采用根据前面的教导进行的工作电极面积校正的情况下的预测均匀性批次均值。标称 (没有校正) 工作电极面积 A_0 被用于直到批次 102 的所有批次。此时, 正如前面所讨论的那样, 下阈值被越过, 并且随后如图 6B 中所指示的那样对于后续批次的工作电极面积调节到 $(A_0+2\%)$ 。如可以认识到的那样, 通过把工作电极面

积保持在值 ($A_0+2\%$), 以实线示出的均匀性批次均值对于数百个后续批次就被保持在上控制极限和下控制极限之间, 在图 6A 中描绘的没有面积调节的情况不是这样的情况。在批次 472, 上 SPC 控制极限被越过。为了对此做出补偿, 后续批次的生物传感器使得它们的工作电极面积被带回到 A_0 。在批次 540 再次越过上 SPC 控制极限之后, 生物传感器的工作电极面积如图 6B 中所指示的那样被改变成 ($A_0-2\%$)。

[0110] 正如前面所提到的那样, 由于所述校正是预期性的, 因此如果希望的话可以将其构建到生物传感器的制造过程的早期阶段, 这在生产经济性和实施便利性方面可以提供某些优点。图 7 图示了适合用于采用参照图 6B 描述的预期性校正的衬底 422 的配量端 446。电气图案 450 提供有工作电极 452、具有两个指状物或节段 458 和 460 的对应电极 456 以及剂量充足电极 462。可以通过激光烧蚀、激光划片、丝网印刷或者本领域内已知的用来在(一个或多个)生物传感器衬底上产生电气图案的其他已知技术来形成电气图案 450。毛细管空间或样本容纳腔室 434 由被示为虚线的边界 436 描绘。试剂膜或层 464 覆盖所述电极。

[0111] 工作电极 452 具有如所指示的宽度“W”, 而工作电极 452 与节段 458 和 460 之间的间隙分别被表示为 G_1 和 G_2 。表 2、3 和 4 图示出了与各个间隙宽度改变相组合地调节工作电极面积的三种不同选项。

[0112] 下面的表 2 图示出了其中在改变工作电极 452 的 W 的同时保持间隙 G_1 和 G_2 的选项。

[0113] 表 2

[0114]

WE 面积, mm^2	Δ WE 面积	W (mm)	G_1 (mm)	G_2 (mm)
0.390	+4%	0.260	0.255	0.255
0.383	+2	0.255	0.255	0.255
0.375	0%	0.250	0.255	0.255
0.368	-2%	0.245	0.255	0.255
0.360	-4%	0.240	0.255	0.255

[0115] 表 3 提供了下述的选项: 其中改变工作电极的宽度 W 以及工作电极 452 与对应电极的节段 460 之间的间隙 G_2 。与此相对, G_1 保持恒定, 这在可靠并可再生产地检测进入样本容纳腔室 434 的样本方面可能具有某些优点。

[0116] 表 3

[0117]

WE 面积, mm^2	Δ WE 面积	W (mm)	G_1 (mm)	G_2 (mm)
0.390	+4%	0.260	0.255	0.245
0.383	+2	0.255	0.255	0.250
0.375	0%	0.250	0.255	0.255
0.368	-2%	0.245	0.255	0.260
0.360	-4%	0.240	0.255	0.265

[0118] 下面的表 4 图示出了下述的选项: 其中工作电极宽度 W 以及间隙 G_1 和 G_2 被对称地改变, 这保持恒定测量体积, 这在将这些教导用于例如电量测定测量时可能具有某些优点。

[0119] 表 4

[0120]

WE 面积, mm^2	Δ WE 面积	W (mm)	G_1 (mm)	G_2 (mm)
0.390	+4%	0.265	0.250	0.250
0.383	+2	0.260	0.252	0.252

0.375	0%	0.255	0.255	0.255
0.368	-2%	0.250	0.258	0.258
0.360	-4%	0.245	0.260	0.260

[0121] 虽然已在前文中公开了合并本发明的原理的示例性实施例,但是本发明不限于所公开的实施例。作为代替,本申请意图涵盖使用其一般原理的本发明的任何变型、用途或适配。此外,本申请意图涵盖正如进入本发明所属的以及落在所附权利要求书的限制之内的领域内的已知或惯常实践之内的与本公开内容的这些偏离。

[0122] 以下是本发明的优选实施例列表:

[0123] 1. 一种电化学生物传感器的系统,包括:

[0124] 相同型号的第一和第二生物传感器,第一生物传感器具有第一电气图案,其包括第一多个调节指状物,并且第二生物传感器具有第二电气图案,其包括第二多个调节指状物;

[0125] 第一和第二电气图案,它们具有不同数目的电气断开的它们各自的调节指状物,并且从而具有不同的有效面积;以及

[0126] 其中,第一和第二生物传感器的剂量响应曲线处在共同的预定范围内。

[0127] 2. 根据实施例 1 的系统,其中,第一和第二电气图案中的每个都包括工作电极和对应电极,其中第一电气图案的工作电极的有效面积不同于第二电气图案的工作电极的有效面积。

[0128] 3. 根据实施例 2 的系统,其中,第一和第二电气图案的工作电极分别包括第一和第二多个调节指状物,第一电气图案的调节指状物中的至少一个被切断。

[0129] 4. 根据实施例 3 的系统,其中,试剂覆盖工作电极的一部分,并且所述至少一个指状物在与被试剂所覆盖的工作电极的部分间隔开的位置处被切断。

[0130] 5. 根据实施例 1 的系统,其中,第一和第二生物传感器中的每个都包括:

[0131] 衬底,第一生物传感器的衬底具有形成在其上的第一电气图案,并且第二生物传感器的衬底具有形成在上的第二电气图案,第一和第二电气图案中的每个都包括工作电极、对应电极以及被配置成把生物传感器连接到仪表的接触件;

[0132] 盖在衬底上并且与衬底协作以限定样本容纳腔室的覆盖层和间隔层中的一个或多个;以及

[0133] 布置在样本容纳腔室中并且与工作电极的至少一部分接触的试剂。

[0134] 6. 根据实施例 5 的系统,其中,衬底、间隔层和覆盖层中的一个或多个以及试剂在第一和第二生物传感器中全部都基本上相同。

[0135] 7. 根据实施例 5 的系统,其中,间隔层和覆盖层中的一个或多个包括开口,在生产期间穿过所述开口可以接近第一和第二电气图案的段。

[0136] 8. 根据实施例 1 的系统,还包括具有第三电气图案的第三生物传感器,第一和第三电气图案是相同的,其中第一、第二和第三生物传感器的剂量响应曲线处在共同的预定范围内。

[0137] 9. 根据实施例 1 的系统,还包括具有第三电气图案的第三生物传感器,所述第三电气图案具有第三多个调节指状物,第一、第二和第三多个指状物中的每个都包括不同数目的电气断开的指状物,其中第一、第二和第三生物传感器的剂量响应曲线处在共同的预定范围内。

[0138] 10. 根据实施例 1 的系统,其中,第一生物传感器和第二生物传感器是在不同的生产批次中生产的。

[0139] 11. 根据实施例 1 的系统,其中,第一生物传感器和第二生物传感器是在相同的生产批次中生产的。

[0140] 12. 一种制造相同型号的电化学生物传感器的方法,所述生物传感器中的每个都具有电气图案,所述电气图案包括能够单独从该电气图案断开或者与该电气图案连接的几个调节指状物,以便调节电气图案的有效面积,所述方法包括:

[0141] (a) 生产第一和第二生物传感器;

[0142] (b) 确定第一生物传感器的剂量响应曲线;

[0143] (c) 根据第一生物传感器的剂量响应曲线来选择第二生物传感器的电气图案的有效面积;以及

[0144] (d) 连接或断开第二生物传感器的几个调节指状物中的至少一个以获得所选有效面积,其中第二生物传感器的剂量响应曲线落在所期望的预定范围内。

[0145] 13. 根据实施例 12 的方法,其中,第一和第二生物传感器是在相同的生产批次中生产的。

[0146] 14. 根据实施例 12 的方法,还包括卷到卷处理,其中,第一和第二生物传感器在生产期间位于不同的卷轴上。

[0147] 15. 根据实施例 12 的方法,其中,第一和第二生物传感器是在不同的生产批次中生产的。

[0148] 16. 根据实施例 12 的方法,其中,步骤(d)包括电气断开第二生物传感器中的几个调节指状物中的至少一个。

[0149] 17. 根据实施例 16 的方法,其中,所述至少一个电气断开的调节指状物包括工作电极的节段。

[0150] 18. 根据实施例 17 的方法,其中,所述至少一个电气断开的调节指状物至少部分地定位于第二生物传感器的毛细管腔室内。

[0151] 19. 根据实施例 12 的方法,其中,所述几个调节指状物延伸到毛细管腔室中。

[0152] 20. 根据实施例 12 的方法,其中,在第二生物传感器上形成电气图案之前执行步骤(b)。

[0153] 21. 根据实施例 12 的方法,还包括:

[0154] 在衬底上提供第二生物传感器的电气图案;以及

[0155] 在衬底之上层叠至少一个覆盖层或间隔层,从而在第二生物传感器上形成盖和样本容纳腔室。

[0156] 22. 根据实施例 21 的方法,其中,步骤(d)包括穿透所述至少一个覆盖层或间隔层,以便切断第二生物传感器的电气图案的几个调节指状物中的至少一个。

[0157] 23. 根据实施例 22 的方法,其中,所述切断是利用激光器执行的。

[0158] 24. 根据实施例 12 的方法,其中,步骤(b)包括对第一生物传感器的破坏性测试。

[0159] 25. 一种制造相同型号的电化学生物传感器的方法,包括:

[0160] (a) 生产具有第一电气图案的第一生物传感器,所述第一电气图案具有第一有效面积;

[0161] (b) 确定第一生物传感器的剂量响应曲线；

[0162] (c) 利用对于第一生物传感器确定的剂量响应曲线来确定对于第二生物传感器的第二电气图案的第二有效面积,所述第二有效面积不同于第一有效面积;以及

[0163] (d) 形成第二生物传感器,在第二电气图案的形成期间获得第二有效面积,其中第二生物传感器具有处在所期望的预定范围内的剂量响应曲线。

[0164] 26. 根据实施例 25 的方法,其中,步骤(a)包括形成具有第一宽度的第一生物传感器的第一工作电极,并且步骤(d)包括形成具有不同于第一宽度的第二宽度的第二生物传感器的第二工作电极。

[0165] 27. 根据实施例 26 的方法,其中,步骤(a)包括形成在其间具有间隙的第一工作电极和第一对应电极,并且步骤(d)包括在第二生物传感器中保持相同尺寸的间隙。

[0166] 28. 根据实施例 26 的方法,其中,步骤(a)包括形成在其间具有第一间隙的第一工作电极和第一对应电极,并且步骤(d)包括形成在其间具有第二间隙的第二工作电极和第二对应电极,第二间隙具有与第一间隙不同的尺寸。

[0167] 29. 根据实施例 25 的方法,其中:

[0168] 第一生物传感器包括多个第一生物传感器;

[0169] 在步骤(b)中确定的剂量响应曲线包括所述多个第一生物传感器的平均剂量响应曲线;以及

[0170] 第二生物传感器包括多个第二生物传感器。

[0171] 30. 根据实施例 29 的方法,还包括:

[0172] 确定所述多个第二生物传感器的平均剂量响应曲线;

