



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 38 616 T2** 2008.08.28

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 012 326 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 38 616.7**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US98/18275**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 943 527.6**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 1999/013100**

(86) PCT-Anmeldetag: **03.09.1998**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **18.03.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **28.06.2000**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **24.10.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **28.08.2008**

(51) Int Cl.⁸: **C12Q 1/00 (2006.01)**

G01N 27/26 (2006.01)

G01N 27/30 (2006.01)

C12Q 1/26 (2006.01)

C12Q 1/32 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

924267 05.09.1997 US

(73) Patentinhaber:

Abbott Laboratories, Abbott Park, Ill., US

(74) Vertreter:

Schieber · Farago, 80538 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, CH, DE, ES, FR, GB, IT, LI, NL

(72) Erfinder:

**FORROW, Nigel J., Oxon OX14 3SD, GB; DAYLIFF,
Simon W., Oxon OX14 1YW, GB**

(54) Bezeichnung: **ELEKTRODE MIT DÜNNER REAKTIONSBESCHICHTUNG**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

Gebiet der Erfindung

[0001] Die Erfindung betrifft elektrochemische Sensoren, biomedizinische Tests und Blutanalyse.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Elektrochemische Assays zur Bestimmung der Konzentration von Enzymen oder ihren Substraten in komplexen flüssigen Gemischen sind entwickelt worden. Zum Beispiel sind elektrochemische Sensorstreifen für die Detektion von Blutglucose-Spiegeln entwickelt worden. Elektrochemische Sensorstreifen schließen im Allgemeinen eine elektrochemische Zelle ein, in der eine Arbeitselektrode und eine Referenzelektrode vorhanden sind. Das Potenzial der Arbeitselektrode wird hinsichtlich desjenigen der Referenzelektrode typischerweise bei einem konstanten Wert gehalten.

[0003] Elektrochemische Sensorstreifen werden auch in der chemischen Industrie und Nahrungsmittelindustrie verwendet, um komplexe Gemische zu analysieren. Elektrochemische Sensoren sind in der biomedizinischen Forschung, wo sie als invasive Sonden fungieren können, und für externe Tests nützlich (d. h. Tests von Blut, das mittels einer Nadel und Spritze oder einer Lanzette erhalten wurde).

[0004] Typische elektrochemische Sensoren für die Blutanalyse messen die Menge an Analyt in einer Blutprobe unter Verwendung einer Arbeitselektrode, die mit einer Schicht überzogen ist, die ein Enzym und einen Redoxmediator enthält, und einer Referenzelektrode. Wenn die Elektroden eine flüssige Probe kontaktieren, die eine Spezies enthält, für die das Enzym katalytisch aktiv ist, überträgt der Redoxmediator Elektronen in der katalysierten Reaktion. Wenn eine Spannung über den Elektroden angelegt wird, resultiert ein Reaktionsstrom aus der Reduktion oder Oxidation des Redoxmediators an den Elektroden. Der Reaktionsstrom ist proportional zu der Konzentration des Substrats. Einige Sensoren schließen eine Dummy-Elektrode ein, die mit einer Schicht überzogen ist, die den Redoxmediator enthält, der jedoch das Enzym fehlt. Der Reaktionsstrom an der Dummy-Elektrode stellt eine Hintergrundreaktion dar, die mit der Probe in Kontakt befindlichen Elektrode dar. Eine korrigierte Reaktion wird durch Subtrahieren der Reaktion der Dummy-Elektrode von der Reaktion der Arbeitselektrode abgeleitet. Dieses Dummy-Subtraktionsverfahren beseitigt im Wesentlichen Hintergrundinterferenzen, wodurch das Verhältnis von Signal-zu-Rauschen in dem Elektrodensystem verbessert wird.

[0005] Eine Elektrode gemäß der Präambel von Anspruch 1 ist aus der US-A-5 628 890 bekannt.

[0006] Die EP-A-690 134 beschreibt ebenfalls eine Elektrode gemäß der Präambel von Anspruch 1. Ferner weist gemäß der EP-A-690 134 eine dielektrische Schicht der Elektrode eine Dicke in dem Bereich von 10 bis 50 Mikrometer, vorzugsweise von 20 Mikrometer auf. In der bevorzugten Ausführungsform der **Fig. 10** der EP-A-690 134 ist die Dicke der aktiven Schicht geringer als diejenige der dielektrischen Schicht.

Zusammenfassung der Erfindung

[0007] Die Erfindung zeichnet sich durch eine Elektrode zur Verwendung in einem elektrochemischen Sensor für die Glucosemessung in einer Probe gemäß dem angefügten Anspruch 1 aus.

[0008] Vorzugsweise schließt sie ferner ein Bindemittel, einen Filmbildner und einen Füllstoff ein. Vorzugsweise ist das Enzym Glucoseoxidase und Glucosedehydrogenase. Vorzugsweise schließt die dünne Arbeitsschicht einen Redoxmediator ein, wie z. B. Ferrocen, ein Ferrocen-Derivat, Ferricyanid oder ein Osmium-Komplex. Die dünne Arbeitsschicht der Elektrode kann eine Druckschicht, zum Beispiel eine Siebdruckschicht, sein.

