



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101371133 B

(45) 授权公告日 2012. 07. 04

(21) 申请号 200780002953. X

(22) 申请日 2007. 01. 13

(30) 优先权数据

06001499. 0 2006. 01. 25 EP

(85) PCT申请进入国家阶段日

2008. 07. 23

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2007/000277 2007. 01. 13

(87) PCT申请的公布数据

W02007/085353 DE 2007. 08. 02

(73) 专利权人 霍夫曼 - 拉罗奇有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 M·马匡特 U·扎普夫

G·拜因齐克 V·昂克里格

M·-O·伦古 H·科特詹

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 朱海煜 刘春元

(51) Int. Cl.

G01N 27/30(2006. 01)

G01N 33/487(2006. 01)

G01N 27/04(2006. 01)

G12Q 1/00(2006. 01)

(56) 对比文件

US 2004256248 A1, 2004. 12. 23,

WO 8502257 A1, 1985. 05. 23,

WO 2004113915 A1, 2004. 12. 29,

US 5395504 A, 1995. 03. 07,

EP 1311702 A2, 2003. 05. 21,

EP 1211321 A1, 2002. 06. 05,

US 2001045355 A1, 2001. 11. 29,

EP 1582864 A1, 2005. 10. 05,

US 2005023154 A1, 2005. 02. 03,

CN 1420354 A, 2003. 05. 28,

审查员 李明瑞

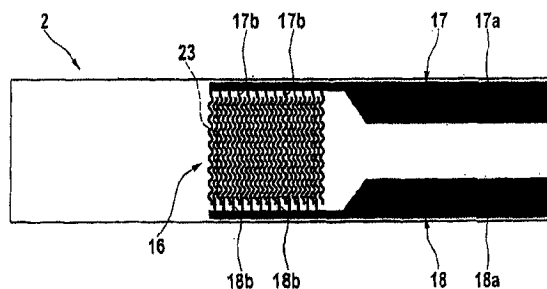
权利要求书 3 页 说明书 10 页 附图 7 页

(54) 发明名称

电化学生物传感器分析系统

(57) 摘要

电化学生物传感器分析系统,用于分析样本液,尤其是体液。它包括用于一次性使用设置的生物传感器(2),具有由至少两个电极(17,18)构成的电极结构(16)、覆盖电极结构(16)且适于吸收样本液的检验区和其上限定的样本施加面,评估装置具有用于确定期望的分析数据的评估单元。电极结构在由样本液可润湿的有效电极结构表面(23)上相应于具有限定的电导率和层厚度的液体层的电阻测量而均匀分布。检验区的构成能够使样本液滴至少通过样本施加面的部分面积扩散并润湿有效电极结构表面(23)的相应部分面积。评估装置具有交流电阻测量仪,借助表面补偿测量来测量电极结构(16)的两个电极(17,18)之间的交流电阻测量值,测量的交流电阻测量值在确定分析数据时用作由样本液润湿的有效电极结构表面(23)的部分面积的度量。



1. 一种用于分析样本液的电化学生物传感器分析系统 (1), 包括
 - a) 用于一次性使用而设置的生物传感器 (2), 所述生物传感器 (2) 具有载体层 (15),
在所述载体层 (15) 上设置且具有至少两个电极 (17, 18) 的电极结构 (16),
在所述载体层 (15) 上设置且覆盖所述电极结构 (16) 的检验区 (20), 所述检验区 (20) 由适于吸收所述样本液且包含反应物体系的一层或多层检验区材料组成, 所述反应物体系与所述样本液的反应导致了电气的表征期望分析结果的被测量的变化, 所述被测量能够借助分析测量利用所述电极结构的电极来测量, 及
样本施加面 (11), 在背向所述载体层 (15) 的所述检验区 (20) 的上表面上; 及
 - b) 评估装置 (3), 具有
分析测量仪, 用于测量在各定位于测量位置且与测量单元电气连接的生物传感器 (2) 上的被测量, 及
评估单元 (34), 用于由所述被测量的测量值来确定期望分析数据,
其特征在于,
由导电条构成的所述电极结构在可由所述样本液润湿的有效电极结构表面 (23) 上相应于具有限定的电导率和层厚度的液体层上的交流电阻测量而均匀分布,
所述检验区的形成使施加到所述样本施加面 (11) 的样本液滴至少通过所述样本施加面 (11) 的部分面积而扩散, 且所述有效电极结构表面 (23) 的相应部分面积被润湿, 及
所述评估装置具有交流电阻测量仪 (48), 从而对所述电极结构 (16) 的两个电极 (17, 18) 之间的交流电阻测量值作为表面补偿测量来测量, 其中所述测量的交流电阻测量值在确定所述分析数据时用作由所述样本液润湿的所述有效电极结构表面 (23) 的部分面积的度量。
2. 根据权利要求 1 所述的分析系统, 其特征在于, 所述样本液是体液。
3. 根据权利要求 1 所述的分析系统, 其特征在于, 所述评估装置 (3) 具有加热设备 (14), 用于加热定位在所述测量位置的生物传感器 (2) 的所述检验区 (20)。
4. 根据权利要求 1 到 3 中的任一项所述的分析系统, 其特征在于, 所述分析系统具有温度测量仪 (31, 32), 所述温度测量仪用于测量定位在所述测量位置的生物传感器 (2) 的所述检验区 (20) 的温度。
5. 根据权利要求 3 所述的分析系统, 其特征在于,
所述分析系统具有温度测量仪 (31, 32), 所述温度测量仪用于测量定位在所述测量位置的生物传感器 (2) 的所述检验区 (20) 的温度,
并且
所述评估装置 (3) 具有恒温控制电子仪器, 从而借助所述温度测量仪 (31, 32) 和所述加热设备 (12) 将所述检验区 (11) 恒温控制至所期望的额定温度。
6. 根据权利要求 1 到 3 中的任一项所述的分析系统, 其特征在于, 所述评估装置 (3) 利用交流电阻测量值来消除测量误差, 所述测量误差是由在不同测量间所述样本液中微粒组成部分的变化浓度和 / 或由所述检验区 (20) 的温度改变导致的。
7. 根据权利要求 6 所述的分析系统, 其特征在于, 在测量所述交流电阻测量值时将多个不同频率的交流电压施加到所述电极。

8. 根据权利要求1到3的任一项所述的分析系统,其特征在于,所述生物传感器(2)形成为细长的检验条,具有为了插入到所述评估装置(3)的固定器(4)而设置的插入端(13)和与所述插入端(13)相对的操作端(14),其中所述插入端(13)与所述操作端(14)之间存在所述检验区(11)。

9. 根据权利要求1到3中的任一项所述的分析系统,其特征在于,定位在所述评估装置(3)的固定器(4)中的生物传感器(2)由相对于所述评估装置(3)的相邻组成部分而突出的生物传感器支座(10)来支撑。

10. 根据权利要求1到3中的任一项所述的分析系统,其特征在于,所述生物传感器是由多个相互连接的生物传感器组成的生物传感器带(62)的组成部分。

11. 针对根据权利要求1到10中的任一项所述的分析系统的生物传感器,具有载体层(15),在所述载体层(15)上设置且具有至少两个电极(17,18)的电极结构(16),在所述载体层(15)上设置、覆盖所述电极结构(16)并适于吸收样本液的检验区(20),所述检验区包含反应物体系,所述反应物体系与所述样本液的反应导致了期望分析结果的电气特征的被测量的变化,所述被测量能够借助分析测量利用所述电极结构的电极来测量,还具有样本施加面(11),位于背向所述载体层(15)的所述检验区(20)的上表面上,其特征在于,所述电极结构(16)的两个电极(17,18)各形成为具有初级导体(17a,18a)和由初级导体(17a,18a)分支出来的横向于所述初级导体(17a,18a)方向伸展的次级导体(17b、18b)的梳状,且所述次级导体(17b、18b)交替交插。

12. 根据权利要求11所述的生物传感器,其特征在于,所述次级导体(17b、18b)延伸的方向在所述次级导体(17b、18b)的长度上多次改变。

13. 根据权利要求11所述的生物传感器,其特征在于,所述样本施加面(12)由掩蔽层(22)来限定。

14. 根据权利要求11到13中的任一项所述的生物传感器,其特征在于,所述检验区(20)的材料是可膨胀的,从而使所述检验区(20)的体积在吸收所述样本液时增大。

15. 根据权利要求11到13中的任一项所述的生物传感器,其特征在于,所述检验区包含用于从所述样本液分离微粒组成部分的分离件,其这样来形成,从而使基本上只有血浆到达所述电极结构(10)并润湿所述电极结构(10)。

16. 根据权利要求11到13中的任一项所述的生物传感器,其特征在于,所述生物传感器具有与所述样本施加面(11)相邻的毛细管腔(25,26),以吸收所述样本液的过量体积。