[0173] 确定对于多个第三生物传感器的第三电气图案的第三有效面积,第三有效面积不同于第二有效面积;以及

[0174] 形成具有第三电气图案的多个第三生物传感器,所述第三电气图案具有第三有效面积,其中第三生物传感器具有处在所期望的预定范围内的剂量响应曲线。

[0175] 31. 根据实施例 30 的方法,其中,第一和第三有效面积是相同的。

[0176] 32. 根据实施例 29 的方法,其中,所述多个第一生物传感器包括第一生产批次的生物传感器,并且所述多个第二生物传感器包括第二生产批次的生物传感器。

[0177] 33. 根据实施例 29 的方法,还包括确立限定所期望的预定范围的上控制极限和下控制极限。

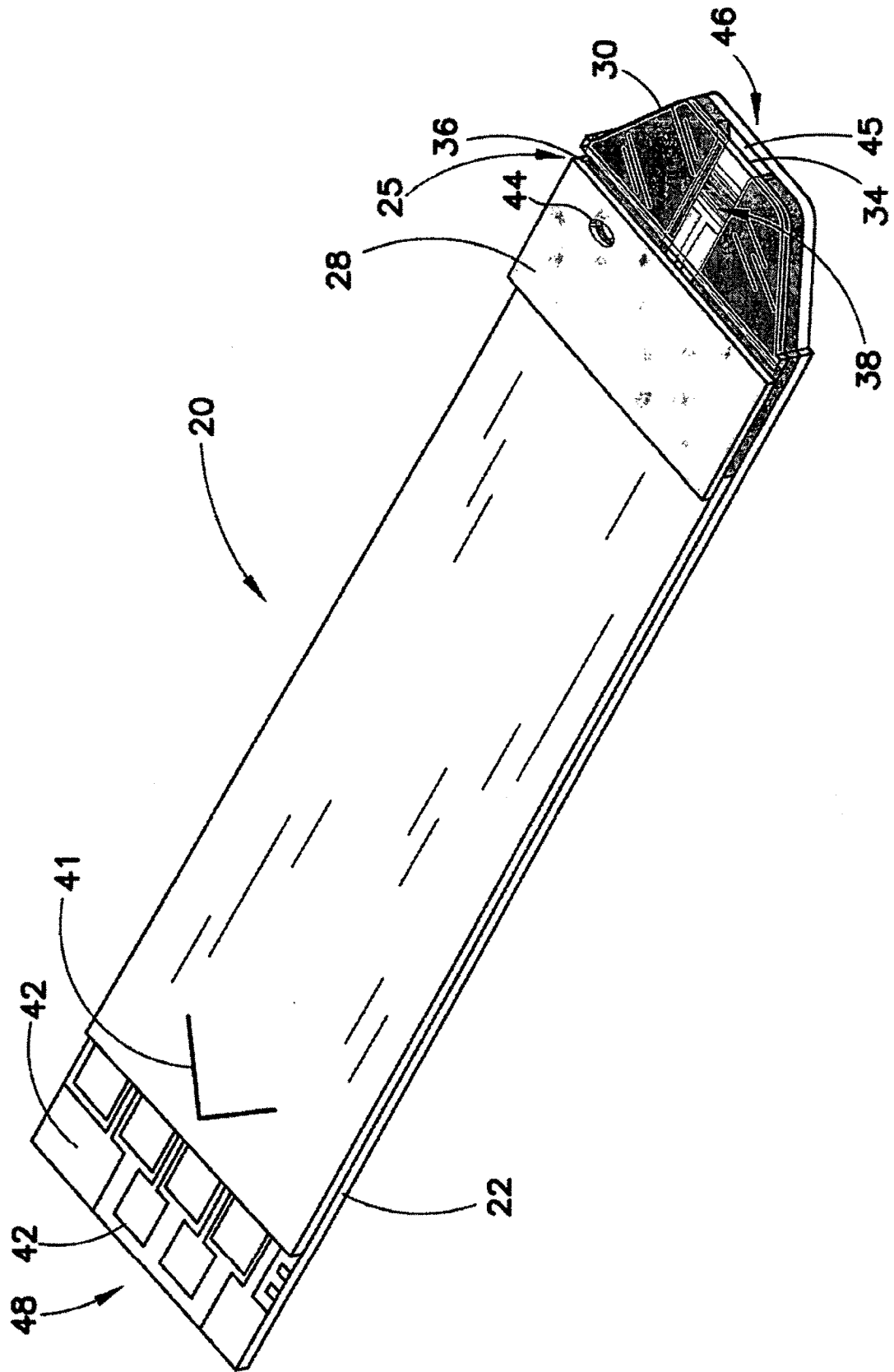


图 1A

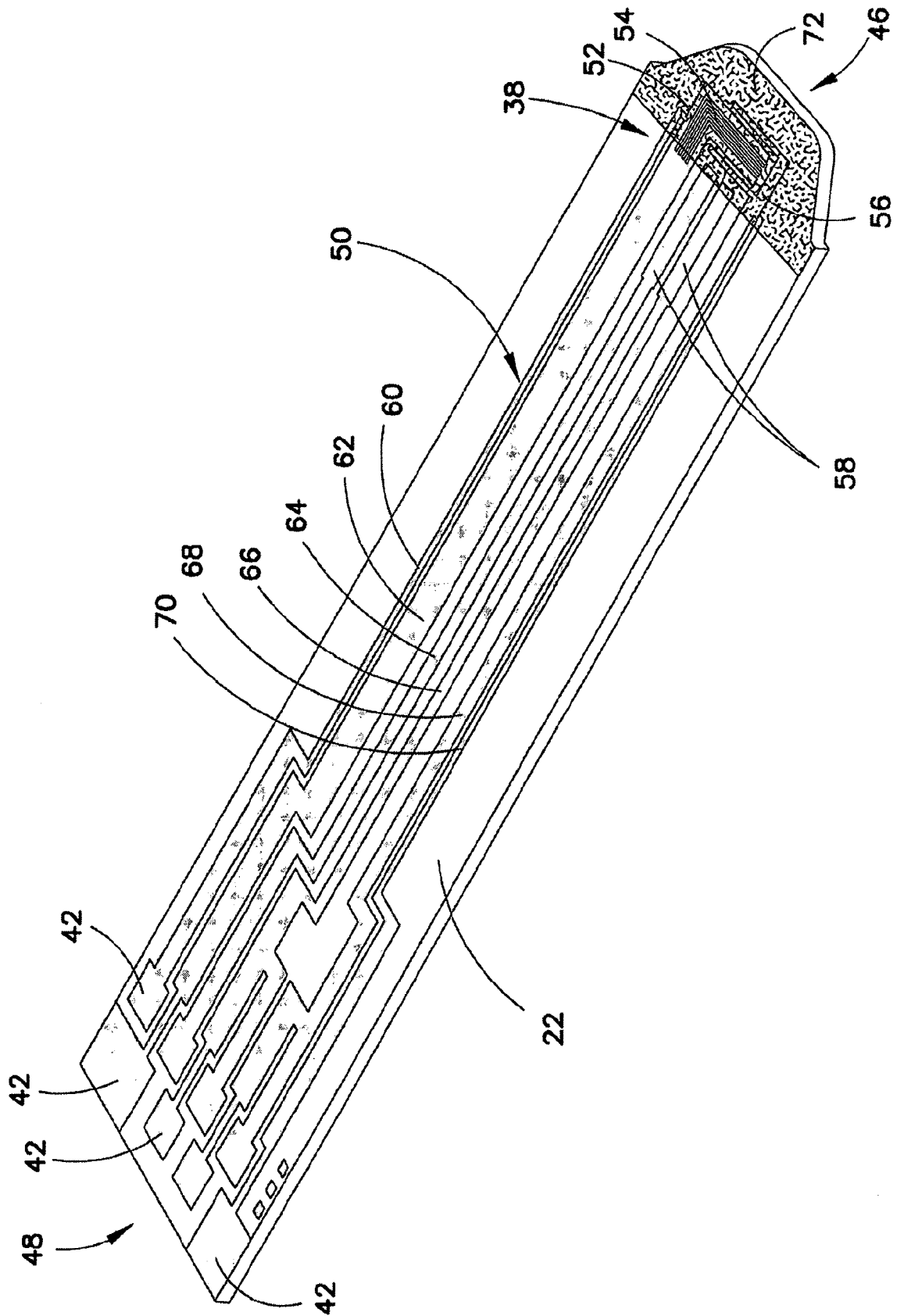


