

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) . Int. Cl.⁷
G01N 33/487

(45) 공고일자 2005년06월16일
(11) 등록번호 10-0495935
(24) 등록일자 2005년06월08일

(21) 출원번호	10-2001-7005805	(65) 공개번호	10-2001-0093785
(22) 출원일자	2001년05월08일	(43) 공개일자	2001년10월29일
번역문 제출일자	2001년05월08일		
(86) 국제출원번호	PCT/US2000/029540	(87) 국제공개번호	WO 2001/33216
국제출원일자	2000년10월27일	국제공개일자	2001년05월10일

(81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바르바도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 리히텐슈타인, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬랜드, 일본, 캐나다, 키르키즈스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투칼, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 아랍에미리트, 안티구와바부다, 코스타리카, 도미니카, 알제리, 모로코, 탄자니아, 남아프리카, 벨리제, 모잠비크, 인도, 가나, 감비아, 크로아티아, 인도네시아, 세르비아 앤 몬테네그로, 짐바브웨, 시에라리온, 그라나다,

AP ARIPO특허 : 캐나다, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨, 탄자니아,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르키즈스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 리히텐슈타인, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투칼, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스,

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베넌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기니 비사우,

(30) 우선권주장 09/434,026 1999년11월04일 미국(US)

(73) 특허권자 쎄라센스, 인크
미합중국, 캘리포니아 94502, 알라메다, 사우쓰 루프 로드 1360

(72) 발명자 리아모스, 찰스티.
미국, 캘리포니아 94566, 플리샌튼, 2444 비아드로스밀라그로스

웰드만, 벤자민제이.
미국, 캘리포니아 94618, 오클랜드, 5830 콜비스트리트

펀더버크, 제프리브이.
미국, 캘리포니아 94536, 프레몬트, 37670 캐리지씨클커먼

크리쉬난, 라제쉬
미국, 캘리포니아 94536, 프레몬트, 4211 센트럴애비뉴, 아파트먼트 #1

플란트, 필립제이.
미국, 캘리포니아 94131, 샌프란시스코, 268 몬트레이 불러바드

비볼로, 조셉에이.

미국, 캘리포니아94117, 샌프란시스코, 1548하이트스트리트

진, 로버트 와이.

미국, 캘리포니아94552, 카스트로밸리, 7663파인빌씨클

클라우드, 마이클 에스.

미국, 캘리포니아94501, 알라메다, 2008퍼시픽애비뉴#씨

콜만, 프레드릭 씨.

미국, 캘리포니아94605, 오클랜드, 13864 캠페스드라이브

(74) 대리인

한양특허법인

심사관 : 신원혜

(54) 작은 부피 시험관내 분석물 감지기 및 방법

요약

혈액 또는 혈청 등의 생체액 내 글루코오스 또는 젖산 등의 분석물의 농도를 전기량법, 전류측정법 및 전위차법 등의 기술을 사용하여 측정하기 위한 작은 부피 감지기 및 그 제조방법이다. 감지기는 작업전극 및 상대전극을 포함하고, 접속기에서 감지기의 정확한 위치를 확인하기 위한 삽입 모니터링 트레이스를 포함할 수 있다.

한 실시형태에서, 감지기는 일정량의 전하를 샘플에 방전하고, 전하를 방전하기 위해 필요한 시간을 측정하고, 일정량의 전하 및 시간을 사용하여 분석물의 일부를 전해하는데 사용된 전류를 측정하여 분석물의 농도를 측정한다.

대표도

도 1

명세서

기술분야

본 발명은 작은 부피 샘플 내의 생물학적 분석물의 검출을 위한 분석적 감지기 및 그 감지기의 제조 및 사용 방법에 관한 것이다.

배경기술

분석적 감지기는 생물학적 분석물의 존재 및 농도를 측정하는 화학 및 의학 분야에서 유용하다. 이러한 감지기는 예컨대, 당뇨병 환자에서 글루코오스 및 응급 상황에서 젖산을 감시하는데 필요하다.

최근의 유용한 기술은 다소 큰 샘플 부피, 예컨대, 일반적으로 $3\mu\text{l}$ 이상의 혈액 또는 다른 생체액의 생물학적 분석물을 측정한다. 이를 액체 샘플들은 주사기를 사용하거나 또는 손가락 끝 및 유용한 샘플 부피를 얻을 수 있는 "용출(milking)" 부위 등의 피부의 일부를 랜싱(lancing)하여 환자로부터 얻어진다. 이 과정들은 환자들에게 불편하고, 특히, 빈번한 샘플 채취가 요구될 때, 종종 고통을 수반한다. 샘플을 얻기 위한 보다 덜 고통스러운 방법으로서 보다 낮은 신경 말단 밀도를 갖는 팔 또는 넓적다리를 랜싱하는 등이 알려져 있다. 그러나, 상기 부위에서 신체를 랜싱하는 것은 이 부위들에 인접 표면 모세혈관이 충분히 제공되지 않기 때문에, 일반적으로 마이크로리터 이하의 혈액 샘플을 제공한다.

그러므로, 작은 부피 샘플 내의 분석물의 농도를 정확하고, 민감한 분석을 실시할 수 있는, 비교적 고통이 없고, 용이하게 사용할 수 있는 혈액 분석물 감지기를 개발하는 것이 바람직하고 매우 유용하다.

또한, 감지기 및 샘플의 크기에 기인한 오차를 감소시킬 수 있는 작은 부피 전기화학적 감지기의 제조방법을 개발하는 것이 바람직하다.

발명의 상세한 설명

본 발명의 감지기는 마이크로리터 이하의 샘플의 분석물을 검출 및 정량화하는 방법을 제공한다. 일반적으로, 본 발명은 작은 부피의 샘플에서 예컨대, 전기량법(coulometry) 전류측정법(amperometry) 및/또는 전위차법(potentiometry) 등에 의한 분석물의 분석을 위한 방법 및 감지기를 포함한다. 본 발명의 감지기는 바람직하게는 비용해성 또는 확산성 산화환원 매개체를 사용한다. 감지기는 또한, 작업전극과 전해적 접촉에서 샘플을 지지하기 위한 샘플 챔버를 포함한다. 다양한 예에서, 감지기는 또한 비용해성 또는 확산성 제2 전자 전달제(second electron transfer agent)를 포함한다.

바람직한 실시형태에서, 작업전극은 상대전극에 대향하여 두 개 전극 사이에서 약 $1\mu\text{l}$ 이하, 바람직하게는 약 $0.5\mu\text{l}$ 이하, 보다 바람직하게는 약 $0.32\mu\text{l}$ 이하, 더욱 바람직하게는 약 $0.25\mu\text{l}$ 이하 및 가장 바람직하게는 약 $0.1\mu\text{l}$ 이하의 샘플을 포함하는 크기의 샘플 챔버내에 측정 지대(measurement zone)를 형성한다.

본 발명의 한 실시형태에서, 감지기는 전자 미터에 삽입되도록 구조되고, 작업전극 및 상대전극과, 감지기가 상기 미터 앞으로 적절하게 삽입되도록 상기 전자 미터와의 전기적 접촉을 제공하는 도전성 삽입 모니터를 갖는다. 도전성 삽입 모니터는 감지기가 전자 커넥터로 적절히 삽입될 때 전기 회로에 인접하도록 구조 및 배열된다.

본 발명의 다른 실시형태에서, 감지기는 각각 하나의 접촉 패드를 갖는 복수개의 접촉부를 갖는데, 이는 전자 미터와 연결을 위한 영역이다. 복수개의 접촉부 및 접촉 패드는 소정의 길이와 너비를 갖는 기판에 배치되고, 각 접촉 패드는 기판의 너비에 평행한 접촉 패드 너비를 갖는다. 접촉 패드 너비의 합은 기판의 너비보다 크다. 바람직한 실시형태에서, 6개의 전기 접속이 감지기 위에 6개의 접촉 패드로, 그러나 대략 4개의 접촉 패드의 너비에서 이루어진다. 예컨대, 작업전극, 세 개의 상대전극들(예컨대, 하나의 상대전극 및 두 개의 지시전극들) 및 두 개의 삽입 트레이스 접속부 각각은 접촉 패드를 가지면서, 접속부는 작업전극 및 세 개의 상대전극들의 접촉 패드의 동일한 너비에서 이들 6개의 접촉 패드 각각으로 구성될 수 있다.

