(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104918925 B
(45)授权公告日 2017.11.14

(21)申请号 201380069068.9

(22)申请日 2013.12.20

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 104918925 A

(43)申请公布日 2015.09.16

(30)优先权数据
1223166.8 2012.12.21 GB
61/745,211 2012.12.21 US
61/770,233 2013.02.27 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2015.07.17

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2013/077797 2013.12.20

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2014/096407 EN 2014.06.26

(73)专利权人 美艾利尔瑞士公司
地址 瑞士楚格伯恩夫大街28号

(72)发明人 罗柳·约瑟夫·丹尼森
默里·约翰·怀特
克里斯多夫·约翰·斯莱文
安东尼·博兰 大卫·威廉·泰勒
约翰·安东尼·博罗特
杰罗姆·麦卡利尔

(74)专利代理机构 杭州千克知识产权代理有限公司 33246
代理人 向庆宁

(51)Int.Cl.
C07D 265/38(2006.01)
C07D 279/18(2006.01)
C12Q 1/00(2006.01)
G01N 27/327(2006.01)

(56)对比文件
CN 101896811 A,2010.11.24,
Na Young Shim et.al.《All-Plastic Electrochemical Transistor for Glucose Sensing Using a Ferrocene Mediator》.《Sensors》.2009,第9卷9896-9902.

审查员 李超

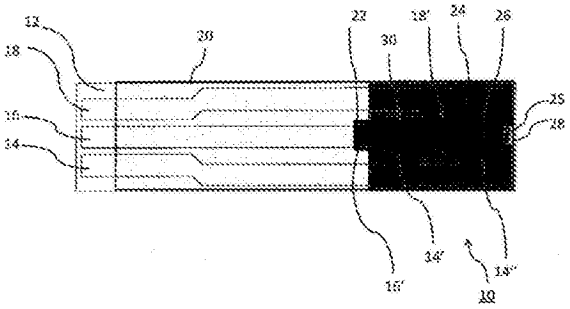
权利要求书2页 说明书18页 附图9页

(54)发明名称

用于电化学分析的检测装置

(57)摘要

本发明涉及用于确定样品中存在的一种或多种被分析物的检测装置，使用这些检测装置的方法，以及制造这些检测装置的方法。一种检测装置，其包括：一种基质，在基质上配制了2个或多个导电轨道；被设置在至少一个导电轨道的部分上的一种试剂成分；并且掩盖于2种或多种导电轨道的部分上的顶层，顶层与基质结合形成样品收集腔。至少一个导电轨道包含一种导电聚合物。



CN 104918925 B

1.检测装置包括：

基质，该基质上面配制了两个或更多导电轨道；其中，每一个导电轨道包括位于检测装置远端的第一端和位于检测装置近端的第二端；

试剂组分被配制在至少一个导电轨道的部分轨道上面；和

覆盖2个或更多导电轨道的部分轨道的顶层与基质形成样品接收腔；其中所述的样品接收腔位于检测装置的近端；

其中，至少一个导电轨道包含导电聚合物；

其中，导电聚合物包括聚噻吩，聚吡咯，聚苯胺，聚芴，聚乙炔，聚(对亚苯基亚乙烯基)，聚(3,4-乙烯二氧噻吩)，聚(3,4-丙烯基二氧噻吩)(poly(3,4-propylenedioxythiophene))，聚(3,3-二苄基-3,4-丙烯基二氧噻吩)(poly(3,3-dibenzyl-3,4-propylenedioxythiophene))，双-聚(乙二醇)，聚(3,4-亚乙基)-嵌段聚乙二醇，末端加帽四甲基(tetramethacrylate end-capped)或它们的组合。

2.根据权利要求1的检测装置，其中，装置包括2个、3个、4个、5个或6个导电轨道，并且每一个轨道包含一种导电聚合物。

3.根据权利要求1所述的装置，其中，导电聚合物是一种含有聚(3,4-乙烯二氧基噻吩)和平衡离子的复合物。

4.根据权利要求3所述的装置，其中，平衡离子是选自聚苯乙烯磺酸盐(PSS)，高氯酸根，高氯酸根对甲苯，磺酸对甲苯，甲苯磺酸盐。

5.根据权利要求3所述的装置，其中，导电聚合物是一种包含聚(3,4-乙烯二氧基噻吩)和聚磺苯乙烯(PEDOT:PSS)的复合物。

6.根据权利要求1所述的装置，其中至少一个导电轨道包含一种导电聚合物，也包含另一种选自碳、金、铂、银、钯、铜氧化铟锡和它们的组合物的导电材料。

7.根据权利要求1所述的装置，其中试剂组分包括一种氧化还原酶和介体化合物。

8.根据权利要求7所述的装置，其中氧化还原酶选包括葡萄糖氧化酶，葡萄糖脱氢酶，乳酸脱氢酶，醇脱氢酶，羟丁酸脱氢酶，胆固醇氧化酶，氨基酸氧化酶，丙酮酸氧化酶，过氧化物酶，肌氨酸氧化酶，乳酸氧化酶，醇氧化酶，单胺氧化 酶，甘油氧化酶，尿酸氧化酶，黄嘌呤氧化酶，抗坏血酸氧化酶，心肌黄酶和它们的组合。

9.根据权利要求8所述的装置，其中葡萄糖脱氢酶选自醌蛋白葡萄糖脱氢酶，FAD依赖葡萄糖脱氢酶，和NAD依赖葡萄糖脱氢酶。

10.根据权利要求9所述的装置，其中FAD依赖葡萄糖脱氢酶是来自赛课穗诊断公司(Sekisui Diagnostics)，商品目录号GLDE-70-1 192(E.C.号1.1.99.10)，源自曲霉素真菌，或BBI酶公司的FAD依赖葡萄糖脱氢酶，商品目录号GLD1。

11.根据权利要求7所述的装置，其中介体化合物选自以下组合包括铁氰化钾，二茂铁衍生物，吩噁嗪衍生物，吩噻嗪衍生物，醌衍生物，和可逆的氧化还原过渡金属配合物，以及它们的组合。

12.根据权利要求11所述的装置，其中介体化合物是3-(3',5'-二羧基苯基亚氨基)-3H-吩噻嗪。

13.根据权利要求7所述的装置，其中，通过化学键或物理包容的方式，氧化还原酶和/或介体化合物被合并在导电聚合物里面或附着在导电聚合物上。

14.根据权利要求13所述的装置，其中，介体通过连接分子被附着在导电聚合物上，该连接分子为介体在氧化还原酶的活性位点和电极表面的移动提供支持，从而促进电子从酶转移到电极。

用于电化学分析的检测装置

技术领域

[0001] 本发明涉及用于确定样品中存在的一种或多种被分析物的检测装置，使用这些检测装置的方法，以及制造这些检测装置的方法。

[0002] 发明背景

[0003] 测试条包括一些导电轨道来确定流体样品中被分析物的存在或存在数量，例如酶底物。仪表或读取器与检测测试条连接，对施加在测试条上的样品进行电化学测定来提供检测结果。

发明内容

[0004] 一方面，本发明提供了一种检测装置，其包括：

[0005] 一种基质，在基质上配制了2个或多个导电轨道；

[0006] 被设置在至少一个导电轨道的部分上的一种试剂成分；并且掩盖于2种或多种导电轨道的部分上的顶层，顶层与基质结合形成样品收集腔；

[0007] 其中至少一个导电轨道包含一种导电聚合物。

[0008] 这2个或多个导电轨道可以包括第一和第二末端，其中第一末端在装置的远端，第二末端在装置的近端。装置的远端用来与配制的仪器衔接来接收和/或提供电子信号例如检测仪表，并且可以包括两种或多种联系方式。样品收集腔位于装置的近端。每一个导电轨道可以包括一个电极。该电极可以位于装置的近端。优选的，检测装置是一种测试条，更优选的是一次性的测试条，来确定样品中一种或多种被分析物的存在。优选的，基质是一种绝缘基质，并且优选的该基质包括或由聚酯，聚碳酸酯，聚苯乙烯，聚甲基丙烯酸甲酯，或它们的组合形成。基质可以具有一定的长度L1和一定的宽度W2，第一和第二主要表面以及一个远末端和一个近末端。在一些实施例中，检测装置包括一种绝缘层覆盖至少部分导电聚合物从而定义了暴露给样品的导电聚合物的面积。

[0009] 检测装置可以包括2个，3个，4个，5个，6个或更多导电轨道。相对于其他导电轨道，每一个轨道的长度，宽度，厚度和/或二维形状可以是类似的或可识别的或可以具有不同的长度，宽度和/或二维形状。每一个轨道可以包含或由一种导电聚合物和/或不同于导电聚合物的一种导电材料组成，附带条件是至少该装置的一个轨道的部分包含一种导电聚合物。

[0010] 绝缘基质的主要表面上的每一个导电轨道可以具有至少约25mm的长度L_t。在一些实施例中，由导电聚合物组成的导电轨道的长度L_{cp}至少约为5mm，7.5mm，10mm，12.5mm，15mm，17.5mm，20mm或至少约25mm。长度L_t可以与长度L_{cp}相同。每一个包含或由导电聚合物组成的导电轨道可以包含一个电极。该装置可以包括2个、3个、4个、5个、6个或更多电极。导电轨道可以形成至少一种“工作电极”或“测试电极”，一种“反电极”或“参考电极”。检测装置可以具有多个工作电极，反电极和/或参考电极。优选的，该装置的一个或多个导电轨道被配制来传递电子信号给有能力接收和/或发送电子信号的仪器。优选的，该仪器是一种检测仪器例如血糖仪。

[0011] 在一些实施例中，长度L_{cm}至少约20mm的至少一个导电轨道是由导电材料组成。在其他实施例中，长度L_{cm}可以小于约17.5mm，小于约15mm，小于约12.5mm，小于约10mm，小于约7.5mm，小于约5mm，小于约2.5mm，小于约0.1mm。

[0012] 在一些实施例中，装置被提供至少一个“狭窄”的导电轨道，与装置中的至少两个导电轨道中的至少一个进行电子交流，优选的是测量电极和/或反电极。狭窄导电轨道的至少部分具有一定的宽度，该宽度小于装置中存在的其他导电轨道的宽度，并被配制来为仪器的微处理器提供电子信号例如检测仪。这使得微处理器可以确定相邻导电轨道的电压，优选的为测量电极和/或反电极。优选的，至少部分狭窄导电轨道，并且在一些实施例中，整个狭窄导电轨道的宽度小于1mm，更优选的不小于或等于500μm，小于或等于250μm，小于或等于100μm，小于或等于75μm，小于或等于50μm，小于或等于25μm，小于或等于10μm。狭窄导电轨道的至少部分宽度是装置中其他导电轨道宽度的50％或更少，25％或更少，10％或更少，5％或更少或1％或更少。其他装置中导电轨道一般具有至少约1mm的最小宽度。

[0013] 导电聚合物可以包括聚噻吩，聚吡咯，聚苯胺，聚芴，聚乙炔，聚(对亚苯基亚乙烯基)，聚(3,4-亚乙基)，聚(3,4-丙烯二氧基噻吩)和聚(3,3-二苄基3,4-丙烯二氧基噻吩)，聚(3-4乙烯二氧基噻吩)，双-聚(乙二醇)，末端为月桂基的，聚(3,4-乙烯二氧基噻吩)-嵌段的PEG，聚(3,4-乙烯二氧基噻吩)，末端加帽四甲基或它们的组合。例如，导电聚合物可以由含有本文公开的聚合物和抗衡离子的复合物组成。在一个实施方案中，导电聚合物是一种复合物，该复合物包括聚(3,4-乙烯二氧基噻吩)和抗衡离子。所述抗衡离子可以是聚苯乙烯磺酸盐(PSS)，高氯酸根，高氯酸根对甲苯，磺酸对甲苯或甲苯磺酸酯。在一个优选的实施方案中，导电性高分子是由聚(3,4-乙烯二氧基噻吩)和聚苯乙烯磺酸盐(PEDOT:PSS)组成的复合物。