图 1B

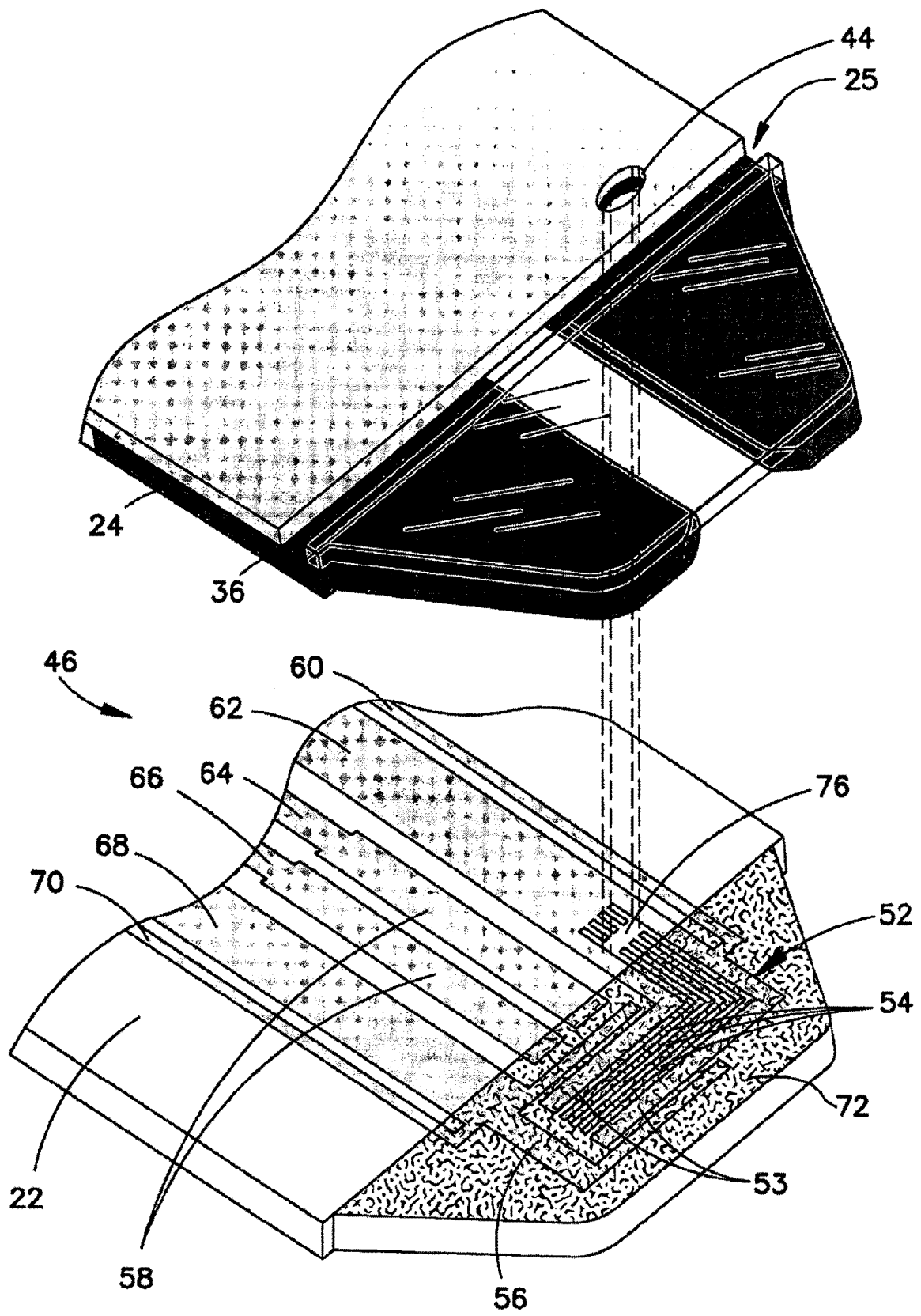


图 2

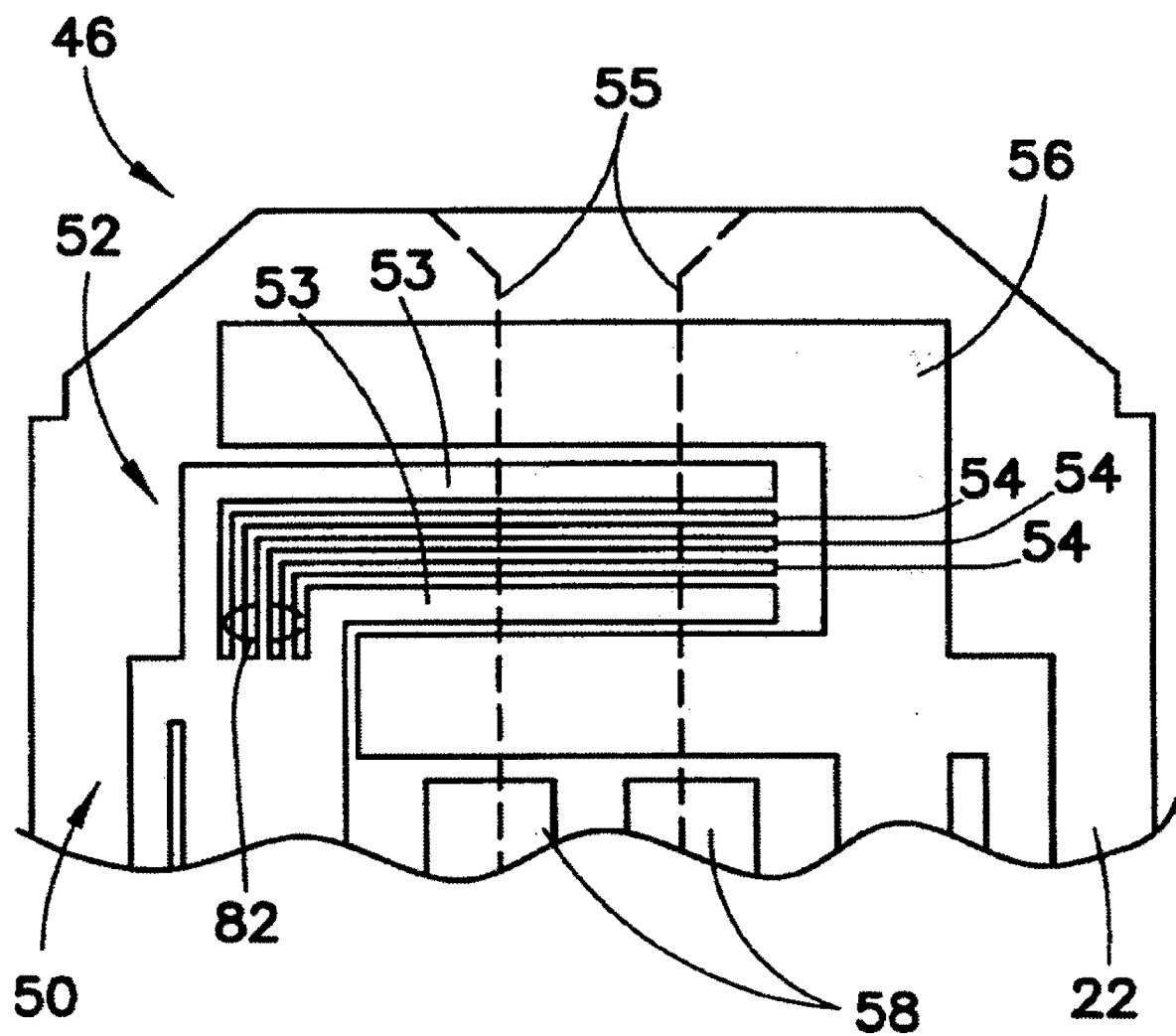


图 3A

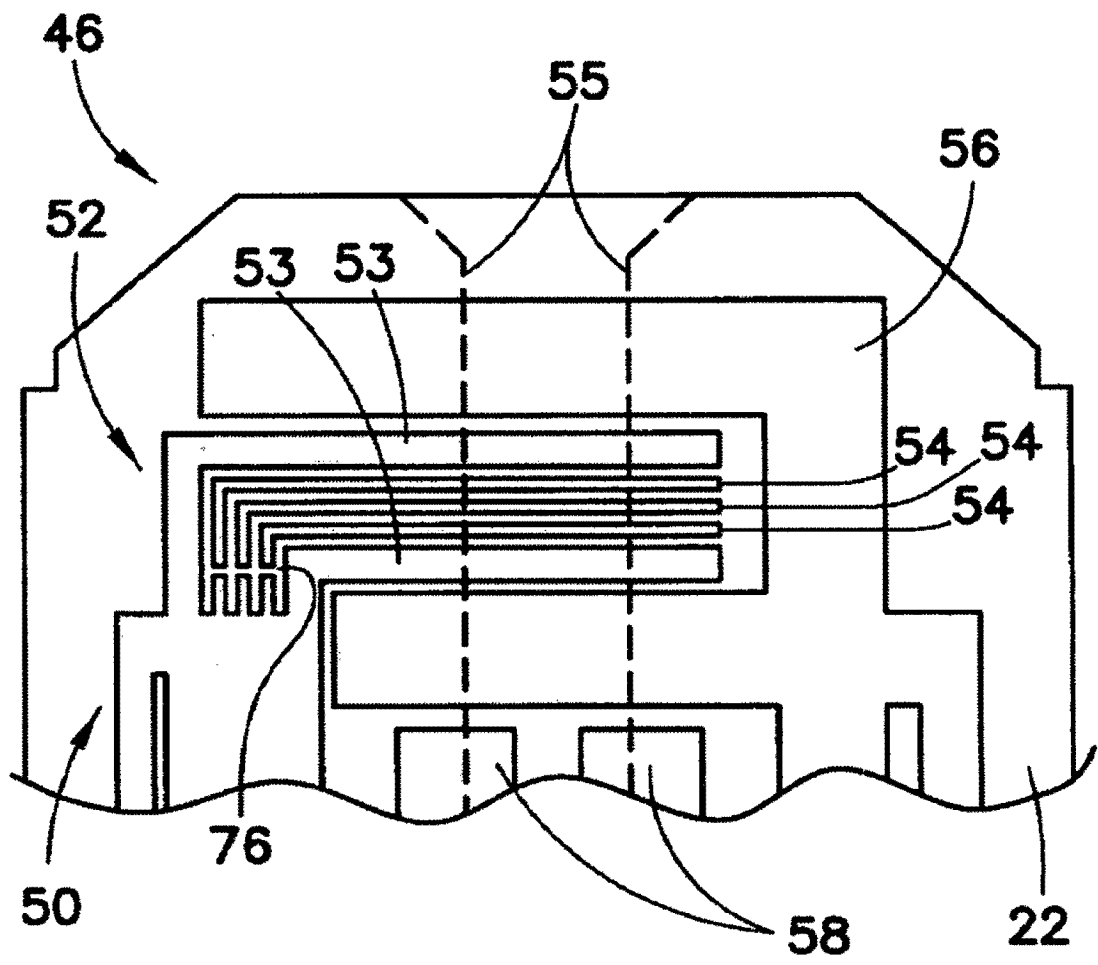


图 3B

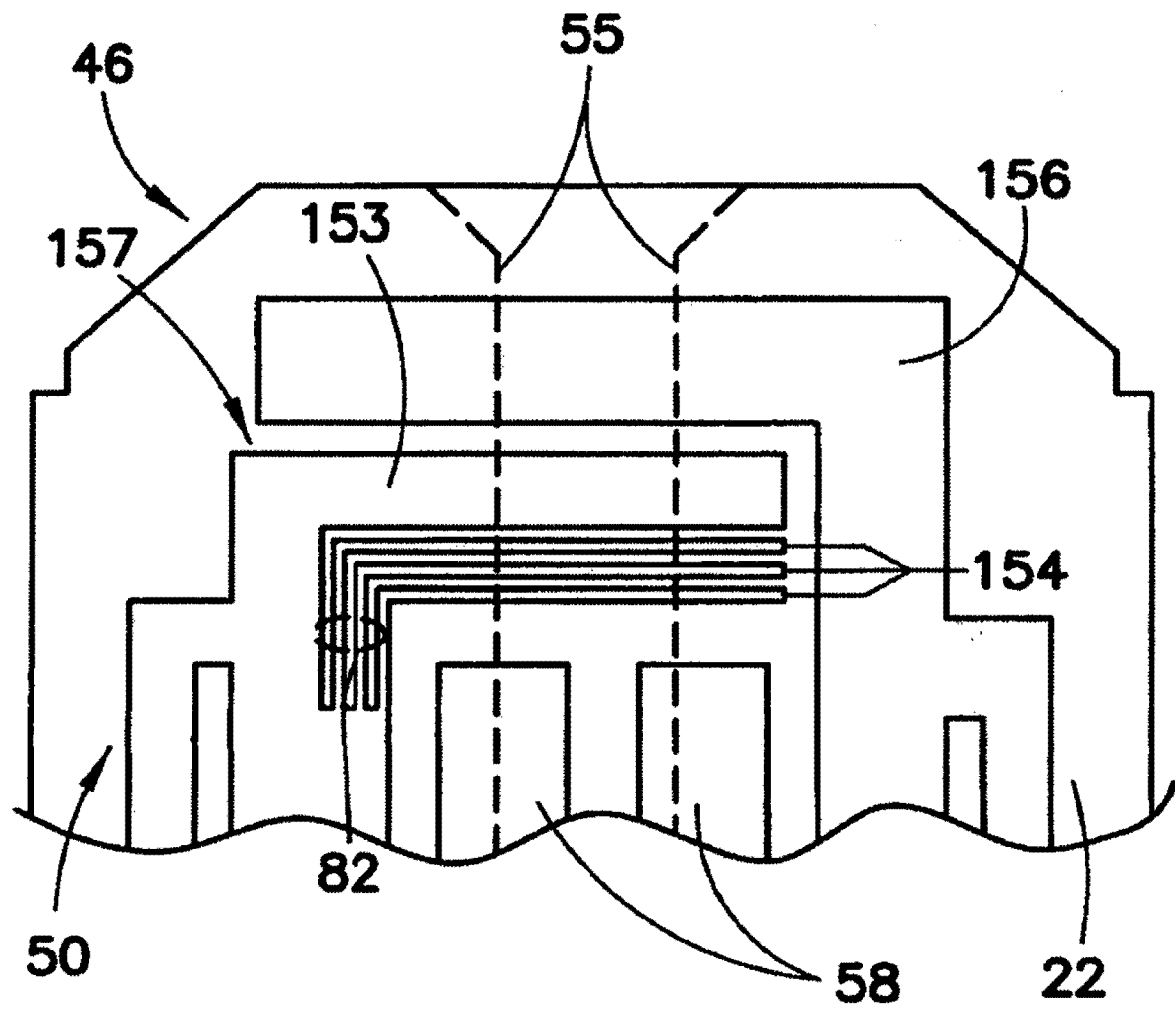