17. 一种用于借助生物传感器分析系统来分析样本液的方法,该生物传感器分析系统包括

a) 用于一次性使用而设置的生物传感器(2),具有载体层(15),

在所述载体层(15)上设置且具有至少两个电极(17,18)的电极结构(16),

在所述载体层(15)上设置、覆盖所述电极结构(16)且适于吸收所述样本液的检验区(20),所述检验区(20)包含反应物体系,所述反应物体系与所述样本液的反应导致了电气的表征期望分析结果的被测量的变化,所述被测量能够借助分析测量利用所述电极结构的电极来测量,及

样本施加面(11),在背向所述载体层(15)的所述检验区(20)上表面上;及

其中所述电极结构在可由所述样本液润湿的有效电极结构表面 (23) 上相应于具有有限的电导率和层厚度的液体层上的交流电阻测量而均匀分布,

b) 评估装置 (3), 其具有

分析测量仪, 用于测量在各定位于测量位置且与所述测量单元电气连接的生物传感器 (2) 上的被测量, 及

评估单元 (34), 用于由所述被测量的测量值确定期望分析数据,

其中,

如上使所述样本滴与所述样本施加表面 (11) 接触, 从而使所述样本滴至少在所述样本施加面 (11) 的部分面积扩散, 并润湿所述有效电极结构表面 (23) 的相应部分面积,

在所述润湿的面积大小基本不变的时间段内, 执行下面的测量:

a) 分析测量, 其中借助所述电极来测量电气的表征期望分析结果的被测量, 及

b) 表面补偿测量, 其中在所述电极结构 (16) 的两个电极 (17, 18) 之间测量了交流电阻测量值, 及

所述测量的交流电阻测量值在确定所述分析数据时用作由所述样本液润湿的所述有效电极结构表面 (23) 的部分面积的度量。

18. 根据权利要求 17 所述的分析系统, 其特征在于, 所述样本液是体液。

电化学生物传感器分析系统

技术领域

[0001] 本发明涉及用于分析样本液的电化学生物传感器分析系统,以及涉及相应的生物传感器和使用该系统来执行的分析方法。这种分析尤其有助于医学用途,其中样本液是体液。本发明特别重要的应用领域是化验非常小的样本量(少于 $5\mu\text{l}$,优选地少于 $2\mu\text{l}$ 及特别优选地少于 $1\mu\text{l}$),该样本量通常通过扎针进皮肤来获取。

背景技术

[0002] 分析系统包含两个组成部分,即为了一次性使用而设置的(丢弃性的)生物传感器和评估装置(Auswertegeraet)。

[0003] 生物传感器(也被称为“分析组件”或“检验载体”)具有载体层(Tragschicht)和置于载体层上面且具有至少两个电极的电极结构。在载体层上存在覆盖电极结构以适于吸收样本液的检验区,检验区包含反应物体系(Reagenzsystem),反应物体系与样本液的反应导致表示期望分析结果的电气特征的被测量的改变,电气被测量能够借助电极来测量。在背向(abgewandten)载体层的检验区的上面设置了限定的样本施加面。

[0004] 评估装置具有用于将生物传感器定位在测量位置的设备。此外它还包含适于每次在生物传感器测量被测量的测量仪,和用于从被测量的测量值来确定期望分析数据的评估单元。

[0005] 在许多变型中,生物传感器分析系统首先常用于检测(测定数量或测定质量)不同的分析物。测定糖尿病患者血液中的葡萄糖浓度具有特别重大的医学和经济意义。其它重要的分析物是胆固醇和各种血液凝结参数。最后提及的例子显示了,分析参数从本发明的意义上来讲不局限于样本液中物质的浓度,而是本发明还涉及其它(尤其在医学领域)相关的分析参数,比如这里的血液凝结时间。在分析参数方面,本发明是不受限制的。

[0006] 生物传感器分析系统部分地应用于医学实验室。本发明却尤其旨在以下应用情况,其中由病人自己执行分析,从而持续监测其健康状况(“家庭监测”)。为了上述目的,关键尤其在于简单操作,因为仅通过这种简单操作能够确保由病人定期执行必要分析且分析结果的精确度不受操作错误的影响。此外评估装置必须尽量小巧、轻便和牢固。此外本发明还尤其适于所谓的近患者诊断(“near patient testing”)。

[0007] 通常细长的塑料条用作公知生物传感器的载体层,也存在其它形式,例如近似正方形的小板。在发展的初期,首选检验条形式的生物传感器是常见的,其检验区是由吸收性的(多孔的)材料,例如纸或多孔塑料,单层地或多层地制成。在检验区的表面上样本液滴就过量施加。超过的量擦掉或洗掉。渗入检验区的样本液与其中包含的(由一个部分或多个部分组成的)反应物体系的反应导致检验区颜色改变,其借助在相应评估装置中包含的光度计设备评估(auswerten)。

[0008] 在本发明涉及的电化学分析系统中,在发展的初期具有多孔的检验区的生物传感器的设计也是常见的,多孔的检验区上面施加了样本液。例如,这在1989年申请的美国专

利 5243516 中是公知的。后来又建议使用具有毛细管管道的毛细管生物传感器,其中样本液从进口通过毛细管效应传输到其中存在反应物体系和电极的反应区域。电化学毛细管生物传感器的早期变型在例如 EP 0170375A2 和美国专利 5120420 中是公知的。在以后的时间里这种构建原则,尤其是用于电化学生物传感器的构建原则几乎唯一被使用,其中特别是以下事实被视作有利的,即毛细管生物传感器吸收了相应于毛细管管道连同反应区域的体积的限定的样本量。该特征也被称作“自测 (self-metering)”。此外,毛细管生物传感器关于其操作也被视作有利的,因为使比如在指尖产生的血滴接触毛细管管道的进口,样本液迅速和可靠地被吸收到管道就足够了。更新的毛细管生物传感器例如在美国专利 6645359 和 WO 2004/068138 中作了描述。

发明内容

[0009] 在此基础上本发明旨在解决以下技术问题,即提供生物传感器分析系统,在多种不同的应用情况中,该生物传感器分析系统能够实现方便的操作。根据本发明,该问题通过开头描述的这种分析系统来解决,其中电极结构相应于具有限定的电导率和层厚度的液体层上的电阻测量而在可由样本液润湿的有效电极结构表面上均匀分布,检验区形成的方式使施加到样本施加面上面的样本液滴至少经过样本施加面的部分面积扩散,并且有效电极结构表面中相应的部分面积被润湿,并且评估装置具有交流电阻测量仪,从而将电极结构的两个电极之间的交流电阻测量值作为表面补偿测量来测量,其中测量的交流电阻测量值在确定分析数据时用作对由样本液润湿的有效电极结构表面的部分面积的度量 (Mass)。

[0010] 发明人已发现毛细管生物传感器在许多情况下仅可有限制地被使用或者不是所希望的简化,而是导致制造和 / 或操作上的困难。例如,这在以下的情况中适用:

[0011] a) 加热生物传感器的反应区域,从多方面讲是有利的,尤其是为了加速反应。这样还实现了以下可能性,即利用特别专门的反应物 (尤其是酶),但是在室温下反应得慢。加热引起分析质量的提高和 / 或必要反应时间的缩短。尤其优选的是借助温度测量仪和集成到该评估装置的恒温控制电子仪器对反应区域进行恒温控制。

[0012] 加热设备和必要时还有的温度测量仪有利地存在于评估装置内部。而向通常的毛细管生物传感器提供样本是在该设备外部实现的。这需要长的毛细管管道并由此需要大的样本体积。为了使该问题至少在温度测量方面被克服,建议了不用温度测量而能实现温度补偿的专门的温度测量方法 (美国专利 6,880,968) 和校正方法 (WO2004/090533)。这些建议却不能够对测量区域加热。

[0013] 基于本发明以下却是可能的,生物传感器在分析设备中的定位能够使通过检验区限定的反应区域在评估装置的中心位置与加热设备直接接触且仍能够用非常简单的方法实现生物传感器与样本的接触。

[0014] b) 分析系统,与相互连接成带状的生物传感器一起工作,在许多情况下是有利的,因为它们以简单的方式能够进行多个生物传感器的盒式存储 (Magazinierung),以及它们在评估装置的传输和定位。以下是可能的,即毛细管生物传感器以传感器带 (Sensorbaender) 的形式来制造并被集成到相应的系统中 (WO 2004/030822A1)。然而,在本发明的基础上,制造和操作这种毛细管生物传感器带更易于实现。

[0015] c) 类似地,对于在平板 (比如接近信用卡形状的板) 上具有多个检验区的多用生

物传感器也适用。例如这种多用测试卡适于（作为所谓的“Day-Packs”）以下应用情况，其中用户每天执行确定数量的分析，其中为此所必要的生物传感器定位到共同的支撑板上。即便在这种情况下利用毛细管生物传感器结构也是非常困难且高成本的。

[0016] d) 在近患者诊断领域中，本发明的更重要的优点在于，这些样本也能够通过注射器顺利地施加到样本施加区。使用毛细管传感器，样本提供的可能性不存在，或者使用非常复杂的操作才可能。