본 발명은 또한, 감지기와 전기 미터 또는 다른 장치 사이와의 전기 접속을 제공하는 전기 접속기를 포함한다. 전기 접속기는 복수개의 접속 구조를 갖고, 이들 각각은 감지기 접속부에 전기 접속을 위한 인접 접속 단부 및 전기 장치에 전기 접속을 위한 원단부(distal end)를 갖는다. 한 실시형태에서, 복수개의 제1접속 구조는 원단부에서 인접부로 세로로 평행하게 연장한다. 또한, 하나 이상의 제2접속 구조가 말단부에서부터 제1접속 구조의 인접 단부 및 모서리를 지나서 접속기의 세로 중심선에까지, 제1접속 구조에 인접하여 세로로 연장한다. 감지기에의 접속은 인접 접착 단부를 통하여 이루어진다.

바람직하게는, 전기 접속기는 제1접속 구조의 인접 단부를 지나 세로로 연장되어 접속기의 세로 중심선을 향해 구부러진 적어도 두 개의 제2접속 구조를 갖는다. 굽힘부 후에, 한 실시형태에서 제2접속 구조의 인접 접속 단부는 도전성 삽입 모니터와 같이, 감지기의 단일 도전성 표면과 전기적 접속을 이룬다. 다른 측면에서, 제1접속 구조들은 감지기의 하나 이상의 작업 및/또는 상대전극들과 접속하도록 구조 및 배열될 수 있고, 제2접속 구조들은 하나 이상의 도전성 삽입 모니터와 접속하도록 구조 및 배열된다.

본 발명의 감지기는 측면 충전(side filling) 또는 첨단 충전(tip filling)의 형태를 가질 수 있다. 또한, 한 실시형태에서, 감지기는 일체형 샘플 획득 및 분석물 측정 장치의 일부분일 수 있다. 일체형 샘플 획득 및 분석물 측정 장치는 감지기 및 피부 관통 부재를 포함할 수 있어서, 장치가 사용자의 피부를 관통하여 있는 혈액 등의 액체 샘플이 흘러 감지기에 의해 수집될 수 있도록 하는데 사용할 수 있다. 적어도 일부의 실시형태에서, 이 액체 샘플은 상기 일체형 샘플 획득 및 분석물 측정 장치를 움직이지 않고, 수집될 수 있다.

한 실시형태에서, 감지기는 전기 장치와 연결되어 감지기에 연결된 프로세서를 제공한다. 프로세서는 샘플 챔버에서 샘플의 전해 동안 연속하는 전류 값을 측정하도록 구조 및 배열된다. 프로세서는 연속한 전류값으로부터 피크 전류값을 측정한다. 전류값이 피크 전류값의 역치 부분 이하로 감소한 후, 기울기 값은 전류값으로부터 결정되고, 시간에 따른 전류값의 일차 로그 함수를 나타낸다. 프로세서는 기울기 값으로부터 추정 기울기를 결정한다. 추정된 기울기 및 측정된 전류값으로부터, 프로세서는 샘플을 전해하는데 필요한 전하량을, 전하량으로부터 샘플 내의 분석물의 농도를 측정한다.

상기 기술된 바와 같이, 감지기 형성의 한 방법은 제1기판에 적어도 하나의 작업전극을 형성하고, 제2기판에 적어도 하나의 상대 또는 상대/대조전극을 형성하는 것을 포함한다. 스페이서층은 제1 또는 제2기판 중 하나에 배치된다. 스페이서층은 감지기가 완성될 때, 샘플이 들어가서 유지되는 챔버를 한정한다. 산화환원 매개체 및/또는 제2 전자 전달제는 감지기가 완성될 때 샘플 챔버내의 노출될 영역의 제1 또는 제2기판에 배치될 수 있다. 제1 및 제2기판은 함께 모아지고, 적어도 하나의 작업전극 및 적어도 하나의 상대 또는 상대/대조전극에의 접근을 제공하는 샘플 챔버를 갖는 스페이서층에 의해 분리된다. 한 실시형태에서, 제1 및 제2기판은 단일 시트 또는 연속망 재료의 일부분이다. 본 발명은 특히, 이들 감지기의 제조를 위해 유용하고, 적당한 방법을 포함한다.

그러한 유용하고, 적당한 방법은 제1 및 제2릴리즈 라이너로 덮인 제1 및 제2표면을 갖는 접착부를 제공하고, 제1릴리즈 라이너와 접착부를 관통하나 제2릴리즈 라이너를 관통하지 않는 세부 절단부를 만드는 것을 포함한다. 이들 절단부들은 하나 이상의 샘플 챔버 영역을 한정한다. 제1릴리즈 라이너의 일부분은 제거되어 제1접착 표면의 일부를 노출하고, 샘플 챔버 영역 위의 제1릴리즈 라이너의 잔여 부분을 남긴다. 이 노출된 제1접착부 표면은 그 위에 배치된 하나 이상의 도전성 트레이스를 갖는 제1기판에 부착된다. 제2릴리즈 라이너는 제2접착부 표면을 노출하기 위해 샘플 챔버 영역의 접착부 및 제1릴리즈 라이너와 함께 제거된다. 제2접착부 표면은 그 위에 배치된 하나 이상의 도전성 트레이스를 갖는 제2기판에 부착된다. 이 방법은 샘플 챔버 영역 중의 하나에 상응하는 샘플 챔버를 갖는 감지기를 형성한다.

본 발명을 특정화하는 이들 및 다양한 다른 특징이 특히 첨부된 청구항으로 지시된다. 본 발명, 그것의 이점 및 그것의 이용에 의해 얻어지는 목적의 더 나은 이해를 위해, 본 발명의 바람직한 실시 형태가 예시되고 기재된 첨부 설명 및 도면이 참조되어야 한다.

도면의 간단한 설명

도면에 있어서, 참조 부호 및 문자는 각 도면의 전체에 걸쳐 상응하는 구조를 지시한다.

