

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2011-141294
(P2011-141294A)

(43) 公開日 平成23年7月21日(2011.7.21)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
GO 1 N 27/26 (2006.01)	GO 1 N 27/26 3 9 1 Z	
	GO 1 N 27/26 3 8 1 A	
	GO 1 N 27/26 3 8 1 C	

審査請求 有 請求項の数 16 O L (全 31 頁)

(21) 出願番号 特願2011-92515 (P2011-92515)
 (22) 出願日 平成23年4月18日 (2011. 4. 18)
 (62) 分割の表示 特願2009-112350 (P2009-112350) の分割
 原出願日 平成14年8月22日 (2002. 8. 22)
 (31) 優先権主張番号 60/314, 267
 (32) 優先日 平成13年8月22日 (2001. 8. 22)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 501480174
 インストゥルメンテーション ラボラトリー
 ー カンパニー
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01730,
 ベッドフォード, ハートウェル
 ロード 180
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100062409
 弁理士 安村 高明
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

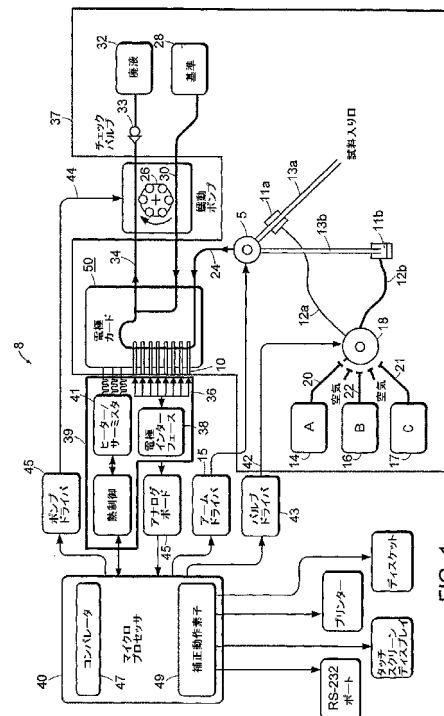
(54) 【発明の名称】 電気化学センサーを較正するための方法および装置

(57) 【要約】

【課題】 システムに含まれるセンサーを連続的にモニタおよび較正する電気化学センサーを提供すること。

【解決手段】 本発明はまた、センサーの不良パターンを決定するための方法、および不良パターンを認識し、そして補修動作を開始する能力を電気化学センサーシステムに組み込む方法を含む。電気化学センサーシステムの自動的モニタリングの方法であって、前記第一基準溶液中の前記分析物の前記既知濃度の第一測定値を決定する、工程；前記第一基準溶液中の前記分析物の前記既知濃度の第二の測定値を決定する、工程；前記既知濃度、前記第一測定値および前記第二測定値を比較する、工程；および前記分析物の前記第一測定値が前記分析物の第二測定値に実質的に同等であり、前記第一および前記第二測定値が前記第一基準溶液中の前記分析物の前記既知濃度と実質的に同等でない場合、自動的に補正動作を開始する、工程、を包含する。

【選択図】 図 1



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

患者の試料のインビトロでの診断試験のための電気化学センサーシステムの性能をモニタリングするための方法であって、以下：

(a) センサーシステムにおいて使用するために交換可能なカートリッジに複数のセンサーおよび 1 つ以上の内部基準溶液を提供する工程であって、該内部基準溶液が、それぞれが既知濃度を有する複数の分析物を含む、工程；

(b) 患者の試料の試験とその次の試験との間において、第一内部基準溶液中の複数の分析物のうちの 1 つに対する該複数のセンサーのうちの 1 つのセンサーの第 1 の応答を決定する工程；

(c) 該第一内部基準溶液中の該複数の分析物のうちの該 1 つに対する該複数のセンサーのうちの該 1 つの第 2 の応答を決定する工程；

(d) 工程 (b) における該分析物に対する該第 1 の応答が工程 (c) における該分析物に対する該第 2 の応答に実質的に類似し、該第 1 の応答および該第 2 の応答が該分析物の既知濃度に対する該センサーの応答と実質的に異なる場合、洗浄サイクルを開始することによって患者の試料の継続した試験を提供するように、工程 (b) および (c) における決定に応答した動作を行う工程；

(e) 工程 (d) の該動作が患者の試料の継続した試験を提供しない場合、必要に応じて、該カートリッジの交換の信号を通知する工程、
を包含する、方法。

【請求項 2】

(d) の前記動作が患者の試料の継続した試験を提供しない場合、前記カートリッジの交換の信号を通知する工程をさらに包含する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記動作が、前記第一内部基準溶液または別の内部基準溶液を使用して前記複数のセンサーのうちの前記 1 つのセンサーの校正をさらに包含する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記複数のセンサーのうちの少なくとも 1 つが電気化学センサーを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

工程 (d) における前記動作が継続した患者の試験を提供しない場合、工程 (e) の前に、すすぎ溶液を提供する工程を包含する補正動作をさらに包含する、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 6】

工程 (d) の前記動作が、勾配およびドリフトのうちの少なくとも 1 つのエラーに応答する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

工程 (d) の前記動作が、凝血および干渉のうちの少なくとも 1 つに応答する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

工程 (b) が、各患者の試料が測定される直前に行われる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

前記交換可能なカートリッジ中にすすぎ溶液をさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 10】

定期的に時間設定された間隔で電気化学センサーをモニタリングし、校正するための方法であって、以下：

外部検証溶液を用いる定期的な外部検証モニタリング手順無しに、少なくとも 1 つの内部基準溶液を用いてセンサーの校正を検証する工程であって、該少なくとも 1 つの内部基準溶液が、該センサーの正確な校正を検証するために、該センサーによって連続的に分析され、該センサーの連続的分析が、試料測定、洗浄の間、または校正プロトコルの間のみ

10

20

30

40

50

中断される、工程、
を包含する、方法。

【請求項 1 1】

前記内部基準溶液中の少なくとも 1 つの分析物の濃度の第 1 の測定が、試料を処理した直後に測定され、該内部基準溶液中の分析物の決定された濃度が事前に定められた許容範囲の外側でない場合、モニタリングおよび較正が続行される、請求項 1 0 に記載の方法。

【請求項 1 2】

前記内部基準溶液中の前記分析物の決定された濃度が事前に定められた許容範囲の外側である場合、不良パターンが該内部基準溶液に関して検出されるか否かを決定し、そして不良パターンが検出されない場合、モニタリングおよび較正を続行する工程をさらに包含する、請求項 1 1 に記載の方法。

10

【請求項 1 3】

不良パターンが検出された場合、補正動作を行い、ここで、該補正動作が、すすぎ溶液を提供する工程、前記センサーを再較正する工程、凝血を除去する工程、および該センサーを交換する工程からなる群より選択される、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 4】

前記不良パターンが凝血および干渉のうちの少なくとも 1 つを示す、請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 5】

血液化学分析機器であって、以下：

20

使い捨てカートリッジとインターフェースをとるための電氣的インターフェースであって、該カートリッジが、電気化学センサーアセンブリ、既知の値の少なくとも 1 つの分析物を有する内部基準溶液を含む少なくとも 1 つの容器、センサーチャンネルフローライン、患者試料フローライン、該少なくとも 1 つの容器に接続される基準容器フローライン、ならびに該試料フローライン、該基準溶液フローライン、および該センサーチャンネルフローラインに作動可能に接続されるバルブを備える、電氣的インターフェース；

該センサーチャンネルフローラインを通る患者の試料および基準溶液の流れを促進するためのポンプ；ならびに

該カートリッジと電氣的に連絡するマイクロプロセッサであって、該マイクロプロセッサが、該センサーアセンブリ中の各センサーの連続的モニタリングのため、および該センサーチャンネルフローライン中の該基準溶液および該患者の試料の流れを制御するために該ポンプおよびバルブを制御するためであり、ここで、該マイクロプロセッサが、該バルブおよび該ポンプを制御することによって該センサーチャンネルフローライン中の該基準溶液の該流れを定期的に中断し、該ポンプおよびバルブが、該患者の試料によって該センサーチャンネルフローラインから該内部基準溶液を移動させるように協働する、マイクロプロセッサ、

30

を備える、機器。

【請求項 1 6】

(a) 補正動作素子、または (b) ヒーター、または (c) すすぎ機能をさらに備えるか、または (d) 前記バルブが三方弁である、請求項 1 5 に記載の機器。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願に関するクロス - リファレンス)

本出願は、2001年8月22日に提出された米国仮特許出願第60/314,267号に対する優先権を主張する。

【0002】

(発明の分野)

本発明は電気化学センサーの分野に関し、特に体液中の分析物の測定に使用する電気化学センサーの増大した正確さに関するものである。

50

【背景技術】

【0003】

(発明の背景)

種々の臨床的状況において、患者の血液の特定の化学的特性、例えばpH、ヘマトクリット、カルシウム、カリウム、塩化物、ナトリウム、グルコース、ラクテート、クレアチニン、クレアチン、尿素のイオン濃度、 O_2 および / または CO_2 の分圧などを測定することが重要である。これらの状況は、患者の日常的通院から、開心手術中の患者のモニタリングに至るまで、広範囲にわたる。その上、そのような測定に必要な迅速さ、正確さ、およびその他の性能特性は各状況により変わる。

【0004】

U.S.S.N. 09/549,968、U.S.S.N. 09/872,247、U.S.S.N. 09/871,885、およびU.S.S.N. 09/872,240 (各開示は全て参考として本明細書に組み込まれる)に記載されているような電気化学センサーシステムは、患者の血液に関して血液化学分析を行うために代表的に使用されている。従来のセンサーシステムは、独立機械かまたは体外シャントに連結した機械である。或いは、これらのセンサーは、例えば人工心肺装置のような *ex vivo* 血液供給源にも結合できる。例えば人工心肺装置から血液試料を得るためには、血液の小さいテスト試料を人工心肺装置の静脈流ラインまたは動脈流ラインのいずれかから、電気化学センサーシステムのマイクロ電極のバンクにオフラインで流す。

【0005】

従来のマイクロ電極は血液試料の化学的特性に比例した電気シグナルを発生する。これらの電気シグナルを発生するために、センサーシステムは、化学的または生化学的認識要素 (例えば、酵素) を白金電極のような物理的変換器と結合させ得る。伝統的な化学的または生化学的認識要素は対象の分析物と選択的に相互作用して、変換器を介して直接的または間接的に、必要な電気シグナルを発生する。

【0006】

ある生化学的認識要素は選択性を有するので、電気化学センサーは血液のような複雑な混合分析物においてさえ、ある生物学的分析物を正確に検出することができる。これらセンサーの高度の選択性にもかかわらず、このようなセンサーの正確さは、センサーが常時較正されているか否かにかかっている。センサーの較正をモニターするために使われる一つの技術は、外部の検証溶液を用いてセンサーが較正されていることを手動で検証することである。しかしこの技術は、大きい労働力を必要とすることが多い; なぜならばこれは、代表的には、1日に数回行われるからである。さらに、センサーの手動の検証間の遅れにより、未較正センサーの適時の発見が妨げられ得る。

【0007】

センサー較正をモニターするために使われるもう一つの方法は、設定した時間間隔で、例えば8時間おきに、外部検証溶液により自動的にセンサーをモニターすることである。手動検証のように労働力を必要としないとはいえ、この技術では、その代わりに、エラーを適時に検出することが難しくなり得、予定の検証 (および補正) 時間前に未較正となる際には、センサーからの読みが不正確になり得る。さらに、自動モニタリング法は、未較正センサーの小部分を検出できないかもしれない。自動モニタリング法の感度のこのギャップのために、未較正センサーが必要な補正動作を受けないことになり得る。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0008】

(発明の要旨)

本発明の目的の一つは、電気化学センサーシステムの自動的かつ連続的モニタリングのためのシステムおよび方法を提供することである。本発明のシステムでは、オペレータがスケジュールにしたがって関与することなしに、常時自動的に電気化学センサーシステムの全ての電気化学センサーの較正が維持される。本発明のシステムはさらに、標準的モニ

10

20

30

40

50

タリング法によっては代表的に認識されないセンサーの較正不良を認識し、補正することができる。

【0009】

本発明の一面において、電気化学センサーシステムの自動モニタリング法は、少なくとも一つの電気化学センサーを含む電気化学センサーシステムを提供する工程を包含する。この方法は、第一基準溶液中の既知濃度を含む分析物を分析し、その分析物の既知濃度の第一測定値を決定する工程を包含する。この方法はまた、第一基準溶液中の分析物を分析し、その分析物の既知濃度の第二測定値を決定する工程も包含する。さらにこの方法は、分析物の既知濃度、既知濃度の第一測定値および既知濃度の第二測定値を比較する工程を包含する。また別の段階において、この方法は、分析物の第一測定値が分析物の第二測定値と実質的に同じであり、第一および第二の測定値が分析物の既知濃度と実質的に異なっている場合、補正動作を自動的に開始する工程を包含する。

10

【0010】

一つの実施形態においては、補正動作は、基準溶液の分析物の既知濃度により、電気化学センサーを較正する工程を包含する。補正動作は、電気化学センサーをすすぐ工程も包含する。また別の実施形態において、電気化学センサーシステムは、電気化学センサーに隣接して置かれる試料フローチャンネルを含む。