[0017] 本发明主要的优点在于，检验区可以比较大，但不必完全被样本液润湿。优选地，样本施加面 (Probenaufgabeflaeche) 的大小相应于直径至少 8mm、优选为至少 10mm 且更优选的至少 12mm 的圆。优选的最小面积（不一定是圆形）达大概 50mm^2 ，尤其优选的是大概 80mm^2 和更优选的是大概 115mm^2 。

[0018] 如果检验区没有完全润湿且与样本施加面重叠的电极结构的部分面积由此也没有完全润湿，使用已知系统会导致测量误差。在本发明框架内，由此通过对两个电极之间的电气交流电阻进行附加测量（“表面补偿测量”）而实现了补偿，其中测量的交流电阻测量值用作由样本液润湿的电极平面的部分面积的标准。通过测量交流来达到，测量值不受电极上的传输过程影响。优选地，使用了频率在 1kHz 和 25kHz 之间的交流，其中 2kHz 和 10kHz 之间的频率是尤其优选的。

[0019] 补偿的精确度取决于选择适于此用途的电极结构。尤其是，电极结构必须在可由样本液润湿的电极结构的最大的部分面积（这里被称为“有效电极结构表面”）上相应于具有限定的电导率和层厚度的液体层上的交流电阻测量是均匀的。这是指，在使用具有限定的层厚度和电气电导率的液体来润湿有效电极结构表面的部分区域时，产生了与润湿的部分区域的位置无关的且与润湿的部分区域的大小成比例的交流电导值。这个要求以下被称作“电极结构均匀条件”。

[0020] 为了尽量有效确保电极结构均匀条件，构成电极结构的线路应该非常细且在有效电极结构表面上均匀分布。在这个原则下，该条件能够借助非常大数量的设置非常紧密的小的电极对来最佳地满足。实际上这里肯定会存在相关于电极的电气连接的增加的问题。较多线路层是必需的。这种方式的构建在电子仪器中虽然并不是不常见的，但需要很大的支出。

[0021] 因此，优选的是具有两个电极的电极结构，电极结构分别具有初级导体和从初级导体分接出来的横向于初级导体方向伸展的次级导体而形成梳状，其中这两个电极的次级导体交替交插（“交指电极”）。优选地，这些电极功能上没有区别，即它们从材料和设置上是一致的，从而使它们可以交替地用作工作电极和反电极。

[0022] 虽然仅具有两个既用于分析测量也用于表面补偿测量的电极的实施形式通常是有利的，但本发明并不限制于这种实施形式。原则上，尽管成本较高，具有三个或更多电极的实施例也是可能的。也存在以下可能性，即不同的电极用于分析测量和表面补偿测量。

[0023] 检验区能够有非常不同的形式。它能够由一层或多层适于吸收样本液的材料构成，其中液体吸收可以基于不同的机制。尤其用于检验区的材料的多孔性和 / 或样本液与检验区材料的反应的多孔性能够作为将样本液吸收到检验区的原因。优选地，检验区材料的至少一个部分层是可膨胀的，其中尤其优选的实施形式中检验区的厚度（及由此得到的检验区的体积）在吸收样本液时通过膨胀过程至少增大到两倍，优选地至少增加到三

倍。

[0024] 对于在此作出的描述而言,只有那些位于样本施加面下面的检验区材料的部分才被称为“检验区”。由于生产的原因,检验区材料通常延伸通过生物传感器载体层的较大部分面积,其中限定的样本施加面却限于以下形式,即外面施加的样本不进入检验区。优选地,生物传感器以能够使位于样本施加面(包括重叠)下面的大部分检验区能够由样本液润湿的方式设计。

[0025] 施加到样本施加面上的样本液滴扩散通过样本施加面的部分面积并润湿与该部分面积重叠的电极结构平面的部分面积。根据施加的样本液滴的大小能够使润湿部分面积的面积占整个有效电极结构表面的小的百分比到 100%之间。

[0026] 检验区的液体传输特性和测量算法相互匹配从而使电极结构的润湿平面在分析测量和表面补偿测量期间变化不大(即在不影响期望的测量精确度的范围内)。该条件能够使用通常的检验区材料相对简单地来满足,尤其是因为使用许多常见的测量方法能够在非常短时间内实现分析测量,且能够同时或者以小的时间间隔来执行表面补偿测量和分析测量。

附图说明

[0027] 以下借助通过附图来说明的实施例对本发明作更详细的描述。所说明的特征能够单独使用或结合使用,从而实现本发明优选实施例。显示了:

[0028] 图 1 根据本发明的分析系统组成部分的透视图;

[0029] 图 2 相应于图 1 且具有定位在评估装置的固定器(Halterung)的生物传感器;

[0030] 图 3 根据本发明的生物传感器的顶视图;

[0031] 图 4 根据本发明的生物传感器的电极结构的顶视图;

[0032] 图 5 沿着 V-V 线横截图 3 的放大的示意图,而不是按比例示意图;

[0033] 图 6 适于本发明的电子仪器单元的原理图;

[0034] 图 7 样本液进入检验区的三个阶段的透视原理图;

[0035] 图 8 在样本液进入检验区期间获取的两个测量信号随着时间的变化;

[0036] 图 9 测量信号随着时间的变化,包括表面补偿测量的测量信号和分析测量的测量信号;

[0037] 图 10 根据本发明的具有多用测试卡的分析系统的透视图;

[0038] 图 11 适于根据图 10 的系统的电极结构的顶视图;

[0039] 图 12 构建用于根据图 10 的系统的多用测试卡的透视图;

[0040] 图 13 说明传感器带制造过程的 4 阶段原理图。

具体实施方式

[0041] 在图 1 和图 2 中描述的分析系统 1 由两个相互匹配的系统组成部分组成,即生物传感器 2 和评估装置 3。评估装置 3 具有固定器 4,用于将生物传感器 2 定位在图 2 中描述的测量位置。如果生物传感器 2 位于测量位置,借助传感器接触部分 5 和与传感器接触部分 5 协作的设备接触部分 6,生物传感器 2 的电极与评估装置的电子仪器单元之间存在电气连接。评估装置 3 具有控制键 7 和显示屏 8。到目前为止这种结构是传统的,不必做进一步

说明。

[0042] 所述优选实施形式的特点在于,定位在固定器 4 中的生物传感器 2 由生物传感器支座 (Biosensorkörper) 10 支撑,生物传感器支座 10 相对于评估装置 3 的相邻的组成部分 (至少在位于测量位置的生物传感器 2 的样本施加面 11 的周围) 是突出的。生物传感器 2 形成为细长的检验条。在生物传感器 2 为了插入评估装置 3 的固定器 4 而设置的插入端 13 上存在传感器接触部分 5。生物传感器 2 的另一端被称作操作端 14。操作端 14 超出了生物传感器支座 10。通过该方法在插入和拔出生物传感器 2 时,还有在施加样本液滴到样本施加面 11 时操作简单,设备污染的风险很小。

[0043] 所述评估装置 3 的优选实施形式具有加热设备 12,加热设备 12 的定位方式使位于样本施加面 11 下面的固定在测量位置的生物传感器 2 的检验区可被均匀加热。在所述情况下,在定位于测量位置的生物传感器 2 的样本施加面 11 下面延伸的加热平面 12a 起作用。

[0044] 优选的生物传感器 2 的细节在图 3 到图 5 中描述。生物传感器 2 具有塑料的载体层 15 和设置在载体层 15 上且具有两个电极 17、18 的电极结构 16。在所述情况下这些电极相应描述为梳状地具有初级导体 17a、18a 和由其分接出来的、垂直于各个初级导体的方向伸展的次级导体 17b、18b,其中这两个电极 17、18 的次级导体 17b、18b 交替交插。

[0045] 电极结构 16 由包含生物传感器的反应物体体系的检验区 20 的覆盖,检验区 20 的上面形成了样本施加面 11。样本施加面 11 借助掩蔽层 (Maskierungsschicht) 22 而作这样的限定,即样本液仅能够通过样本施加面 11 进入检验区 20。

[0046] 检验区 11 非常薄。优选地,检验区 11 由可膨胀的材料制成,如所述,其体积在从样本液吸收水时显著增大。优选地,检验区厚度最大达 $150\ \mu\text{m}$,优选的最大达 $120\ \mu\text{m}$ 和尤其优选的最大达 $80\ \mu\text{m}$,其中如果是可膨胀的材料,尺寸标准是指检验区的润湿层厚度,即检验区在吸收液体之后产生的厚度。该润湿层厚度对于必需的样本体积是关键的。

[0047] 基于检验区的小的厚度, - 在利用通常的检验区材料时 - 只有非常少量的液体在检验区内平行于检验区上表面传输。因此实际上只有与样本施加面 11 重叠 (重叠放置) 的电极结构 16 的部分面积能够被样本液润湿。在图 4 中用虚线界定的该部分面积被称作有效电极结构表面 23。上述电极结构均匀条件是指有效电极结构表面 23。该条件通过以下来满足,在有效电极结构表面内的电极由许多非常小的线路组件构成,线路组件在所述情况下通过次级导体 17b、18b 形成。也可能做其它设计。