도1은 서로 대향하는 작업전극 및 상대전극과 샘플 챔버를 갖는 본 발명에 따른 전기화학적 감지기의 제1실시형태의 개략도,

도2는 충들이 개별적으로 도시된 도1에서 도시된 감지기의 분해도,

도3은 서로 대향하는 작업전극 및 상대전극과 연장된 샘플 챔버를 갖는 본 발명의 원리에 따른 전기화학적 감지기의 제2실시형태의 개략도,

도4는 본 발명의 원리에 따른 다중 작업전극들을 포함하는 전기화학적 감지기의 제3실시형태의 상부도,

도5a는 본 발명에 따른 감지기의 제4실시형태에서 용도를 위한 작업전극을 갖는 제1기판의 상부도,

도5b는 도5a의 기판에 상반하고, 그 위에 상대전극들 배치를 갖는 제2기판(도5a에 반전된)의 하부도,

도5c는 도5a의 제1기판 및 도5b의 제2기판 사이의 배치를 위한 스페이서의 상부도,

도6a는 본 발명에 따른 감지기의 제5실시형태에서 용도를 위한 작업전극을 갖는 제1필름의 상부도,

도6b는 도6a의 제1필름 위에 배치를 위한 스페이서의 상부도,

도6c는 도6a의 제1필름 및 도6b의 스페이서 위에 상대전극들 배치를 갖는 제2필름(도6a 및 6b에 반전된)의 하부도,

도7a는 본 발명에 따른 감지기의 제6실시형태에서 용도를 위한 작업전극을 갖는 제1필름의 상부도,

도7b는 도7a의 제1필름 위의 배치를 위한 스페이서의 상부도,

도7c는 도7a의 제1필름 및 도7b의 스페이서 위의 상대전극들 배치를 갖는 제2필름(도7a 및 7b에 반전된)의 하부도,

도8a는 본 발명에 따른 감지기의 제7실시형태에서 용도를 위한 작업전극을 갖는 제1필름의 상부도,

도8b는 도8a의 제1필름 위의 배치를 위한 스페이서의 상부도,

도8c는 도8a의 제1필름 및 도8b의 스페이서 위의 상대전극들 배치를 갖는 제2필름(도8a 및 8b에 반전된)의 하부도,

도9a는 본 발명에 따른 감지기의 제8실시형태에서 용도를 위한 작업전극을 갖는 제1필름의 상부도,

도9b는 도9a의 제1필름 위의 배치를 위한 스페이서의 상부도,

도9c는 도9a의 제1필름 및 도9b의 스페이서 위의 상대전극들 배치를 갖는 제2필름(도9a 및 9b에 반전된)의 하부도,

도10a는 본 발명에 따른 감지기의 제9실시형태에서 용도를 위한 작업전극을 갖는 제1필름의 상부도,

도10b는 도10a의 제1필름 위의 배치를 위한 스페이서의 상부도,

도10c는 도10a의 제1필름 및 도10b의 스페이서 위의 상대전극들 배치를 갖는 제2필름(도10a 및 10b에 반전된)의 하부도,

도11a는 본 발명에 따른 감지기의 제10실시형태에서 용도를 위한 작업전극을 갖는 제1필름의 상부도,

도11b는 도11a의 제1필름 위의 배치를 위한 스페이서의 상부도,

도11c는 도11a의 제1필름 및 도11b의 스페이서 위의 상대전극 배치를 갖는 제2필름(도11a 및 11b에 반전된)의 하부도,

도12a는 본 발명에 따른 감지기의 제11실시형태에서 용도를 위한 작업전극을 갖는 제1필름의 상부도,

도12b는 도12a의 제1필름 위의 배치를 위한 스페이서의 상부도,

도12c는 도12a의 제1필름 및 도12b의 스페이서 위의 상대전극들 배치를 갖는 제2필름(도12a 및 12b에 반전된)의 하부도,

도13a는 본 발명에 따른 한 쌍의 감지기 성분의 한 실시형태의 상부도,

도13b는 본 발명에 따른 한 쌍의 감지기 성분의 다른 실시형태의 상부도,

도14a 내지 14f는 스페이서층에서 샘플 챔버를 제공하는 연속 과정의 단면도,

도14g는 도14b의 하부도,

도15a는 분석물의 농도를 계산하는데 사용된 시간에 따른 전류의 그래프,

도15b는 분석물의 농도를 계산하는데 사용된 시간에 따른 전류의 로그의 그래프,

도16a는 본 발명에 따른 전기 접속기 장치 내의 삽입을 위해 위치된 감지기의 상부 투시도,

도16b는 도16a의 전기 접속기의 확대도,

도17a는 도16a의 전기 접속기 장치 내에 완전히 위치된 감지기의 상부 투시도,

도17b는 도17a의 전기 접속기 장치의 확대도,

도18a는 도16a 및 16b의 전기 접속기 장치의 하부 투시도,

도18b는 도17a 및 17b의 전기 접속기 장치의 하부 투시도,

도19a 내지 19l은 접촉 패드 사이의 적절한 도전성 통로의 예,

도20은 접속기 내부로부터 본 접속기 내에 배치된 본 발명의 감지기의 단면도 및,

도21은 란셋 장치에 이용하는 링의 투시도이다.

실시예

하기 정의가 본 명세서에 기술된 용어를 한정한다.

"공기 산화성 매개체(air-oxidizable mediator)"는 공기에 의해 산화되는 산화환원 매개체이고, 바람직하게는, 매개체의 적어도 90%가 일정 주기 동안, 예컨대, 한달 이하, 바람직하게는 1주 이하, 및 더욱 바람직하게는 하루 이하 동안 고체 또는 액체로서 공기 중의 저장에 따른 산화 상태이다.

"전류측정법(Amperometry)"은 정상 상태의 전류측정법, 대시간전류법(chronoamperometry) 및 코트렐형(Cottrell-type) 측정법을 포함한다.

"생체액(biological fluid)"은 분석물이 측정될 수 있는 임의의 체액, 예컨대 혈액(이는 전혈과 혈장 및 혈청 등의 무세포 성분들을 포함하고), 장액, 피부액, 땀 눈물, 소변 및 타액이다.

"전기량법(Coulometry)"은 전극에 직접 또는 하나 이상의 전자 전달제를 통하여 분석물의 완전한 또는 거의 완전한 전해 시 통과된 또는 통과될 전하의 측정법이다. 전하는 분석물의 부분적 또는 거의 완전한 전해 동안 통과된 전하의 측정에 의해 또는, 보다 종종, 감소하는 전류 및 경과된 시간의 전해 동안의 다중 측정에 의해 측정된다. 감소하는 전류는 전해에 의해 야기된 전해된 종의 농도 감소의 결과이다.

"상대전극(counter electrode)"은 작업전극을 통하여 통과된 전류의 신호에 대해 크기에 있어서 동일하고, 신호에 있어서 상반하는 전기화학적 전류를 통하는 것으로 작업전극과 쌍을 이루는 하나 이상의 전극을 의미한다. "상대전극"이라는 용어는 대조전극 또는 상대/대조전극을 제외하지 않는 한, 또한, 대조전극으로 작용하는 상대전극들을 포함하는 것을 의미한다.

"유효 확산 계수(effective diffusion coefficient)"는 전기화학적 셀(cell)의 전극들 사이 부피에서 기질, 예컨대, 분석물, 효소 또는 산화환원 매개체의 수송을 특정하는 확산 계수이다. 적어도 한 예에서, 셀 부피는 한 종류 이상의 매질(예컨대, 샘플액 및 중합체 필름)로 차지될 수 있다. 각 매질을 통하는 기질의 확산은 다른 속도로 일어날 수 있다. 유효 확산 계수는 이 다중 매질 부피를 통하는 확산율에 상응하고, 일반적으로, 단지 샘플액으로만 충전된 셀에서의 기질에 대한 확산계수와 다르다.

"전기화학적 감지기(electrochemical sensor)"는 전기화학적 산화 및 환원 반응을 통하여 분석물의 존재 및/또는 농도를 검출하기 위한 형태로 구조된 장치이다. 이들 반응은 분석물의 양 또는 농도와 관련될 수 있는 전기 신호로 변환된다.

"전해(electrolysis)"는 전극에서 직접 또는 하나 이상의 전자 전달제(예컨대, 산화환원 매개체 및/또는 효소)를 통하는 화합물의 전자산화 또는 전자환원이다.

"대향하는 전극(facing electrode)"은 작업전극의 작업 표면이 상대전극의 표면에 거의 상반하도록 배치되는 작업전극 및 상대전극의 구조를 의미한다. 적어도 한 예에서, 작업전극 및 상대전극 사이의 거리는 작업전극의 작업표면의 폭 보다 작다.

화합물이 표면에 "고정된(immobilized)"은 표면에 걸린 또는 화학적으로 결합된 것을 의미한다.

"지시전극(indicator electrode)"은 샘플 챔버 및/또는 측정 지대의 부분적 또는 완전한 충전을 검출하는 전극이다.

"층(layer)"은 하나 이상의 층을 포함한다.

"측정 지대(measurement zone)"는 분석물 분석시 요구된 샘플의 단지 그 일부분만을 포함하는 크기로 된 샘플 챔버의 영역으로 한정된다.

"비확산성(non-diffusible)", "비용해성(non-leachable)" 또는 비렐리즈성(non-releasable)" 화합물은 분석물 분석시 작업전극의 작업 표면으로부터 실질적으로 분산하지 않는 화합물이다.

"상대/대조전극의 전위(potential of the counter/reference electrode)"는 셀 중 용액이 pH7에서 0.1M NaCl 용액일 때, 셀의 대조전극 또는 상대/대조전극의 1/2 셀 전위이다.

"산화환원 매개체(redox mediator)"는 직접 또는 제2 전자 전달제를 통하여 분석물과 작업전극 사이에서 전자를 운반하는 전자 전달제이다.

"대조전극(reference electrode)"은 "대조전극"이 상대/대조전극을 제외하지 않는 한, 또한 상대전극(즉, 상대/대조전극)으로 작용하는 대조전극을 포함한다.

"제2 전자 전달제(second electron transfer agent)"는 산화환원 매개체과 분석물 사이에서 전자를 운반하는 분자이다.

"샘플 챔버의 표면(surface in the sample chamber)"은 작업전극, 상대전극, 상대/대조전극, 대조전극, 지시전극, 스페이서의 표면 또는 샘플 챔버에 결합하는 다른 표면이다.

