



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104470428 B

(45)授权公告日 2018.09.11

(21)申请号 201380026923.8

(22)申请日 2013.05.21

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104470428 A

(43)申请公布日 2015.03.25

(30)优先权数据

1208950.4 2012.05.21 GB

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2014.11.21

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/GB2013/051322 2013.05.21

(87)PCT国际申请的公布数据

W02013/175196 EN 2013.11.28

(73)专利权人 皮肤诊断有限公司

地址 英国拉夫堡

(72)发明人 德万·法兹勒·霍克·乔杜里

(74)专利代理机构 北京正理专利代理有限公司
11257

代理人 张雪梅

(51)Int.Cl.

A61B 5/145(2006.01)

(56)对比文件

CN 101983339 A, 2011.03.02, 全文.

CN 102282467 A, 2011.12.14, 全文.

CN 1129898 A, 1996.08.28, 说明书第5页—
第7页全文.

CN 1644163 A, 2005.07.27,

WO 2012001365 A1, 2012.01.05, 权利要求
书全文, 说明书第【0085-0101】段, 【0116-0120】
段.

审查员 桂叶晨

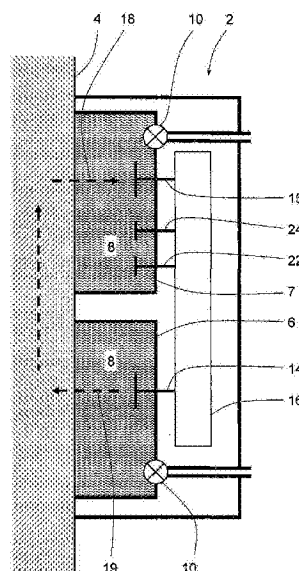
权利要求书1页 说明书5页 附图2页

(54)发明名称

分析物的累积测量

(57)摘要

一种监控受验者中如葡萄糖的分析物水平的方法, 该方法包括重复如下步骤: 从受验者中提取一定量分析物到样品中, 例如使用反向离子电渗, 然后用消耗分析物的方法测量分析物的浓度。鉴于已知方法旨在提取步骤之间完全消耗分析物, 本方法允许浓度随着每个循环积累并测量浓度的连续变化。呈现的浓度越高做出的测量越可靠。样品可由初始量分析物供给。



1. 一种监控受验者中分析物水平的方法,该方法包括如下步骤:
 - (a) 实施测量过程以测量样品中分析物的浓度;
 - (b) 在同一样品中引入代表所述受验者分析物水平的一定量的所述分析物;
 - (c) 再次实施所述测量过程以重新测量样品中分析物的浓度;
 - (d) 基于步骤(c)中浓度测量值和此前最近一次的浓度测量值之间的差,测定受验者分析物的水平;和
 - (e) 在同一样品中每隔一段时间重复步骤(b)至(d)以产生随时间的一系列的测定。
2. 根据权利要求1所述的方法,其中:
用于测量样品中分析物浓度的所述测量过程部分地消耗样品中所述分析物。
3. 根据权利要求2所述的方法,其中步骤(c)中所述测量过程受控制以便每次测量仅消耗小部分的所述分析物,由此所述样品中分析物浓度随着连续间隔而增大。
4. 根据权利要求2所述的方法,其中:
步骤(d)中所述分析物水平的测定采用考虑到由所述测量过程而引起的所述样品中分析物的消耗的算法。
5. 根据权利要求2所述的方法,其中:
步骤(d)中所述分析物水平的测定采用考虑到在连续测量之间的间隔期间所述样品中分析物的消耗的算法。
6. 根据权利要求2所述的方法,其中:步骤(e)在每次重复步骤(b)至(d)之前进一步包括:
等候休息时段;
实施所述测量过程以测量所述样品中所述分析物的浓度。
7. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,进一步包括在第一次测量步骤(a)之前在样品中引入一定量所述分析物的初始步骤。
8. 根据权利要求7所述的方法,其中在所述初始步骤中引入到所述样品中的所述一定量分析物来自所述受验者以外的源。
9. 根据权利要求7所述的方法,其中所述初始步骤进一步包括对所述样品中分析物浓度进行一组重复测量以便实现用于进行所述测量的传感器的稳定操作。
10. 根据权利要求1所述的方法,其中所述测量步骤(c)包括获取一系列测量值并计算该系列中选定的测量值的平均值。
11. 根据权利要求1所述的方法,其中所述测定步骤(d)包括舍弃使分析物的测定水平出现超过阈值的变化的任何测量值。
12. 根据权利要求1所述的方法,其中所述测定步骤(d)包括舍弃在所述分析物的测定水平已经基本稳定之前的任何测量值。
13. 根据权利要求1所述的方法,其中在样品中引入代表所述受验者中分析物水平的一定量分析物的步骤(b)包括执行反向离子电渗以从所述受验者的间质液中提取所述量的分析物。
14. 根据权利要求1所述的方法,其中所述分析物是葡萄糖。