[0014] 在一些实施例中，导电聚合物被改良以包含功能活性基团来吸附酶或介质。在其他实施例中，连接分子，例如一种羰基连接分子，被用于束缚一种介体或酶到导电聚合物上。当连接物被用于束缚一种介体时，优选的，连接物提供了介体在酶活性位点和电极表面间的迁徙，从而促进电子从酶到电极的转移。

[0015] 本发明已经发现具有导电轨道的装置，这些导电轨道包括或基本上由导电聚合物组成，比已知的采用其他材料例如碳或金来形成电极/导电轨道的装置具备几项优点。例如，由于减小了与导电聚合物有关的变异系数，例如碳导电聚合物可以获得非常高水平的批次与批次间的一致性。装置批次间的一致性意味着单一的，通用的校准可以被用于所有的装置。这避免了终端使用者来校准装置所产生的检测结果的显著误差。本发明所用的导电聚合物也比在已知检测装置中通常使用的其他材料例如金便宜很多。相比已知检测装置，每个检测装置的成本差额意味着本发明检测装置中使用“一次性的”和用完即可丢弃的(材料)是可行的。

[0016] 本发明中的导电轨道可以包括非导电聚合物的导电材料组成，比如导电材料选自下列组合包括碳、金、铂、银、钯、酮、氧化铟锡和它们的组合。

[0017] 试剂成分可以用来与至少两个导电轨道接触。在一些实施例中，试剂成分被配置在样品收集腔中，并覆盖所有暴露的导电轨道和其中的基质。优选的试剂组分包括氧化还原酶和介体化合物。氧化还原酶可以选择下列组合包括葡萄糖氧化酶，葡萄糖脱氢酶，乳酸脱氢酶，醇脱氢酶，羟丁酸脱氢酶，胆固醇氧化酶，氨基酸氧化酶，丙酮酸氧化酶，过氧化物

酶，肌氨酸氧化酶，乳酸氧化酶，醇氧化酶，单胺氧化酶，甘油氧化酶，甘油氧化酶，尿酸氧化酶，黄嘌呤氧化酶，抗坏血酸氧化酶，过氧化氢酶和心肌黄酶。

[0018] 优选的，氧化还原酶是葡萄糖氧化酶或葡萄糖脱氢酶。葡萄糖脱氢酶可以选自醌蛋白葡萄糖脱氢酶，FAD依赖葡萄糖脱氢酶，和NAD依赖葡萄糖脱氢酶。在某些实施例中葡萄糖脱氢酶是FAD依赖葡萄糖脱氢酶，来自Sekisui诊断学(Sekisui Diagnostics)，产品编号GLDE-70-1192(E.C.编号1.1.99.10)来源于自曲霉属真菌或FAD依赖葡萄糖还原酶，来自BBI酶，产品编号GLD1。

[0019] 介体化合物可以选择下列组合包括铁氰化钾，二茂铁衍生物，吩恶嗪衍生物，吩噻嗪衍生物，醌衍生物，和可逆氧化还原反应的过渡金属配合物，特别是那些钌和锇元素的，烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(磷酸)的，二胺的，菲咯啉衍生物的，二氯靛酚四唑染料的，和苯基亚氨基苯并恶嗪的化合物。在某些特定实施例中介体化合物是3-(3',5'-二羧基苯基亚氨基)-3H-吩噻嗪。本文公开的任何其他介体化合物可以被用于本装置和本发明涉及的方法，无论是单一介体化合物还是与本文公开的其他任何介体化合物组合。

[0020] 在一些实施例中氧化还原酶和/或结合化合物可以通过化学键或物理包容的方式被包含到或吸附到导电聚合物中。

[0021] 本发明也提供一种测试条包括；基质，该基质可以是一种绝缘基质；和由绝缘基质支持的导体，导体从至少测试条的一个试剂检测区域伸展到测试条的第二个部分，该部分从试剂检测区域有效分离出来，其中从试剂检测区域有效分离出来的导体部分包含一种导电聚合物。

[0022] 在绝缘基质上还提供了一种包括导电聚合物的测试条，其中该导电聚合物定义了至少一个导电轨道的至少一部分，这个导电轨道从仪表或读取器传递电子信号到测试条上的检测电极。导电聚合物至少形成检测电极。导电聚合物可以在测试条上形成完整的导电轨道。

[0023] 还提供了一个装置，包括：

[0024] 一种绝缘基质

[0025] 在绝缘基质的主要表面上，具有长度Lt的导电轨道至少为约25mm，该导电轨道包含至少一个电极；

[0026] 其中长度L_{cp}至少约为5mm的导电轨道由导电聚合物构成，长度L_{cm}至少为约20mm的导电轨道由导电材料构成。

[0027] 第二方面，提供了制作检测装置的方法，该方法包括：形成导电聚合物层，其中至少一个轨道包含导电聚合物；定义了至少两个电子绝缘导电轨道；在至少一个轨道部分上施加试剂成分；和在试剂组分和至少一个轨道的部分上形成样品收集腔。

[0028] 形成导电聚合物或导电材料层的步骤可以包括施加导电聚合物或导电材料到基质上，优选的为绝缘基质。优选的，基质构成部分检测装置。界定电绝缘轨道的步骤可以与形成导电聚合物层的步骤同时进行。例如，丝网印刷，凹版印刷或喷墨印刷可以使导电聚合物或导电材料沉积来定义至少两个电绝缘导电轨道。可选择的，导电聚合物层也可以，例如通过用导电聚合物包被绝缘基质形成，然后通过激光烧蚀工艺图案化来界定至少两个电绝缘导电轨道。不同于导电聚合物的导电材料可以用与导电聚合物相同的方式被应用到检测装置中。在一些实施例中，绝缘层被施加到至少部分导电聚合物和/或导电材料上来定义暴

露给样品的导电聚合物和/或导电材料的面积。根据本发明的第一部分，这个方法可以被用于制造这些装置。

[0029] 第三方面，本发明提供了一种方法包括：使(a)包含体液的样品和(b)被配制用来促进体液中被分析物的检测的试剂与第一电极接触；初始电子信号从第一电极沿着与第一电极电子连通的第一导体传送，与第一电极有一定空间间隔的至少第一导体的部分与体液和试剂接触，其中第一导体包括导电聚合物。

[0030] 在一些实施例中，第一导体基本上由导电聚合体构成。传送电子信号可以包括沿着基本上由导电聚合物构成的第一导体的长度传递电子信号。电子信号可以沿着第一导体的长度被传送，该第一导体的长度为至少约5mm，至少约7.5mm，至少约10mm，至少约12.5mm。第一电极可以包含一种导电聚合物或可以由一种导电聚合物组成，该导电聚合物可以与第一导体的导电聚合物相同。

[0031] 接触的步骤可以进一步包括使(a)包含体液的样品与(b)被配制用来促进液体中被分析物检测的试剂与第二电极接触，所述的第二电极与第一电极有一定的空间间隔；沿着第二导体传送第二电子信号，与第二电极电子联通的第二导体与第一导体和第一电极有一定的空间间隔。第二电子信号可以沿着第二导体从第二电极被传送。

[0032] 第二导体与第二电极电子连通，可以包括或基本由导电聚合物构成。第二电极可以包括一种导电聚合物或可以由导电聚合物组成，该导电聚合物可以与第二导体的导电聚合物相同。第二电子信号可以沿着由导电聚合物构成的第二导体的部分被传送。

[0033] 第二电子信号可以沿着第二导体的导电聚合物的长度被传送，该长度至少约为5mm，至少约为7.5mm，至少约为10mm，或至少约为12.5mm。

[0034] 接触的步骤可以进一步包括使(a)包含体液的样品和(b)被配制用来促进体液样品中被分析物的检测的试剂与第三电极接触，第三电极与第一和第二电极有一定的空间间隔；第三电子信号沿着第三导体被传送，与第三电极电子连通的第三导体与第一和第二导体以及第一和第二电极有一定空间间隔。第三电子信号可以从第三电极沿着第三导体被传递。

[0035] 第三导体可以包括或基本上由导电聚合物组成，与第三电极电子连通。第三电极可以包含一种导电聚合物或可以由导电聚合物构成，这种导电聚合物可以与第三导体的导电聚合物相同。

[0036] 第三电子信号的传送可以包括沿着基本上由导电聚合物组成的第三导体的部分传送第三电子信号。

[0037] 第三电子信号的传送可以包括沿着第三导体的导电聚合物的长度传送第三电子信号，该长度至少约为5mm，至少约为7.5mm，至少约为10mm，至少约为12.5mm。

[0038] 该方法可以进一步包括电子信号沿着第一导体传送给最先接触到的配制用来接收和/或提供电子信号的仪器。该方法可以进一步包括第一导体进行第一次机械的接触。

[0039] 在一些实施例中，该方法包括(a)电子信号沿着第一导体被传送给最先接触到配制用来接收和/或提供电子信号的仪器，和(b)沿着第二导体传送电子信号给第二次接触到配制用来接收和/或提供电子信号的仪器。

[0040] 第一导体可以进行第一次机械的接触，第二导体也可以进行第二次接触。使第二导体进行第二次接触可以包括与第二电极电子连通的第二导体中的导电聚合物进行第二

次机械的接触。

[0041] 在一些实施例中，方法包括(a)沿着第一导体传送电子信号到给最先接触到的配制用来接收和/或提供电子信号的仪器，(b)沿着第二导体传送电子信号到第二次接触到的配制用来接收和/或提供电子信号的仪器，(c)沿着第三导体传送电子信号到第三次接触到的配制用来接收和/或提供电子信号的仪器。

[0042] 第一导体可以进行第一次机械的接触，第二导体可以进行第二次接触，第三导体可以进行第三次接触。

[0043] 使第二导体进行第二次接触可以包括使第二导体，优选的是与第二电极电子连通的第二导体中的导电聚合物，进行第二次机械的接触。使第三导体进行第三次接触可以包括使第三导体，优选的是与第三电极电子连通的第三导体中的导电聚合物，进行第三次机械的接触。

[0044] 在优选的实施例中，该方法包括在某个时间阻止电子信号从至少一个导体进一步被传送到配制用来接收和/或提供电子信号的仪器的步骤，这个时间至少是第一电子信号从第一、第二和第三导体被传送到仪器之后。在优选的实施例中，在电子信号已经从至少第一、第二和第三导体中的一个导体中被传送到仪器之后，仪器产生升高电流.在导体间，优选的为相邻导体间传送。优选的升高的电流足够阻止后面的电子信号从导体被传送到仪器，例如至少导体中的一个可以被制成不导电的。优选的，升高的电流销毁了本文定义的检测装置中的狭窄导体/导电轨道。

[0045] 本发明也提供了一种被配制用来接收和提供电子信号的仪器，在至少第一信号从检测装置(优选的检测装置包括导电聚合物)被传送到仪器后的某个时间里，该仪器又一次被配制用来防止电子信号进一步被传送到仪器。优选的该检测装置是本发明的检测装置。优选的，仪器被配制用来产生在测试条的导电轨道或导体间传送的升高电流，优选的在相邻的导体或导体轨道间传送。优选的这些导体或导电轨道中的一个是本发明第一部分定义的狭窄导体或导电轨道。优选的升高的电流足够销毁狭窄轨道，从而“熔化”检测装置或使狭窄轨道不导电。

[0046] 本发明也提供了一种包含狭窄导电轨道和非狭窄导电轨道的检测装置，配制的狭窄导电轨道被制成不导电的，当升高电流在狭窄导电轨道和非狭窄导电轨道间传递时，优选的狭窄导电轨道被销毁。优选的，检测装置被配制用来接收仪器的升高电流，该仪器用来提供和接收电子信号，例如测量仪。优选的，检测装置配制有狭窄导电轨道，那样一旦狭窄导电轨道变成不导电的，电子信号不会传递给用于提供和接收电子信号的仪器。