图 3C

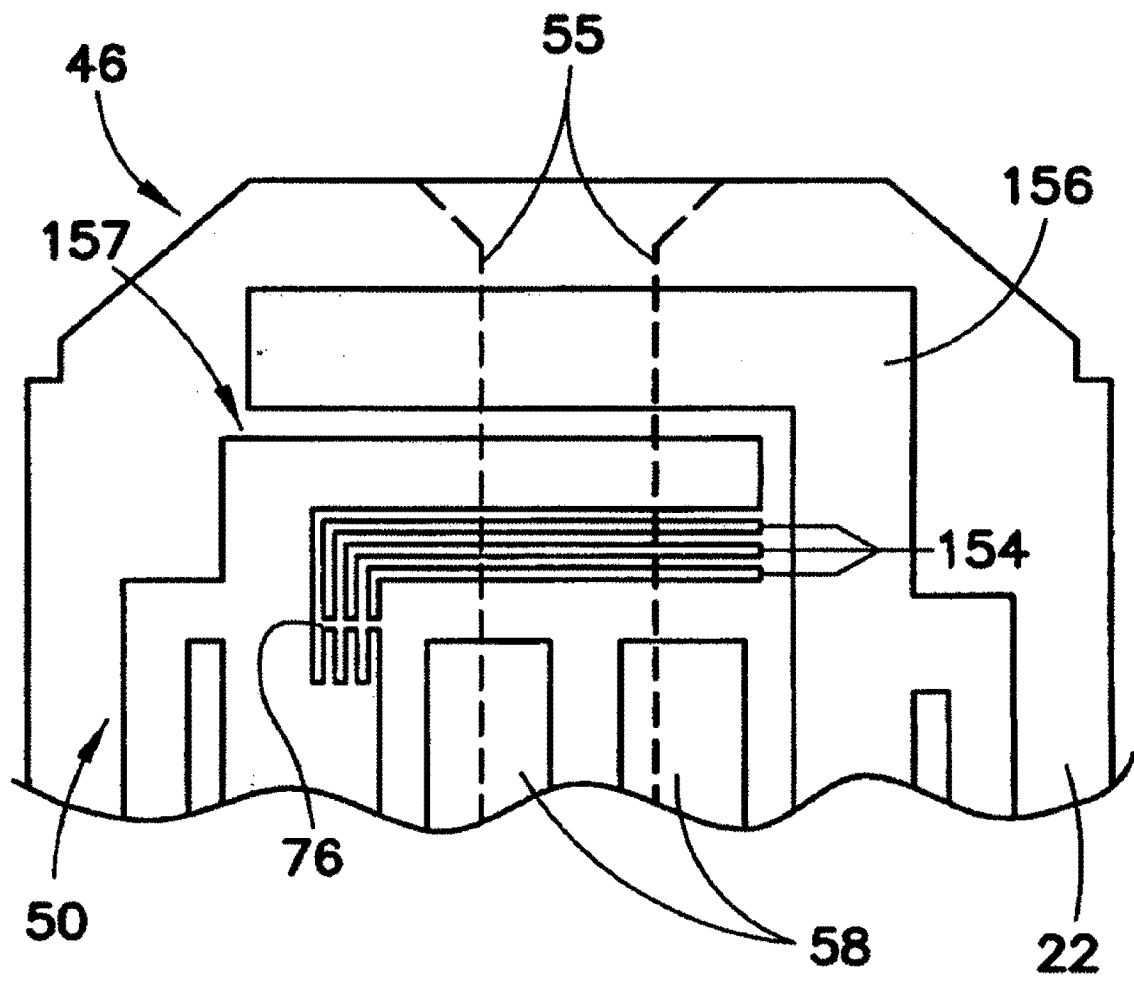


图 3D

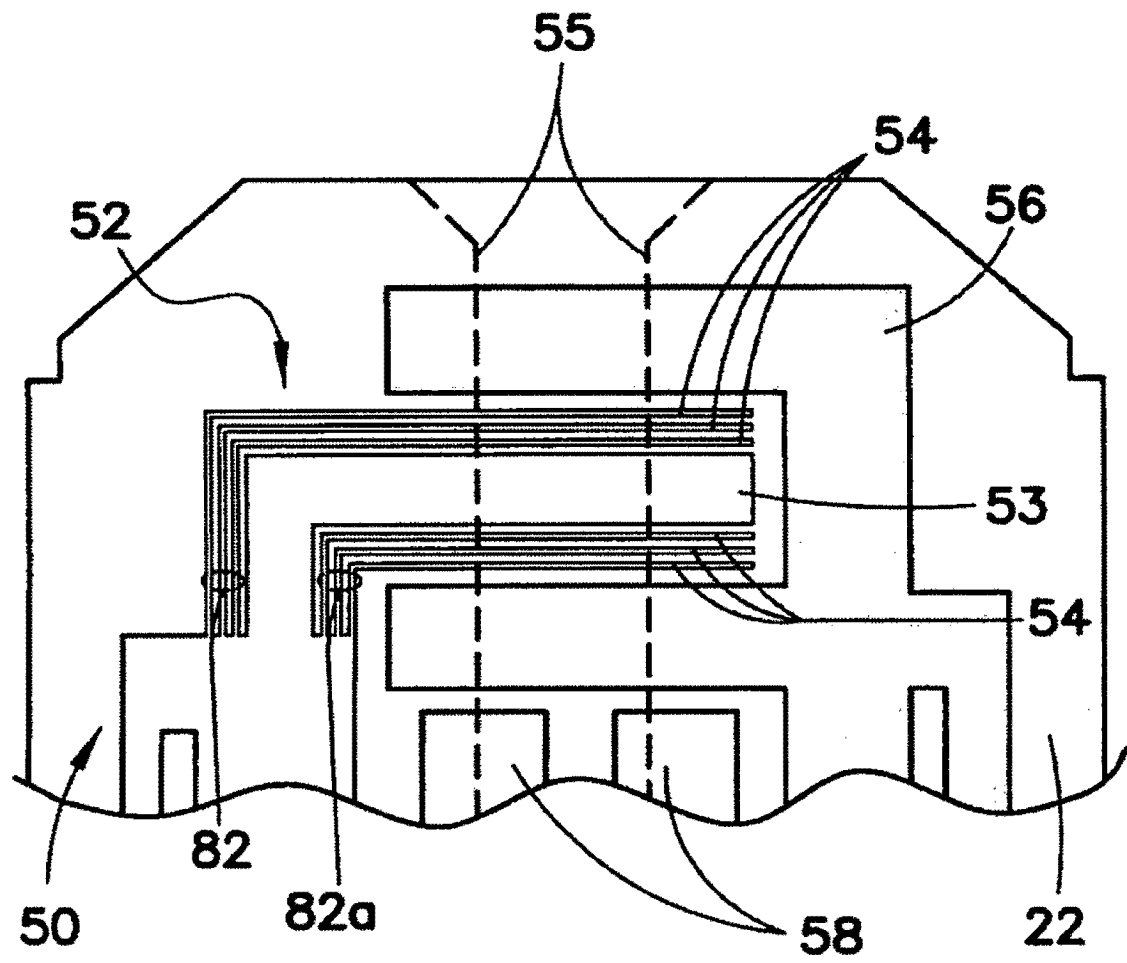


图 3E

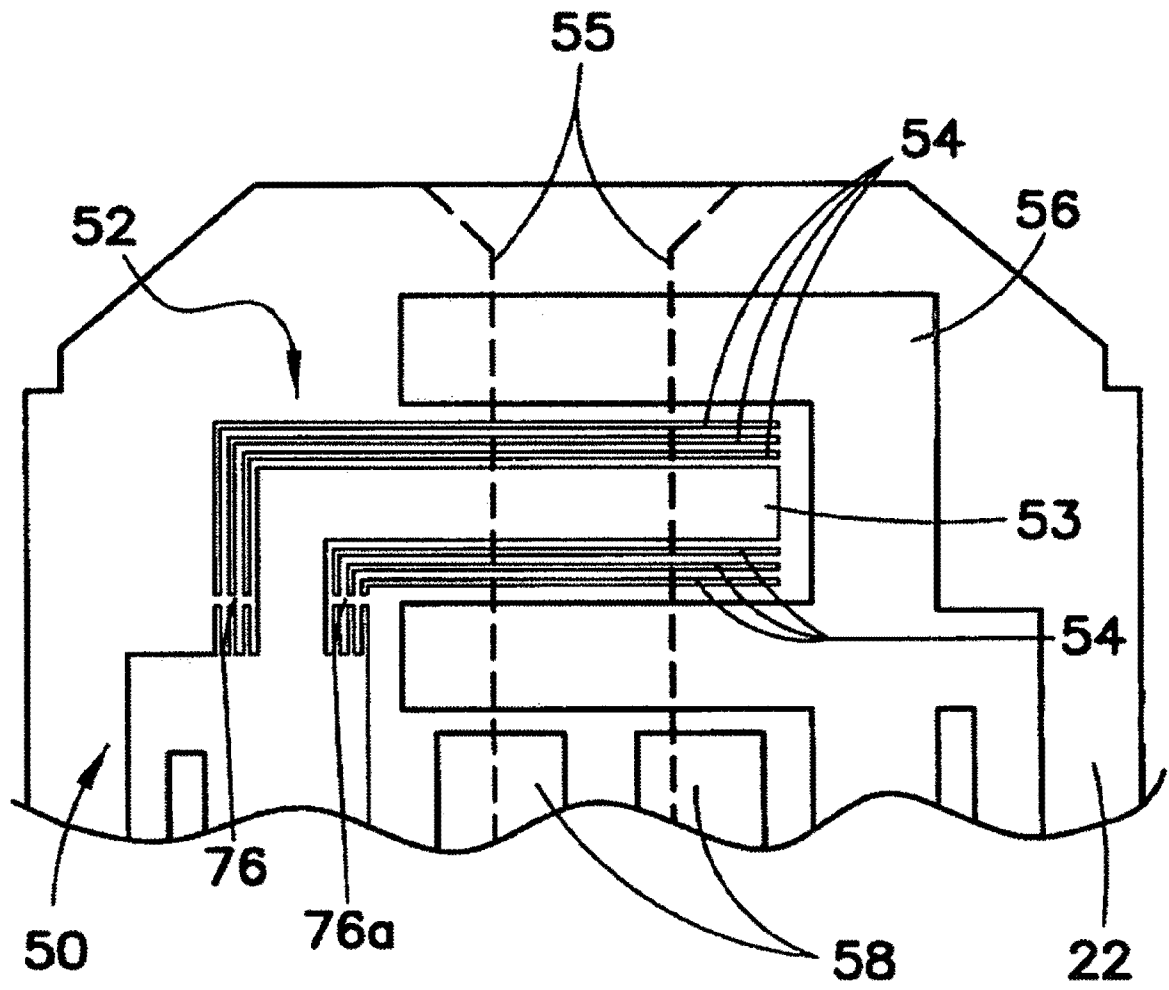


图 3F

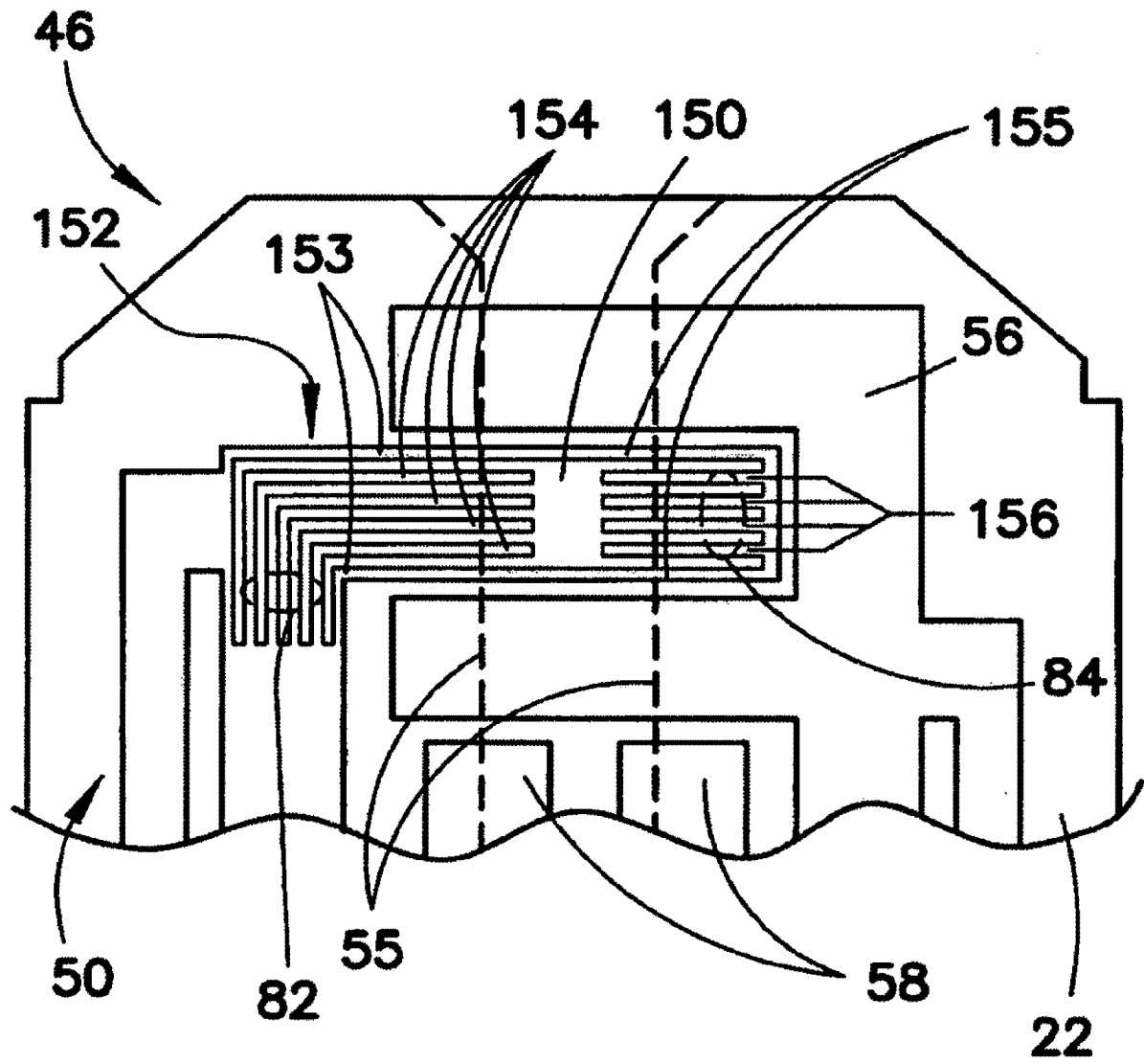