分析物的累积测量

技术领域

[0001] 本发明涉及用于监控受验者中分析物水平的方法和装置,例如用以测量一段时间内患者血液或间质液中葡萄糖水平的变化。当能够从受验者中提取的分析物的浓度低时,这对于将反向离子电渗用作提取方法是常见情况,本发明具有特别的实用性。

背景技术

[0002] 连续的葡萄糖监控装置使用反向离子电渗技术从患者的间质液中提取葡萄糖分析物,以便测量葡萄糖水平的变化。这种装置采用保持与患者皮肤亲密接触的贴片的形式且包括含有若干电化学传感器的感测室,这些传感器被布置形成电路的一部分。感测室充满流质或凝胶,通过流质或凝胶,分析物能够扩散或从皮肤被输送到传感器。或介质或是传感器的表面用与分析物反应的酶浸渍以将其转变成不同的形式(就葡萄糖分析物而言为葡萄糖酸)并在此过程中产生电子。电子能够沿着电路流动而产生电流,电流的大小与环绕传感器的介质中分析物的浓度相对应。然而,该电流的大小典型地仅是几十或几百毫微安,因此准确地测量该电流并将电流信号和背景电噪声区分开是个挑战。此外,样品中分析物浓度低时传感器可能不以可靠的、线性的方式工作。

[0003] 操作已知装置以完成用于分析物提取的反向离子电渗的初始时段,随后通常是提取时段2-3倍的感测时段,以确保在前时段已从受验者中提取的所有分析物有时间与传感器反应。一种以商标Glucowatch市售的葡萄糖监控装置以3分钟的离子电渗时段工作,随后为4-5分钟的感测时段。每隔一定时间重复该循环,每次需要受验者的葡萄糖水平的新读数,且每次感测时段足够长以基本上消耗样品中所有提取的葡萄糖。

发明内容

[0004] 本发明提供一种监控受验者中分析物水平的方法,该方法包括如下步骤:

[0005] (a) 测量样品中分析物的浓度;

[0006] (b) 在样品中引入代表受验者分析物水平的一定量分析物;

[0007] (c) 重新测量样品中分析物的浓度;

[0008] (d) 基于步骤(c)中浓度测量值和先前浓度测量值之间的差,测定受验者分析物的水平;和

[0009] (e) 每隔一段时间重复步骤(b)至(d)以产生随时间的一系列的测定。

[0010] 本发明不同与现有技术之处在于该方法不取决于测量样品中分析物浓度的绝对值而取决于连续间隔的从受验者提取之后的浓度之间的差。因此可使样品中分析物的浓度随着连续间隔而积累且来自传感器的信号的大小相应增大,允许更精确和准确的测量。

[0011] 在用于测量样品中分析物浓度的过程消耗样品中分析物的情况下,步骤(c)中的测量受控制以便每个测量仅消耗小部分的分析物,从而确保样品中分析物的浓度随着连续间隔而增大。如果有必要的话,步骤(d)中分析物水平的测定可以采用考虑到由测量过程而引起的分析物消耗的算法。该测定步骤也可以考虑到在连续测量之间的间隔期间分析物的