[0009] Die Erfindung zeichnet sich ferner durch einen Elektrodenstreifen zur Verwendung in einem elektrochemischen Sensor für die Messung eines Analyten in einer Probe aus. Der Elektrodenstreifen schließt eine Elektrode ein, die eine dünne Arbeitsschicht einschließt. Die dünne Arbeitsschicht weist eine Dicke von 2 bis 10 Mikrometer auf. Vorzugsweise beträgt die Dicke 4 bis 8 Mikrometer. Die dünne Arbeitsschicht schließt ein Enzym und einen Redoxmediator ein. Vorzugsweise schließt sie ferner ein Bindemittel, einen Filmbildner und einen Füllstoff ein. In einem Elektrodenstreifen für die Glucose-Messung verwendet das Enzym Glucose als ein Substrat und vorzugsweise ist das Enzym Glucoseoxidase und Glucosedehydrogenase. Vorzugsweise schließt die dünne Arbeitsschicht einen Redoxmediator ein, wie z. B. Ferrocen, ein Ferrocen-Derivat, Ferricyanid oder ein Osmium-Komplex. Die dünne Arbeitsschicht der Elektrode kann eine Druckschicht, zum Beispiel eine Siebdruckschicht, sein. Die Elektrodenanordnung in dem Elektrodenstreifen kann eine Arbeitselektrode, eine Dummy-Elektrode und eine Referenzelektrode einschließen. Vorzugsweise ist die Referenzelektrode stromabwärts von der Arbeitselektrode in Bezug auf den Probenfluss gelegen. Der Elektrodenstreifen kann ferner eine hydrophile Netzschicht einschließen, die einen Probenaufgabebereich und die Elektrodenanordnung überzieht. Zusätzlich kann der Elektrodenstreifen eine Deckschicht, die eine obere Begrenzung eines Zellvolumens definiert, die die Elektrodenanordnung umgibt, und eine Öffnung in der Deckschicht über dem Probenaufgabebereich einschließen.

Kurze Beschreibung der Zeichnungen

[0010] [Fig. 1](#) ist eine auseinander gezogene Ansicht eines Elektrodenstreifens gemäß einer Ausführungsform der Erfindung.

[0011] [Fig. 2](#) ist eine perspektivische Ansicht des zusammengesetzten Streifens der [Fig. 1](#).

[0012] [Fig. 3](#) ist ein Graph einer gepufferten Glucoselösung-Kalibrierungskurve ($\mu\text{A}/\text{mM}$), die gegen die theoretische Tintenauftragung (cu.in./sq.ft.) aufgezeichnet ist.

[0013] [Fig. 4](#) ist ein Graph einer Blutglucose-Kalibrierungskurve ($\mu\text{A}/\text{mM}$), die gegen die theoretische Tintenauftragung (cu.in./sq.ft.) aufgezeichnet ist.

[0014] [Fig. 5](#) ist ein Graph des Plasma/Blut-Reaktionsverhältnisses, die gegen die theoretische Tintenauftragung in mm (cu.in./sq.ft.) aufgezeichnet ist.

Beschreibung der bevorzugten Ausführungsformen

[0015] Die Präzision und Genauigkeit von Analytensmessungen unter Verwendung eines Elektrodensensorstreifens werden verbessert, indem Elektroden mit einer dünnen Arbeitsschicht verwendet werden. Die dünne Arbeitsschicht weist eine Dicke zwischen etwa 2 Mikrometer und etwa 10 Mikrometer auf. Vorzugsweise weist sie eine Dicke zwischen etwa 4 und etwa 8 Mikrometer auf. Wie hierin verwendet bedeutet "Arbeitsschicht" eine Schicht, die Reaktionskomponenten für einen elektrochemischen Assay enthält und eine Aufschlammung mit einer Probe bildet.

[0016] Die Leistung eines Elektrodenstreifens hängt teilweise von dessen Kalibrierungskurve ab. Im Allgemeinen verbessert sich die elektrochemische Leistung mit dessen steigender Kalibrierungskurve. Das geschieht deshalb, da das Verhältnis von Signal-zu-Rauschen mit der steigenden Kurve zunimmt, und folglich werden Präzision und Genauigkeit verbessert. Dies trifft insbesondere bei niedrigen Analytenkonzentrationen zu, wo das Rauschen signifikant ist.

[0017] Bei gedruckten Elektrodensensorstreifen hängt die Kalibrierungskurve von der elektrochemischen Aktivität der Druckschicht auf der Oberfläche der Arbeitselektrode ab. Die elektrochemische Aktivität hängt von der Geschwindigkeit der Auflösung und/oder Resuspension der Druckschicht bei Kontakt mit einer Probe ab.

[0018] Die Tinte, die zur Bildung der dünnen Arbeitsschicht auf der Arbeitselektrode verwendet wird, schließt ein Enzym ein, das den Analyten als ein Substrat verwendet. Die Tinte, die zur Bildung der dünnen Arbeitsschicht auf der Dummy-Elektrode ver-

wendet wird, schließt das Enzym nicht ein. Wenn der Analyt Glucose ist, ist das Enzym vorzugsweise Glucoseoxidase und die Tinte enthält etwa 70 bis etwa 700 Glucoseoxidase-Aktivitätseinheiten/g Tinte.

[0019] Die Tinte, die zur Bildung der dünnen Arbeitsschicht auf der Arbeitselektrode und der Dummy-Elektrode verwendet wird, schließt einen Redoxmediator ein. Der Redoxmediator kann eine beliebige elektrochemisch aktive Verbindung sein, die Elektronen aufnimmt oder an das Enzym abgibt. Beispiele für Redoxmediatoren sind Ferrocen, Ferrocen-Derivate und Osmium-Komplexe.

[0020] Die Tinte kann ein Bindemittel einschließen. Das Bindemittel kann ein Polysaccharid sein. Geeignete Polysaccharide schließen Guarkernmehl, Alginate, Johannisbrotkernmehl, Carrageenan und Xanthan ein.