图 3G

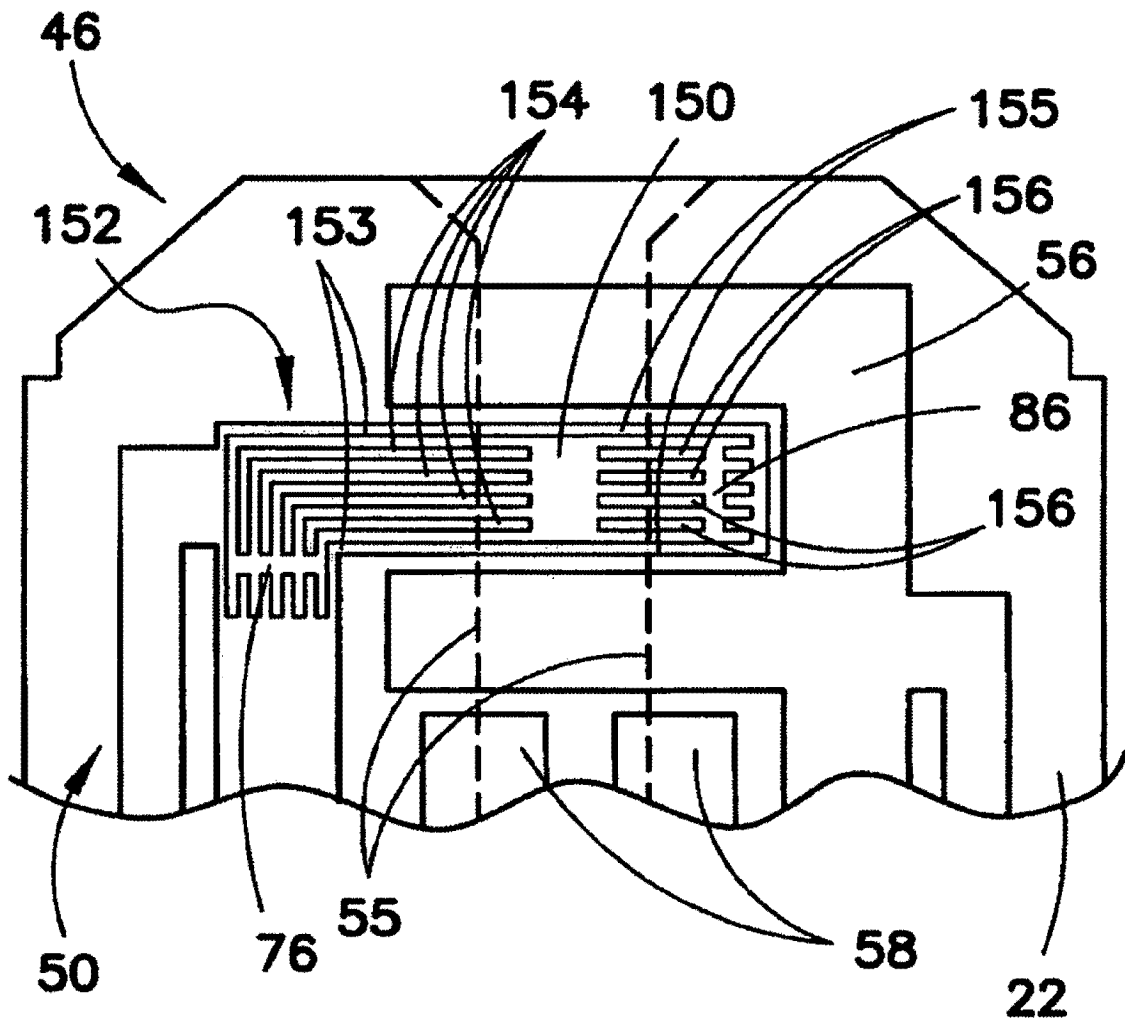


图 3H

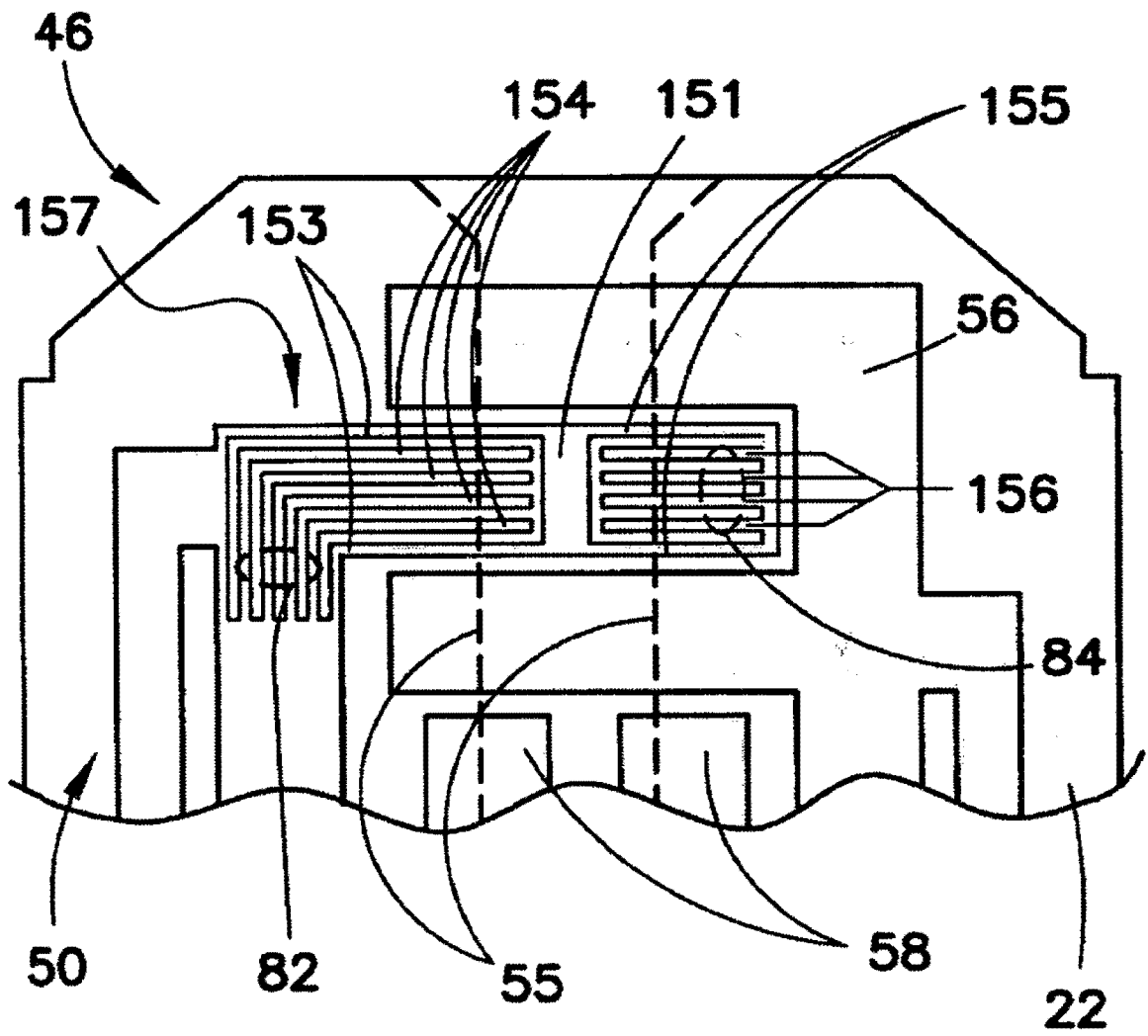


图 3I

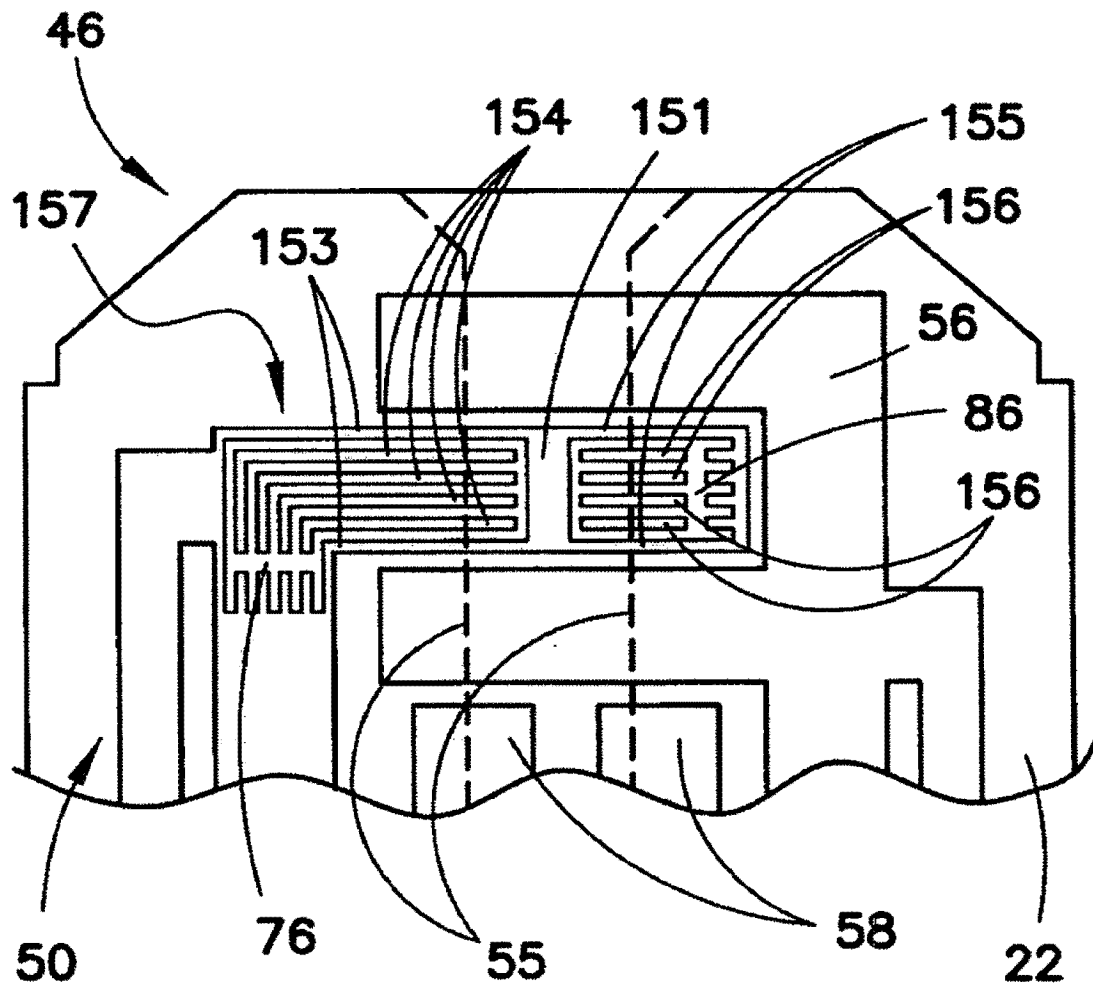


图 3J

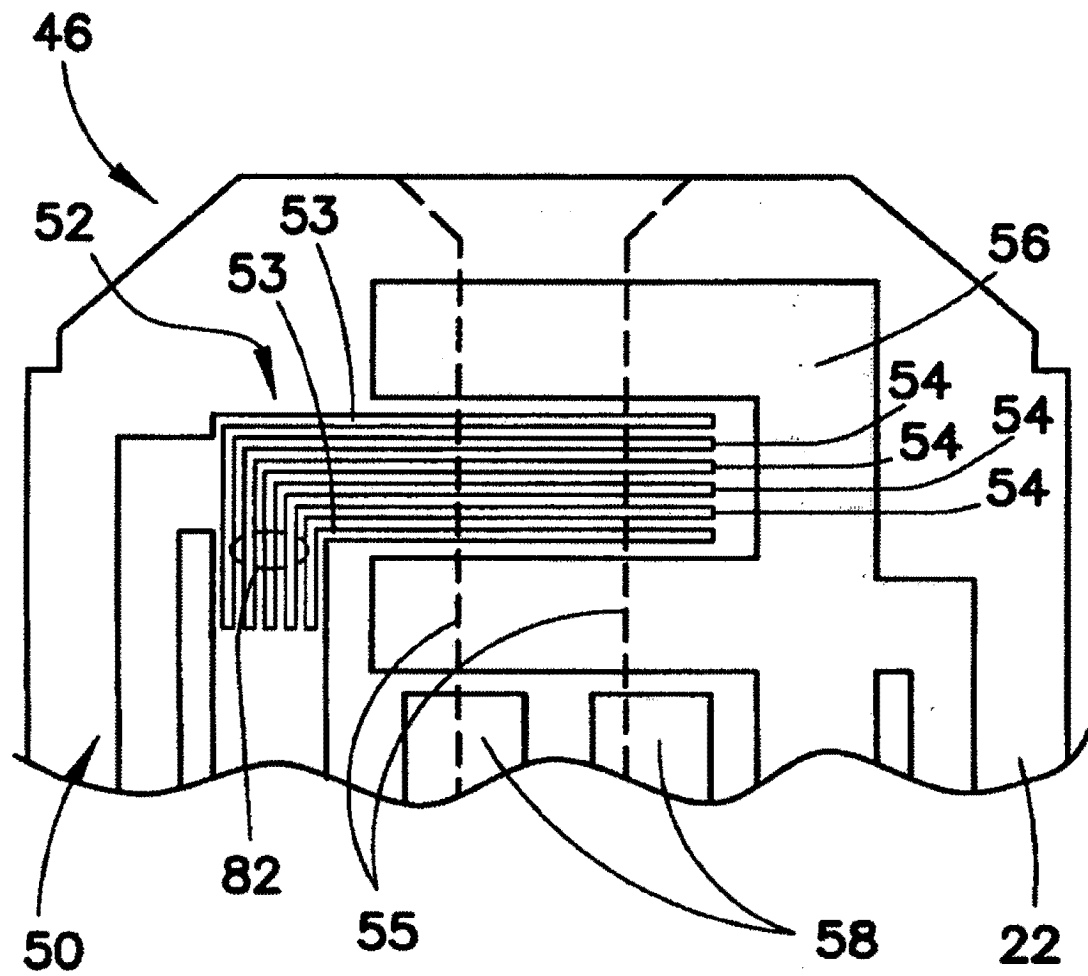