[0047] 本发明也提供了用来接收和提供电子型号的仪器与包括本文所述的狭窄导电轨道和非狭窄导电轨道的检测装置的组合。

[0048] 升高的电流可以大于或等于0.5A,0.6A,0.7A,0.8A,0.9A,1A,1.1A,1.2A,1.3A,1.4A,1.5A,1.6A,1.7A,1.8A,1.9A或2A。

[0049] 第一电极和/或第一导体，第二电极和/或第二导体以及第三电极和/或第三导体可以被配制在检测装置或测试条里面。优选的检测装置是按照本发明第一部分所述的检测装置。

[0050] 因此，接合步骤可以包括插入检测装置(例如测试条)到配制用于解释和/或提供电子信号的仪器中，该检测装置包括(i)第一导体(ii)第一导体和第二导体，或(iii)第一、

第二和第三导体。该方法也可以包括从仪器中移除检测装置。

[0051] 被配制用来发生和/或接收电子信号的仪器可以是测量仪例如血糖仪。任意一个第一、第二和第三导体中和/或第一、第二和第三电极中的导电聚合物可以是根据本发明第一部分所述的任意导电聚合物。试剂可以是本发明第一部分所定义的试剂，当也可以包括作为介体化合物，任何本文公开的介体化合物的试剂。

[0052] 该方法对于包括体液在内的样品中被分析物的检测是有用的。优选的体液选自血液、血浆、血清脑脊髓液、尿、唾液、碳和精液。优选的，被分析物是葡萄糖，虽然对于本领域技术人员来说这是显而易见的，通过选择适宜的试剂该方法可以适用于各种被分析物的检测。被分析物可以是任意被分析物(或被分析物的衍生物)，只有其具有合适的氧化还原酶可以如本文所述氧化或还原电极。例如被分析物可以选择乳酸、乙醇、羟基丁酸、胆固醇，氨基酸，丙酮酸，过氧化氢，肌氨酸，胺，甘油，尿酸，黄嘌呤，抗坏血酸，NAD+，NADH，NADP，NADPH，肌酸酐选，脂质和酮。.当靶标是葡萄糖时，优选的，试剂至少包含一种配制用来促进葡萄糖检测的酶，以及仪器包括血糖仪。

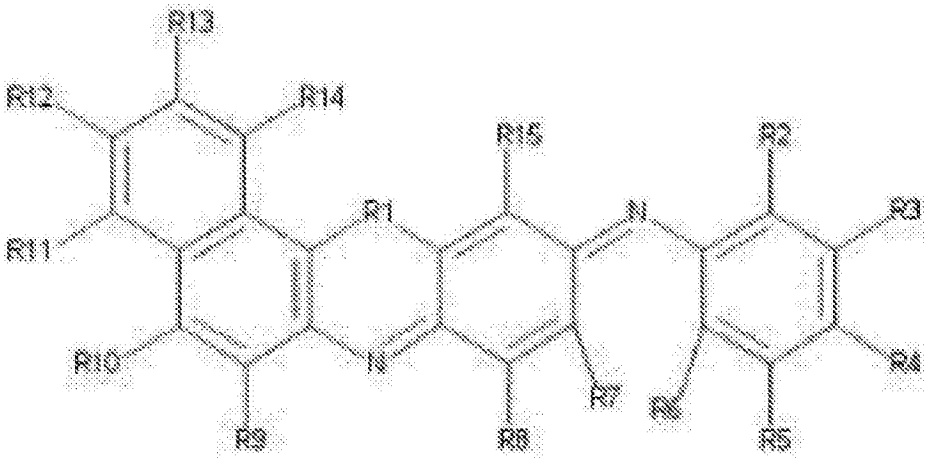
[0053] 在第四部分，本发明提供了一种方法，包括：

[0054] 使(a)包含体液的样品和(b)配制的用来促进体液中被分析物检测的试剂与传感器接触；和或者(i)监测传感器中导电聚合物部分的颜色变化，该传感器与样品和试剂电子连通，至少导电聚合物的部分与跟体液和试剂接触的传感器有一定的空间间隔，或者(ii)电子信号从传感器上沿着传感器的导电聚合物部分传送，监测与样品电子连通的导电聚合物部分的颜色变化，至少导电聚合物的部分与跟体液和试剂接触的传感器有一定的空间间隔。

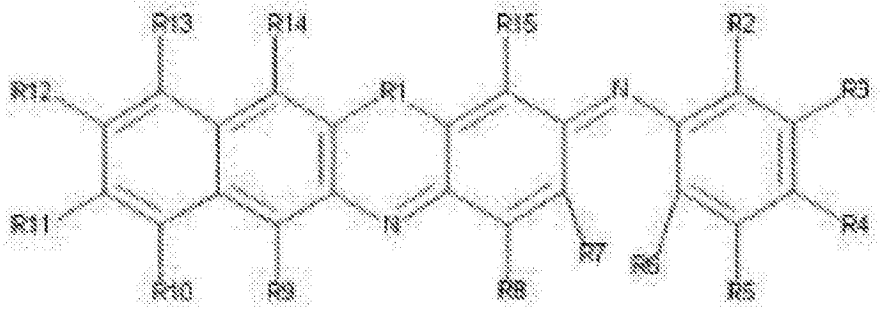
[0055] 传感器可以与样品的组分电子连通。组分可以是或可以不是被分析物。当该组分不是被分析物的情况下，优选的这种组分可以被氧化和/或被还原并可以不直接参与被分析物的监测，但可以是用来保持、促进或维持系统的电气方面的组分。

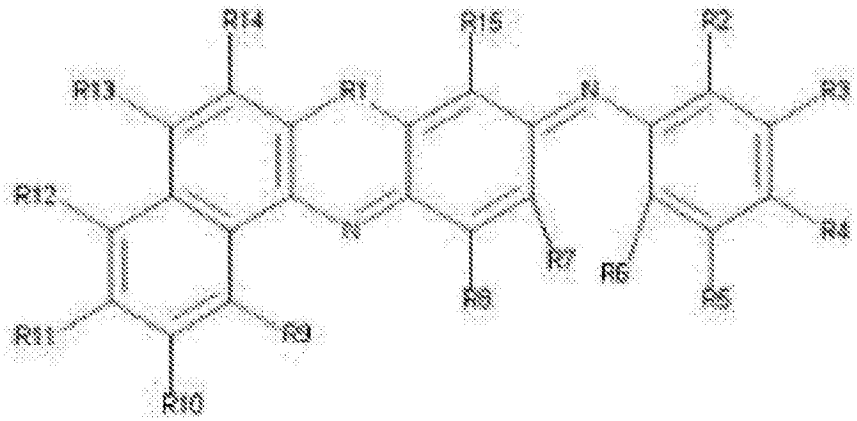
[0056] 优选的，该方法促进被分析物的检测。被分析物、体液、试剂、导电聚合物可以是如本发明其他部分所定义的物质。

[0057] 在本发明的第五部分中提供了一种化合物或它们的盐，具有如下所述的通式：



[0058]

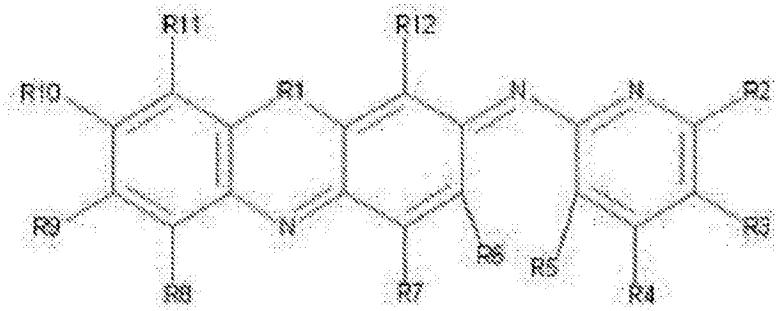




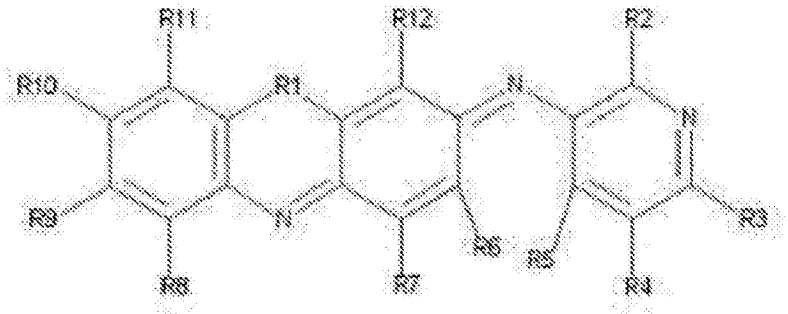
[0059] 其中，R1是O或者S，R2-R15可以相同或不同，并且各自选自下列基团包括氢；磺酰基；羧基；羟基；C1-12是未被取代的，被取代的，直链或支链烷基，烯基或炔基；氨基；胺基；芳基，卤代基，烷氧基，硝基，并且它们的两个相邻R基团可以进一步合起来形成芳香基、杂芳基、环烷基或环杂芳基。

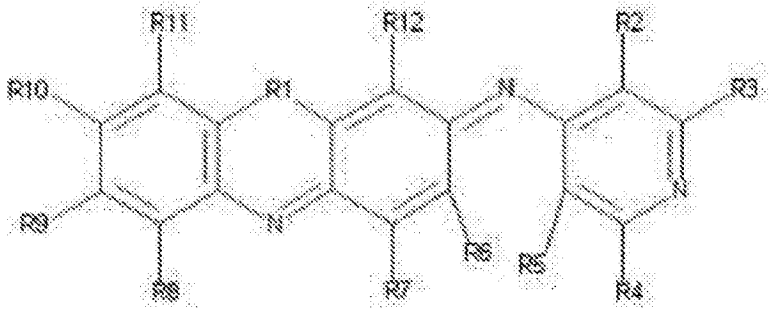
[0060] 在优选的实施例中，R2-R15是各自独立选自下列包含氢、磺酰基和羧基的基团。

[0061] 在本发明的第六部分提供了一种化合物或它的盐，具有如下的通式：



[0062]



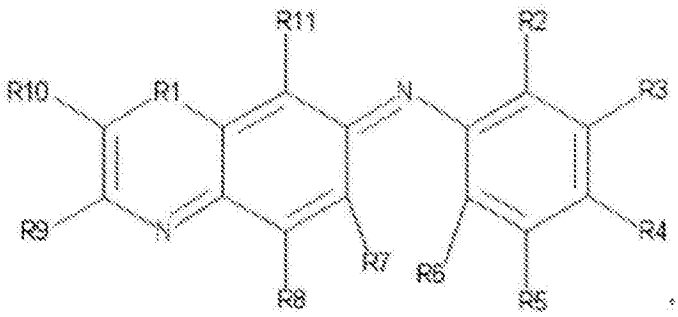


[0063] 其中,R1是O或者S,R2-12可以相同或不同,并各自选自下列基团包括氢;磺酰基;羧基;羟基;C1-12是未被取代的,被取代的,直链或支链烷基,烯基或炔基;氨基;胺基;芳基,卤代基,烷氧基,硝基,其中两个相邻R基团可以进一步合起来形成一个芳香基、杂芳基、环烷基或环杂芳基。

[0064] 在优选的实施例中,R2-R15是各自独立的选自下列包含氢、磺酰基和羧基的基团。

[0065] 在本发明的第七部分提供了一种化合物或它的盐,具有如下的分子式:

[0066]