消耗。替代地,如果在每个测量步骤(c)和随后的引入步骤(b)间有休息时段,该方法可包括休息时段后在每个引入步骤(b)之前即刻对样品中分析物浓度进行临时测量的另一步骤,该临时测量被用作测定步骤(d)中浓度的先前测量。

[0012] 根据本发明,该方法的优选变体包括在第一次测量步骤(a)之前在样品中引入一定量分析物的初始步骤,优选来自受验者以外的源。分析物的初始量确保即使在第一次测量步骤中,分析物的浓度对于做出准确测量是足够的。

[0013] 对于在样品中引入代表受验者的分析物水平的一定量分析物的步骤(b),反向离子电渗是优选技术。然而,也可以使用其它技术,例如在样品中简单加入一滴血或其它流体(当测量分析物浓度时,应考虑任何引起的样品体积的变化)。

[0014] 分析物优选为葡萄糖,但是其它的分子、离子或粒子为可能的目标,例如乳酸盐、尿素、钾、苯丙氨酸、前列腺素E2和包括但不限于苯妥英、咖啡因、茶碱和锂的药品。

[0015] 如果所测定的分析物水平偏离可接受值的预定范围,可产生报警信号。

附图说明

[0016] 图1示出可以用以执行本发明的反向离子电渗贴片的示意性横截面。

[0017] 图2示出来自葡萄糖传感器的电流测量值对时间的曲线,该葡萄糖传感器被置于与(a)从猪皮中累积提取的葡萄糖和(b)缓冲溶液接触。

[0018] 图3示出连续电流测量值与图2的曲线(a)之间差的曲线。

具体实施方式

[0019] 图1(未按比例)示意性示出反向离子电渗贴片2的一部分,该贴片被应用到受验者的皮肤4的表面。贴片2可以以任何方式保持贴于皮肤4上,例如通过形成贴片2一部分的粘合剂层(未示出)或者通过由松紧带或一些其它合适的机械束缚方式而压紧。贴片包括阳极室6和阴极室7,每个室含有或直接地或是通过渗透膜(未示出)与皮肤4的表面接触的导电液体或其它介质8。在使用前导电介质被储存为液体的情况下,室6、7可以提供有进口10,通过进口10,液体8能够从贴片2外部的源释放出。一旦液体进入室内,其可以保持为液体导电介质或可以反应形成粘性凝胶状介质,必要时通过与干或半固体形式的合适试剂反应,例如预存在阳极室和/或阴极室内的粘度增强剂或交联剂;该方法通过防止储存时液体与传感器表面的接触,可提高传感器的稳定性。在例如酶基传感器的情况下,当长时期与液体接触时,酶易受到影响而被降解。

[0020] 相应室6、7包含一对工作电极,即阳极14和阴极15,它们中的每个浸入液体8中。在器件工作执行反向离子电渗期间,工作电极14、15受贴片2中的微电子电路16控制以引发从受验者的皮肤4朝向阴极15的离子流18,以及从阳极14进入皮肤4的平衡离子流19。离开皮肤4的离子流18将来自受验者间质液的分析物输送到阴极室7中的液体8内,在此处分析物分散并成为可用于通过传感器22、24检测。传感器22可以是提供有涂层的传感器电极,该涂层与液体8中的目标分析物如葡萄糖发生电化学反应以从电极22中产生可测量的电流,该电流指示反应速率并因此指示液体8中目标分析物的浓度。类似的传感器电极24可以以类似的方式被用于测量不同分析物的浓度。每个传感器电极22、24可能需要与液体8接触的相对应电极(未示出)以完成电路。如本领域所知对电极可以是专用电极或者可以是工作电极

14、15中的一个。用于检测和测量试验物种与分析物的传感器可以由被广泛建立为本领域现状的合适替换物所代替,包括荧光传感器、离子选择电极型传感器、DNA/RNA基传感器和抗体基传感器。