【0011】

本発明の別の局面において、流体試料中の分析物を測定するための電気化学センサーシステムの自動モニタリング法は、少なくとも一つの電気化学センサーを含む電気化学センサーシステムを提供する工程を包含する。この方法はまた、第一基準溶液中の既知濃度を含む分析物を分析して分析物の既知濃度の第一測定値を決定する工程、および第一基準溶液中の分析物を分析して分析物の既知濃度の第二測定値を決定する工程を包含する。さらにこの方法は、既知濃度、既知濃度の第一測定値および既知濃度の第二測定値を比較する。第一基準溶液中の分析物の既知濃度の第一測定値と第一基準溶液中の分析物の既知濃度の第二測定値とが十分に異なり、そして第一基準溶液の既知濃度の第二測定値が前記基準溶液の既知濃度と十分に同じであれば、この方法はまた、流体試料中の分析物濃度を測定する。

20

【0012】

本発明のまた別の局面において、電気化学センサーシステムは、少なくとも一つの分析物の既知濃度を有する第一基準溶液を含む。このシステムは、分析物を分析して分析物の既知濃度の第一測定値と第二測定値とを決定する電気化学センサーも含む。このシステムは、分析物の既知濃度、既知濃度の第一測定値、および既知濃度の第二測定値を比較するコンパレータも含む。このシステムはさらに、第一基準溶液中の分析物の第一測定値が第一基準溶液中の分析物の第二測定値と実質的に同じであり、そして第一および第二の測定値が分析物の既知濃度とは実質的に異なる場合に補正動作を開始する補正動作デバイスを有する。一つの実施形態においては、カートリッジに第一基準溶液が入っている。

30

【0013】

本発明はさらに、以下を提供する。

(項目1)

40

電気化学センサーシステムの自動的モニタリングの方法であって、

(i) 少なくとも一つの電気化学センサーを含む電気化学センサーシステムを提供する、工程；

(ii) 第一の基準溶液中の既知濃度を含む分析物を分析して前記第一基準溶液中の前記分析物の前記既知濃度の第一測定値を決定する、工程；

(iii) 前記第一基準溶液中の前記分析物を分析して前記第一基準溶液中の前記分析物の前記既知濃度の第二の測定値を決定する、工程；

(iv) 前記既知濃度、前記第一基準溶液中の前記分析物の前記既知濃度の前記第一測定値および前記第二測定値を比較する、工程；および

(v) 前記分析物の前記第一測定値が前記分析物の第二測定値に実質的に同等であり、前

50

記第一および前記第二測定値が前記第一基準溶液中の前記分析物の前記既知濃度と実質的に同等でない場合、自動的に補正動作を開始する、工程、
を包含する、電気化学センサーシステムの自動的モニタリングの方法。

(項目2)

前記補正動作が前記基準溶液の前記分析物の前記既知濃度にしたがって前記電気化学センサーを較正することを含む、項目1に記載の方法。

(項目3)

前記補正動作が前記電気化学センサーシステムをすすぐことを含む、項目1に記載の方法。

(項目4)

前記電気化学センサーシステムがさらに前記電気化学センサーに隣接する試料フローチャンネルを含む、項目1に記載の方法。

(項目5)

さらに使い捨てカートリッジ中にある前記第一基準溶液を提供することを含む、項目1に記載の方法。

(項目6)

前記センサーが前記カートリッジ中に提供される、項目5に記載の方法。

(項目7)

さらに血液試料の血糖レベルを決定することを含む、項目1に記載の方法。

(項目8)

さらに血糖試験片から血液試料を受け取ることを含む、項目7に記載の方法。

(項目9)

さらに血液試料の血中尿素窒素(BUN)を測定することを含む、項目1に記載の方法

。

(項目10)

流体試料中の分析物を測定する電気化学センサーシステムの自動的モニタリングの方法であって、

(i)少なくとも一つの電気化学センサーを含む電気化学センサーシステムを提供する、工程；

(ii)第一の基準溶液中の既知濃度を含む分析物を分析して前記分析物の前記既知濃度の第一測定値を決定する、工程；

(iii)前記第一基準溶液中の前記分析物を分析して前記分析物の前記既知濃度の第二の測定値を決定する、工程；

(iv)前記既知濃度、前記既知濃度の第一測定値および前記既知濃度の第二測定値を比較する、工程；および

(v)前記第一基準溶液中の前記分析物の前記既知濃度の前記第一測定値および前記第一基準溶液中の前記分析物の前記既知濃度の前記第二測定値が十分に異なり前記第一基準溶液中の前記既知濃度の前記第二測定値が前記基準溶液の前記既知濃度と十分に等しい場合、前記流体試料中の前記分析物濃度を測定する、工程、

を包含する、電気化学センサーシステムの自動的モニタリングの方法。

(項目11)

電気化学センサーシステムであって；

(a)既知の濃度の少なくとも一つの分析物を含む第一の基準溶液；

(b)前記既知濃度の前記分析物の第一測定値と第二測定値を決定するために前記分析物を分析する電気化学センサー；

(c)前記既知濃度、前記既知濃度の前記第一測定値、および前記既知濃度の前記分析物の前記第二測定値を比較するコンパレータ；ならびに

(d)前記第一基準溶液中の前記分析物の前記第一測定値が前記第一基準溶液中の前記分析物の前記第二測定値と実質的に類似であり、前記第一測定値および第二測定値が実質的に前記第一基準溶液中の分析物の前記既知濃度と実質的に異なる場合、補正動作を開始す

10

20

30

40

50

る、補正動作素子、
を含む電気化学センサーシステム。

(項目12)

さらに前記第一基準溶液を保持するためのカートリッジを含む、項目14に記載の電気化学センサーシステム。

(項目13)

前記分析物および前記分析物の前記測定のうち少なくとも一つに関連する測定、計算、保存、および制御機能のうち少なくとも一つを実行するためのマイクロプロセッサをさらに含む、項目14に記載の電気化学センサーシステム。

(項目14)

前記マイクロプロセッサが前記補正動作素子を含む、項目16に記載の電気化学センサーシステム。

(項目15)

さらに前記電気化学センサーをすすぐためのすすぎ機能を含む、項目14に記載の電気化学センサーシステム。

(項目16)

電気化学センサーシステムであって、

(i) 第一の基準溶液中の既知濃度を含む分析物を分析して前記第一基準溶液中の前記分析物の前記既知濃度の第一の測定値を決定するための手段；

(i i i) 前記第一基準溶液中の前記分析物を分析して前記第一基準溶液中の前記分析物の前記既知濃度の第二の測定値を決定するための手段；

(i v) 前記既知濃度、前記既知濃度の前記第一測定値および前記第一基準溶液中の前記分析物の前記既知濃度の前記第二測定値を比較するための手段；および

(v) 前記分析物の前記第一測定値が前記分析物の前記第二測定値と実質的に類似し、前記第一測定値および前記第二測定値が前記第一基準溶液中の前記分析物の前記既知濃度と実質的に異なる場合、自動的に補正動作を開始するための手段を含む、電気化学センサーシステム。

【0014】

これらおよび他の目的は、本明細書に開示される本発明の利点および特徴と共に、以下の説明、添付の図面および特許請求の範囲を参照して明らかになる。さらに、本明細書に記載される種々の実施形態の特徴は、互いに排他的ではなく、種々の組み合わせ、および置換で存在し得ることが理解されるべきである。

【0015】

本明細書に開示される本発明の前記および他の目的、特徴および利点、ならびに本発明そのものは、下記の好ましい実施形態の説明および特許請求の範囲を添付の図面と共に読むことによりより完全に理解される。これらの図面は必ずしも実際のスケールを反映しておらず、その代わり概して本発明の原理の説明に重点を置いて描かれている。

【図面の簡単な説明】

【0016】

【図1】図1は、センサーのバンクを含むセンサーカートリッジ、および水和を促進し、そしてセンサーを較正するためのサーマルブロックを含む電気化学センサー装置の要素の略図である。

【図2】図2は、本発明のカートリッジ実施形態のセンサーカードの部分的に断片的な逆正面図を示す。

【図3A】図3Aは、電気化学センサーシステムの作動法を示す。

【図3B】図3Bは、電気化学センサーシステムの作動法を示す。

【図3C】図3Cは、電気化学センサーシステムの作動法を示す。

【図4A】図4Aは、内部基準溶液Bに関する不良パターンおよび補正動作を説明する。

【図4B】図4Bは、内部基準溶液Bに関する不良パターンおよび補正動作を説明する。

【図5】図5は、補正動作レポートの実施形態を説明する。

10

20

30

40

50

【図6】図6は、デルタチャートの実施形態を説明する。

【発明を実施するための形態】

【0017】

(発明の詳細な説明)

本発明は、限定しないが血清またはその他の体液を含む水性試料の、分析物レベルを測定するための電極および電気化学センサーシステムに関する。一つの局面において、本発明は、システム較正へのオペレータの介入を減らすことに向けられる。本発明はさらに、システム中のセンサー類を連続モニタリングおよび連続較正するためのシステムに向けられる。本発明は、センサーの不良パターンを決定する方法および不良パターンを認識し、その不良パターンにより示されたセンサーエラーを修正する矯正動作を開始する方法にも関する。

10

【0018】

(定義)

出願人が本発明の主題としているものをより明確かつより率直に指摘および記載するために、下記の説明および項目に使用される幾つかの用語を以下に定義する。

【0019】

本明細書に使用する用語「電極」は、外部電気導体と内部イオン性媒質 (medium) との間に界面を作る電気化学デバイスの一要素である。代表的に、内部イオン性媒質は、溶解した塩を含む水溶液である。この媒質はまた、安定化マトリックス中の蛋白類を含むこともある。

20

【0020】

電極は3種類の電極、すなわち作用または指示電極、基準電極、あるいは対向電極のうちの一つである。作用または指示電極は、イオンなどの特定の化学種を測定する。電位を作用電極により測定するとき、その方法は電位差測定法と呼ばれる。全てのイオン選択的電極は、電位差測定法により動作する。電流を作用電極により測定するとき、その方法はアンペロメトリーと呼ばれる。酸素測定はアンペロメトリーにより行われる。作用電極は、酵素層中に含まれる酵素を含み得る。酵素層は電極と密に接触している複合層の一部である。特定の分析物に特異的な酵素は、その酵素のその分析物に対する触媒反応の副産物である過酸化水素を生成する。過酸化水素はその電極により検出され、電気的シグナルに変換される。基準電極は、電気化学デバイスの電気的基準点として働き、電位は基準電極に対して測定され、制御される。一つの実施形態においては、銀 - 硝酸銀は基準電極を形成する。他の型の基準電極としては、水銀 - 塩化第一水銀 - 塩化カリウムまたは銀 - 塩化銀 - 塩化カリウムがある。対向電極は電流路のシンクとして働く。

30

【0021】

ここに使用される用語「センサー」は、体液試料などの試料中のある化学種、例えばグルコースまたは酸素などの濃度の変化に応答するデバイスである。電気化学センサーは電気化学的原理に基づいて動作し、少なくとも2つの電極を必要とするセンサーである。イオン選択性測定では、これら2つの電極はイオン選択性電極と基準電極とを含む。アンペロメトリー酵素電極は、その他に第三の電極である対向電極を必要とする。さらに、2電極 (例えば作用電極および基準電極) に基づく酵素センサーも一般的である。

40

【0022】

ここに使用される用語「較正」は、特定の分析物に対するセンサーの応答特性を定量的に決定するプロセスである。センサーを較正するために、そのセンサーを少なくとも2つの内部基準溶液またはプロセス制御溶液にさらす；各溶液は上記分析物の異なる既知濃度を有する。2つの異なる内部基準溶液中の分析物の濃度に対して、そのセンサーが測定した応答 (すなわちシグナル) が、未知濃度の分析物を含む試料中の同じ分析物を測定するための基準点となる。

【0023】

ここに使用される用語「ドリフト」は、ある試料のあるセンサーによる第一の読みの数値と、同じ試料を分析する同じセンサーによる第二の読みの数値との間の差の指標である

50

。

【0024】

ここに使用される用語「検証手順」は、一つ以上のセンサーが正しく校正されていることを検証するために使われる一種類以上の技術である。

【0025】

ここに使用される用語「不良パターン」は、正しく校正されていないことを示す、センサーにより与えられる任意の指標をいう。例えば、不良パターンは、或る方向へのドリフトエラーを含むことがある。

【0026】

以下のアルゴリズムにより、pH、pCO₂、Na、KおよびCaの一点および二点ドリフトを計算し得る。

【0027】

二点法のNa、KおよびCaの測定値：

$$[Cm]_A = [C]_B * 10 \frac{(A - B) / S'}{(B - B') / S'} \text{ mmol / L} \quad (1)$$

$$[Cm]_B = [C]_B * 10 \text{ mmol / L} \quad (2)$$

一点法のNa、KおよびCaの測定値：

$$[Cm]_B = [C]_B * 10 \frac{(B_2 - B') / S}{(B - A) / S'} \text{ mmol / L} \quad (3)$$

二点法のpCO₂の測定値：

$$pCO_2 MA = pCO_2 B * 10 \frac{(B - A) / S'}{(B' - B) / S'} \text{ mmHg} \quad (4)$$

$$pCO_2 MB = pCO_2 B * 10 \text{ mmHg} \quad (5)$$

一点法のpCO₂の測定値：

$$pCO_2 MB = pCO_2 B * 10 \frac{(B' - B_2) / S}{(B - A) / S'} \text{ mmHg} \quad (6)$$