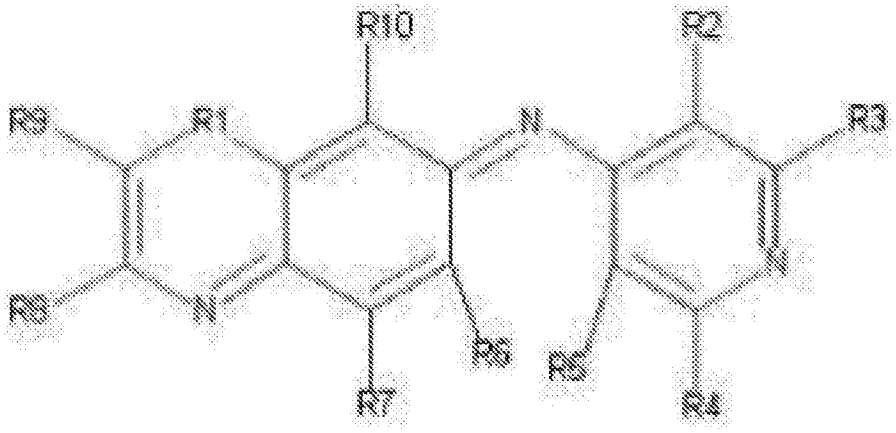


[0067] 其中R1是O或者S,R2-11可以相同或不同,并各自选自下列基团包括氢;磺酰基;羧

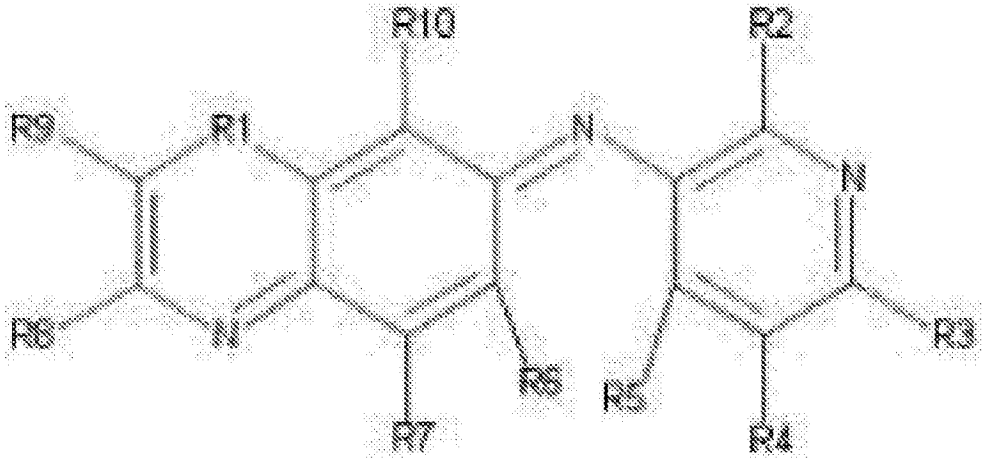
基;羟基;C1-12是未被取代的,被取代的,直链或支链烷基,烯基或炔基;氨基;胺基;芳基,卤代基,烷氧基,硝基,其中两个相邻R基团可以进一步合起来形成一个芳香基、杂芳基、环烷基或环杂芳基。

[0068] 在优选的实施例中,R2-R11是各自独立的选自下列包括氢、磺酰基和羧基的基团。

[0069] 在本发明的第八部分提供了一种化合物或它的盐,具有如下的分子式:



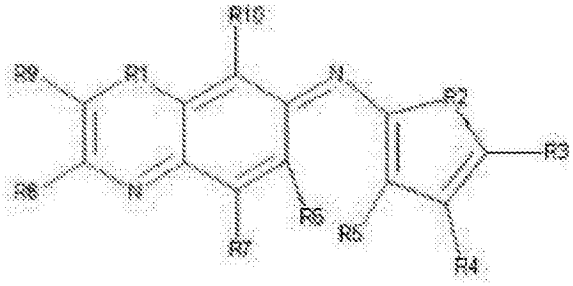
[0070]



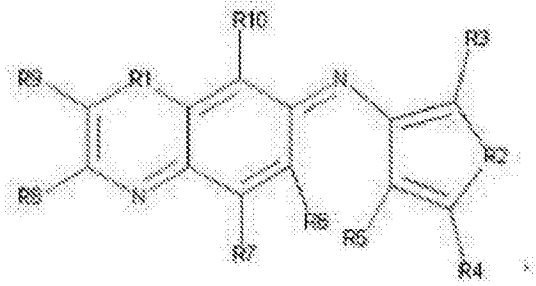
[0071] 其中R1是O或者S,R2-10可以相同或不同,并且单独选自下列基团包括氢;磺酰基;羧基;羟基;C1-12是未被取代的,被取代的,直链或支链烷基,烯基或炔基;氨基;胺基;芳基,卤代基,烷氧基,硝基,其中两个相邻R基团可以进一步合起来形成一个芳香基、杂芳基、环烷基或环杂芳基。

[0072] 在优选的实施例中,R2-R10是各自独立的选自下列包括氢、磺酰基和羧基的基团。

[0073] 在本发明的第九部分提供了一种化合物或它的盐,具有如下的分子式:



[0074]

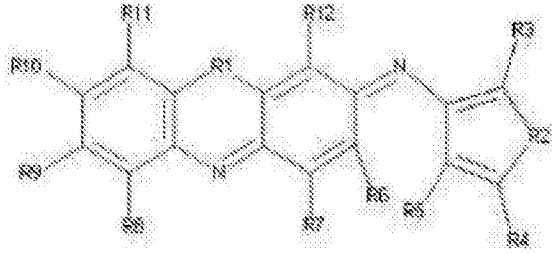


[0075] 其中R1是O或者S，R2是O、S或NH，R3-10可以相同或不同，并且各自选自下列基团包括氢；磺酰基；羧基；羟基；C1-12是未被取代的，被取代的，直链或支链烷基，烯基或炔基；氨基；胺基；芳基，卤代基，烷氧基，硝基，其中两个相邻R基团可以进一步合起来形成一个芳香基、杂芳基、环烷基或环杂芳基。

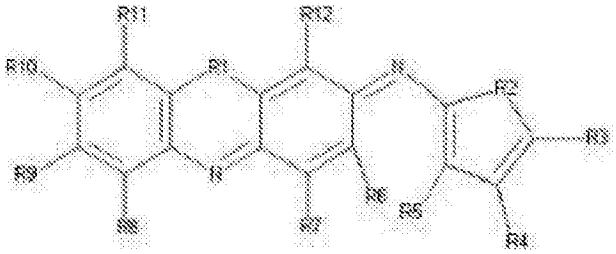
[0076] 在优选的实施例中，R3-R10是各自独立的选自下列包括氢、磺酰基和羧基的基团。

[0077] 在本发明的第十部分提供了一种化合物或它的盐，具有如下的分子式：

[0078]



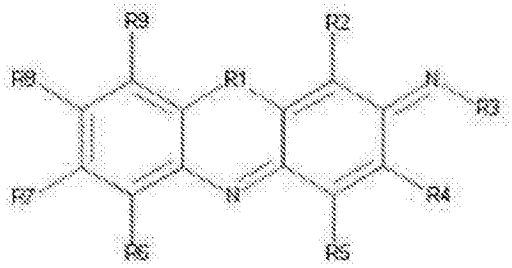
[0079]



[0080] 其中R1是O或者S，R2是O、S或NH，R3-12可以相同或不同，可以单独选自下列基团包括氢；磺酰基；羧基；羟基；C1-12是未被取代的，被取代的，直链或支链烷基，烯基或炔基；氨基；胺基；芳基，卤代基，烷氧基，硝基，其中两个相邻R基团可以进一步合起来形成一个芳香基、杂芳基、环烷基或环杂芳基。

[0081] 在优选的实施例中，R3-R12是各自独立的选自下列包括氢、磺酰基和羧基的基团。

[0082] 在本发明的第十一部分提供了一种化合物或它的盐，具有如下的分子式：

[0083] 

[0084] 其中，R1是O或者S，R3是H，CH_2COOH，CH_2SO_3H，CH_2NH_2或CH_2NO_2，R2和R4-9可以相同或不同，可以各自选自下列基团包括氢；磺酰基；羧基；羟基；C1-12是未被取代的，被取代的，直链或支链烷基，烯基或炔基；氨基；胺基；芳基，卤代基，烷氧基，硝基，其中两个相邻R基团可以进一步合起来形成一个芳香基、杂芳基、环烷基或环杂芳基。

[0085] 在优选的实施例中，R2和R4-R9是各自独立的选自下列包括氢、磺酰基和羧基的基团。

[0086] 优选的，烷基是具有1-12个碳的直链或支链。因此该烷基具有1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11或12个碳原子。具体的，“C_{1-12}烷基”的实例包括了甲基，乙基，正丙基，异丙基，正丁基氧基，异丁基氧基，仲丁基，叔丁基，正戊基，正己基，正庚基，正辛基，正壬基，正癸基，正十一烷基，正十二烷基，等。

[0087] 芳香基是具有5-14个碳原子的单环或多环。优选的芳香基是一个“C_{6-12}芳香基”，由6,7,8,9,10,11或12个碳原子构成，并且包括稠合环基例如单环基或二环基等。具体的，“$C_{6.10}$芳香基”的实例包括苯基，联苯基，茚基，萘基或蒽基等。应当指出的是稠合环，如茚满和四氢萘也被包括在芳香基中。

[0088] 杂芳基是一种芳基其具有，除碳原子外，1至4个环杂原子，优选的这些杂环原子选自O,S,N,P和Si。优选的杂芳基具有5至14个环原子。具体地，杂芳基的实例包括吡啶，咪唑，N-甲基咪唑和4-二甲氨基吡啶。

[0089] 优选的烯基和炔基是“C_{2-12}烯基”和“C_{2-12}烯基”，更优选的“C_{2-10}烯基”和“C_{2-10}炔基”，甚至更优选的“C_{2-8}烯基”和“C_{2-8}炔基”，最优选的分别为“C_{2-6}烯基”和“C_{2-6}炔基”基团。

[0090] 优选的烷氧基为“C_{1-12}烷基”，更优选为“C_{1-10}烷氧基”，甚至更优选的为“C_{1-8}烷氧基”，甚至更优选地为“C_{1-6}烷氧基”，并且是一个与先前定义的C_{1-12}烷基结合的含氧基团。

[0091] 环烷基具有3至12个碳原子。因此，该环烷基具有3,4,5,6,7,8,9,10,11或12个碳原子。具体而言，C_{3-12}环烷基的实例包括环丙基，环丁基，环戊基，环己基，环庚基，金刚烷基和环辛基。

[0092] 杂环烷基是如上所定义的环烷基，其具有，除了碳原子外，一个或多个环杂原子，优选的这些环杂原子选自O,S,N,P和Si。优选的这些杂环烷基包含1至4个杂原子，这些杂原子可以相同或不同。

[0093] 优选的羧基是-OC(O)Ra，其中Ra可以是如上所定义的氢，烷基，烯基，炔基，芳基和杂芳基。优选的Ra为氢。

[0094] 甲磺酰基是$-S(O)_2OR_{b-}$，其中R_b可以是如上所定义的氢，烷基，烯基，炔基，芳基和杂芳基。优选的R_b是氢。

[0095] 优选的氨基为$-NH_2$，-NHRc或$-N(R_c)_2$其中Rc可以是如上所定义的烷基，烯基，炔基，芳基和杂芳基。可以被理解为当氨基是N(Rc)2时，每个R_c基团可以是相同或不同的。优选的