[0048] 构成电极结构的线路之间的距离应该非常小。优选地,在有效电极结构表面 23 上的平均的线路距离最高为 $50\ \mu\text{m}$,优选的最高为 $30\ \mu\text{m}$ 且尤其优选的最高为 $10\ \mu\text{m}$ 。线路的宽度也应该非常小,但从测量精确度考虑则是足够大的最小宽度有利。优选地在有效电极结构表面上线路的平均宽度至少为 $10\ \mu\text{m}$ 和优选的至少为 $30\ \mu\text{m}$ 。另一方面平均线路宽度应该最高为 $150\ \mu\text{m}$,优选的最大达 $100\ \mu\text{m}$ 。

[0049] 根据另一个优选方法,次级导体 17b、18b 伸展的方向,在有效电极结构表面的伸展长度内多次改变。在本发明框架内将确定,这样就会更好的满足电阻测量均匀条件。替代图 4 所示的波形图也能够选择其它具有多次方向改变的设计,例如锯齿状。

[0050] 适用于本发明的电极结构和用于制造这种结构的优选方法已在生物传感器技术中为了其它用途而提出。在这点上,引用了已经提到的美国专利 6,645,359 且将其内容通

过引用结合到本发明中。关于适合载体层 15 的材料也可以参考该出版物。

[0051] 根据本发明的生物传感器可以简单经济的制造。优选地,在形成载体层 15 的材料带上(材料带以下被称作“制造带”且其宽度相应于后来的检验载体的长度)产生了多个相邻设置的电极结构 16。优选地,电极结构的产生通过选择性移除最初在整个电极结构上施加(比如通过溅射或蒸镀)的合适的电极材料(比如金)层来实现。为了选择性移除不希望的那部分导电镀膜,具体可以采用激光磨削方法。然而也有其它方法适用,具体是照相平版印刷方法适用。图 4 显示了构成电极结构之后相应于单个生物传感器的制造带的部分。

[0052] 构成电极结构之后施加到制造带上的检验区材料的宽度至少能够使有效电极结构表面 23 完全且均匀地被覆盖。实际上,检验区材料延伸通过检验区 20(图 5)到达位于样本施加面 11 外部的边缘区域 20a 和 20b。

[0053] 优选地,借助以液态或浆膏状被施加并通过凝固和/或干燥固定在载体层 15 上的合适的检验层物质来实现检验区材料的施加,其中检验区材料至少覆盖有效电极结构表面。

[0054] 之后施加了掩蔽层 22,掩蔽层 22 在样本施加面 11 和传感器接触部分 5 的区域中包含相应的孔(“窗”)的。掩蔽层 22 由电气绝缘的和优选的防水塑料材料制成。例如,一端粘合的塑料薄膜片 21 是适合的。不一定必须以薄膜状施加掩蔽层,也能够用其它方法,例如通过使用适合的物质或液体来选择性地镀膜来产生。

[0055] 优选地,检验区 20 包含期望分析所必需的所有反应物。检验区 20 以以下方式形成是有利的,即能够使施加到样本施加面 11 的样本液首先迅速和均匀地在表面上扩散并在之后垂直于样本施加面进入检验区内部。如上所述,检验区能够由多个不同的层构成。优选的却是单层的均匀的检验区结构。

[0056] 根据另一个优选实施形式,检验区 20 包含用于将微粒组成部分从样本液分离出来的分离件(Separationsmittel)。这样就会达到基本上只有血浆到达电极结构 16 并润湿电极结构 16,其中“基本上”可以这样理解,即微粒组成部分较好的分离出来,从而使测量精确度没有被影响到能够干扰检验的程度。该陈述涉及测量时间点。如果执行了分析所必需的测量之后,微粒组成部分进入电极结构 16,则很明显这是不相干的。

[0057] 根据尤其优选的实施形式,检验区 20 包含以下部分:

[0058] - 固体微粒(feste Mickropartikel),例如由 SiO_2 制成。固体微粒构成主要具有液体扩散特性的基本结构。

[0059] - 膨胀剂。例如纤维素产品是适合的。膨胀剂确保检验层膨胀(优选地至少到上述的进一步的范围)。

[0060] - 可溶的组成部分,尤其是反应物(酶、介质、缓冲剂)。如果这些组成部分在样本液体进入时溶解,则形成微毛细管,这样液体就进入该层深处。

[0061] 在图 6 中以原理图的形式描述的适于本发明的评估装置的电子仪器单元包含下面的部分:

[0062] - 加热电子仪器 30,通过加热电子仪器 30 来控制在生物传感器固定器 4 区域中设置的加热设备 12,且优选地控制为恒温(thermostatisch)。

[0063] - 温度测量仪 29,借助测量传感器 32(例如热敏电阻)和温度测量电子仪器 31 来

测量检验区的温度。

[0064] - 恒温控制电子仪器 33, 用于借助温度测量仪 29 和加热设备 12 来将检验区 11 的温度调节到所期望的额定温度。

[0065] 这些部分是用传统的方式形成的, 不必作进一步说明。

[0066] 此外, 电子仪器单元 28 包括由微处理器控制的控制和评估单元 34, 控制和评估单元 34 控制电子仪器单元 28 的其余部分, 并从获取的测量数据中确定期望的分析结果或其它信息。

[0067] 所述电子仪器单元 28 适于电流计分析系统, 其中由样本液与反应物体系的反应而产生的特征测量量是限定的直流施加到电极上所测量的电流。用于本发明的优选检验原则是公知的并在许多公布中被描述。进一步的信息可以例如从已经引用的文献 EP 0170375、US5, 1204, 20、WO 2004/090533 和 US 6, 645, 359 以及它们引用的其它出版物中获知。

[0068] 在图 6 中所示的实施形式中两个接触分别用于将工作电极 17 和反电极 18 连接到电子仪器单元 28。用 37a 和 38a 标注的接触部分用于电流控制电路的接触, 而用 37b 和 38b 标注的接触部分用于这两个电极 17 和 18 上电势的高欧姆测量。在两个“传感接触部分”(sense contacts) 之间测量的信号通过高欧姆阻抗转换器 39 反馈给电极之间存在的电压的调节器。这样电流接触 37a 和 38a 的过渡电阻被补偿。

[0069] 执行电流计分析测量所必需的直流源 40 由数模转换器构成, 数模转换器相应于控制单元 34 的指令产生 DC 信号。如果开关 41 闭合, DC 信号施加到电压跟踪器 42, 其输出电压基于反馈一直都是高到能够使在传感接触部分 37b 和 38b 测量的直流相应于额定值。在施加电压时由反应引起的在生物传感器流动的电流信号通过整个用 43 表示的 DC 电流测量仪来测量, DC 电流测量仪包括电流-电压转换器 44 和模数转换器 45。因此, DC 电压源 40 (与组成部分 39 和 42 连接) 和 DC 电流测量仪 43 构成了整个用 46 表示的分析测量仪。

[0070] 为了执行表面补偿测量, 电子仪器单元 28 具有整个用 48 表示且与交流 (AC) 一起工作的电阻测量仪。必要的交流电压源由 AC 发生器 49 与之前说明的组成部分 39 和 42 连接而构成, 开关 50 闭合时组成部分 39 和 42 连接到 AC 发生器 49。AC 电压也借助 4 接触部分技术 (4-Kontakt-Technik) 来控制, 从而在独立于接触部分电阻和线路电阻的情况下, 使电极 17、18 上是期望的额定电压。AC 电阻测量所必需的 AC 电流测量借助测量电阻 51 来实现, 测量电阻 51 的电压降用差分测量放大器 52 和后联的模数转换器 53 测量并且以数字的形式转发到控制和评估单元 34。

[0071] 众所周知, 交流电阻 (阻抗) 是矢量值 (包括实部和虚部), 该矢量值例如能够通过以下方式确定, 即测量位于电极上的电压、在此流过的电流以及电压与电流之间的相移。此外人们能够用公知的方法计算进一步的期望值 (实部、虚部、阻抗模)。例如, 进一步的细节在 W099/32881 中可知。

[0072] 交流电阻测量值就本发明而言是交流电阻测量时分别获取的测量值, 即具体是阻抗模 (或者它的倒数导纳) 和相移, 其中很明显的是既不取决于测量值的数学表示 (实部和 / 或虚部; 模和 / 或相位) 决定, 也不取决于以常用单位表示的测量值。实际上该测量值以数字的形式存在于该设备的微处理器控制的分析电子仪器并以这种形式被进一步处理, 而不用转换为常用单位。

[0073] 通过在多个交流频率上的交流电阻测量（尤其是上面更进一步给定的频率范围）能够消除由于不同的影响因素可能形成的测量误差（尤其关于表面补偿测量）。具体是由于样本液中微粒组成部分在不同测量时浓度的变化（即血液的血球密度值波动时）和/或通过温度波动而导致的测量误差的补偿。