[0021] 贴片2的目的是给出受验者间质液中目标分析物浓度的测量值。在给定时间段内贴片2工作以执行反向离子电渗。在反向离子电渗期间,从皮肤4中取出分析物的速率主要取决于流经皮肤的电流密度和皮肤内分析物的浓度。因此对于给定设计的贴片,电流密度应该基本恒定,在工作期间结束时,已累积在室内的分析物的量应该为受验者的间质液内分析物浓度的真实反映。

[0022] 现在我们将描述操作本发明的装置用于监控受验者中血糖水平的优选方法。传感器电极22中的一个具有固定于其表面上的葡萄糖氧化酶,该葡萄糖氧化酶能够氧化存在于样品室7内的葡萄糖,在合适的介体存在下导致电子的产生。电子由传感器电极22收集以产生能够被电路16检测到的小电流,以测量室7内葡萄糖分子的浓度。

[0023] 在初始阶段,室7内的流体样品被供以一定量的葡萄糖,该一定量的葡萄糖足以使样品中的浓度被可靠测量。在低浓度下,产生的电流可能难以与电路中的背景电噪声相区别。并且,尽管传感器能够被制造成具有很高的灵敏度,例如低至毫微安或者亚微摩尔葡萄糖浓度的高分辨率,但发现定量的限度(传感器从该点以线性方式工作)较高,即大约5-10微摩尔。应选择用于装填室的葡萄糖初始量以至少创建足以克服这些问题的室内阈值浓度。初始量葡萄糖可以通过操作足够长时段的反向离子电渗过程由受验者供给,但是任选地在制造时优选应从独立源引入到室内。考虑到葡萄糖也作为用于微生物的能量,以不影响传感器稳定性的形式如干膜、粉末、颗粒或者半固体形式,携带葡萄糖进入传感器室内,而不是将葡萄糖并入电解质中,可能更可取。葡萄糖将溶解和分散到在使用贴片和装置前即刻被输送至传感器室内的液体电解质中。然后对室7内葡萄糖浓度进行初始测量。

[0024] 接下来,操作器件的工作电极14、15以实行必要时间段的反向离子电渗从而从受验者中提取可测量量的葡萄糖,并将其传递到样品室7中。这可以是比现有技术较短的时段,因为提取的葡萄糖的量不必须达到用于可靠测量的已由样品中初始装填物所达到的阈值水平。如下所述,所提取的量仅必须足以使样品中的浓度差能被检测到。提取时段可以在2-15分钟内变化。

[0025] 紧随提取时段,传感器电极22工作以对样品室7中的葡萄糖浓度获取“点”测量值。电极的工作涉及葡萄糖氧化为葡萄糖酸,从而消耗室内可测量葡萄糖的浓度。然而现有技术中,目的是测量并因此消耗室内所有的葡萄糖,根据本发明,希望使这种消耗最小化,以便葡萄糖浓度将随着操作中连续间隔而积累。因此应在尽可能短的足够测定准确浓度值如1或2分钟的时间内执行测量步骤。在一个实施例中,在120秒内取10个读数,且在稳定区域对峰值电流取平均以给出对该特定时间点的电流读出。

[0026] 通常在下一提取循环之前有延迟跟随,然后再根据在测受验者所要求的测量频率执行测量。

[0027] 操作根据本发明的装置的方法不消耗样品室中全部的葡萄糖浓度,因此葡萄糖水平随着时间积累,累积的葡萄糖轮廓被记录为如图2所示。标有Dev001的曲线示出经过5小时的时段使用浸于10mM葡萄糖溶液中的猪皮从葡萄糖的累积提取中所测量的电流信号。皮肤在 0.3mA cm^2 的电流密度下经历5分钟的反向离子电渗,然后开启传感器2分钟并在此时

间期间定期地获取读数。稳定平坦区的传感器读数被平均以得到标绘值。继之以重复循环之前的8分钟休息时段,以这种情况持续总计5小时的时段。标有Dev004的曲线代表单独浸于缓冲剂中以同样方式经历离子电渗的猪皮的对样品。