二点法のpHの測定値：

$$pH MA = (B - A) / S' + pH B \text{ pH単位} \quad (7)$$

$$pH MB = (B' - B) / S' + pH B \text{ pH単位} \quad (8)$$

一点法のpHの測定値：

$$pH MB = (B' - B_2) / S + pH B \text{ pH単位} \quad (9)$$

上記アルゴリズム中で、[Cm]_Aおよび[Cm]_B、pCO₂ MAおよびpCO₂ MB、またはpH MAおよびpH MBはAおよびBの測定値である。Aおよび、Aより以前のBは二点校正である。B'は前記BまたはB₂より以前の一点校正である。B₂は最新の一点校正である。Sは最新の二点校正からの勾配であり、S'はその前回の二点校正からの勾配である。[C]_B、pCO₂ BおよびpH Bは「B」のバーコード値である。ドリフトとは測定値とバーコード値の差である。二点校正法のドリフト計算では、計算できる間はS'が使われる。S'が計算できなければ、S'の代わりにS（現在の勾配）が用いられる。前記「B」と「B'」との間に、または前記「B₂」と「B'」との間に試料校正または「A」校正があれば、以下の式が測定された「B」に用いられる。

【0028】

$$[Cm]_B = [C]_B * 10 \frac{(B_2 - B') / (K * S)}{(B' - B_2) / (K * S)} \text{ mmol / L} \quad (10)$$

$$pCO_2 MB = pCO_2 B * 10 \text{ mmHg} \quad (11)$$

$$pH MB = (B' - B_2) / (K * S) + pH B \text{ pH単位} \quad (12)$$

前記「B」と「B'」との間に、または前記「B₂」と「B'」との間に「C」校正または「すすぎ」があれば、以下の式が測定された「B」に用いられる：

10

20

30

40

50

$$[Cm]_B = [C]_B * 10 \frac{(B_2 - B') / (K * S)}{(B' - B_2) / (K * S)} \quad \text{mmol / L} \quad (13)$$

$$pCO_2 MB = pCO_2 B * 10 \frac{(B' - B_2) / (K * S)}{(B' - B_2) / (K * S)} \quad \text{mmHg} \quad (14)$$

$$pH MB = (B' - B_2) / (K * S) + pH B \quad \text{pH単位} \quad (15)$$

上の式で、Kは感度因子を表す一定の値である。一つの実施形態において、K値が低いということは、センサーシステム8の感度がA濃度の測定に対して低く、C濃度の測定に対してはさらに低いことを表す。一つの実施形態において、Kの値の範囲は近似的に1 - 3であり、ここで1は最も感度が高いことを表し、3は最も感度が低いことを表す。いくつかの実施形態において、A濃度に対する前記K値は好ましくは1.5および1 - 2の範囲にある。さらなる実施形態において、C濃度に対する前記K値は2 - 4の範囲にある。さらに、いくつかの実施形態においては、B濃度に対するK値はベースラインを表し、実質的に1に等しい。上記に好ましい範囲および値を説明したものの、Kの値は特定の濃度に関連する感度因子を表すいかなる値をもとることができる。

10

20

30

40

50

【0029】

pH、pCO₂、Na、KまたはCaに一点ドリフト不良、または誤差、があり、ドリフトに対する繰り返し較正が不良となると、ドリフト不良がレポートされる前に、別のドリフトチェックが行われ得る。この交互ドリフトチェックでは、式3, 6, または9のB'はドリフト不良以前のBmVで置き換えられる。もしこの交互ドリフトチェックが合格なら、繰り返し較正が合格となりレポートされることになる。もしこの交互ドリフトチェックが不合格なら、最初の繰り返し較正(再試行して不合格となった較正)がレポートされることになる。一つの実施形態において、このプロセスはBドリフト不良後の最初の再施行にのみ適用される。

【0030】

pO₂のための一点および二点ドリフト計算式。

【0031】

酸素ドリフト:

$$pO_2 MA = (pO_2 B - pO_2 C) * (A - C) / (B_2 - C) + pO_2 C \quad \text{mmHg} \quad (1)$$

$$pO_2 \text{ドリフト} A = pO_2 MA - pO_2 MA' \quad \text{mmHg}$$

$$pO_2 MB = (pO_2 B - pO_2 C) * (B_2 - C) / (B' - C) + pO_2 C \quad \text{mmHg} \quad (2)$$

$$pO_2 \text{ドリフト} B = pO_2 MB - pO_2 B \quad \text{mmHg}$$

$$pO_2 MC = (pO_2 B - pO_2 C) * (C - C') / (B_2 - C') + pO_2 C \quad \text{mmHg}$$

$$pO_2 \text{ドリフト} C = pO_2 MC - pO_2 C \quad \text{mmHg} \quad (3)$$

pO₂ MA、pOMBおよびpO₂ MCはそれぞれ較正A、較正Bおよび較正Cで測定された酸素である。pO₂ MA'は前回の較正Aからの酸素の測定値である(真に最初の値はウォームアップ中に定められる)。pO₂ BおよびpO₂ CはそれぞれBバッグおよびCバッグ中の酸素の値である。Aは現在の較正Aからの酸素mV値である。Cは最も最近の較正Cからの酸素mV値である。C'は前回の較正Cからの酸素mV値である。B'はB₂以前の較正Bからの酸素mV値である。B₂は現在の較正Bからの酸素mV値である。

【0032】

酸素ドリフト計算にはいくつかの例外が存在する。前記「B₂」と「B'」との間に、試料較正または「A」較正があれば、式2は次式に変る:

$$pO_2 MB = (pO_2 B - pO_2 C) * ((B_2 - B') / (K * (B' - C)) + 1) + pO_2 C \quad (4)$$

前記「B₂」と「B」との間に「C」較正または「すすぎ」があれば、式2は次式に変る:

$$pO_2 MB = (pO_2 B - pO_2 C) * ((B_2 - B') / (K * (B' - C)) + 1) + pO_2 C \quad (5)$$

pO_2 に「B」ドリフト不良があり、繰り返し較正が不合格になれば、ドリフト不良をリポートする前に、別のドリフトチェックが行なわれ得る。この交互ドリフトチェックにおいて、式2の前記B'はドリフト不良以前のBmVで置き換えられる。この交互ドリフトチェックが合格なら、繰り返し較正が合格となりリポートされることになる。この交互ドリフトチェックが不合格なら、最初の繰り返し較正(再試行して不合格となった較正)がリポートされることになる。このプロセスはBドリフト不良後の最初の再施行にのみ適用される。

【0033】

(電気化学的センサーシステム)

図1を参照して、電気化学センサーシステム8は、一般的に10に示され、センサーアセンブリ10に導入された試料(例えば血液試料)の電気的測定を行うように適合される複数の電極を組込んだセンサーアセンブリ10を使用する。システム8により分析される血液試料は、試料入り口13aにより導入される。血液試料は、たとえば静脈切開によって得られるかまたは、たとえば、開胸手術時に患者に接続した体外血流回路から定期的に導かれる。血液試料は他の自動的な手段により、または注射器のような手動的な手段により、試料入り口13aに導入され得る。血液試料は不連続な試料として導入され得る。

【0034】

電気化学的システム8には使い捨てカートリッジ37も含まれ得る。米国特許第4,734,184号、U.S.S.N.09/871,885、U.S.S.N.09/872,240、およびU.S.S.N.09/872,247(この明細書の内容は、本明細書中に参考として援用される)に同様な型のカートリッジが詳細に示されている。本発明の一つの実施形態においては、カートリッジ37は試料用ロータ入り口アーム5も含む。

【0035】

図1を参照して、本発明の一つの実施形態においては、電気化学センサーシステム8はカートリッジ37中に少なくとも三つのプレパッケージ容器14,16、および17を組み込み、各容器にはシステム8により測定されるパラメータの既知の値を有する内部基準溶液が入っている。参照のために、プレパッケージ容器14に入っている溶液を内部基準溶液A、プレパッケージ容器16に入っている溶液を内部基準溶液B、プレパッケージ容器17に入っている溶液を内部基準溶液Cと呼ぶことにする。ただし、任意のプレパッケージ容器14,16、および17に任意の内部基準溶液(例えば内部基準溶液C)を入れることができる。プレパッケージ容器14,16、および17の各々には、プレパッケージ容器14,16、および17が空になる前に、システム8がかなりの回数の較正を受けるために十分な量の内部基準溶液が入っている。一つの実施形態において、システム8は'B'について1500回、'A'について150回、'C'について20回較正される。内部基準溶液が入っている容器14,16、および17の一つ以上が空になると、プレパッケージ容器14,16、および17がついたままでカートリッジを交換する。

【0036】

続けて図1を参照して、一つの実施形態においては、プレパッケージ容器14はフローライン20を通してマルチポジションバルブ18の入り口に接続し、プレパッケージ容器16はフローライン22を通してマルチポジションバルブ18の二つ目の入り口につながる。さらにもう一つの実施形態においては、容器17はフローライン21を通してマルチポジションバルブ18の三番目の入り口につながる。出口ライン12はマルチポジションバルブ18の出口であり、針11を通して試料入り口ライン13につながる。バルブ18の位置により、入り口ライン20,21,22または空気がバルブ18に対して開く。同様に、針が試料入り口ライン13bの正常な位置(位置11b)にあるときには、ライン12bは試料入り口ライン13bに対して開き、試料入り口ライン13bを通った内部基準溶液、またはすすぎ溶液、または空気が、26に略示したペリスタルチックポンプの操

10

20

30

40

50

作によりライン 2 4 を通ってセンサーアセンブリ 1 0 へ流れる。しかし、試料受入モード (1 3 a) では入り口ラインが位置 1 3 a にあり、ライン 1 2 a は試料入り口ライン (位置 1 3 b) から切り離され、試料がペリスタルチックポンプ 2 6 の操作によりライン 2 4 を経てセンサーアセンブリ 1 0 に直接導入される。

【 0 0 3 7 】

図 1 を参照して、カートリッジ 3 7 は基準電極の周囲の溶液用の容器 2 8 も含む。容器 2 8 はフローライン 3 0 でセンサーアセンブリ 1 0 につながる。システムはさらにセンサーアセンブリ 1 0 を通過した血液試料、内部基準溶液および基準電極用溶液 2 8 を受け入れる廃液容器 3 2 を含む。一つの実施形態において、センサーアセンブリ 1 0 はフレキシブル流路 3 4 を通してこれらの試料 (例えば血液試料) を廃液溶液 3 2 に送る。

10

【 0 0 3 8 】

廃液流路 3 4 および基準電極用溶液のためのフローライン 3 0 はともにペリスタルチックポンプ 2 6 を通るフレキシブルな壁材のチュービングのセクションを含む。ポンプ 2 6 はフローライン 3 0 および 3 4 のフレキシブルなセクションを圧縮し揺動して圧力による基準電極用溶液の流れを容器 2 8 から電極アセンブリ 1 0 へ誘導する。この圧縮と揺動によりフローライン 3 4 中の廃液に対して負の圧力が生じ、電極アセンブリ 1 0 中を通してフローライン 2 4 中の流体を吸引しセンサー膜に接触させる。この配置により、血液および校正溶液に正の圧力を加えて電極アセンブリ 1 0 中を流れるように強いる方法とは対照的に、血液試料に不必要でおそらく非常に好ましくない機械的な力を加えることを回避し、それにより電極アセンブリ 1 0 における漏れの可能性を最小限にする。

20

【 0 0 3 9 】

カートリッジ 3 7 は、例えば図 2 に示され、血液試料のような試料、内部基準溶液、またはモノマー含有溶液が、一つ以上の電気化学センサー、すなわち pH、 pCO_2 、 pO_2 、 Na^+ 、 Ca^{++} 、グルコース、ラクテート、クレアチン、クレアチニンおよびヘマトクリットセンサー、に出会う小容積の気密な部屋を提供するセンサーカード 5 0 も含む。試料溶液および基準電極溶液 (容器 2 8 から) は部屋の不可欠な部分であり、集合的に電極アセンブリ 1 0 として示される。一般的にはポリマー、例えばポリ塩化ビニル、特定のイオノフォア、および適切な可塑剤から形成される化学的に敏感な疎水性の膜を前記の部屋本体に永久的に接続することができる。これらの化学的に敏感な疎水性膜が試料または校正溶液と、内部 (銀 / 塩化銀) 電極と接触する緩衝溶液との間の界面となる。

30

【 0 0 4 0 】

廃液ライン 3 4 には一方通行チェック 3 3 バルブ 3 3 があり、分析された血液試料が廃液容器 3 2 からセンサーカード 5 0 中へ逆流しないようにする。システム 8 で使用した後、カートリッジ 3 7 は廃棄され、別のカートリッジにより置き換えられることを想定している。

【 0 0 4 1 】

センサーは、プラスチックカード 5 0 中に作製され、使い捨てカートリッジ 3 7 中に納められた電極のバンク 1 0 として入手でき、カートリッジは適合する血液化学分析機械のサーマルブロックアセンブリ 3 9 とインターフェースをとる。サーマルブロックアセンブリ 3 9 には抵抗素子またはペルチエ効果素子のような加熱 / 冷却素子、温度をモニタし制御するためのサーミスタ 4 1、プラスチックカード 5 0 中のセンサーとアナログボード 4 5 を介するマイクロプロセッサ 4 0 との間の電氣的インターフェースが格納される。アナログボード 4 5 にはアナログ - デジタルおよびデジタル - アナログコンバータが格納される。アナログ - デジタルコンバータは電極インターフェース 3 8 からシグナルを受け取り、プロセッサ 4 0 が保存し表示するためにそれをデジタル形に変換する。デジタル - アナログコンバータはまたプロセッサ 4 0 からデジタルシグナルを受け (例えば酸素センサー用分極電圧)、デジタルシグナルをアナログ形式に変換し、次いで制御のためにセンサーに送る。