[0021] Die Tinte kann einen Enzymstabilisator einschließen. Beispiele für Enzymstabilisatoren sind Glutamat, Trehalose, Aspartat, DEAE-Dextran, Lactitol, Gelatine und Saccharose ein. Ein geeigneter Bereich für die Stabilisatorkonzentration beträgt etwa 2 bis etwa 11 Gewichtsprozent, wobei etwa 5 Gewichtsprozent bevorzugt sind.

[0022] Die Tinte kann einen Filmbildner einschließen. Geeignete Filmbildner schließen Polyvinylalkohol (PVA), Polyvinylpyrrol, Celluloseacetat, Carboxymethylcellulose, Poly(vinylloxazolidinon) ein.

[0023] Die Tinte kann einen Füllstoff einschließen. Der Füllstoff kann leitend oder nicht leitend sein. Geeignete Füllstoffe schließen Graphit, Titandioxid, Siliziumdioxid und Aluminiumdioxid ein. Vorzugsweise ist der Füllstoff ein kohlenstoffhaltiger Leiter.

[0024] Die Tinte kann ein Entschäumungsmittel einschließen. Geeignete Entschäumungsmittel schließen ein Gemisch aus nichtionischen Fetten, einem Öl, einem Wachs und einem synthetischen nicht-ionischen oberflächenaktiven Block-Co-Polymer aus Propylenoxid und Ethylenoxid ein.

[0025] Die Tinte kann einen pH-Puffer einschließen. Geeignete pH-Puffer schließen Imidazol, HEPES, PBS und dergleichen ein. Vorzugsweise wird der Puffer auf etwa pH 7,5 eingestellt.

[0026] Ein Elektrodenstreifen, der für eine dünne gedruckte Arbeitsschicht gemäß dieser Erfindung geeignet ist, ist bei Carter et al., US-Patent Nr. 5,628,890 beschrieben. Ein Elektrodenstreifen, der für eine dünne gedruckte Arbeitsschicht gemäß dieser Erfindung geeignet ist, ist in den [Fig. 1](#) und [Fig. 2](#) dargestellt.

[0027] Bezug nehmend auf die [Fig. 1](#) und [Fig. 2](#)

trägt ein Elektrodenträger **1**, typischerweise aus PVC, Polycarbonat oder Polyester hergestellt, drei Druckbahnen von elektrisch leitender Kohle-Tinte **2**. Die Druckbahnen **2** definieren die Positionen der Arbeitselektrode **5**, Dummy-Elektrode **5a**, Referenzelektrode **4** und der elektrischen Kontakte **3**. Die Kontakte **3** passen in ein kompatibel des Messgerät (nicht gezeigt).

[0028] Die verlängerten Abschnitte der Druckbahnen **2** der elektrisch leitenden Kohle-Tinte sind jeweils mit einer Silber/Silberchlorid-Teilchenbahn **6a**, **6b** und **6c** überzogen. Mit Ausnahme der Elektrodenbereiche sind die Silber/Silberchlorid-Teilchenbahnen **6a**, **6b** und **6c** mit einer Schicht eines hydrophoben, elektrisch isolierenden Materials **7** überzogen. Das hydrophobe elektrisch isolierende Material ist nützlich, um den Bereich zu umgeben, der die Elektrodenanordnung enthält. Hydrophobizität des elektrisch isolierenden Materials ist nützlich, damit die Probe auf den Bereich begrenzt wird, der die Elektrodenanordnung enthält. Ein bevorzugtes elektrisch isolierendes Material ist Sericol™ (Sericol Ltd., Broadstairs, Kent, UK).

[0029] Die dünnen Arbeitsbereiche der Elektroden **8**, **8a** sind aus der vorstehend beschriebenen Tinte ausgebildet. Die Tinte wird auf den Elektroden Bereichen **5**, **5a** der Kohle-Bahnen **2** aufgetragen. Vorzugsweise wird die Tinte über ein herkömmliches Druckverfahren aufgetragen, z. B. Siebdruck, Lithographie, Tiefdruck und Flexodruck. Siebdruck ist insbesondere bevorzugt.

[0030] Bezug nehmend auf die [Fig. 1](#) überziehen zwei mit oberflächenaktiven Stoffen beschichtete Netzschichten **9**, **10** die Elektroden **4**, **5**, **5a**. Die Netzschichten schützen die gedruckten Komponenten vor physikalischer Beschädigung. Sie begünstigen ferner die Benetzung der Elektroden durch die wässrige Probe. Fein gewobenes Nylon ist für den Netzschichten geeignet. Alternativ kann ein beliebiges gewobenes oder nicht gewobenes Material verwendet werden. Für eine detaillierte Diskussion der Netzschichten siehe Carter et al., US-Patent Nr. 5,628,890.

[0031] Wenn das Netzmaterial hydrophob ist (z. B. Nylon oder Polyester) ist es mit einem oberflächenaktiven Stoff überzogen. Wenn eine hydrophiles Netz verwendet wird, kann der Überzug mit einem oberflächenaktiven Stoff weggelassen werden. Hydrophilizität des Netzes gestattet es der Probe, sich entlang der Netzschicht zu den Elektroden zu saugen (wick). Die Dochtwirkungseigenschaften des Netzes können gesteuert werden, indem die Art oder Menge des oberflächenaktiven Stoffes auf dem Netzmaterial verändert wird. Verschiedene oberflächenaktive Stoffe sind zum Überziehen des Netzmaterials geeignet. Ein bevorzugter oberflächenaktiver Stoff ist der fluorchemische oberflächenaktive Stoff FC 170C FLUO-