图 3K

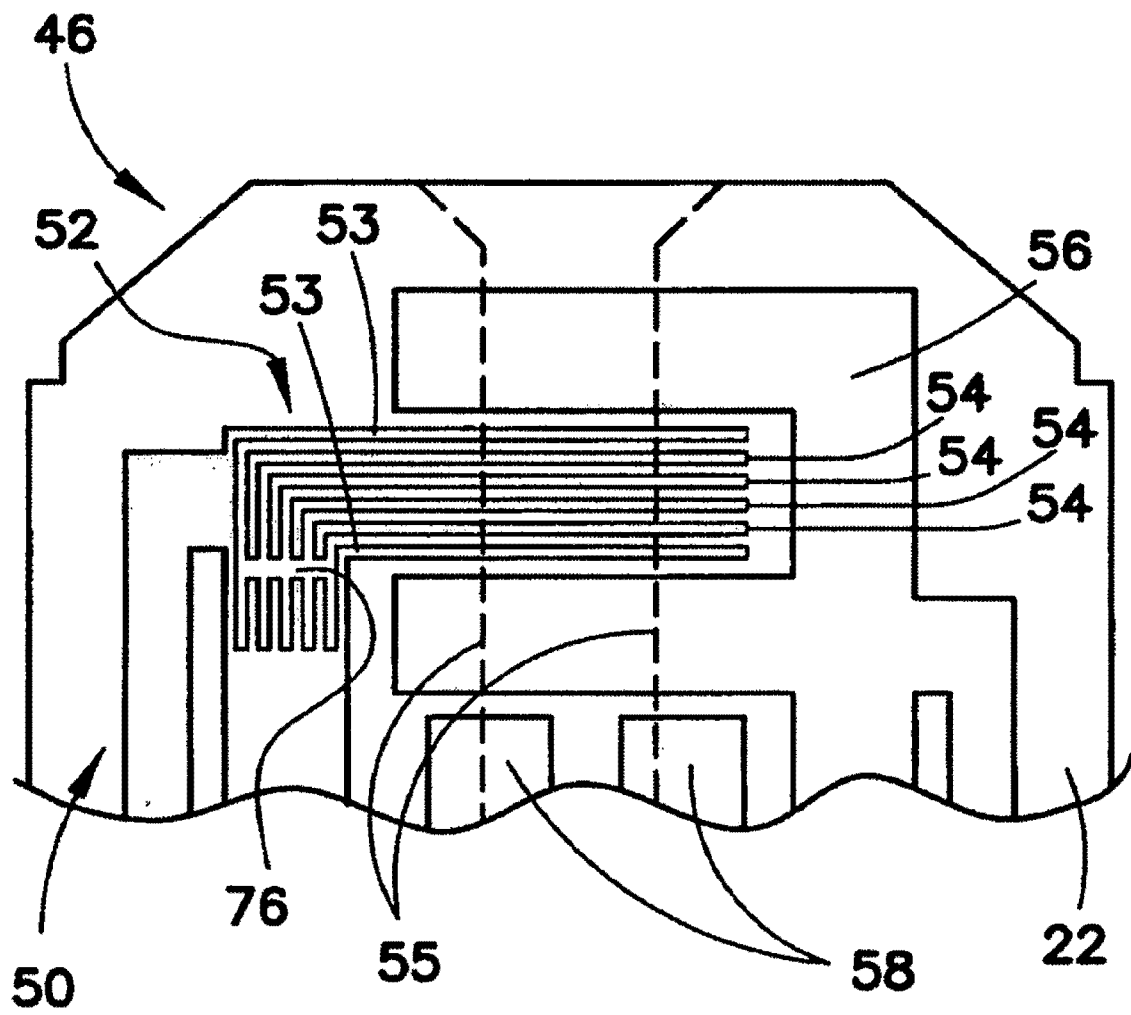


图 3L

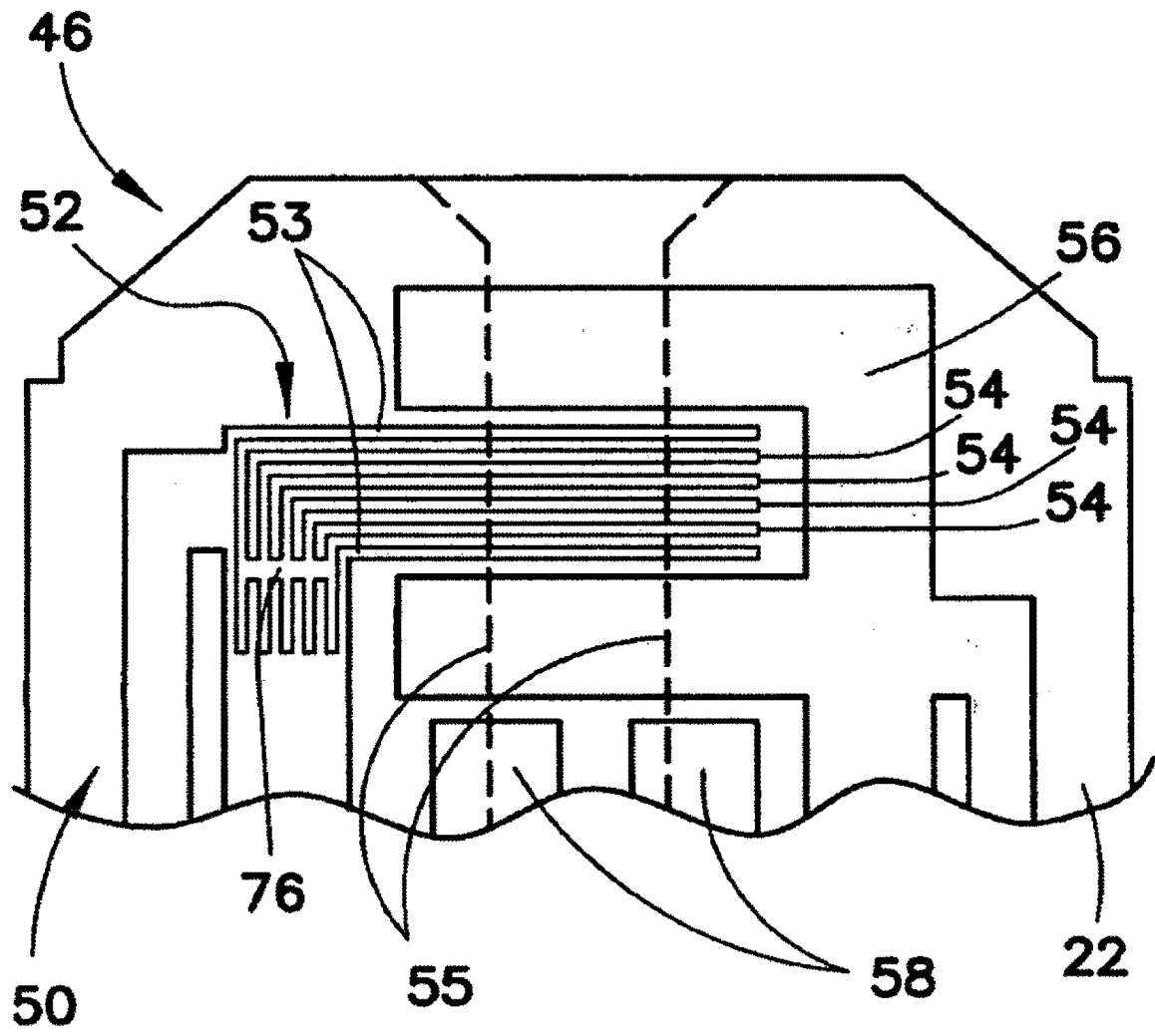


图 3M

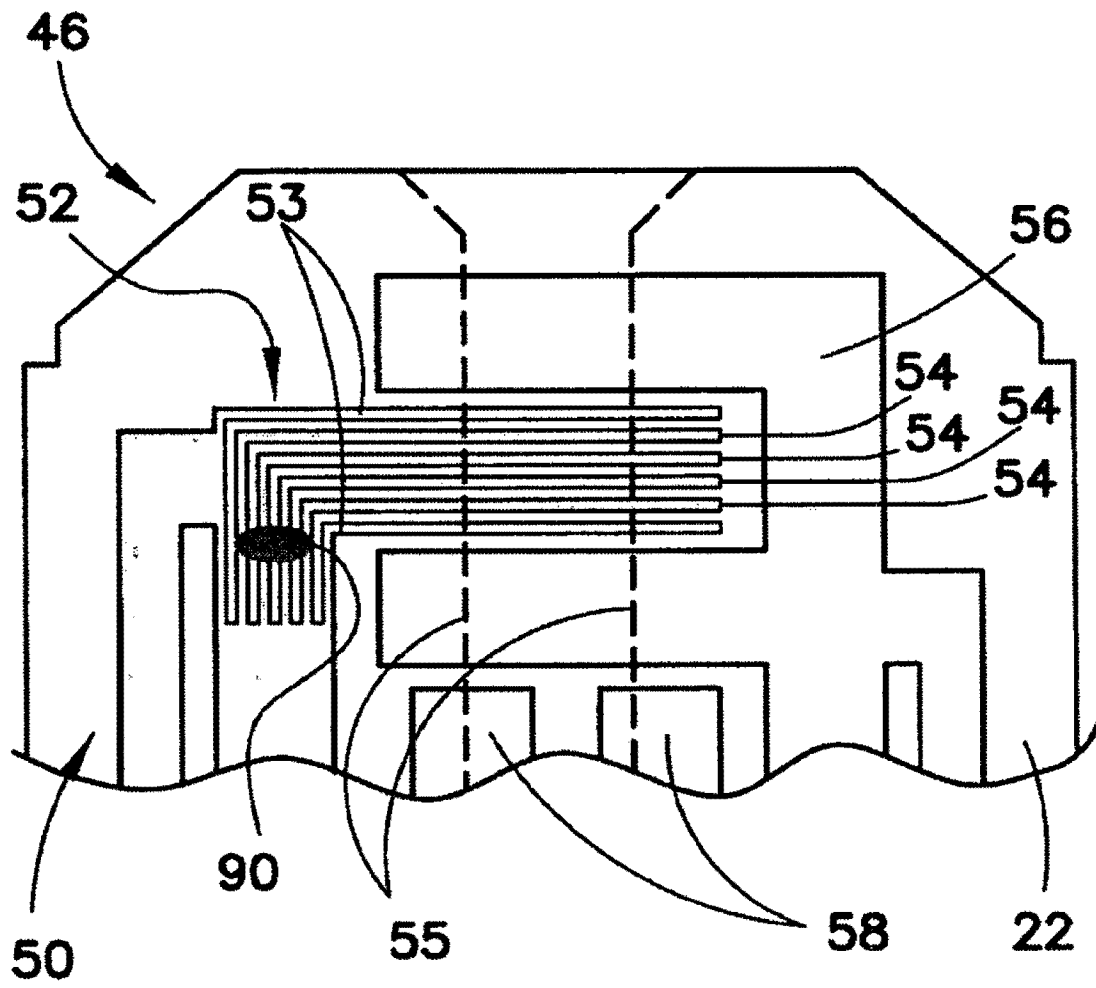


图 3N

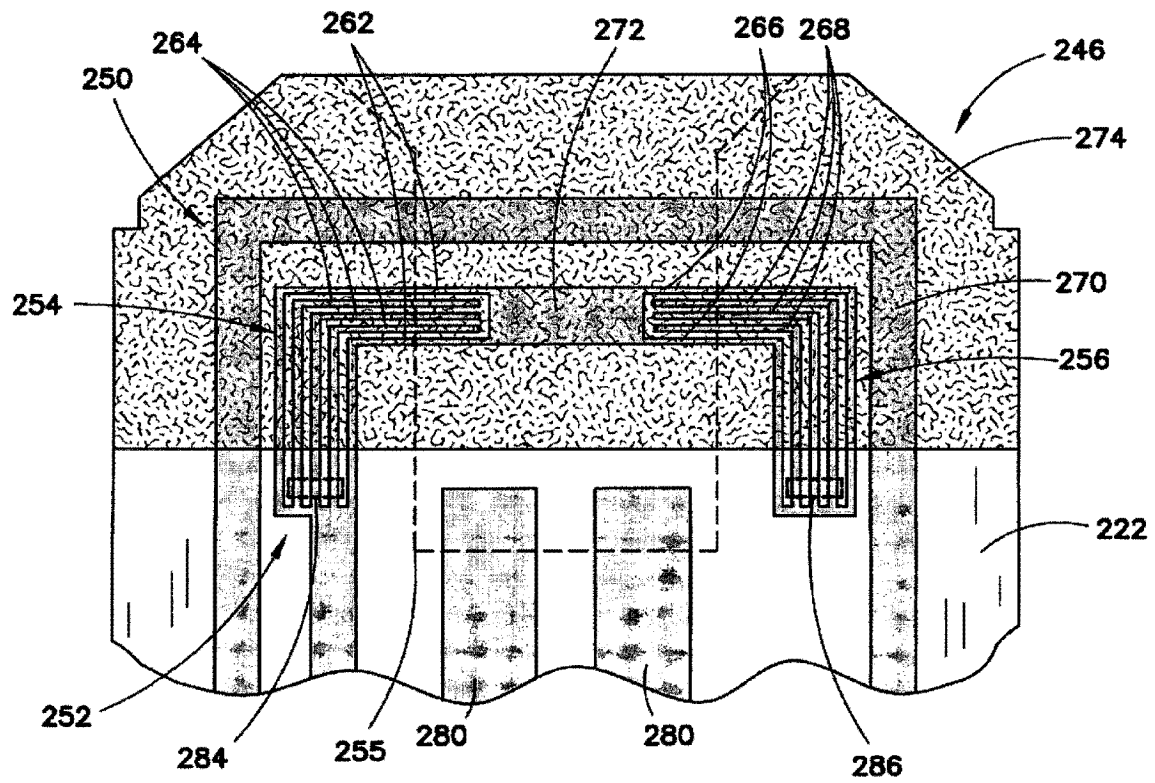