40

【 0 0 4 2 】

依然として図 1 を参照し、電気化学センサーシステム 8 は、カートリッジ 3 7 を電気化

50

学センサー装置中に挿入することにより形成される。挿入すると、センサーアセンブリ 10 は、下記に詳細に説明するように、ヒーターブロックアセンブリ 39 中にはまり込み、マイクロプロセッサ 40 により制御された加熱/冷却アセンブリが、センサー電極カード 50、および電極カード 50 内部でセンサーと接触する溶液の温度を、特定の温度で特定の時間循環させる。ヒーターブロックアセンブリ 39 は、例えばペルチエ効果を利用する熱電気素子により、迅速な加熱と冷却をすることができる。一つの実施形態において、ヒーターブロックアセンブリ 39 はサーミスタ 41 によりモニタされ、どちらもマイクロプロセッサ 40 により制御される。

【0043】

電極アセンブリ 10 はバンク中に多数のエッジコネクタ 36 を持つこともあり、電気的インターフェース 38 の適合するメス型コネクタに接続して、アナログボード 45 を通してアセンブリ 10 上に作製した電極をマイクロプロセッサ 40 へ接続することができる。マイクロプロセッサ 40 はパルブドライバ 43 を介してライン 42 によりマルチポートバルブ 18 に接続され、ポンプドライバ 45 を介してライン 44 によりペリスタルチックポンプ 26 のモーターに接続される。マイクロプロセッサ 40 はアームドライバ 15 を通じて試料アーム 5 の位置を制御する。マイクロプロセッサ 40 はバルブ 18 の位置およびポンプ 26 の起動も制御して、血液試料、内部基準溶液、および外部検証溶液のシーケンスを電極アセンブリ 10 に通させる。例えば、容器 14、16 および 17 からの内部基準溶液が電極アセンブリ 10 へポンプ送液されるとき、前記アセンブリの電極形成部分は試料のパラメータの測定を行い、マイクロプロセッサ 40 はこれらの値を保存する。内部基準溶液が電極アセンブリ 10 を通る間に行われる測定、および容器 14、16、および 17 からの内部基準溶液内に含まれる測定されたパラメータの既知の値から、マイクロプロセッサ 40 は測定された各パラメータのために効果的に較正曲線をつくる。従って、血液試料が電極アセンブリ 10 を通過するとき、電極によりなされる測定を用いて目的のパラメータの正確な測定値が導かれる。これらのパラメータはマイクロプロセッサ 40 により保存され表示される。マイクロプロセッサ 40 は測定、計算、保存、および一つ以上の電極にわたる電位の差のような制御機能定を行うために適切にプログラムされる。

【0044】

図 1 に説明されるように、一つの形態において、マイクロプロセッサ 40 は、下記により詳細に説明されるように、分析される分析物の濃度の測定値を比較するためのコンパレータ 47 も含む。図に示されるように、コンパレータはマイクロプロセッサ 40 の部分でもよい。コンパレータは、例えば、任意のデジタルまたはアナログ回路、例えば AND ゲートであることがある。

【0045】

加えて、電気化学センサーシステム 8 により行われる補正動作は、図 4A - 4B について下記により詳細に説明するように、補正動作素子により行われる。補正動作素子はマイクロプロセッサ 40 のコンポーネントでもよい。補正動作素子はまたモジュールまたはマイクロプロセッサ 40 により実行されるソフトウェアプログラムでもよい。或いは、マイクロプロセッサ 40 の内部コンポーネントとして示されてはいるものの、補正動作素子 49 および/またはコンパレータ 47 はマイクロプロセッサ 40 の外部に置かれた素子であってもよい。

【0046】

(内部基準溶液)

本発明の一つの形態において、第二点較正に用いられる内部基準溶液 A 組成物は、例えば 37 で、9% CO₂、14% O₂、および 77% ヘリウムガスを用いて大気圧に圧調整して (tonometered) 調製され、以下の特性を有する: pH 6.9 有機緩衝液; pCO₂ = 63 mmHg; pO₂ = 100 mmHg; Na⁺ = 100 mmol/L; K⁺ = 7 mmol/L; Ca⁺⁺ = 2.5 mmol/L; グルコース = 150 mg/dL; ラクテート = 4 mmol/L; クレアチン = 0.5 mmol/L; クレアチニン = 0.5 mmol/L; 界面活性剤および不活性防腐剤。

10

20

30

40

50

【0047】

さらに本発明の形態において、一点較正およびすすぎに用いられる内部基準溶液Bの組成物は、例えば37で、27% O_2 、5% CO_2 、および68%ヘリウムガスを用いて700 mmHg絶対圧力に圧調整して調製され、以下の特性を有する： pH 7.40有機緩衝液； $pCO_2 = 34$ mmHg； $pO_2 = 180$ mmHg； $Na^+ = 140$ mmol/L； $K^+ = 3.5$ mmol/L； $Ca^{++} = 1.0$ mmol/L；20 mM塩化コリン；界面活性剤および不活性防腐剤。

【0048】

さらに本発明の他の形態において、第三点較正（ pCO_2 および pH 用）、洗浄、低レベル酸素較正および酵素センサー用の内部ポリマー膜の *in situ* 再生に用いられる内部基準溶液Cの組成物は、以下の特性を有する： $NaOH = 12$ mM、 $NaHCO_3 = 86$ mM、 $Na_2SO_3 = 20$ mM、全 $Na^+ = 140$ mM； $KCl = 6$ mM；15 mmol/Lの *m*-フェニレンジアミン；50 mMの3-[（1,1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル）アミノ]-2-ヒドロキシプロパンスルホン酸（AMP SO）；4.5 g/Lのポリオキシエチレン（100）ステアリルエーテル（Brij 700）；4.5 g/Lのポリオキシエチレン（35）ひまし油（Cremophor EL）；3 g/Lのポリオキシエチレン脂肪酸グリセリド（Arlatone G）；および3 g/Lのエチレンオキシドとプロピレンオキシドとのブロックコポリマー（Tetronic 90 R4）。加えて、基準電極用溶液（容器28に保存）は $AgNO_3 = 1$ mmol/L； $KNO_3 = 1$ mol/L；および界面活性剤を含むことがある。

10

20

【0049】

内部基準溶液AおよびBの組成物は、系により測定される特性の各々について、許容できる値の範囲にわたる、離れた一対の値が得られ、それにより装置にとってバランスのよい二点較正を提供するように選ばれる。内部基準溶液Cは低レベル酸素較正ならびにグルコース、クレアチン、クレアチニンおよびラクトースセンサー内の内部ポリマー膜の再生用に使われる。

【0050】

一つの形態においては、AおよびB内部基準溶液組成物は、すべての構成成分をある一定の順序で、例えば、緩衝液で開始し炭酸水素ナトリウム塩で終了し、次にヘリウムと混合した酸素および CO_2 で溶液を圧調整して目的とするレベルの pCO_2 および pO_2 をつくるように、予備混合することにより調製される。

30

【0051】

一つの形態においては、C内部基準溶液は若干異なる手順により調製される。特に塩類は、亜硫酸ナトリウム、*m*-フェニレンジアミンおよび炭酸水素ナトリウムの他は、水に加えられ、溶液をヘリウムで圧調整して pO_2 を30 mmHgより低く下げる。次いで、残りの塩を溶液に加えて、最終混合物を pCO_2 とヘリウムの混合物で圧調整して目的の pCO_2 レベルをつくる。

【0052】

一つの形態においては、少なくとも一つの電解重合可能なモノマーを少なくとも一つの内部基準溶液、例えば容器17中のC、に加える。溶存酸素が電解重合可能なモノマーを酸化して、前記モノマーを重合不可能にするので、C内部基準溶液中には亜硫酸塩イオンの存在により溶存酸素が存在することによって、C中の電解重合可能なモノマーのより長期の保存が可能となる。電解重合可能なモノマー（例 *m*-フェニレンジアミン）はおよそ1から100 mMの間、好ましくは15 mMの範囲の濃度で内部基準溶液に含まれる。電解重合可能なモノマーはまた、カートリッジ37中の独立した容器中に含まれることがある。

40

【0053】

内部基準溶液が調製される温度と圧力、およびこれらの溶液のパッケージ方法は、容器14、16、17中で溶液から溶存ガスが出てくる可能性を排除するようにする。これにより較正溶液中のガス濃度が影響を受けそして/またはガスが材料中に浸透する傾向を最

50

小限にし得る。

【 0 0 5 4 】

内部基準溶液は、容器を満たす前に排気することにより、容器を完全に満たして、ヘッドスペースがないように溶液でパッケージする。高温で大気圧未満で、排気したフレキシブル壁容器 1 4、1 6、1 7 中に内部基準溶液を満たすことにより、この内部基準溶液は低い使用温度でもガスを発生して溶液中にガスの気泡をつくる傾向がなくなる。ガス発生が起れば、溶液中のガスの濃度が影響を受け、装置の較正に不正確さを生じる。同様に、パッケージング圧力が低下するにつれて溶液のガス吸収能力がおそらく増大するので、内部基準溶液はあまり低い圧力（例えば水銀柱の約 6 2 5 mm より低い圧力では行わない）ではパッケージしない。さらに、それより低圧では、溶液の吸収能力が十分高くなり得、
10

【 0 0 5 5 】

一つの形態においては、内部基準溶液はその使用想定温度より高い温度で調製され、より低い温度では溶解ガスのガス発生傾向が少なくなるようにする。この溶液は、ガス発生の可能性を最小限にするために低い圧力パッケージングに関連して作用し得る。

【 0 0 5 6 】

一つの形態においては、内部基準溶液 A および B は大気圧に近い制御圧力下でこれらの想定使用温度よりも高い温度で調製される。高い温度（例えば 3 7 ）を用いることにより、
20

【 0 0 5 7 】

プレパッケージ容器 1 4、1 6、1 7 を作るために用いられる外包は、例えば、エッジで熱シールされた長方形のシートで形成され、一つの隅でバルブ 1 8 の入り口システムに熱シールされる。バルブ 1 8 の入り口システムは、例えば、充填目的で使用することができる。一つの形態においては、プレパッケージ容器 1 4、1 6、および 1 7 ならびにプレパッケージ容器ライン 2 0、2 2、および 2 1 は、ライン 2 0、2 2、2 1 の気相デッドスペースが回避されるように、バルブ 1 8 と一体の集まりとして作られる。外包バッグをパー
30

【 0 0 5 8 】

（基準電極用溶液）

プレパッケージ容器 2 8 中に置かれた基準電極用溶液が基準電極への供給源として電極アセンブリ 1 0 中で使用される。基準電極用溶液は液体接合を提供し、それにより、変化
40

【 0 0 5 9 】

（電極アセンブリ）

ポンプ 2 6 の運転時に、電極アセンブリ 1 0 は、ライン 3 0 を経て一定の、パルス状の基準電極用の溶液の流れ、およびライン 2 4 を経て、血液試料または内部基準溶液の一つの
50

【 0 0 6 0 】

図 2 も参照して、例として、好ましい一つの形態における電極アセンブリ 1 0 は、長方形のアルミニウム（または他の適する材料）カバープレート 5 2 がその片面に接着した、構造的に剛直な長方形のポリ塩化ビニルのカード 5 0 からなる。カバープレート 5 2 はカード 5 0 の片面に形成されたフローチャンネル 5 6 を塞ぐ。カバープレート 5 2 は下記に説明する熱サイクリングによるセンサーの水和のための熱移動媒体としても働く。さらに、カバープレート 5 2 は電極アセンブリ 1 0 を通って流れる流体ならびに、較正時および患者の試料中の関連するパラメータの測定時に電極自身を、一定の温度に保つことができる。これはプレート 5 2 の温度を測定して、プレート 5 2 の温度を目的の温度に保つために、適切な加熱または冷却要素、例えばペルチエ効果素子およびサーミスタ 4 1、を使用することにより達成され得る。

10

【 0 0 6 1 】

基準電極用の溶液は、他のフローチャンネル 5 6 と同じ様式で基板 5 0 の表面に形成され、同様に金属プレート 5 2 により覆われたウェル 6 4 へ導かれる。基準電極フローライン 3 0 用の溶液はウェル 6 4 中の傾斜した穴を通して流れる。ウェル 6 4 は、プラスチック基板 5 0 の表面に、主フローチャンネル 5 6 と同じ様式で形成された、非常に細いキャピラリーセクション 6 6 を通って、フローチャンネル 5 6 の出力セクション 3 4 に連結される。キャピラリーチャンネル 6 6 は主フローチャンネル 5 6 よりも実質的に浅く狭くすることができる。一つの形態においては、キャピラリーチャンネル 6 6 の断面積は約 0 . 5 平方 mm である。

20

【 0 0 6 2 】

ポンプ 2 6 はライン 3 0（図 1 も見よ）を経て基準電極用の溶液をウェル 6 4 中に圧送する。溶液はウェルを満たし、次いで、キャピラリーセクション 6 6 中に送り込まれる。溶液は続いて主フローチャンネルセクション 5 6 を通って流れる流体の出力流に加わり、次いで、それと廃液バッグ 3 2 へ一緒に流れる。内部基準溶液の方が密度が高いこと、およびフローチャンネル 6 6 のキャピラリーの影響が合わさって、内部基準溶液または血液がチャンネル 6 6 を通って下向きにウェル 6 4 へ流れ、電気化学測定に影響する任意の可能性は最小化されている。