[0074] 在样本液中的电荷载体的扩散和由此得到的样本液特有的电导率既受温度影响也受微粒浓度影响。这种电导率变化却干扰表面补偿测量，因为对此存在以下不确定性，即测量的电导值的改变由有效电极结构表面的润湿的部分面积的改变或由上面提到的干扰因素导致。只要这种干扰所引起的对测量精确度的不可接受的限制，就有较多消除相关测量误差的可能：

[0075] - 可以消除干扰因素。在温度干扰时检验区的恒温控制起作用。在血球密度干扰时微粒组成部分的滤除起作用。

[0076] - 温度干扰能够通过温度测量和在此基础上的校正计算来消除。

[0077] - 没有这些措施也能够基于在各个 AC 频率处测量的交流电阻测量值（“阻抗频谱”）来达到测量误差的消除。

[0078] 优选地，在最后提到的方法中借助数据统计方法实现了估值，例如多变量分析或主成分分析。作为补充可以进行适合的模型假设。此外为了校正由血球密度变化和温度变化引起的干扰影响可以参阅相关文献，尤其是所提到的 WO 99/32881。

[0079] 图 8 的上半部分显示了样本液滴被施加且进入检验区期间导纳模 Y 相对时间的变化，其中该过程在图 7 中用三个阶段示意性的说明。（优选地通过插入生物传感器自动地）连入评估装置。同时连入加热设备 12 并设定为较高的温度（例如 37℃）。达到这个温度时，该设备准备好施加样本。如图 7 所示，样本施加用适当的方法，通过身体器官（手指）的直接传输来实现，在身体器官（手指）上通过扎针来获取要检测的液体滴。样本液一旦进入检验区且接触到电极结构， Y 就上升。通过与阈值 Y_1 相比较来发现设备的样本施加。样本液之后在有效电极结构表面上的扩散引起电导值 Y 继续上升，直到最后扩散不再继续进行。实际测量算法能够开始的时间能够有利地通过以下方式来确定，即人们跟踪在图 8 的下半部分所表示的导纳模随时间的变化 dY/dt 并由此确定阈值 $(dY/dt)_1$ ，在阈值 $(dY/dt)_1$ 处导纳减小的程度能够使该测量算法进行完。

[0080] 图 9 显示了在总的检测和测量算法期间测量的典型的测量信号。示出的是在五个连续的时间段 a 到 e 期间导纳模 Y 和交流电导率测量的相位 P 以及其间电极上没有电压的时间段 f，还有在执行 DC 分析测量的时间段中测量的 DC 电流。

[0081] 在用箭头 T 表示的时刻实现如前所述的样本施加的检测。在用 t_f 标识的时间段结束时导纳减少的程度使测量算法能够开始。在时间段 a 内完成图 8 所示的样本检测算法。

[0082] 测量算法的第一部分包含时间段 b 到 e，其间对于给定频率 10kHz、20kHz、2kHz 和 1kHz， Y 和 P 分别测量 0.2 秒。这种针对多个不同的交流频率的测量（也被称作阻抗频谱）正如所述能够消除测量误差。

[0083] 在紧接着的其间电极上没有电压的间隔时间段 f 之后，施加了分析测量所必需的直流电压（例如 450mV），并测量了产生的直流电流（这里是五个连续的测量时刻 DC1 到 DC5）。

[0084] 在所述测量算法框架内，AC 测量和 DC 测量（例如由图 6 的开关 41 和 50 控制）以

很短的时间间隔连续执行。如果这两个测量的 DC 部分和 AC 部分用电介质分开,则同时测量也是可能的。如所述,AC 测量有助于平面补偿。如果由评估单元 34 从 DC 分析测量确定期望分析结果,则需要考虑 AC 测量的结果。

[0085] 在确定分析结果时交流电阻测量值的考虑在确定测量的浓度 C 的例子中能够如下说明:

[0086] - 在给定的直流电压,分析测量时测量的直流 I_{DC} 与有效电极结构表面的润湿的部分面积 A 成比例:

$$[0087] \quad I_{DC} = k_1 \cdot A \cdot C$$

[0088] 其中 C 是样本中的分析物浓度而 k_1 是比例系数。

[0089] - 润湿的平面 A 与导纳模成比例,在给定的交流电压即与测量的交流 I_{AC} 成比例

$$[0090] \quad A = k_2 \cdot I_{AC}$$

[0091] 其中 k_2 是比例系数。

[0092] - 然后代入,能够根据下式来计算所要求的浓度

$$[0093] \quad C = I_{DC} / (k_1 k_2 I_{AC})$$

[0094] 测量的交流电阻测量值在这个简单例子中通过以下方式来利用的,即将鉴于分析测量来确定的 DC 电流值除以鉴于补偿测量来测量的交流电阻模,并由此补偿了润湿的平面在每次测量时大小的区别。

[0095] 实际上交流电阻测量值的利用优选地在数字估值算法框架中实现,除润湿的部分面积的大小外,估值算法还考虑其它影响因素,例如温度和血球密度以及非线性关系。例如,可以用加权因数对所有测量的变量(“可观察量”),即 DC 电流测量值、AC 电流测量值和相位测量值加权并利用(建立在纯粹经验的或者还有现象基础上的)函数关系对所有测量的变量进行多变量分析。在这种方法中,借助对已知浓度的测量来确定因数,这些因数实现了利用所有在单个情形下相关的影响因素的估值,这里尤其是润湿的平面 A。因为这种方法一方面是已知的,而另一方面在非常多样的变型中被采用,所以进一步的描述不可能也不必要。鉴于本发明仅有以下是关键的,即交流电阻测量值鉴于估值算法用作(间接)的润湿平面 A 的大小的度量。

[0096] 图 10 到图 12 显示了分析系统 1 的实施形式,其中采用了包含较多的(在所述情况下是六)生物传感器的多用检验卡 55。所属的评估装置 3 具有多个设备接触部分 6,如果多用检验卡 55 插进评估装置 3,多个设备接触部分 6 就产生了到所有生物传感器 2 相应的传感器接触部分 5 的必要的连接。生物传感器 2 的样本施加面 11 和位于其下的生物传感器 2 的检验区 20 分别用保护膜 56 覆盖,在使用保护膜 56 下面的生物传感器之前,可以取下保护膜 56。

[0097] 图 11 显示了检验卡 55 的生物传感器 2 的电极结构 16 的示例。由所示截面的放大图可以很清楚,电极结构 16 的线路极其细。

[0098] 图 12 显示了优选的检验卡 55 的多层结构。在载体层 15 设置的六个生物传感器的电极结构 16 由检验区材料的条 58 覆盖。检验区 20 被掩蔽层 22 限定,掩蔽层 22 由具有相应的打出来的孔 21a 的塑料薄膜片 21 构成。

[0099] 其上存在可选的间隔膜 59,间隔膜 59 的孔 59a 大于塑料薄膜片 21 的孔。间隔膜 59 反过来又被覆盖层 60 覆盖,覆盖层 60 的孔 60a 小于间隔膜 59 的孔 59a。通过这

种层的顺序以及所提到的孔的大小关系在层 21 和 60 之间得到环形间隙形式的毛细管腔 (Kapillarkammern), 如果施加到样本施加区 11 的液体量大到已经充满直到样本施加区 11 的边缘, 毛细管腔有助于吸收过量的样本液。用这种方法生物传感器的应用领域也可以扩展到以下应用情况, 其中出现的样本液量大到不仅使样本施加面 11 完全被覆盖, 而且还有超出样本施加面 11 的余量。

[0100] 图 13 分别从示意的角度显示了根据本发明的四个生产阶段 A 到 D 的传感器带 62。这些生产阶段符合上面对图 3 到图 5 的说明:

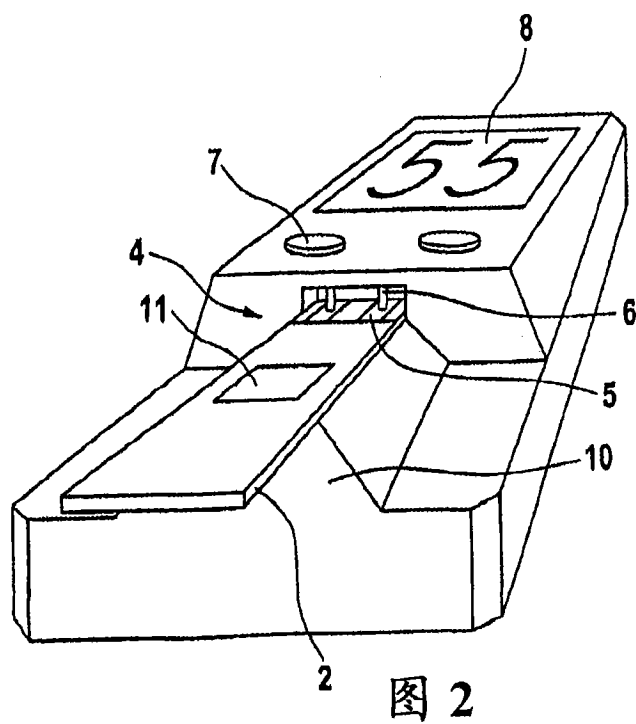
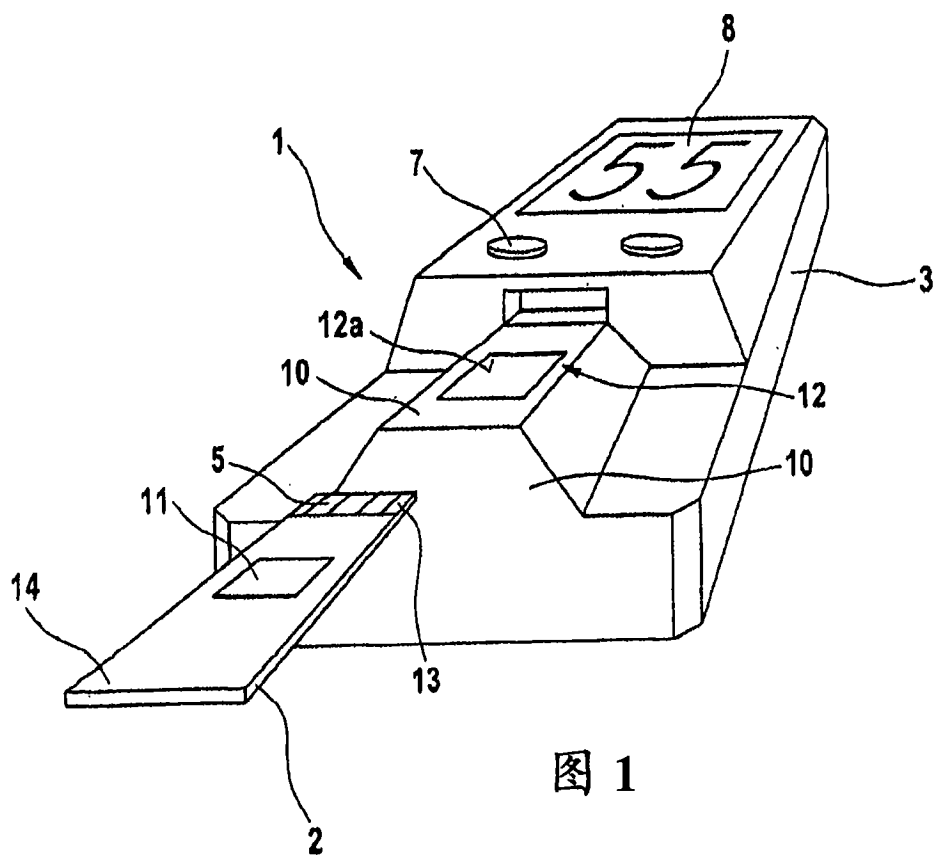
[0101] - 在阶段 A 中, 在载体层 15 上施加作为导电镀膜的电极材料。

[0102] - 在阶段 B 中移除不希望的导电镀膜的部分, 例如通过激光磨削, 并由此构成生物传感器 2 的电极结构 16, 电极结构 16 在支撑带 15 上连续的设置。用 V 标识的放大图清楚的显示了具有波纹状次级导体 17a、17b 的优选电极结构的细节。

[0103] - 在阶段 C 中实现用适当的方法不间断的在载体层的长度方向上施加用 63 标识的检验区材料。

[0104] - 最后, 在阶段 D 中施加掩蔽层 22, 掩蔽层 22 的窗暴露了传感器带 62 的传感器 2 的样本施加面 11 和传感器接触平面 5。

[0105] 这种传感器带能够有利地以卷绕线圈的形式存放在评估装置中并借助第二线圈卷绕。传感器带分别逐步地传输, 而能够使一个这种传感器位于其中样本施加到传感器的样本施加面 11 的测量位置。传感器接触部分 5 与可以作为滑动接触部分而形成的评估装置的相应接触部分处于电气连接。因为传感器带是公知的, 所以不必作进一步的说明。本发明在这点上却是尤其有利的, 因为本发明一方面使传感器带能够低成本且简单的制造而另一方面能够由用户简单操作。