"작업전극(working electrode)"은 산화환원 매개체의 매개로 또는 매개 없이 분석물이 전기산화 또는 전기환원되는 전극이다.

"작업표면(working surface)"은 비용해성 산화환원 매개체로 덮이고, 샘플에 노출된 작업전극의 일부이고, 또는 그 산화환원 매개체가 확산성이면 "작업표면"은 샘플에 노출된 작업전극의 일부분이다.

본 발명의 시험관내 분석물 감지기의 작은 부피는 약 $1\mu\text{l}$ 이하의 부피, 바람직하게는 약 $0.5\mu\text{l}$ 이하, 보다 바람직하게는 약 $0.32\mu\text{l}$, 더욱 바람직하게는 약 $0.25\mu\text{l}$, 가장 바람직하게는 약 $0.1\mu\text{l}$ 이하의 부피를 갖는 샘플의 일부에서 분석물의 농도를 측정하도록 고안된다.

대상 분석물은 일반적으로 용액이거나 또는 혈액 또는 혈청 등의 생체액으로 제공된다.

전체 도면 및 특히, 도1 및 도2에서, 본 발명의 작은 부피의 시험관내 전기화학적 감지기(20)는 제1기판(32) 위에 작업전극(22), 제2기판(34) 위에 상대(또는 상대/대조)전극(24) 및 샘플 챔버(26)를 포함한다. 샘플 챔버(26)는 샘플 챔버에 샘플이 제공될 때, 샘플이 작업전극(22), 상대전극(24) 및 존재할 수 있는 어떠한 대조전극들 또는 지시전극들과 전해적 접촉 상태를 갖도록 구조된다. 이는 전류가 분석물의 전해(전기산화 또는 전기환원)에 영향을 미치도록 전극들 사이에 흐르도록 한다. 스페이서(33)는 제1기판(32) 및 제2기판(34)에 위치되어 전극들(22,24) 사이에 공간을 제공하고, 측정될 샘플이 수용 되도록 샘플 챔버(26)가 제공된다.

작업전극

작업전극(22)은 물드된 탄소 섬유 복합체로부터 형성될 수 있거나, 그 위에 적절한 도전층이 적층되는 폴리에스테르 등 의 불활성 비도전성 기재로 구성될 수 있다. 도전층은 일반적으로 다소 낮은 전기 저항성을 갖고, 일반적으로 작동시 감지기의 전위 범위에 걸쳐서 전기화학적으로 불활성이 있다. 적절한 도전층은 금, 탄소, 백금, 루테늄다이옥사이드, 팔라듐 및 종래 공지된 다른 비-부식 물질과 예컨대, ECCOCOAT CT5079-3 탄소-충전된 도전성 에폭시 코팅(W.R. Grace Company, Woburn, MA) 등의 도전성 에폭시를 포함한다. 전극(예컨대, 도전층)은 증착 또는 인쇄 등의 방법에 의해 불활성 물질의 표면에 배치된다. 바람직하게는 전극은 기재 위에 인쇄된다.

불활성 비도전성 기재는, 또한, 기판, 기재 등으로 언급된다. 이 기재는 일반적으로, 전기적 비도전성 물질, 예컨대, 전하 또는 전류를 운반할 수 없는 절연 물질이다. 본 발명의 감지기에 대한 기재로서 사용할 수 있는 재료의 예는 폴리에스테르, 폴리에틸렌(고밀도, 저밀도 모두), 폴리에틸렌테레프탈레이트, 폴리카르보네이트, 비닐 등을 포함한다. 기재는 그 위에 전극들의 부착을 개선하기 위해, 프라이머 또는 다른 그러한 코팅으로 처리될 수 있다.

탭(23')은 전압원 또는 전류 측정 장비 등의 외부 전기(미도시)에 전극을 용이하게 접속하기 위해 작업전극(22)의 말단에 제공될 수 있다. 작업전극(22)에 접속된 접촉 패드(23)가 작업전극으로부터의 연장부처럼 탭(23')에 위치될 수 있다.

매개체에 의해 코팅되지 않은 작업전극의 일부분에서 전기화학적 반응이 발생하지 않도록 하기 위해, 비용해성 매개체를 사용시, 유전체 또는 다른 절연성 물질이 산화환원 매개체를 갖는 영역 위, 아래 또는 주위의 전극에 배치될 수 있다. 적절한 유전체 물질은 왁스 및 폴리에틸렌 등의 비도전성 유기 중합체를 포함한다. 유전체는 또한, 전극 위의 산화환원 매개체의 일부를 덮을 수 있다. 산화환원 매개체의 덮인 부분은 샘플과 접촉하지 않을 것이고, 따라서, 전극의 작업표면의 일부가 되지 않을 것이다.

감지 화학 물질(Sensing Chemistry)

작업전극(22)에 부가하여, 분석물의 분석을 위해 감지 화학물질이 샘플 챔버(26)에 제공된다. 이 감지 화학 물질은 바람직하게는 산화환원 매개체 및 제2 전자 전달 매개체를 포함하고, 한 예에서는 전자 또는 후자가 단독으로 사용될 수 있다. 산화환원 매개체 및 제2 전자 전달제는 독립적으로 확산성 또는 비용해성(즉, 비확산성)일 수 있어서, 어느 하나 또는 양쪽이 확산성 또는 비용해성일 수 있다. 감지 화학 물질 성분들의 배치는 그들이 확산성 또는 비용해성인지에 따라 의존할 수 있다. 예컨대, 비용해성 및/또는 확산성 성분들은 일반적으로 작업전극 위에서 감지층을 형성한다.

또한, 하나 이상의 확산성 성분들이 샘플의 도입 전에 샘플 챔버의 어떠한 표면에도 배치될 수 있다. 다른 예로, 하나 이상의 확산성 성분들이 샘플을 감지기에 도입하기 전에 샘플 내에 들어갈 수 있다.

산화환원 매개체가 비용해성이면, 비용해성 산화환원 매개체는 일반적으로 감지층으로서 작업전극(22)에 배치된다. 산화환원 매개체 및 제2 전자 전달제를 갖는 실시형태에서, 산화환원 매개체 및 제2 전자 전달제가 모두 비용해성이면, 비용해성 성분들 모두는 감지층으로서 작업전극(22) 위에 배치된다.

예컨대, 제2 전자 전달제가 확산성이고, 산화환원 매개체가 비용해성이면, 적어도 산화환원 매개체는 감지층으로서 작업전극(22) 위에 배치된다. 확산성 제2 전자 전달제는 작업전극의 감지층에 배치될 필요가 없으나, 산화환원 매개체 감지층 내를 비롯한 샘플 챔버의 어떤 표면에도 배치될 수 있거나 또는 샘플에 들어갈 수 있다. 산화환원 매개체가 확산성이면, 산화환원 매개체가 샘플 챔버의 어떤 표면에도 위치될 수 있거나 샘플에 들어갈 수 있다. 산화환원 매개체 및 제2 전자 전달제가 모두 확산성이며, 확산성 성분들은 독립적으로 또는 결합하여 샘플 챔버의 어떤 표면에도 배치될 수 있고 및/또는 샘플에 넣을 수 있다(즉, 각 확산성 성분은 샘플 챔버의 동일한 표면에 배치되거나 또는 샘플에 넣을 필요가 없다).

산화환원 매개체는 그것이 확산성이든 비용해성이든 작업전극(22)과 분석물 사이에서 전류를 매개하고, 전극에 대한 직접적인 전기화학적 반응에 적절하지 않을 수 있는 분자의 전기화학적 분석을 가능하게 한다. 매개체는 전극과 분석물 사이의 전자 전달제로서 작용한다.