RAD™ (3M, St. Paul, MN). FLUORAD™ ist eine Lösung aus einem fluoraliphatischen Oxyethylen-Adukt, niederen Polyethylenglycolen, 1,4-Dioxan und Wasser. Eine bevorzugte Beladung eines oberflächenaktiven Stoffes für die meisten Anwendungen beträgt etwa 15–20 µg/mg an Netz (z. B. etwa 1,0 Gew.-%). Die bevorzugte Beladung des oberflächenaktiven Stoffes variiert in Abhängigkeit von der Art des verwendeten Netzes und oberflächenaktiven Stoffes und der zu analysierenden Probe. Sie kann empirisch bestimmt werden, indem der Fluss der Probe durch das Netz mit unterschiedlichen Konzentrationen des oberflächenaktiven Stoffes beobachtet wird. Im Allgemeinen ist eine Beladung von 1–10 µg/mg an Netz bevorzugt.

[0032] Die obere Netzschicht **10** hilft bei der Steuerung des Einströmens der Probe, während sie sich von dem Probenaufgabebereich in Richtung auf die Elektrodenanordnung bewegt. Die obere Netzschicht **10** tut dies, indem sie einen Raum zur Aufnahme der durch die Probe verdrängten Luft bereitstellt. Die Beabstandung der relativ großen Filamente in der oberen Netzschicht **10**, senkrecht zu der Errichtung des Probenflusses, hilft bei der Steuerung des Probenflusses, indem sie sich wiederholende physikalische Barrieren für die Bewegung der Probe darstellt, während sie sich entlang des Probenübertragungsweges bewegt.

[0033] Vorzugsweise ist die obere Netzschicht **10** gewoben und ist gröber als die untere Netzschicht **9**. Vorzugsweise beträgt die Dicke der oberen Netzschicht zwischen etwa 100 Mikrometer und etwa 1000 Mikrometer. Stärker bevorzugt beträgt sie von etwa 100 bis etwa 150 Mikrometer.

[0034] Die Netzschichten **9**, **10** werden von einem dielektrischen Überzug **11** in Position gehalten, der den Umfang der Netzschichten **9**, **10** imprägniert. Der dielektrische Überzug **12** kann über Siebdruck aufgebracht werden. Der dielektrische Überzug **12** bedeckt keinen Abschnitt der Elektroden **4**, **5**, **5a**. Vorzugsweise ist der dielektrische Überzug hydrophob, so dass er die Probe wirksam beschränkt. Vorzugsweise ist der hydrophobe dielektrische Überzug POLYPLAST™ (Sericol Ltd., Broadstairs, Kent, UK). Stärker bevorzugt ist er SERICARD™ (Sericol).

[0035] Die oberste Schicht auf dem Elektrodenstreifen ist eine Deckschicht **13**. Vorzugsweise ist die Deckschicht **13** im Wesentlichen undurchlässig. Ein geeignetes Material zur Bildung der Deckschicht **13** ist ein flexibles Polyesterband.

[0036] Die Deckschicht **13** definiert eine obere Begrenzung des elektrochemischen Zellvolumens und somit bestimmt sie die maximale Tiefe der wässrigen Probe. Die Deckschicht **13** befestigt die obere Begrenzung des Zellvolumens bei einer vorbestimmten

Höhe, die von der Dicke der Netzschichten **9**, **10** abhängt. Die Zelhöhe und somit die maximale Probentiefe ist ausgewählt, um einen ausreichend hohen Lösungswiderstand sicherzustellen.

[0037] Die Deckschicht **13** weist eine Öffnung **14** für den Probeneintritt zu den darunter liegenden Netzschichten **9**, **10** auf. Die Öffnung **14** befindet sich über einem Probenaufgabebereich, der zu den stromaufwärts liegenden Enden der Arbeitselektrode **5** und Dummy-Elektrode **5a** benachbart ist. Die Öffnung **14** kann von einer beliebigen geeigneten Größe sein, die groß genug ist, um es einem ausreichenden Probenvolumen zu gestatten, durch die Netzschichten **9**, **10** hindurchzutreten. Sie sollte nicht so groß sein, dass irgendein Abschnitt der Elektroden **4**, **5**, **5a** ausgesetzt wird. Die Öffnung **14** kann in der Deckschicht **13** über ein beliebiges geeignetes Verfahren ausgebildet werden, z. B. Lochstanzen.

[0038] Die Deckschicht **13** ist peripher an dem Streifen mittels eines geeigneten Klebers befestigt. Vorzugsweise ist die Deckschicht **13** mittels eines Schmelzklebers befestigt. Der Schmelzkleber weist typischerweise ein Überzugsgewicht zwischen 10 und 50 g/m², vorzugsweise 20 bis 30 g/m² auf. Druckempfindliche Kleber oder andere geeignete Kleber können auch verwendet werden. Wenn ein wärmeempfindlicher dielektrischer Überzug **11** verwendet wird, z. B. SERICARD™, sollte das Heißschweißen der Deckschicht **13** auf eine Art und Weise durchgeführt werden, die den dielektrischen Überzug **11** nicht beschädigt.

[0039] Optional kann die obere Oberfläche der Deckschicht **32** mit einer Schicht aus Silicon oder einem anderen hydrophoben Überzug überzogen werden. Dies hilft, die aufgebrachte Probe auf die hydrophoben Netzschichten **9**, **10** zu leiten, wodurch das Aufbringen von kleinen Volumina erleichtert wird.

[0040] Bezug nehmend auf die [Fig. 2](#) wird ein Elektrodenstreifen der Erfindung über Elektrodenkontakte **3** mit einem kompatiblen Messgerät (nicht gezeigt) verbunden und danach wird eine Probe in die Öffnung **14** gegeben.