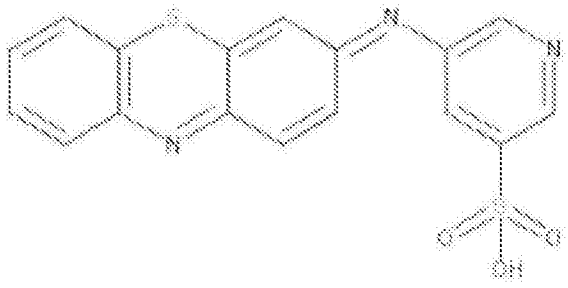
Rc为甲基，乙基或丙基。

[0096] 术语“卤代”，“卤化物”和“卤素”可以互换使用，如本文所用时指氟原子，氯原子，溴原子，碘原子等。

[0097] 硝基是NO_2。

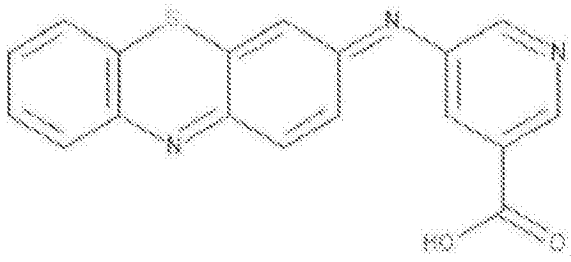
[0098] 上述定义的烷基，烯基，炔基，烷氧基，芳基，杂芳基，环烷基，环杂烷基，磺酰基，羧基和氨基的任意一个可被烷基，烯基，炔基，烷氧基，芳基，杂芳基，环烷基，环杂烷基，磺酰基，羧基，氨基，卤素，硝基，氰基任选取代。

[0099] 本发明的化合物实例包括：

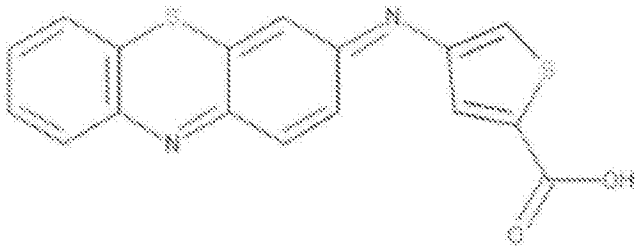


，

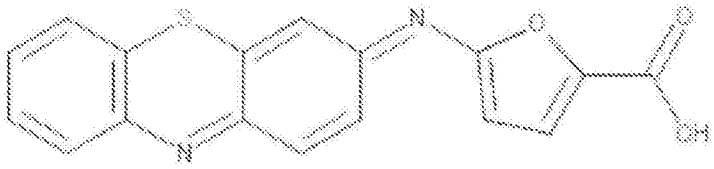
[0100]

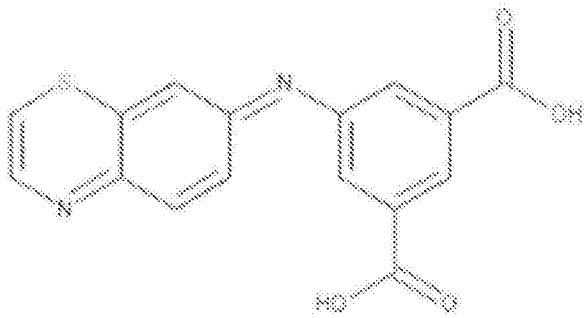


，



[0101]





[0102] 或它们的盐。

[0103] 任何上述化合物可以是试剂合成物的组分，优选的为本发明公开的任何装置和方法中所定义的介体化合物。

[0104] 在第十二部分，本发明提供了一个上述化合物的使用方法，上述化合物作为试剂合成物的组分用于电化学测定，其中试剂包括，除了所述化合物外，氧化还原酶和一种缓冲盐。优选的，所述化合物是一种介体化合物。

[0105] 氧化还原酶可以与抗体偶联，并且电化学测定可以是一种电化学免疫测定。优选地，氧化还原酶使化合物从氧化形式转换为还原形式，而其中电极被用于把还原的化合物转变回氧化形式，在这样的过程中至少有一个电子传送给电极即被记录为电极电流。

[0106] 在本发明的第十三部分中，提供了一种混合物，它包括了如本发明的第五，第六，第七，第八，第九，第十或第十一部分所定义的介体化合物，以及生物流体样品，其中所述流体选自血液中，血浆，血清，脑脊液，尿液，唾液，痰，精液。

[0107] 本发明的每一个方面的优先特征如作适当修正也与每个其它方面一样。

附图说明

[0108] 图1显示了本发明测试条的一个实施例。

[0109] 图2显示了图1测试条的部件分解图。

[0110] 图3显示了本发明测试条的基底基质和导电轨道的一个实施例。

[0111] 图4显示了本发明中基底基质上配制了绝缘层的测试条的一个实施例。

[0112] 图5显示了本发明测试条的一个实施例，该实例中反向电极和检测电极如交错的手指状分布。

[0113] 图6显示了本发明测试条的一个实施例，该测试条中露出的电极面积大约是图3显示的测试条面积的一半。

[0114] 图8显示了本发明中具有2个狭窄导电轨道的测试条的实施例。

[0115] 图9表示使用本发明的几种测试条对葡萄糖的电流检测的剂量响应曲线图。

[0116] 本发明的详细描述

[0117] 图1显示了含有绝缘基质12的测试条10，在绝缘基质12上配制了一系列导电轨道14-14’,14”,16-16’,18-18’,在导电轨道的上面是试剂层26和绝缘层20。顶层24被安装在试剂层26和绝缘层20的上面，来产生样品室30，在样品室30的对面，与样品入口28相对，具有一个出口22.样品室30规定了约0.5和1.5微升间的体积，被配制在测试条10的近末端。一系列的接头14,16,18在测试条10的远末端与仪器中的连接器连接，在仪器电路和测试条间形成电子连接。

[0118] 导电轨道14-14’,14”,16-16’,18-18’分别定义了具有手臂14’和14”的反电极，参考电极16’和检测电极18’。检测电极18’位于反电极的手臂14’和14”之间。绝缘层20被配制在大部分绝缘基质12的表面和导电轨道14-14’,14″,16-16’,18-18’的上面。小孔25在绝缘层20里面，使代表反电极14’14”、参考电极16’和检测电极18’的导电轨道暴露出来。绝缘层20中的小孔进一步暴露了测试条10的远末端接头14、16和18。

[0119] 图2显示了图1中测试条的部件分解图，显示了用于构建测试条10的单独的层，包括顶层24；试剂层26；含有孔25的绝缘层20(该孔即为样品入口28)；以及基底基质12，含有导电轨道14-14’,14″,16-16’,18-18’。

[0120] 图3显示了基底基质12的实施例，显示了基底基质12和导电轨道14-14’,14″,16-16’,18-18’的大小。在图3所示的实施例中，基底基质12具有约5mm的宽度W1和约20mm的高度L1。暴露的接头14,16,18的宽度W2约为1mm，它们之间具有一个空隙G1，约为0.3mm。反电极14’,14”的宽度W3约为2mm；检测电极28’的宽度W4约为2mm；参考电极16’具有1mm的宽度W2。如图4所示，当绝缘层20被配制在基底基质12上，小孔25时露出宽度W6为1mm和长度L2为7mm的区域。因此电极14’,14″和18’露出的尺寸约为1mm x 2mm，电极16’露出的尺寸约为1mm x 1mm。每一个电极14’,14″,16’和18’间的空隙G2(如图3所述)约为0.01mm。

[0121] 在如图5所示的进一步的实施例中，反电极14’和检测电极18’如交错的手指状被安装，其中每个电极各自形成每隔一个的“横档”，其对于施加到样品入口28的即将到来的流体样品作为一种“阶梯”。当流体样品被施加到样品入口28，样品通过毛细管作用被吸入样品室26。当样品被吸入样品室26，室内的空气通过出口22排出。当流体样品到达出口22时，出口被关闭，没有样品被继续吸入样品室。

[0122] 如图6所示的另一个实施例中，基底基质112，其上分别装有导电轨道114-114’,114″,116-116’和118-118’。在图6的实施例中，基底基质12具有宽度W1约为4mm和长度L11约为20mm。露出的接头114,116,118的宽度W2约为1mm，它们之间的空隙G11约为0.3mm。检测电极的宽度W14约为1mm；参考电极116’的宽度W12约为1mm。根据图4所示，当绝缘层20被安装在基底基质12上面，孔25露出宽度W6约为1mm长度L2约为7mm的区域。在图6的实施例中，

通过孔25电极114',114"和118'露出的尺寸约为1mm x 1mm,电极116'也露出约为1mm x 1mm的面积。各个电极114',114",116'和118'间的空隙G12(如图6所述)约为0.1mm。

[0123] 因此根据图6中的装置,该装置中实际暴露的电极面积约为图3中装置面积的一半。

[0124] 如图7所述的进一步的实施例中,基底基质212上分别安装了导电轨道214-214',214",216-216',218-218',230-230'和232-232'。图7的实施例不同于图3和图6的实施例,在图7的实施例中提供了两个导电轨道,230-230'和232-232'。电极230'和232'被用于测定施加到测试条上的流体样品的阻抗参数。任何给予样品属性的改变可能引起对该样品所测参数的改变,这些属性也可能引起该样品阻抗参数的改变。因此电极230'和232'提供了对样品的阻抗参数的检测。校正因子可以适当补偿由于样品的基体效应产生的变化,当样品阻抗的变化被确定时,校正因子也可以被确定并应用。例如血液样品的红细胞压积可以影响可溶性物质的检测,例如血液中存在的葡萄糖。红细胞压积可以如文献中有记载的通过确定血液的阻抗参数被确定。例如当确定血糖值时,然后校正因子可以被用于补偿由红细胞压积产生的任何影响。

[0125] 如图8所示的另一个实施例中,测试条300包含如图1-4所示的实施例的特点,具有附加的狭窄导电轨道319',其接头319连接检测电极318'。当测试条300插入后微处理器成为仪器电路循环的一部分,狭窄导电轨道319'为微处理器(未显示)提供信号。通过检测从狭窄导电轨道319'收到的信号的变化,微处理器可以确定检测电极318'中的电压。连接检测电极318'、反电极314',314"和参考电极316'的各种轨道的导电性的变化可以导致检测电极318'的电压,与预期的由微处理器产生的激励电压有稍微的差异,一般沿着导电轨道的长度IR(电流/电阻)下降。当电流通过时,电压或IR会沿着电阻轨道下降,在如图1-8所述装置的情况下,可以使暴露给样品的电极部分的电压(如根据图8,电极318'),不同于仪器内连接器中施加的电压(例如图8,接头318)。可变的轨道电阻或长度可以把部分电极的可变压降和可变电压暴露给样品。根据图8中的实施例,最大化导电轨道的宽度来减小电阻,宽度即从检测电极318'到接头318测试条的运行长度,因此在这个轨道中潜在的IR下降了。在电压稳定器的控制下,三个电极系统中的其他轨道的电阻没有那么重要,因此这些轨道可以做的更薄,特别是不携带大量电荷的参考电极轨道,因此不需要考虑重要的IR下降。反电极轨道中的电压下降,也携带电荷,当仪器内的稳压器通过增加仪器接头的外加电压来补偿,虽然仅能增加到最大的可能外加电压,其与检测电极轨道相比没有那么重要。尽管如此,图8中的装置也具有一个附加设备,包括一个更远的接头313,该接头使狭窄导电轨道313'终止。狭窄导电轨道313'与狭窄导电轨道319'同样操作。然而,在这个情况下,狭窄导电轨道313'允许微处理器来确定反电极314',314"中的电压。通过狭窄导电轨道319',微处理器中的校正放大电路收到检测电极318'中的"感测电压",该结果可以允许其对检测电极318'中的实际电压进行更好的控制。同样的,可以选择具有微处理器内的校正放大电路,该微处理器通过狭窄导电轨道313'接受反电极314',314"中的"感测电压",对反电极314',314"中的试剂电压进行更好的控制。通过改良的闭合回路反馈控制,微处理器能更好的调节所可能施加的电压保持检测电极318'处于想要的或期望中的电压(根据情况,也可包括反电极314',314")以便实现所需的特定检测。对施加电压的更好的控制可以使得改善的检测结果具有样品重复性,当要求实现精确测量时一个因素是需要的,特别是当存在的靶标