측정될 수 있는 분석물은 예컨대, 글루코오스, 아세틸콜린, 아밀라제, 빌리루빈(bilirubin), 콜레스테롤, 용모성 생식선자극호르몬(chorionic gonadotropin), 크레아틴 키나아제(예컨대, CK-MB), 크레아틴, DNA, 프럭토스아민, 글루코오스, 글루타민, 성장 호르몬, 호르몬, 케톤, 젖산, 페록사이드, 전립선-특이적 항원, 프로트롬빈, RNA, 갑상선 자극 호르몬(thyroid stimulating hormone) 및 트로포닌(troponin)을 포함한다. 예컨대, 항생제(예컨대, 젠타마이신, 반코마이신 등), 디지톡신, 디곡신, 낭용제, 테오플린(theophylline) 및 와르파린(warfarin)과 같은 의약 또는 약물과 같은 분석물 농도가 또한 측정될 수 있다. DNA 및/또는 RNA의 농도 측정에 적절한 분석은 미국 특허출원 제09/138,888 및 제09/145,776호, PCT 출원 PCT/US99/14460에 기술되어 있다.

산화환원 매개체

모든 유기 또는 유기금속 산화환원종이 산화환원 매개체로 사용될 수 있는 하나, 적절한 산화환원 매개체 중의 한 형태는 전이금속 화합물 또는 복합체이다. 적절한 전이금속 화합물 또는 복합체의 예는 오스뮴, 루테늄, 철 및 코발트 화합물 또는 복합체를 포함한다. 이를 복합체에서, 전이금속은 하나 이상의 리간드에 배위결합된다. 리간드들은 일반적으로 한자리, 두자리, 세자리, 또는 네자리이다. 가장 바람직한 리간드들은 예컨대, 피리딘 및/또는 이미다졸 유도체 등의 헤테로고리 질소 화합물이다. 여러자리 리간드들은 다중 피리딘 및/또는 이미다졸환을 포함할 수 있다. 또한, 폐로센 등의 메탈로센 유도체가 사용될 수 있다. 매개체의 한 예는 $[Os(4-(N-(6-아미노헥실)아미노비피리딘(1,1'-디메틸-2,2'-비아미다졸)₂)Cl_3]$ 이다.

산화환원 매개체는 확산성 산화환원 매개체 또는 비용해성 산화환원 중합체 등의 비용해성 산화환원 매개체일 수 있다. 산화환원 매개체에 대한 추가적 정보는 1999년 4월 21일에 출원된 미국 특허 제09/295,962 및 PCT 출원 WO 98/35225를 참고하라.

제2 전자 전달제

본 발명의 바람직한 실시형태에서, 감지기는 산화환원 매개체와, 산화환원 매개체 및 분석물에 또는 그것으로부터 전자를 전달할 수 있는 제2 전자 전달제를 포함한다. 제2 전자 전달제는 확산성 또는 비용해성일 수 있다(즉, 산화환원 중합체에 인트랩되어 있거나 배위, 공유 또는 이온결합될 수 있다). 적절한 제2 전자 전달제의 한 예는 분석물의 반응을 촉매하는 효소이다. 예컨대, 글루코오스 옥시다아제 또는 피톨로퀴놀린 퀴논 글루코오스 디하이드로게나아제(PQQ) 등의 글루코오스 디하이드로게나아제가 분석물이 글루코오스인 경우에 사용된다. 젖산 옥시다아제는 분석물이 젖산인 경우 이 역할을 한다. 다른 효소들이 다른 분석물을 위해 사용될 수 있다.

상대전극

도1 및 도2에 도시된 바와 같이, 상대전극(24)은 작업전극(22)과 유사한 방식으로 구조될 수 있다. 상대전극(24)은 또한, 상대/대조전극일 수 있다. 또한, 별도의 대조전극이 샘플 챔버와 접촉하여 제공될 수 있다. 상대/대조전극 또는 대조전극을 위한 적절한 재료는 예컨대 비-도전성 기재 위에 인쇄된 Ag/AgCl 또는 Ag/AgBr 또는 은 금속 기재 위의 염화은을 포함한다. 서로 다른 재료 및 방법이 사용될 수 있는 하나, 동일한 재료 및 방법이 작업전극(22)을 구조하기 위해 유효한 것처럼 상대전극을 만드는 경우에도 사용될 수 있다. 바람직하게는, 상대 또는 상대/대조전극은 절연 기재에 인쇄된다. 접촉패드(25)가 배치되는 텁(25')은 전기량계, 정전위전해장치 또는 다른 측정 장치 등의 외부 전기(미도시)에 편의상 접속하기 위해 제공될 수 있다. 기

선택적으로, 비도전성 잉크 등의 비도전성 충전재는 상대전극에 인접 또는 다중 상대전극 사이에 형성되어 샘플 챔버 내의 샘플액의 이동 통로를 따라 평면의 표면을 제공할 수 있다. 비도전성 물질은 평坦한 표면을 제공하여 모세관 작용에 의한 샘플 챔버의 충전을 용이하게 하고 및/또는 공기 방울이 상대전극에 인접하여 인트랩되는 가능성을 감소시키므로 바람직하다. 이 비도전성 재료는 유색 또는 무색일 수 있고, 인쇄 또는 다른 기술에 의해 기판에 형성될 수 있다. 비도전성 물질은 상대전극의 형성 이전에 또는 이후에 충착될 수 있다. 한 실시형태에서, 비도전성 잉크는 다중 $12.3\mu\text{m}$ (0.5mil) 두께의 상대전극들 사이의 영역을 충전하는데 사용된다. 다른 실시형태에서, 비도전성 잉크는 다중 $6.4\mu\text{m}$ (0.25mil) 두께의 상대전극들 사이의 영역을 충전하는데 사용된다. 일반적으로, 충전재 잉크는 약 $6.4\mu\text{m}$ 미만의 두께에 요구되지 않고, 한 감지기 고안에서, $6.4\mu\text{m}$ 두께의 상대전극에 대해 충전재 잉크가 요구되지 않았다.

전극 구조

본 발명의 한 실시형태에서, 작업전극(22) 및 상대전극(24)은 도1 및 2에 도시된 바와 같이 대향하는 전극쌍을 형성하기 위해 서로 상반하여 대향하게 배치된다. 이 바람직한 구조에서, 샘플 챔버(26)는 일반적으로 두 개의 전극 사이에 배치된다. 이 대향하는 전극 구조를 위해, 전극들이 약 0.2mm 이하의 거리(즉, 작업전극의 적어도 한 부분은 상대전극의 한 부분으로부터 $200\mu\text{m}$ 이하로 분리된다), 바람직하게는 $100\mu\text{m}$ 이하 및 가장 바람직하게는 $50\mu\text{m}$ 이하로 분리된다.

전극은 직접 서로 대향할 필요는 없고, 약간 벗어날 수 있다. 게다가, 두 개의 전극은 동일한 크기일 필요는 없다. 바람직하게는 작업전극(22)은 감지기(20)의 너비로 연장하고, 상대전극(24)은 그 너비의 일부분 또는 전체이다. 작업전극(22) 또는 상대전극(24)은 도4(상대전극(324, 344)처럼) 및 도5a(상대전극(424, 441, 442)처럼)에 도시된 바와 같이, 하나 이상의 전극을 포함할 수 있다. 상대전극(24)은 빗살의 형태로 형성될 수 있다. 상대전극 및 작업전극의 다른 구조는 본 발명의 범위내이다. 그러나, 이 특정 실시형태에 대하여, 적어도 작업전극의 한 부분 및 상대전극의 한 부분 사이의 분리 거리는 바람직하게는 상기에서 명시된 제한을 초과하지 않는다.

본 발명의 다른 실시형태에서, 작업전극 및 상대전극은 동일평면상이다. 이런 경우에, 샘플 챔버는 양쪽 전극과 접촉하고, 비도전성 불활성 기재 또는 기판에 의해 상반하는 전극 면에 결합된다. 불활성 기재에 적절한 물질은 폴리에스테르 등의 비도전성 물질을 포함한다.

발명의 감지기의 다른 구성이 또한, 가능하다. 예컨대, 두 개의 전극이 서로에게 각을 이루도록 평면에 형성될 수 있다. 그러한 구조는 오른쪽 각을 형성하는 표면 위에 전극을 가질 수 있다. 다른 가능한 구조는 튜브 내부 등의 굽을 표면 위에 전극을 갖는다. 예컨대, 작업전극 및 상대전극이 배열될 수 있어 그들은 튜브의 상반되는 면으로부터 서로 대향한다. 이는 대향하는 전극쌍의 다른 예이다. 또한, 전극들은 튜브 벽 위에 서로 인접하여 놓일 수 있다(예컨대, 다른 것의 위에 또는 차례로). 한 구조에서, 두 개 전극이 전기화학 감지기의 쇼팅을 억제하기 위해 서로 직접적인 전기 접촉을 형성하지 않도록 구조된다.