[0041] Beliebige von verschiedenen bekannten Verfahren können verwendet werden, um eine dünne Arbeitsschicht gemäß dieser Erfindung zu erzeugen. Zum Beispiel kann die dünne Arbeitsschicht über Siebdruck unter Verwendung einer geeigneten Elektrodendrucktinte aufgebracht werden. Wenn die dünne Arbeitsschicht über Siebdruck aufgebracht wird, kann die Schichtdicke über die Siebnetzgröße gesteuert werden. Zum Beispiel kann mit einer geeigneten Tinte eine Siebnetzgröße von 400 verwendet werden, um eine dünne Arbeitsschicht von 2 bis 10 Mikrometer zu erzeugen. Eine geeignete Tinte zum Siebdrucken einer dünnen Arbeitsschicht ist eine Tin-

te geringer Viskosität. Die Viskosität kann unter Verwendung von auf dem Fachgebiet wohl bekannten Verfahren eingestellt werden. Bei der Verwendung von Siebdruck kann die Arbeitsschichtdicke auch durch Einstellen der Dicke der Siebemulsion gesteuert werden. Die Menge an aufgetragener Tinte, d. h. Druckdicke, kann auch durch Einstellen weiterer Druckparameter gesteuert werden, wie z. B. Breakaway/Snap-off-Abstand, Rakeldruck, Rakelgeschwindigkeit und Rakeldurometer (Härte).

[0042] Die folgenden Beispiele sollen für die Erfindung erläuternd und nicht einschränkend sein.

Beispiel 1: Abhängigkeit der gepufferten Glucose-Kalibrierungskurve von Druckdicke des Elektrodenarbeitsbereiches

[0043] Elektrodenstreifen wurden im Wesentlichen hergestellt, wie in dem US-Patent Nr. 5,628,890 beschrieben ist, wobei verschiedene Arbeitselektroden-tinten und Drucksiebe mit 250, 325 oder 400 Netzgröße verwendet wurden. Gepufferte Lösungen, enthaltend bekannte Glucosekonzentrationen, wurden hergestellt. Aliquote dieser Standardlösungen wurden auf die Elektrodenstreifen aufgebracht und Reaktionen im stationären Zustand wurden unter Verwendung eines kompatiblen Messsystems erhalten. Kalibrierungskurven wurden als μA Strom pro mM Glucose berechnet. Die [Fig. 3](#) zeigt die Elektrodenreaktionskurve ($\mu\text{A}/\text{mM}$), die mit gepufferten Glucoselösungen gemessen wurde.

[0044] Bezug nehmend auf die [Fig. 3](#) nahm die Kalibrierungskurve für gepufferte Standardlösungen an Analyt, d. h. Glucose, ab, wenn das theoretische Volumen an Tinte abnahm. Die Reduzierung bei der Stromreaktion korrelierte mit der Reduzierung der Gesamtmenge an Assay-Komponenten, wenn die Dicke der Arbeitsbereichsschicht abnahm.

Beispiel 2: Abhängigkeit der Blutglucose-Kalibrierungskurve von Druckdicke des Elektrodenarbeitsbereiches

[0045] Elektrodenstreifen wurden wie in Beispiel 1 hergestellt. Bekannte Mengen an Glucose wurden antikoagulierten venösen Blutproben zugegeben. Aliquote dieser Proben wurden auf die Elektrodenstreifen aufgebracht und Reaktionen im stationären Zustand wurden unter Verwendung eines kompatiblen Messsystems erhalten. Kalibrierungskurven wurden als μA Strom pro mM Glucose berechnet. Die [Fig. 4](#) zeigt die Elektrodenreaktionskurve ($\mu\text{A}/\text{mM}$), die mit spiked venösem Blut gemessen wurden. Überraschenderweise blieb die Reaktion im Wesentlichen konstant, wenn die theoretische Druckdicke des Arbeitsbereiches der Arbeitselektrode abnahm. Dies war im Gegensatz zu dem Ergebnis, das mit Glucosekontrolllösungen beobachtet wurde, und dieses Er-

gebnis wurde von der herkömmlichen elektrochemischen Theorie nicht vorhergesagt.

Beispiel 3: Beziehung zwischen Druckdicke des Elektrodenarbeitsbereiches und Elektrodenreaktion gegenüber Glucose in venösem Blut und Plasma

[0046] Elektrodenstreifen wurden wie in den Beispielen 1 und 2 hergestellt. Antikoagulierte venöse Blutproben wurden auf zwei Aliquote aufgeteilt. Rote Blutzellen wurden aus dem Aliquot über herkömmliche Mittel entfernt und verworfen. Proben von Plasma und Vollblut wurden auf die Elektrodenstreifen aufgebracht und Reaktionen im stationären Zustand wurden unter Verwendung eines kompatiblen Messsystems erhalten. Die Verhältnisse der Elektrodenreaktionen (μA) in Plasma und Vollblut wurden berechnet und gegen die theoretische Tintenauftragung (Druckdicke des Elektrodenarbeitsbereiches) in der [Fig. 5](#) aufgezeichnet. Das Verhältnis der Reaktion von Plasma und Vollblut zeigte die Empfindlichkeit der Elektroden gegenüber Proben-Hämatokrit. Als das Verhältnis gegen 1,0 ging, war die Sensorreaktion von dem Proben-Hämatokrit weniger abhängig. Die [Fig. 5](#) zeigt, dass das Plasma/Blut-Verhältnis und deshalb die Hämatokrit-Empfindlichkeit des Sensors verringert wurde, wenn die Druckdicke des Elektrodenarbeitsbereiches abnahm. Die Reduzierung der Ablagerung von roten Blutkörperchen verbesserte die Präzision und Genauigkeit des Messsystems für die Analyse von Vollblut.