【 0 0 6 3 】

フローチャンネル 2 4 中へ導入された血液試料量または内部基準溶液量がフローチャンネル 5 6 を通って出力セクション 3 4 へ流れる場合、図 2 に示されるようにそれは多数の電極を通り越す。例えば、血液試料および / または内部基準溶液は pO_2 センサー 7 0、 Na^+ センサー 7 8、 Ca^{++} センサー 8 6、 K^+ センサー 9 0、グルコースセンサー 9 1、ラクテートセンサー 9 2、 pCO_2 センサー 9 3、pH センサー 9 4、ヘマトクリットセンサー 9 8、1 0 0、クレアチニンセンサー 1 1 6、およびクレアチンセンサー 1 1 8 の上を通り越すことができる。

30

【 0 0 6 4 】

図 1 も参照して、ヒートプレート 5 2 は試料チャンネル 5 6 に接しその一つの壁を形成する。ヒートプレート 5 2 は下記に説明するサーマルブロックアセンブリ 3 9 のペルチエ効果素子と接触する。サーマルブロックアセンブリ 3 9 はヒートプレート 5 2 の温度を 1 5 と 7 5 との間で変化し、制御し得る。温度の変化と制御はサーミスタ 4 1 によりモニタされ、マイクロプロセッサ 4 0 により調節される。マイクロプロセッサ 4 0 の内部デジタル時計は時間を制御し得、さらに事前に設定されたプログラムに従ってマイクロプロセッサにサーマルブロックアセンブリ 3 9 へ電力を加えさせる。従って、マイクロプロセッサ 4 0 は、ヒートプレート 5 2 の温度設定および各設定温度の持続時間を制御して、サーマルブロックアセンブリ 3 9 を調節する。

40

【 0 0 6 5 】

（支持）

再び図 1 を参照して、本発明の電極は、電極、または基板、カード 5 0 により支持される。電極カード 5 0 は、以下に詳細に説明される電極の他の必要な部分を、直接に、また

50

はなんらかの中間接着改善層によりのいずれかで、支えられ得る任意の材料で構成され得る。従って、基板はセラミック、木材、ガラス、金属、紙または、キャスト、押しまたはモールドされたプラスチックおよび/または高分子材料等のような材料を含むことができる。一つの形態においては、上に電極コンポーネントを載せる基板の組成物は不活性である。従って、それは、例えば上に載る材料の一つとの反応により観測される電位とは、制御できない様式で干渉しない。さらに、基板の組成物は、例えばセンサーを水和および/または較正するために必要な時間の間、センサーが曝される高温に耐える。木材、紙またはセラミックスのような多孔性の材料の場合には、上に電極コンポーネントを載せる前に材料の細孔をシールすることがある。このようなシール加工を施す手段は当該分野では周知である。

10

【0066】

本発明の好ましい一つの形態においては、基板は絶縁性の高分子材料のシートまたはフィルムを含む。例えば、酢酸セルロース、ポリ(テレフタル酸エチレン)、ポリカーボネート、ポリスチレン、ポリ塩化ビニル等のような種々のフィルム形成ポリマー材料がこの目的に良好に適合する。高分子性基板はいかなる適当な厚さでもよく、一般的には約20 - 200ミリである。同様に、上記の他の材料の薄層または表面を用いることができる。このような層の形成法は当該分野では周知である。

【0067】

(電気化学センサーシステムの初期運転)

センサーアセンブリ10をもつカートリッジならびに満たされた内部基準溶液バッグ14、16および17が最初に用いられるとき、バルブ18は内部基準溶液の一つ、例えば内部基準溶液B、をセンサーアセンブリに導くように制御され、それがフローチャンネルを完全に満たす。ポンプは次いで事前に定められる時間(例えば10 - 30分、好ましくは12 - 15分)の間停止され、その間に乾いた化学センサー電極はサーマルサイクリング(例えば37 から60 へそれからまた37 へ)により水和される。

20

【0068】

本発明の一つの形態においては、乾いた化学電極センサーアセンブリ10は電気化学センサーシステム8の中に挿入され、バルブ18はマイクロプロセッサ40により内部基準溶液Bをセンサーアセンブリ10へ導くように制御される。サーマルブロックアセンブリ39はある温度に設定され、それによりサーマルプレート52の温度は、乾いた化学センサーと接触する較正溶液を事前に定められた温度(例えば55 から75 までの範囲の温度、好ましくは60)に事前に定められた時間(例えば10 ~ 30分、好ましくは12分)加熱するために十分になる。特定された時間経過後、マイクロプロセッサ40は、サーマルプレート52を冷却するために熱電気素子を通る電流を反転する。センサーカード50およびサーマルプレート52と接触する内部基準溶液は、冷却温度(例えば37)まで冷却される。マイクロプロセッサ40により制御される温度は、カートリッジ37の寿命の間冷却温度(例えば37)に維持される。

30

【0069】

センサーの水和の後、C内部基準溶液17をセンサーカード50へ送液し、基準電極に対する酵素電極の分極電位が通常の電圧(例えば0.25V)から高められた電圧(例えば0.5V)へ高められる間、事前に定められた浸漬時間(例えば1から6分、好ましくは3分)電極を浸漬することにより、酵素電極のコンディショニングサイクルが開始される。C内部基準溶液17への曝露の間、低酸素レベルが較正される。Cサイクルが完了したら、ペリスタリックポンプ26により、すすぎ溶液をプレパッケージ容器17からフローチャンネル56へ送液することにより、すすぎサイクルが開始する。すすぎサイクルの間、内部基準溶液Cの残留物の除去(内部干渉反発膜から)を加速するために、酵素電極の分極電位は0.5Vから0.4Vへ変更される。すすぎサイクルの完了に続いて、基準電極に対する酵素電極の分極電位は下げられてその正常レベル(例えば約0.25V)に戻る。

40

【0070】

50

センサーは次に内部基準溶液 A 1 4 および B 1 6 に対して較正される。カートリッジ 3 7 は、一般的には電気化学センサーシステム 8 中へカートリッジ 3 7 を挿入してから、3 0 分以内に試料測定の前準備完了になる。

【0071】

(アセンブリの運転)

電気化学センサーシステム 8 の初期運転の後で、センサーシステム 8 が使用準備完了になる前に、センサーの較正が検証される。検証工程はセンサーカートリッジの寿命中に一度行われ、センサーの較正を試験するために外部検証溶液を用いる。検証手順は、既知の濃度の少なくとも一つの分析物を含む外部検証溶液がセンサーチャンネル中に導入され、カートリッジ中のセンサーにより分析されると開始する。各センサーについて二つの異なる分析物濃度点を得るために、異なる濃度の分析物を有する二つの異なる外部検証溶液が分析される。

10

【0072】

図 3 A を参照して、電気化学センサーシステム 8 は、外部検証溶液 (EVS) の濃度のセンサー測定 (ステップ 3 0 0) を開始する。次いで、センサー測定値が外部検証溶液に対して予め設定したエラー限界内にあるか判定 (ステップ 3 0 1) される。外部検証溶液中の分析物の濃度が二つとも事前に定められた分析物の濃度の許容範囲にあれば、センサーは試料測定に対して準備完了である (ステップ 3 0 2)。許容範囲の一例は既知の分析物濃度の 5 % 以内である。センサーが試料測定に対して準備完了であれば (ステップ 3 0 2)、電気化学センサーシステムはセンサーの自動モニタリングおよび較正を開始する (ステップ 3 0 4)。カートリッジ 3 7 の自動モニタリングおよび較正の間、システムは内部基準溶液を用いてカートリッジ 3 7 中のセンサーの較正を自動的にモニタリングし、予め定めた許容濃度範囲から外れる分析物濃度の測定値を示す任意のセンサーの較正を開始する。

20

【0073】

外部検証溶液によるカートリッジ 3 7 較正の初期検証 (ステップ 3 0 1) に続いて、一般的にはカートリッジの有用な寿命の間、再較正が要求されたとしても、カートリッジは、オペレータによって手動でモニタリングされる必要が全くない。しかし、初期検証 (ステップ 3 0 1) の間に、一つ以上のセンサーにより測定される分析物の濃度が、測定される分析物濃度に対して事前に定められた許容範囲の外にあると判定されると、内部基準溶液の一つ以上を用いるカートリッジ 3 7 の較正が自動的に開始される (ステップ 3 0 6)。センサー較正 (ステップ 3 0 6) 後、ステップ 3 0 1 で行われた初期検証手順が繰り返される (ステップ 3 0 8)。全センサーが、分析物の濃度が事前に定められた許容範囲内の値を有するという測定結果を示せば、センサーは試料測定準備完了である (ステップ 3 0 2)。繰り返される初期検証手順 (ステップ 3 0 8) の間に、センサーが適正に較正されていないと判定されれば、カートリッジ 3 7 は取り外され、代りのカートリッジ 3 7 がシステムに導入される (ステップ 3 1 0)。二回繰り返されるものとして説明されているが、センサーが適正に較正されているかの判定は任意の回数行うことがある。

30

【0074】

さらに、電気化学センサーシステム 8 は、較正の読みのような、センサーの一つ以上に関連する任意のまたはすべての情報を、任意の時に記録することができる。特に、電気化学センサーシステム 8 は、この情報を、メモリー (例えばランダムアクセスメモリー) 中、ディスクドライブ、ハードドライブ、またはデータベースのような記憶要素中に記録することができる。さらに、電気化学センサーシステム 8 は、特定の保存情報、例えば、データが許容範囲の外にある場合、のようなフラグ付けをすることができる。このフラグにより、値の許容範囲の外側にある一つ以上の値を示すために、データを "エラー属性" に指定することができる。

40

【0075】

(自動モニタリングおよび較正)

依然として図 3 A を参照して、本発明の電気化学センサーシステム 8 は、システム内の

50

各センサーを連続的かつ自動的にモニタし較正する（ステップ304）自動センサーメンテナンスシステムを含むことができる。各センサーのモニタリングおよび較正（ステップ304）は定期的にスケジュール化された時間間隔で行われ、系内のセンサーの正確な較正を検証するために、内部基準溶液A、B、およびCの少なくとも一つが、センサーにより連続的に分析される。各センサーの連続的なモニタリングは、試料測定の際に、試料がセンサーチャンネル56から内部基準溶液を押し出すため、または洗浄または較正プロトコルの間のみ中断される。各センサーの較正をモニタリングするために内部基準溶液A、B、およびCの少なくとも一つを用いることにより、外部検証溶液を用いる定期的な外部較正モニタリング手順（品質管理）の必要性が排除される。

【0076】

外部モニタリング手順に代えて、センサーの較正をチェックするために内部基準溶液を用いる自動的モニタリング手順を用いることにより、オペレータによる外部検証溶液を用いる、システムの頻繁な手動モニタリングの必要がなくなる。本発明のシステムはまた、モニタリング手順により一つ以上のセンサーが未較正と判定されると、内部基準溶液A、B、およびCを連続的に用いてシステムの各センサーを較正する。センサーの較正は本発明に従って手動によってではなく自動的に行われる。各センサーの較正に続いて、システム8は、各センサーが適正に較正されているか判定するために自動的検証手順を行う。検証手順は内部基準溶液を用いて実施される。

【0077】

図3Aのステップ304の間に、センサーシステム8は一つ以上のセンサーの不良パターンを連続的にモニタする。センサーシステム8は定期的に（例えば4時間ごとに）A較正をチェックする。センサーシステム8がステップ312で内部基準溶液Aに対して不良パターンを検出すると、さらにセンサーは図4Aにより詳しく説明される不良パターン解析および補正動作を行う。センサーシステム8がステップ312で内部基準溶液Aに対して不良パターンを検出しなければ、自動モニタリングおよび較正が継続される。

【0078】

カートリッジ37中のすべてのセンサーは、カートリッジ中の内部基準溶液を参照して連続的にモニタされる（ステップ304）。センサーシステム8は試料を処理する（ステップ313）。システムの連続的分析は、試料を処理した（ステップ314）直後の内部基準溶液中の少なくとも一つの分析物の濃度の第一測定を含む。次いで、センサーにより測定された内部基準溶液中の分析物の濃度が、事前に定められた許容範囲の限界の外側にあるか（すなわち、エラーであるか）判定される（ステップ316）。求めた内部基準溶液の分析物の濃度が事前に定められた範囲の外側になれば、自動モニタリングおよび較正が継続され（ステップ304）、カートリッジは試料に対して準備完了となる。内部基準溶液のモニタリング（ステップ304）の間に、事前に定められた許容範囲の外側にあると判定されるセンサーによる分析物の濃度の測定値（第一測定）が検出される（ステップ316）と、システムは、不良パターンが内部基準溶液Bに対して検出されたか判定する（ステップ317）。不良パターンが検出されれば、システム8は同じ内部基準溶液に対するセンサーの再度の読み（第二測定）を開始する（ステップ318）。不良パターンが検出されなければ、システム8は自動モニタリングおよび較正を継続する（ステップ304）。

【0079】

図3Bも参照して、センサーシステム8は第二測定（ステップ318から）の濃度を、第一測定（ステップ314から）の濃度と比較する（ステップ320）。システム8はこの比較から第一測定のドリフトエラーが第二測定のドリフトエラーと同じ方向に起こっているか（例えば、両方のドリフトエラー値が正であるかまたは両方のドリフトエラー値が負である場合）を判定する（ステップ321）。さらに下記ではステップ320およびステップ321は一緒にブロックXとされる。