图 4

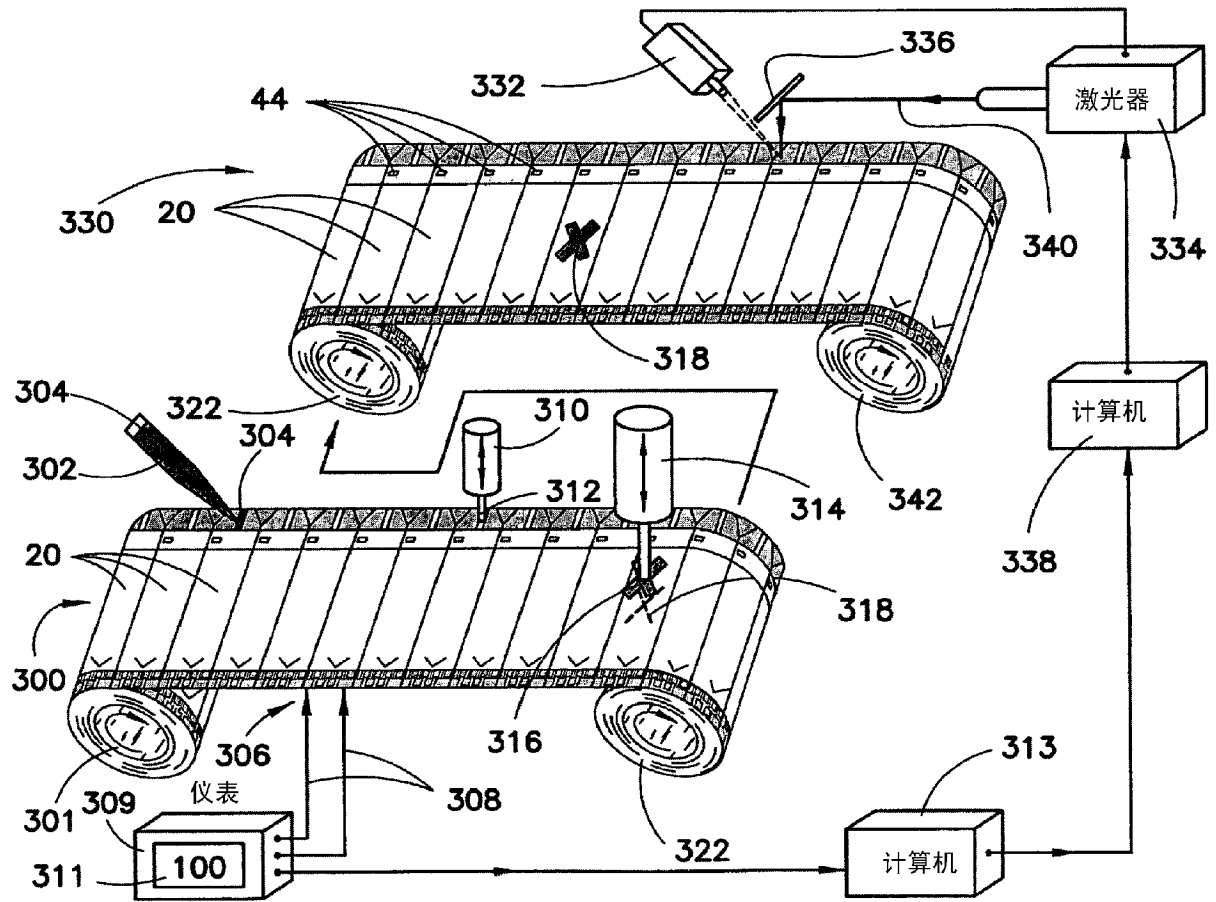


图 5

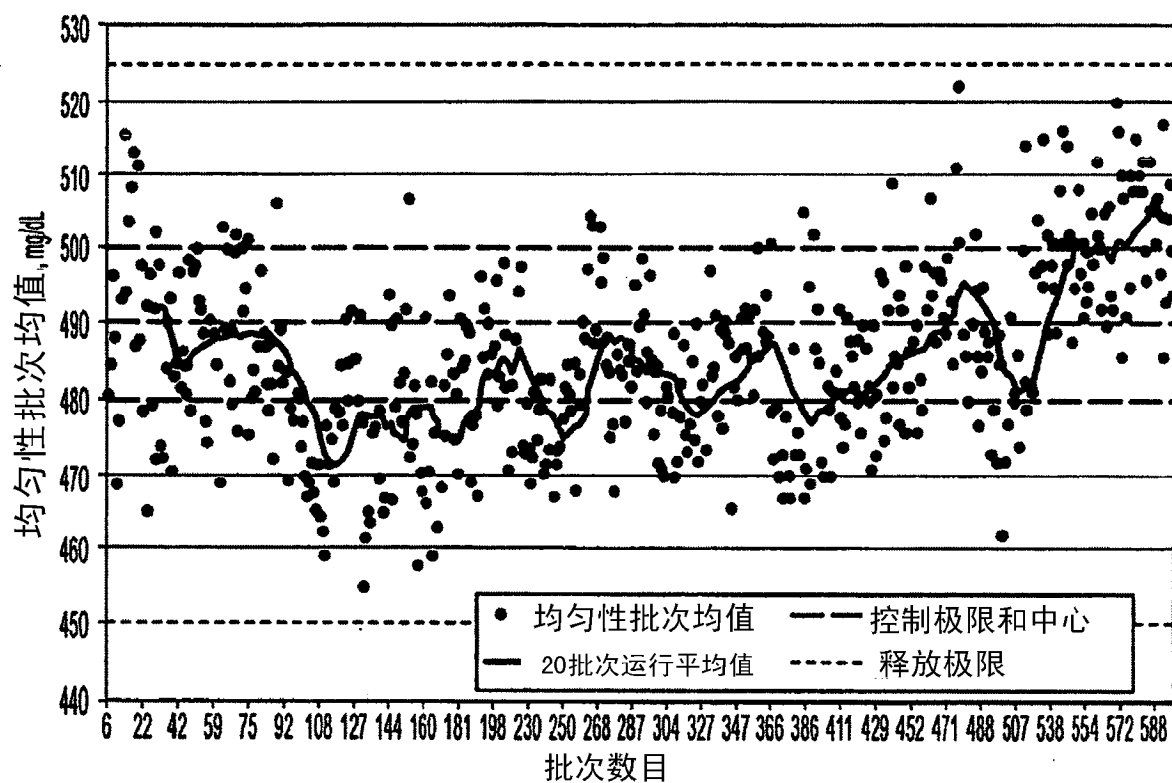


图 6A

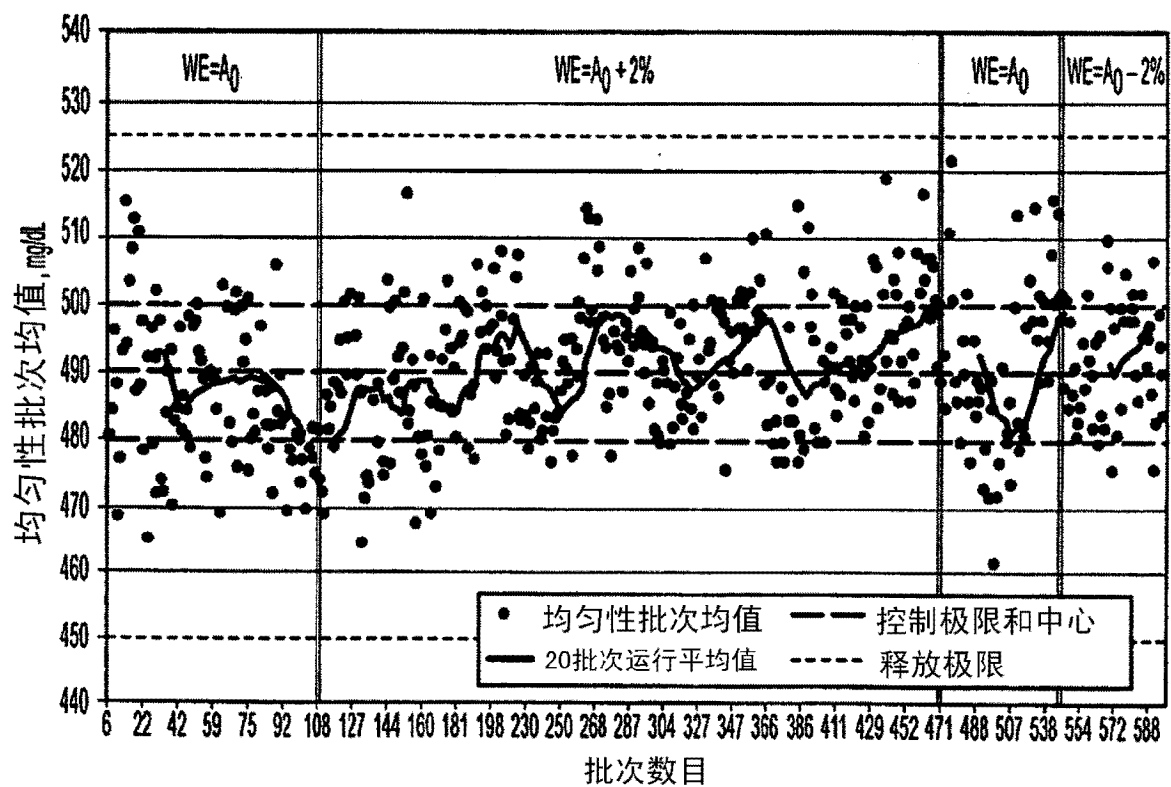


图 6B

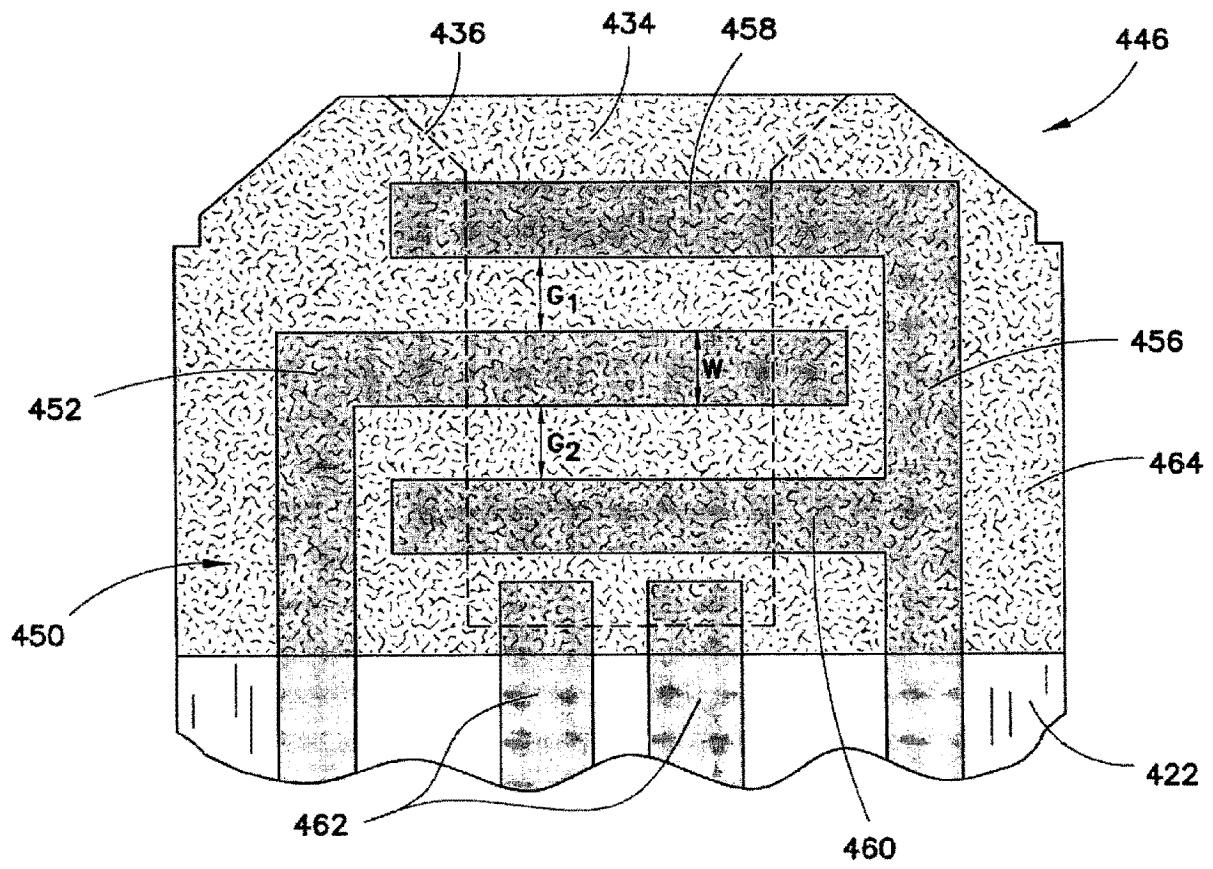


图 7