被分析物为非常低浓度时，因此信号噪音也会对反应产生不利的影响。既然分别连接接头313或319与狭窄导电轨道313’或319’轨道，没有携带任何重要的电荷，不像分别连接接头314和318与电极314’，314”和318’的轨道，他们不受IR压降的影响。

[0126] 在又一个实施例中，根据图8所述，测试条被插入仪器(未显示)进行靶标被分析物的检测前，仪器一般进行一些“上样”功能诊断检测。那些检测一般被设计用来证明仪器的微处理器和电路的正常工作。通常被执行的一种其他诊断检测是是否测试条已经被使用过的评估。这也可以通过测定施加样品前通过测试条的电荷水平来实现。在测试条内有干血样残留会导致电流比“未使用过”的测试条的更高，因此这可以作为测试条被用过的指示器。然而，这样的方法也不总是可靠，在一些环境下使用者被指示插入一个“新”的测试条，即使仪器中的测试条是未使用过的并且功能齐全的。

[0127] 因此在一个实施例中，该实施例具有如图8所述特点的测试条，特别是接头313或319和狭窄导电轨道313’或319’分别被使用，接着完成样品的检测，并给使用者报告被分析物的值，仪器的微处理器会导致通过接头313和314间，或318和319间的电压升高。这种升高电流的应用结果是有效的“毁坏”狭窄导电轨道313’或319’，就像当通过的电流超过规定的阈值时保险丝会被毁坏一样。在这个实施例中，当用过的测试条被插入仪器后，接着其狭窄导电轨道313’或319’毁坏，然后在接头313和314间，或318和319间没有电流通过。因此，这就很少或不存在不确定性即一个用过的测试条被插入仪器，因为未用过的测试条可以允许电流自由的各自通过接头313和314或318和319。

[0128] 根据图1-8描述的装置一般制备了导电聚合物材料，其被配制在绝缘基质层上面。如图1-8所示的导电轨道和电极可以用各种技术被加工形成。在一个实施例中，导电材料可以通过印刷方法被配制在基底基质上，例如丝网印刷、凹版印刷、喷墨印刷。在另一个实施例中，导电材料可以通过槽模涂布，气相沉积，旋涂，K-棒涂，或类似的处理方法被配制在基底基质表面，在整个基地基质的表面形成厚度均匀的一个涂层。接着激光烧蚀工艺可以用来去除导电材料特定部分，来暴露离散的和电荷独立的导电轨道(例如图1中所示的元件14-14’，14″，16-16’，18-18’)。在特定实施例中导电聚合物是一种合成物包括聚(3,4-乙烯二氧噻吩)：聚苯乙烯磺酸盐(PEDOT:PSS)。PEDOT:PSS可以从很多供应商购买，包括AGFA Gevaert BV(莫尔特塞尔，比利时)该公司供应tradename Orgacon™系列的材料，包括例如ELP-3145，ELP-5015，S-305+；Heraeus贵金属(Heraeus Precious Metals)(勒沃库森，德国)，该公司供应tradename Clevios™系列材料，包括如PH1000，S V3，S V4，P Jet N V2；TDA研究公司(科罗拉多，美国)，该公司供应tradename Oligotron™系列的材料。PED OT:PSS通常被提供的是含有1-2％(重量)的PEDOT:PSS聚合物的固体制剂，固体颗粒被分散在含有一系列附加的结合物和添加物(包括其他固体)的有机或非有机溶剂中，这些结合物和添加物用来促进材料与基质表面的粘附，并改变有特殊用途的干聚合物层的导电性。

[0129] 在示范性实施例中，PEDOT:PSS合成物可包括约5％至10％(体积)的二甘醇；约60％至80％(体积)之间的丙二醇；和单位体积重量的约1.5％至5.5％间的固体。制剂可以具有约10厘泊至30厘泊(在20℃)之间的粘度和约50欧姆/平方至约500欧姆/平方之间的干膜表面电阻率。

[0130] 参考图1，PEDOT:PSS膜(例如Orgacon™ELP-3145；Orgacon™S-305+，Clevios™SV4)被最先放置在基底基板上，该基底基板通常是绝缘基板，例如聚酯，或聚苯乙烯。被放置

在基板上的PEDOT:PSS的湿膜厚度至少约5μm，至少约7μm，至少约10μm，至少约12μm，至少约15μm，至少约17μm，至少约20μm，至少约22μm，至少约24μm，至少约26μm，至少约28μm，至少约32μm，至少约36μm，至少约40μm。随后湿膜通过风道干燥，可以在一个强制空气干燥器或红外干燥器中干燥，在至少约80℃的温度下，至少约90℃，至少约100℃，至少约110℃，至少约120℃，至少约130℃，至少约140℃，或至少约150℃，来获得PEDOT:PSS干膜。

[0131] 随后绝缘材料层(绝缘层20)被用在干的PEDOT:PSS层的上面。该绝缘层用于暴露PEDOT:PSS层的限定的区域，与进入其中的液体样品接触。绝缘层限定了各电极暴露给样品从而参与样品检测过程的表面区域(14'，14"，16'和18')。该绝缘材料可以是丝网印刷的介电墨，例如来自创意材料(Creative Materials)公司的118-08。绝缘材料也可以是具有预切孔的双面胶带，这些预切孔限定了暴露给液体样品的每个电极区域。

[0132] 随着绝缘层的应用，试剂层也被应用。接着，覆盖层被放置在干燥试剂上面以创建一个具有限定体积的封闭空腔，那样当液体样品被施加到装置时，所述的干燥试剂被重新悬浮于施加的一定体积的液体中，从而在液体样品中形成确定浓度的试剂。

[0133] 实例

[0134] 用16个单位的葡萄糖脱氢酶FAD，25mM的介体化合物，200mM的缓冲盐(MOPS(半钠3-(N-吗啉代)苯磺酸钠)(MOPS(hemi sodium 3-(N-morpholino)propanesulfonate))和体积比为0.2％的表面活性剂(吐温20)以及添加剂(重量体积比为1％硫酸钠，1mM;六氨合钌(Ⅲ)氯(hexammineruthenium(III)chloride))制备一系列试剂合成物。各试剂组分被用于制造多个测试条，当含葡萄糖的血液样品被施加到装置，其中每一个测试条用于评价试剂组分内的各介体的性能。从健康志愿者中获得一定量的静脉血液，血液在旋转摇杆上晃动过夜，利用样品的细胞代谢使得所有的内源性葡萄糖耗尽，这是可以被本领域技术人员所理解的。血液样品，耗尽内源性葡萄糖，被划分为7个等份，加入葡萄糖，获得葡萄糖浓度理论上分别为约0，100，200，350，420和600mg/dL。每个血液样品在测试条上检测重复五次，这些测试条由包含不同介体浓度的试剂制剂产生。

[0135] 获得的数据表明对葡萄糖的不同反应取决于试剂组分中存在的介体化合物。Y轴上倾斜度和截距不同是由于所用的介体化合物不同。虽然每种评估的介体化合物间的斜率不同，以及显示了所有用于评估每个检测样品中存在的葡萄糖数量的组分中化合物。较陡的倾斜度一般说明对葡萄糖浓度具有更大的辨识度，特别在低浓度水平时，因为每个单位浓度的检测反应在X轴上具有更大的差异。然而，在检测特别高的浓度是低倾斜度可能会更有用，否则会拉平葡萄糖浓度升高时的反应曲线。因此根据特定试剂组分的预期目的，特定的介体化合物被选定来实现获得剂量反应曲线的期望梯度值。

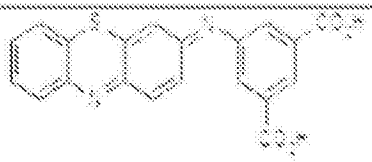
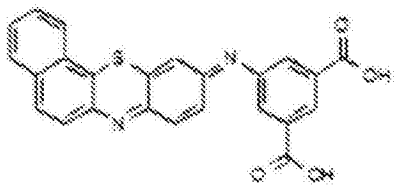
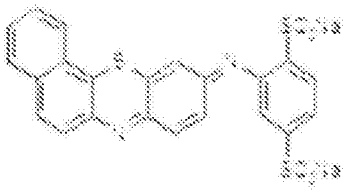
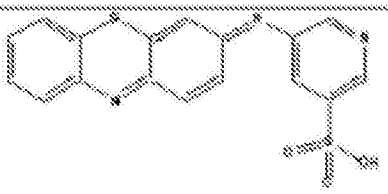
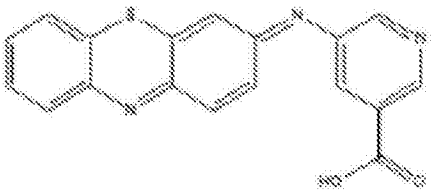
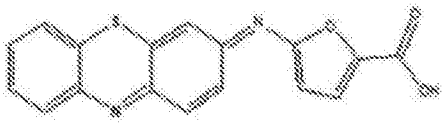
[0136] 关于Y轴上的截距，通常值越高，检测极限越小，但是这取决于样品浓度低或为零时的检测精度。可以预料到当靶标底物为零时，化验应报告零反应;但是由于各种原因这情况很少发生，在传感器表面样品组分的互作引起低电平信号，包括非特异互作作用。因此在Y轴上的截距有效的说明了在特定的试验条件下靶标样品可实现的最低检测数量。在那些实施例中的装置需要检测非常低水平的靶标被分析物，具有这样的配置是合适的，这些配置展示了低倾斜度和陡峭的梯度，那样沿着X轴的检测点的值之间具有最大差异，特别是那些沿着X轴的检测点的值接近于零时。

[0137] 如从图9可以看出，指定的化合物CP1展示了一个梯度(1.91E-8mg/dL/A)，而指定

的化合物CP9具有(1.54E-8的md/dL/A)中的梯度。CP1的截距值几乎是CP9的两倍(3.85E-7A分别比较1.91E-7A)。因此在图9所示的数据可能表明,CP9将导致测试条在低葡萄糖浓度的样品之间实现良好辨别度,同时在所研究的跨浓度范围的样品之间也显示了良好分离性。

[0138] 图9的关键:

[0139]