또한, 도1 및 도2에 관해서, 전극 연장부를 "트레이스"라고 부르는 것처럼 전극(22,24)은 샘플 챔버(26)에서 감지기(20)의 다른 말단까지 연장된다. 각 트레이스는 후에 기술될 바와 같이 데이터 및 측정 수집을 위해 미터 또는 다른 장치에 전기적 접속을 제공하는 접촉 패드(23,25)를 제공한다. 바람직하게는, 각 접촉 패드(23,25)는 각 비도전성 기판(32,34)으로부터 연장하는 탭(23',25')에 위치된다. 한 실시형태에서, 탭은 그 위에 위치된 하나 이상의 접촉 패드를 갖는다. 두 번째 실시형태에서, 단일 접촉 패드는 하나 이상의 전극에 접속을 제공하는데 사용되고, 즉, 다중 전극은 함께 결합되고, 하나의 접촉 패드를 통하여 연결된다.

스페이서(33)는 도1 및 2에 도시된 바와 같이 전극이 서로 대향하고 있을 때, 전극들을 분리하는데 사용될 수 있다; 스페이서(33)는 도2에 명확히 도시된다. 스페이서는 일반적으로 감압 접착부, 폴리에스테르, MylarTM, KevlarTM 또는 다른 강한, 얇은 중합 필름 등의 불활성 비도전성 재료 또는 그것의 화학적 불활성으로 선택된 TeflonTM 필름 등의 얇은 중합 필름으로 구성된다. 스페이서(33)는 전극 사이의 접촉을 억제할 뿐 아니라, 스페이서(33)는 샘플 챔버(26)에 대한 경계의 부분으로 작용할 수 있다. 다른 스페이서는 접착부 층 및 양면 접착 테이프(필름의 대향하는 면에 접착부를 갖는 운반체 필름)를 포함한다. 접착부는 예컨대, 스페이서(33)를 제공하기 위해 중합성 물질에 코팅하여 부가될 수 있다.

샘플 챔버

샘플 챔버(26)는 도1 및 도2에 도시된 바와 같이, 일반적으로 전극(22,24), 기판(32,34) 및 스페이서(33)의 조합으로 한 정된다. 측정 지대는 샘플 챔버내에 포함되고, 분석물 분석시 요구되는 샘플의 일부만을 포함하는 샘플 챔버의 영역이다. 도1 및 2에 기술된 본 발명의 실시형태에서, 샘플 챔버(26)는 스페이서(33)에 의해 결합된 비도전성 기판(32,34)과 두 개 전극(22,24)사이의 공간이다. 이 실시형태에서, 샘플 챔버는 바람직하게는 약 $1\mu\text{l}$ 이하, 보다 바람직하게는 $0.32\mu\text{l}$ 이하 및 더욱 바람직하게는 약 $0.25\mu\text{l}$ 이하의 부피를 갖는다.

도1 및 2에서 기술된 본 발명의 실시형태에서, 측정 지대는 샘플 챔버의 부피와 거의 동일한 부피를 갖는다. 바람직한 실시형태에서, 측정 지대는 샘플 챔버의 80%, 보다 바람직한 실시형태에서 90% 및 가장 바람직한 실시형태에서 약 100%를 포함한다.

도3에 도시된, 본 발명의 다른 실시형태에서 감지기(220)는 비도전성 기재(232) 상에 작업전극(222), 비도전성 기재(234) 상에 상대전극(224) 및 그들 사이에 스페이서(233)를 갖는다. 접촉 패드(223)는 작업전극(222)으로부터 연장되고, 마찬가지로, 상대전극(224)으로부터 접촉 패드(225)가 연장된다. 샘플 챔버(226)(기재(232, 234) 및 스페이서(233)에 의해 한정된)는 감지기(220)의 길이 방향으로 연장되고, 영역 인접 전극(222,224) 보다 더 넓은 공간을 포함한다. 이 실시형태에서, 측정될 샘플의 일부를 포함하는 영역에 상응하는 측정 지대는 작업전극(222) 및 상대전극(224)의 작업 표면에 결합된 샘플 챔버(226)의 부분이다. 이 실시형태에서, 측정 지대는 바람직하게는 약 $1\mu\text{l}$ 이하, 보다 바람직하게는 약 $0.32\mu\text{l}$ 이하 및 더욱 바람직하게는 약 $0.25\mu\text{l}$ 이하의 부피 및 가장 바람직하게는 $0.1\mu\text{l}$ 이하의 샘플 부피를 갖는다.

상기 기술된 양 실시형태에서, 샘플 챔버 및 측정 지대의 두께는 일반적으로, 스페이서(33, 233)의 두께(예컨대, 도2 및 도3에서 전극들 사이의 거리 또는 전극이 동일 평면상인 실시형태에서 전극들과 불활성 기재 사이의 거리)에 상응한다. 예컨대, 스페이서는 접착체 또는 양면 접착 테이프 또는 필름일 수 있다. 유용한 접착부의 예는 우레탄, 아크릴레이트, 아크릴, 라텍스, 고무 및 다른 공지의 접착부 물질을 포함한다. 바람직하게는, 이 두께는 더 많은 샘플이 주어진 샘플 부피에 대해 전극 표면과 접촉하는 것과 같이, 분석물의 신속한 전해를 진행하도록 작다. 게다가, 가느다란 샘플 챔버는 확산 시간이 측정 시간에 비해 길기 때문에, 분석물 분석시 샘플 챔버의 다른 부분으로부터 측정 지대로의 분석물의 확산으로부터의 오류를 감소시킨다. 일반적으로, 샘플 챔버의 두께는 약 50 μm 및 약 200 μm 사이이다.

흡착제 물질

샘플 챔버는 샘플이 챔버에 놓이기 전에 빈 상태이거나 또는, 샘플 챔버는 측정 과정 동안 유체(fluid) 샘플을 흡수하고 유지하기 위해 흡착제 물질(도3에 도시된 흡착제(50))을 포함할 수 있다. 적절한 흡착제 물질은 폴리에스테르, 나일론, 셀룰로오스 및 니트로셀룰로오스 등의 셀룰로오스 유도체를 포함한다. 흡착제 물질은 샘플 챔버의 모세관 작용을 보조하거나 또는 바람직하게는 대체 할 수 있는 위킹 작용(wicking action)에 의해 작은 부피 샘플의 흡입을 용이하게 한다. 이에 부가하여, 또는 선택적으로, 샘플 챔버 벽의 일부 또는 전체는 계면활성제에 의해 코팅될 수 있는데, 이는 샘플 챔버 내의 유체 샘플의 표면 장력을 더 낮추고, 유체 유동을 증가하려는 의도이다. 유용한 계면활성제의 예는 예컨대, "Zonyl FSO"(Dupont, Wilmington, DE)이라는 상표명으로 시판 중이다.

흡착제의 위킹 작용 외의 다른 방법이 샘플을 샘플 챔버 또는 측정 지대로 수송하는데 사용될 수 있다. 이러한 수송 방법의 예는 흡착제 물질의 위킹 작용뿐만 아니라, 샘플 챔버 안으로 넣기 위해 샘플에 가압하는 방법, 챔버에 샘플을 당기기 위해 샘플 챔버에서 펌프 또는 다른 진공 생성 방법에 의해 진공을 생성하는 방법 및 얇은 샘플 챔버의 벽과 샘플의 계면 장력에 의한 모세관 작용 작용에 의한 방법을 포함한다.

전체 감지기 어셈블리는 단단하게 결합되어 샘플이 전극과 접촉하도록 하고, 샘플 챔버 및 측정 지대는 동일한 부피를 유지한다. 이는 샘플의 전기량 분석에서 중요하게 고려되는 것으로서, 한정된 샘플 부피의 측정이 필요하기 때문이다.

다른 감지기 구조

도4 내지 12는 다른 감지기 구조로서 첨단 충전(tip-filling) 및 측면 충전(side-filling)을 도시한다. 도4에서, 감지기(320)는 작업전극(322), 상대전극(324), 제2상대전극(344)(이는 하기 기술된 바와 같이 충전 지시기 작용을 제공한다), 및 감지기(320) 길이의 적어도 한 부분을 따라 연장되고, 선택적으로 흡착제(350)를 포함하는 샘플 챔버(326)를 갖는다.