Beispiel 4: Messungen der Druckdicke unter Verwendung eines Sloan Dektak II Profilometers

[0047] Die Dicken von Tintenauftragungen (dünne Arbeitsschichten der Elektrode) auf Elektrodenstreifen dieser Erfindung, hergestellt unter Standardbedingungen, wurden über profilometrische Messungen bestimmt. Ähnliche Messungen wurden bei vergleichbaren Tintenauftragungen durchgeführt, die auf Glas aufgedruckt waren. Zum Vergleich wurden entsprechende Messungen bei Elektrodenstreifen des Standes der Technik (Medisense G2a Streifen) durchgeführt.

[0048] Sämtliche Profilometriemessungen wurden unter Verwendung eines Sloan Dektak II Profilometers an dem AEA Science and Technology Centre, Harwell, U. K., vorgenommen. Die Proben wurden dreifach gemessen. Die Druckbereiche der Arbeitstinte von G2a (Stand der Technik) Streifen und G2b Streifen wurden ausgesetzt, indem das Nylonnetz vor den Messungen entfernt wurde. Proben von G2a und G2b Tinten wurden auch direkt auf ein Glassubstrat aufgedruckt (unter Verwendung von standardmäßigen Herstellungsverfahren und Ausstattung). G2a Tinten wurden unter Verwendung von 325 Netz- und G2b unter Verwendung von 400 Netzsiebgröße aufgedruckt.

[0049] Die G2a. Druckdicke auf Streifen erstreckte sich von 5,8 bis 10,4 μm . Es war nicht möglich, die Dicke von G2b Tinte auf Streifenproben aufzuzeichnen, obwohl der Profilometer Höhenunterschiede über 0,1 μm detektieren kann. Dies zeigt, dass die G2b Tintenauftragung eine geringere Dicke als 1 μm besaß oder dass die Tinte sich während des Druckens in die darunter liegende Kohle-Bahn einlagerte. Die Messungen zeigten, dass die Kohle-Bahn auf G2b Streifen in etwa 20 μm dick war. Die gemessene Dicke der Kohle-Bahn plus der Arbeitsbereichstinte auf G2b Streifen betrug nur etwa 16 μm . Dies zeigte, dass die Kohle-Bahn auf dem G2b Streifen während der Herstellung einen größeren Grad an Kompression ausgesetzt gewesen ist.

[0050] Bei dem Aufdrucken auf ein Glassubstrat wurde die G2a Druckdicke des Arbeitsbereiches mit 14 μm gemessen. Der G2b Arbeitsbereichdruck wurde mit 8 μm gemessen. Die Verwendung von Glas in diesem Vergleichstest beseitigte im Wesentlichen den Messfehler, der durch Einlagerung der Tinte in die Oberfläche, auf die die Tinte aufgedruckt war, verursacht wurden. Diese Testergebnisse zeigten, dass die dünne Arbeitsschicht gemäß dieser Erfindung im Wesentlichen dünner als Arbeitsbereichsschichten des Standes der Technik war, obwohl die direkte Messung der Schichtdicke durch Einlagerung der Tinte in den Elektrodenträger erschwert werden kann.

[0051] Weitere Ausführungsformen befinden sich in dem Schutzzumfang der folgenden Ansprüche.

[0052] Dort, wo technische Merkmale, die in irgendeinem Anspruch erwähnt sind, von Bezugsziffern gefolgt werden, sind diese Bezugsziffern für den alleinigen Zweck der Steigerung der Verständlichkeit der Ansprüche eingefügt worden, und dementsprechend besitzen derartige Bezugsziffern keine beschränkende Wirkung auf den Schutzzumfang von jedem Element, das von derartigen Bezugsziffern beispielhaft identifiziert wird.

Patentansprüche

1. Eine Elektrode (**8**, **8a**) zur Verwendung in einem elektrochemischen Sensor für die Glucosemessung in einer Probe, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Elektrode (**8**, **8a**) eine dünne Arbeitsschicht umfasst, wobei die dünne Arbeitsschicht Reaktionskomponenten für einen elektrochemischen Assay enthält und eine Aufschlammung mit der Probe bildet, wobei die dünne Arbeitsschicht eine theoretische Tintenauftragsdicke auf Glas von 2 bis 10 Mikrometer aufweist und die Hämatokrit-Empfindlichkeit des Sensors verringert, und wobei die dünne Arbeitsschicht ein Enzym umfasst, wobei das Enzym Glucose als ein Substrat verwendet, und einen Redoxmediator umfasst.

2. Die Elektrode (**8, 8a**) gemäß Anspruch 1, wobei die dünne Arbeitsschicht eine Dicke von 4 bis 8 Mikrometer aufweist.

3. Die Elektrode (**8, 8a**) gemäß Anspruch 1 oder 2, wobei die dünne Arbeitsschicht ferner ein Bindemittel, einen Filmbildner und einen Füllstoff umfasst.

4. Die Elektrode (**8, 8a**) gemäß Anspruch 3, wobei das Enzym aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Glucoseoxidase und Glucosedehydrogenase besteht.

5. Die Elektrode (**8, 8a**) gemäß Anspruch 1 oder 2, wobei der Redoxmediator aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Ferrocen, einem Ferrocen-Derivat, Ferricyanid und einem Osmium-Komplex besteht.