CP1	
CP3	
CP7	
CP8	
CP9	
CP11	

。

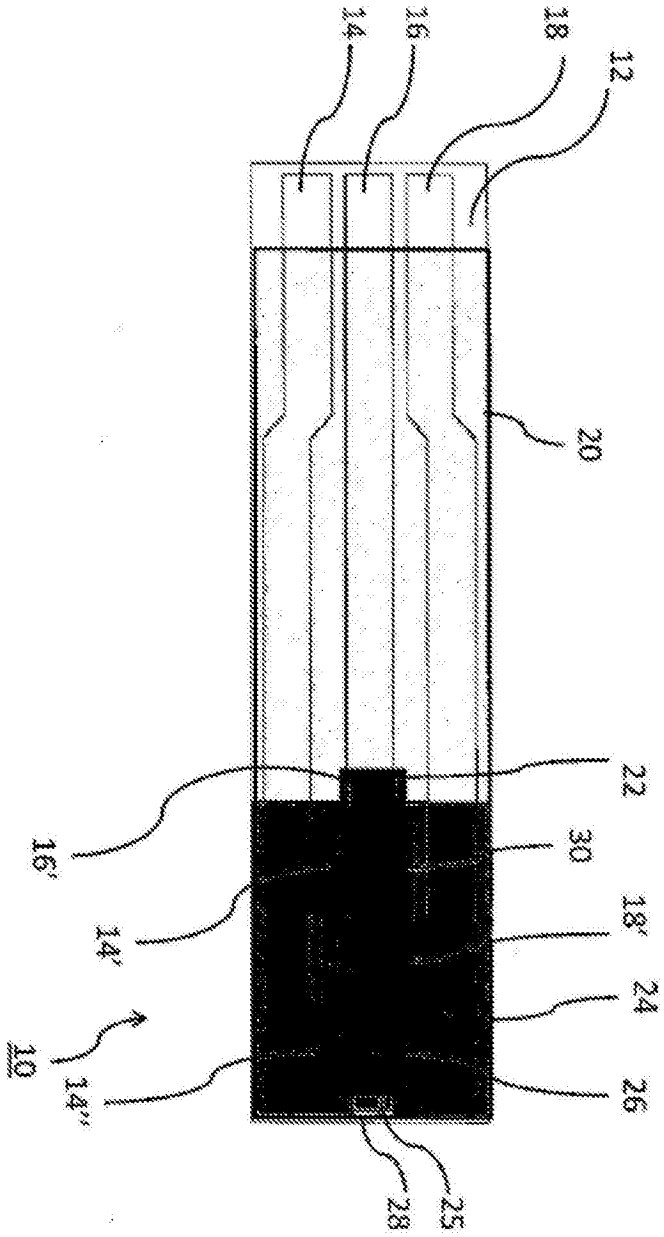


图1

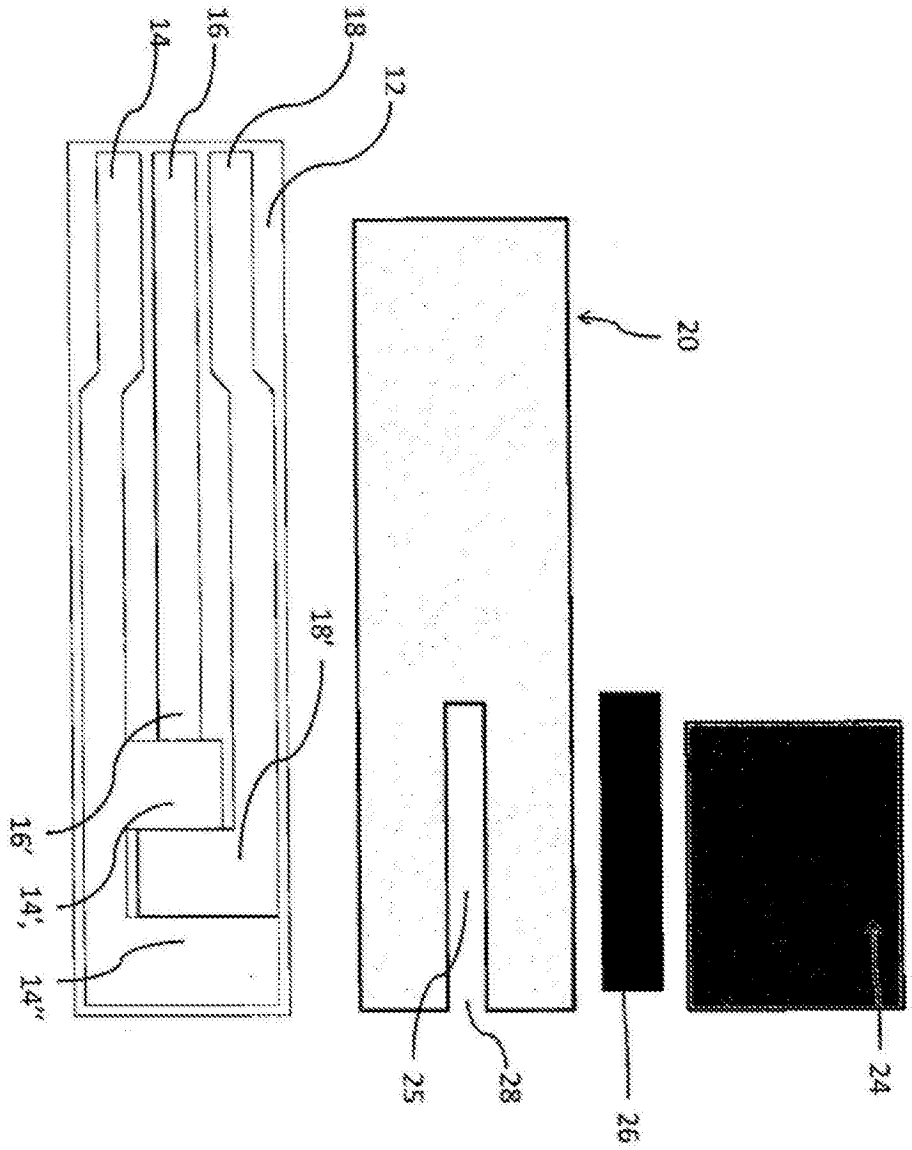


图2

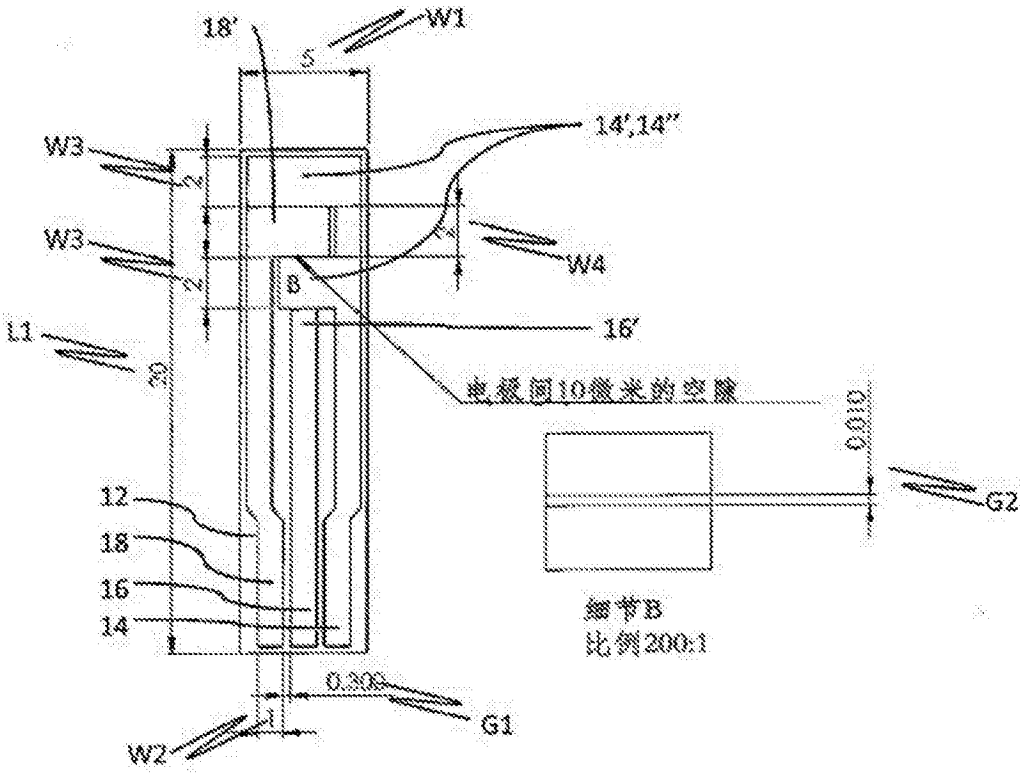

18'
W1
S
14',14''
W3
W3
W4
B
16'
L1
L2
直径为10微米的空隙
0.010
G2
12
18
16
14
细节B
比例200:1
0.200
G1
W2