【0080】

第一測定と第二測定との間のドリフトエラーがともに同じ方向のエラーでなければ（す

10

20

30

40

50

なわち、一方のドリフトエラーが正であり、他方のドリフトエラーが負である場合）（ステップ321）、センサーシステム8は、ステップ322の第二測定および分析物の原測定に対してブロックXの操作を行う。もし第二測定のドリフトエラーが、問題の原因となった試料に先立つ原測定のドリフトエラーと同じ方向にあれば、システムは試料を分析する準備完了である（ステップ324）。

【0081】

ステップ321で、第二測定のドリフトエラーが第一測定と同じ方向（例えば両方が正または両方が負）にあれば、センサーシステム8は内部基準溶液Aでセンサーを校正する（ステップ326）。システム8は内部基準溶液Aに対してドリフトエラーパターンが検出されたか判定する（ステップ328）。ドリフトエラーパターンが検出されていなかったら、システム8は自動モニタリングおよび校正に復帰する（ステップ304）。

10

【0082】

しかし、システム8が内部基準溶液Aに対してドリフトエラーパターンを検出すれば（ステップ328）、システム8はセンサーの洗浄サイクルを開始する（ステップ330）。センサーの洗浄サイクル（ステップ330）に続いて、センサーシステム8は再び内部基準溶液内の分析物の濃度を分析（第三測定）する（ステップ332）。システム8はそれから第三測定および問題を起した試料に先立つ原測定に対してブロックX中のステップを実行する（ステップ333）。両方のドリフトエラーが同じ方向にあれば、カートリッジ37は試料に対して準備完了である（ステップ324）。しかし、第三測定のドリフトエラーが原測定のドリフトエラーと同じ方向でなければ（ステップ333）、センサーは試料に対して使用できない（ステップ334）。

20

【0083】

続けて図3Bを参照して、第二測定のドリフトエラーが第一測定のドリフトエラーと同じ方向でなく（ステップ321）、かつ第二測定のドリフトエラーが原測定のドリフトエラーと同じ方向であれば（ステップ322）、センサーは試料測定に対して準備完了である（ステップ324）。他方、第二測定のドリフトエラーが原測定のドリフトエラーと同じ方向ではないと判定されれば（ステップ322）、センサーは再び内部基準溶液Aで校正される（ステップ326）。すなわち、一つの形態においては、カートリッジ37が試料に対して使用できないと判定する前に、異なる測定値についてドリフトエラーの方向の比較が三回行われる。一つの形態においては、上記（および下記）で説明する濃度測定値の間の比較は図1に示すコンパレータ47により行われる。

30

【0084】

（センサー不良パターン解析および認識）

本発明は電気化学センサーシステムの不良パターンを判定する方法を含む。本発明に含まれるのは、校正不良になったが検出または補正されていないセンサーを自動モニタリングおよび校正システムにより検出するシステムおよび方法である。このようなセンサーはこれらの校正不良および未検出センサーを同定するために後に用いられ得る不良パターンを示す。

【0085】

不良パターンを判定する方法は、カートリッジ37の特有な不良パターンを同定するために、少なくとも一つの校正不良センサーを含むカートリッジ37の性能を調べるステップを含む。少なくとも一つの校正不良センサーを含む、不良カートリッジは、外部検証溶液でセンサーの校正を試験することにより選抜される。すなわち、選抜されるカートリッジは、上記に説明される内部、自動モニタリングおよび校正方法により、試料測定に対して準備完了と判定される（ステップ324）カートリッジであるが、外部検証手順により判定されるように、これらのカートリッジ中のセンサーは適正に校正されていない。不良カートリッジの原因、不良パターンおよび対応する補正操作を判定することにより、検出されない同じ型の不良を防止するようシステムの自動モニタリングおよび校正方法を改善できる。補正動作は補正動作素子49により実行される。

40

【0086】

50

ヘマトクリット、 pO_2 、 pH 、 pCO_2 、 Na 、 K 、および Ca センサーに対する、ならびに内部基準溶液A、B、およびCに対する不良パターンおよび対応する補正動作をさらに下記に説明する。

【0087】

(ヘマトクリット)

ヘマトクリットセンサに関しては、センサーシステム8は図3Bの経路と類似の経路にしたがう。図3Cも参照して、センサーシステム8はまずステップ350で分析物の第二測定および第一測定の間でブロックXを実行する。二つの測定の二つのドリフトエラーが同じ方向に進んでいれば、システム8は洗浄サイクル(ステップ352)を開始する。システム8は次に測定の第三較正を開始し(ステップ354)、その後、第三測定および原測定に対してブロックX中の操作を実行する(ステップ356)。第三測定と原測定との間のドリフトエラーの差が同じ方向にあれば、センサーシステム8はセンサー較正が外部検証溶液の範囲限界内にあるか判定する(ステップ358)。センサーがEVSの範囲限界内にある(ステップ358)、センサーは試料に対して準備完了である(ステップ360)。しかし、センサーがEVSの許容範囲限界外にある(ステップ358)、センサーは試料に対して使用できない(ステップ362)。

10

【0088】

センサーシステム8が第二測定および第一測定のドリフトエラーは異なる方向にあると判定すると(ステップ350)、センサーシステムは第二測定および原測定に対してブロックX中の操作を実行する(ステップ364)。二つの測定のドリフトエラーが同じ方向にあれば、システム8は較正の第四測定を開始し(ステップ366)、次いで、較正の第四測定と第二測定とに対してブロックXの操作を開始する(ステップ368)。ドリフトエラーが同じ方向にあれば、センサーシステム8は、上に説明するように、洗浄サイクル(ステップ352)を開始することにより補正動作を実行する。ドリフトエラーが同じ方向になければ、システム8は第四測定と原測定とに対してブロックXの操作を行う。ドリフトエラーが同じ方向にあれば、カートリッジは試料に対して準備完了である(ステップ360)。同じ方向になければ、センサーは試料に対して使用できない(ステップ362)。

20

【0089】

(内部基準溶液Bに関連する不良パターンおよび補正動作)

30

内部基準溶液Bに対して、ヘマトクリット、 pO_2 、 pH 、 pCO_2 、 Na 、 K 、および Ca センサーの不良パターンが存在することが見いだされた。この不良パターンは、内部基準溶液Bの濃度に対する濃度のドリフトを含む。ドリフト値は一般的には原測定値を参照して予め設定した限界の外側にある。不良パターンは試料測定後に発生し、一般的には一つ以上のセンサー上での凝血により起る。

【0090】

図4Aを参照して、電気化学センサーシステム8はまず不良パターンが内部基準溶液Bに対して検出されたか判定する(ステップ400)。この不良パターン判定はヘマトクリットセンサ、 pO_2 センサーの一つ以上、ならびに/または pH 、 pCO_2 、 Na 、 K 、および Ca センサー中の一つ以上の不良パターンの判定を含むことができる。

40

【0091】

pO_2 センサーの内部基準溶液Bに対する不良パターンの決定(ステップ400)は、好ましくは原測定値を参照して予め設定した下限より少ないドリフト値を決定することを含む。 pO_2 センサーの下限は pO_2 センサーの原測定値より12mmHg少なくあり得る。ステップ400で内部基準溶液Bに対して不良パターンが検出されなければ、自動モニタリングおよび較正が続行され(ステップ304)、センサーは試料測定に対して準備完了である。

【0092】

pH 、 pCO_2 、 Na 、 K 、および/または Ca センサーの不良パターンの検出(ステップ400)は、好ましくは原測定値を参照して予め設定した上限より大きいか、または

50

予め設定した下限より小さい内部基準溶液 B に対するドリフト値を検出することを含む。一つの形態においては、pH センサーの限界は ± 0.02 である。pCO₂ センサーの限界は原測定値から ± 3 mmHg であり得る。同様に、Na センサーの限界は 5 時間より長いカートリッジ寿命の間は原測定値から ± 3 mM であり得、5 時間より短いカートリッジ寿命の間は -2 mM から $+8$ mM であり得る。K センサーの限界は原測定値から ± 0.3 mM であり得る。Ca センサーの限界は原測定値から ± 0.06 mM であり得る。

【0093】

一つの形態においては、pH、pCO₂、Na、K、および Ca センサーの不良パターンの検出（ステップ 400）は、内部基準溶液 B の基準シフトが起きたか否かを決定することにより確認される。一つの形態においては、基準シフトは内部基準溶液（例えば内部基準溶液 B）の濃度のシフトである。

10

【0094】

内部基準溶液 B の基準シフトが確認されれば、pH、pCO₂、Na、K、および Ca センサーの不良パターンは正しくなく、センサーは自動モニタリングおよび較正（ステップ 304）に戻る。内部基準溶液 B の基準シフトが確認されなければ、pH、pCO₂、Na、K、および Ca センサーの不良パターンは正しい。

【0095】

内部基準溶液 B に対する基準電極の基準シフトが起きたことは、多数の方法により決定される。本発明による一つの形態においては、電気化学センサーシステム 8 は、pH、Na、K、および Ca センサーによる内部基準溶液 B の少なくとも二回の連続した測定の間の電位差（例えばミリボルトで測定される）の差を計算することにより基準シフトを決定する。いくつかの形態においては、上記 4 つのセンサーによる測定の最高値から、上記 4 つのセンサーによる測定の最低値が減算される。得られる値が事前に定められた基準値、好ましくは 0.6 ミリボルトより小さければ、基準値はシフトされる。

20

【0096】

ヘマトクリットセンサーの不良パターンの決定（ステップ 400）は、好ましくは、例えば、原測定値を参照して予め設定された上限より大きい、内部基準溶液 B に対するドリフト値を決定することを含む。すべての場合において、原測定値とはドリフトエラーを示す較正測定の直前の較正測定のことである。ヘマトクリットセンサーの使用に対して許容し得るドリフト値の上限は、ヘマトクリットセンサーの原測定値より例えば、 $1\% - 10\%$ から、好ましくは 2% 大きい。

30

【0097】

内部基準溶液 B に対するヘマトクリット、pO₂、pH、pCO₂、Na、K、および Ca センサーの不良パターンが検出されると（ステップ 400）、補正動作のプロトコルが自動的に開始される（ステップ 402 - ステップ 430）。補正動作のプロトコルには、例えば素子上の警告灯が赤く変色し、および / またはエラーメッセージが制御画面に表示されるといった警報によりユーザーにセンサーエラーを知らせることを伴ってもよい。

【0098】

図 4 A を参照して、例えば、ヘマトクリットセンサーの不良パターンが検出された場合、電気化学センサーシステム 8 は不良パターンがヘマトクリットセンサーでのみ検出されたが決定する（ステップ 402）。図 4 B も参照して、不良パターンがヘマトクリットセンサーでのみ検出された場合、電気化学センサーシステム 8 はセンサーのすすぎプロトコルを開始する（ステップ 406）。すすぎプロトコル（ステップ 406）は、例えば、グルコースおよびラクトースセンサーの分極電位を -0.26 V から -0.46 V へ変え、続いて内部基準溶液 C を用いる一連のセンサーのすすぎを含む。すすぎプロトコル（ステップ 406）は事前に定められた回数（例えば 10）のパブルフラッシュルーブ（例えば 10）を行うことにより続行される。パブルフラッシュルーブはすすぎ溶液がセンサー上を通るときに気泡をすすぎ溶液の流れの中に注入することを含む。すすぎ中の気泡はセンサー上のすすぎ溶液の流れでは提供されない一種の機械的なこすり効果をセンサーに提供する。事前に定められた数のパブルフラッシュルーブ（例えば 10）に続いて、内部基準溶液 B を用いて

40

50

事前に定められた回数のすすぎ（例えば3）を行う。すすぎプロトコル（ステップ406）は内部基準溶液Bに対するセンサーの再較正、およびグルコースおよびラクテートセンサーの分極電位を -0.46 V から -0.26 V へもどすことにより完了する。

【0099】

一つの形態においては、すすぎプロトコルはすすぎ器により実行される。すすぎ器は補正動作素子の部分、マイクロプロセッサ、電気化学センサーシステムの独立したコンポーネントまたは他のコンポーネントの部分である。すすぎ器は、例えば、ソフトウェアプログラム、水圧システム、空気圧システム等により制御され得る機械的すすぎ機構を含み得る。一つの形態においては、すすぎ器は図1に示されるペリスタルチックポンプ26を含む。

10

【0100】

すすぎプロトコル（ステップ406）に続いて、不良パターンの検出直前のヘマトクリット測定からすすぎの後の測定まで、内部基準溶液Bに対するヘマトクリットセンサーのドリフトが計算される（ステップ408）。もしヘマトクリットセンサーのドリフトがあらかじめ定められた閾値（例えば $\pm 2\%$ ）より大きいエラーであれば（ステップ410）、ヘマトクリットセンサーは不良で、恒久的に使用不能である（ステップ412）。ヘマトクリットドリフトエラーが $\pm 2\%$ より少なければ、不良パターンは検出されず、ヘマトクリットセンサーは使用に対して準備完了である（ステップ414）。ヘマトクリットセンサーが恒久的に使用不能（ステップ412）または使用準備完了（ステップ414）という決定に続いて、補正動作プロトコルは終了し、ヘマトクリットセンサー以外のすべてのセンサーは使用準備完了となる（ステップ416）。