6. Die Elektrode gemäß Anspruch 1, wobei die dünne Arbeitsschicht eine Druckschicht ist.

7. Die Elektrode (**8, 8a**) gemäß Anspruch 6, wobei die dünne Arbeitsschicht eine Siebdruckschicht ist.

8. Ein Elektrodenstreifen zur Verwendung in einem elektrochemischen Sensor für die Messung eines Analyten in einer Probe, der eine Elektrodenanordnung umfasst, die eine Elektrode (**8, 8a**) wie in einem oder mehreren der vorstehenden Ansprüche definiert, umfasst.

9. Der Elektrodenstreifen gemäß Anspruch 8, wobei die Elektrodenanordnung eine Arbeitselektrode (**5**), eine Dummy-Elektrode (**5a**) und eine Referenzelektrode (**4**) umfasst.

10. Der Elektrodenstreifen gemäß Anspruch 8, wobei die Referenzelektrode (**4**) stromabwärts von der Arbeitselektrode (**5**) in Bezug auf den Probenfluss gelegen ist.

11. Der Elektrodenstreifen gemäß Anspruch 8, der ferner eine hydrophile Netzschicht (**9, 10**) umfasst, die einen Probenaufgabebereich und die Elektrodenanordnung überzieht.

12. Der Elektrodenstreifen gemäß Anspruch 11, der ferner eine Deckschicht (**13**), die eine obere Begrenzung eines Zellvolumens definiert, die die Elektrodenanordnung umgibt, und eine Öffnung (**14**) in der Deckschicht (**13**) umfasst, wobei sich die Öffnung (**14**) über dem Probenaufgabebereich befindet.

13. Der Elektrodenstreifen gemäß Anspruch 9, der ferner einen Elektrodenträger (**1**) umfasst, der mindestens eine Druckbahn einer elektrisch leitenden Kohle-Tinte (**2**) aufweist, wobei die mindestens eine Druckbahn einer elektrisch leitenden Kohle-Tinte (**2**) die Position der Arbeitselektrode (**5**) definiert.

14. Der Elektrodenstreifen gemäß Anspruch 9, der ferner einen Elektrodenträger (**1**) umfasst, der mindestens zwei Druckbahnen einer elektrisch leitenden Kohle-Tinte (**2**) aufweist, wobei die mindestens zwei Druckbahnen einer elektrisch leitenden Kohle-Tinte (**2**) die Positionen der Arbeitselektrode (**5**) und der Dummy-Elektrode (**5a**) definieren.