도5a 내지 5c는 조립되었을 때, 감지기의 바람직한 실시형태를 제공하는 세 개 층들을 도시한다. 도5b는 기판(432) 위에 작업전극(422)을 갖는다. 작업전극(422)은 샘플 챔버(426)에서 그 위가 접촉 패드(423)인 템(423')으로 연장하는 트레이스(453)를 갖고, 접촉 패드(423)는 감지기를 미터 또는 다른 측정 장치에 연결한다. 도5a(도5b에 반전되어 전극면을 나타낸다)는 기판(434) 위에 상대전극(424)을 갖고, 또한 제1지시전극(441) 및 제2지시전극(442)을 포함한다. 상대전극(424)은 트레이스(454)를 갖고, 제1지시전극(441)은 트레이스(451)를 갖고, 제2지시전극(442)은 트레이스(452)를 갖고, 이들은 템(425') 위의 접촉 패드(425, 443, 444) 각각에 이른다. 도5c의 스페이서(433)는 샘플 챔버(426)를 한정하고, 두 개 기판(432, 434)이 상반 및 서로 대향하여 위치될 때 전극들 사이에 공간을 제공한다.

도6 내지 도6c는 또한, 조립되었을 때, 감지기를 제공하는 세 개 층들을 도시한다. 도6a에서, 작업전극(502)은 제1기판(500) 위에 형성된다. 작업전극(502)은 외부 전기에 접속을 위한 접촉 패드(503)를 포함하고, 이 접촉 패드(503)는 트레이스(552)에 의해 작업전극(502)에 연결된다. 도6b에 도시된 접착부층 또는 양면 테이프 등의 스페이서(504)는 감지기를 위한 샘플 챔버를 생성하기 위해 채널(506)을 한정한다. 두 개 상대(또는 상대/대조)전극들(510, 512)은 도6c(도6a에 반전되어 전극면을 나타낸다)에 도시된 바와 같이, 제2기판(508) 위에 형성된다. 이 다중 상대 전극 배열은 하기 기술된 바와 같이, 상대전극(512)을 사용하여 충전 지시기 기능을 제공할 수 있다.

각 상대전극(510, 512)은 외부 전기와의 접속을 위해 접촉 영역 또는 패드(511, 513)를 갖고, 이들 접촉 패드(511, 513)는 트레이스(551, 553)에 의해 상대전극(510, 512)에 연결된다. 제2기판(508)은 반전되고, 그들 사이에 스페이서(504)를 갖으면서 제1기판(500) 위에 놓여서 작업전극(502) 및 두 개의 상대전극(510, 512)은 채널(506)의 영역에서 대향한다.

한 예에서, 채널(506)의 입구(514)(도6b)에 가장 인접한 상대전극(510)은 다른 상대전극(512) 보다 적어도 두 배 큰 샘플 챔버 내의 표면적을 갖고, 적어도 5배 또는 10배 이상일 수 있다. 비용해성 또는 확산성 산화환원 매개체 및/또는 제2전자 전달제는 상기 기술된 바와 같이, 채널(506)에 상응하는 영역에서 제1 또는 제2기판(500, 508)에 제공될 수 있다.

작업전극 및 상대전극은 전체 채널 영역(두 개 상대전극 사이의 작은 공간을 제외)을 덮도록 형성될 수 있다. 이 실시형태에서, 샘플 챔버 및 측정 지대는 유효하게 동일하고, 동일한 부피를 갖는다. 다른 실시형태에서, 측정지대는 예컨대, 샘플 챔버 부피의 80% 또는 90%를 갖는다. 유사한 감지기들이 하나의 상대전극 또는 세 개 이상의 상대전극을 사용하여 이후 어질 수 있다. 또한 다중 작업전극들이 또한 감지기에 제공될 수 있다.

도7a, 7b 및 7c는 측면 충전 감지기 배열을 도시한다. 도7a는 작업전극(522)을 갖는 제1기판(520)을 도시한다. 도7b는 채널(526)을 한정하는 스페이서(524)를 도시한다. 도7c(도7a 및 7b에 반전됨)는 세 개의 상대(또는 상대/대조)전극들(530, 532, 534)을 갖는 제2기판(528)을 도시한다. 이 다중 상대전극 배열은 하기 기술된 바와 같이, 충전 지시기 기능을 제공할 수 있다. 인텐테이션(536, 538) 또는 리세스드 또는 인덴티드부가 감지기로의 유체의 유동을 용이하게 하는 채널(526)에 대한 개구의 가장자리에 형성될 수 있다. 이 구조는 채널(즉, 샘플 챔버)의 위킹 또는 모세관 충전에 도움을 줄 수 있다. 이 구조는 또한, 사용자가 샘플 수집시 부주의하게 채널을 막는 가능성을 감소시킬 수 있고, 이는 피부에 대하여 감지기 가장자리의 텁을 가압하여 발생할 수 있다.

도8a, 8b 및 8c는 측면 충전 감지기 배열의 다른 예를 도시한다. 도8a는 작업전극(542)을 갖는 제1기판(540)을 도시한다. 도8b는 채널(546)을 한정하는 스페이서(544)를 도시한다. 도8c(도8a 및 8b에 반전된)는 세 개의 상대(또는 상대/대조)전극(550, 552, 554)을 갖는 제2기판(548)을 도시한다.

도9a, 9b 및 9c는 첨단 충전 감지기 배열의 다른 예를 도시한다. 도9a는 작업전극(562)을 갖는 제1기판(560)을 도시한다. 도9b는 채널(566)을 한정하는 스페이서(564)를 도시한다. 도9c(도9a 및 9b에 반전된)는 두개의 상대(또는 상대/대조)전극(570, 572)을 갖는 제2박막 기판(568)을 도시한다. 이 다중 상대전극 배열은 하기 기술된 바와 같이 충전 지시기 기능을 제공할 수 있다. 벤트홀(574)(도9c에 빛금친 영역으로 지시된)은 제2기판을 통하여 제공된다. 도시된 실시형태에서, 이 벤트홀(574)은 상대전극(들) 및 선택적으로 스페이서(564)를 운반하는 기판(568)만을 통하여 이루어진다. 이 실시형태에서, 벤트홀은 예컨대, 기판의 일부를 다이커팅하여 형성될 수 있다. 이 다이컷은 적어도 하나의 상대전극의 일부를 제거할 수 있으나 상대전극의 충분한 양을 채널의 샘플과 접촉을 위해 및 감지기의 다른 면에서의 접촉에 전기적 접속을 위해 남아있어야 한다. 다른 실시형태에서, 벤트홀(574)은 층들 전체 층을 통하여 이루어지거나 또는 제1기판을 통하나, 제2기판은 통하지 않도록 이루어질 수 있다.

또 하나의 실시형태가 도10a, 10b 및 10c에서 다른 형태로 도시된다. 이 감지기는 도10a에 기술된 바와 같이, 적어도 하나의 작업전극(580)을 갖는 제1기판(579)을 포함한다. 감지기는 또한, 도10b에 도시된 바와 같이, 스페이서(581)에 형성된 채널(582)을 갖는 스페이서(581)를 포함한다. 감지기는 또한, 도10c(도10a 및 10b에 반전된)에 도시된 바와 같이, 두 개의 상대전극(584, 585)을 갖는 제2기판(583)을 포함한다. 벤팅구(586)는 일반적으로 층들 전체를 통하여 절단되고, 감지기의 측면으로부터 연장한다. 한 실시형태에서, 감지구의 벤팅구와 정면부(587)는 감지기의 벤팅구 및 정면부(587) 사이의 재생성 거리로 동시에 절단되어 채널(582) 및 작업전극(580)에 대해 재생성 거리를 제공한다. 이 첨단 충전 감지기 배열은 선택적으로 감지기로의 유체의 도입을 유용하게 하기 위해 채널(582)의 충전 개구에 형성될 수 있는 인덴테이션(588) 또는 리세스드 또는 인텐티드부를 포함한다.