20

【0101】

再び図4Aを参照して、 pO_2 、 pH 、 pCO_2 、 Na 、 K 、または Ca センサーの不良パターンが検出される場合に、補正動作プロトコルは内部基準溶液Bに対して不良パターンを示したセンサーだけの較正を開始する（ステップ418）。内部基準溶液Bに対する較正に続いて不良パターンがもはや検出されなければ、内部基準溶液Aに対する較正が開始される（ステップ420）。

【0102】

一つの形態においては、内部基準溶液Bに対する較正（ステップ418）の後、任意のセンサーで不良パターンが依然として検出され、以前の不良パターンを示すなら、不良パターンを示したセンサにだけ内部基準溶液Bに対する二回目の較正が繰り返され、もし必要なら、二回目に続いて事前に定められた回数、例えばもう一回（全部で三回）繰り返される。

30

【0103】

内部基準溶液Bに対する第三較正（または事前に定められた任意回数の較正）（ステップ418）の後で、不良パターンがなお任意のセンサーで検出され、不良パターンを示す場合、内部基準溶液Aに対する較正が開始される（ステップ420）。

【0104】

pO_2 、 pH 、 pCO_2 、 Na 、 K 、および Ca センサーの内部基準溶液Aに対するドリフトを、各センサーについて、不良パターン検出直前の測定値および内部基準溶液Aに対するセンサー較正直後の測定値から決定する。内部基準溶液Aに対する pO_2 センサーのドリフトが、予め設定した上限より大きいか、または原測定値に照らして記憶要素に記録できないほど大きなエラーであると決定されるなら（ステップ422）、補正動作が実行され、図4Cに説明されるように、センサーの洗浄を開始する（ステップ424）。同様に、一つの形態においては、内部基準溶液Aに対する pH 、 pO_2 、 Na 、 K 、または Ca センサーのドリフトが、原測定値に照らして、予め設定した下限より少ないと決定されると（ステップ422）、補正動作が図4Cのステップ424を続行する。ステップ518-522は、上記のように、“内部基準溶液Bセクションに対する不良パターン”として下記に参照される。

40

【0105】

50

内部基準溶液 A に対する pH、 pCO_2 、Na、K、または Ca センサーのドリフトが、原測定値に照らして予め設定した限界内にあると決定されれば (ステップ 422)、内部基準溶液 B に対する Na または Ca センサーのドリフトエラーが考慮され (ステップ 426)、ヘマトクリット不良パターンの存在が考慮される (ステップ 428)。内部基準溶液 B に対する Na または Ca センサーのドリフトエラーが、センサーの原測定値に照らして予め設定した限界の外にあると決定されれば (ステップ 426)、ユーザーにはセンサーの阻害が知らされる (ステップ 430)。チオペンタールおよびベンザルコニウムは、試料中に存在する場合、阻害の原因となる二つの化合物である。電気化学センサーシステムは、センサーが使用準備完了となるか、および / またはセンサーの自動モニタリングおよび較正が開始される (ステップ 304) ために、Na または Ca センサーのドリフトエラーについてユーザー承認を受ける (ステップ 424)。ヘマトクリット不良パターンが検出されれば (ステップ 428)、補正動作がセンサーの洗浄により続行される (ステップ 430) (図 4C)。ヘマトクリット不良パターンが検出されなければ (ステップ 428) センサーは使用準備完了であり、センサーの自動モニタリングおよび較正が開始される (ステップ 304)。さらに、ステップ 526 - 530 およびこれらのステップに関連する前記の説明を下記で “ドリフトエラー検出セクション” として参照する。

10

20

30

40

50

【0106】

図 4C を参照して、ドリフトエラーを示すセンサーに対して、またはヘマトクリット不良パターンが検出されるための補正動作が、ステップ 406 に対して前に説明したように、すすぎプロトコル (ステップ 424) を行うことにより、続行される。センサーシステム 8 は図 4A に説明されるように “内部基準溶液 B に対する不良パターンセクション” を実行する (ステップ 432)。“内部基準溶液 B に対する不良パターンセクション” 実行後、各センサーについて内部基準溶液 A に対する pO_2 、pH、 pCO_2 、Na、K、および Ca センサーのドリフトが定められる。これは上に例えばステップ 422 について説明された。ドリフトエラーが検出されなければ、補正動作は終了しセンサーは使用準備完了となる (ステップ 434)。ドリフトエラーが検出されれば、センサーはカートリッジの寿命の間恒久的に使用不能である (ステップ 436)。さらに、補正動作プロトコルは終了し、使用不能となっていないセンサーはすべて使用準備完了となる (ステップ 438)。

【0107】

(内部基準溶液 A に関連する不良パターンおよび補正動作)

内部基準溶液 B に対する不良パターンに加えて、 pO_2 、pH、 pCO_2 、Na、K、および Ca センサーの内部基準溶液 A に対する不良パターンが存在することが見いだされた。すなわち、不良パターンは内部基準溶液 A に対するドリフトエラーを含む。不良パターンは代表的には血液凝固が原因となりドリフトエラーが起る試料測定の後で発生し、内部基準溶液 A に対する較正の後で起こる。

【0108】

再び図 4A を参照して、ステップ中での内部基準溶液 B への参照および図 4A に対する上記説明は、内部基準溶液 A に関連する不良パターンおよび補正動作を決定するときには、内部基準溶液 A に対する参照と取り替えられる。

【0109】

例えば、 pO_2 センサーの不良パターンの決定 (ステップ 400) は、好ましくは原測定値に照らして予め設定した上限より大きい内部基準溶液 A に対するドリフト値の決定を含む。 pO_2 センサーの上限は、例えば、原測定値より 6 mmHg 大きくあり得る。一つの形態においては、 pO_2 センサーの上限は 4 - 10 mmHg の間である。pH、 pCO_2 、Na、K、および Ca センサーの不良パターンは、原測定値に照らして予め設定した下限より小さい、内部基準溶液 A に対するドリフト値を含む。pH センサーの下限は原測定値から - 0.03 であり得る。 pCO_2 センサーの下限は原測定値から - 4 mmHg であり得る。Na センサーの下限は原測定値から - 3 mM であり得る。K センサーの下限は原測定値から - 0.2 mM であり得る。Ca センサーの下限は原測定値から - 0.12 m

Mであり得る。あるいは、各センサーの限界は内部基準溶液 A または内部基準溶液 B に対して変り得る。

【 0 1 1 0 】

(p O ₂ センサーに関連する不良パターンおよび補正動作)

p O ₂ センサーに特有の不良パターンの存在が見いだされた。この不良パターンが発生することはまれであり、試料によるセンサーのファウリングが原因ではない。p O ₂ センサーの不良パターンは、原測定値に照らして予め設定した上限よりも所定の数 (例えば 1.5) 倍大きい、内部基準溶液 B のドリフト値を含む。この不良パターンはまた、ドリフトエラーが異なる型の不良パターンの検出中、または異なる型の不良パターンにより開始された補正動作中には発生しないことを必要とする。

10

【 0 1 1 1 】

この不良パターンの補正動作は、内部基準溶液 A に対する較正を開始する。較正に続いて、p O ₂ センサーのドリフトが原測定値に照らして予め設定した上限の内側にあると決定されれば、補正動作は終了され、センサーは使用準備完了である。p O ₂ センサーのドリフトが予め設定した上限より大きいか、または記録できないほど大きなエラーであれば、内部基準溶液 A に対する第二較正が行われる。第二較正後の p O ₂ センサーのドリフトが原測定値に照らして予め設定した限界の内側であれば、p O ₂ センサーは恒久的に使用不能である。しかし、第二較正後の p O ₂ センサーのドリフトが原測定値に照らして予め設定した限界の外にあれば、補正動作は終了され、p O ₂ センサーは使用準備完了である。

20

【 0 1 1 2 】

(センサー内の空気の検出に関連する不良パターンおよび補正動作)

センサーチャンネル中の空気の検出に関連する不良パターンが存在することが見出されている。この不良パターンの原因は試料によるセンサーのファウリングである。ファウリングはヘマトクリットセンサー内の流路短絡の原因となり、そのため液体または空気がセンサーに接触しているか否かを検出するセンサー能力の無力化の原因となる。この不良パターンはセンサーチャンネル内の空気の検出に二回続けて失敗することを含む。この不良パターンはまたセンサーが空気を検出できず最初にエラーとなる 2 時間以内に少なくとも一つの試料が処理されていることを要求する。

30

【 0 1 1 3 】

補正動作プロトコルはセンサーのすすぎを開始する。すすぎに続いて、空気を検出できないセンサーエラーがなくなれば、補正動作は終了し、センサーは使用準備完了である。すすぎに続いて、空気を検出できないセンサーエラーがなくならなければ、ユーザーはセンサー機能が回復できなかったこと、およびカートリッジを交換する必要があることを通知される。

【 0 1 1 4 】

(内部基準溶液 C に対する p C O ₂ および p H 較正確認)

カートリッジ 37 内の p C O ₂ に対して以下の三つのチェックを行わなければならない。この三つのチェックのどの一つが不良になっても、p C O ₂ 不良が成立し、p C O ₂ フラグが立てられる。

40

1) 勾配チェック :

$$p C O_2 S = (X C O_2 M V + X P H M V) - (C C O_2 + C p H M V) / (p H M C - p H B) m V / 10$$

$$p H S = (X p H M V - C p H M V) / (p H M C I - p H B) m V / 10$$

p C O ₂ S は p C O ₂ 外膜の p H 勾配である。p H S は p H 外膜の勾配である。X C O ₂ M V および X p H M V は、C の前の p C O ₂ および p H センサーの最後の “ X ” の読みからの m V 値である。C C O ₂ M V および C p H M V は、下により詳しく説明するように、C 溶液からの p C O ₂ および p H センサーからの m V 値であり、p H M C I は C 溶液の初期 p H 測定値である。p H B はカートリッジバーコードから得られる B 溶液の p H 値である。もし「 X 」値がなければ、上の式中で「 B 」値が使われる。

50

【0115】

$pHS - pCO_2S$ $pHSI - pCO_2SI + 5$ なら、チェックは不良で、 pCO_2 センサーの内部フラグが立てられる。上記式中、「 $pHSI$ 」および「 pCO_2SI 」は、下記にさらに詳細に説明されるように、ウォームアップ後の第一較正Cから得られた pH および pCO_2 外膜の初期 pH 勾配である。

2) しきい値チェック

$$PCO_2MC = PCO_2B * 10^{((BPCO_2MV - CPCO_2MV) / S)}$$

mmHg

ここで PCO_2MC は C 溶液の PCO_2 測定値であり、 $BPCO_2MV$ および $CPCO_2MV$ はそれぞれ C の前の最後の BmV の読みおよび CmV の読みであり、 S は最後の 2 点較正からの PCO_2 勾配であり、 PCO_2B はカートリッジバーコードから得られる B 溶液の PCO_2 値である。

10

【0116】

$PCO_2MC - PCO_2MCI$ がセクション 11 で特定される許容しきい値範囲の外にあれば、 PCO_2 チェックは不良である。上記式中で PCO_2MCI はウォームアップ後の第一C較正から得られる C 溶液中の初回測定 PCO_2 である。

【0117】

(3 - ドリフトチェック)

もし $PCO_2MC - PCO_2MC'$ (PCO_2MC は上の「しきい値チェック」から得られ、 PCO_2MC' は前回の PCO_2MC である) がセクション 11 で指定される許容ドリフト範囲の外にあれば、ドリフト不良をリポートする前に、もう一度ドリフトチェックが行なわれる。この交替ドリフトチェックで PCO_2MC' は PCO_2MC'' (PCO_2MC'' は PCO_2MC' の前に C 溶液中で測定された PCO_2 である) で置き換えられる。この代替ドリフトチェックが合格なら、チェックは合格であり、交替チェック結果がリポートされる。この交替ドリフトチェックが不良であれば、初期チェック (PCO_2MC を用いて) がリポートされる。交替チェックはしきい値チェックが合格したときだけ用いられる。

20

【0118】

(較正Cの間の pH 緩衝能力チェック)

iQM カートリッジ中の pH についてだけ以下の二つのチェックを行わなければならない。この二つのチェックのどちらかでも不合格なら、 pH 不合格となり、 pH フラグが立てられる：

30

(1 - しきい値チェック)

$$pHMC = (BPHMV - CPHMV) / S + pHB \quad \text{mmol/L}$$

$pHMC$ は C 溶液の測定 pH 値であり、 $BPHMV$ は pH について C の前の最後の BmV 読みであり、 $CPHMV$ は pH チャンネルからの CmV 値であり、 S は最後の二点較正からの pH 勾配であり、 pHB はカートリッジバーコードから得られた B 溶液の pH 値である。

【0119】

$PHMC - PHMCI$ がセクション 11 で特定される許容しきい値範囲の外側にあれば、チェックは不良であり、 pH センサーの内部フラグを立てなければならない。上の式で $PHMCI$ はウォームアップ後の第一較正Cから得た C 溶液の初期測定 pH である。

40

【0120】

(2 - ドリフトチェック)

$PHMC - PHMC'$ ($PHMC$ は上記「しきい値チェック」から得られ、 $PHMC'$ は C 溶液中の前回の測定 pH である) がセクション 11 で特定される許容ドリフト範囲の外にあれば、ドリフト不合格をリポートする前にもう一度ドリフトチェックが行なわれる。この交替ドリフトチェックで、 $PHMC'$ は $PHMC''$ ($PHMC''$ は $PHMC'$ の前に C 溶液中で測定された pH である) により置き換えられる。もしこの交替ドリフトチェックが合格なら、チェックは合格であり、交替チェック結果はリポートされる。もし