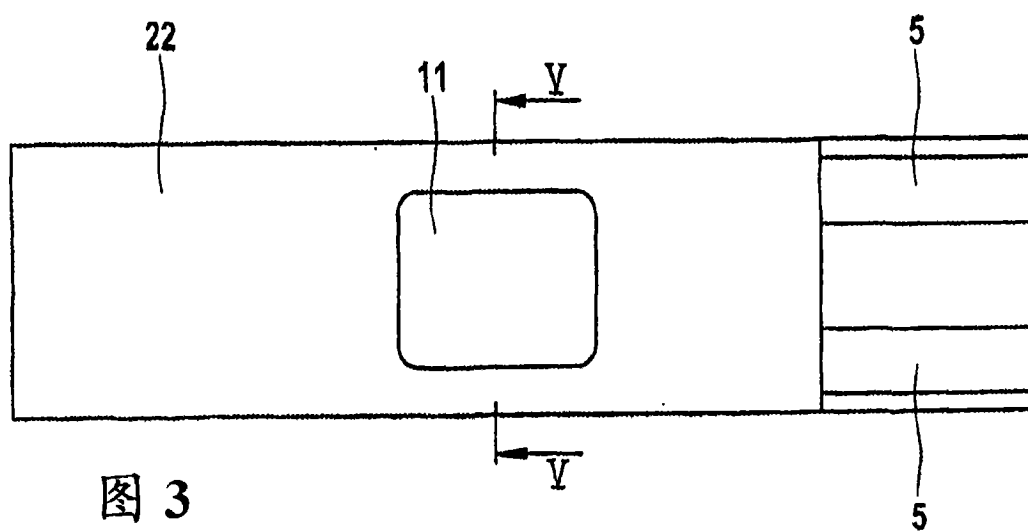


图 3

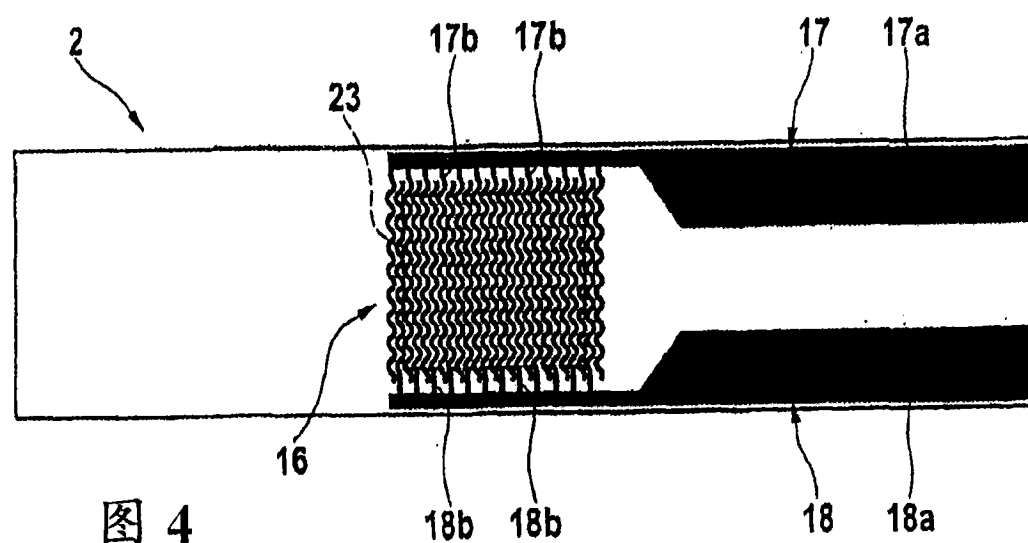


图 4

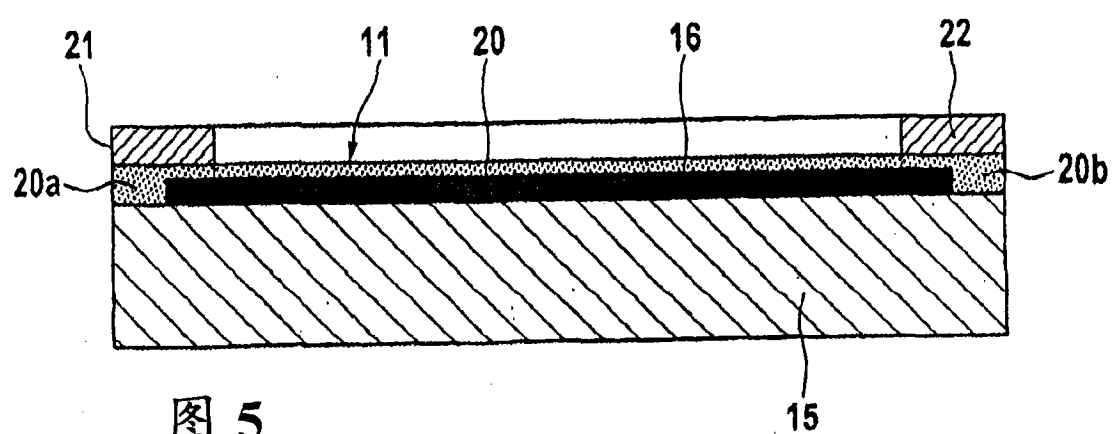


图 5

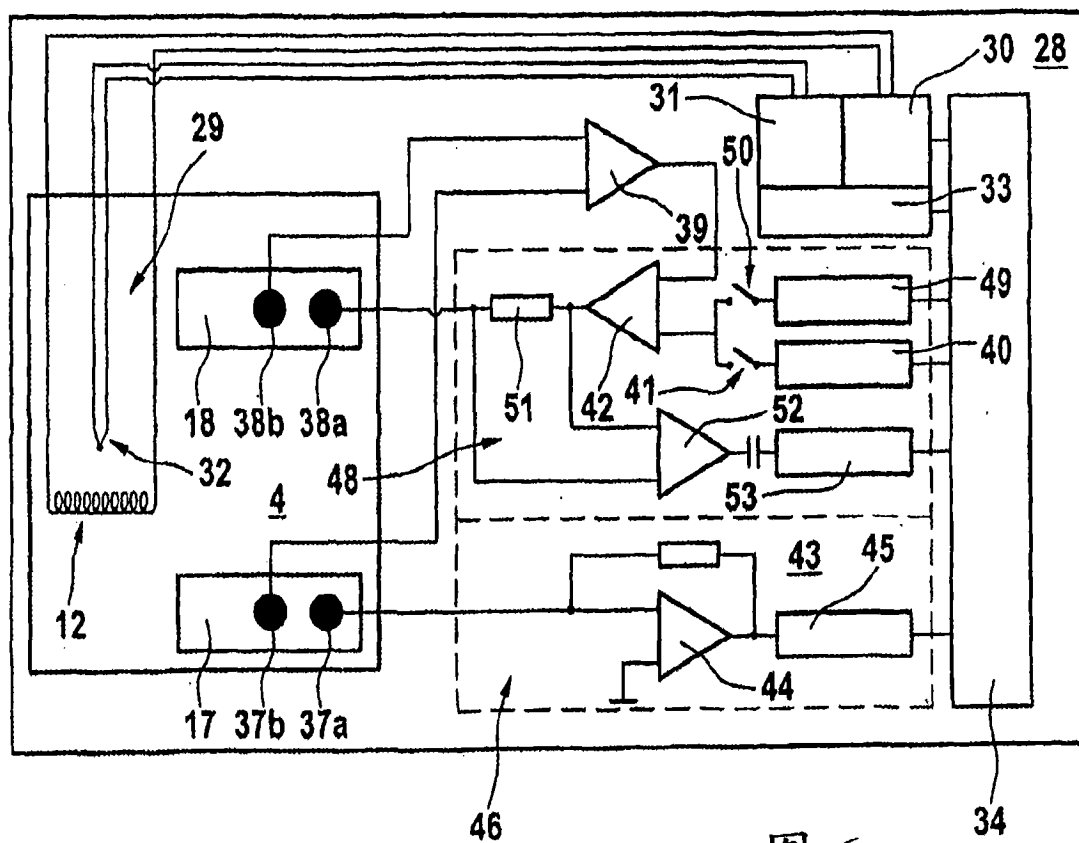


图 6

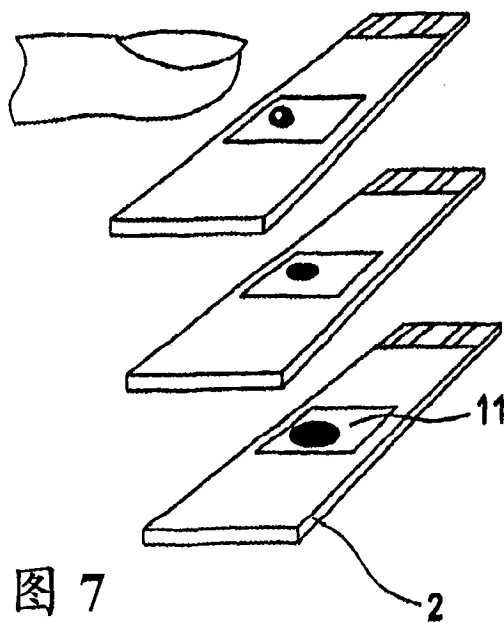


图 7