[0028] 观察到的出现在图2曲线中电流的初始下降与传感器润湿有关;观察到的葡萄糖曲线的递减是由于本组实验中用于反向离子电渗的工作电极的消耗。

[0029] 在任何测量点的葡萄糖读数由两个连续点读数之间的差得到,如图3所示。曲线图示出图2中每个葡萄糖读数与前一个之间的差,所绘制的第一个4小时随时间变化的曲线。发现葡萄糖浓度的累积形成不影响传感器在读数间辨别的能力,从而对不同皮肤葡萄糖水平,在浓度的连续测量之间具有可辨别的差值。虽然正在测量几百毫微安的电流,但传感器保持低至毫微安(或甚至皮安)水平的分辨率。

[0030] 参考图3,当皮肤平衡时观察初始延滞阶段,否则称为预热阶段。此后,由于在反向离子电渗过程施加到皮肤上的给定的恒定电流,结果清晰示出在连续间隔期间所绘制的葡萄糖水平的稳定,且连续点的浓度是基本恒定的。用全厚(2-3mm)猪皮在没有任何毛细血管血液流动的实验设置下完成实验,因此穿过皮肤的全厚度,葡萄糖从储液部中被抽出,所述储液部与皮肤下侧面接触。在活体中,人受验者间质液存在于皮肤的第一0.5-1mm内因此预热阶段将预计基本上更短。

[0031] 在根据本发明制作的贴片中,离子电渗步骤的频率或持续时间可以在预热阶段期间增加以便进一步缩短该阶段。基于分析物检测水平的基本稳定,可编程检测算法以识别预热阶段的结束。类似地,在贴片工作的早期,测量样品中分析物浓度的步骤可以以快速连续被重复多次(例如,15次)以确保传感器的充分润湿从而给出稳定读数。

[0032] 算法被用于从在每个间隔中样品浓度的连续测量之间的差值测定受验者的血糖水平。不仅对于反离子渗透过程的长度还是对于通常从人受验者或,优选地,从在测特定受验者中提取葡萄糖时预先建立的过程有效性,算法必须被校准。例如,通过将所述样品中葡萄糖浓度的两个连续测量之间的差值,与来自受验者的手指刺破血液样品中葡萄糖浓度的独立测量值对比(或与贴片测量同时获取的两个这种手指刺破样品的平均浓度对比),算法可被校准。

[0033] 受验者的汗液能引起不是实际血糖水平的特征的提取速率上的快速增加,因此所述算法能够检测和消除这种错误数据。这样将涉及软件,该软件去除在糖水平的升高快于阈值速率“B”处的读数,这里的B是指当摄取液体饮料(以模仿食物摄入)中定量的糖后,在平均健康和/或糖尿病人群获取的血糖水平升高的最大速率。

[0034] 算法也可以包括一些对传感器运行中消耗的少量葡萄糖的补偿,虽然优选地,根据本发明该量是非常小的。在某些情况下,测量步骤之间分析物的消耗也能持续,这是由于存在于样品中的酶持续与其反应。如果读数之间的时段长,那么这将变得更明显。对于该算法的一个方案是包括允许从读数间差值减去值的进一步“修正”因子,基于将被测定的常数(在实验/临床研究中),该常数相当于两读数间存在于感测区域的分析物的一些进一步消耗。这在很大程度上取决于两读数间的时间间隔,且当时间间隔只有几分钟,没有被观察到分析物的明显消耗时,将要求使用修正因子/常数,然而如果时间间隔大于5分钟则分析物消耗的程度按比例更高。计算读数之间长延滞时段的另一种方式是延期结束时在时间上的给定点获取“基”读数,紧接着为离子电渗,然后基于离子电渗步骤前后即刻获取的两读数