Es folgen 3 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

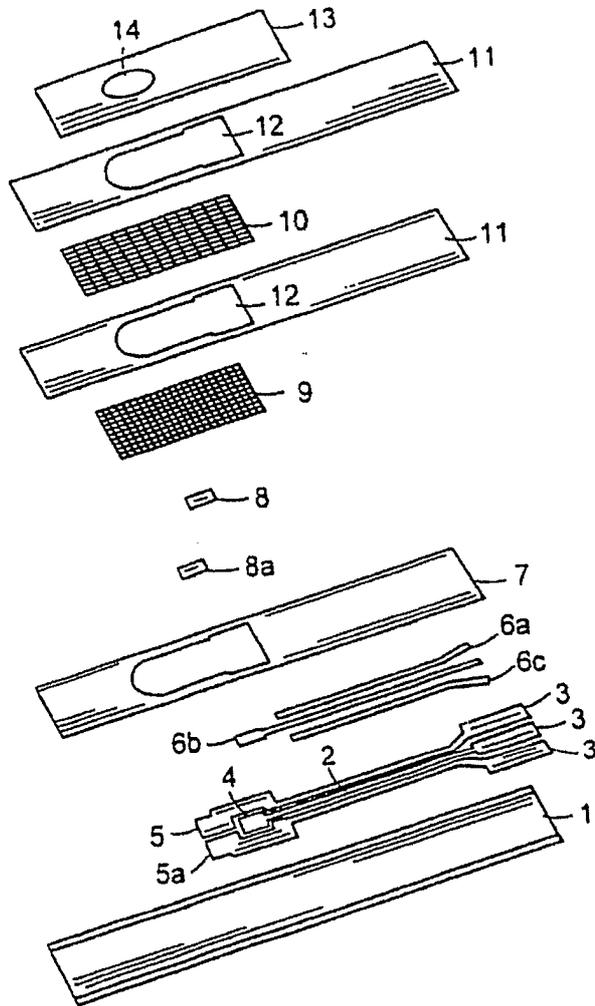


FIG. 1

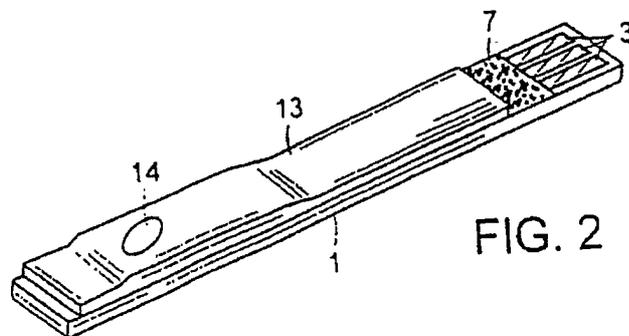


FIG. 2

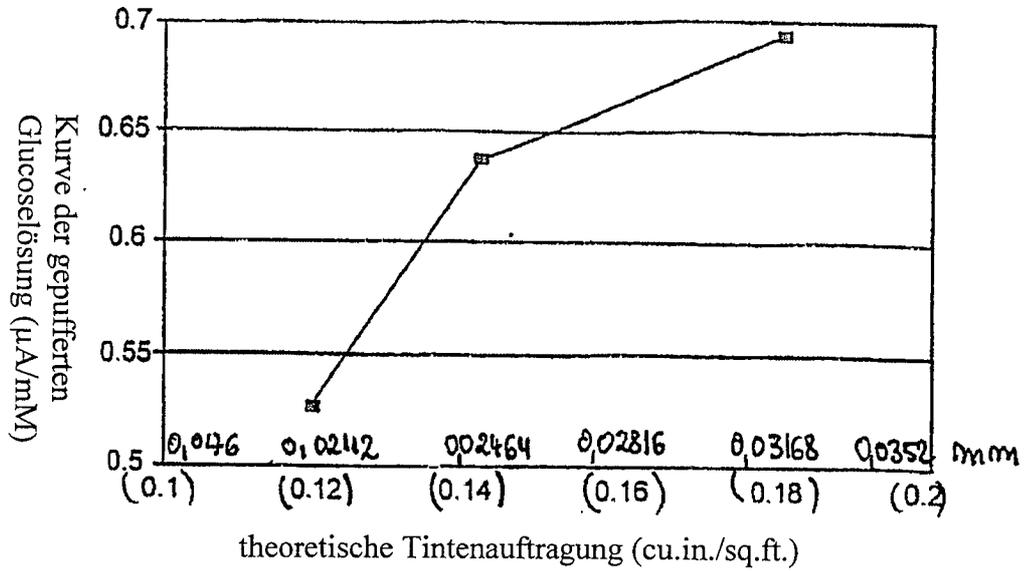


FIG. 3

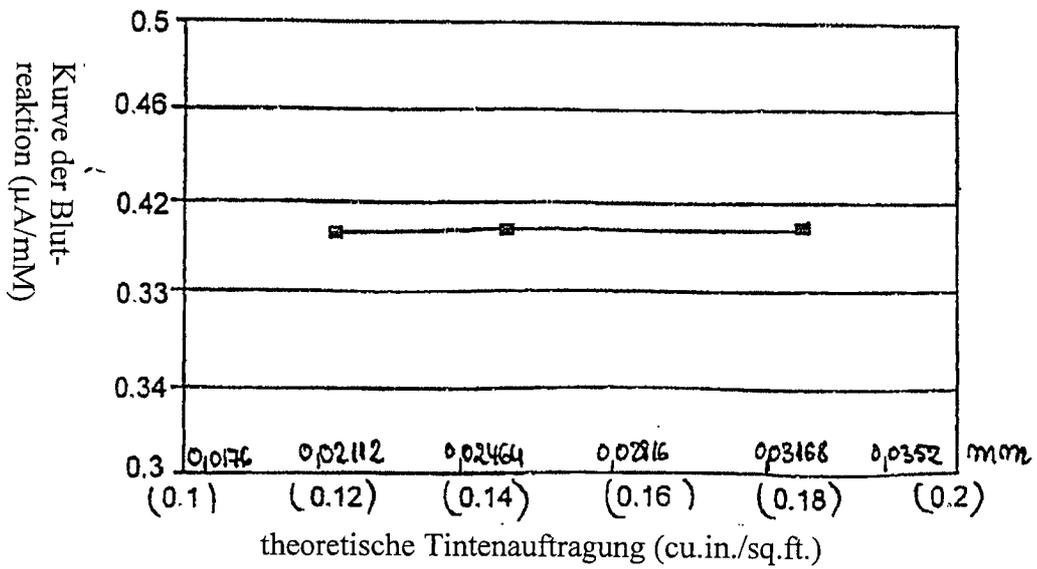


FIG. 4

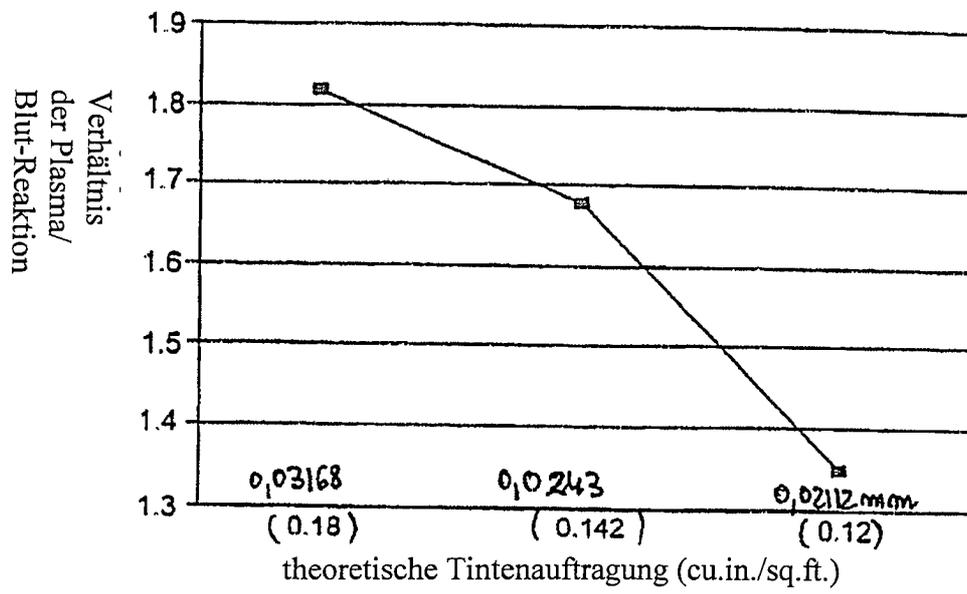


FIG. 5