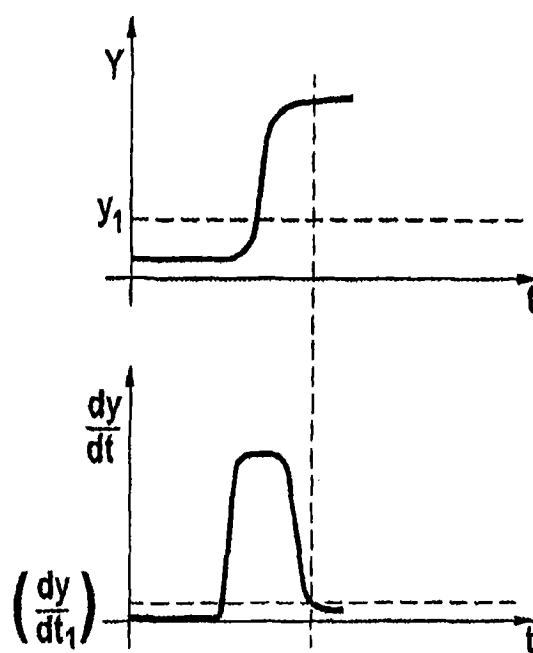


图 8

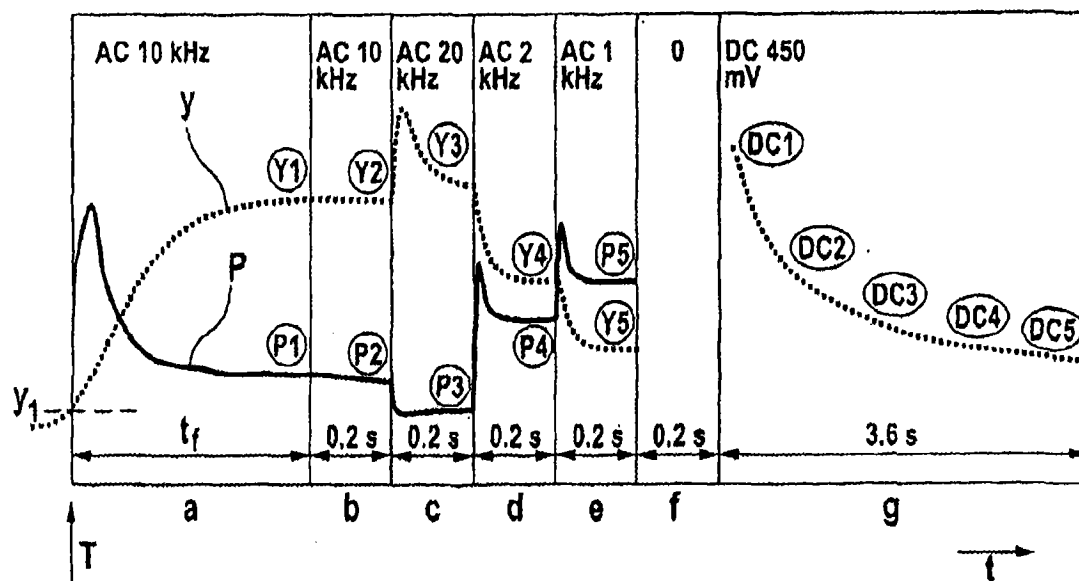


图 9

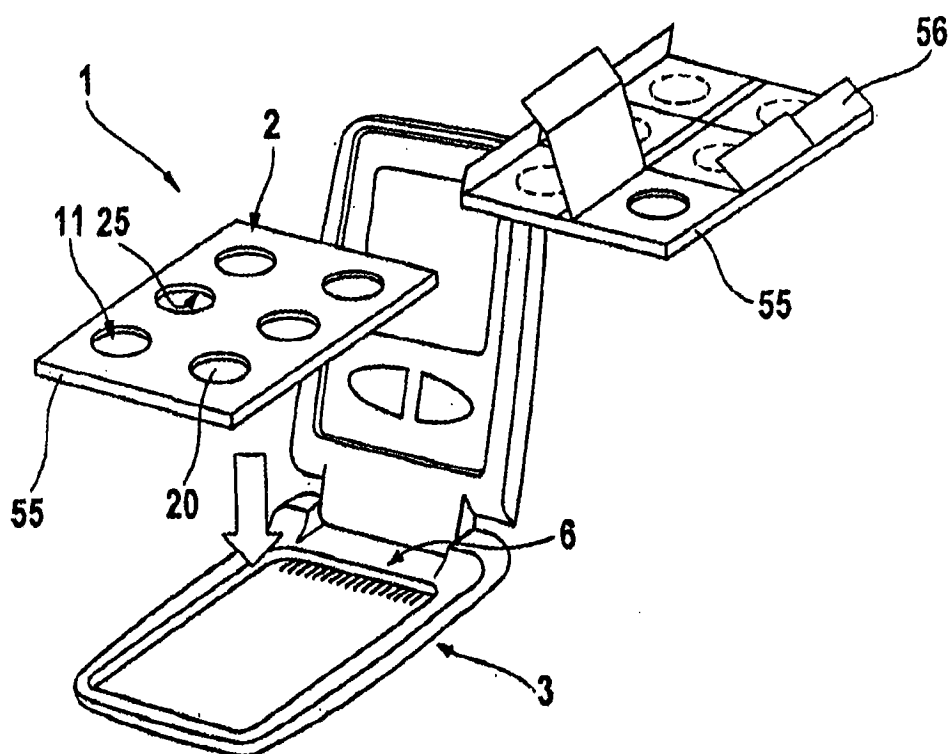
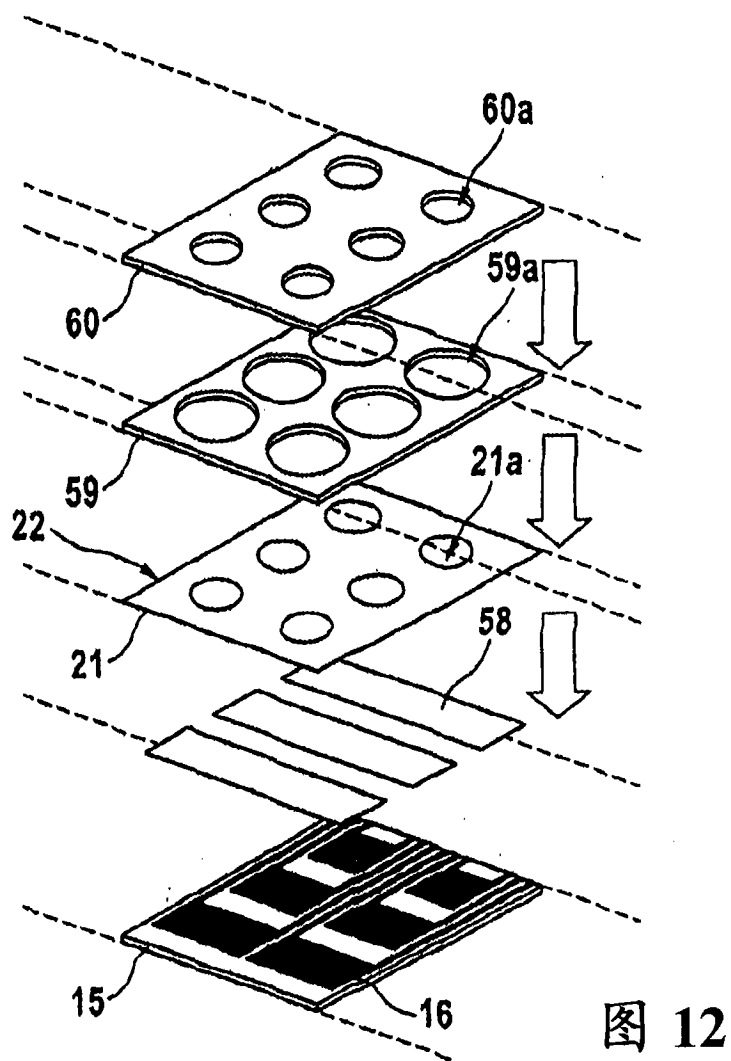
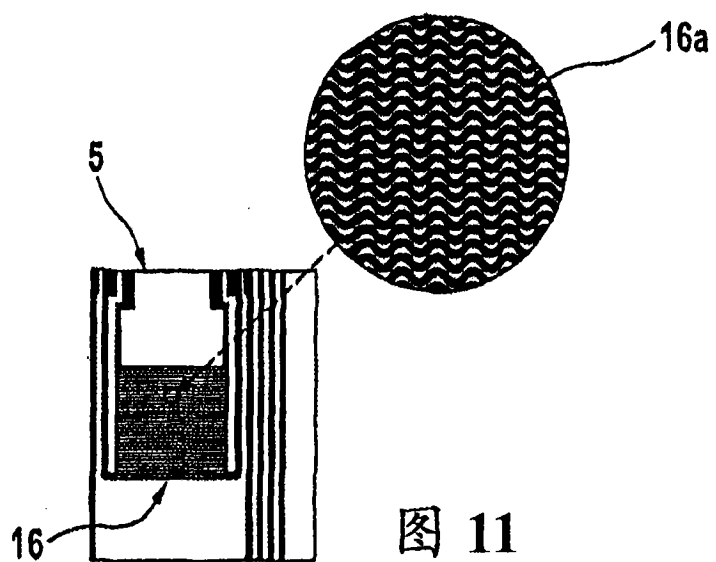


图 10



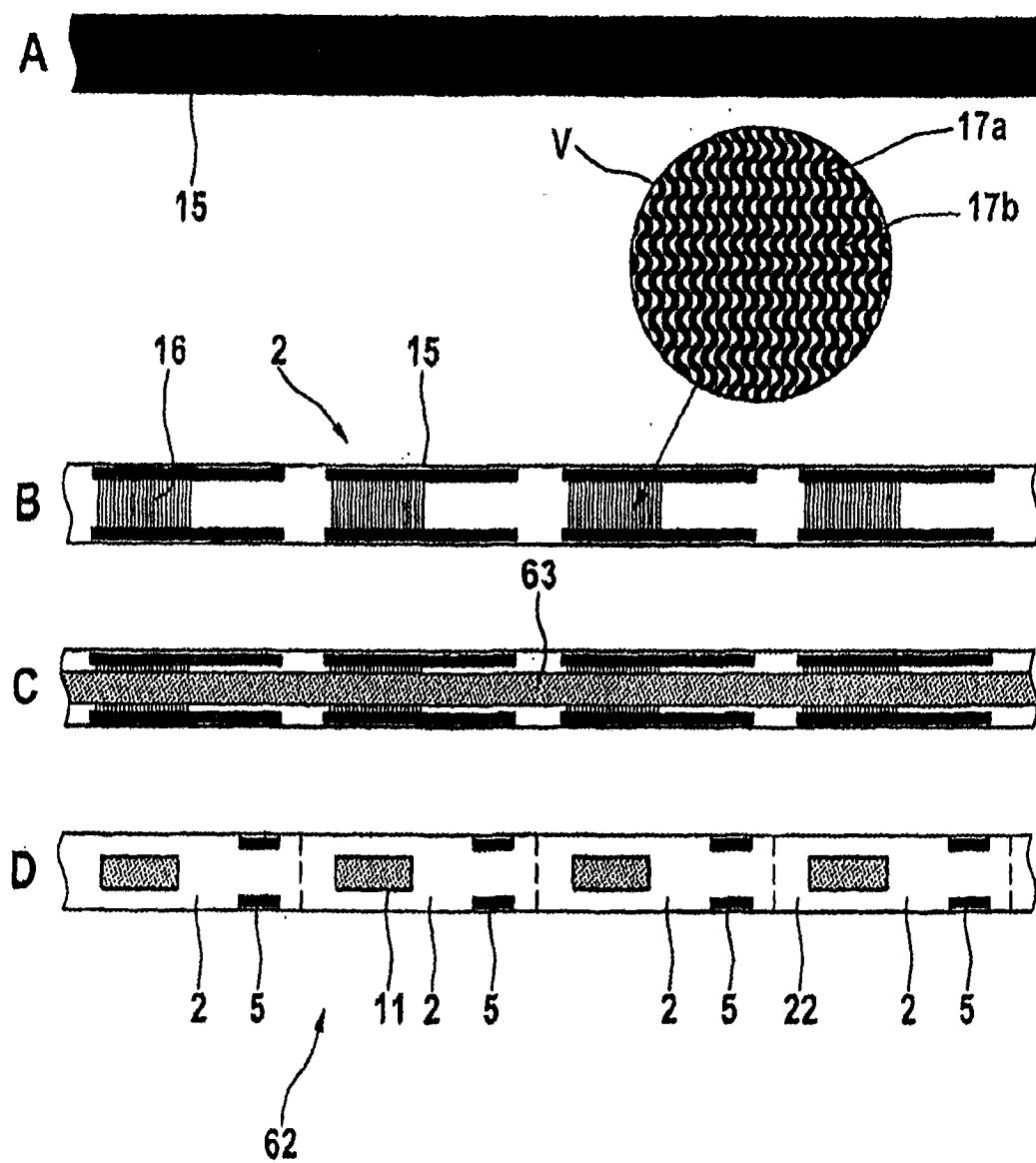


图 13