间的差来测定分析物水平。

[0035] 当已将分析物提取的优选方法描述为反向离子电渗时,在本发明进一步的实施方案中可使用微针执行提取过程以提取或血液样品或是间质液,借助或不借助提取通过与反向离子电渗整合。微针可以是空心、多孔或实心的。在这种情况下所提取的分析物的量基本上高于单独使用反向离子电渗所提取的,因此在此描述的本发明将因此具有重要的实用利益,主要为了在每个读数间完全消耗这种大量葡萄糖,将需要过高量的如酶的传感器材料,使得传感器不切实际。在其他类型传感器的情况下,当取每个提取阶段中测量上的差异时,将获得更高的分辨率。

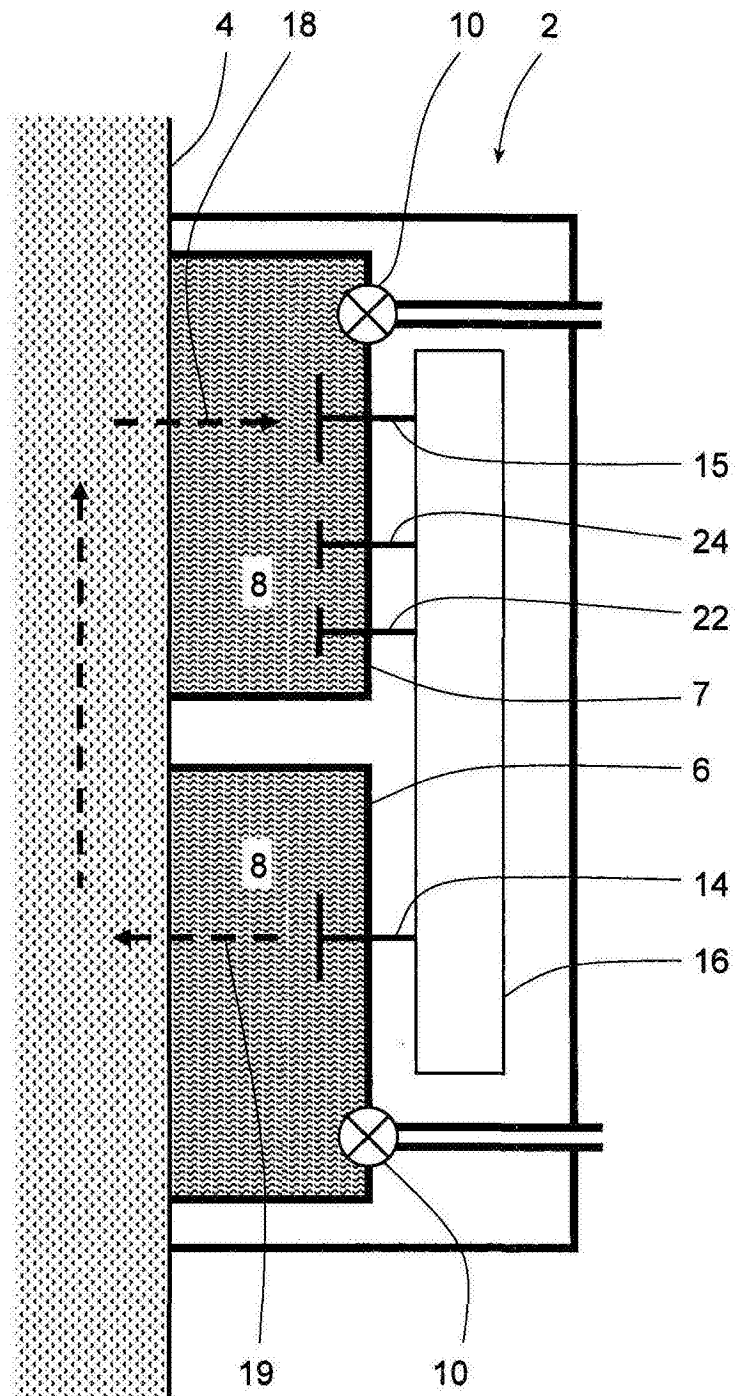


图1

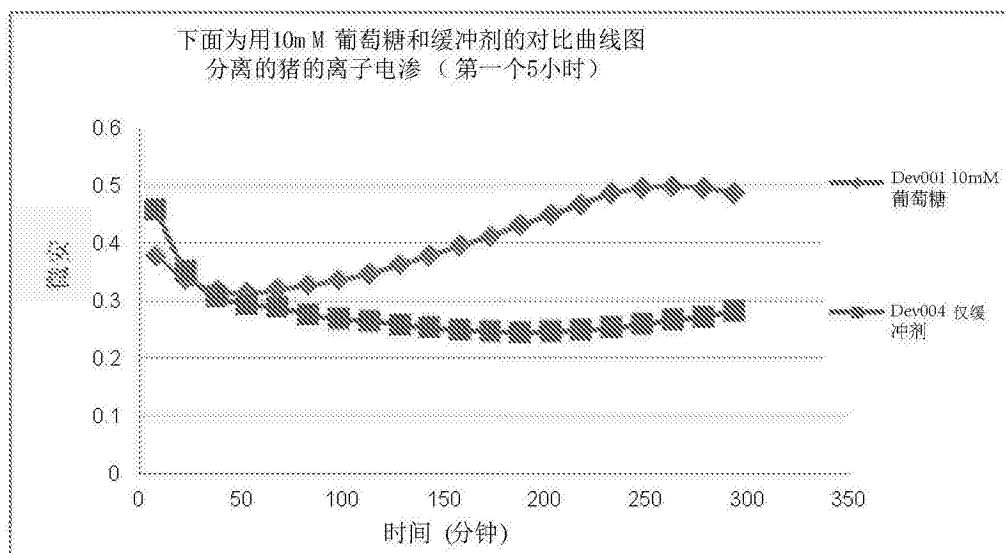


图2

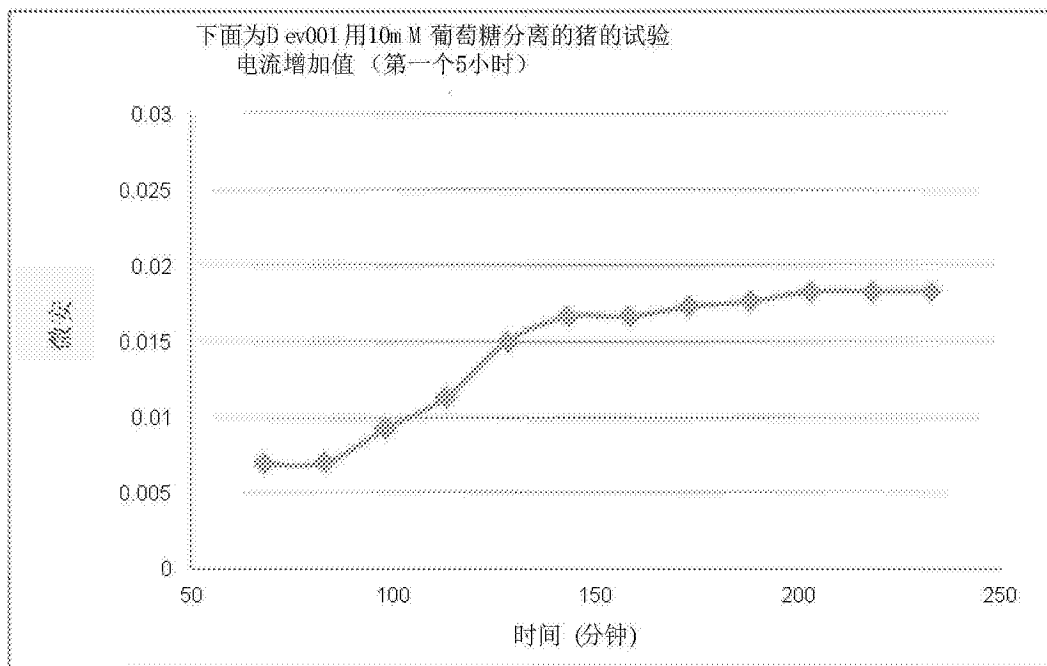


图3