图3

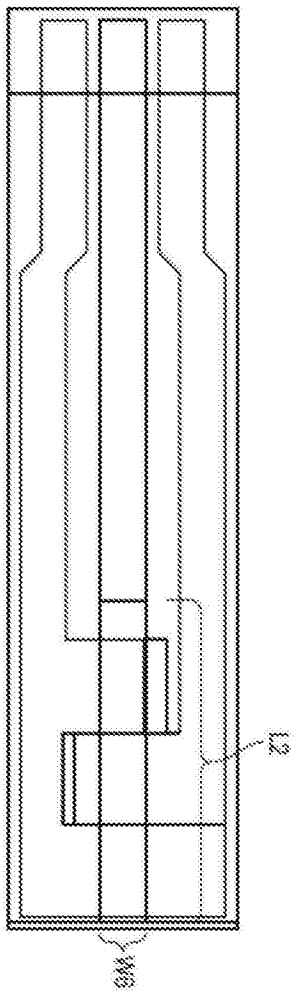


图4

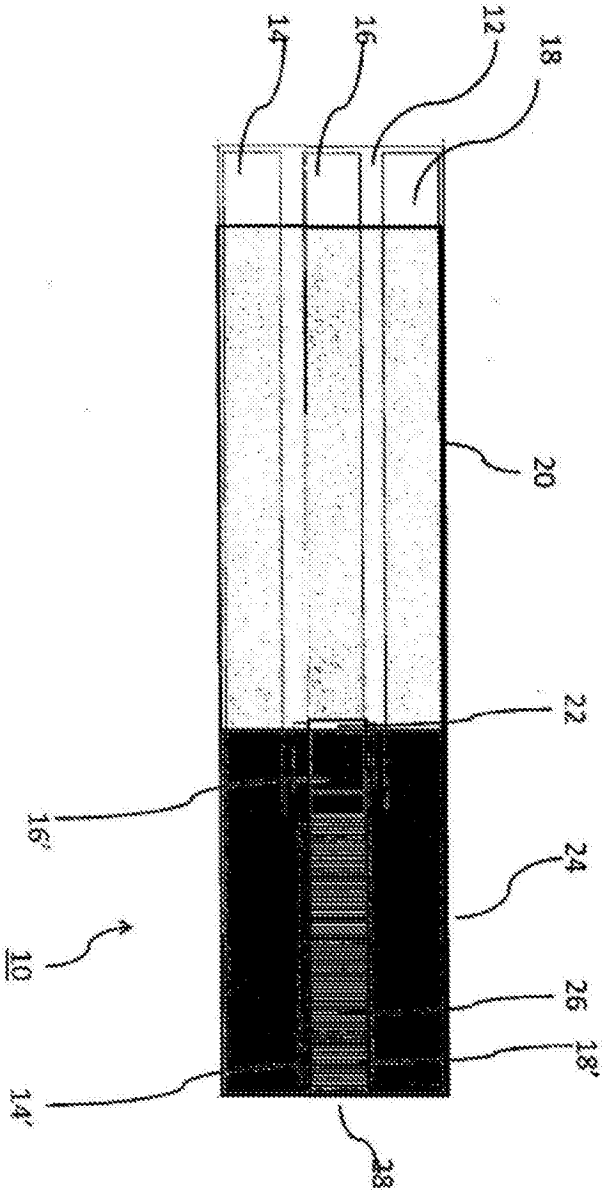


图5

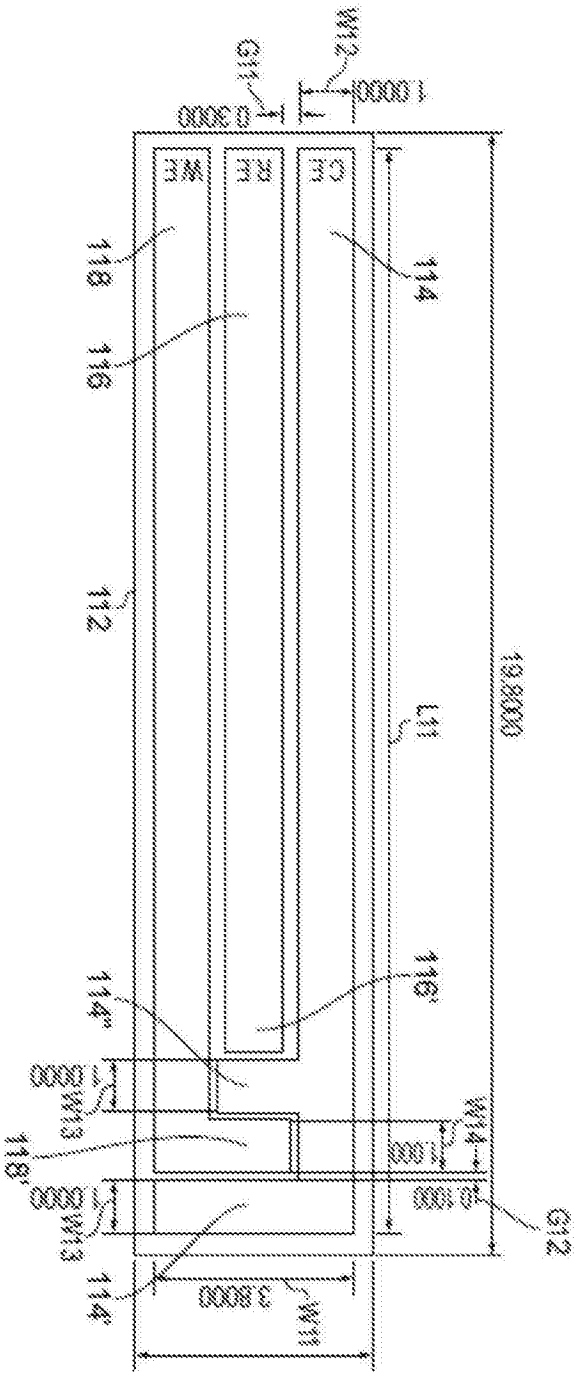

W12
C11
1.000
0.300
WE
RE
CE
116
114
116
112
L11
13.800
114'
116'
1.000
W13
W14
1.000
118'
1.000
W13
1.000
C12
114'
3.800
W11

图6

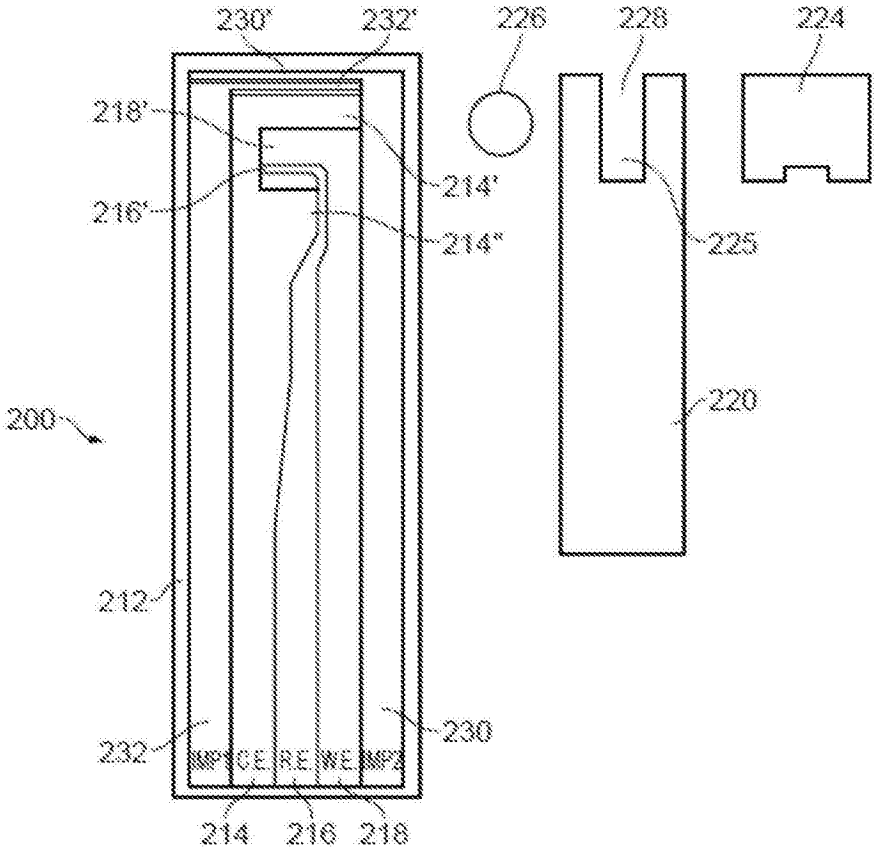

230'
232'
226
228
224
218'
214'
216'
214"
225
200
220
212
230
232
WE
CE
RE
WE
214
216
218

图7

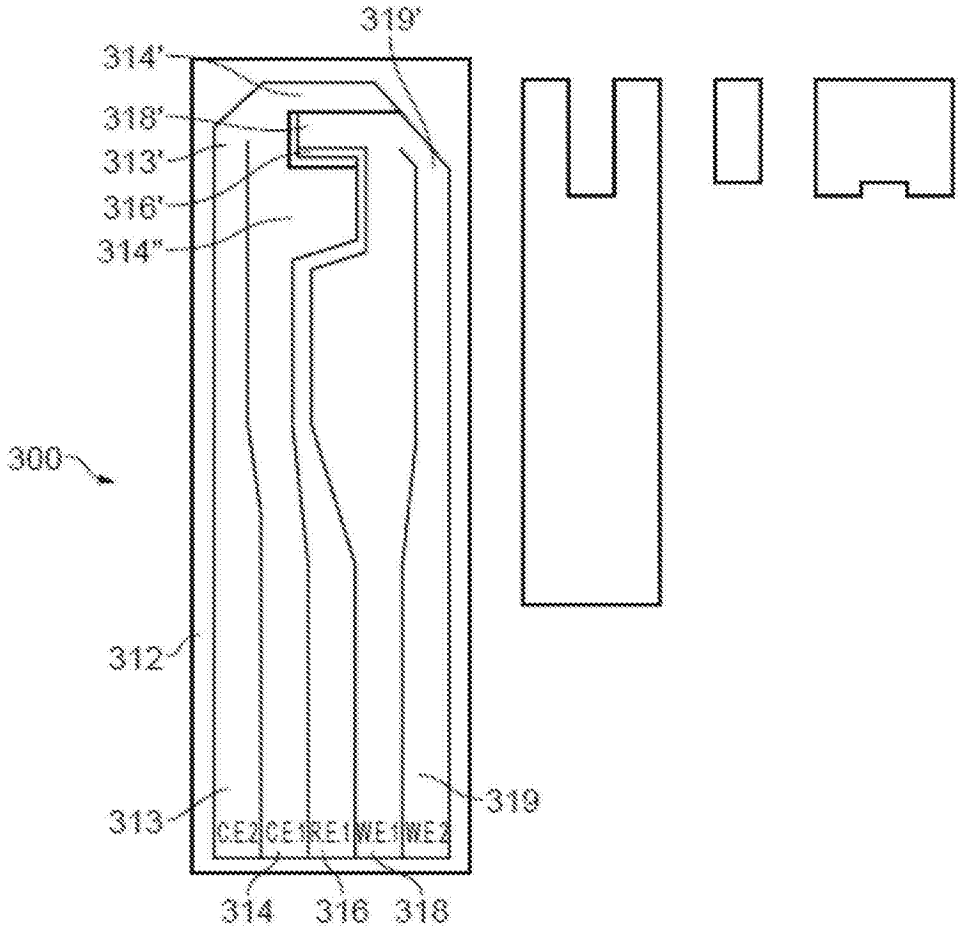

319'
314'
318'
313'
316'
314"
300
312
313
319
CE2
CE1
NE1
NE2
314
316
318

图8

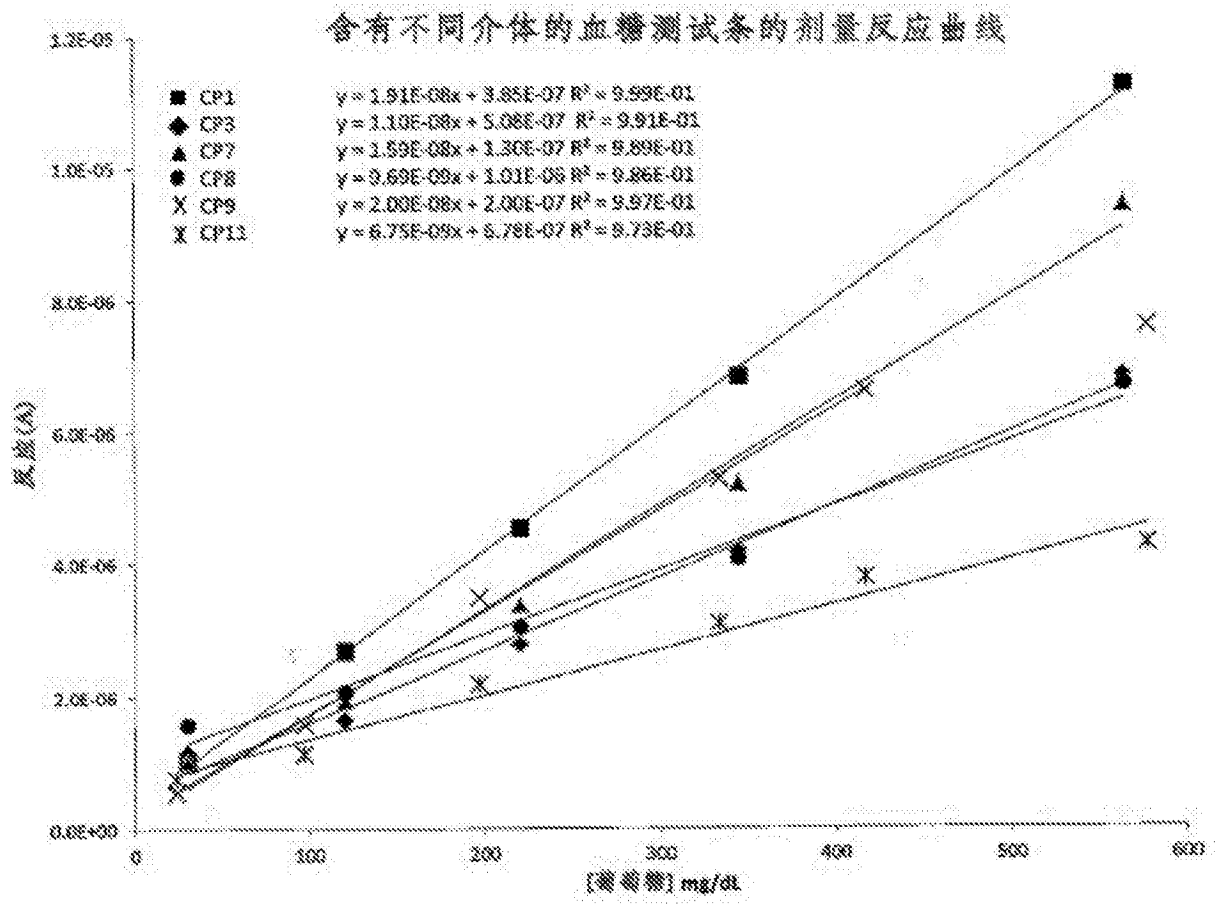

含有不同介体的血糖测试条的剂量反应曲线
CP1
CP3
CP7
CP8
CP9
CP11
y = 1.91E-08x + 3.85E-07 R² = 9.99E-01
y = 1.10E-08x + 5.08E-07 R² = 9.91E-01
y = 1.59E-08x + 1.30E-07 R² = 9.89E-01
y = 9.69E-09x + 1.01E-08 R² = 9.86E-01
y = 2.00E-08x + 2.00E-07 R² = 9.97E-01
y = 6.75E-09x + 6.78E-07 R² = 9.73E-01
反应(A)
1.2E-05
1.0E-05
8.0E-06
6.0E-06
4.0E-06
2.0E-06
0.0E+00
0
100
200
300
400
500
600
[葡萄糖] mg/dL

图9