50

この交替ドリフトチェックが不良なら、初期チェック（PHMC'を用いて）がリポートされる。交替チェックはしきい値チェックが合格のときだけ用いられる。

【0121】

C溶液のpHおよびPCO₂値はウォームアップ後の第一較正Cの間に決定される。それゆえ、pH/PCO₂チェックは実際にはカートリッジウォームアップ後の第二較正Cで開始される。しかし、ウォームアップ後の第一較正Cの直前のpHまたはPCO₂勾配が計算できなければ、pH/PCO₂チェックは次の較正Cまでスタートしない。このロジックはpHおよびPCO₂外膜の初期測定値が決定されるまで後に続く較正C'に適用される。

C溶液のpHおよびPCO₂値は以下の式から決定される：

$$\begin{aligned} \text{PHMCI} &= (\text{BPHIMV} - \text{CPHIMV}) / \text{pH勾配} + \text{pHB} && \text{pH単位} \\ \text{PCO}_2\text{MCI} &= \text{PCO}_2\text{B} * 10^{((\text{BPCO}_2\text{IMV} - \text{CPCO}_2\text{IMV}) / \text{PCO}_2\text{勾配})} && \text{mmHg} \end{aligned}$$

ここでBPHIMVおよびCPHIMVはCの前のBおよびウォームアップ後の第一CからのpHmV出力であり、BPCO₂IMVおよびCPCO₂IMVはCの前のBおよびウォームアップ後の第一CからのPCO₂mV出力であり、pH勾配およびPCO₂勾配は第一Cに先立つ現在のpHおよびPCO₂勾配値であり、そしてpHBおよびPCO₂Bはカートリッジバーコードから得られるBのpHおよびPCO₂値である。

【0122】

初期pHおよびPCO₂外膜勾配はカートリッジウォームアップ後の最初の較正Cから得られる。これらの値は以下の式から計算される：

$$\begin{aligned} \text{PHSI} &= (\text{XPHIMV} - \text{CPHIMV}) / (\text{PHMCI} - \text{pHB}) && \text{mV} / 10 \\ \text{PCO}_2\text{SI} &= ((\text{XPCO}_2\text{IMV} + \text{XPHIMV}) - (\text{CPCO}_2\text{IMV} + \text{CPHIMV})) / (\text{PHMCI} - \text{pHB}) && \text{mV} / 10 \end{aligned}$$

PHSIおよびPCO₂SIはpHおよびPCO₂外膜の初期pH勾配であり、XPHIMVおよびXPCO₂IMVは第一Cの前のpHおよびPCO₂センサーの最後の“X”読みからのmV値であり、そしてCPHIMVおよびCPCO₂IMVはウォームアップ後の最初のCからのpHおよびPCO₂センサーからのmV値である。上式において“X”値が入手可能でなければ“B”値が用いられる。

【0123】

一つの形態においては、センサーシステム8は補正動作ログを維持し表示し得る。図5を参照し、一つの形態においては、センサーシステム8は性能およびとられた補正動作に関する補正動作レポート500を提供する。補正動作レポート500は、センサー出力が調整されたら、フルディスクがチェックされたら、および/または試験を繰り返す必要があったらなど、とられた補正動作のリストを提供する。

【0124】

特定の形態においてかつ図6を参照して、センサーシステム8はデルタチャートを維持し表示し得る。これらはセンサーおよびまたは内部基準溶液の正確さを判定する助けとなり得る。センサーシステム8はまた、たとえば、一つ以上の試験により、マイクロプロセッサ40の操作を検証するような、システム8内のエレクトロニック部品の検証およびチェック可能にする。このように、センサーシステム8は、たとえば、ドリフトエラーを示すエラーログおよびデルタチャートを表示することができる。さらに、もしセンサーシステム8がエラーに遭遇すると、センサーシステム8はエラーメッセージを表示する。いくつかの実施形態においては、エラーメッセージはユーザーがそのメッセージを消すまで表示されたままになる。さらに他の形態においては、センサーシステム8はエラーが起きるとアラームを鳴らす。

【0125】

他の実施形態においては、センサーシステム8は血糖モニタリング素子である。血糖素子はユーザーの血糖レベルを従来の血液試験片に塗布された血液試料から測定する。典型的な血糖モニタリング装置のユーザーは外部制御溶液を血液試験片に塗布することにより

10

20

30

40

50

【図 3 A】

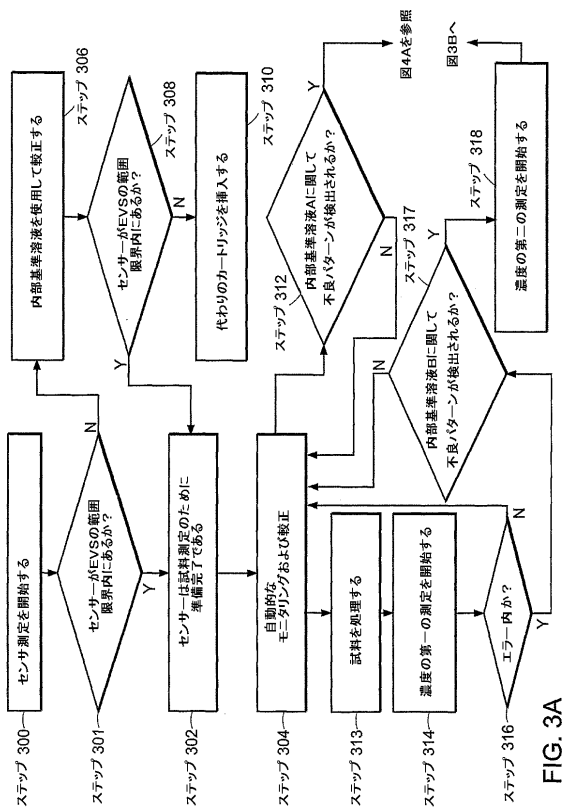


FIG. 3A

【図 3 B】

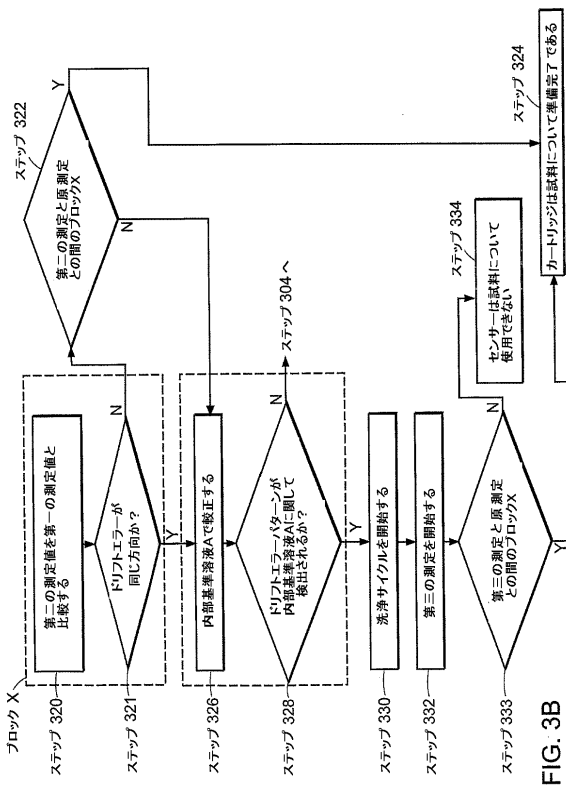


FIG. 3B

【図 3 C】

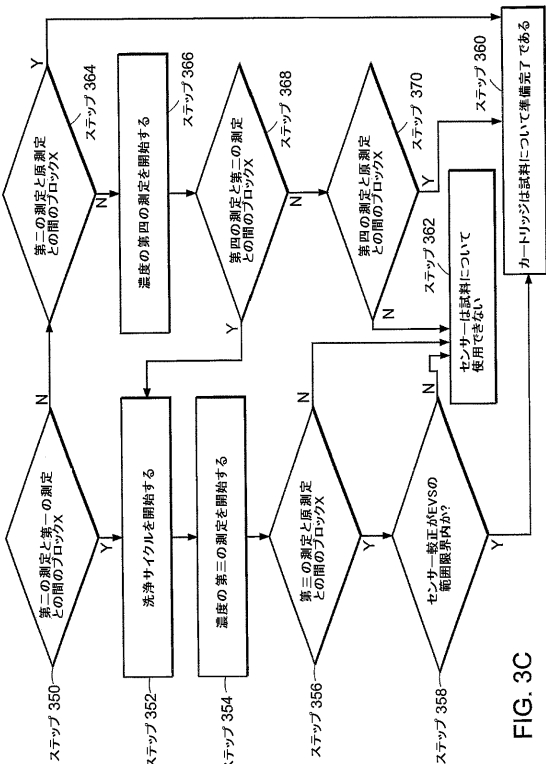


FIG. 3C

【図 4 A】

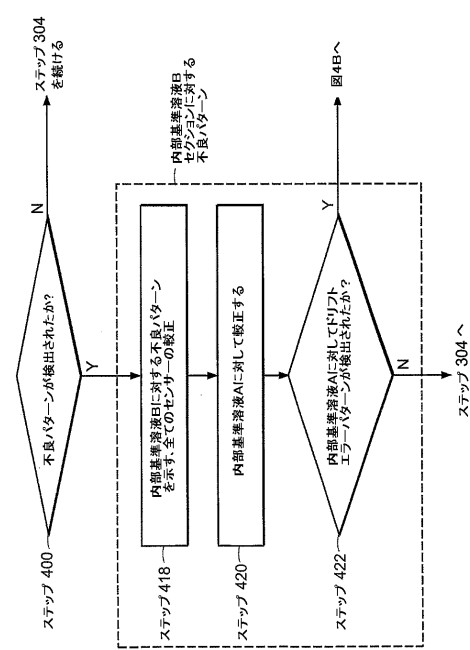


FIG. 4A

【 図 4 B 】

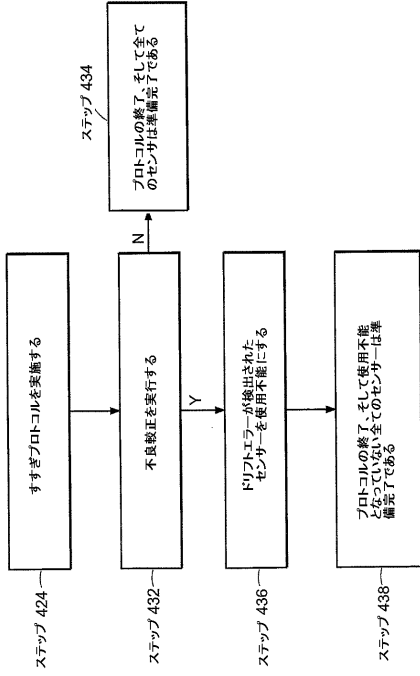


FIG. 4B

【 図 5 】

Analyzer: S/N: Name: Month:

07/21/2002 23:30:03 Cartridge Lot No.: 1
Cartridge Removed.
Samples Remaining = 412
No. of Solution B Adjustments = 6

07/20/2002 07:00:39 Cartridge Lot No.: 2
Interference Detected After Sample#
Operator:
Operator Notified. Sensor Output Adjusted.
Cleared

07/20/2002 06:44:05 Cartridge Lot No.: 3
CVP Error for Hct. Operator:
Repeated CVP
Corrected

07/17/2002 23:17:41 Cartridge Lot No.: 4
Micro Clot Caused Solution Detect Error After Sample #
Operator:
Operator Notified.
Fluidics Checked.
Corrected

Other Months: Month:

Print Exit

FIG. 5

500

【 図 6 】

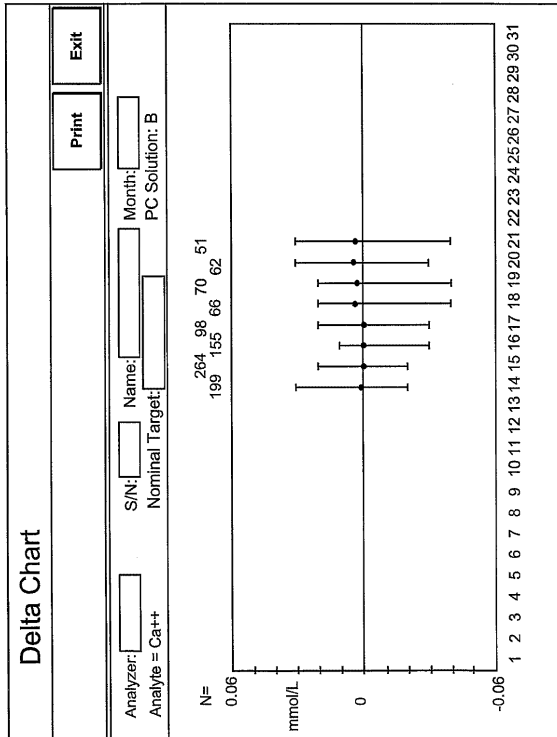


FIG. 6

フロントページの続き

- (72)発明者 ソーラブ マンスーリ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01776, サドバリー, アンセルム ウェイ 34
- (72)発明者 ケビン ディー. ファロン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02536, イースト フォルムス, ダーフィー ドライブ 24
- (72)発明者 パティール イームズ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01450, グロートン, ハイ オークス パース 5