도11a, 11b 및 11c는 측면 충전 감지기 배열의 다른 예를 도시한다. 도11a는 작업전극(642)을 갖는 제1기판(640)을 도시한다. 도11b는 채널(646)을 한정하는 스페이서(644)를 도시한다. 도11c(도11a 및 11b에 반전된)는 세 개의 상대(또는 상대/대조)전극(650, 652, 654)을 갖는 제2기판(648)을 도시한다. 이 다중 상대전극 배열은 하기 기술된 바와 같이, 충전 지시기 기능을 제공할 수 있다. 채널(646)의 길이는 일반적으로, 감지기의 측면(656, 658)을 따라 두 개의 평행 절단부에 의해 한정된다.

직선 측면 때문에, 이들 감지기들(및 또한 도1, 2 및 5에 도시된 것들)은 도13a에 도시된 바와 같이, 서로 인접하여 제조될 수 있다. 제조 과정시 그러한 위치는 낭비 물질을 감소시킨다. 인접한 감지기 제조 과정의 다른 부가적 처리 이점은 산화환원 매개체 및/또는 제2 전자 전달제가 용이하게 인접한 감지기들의 횡 또는 종을 따라 이 성분들의 연속 흐름을 스트리밍함으로써 채널에 배치된다. 이는 개별적으로 개별 채널 내에 이들 성분들을 놓는 등의 다른 기술과 비교하여 산화환원 매개체 및/또는 제2 전자 전달제 등의 비싼 시약의 낭비를 효과적으로 감소시킬 수 있다.

도12a, 12b 및 12c는 다른 감지기 구조를 도시한다. 이 감지기는 도12a에 도시된 바와 같이, 적어도 하나의 작업전극(602)을 갖는 제1기판(600)을 포함한다. 감지기는 또한, 도12b에 도시된 바와 같이 스페이서(604)에 형성된 채널(606)을 갖는 스페이서(604)를 포함한다. 감지기는 또한, 도12c(도12a 및 12b에 반전된)에 도시된 바와 같이, 두 개의 상대전극(610, 612)을 갖는 제2기판(608)을 포함한다. 이 다중 상대전극 배열은 하기 기술된 바와 같이, 충전 지시기 기능을 제공할 수 있다. 감지기는 또한, 예컨대, 사용자에게 감지기의 어느 면이 샘플에 인접하여 놓이는지를 지시하는 감지기의 몸체로부터의 슬롯(614) 또는 연장(616) 등의 지시기를 포함할 수 있다. 표면 인쇄는 또한, 지시기로서 작용하도록 감지기에 추가될 수 있다. 한 지시 메커니즘은 특히, 샘플이 특정 면으로부터 들어갈 때만 감지기 판독이 정확한 경우 특히 중요해질 수 있다.

다중 전극 감지기 및 이것의 보정

다중 전극 감지기는 다양한 이유로 사용될 수 있다. 예컨대, 다중 전극들은 단일 샘플을 사용하여 다양한 분석물을 시험하는데 사용될 수 있다. 다중 전극들을 갖는 한 실시형태는 하나 이상의 샘플 챔버들을 갖는데, 이들 각각은 다른 측정 지대를 한정하는 각 작업전극을 갖는 하나 이상의 작업전극들을 포함한다. 산화환원 매개체가 비용해성으면, 하나 이상의 작업전극들은 적절한 화학 시약, 예컨대, 적절한 효소를 가질 수 있어 제1분석물을 시험하고, 하나 이상의 남은 작업전극들은 적절한 화학 시약으로 제2분석물을 등을 시험한다. 예컨대, 다중 전극 감지기는 이들 위에 배치된 글루코오스 옥시다아제를 갖는 작업전극을 포함하여 글루코오스 농도를 측정하고, 다른 작업전극은 그 위에 배치된 젖산 옥시다아제로 젖산 농도를 측정할 수 있다.

다중 전극은 또한, 결과 판독의 정확성을 개선하기 위해 사용될 수 있다. 작업전극들(모두가 동일한 분석물을 검출함) 각각으로부터의 측정은 평균이 구해지거나 그렇지 않으면 함께 조합되어 더 정밀한 또는 믿을 만한 판독을 얻을 수 있다. 한 경우에서, 측정은 값과 평균 사이의 차이가 역치 한계를 초과하면 거절될 수 있다. 이 역치 한계는 예컨대, 평균화된 측정의 표준편차 등의 통계학적 변인을 근거로 측정될 수 있다. 평균은 거절된 값을 제거하면서 재계산될 수 있다. 정확성을 증가시키기 위한 다중 전극 감지기를 사용하는 것에 더하여, 다중 측정이 각 전극에서 이루어질 수 있고, 함께 평균을 내어 정확성을 증가시키다. 이 기술은 또한, 정확성을 증가시키기 위해 단일 전극 감지기에 사용될 수 있다.

전극쌍의 측정 지대 부피를 정확히 측정하는데 사용될 수 있고, 노이즈를 감소시키는데 유용한 다중 전극 감지기의 한 예를 여기 나타낸다. 이 예에서, 작업전극 중 하나는 비용해성 산화환원 매개체 및 비용해성 제2 전자 전달제(예컨대, 효소)를 갖도록 준비된다. 다른 작업전극은 전극에 비용해성 산화환원 매개체를 포함하나 제2 전자 전달제는 포함하지 않는다. 추가 제3작업전극은 산화환원 매개체 및 전극에 결합된 제2 전자 전달제를 갖지 않는다. 확산성 성분들은 작업전극에 배치되는 것이 제한되지 않을 지라도, 유사한 구조가 확산성 산화환원 매개체 및/또는 확산성 제2 전자 전달제를 사용하여 구조될 수 있다. 바람직하게는, 작업전극들 사이의 거리는 산화환원 매개체 및/또는 효소가 측정기간(예컨대, 동일한 샘플을 샘플 챔버로 도입하는 시간으로부터 측정 말기까지) 내에 전극들 사이에서 실질적으로 확산하지 않는데 충분하다.

샘플의 도입 전에 불균일 산화 상태인 산화환원 매개체에 의해 야기된 감지기 오차는 작업 및 상대전극에 인접한 측정 지대의 샘플을 동시에 전해하는 것에 의해 측정될 수 있다. 제1작업전극에서, 분석물은 전해되어 샘플 신호를 제공한다. 제2작업전극에서, 분석물은 제2전자 전달제의 부재로 전해되지 않는다(제2전자 전달제는 필수적인 것으로 가정). 그러나, 샘플의 도입 및/또는 작업전극과 상대전극 사이의 확산성 산화환원 매개체의 왕복 이전에 혼합된 산화 상태(즉, 환원된 상태의 산화환원 중심 및 산화 상태의 산화환원 중심)이었던 산화환원 매개체의 전해 때문에 전하는 통할 것이다(그리고, 전류가 흐를 것이다). 제2작업전극을 사용하여 통과된 작은 전하는 산화환원 매개체의 산화 상태에 의한 오차를 실질적으로 제거 및/또는 확산성 산화환원 매개체에 의해 야기된 배경 전류를 제거하기 위해 제1전극쌍을 사용하여 통과된 전하로부터 제거될 수 있다. 이 과정은 또한, 아스코르베이트, 요산염 및 아세트아미노펜 등의 다른 전해된 간섭제와 관련한 오차와 용량성 전하 및 유도전류와 관련된 오차를 감소시킨다.

샘플 챔버의 두께는 전극과 상응하는 상대전극 사이에서, 바람직하게는 임의의 유체의 부재 하에서, 정전 용량을 측정함으로써 결정될 수 있다. 전극쌍의 정전 용량은 전극들의 표면적, 전극간의 간격 및 플레이트 사이의 물질의 유전체 상수에 의존한다. 공기의 유전체 상수는 이 전극 구조의 정전 용량이 수피코페럿(또는 대부분의 생물학적 유체에 대한 유전체 상수가 대략 75로 주어진 전극 및 상대전극 사이의 유체가 존재한다면, 약 100-1000피코페럿)을 통상적으로 의미하는 단위이다. 이렇게 해서, 전극들의 표면적을 알 수 있기 때문에, 전극쌍의 정전 용량의 측정은 약 1-5% 내로 측정 지대의 두께를 측정하도록 한다.

다른 전극 구조들은 또한, 배경 노이즈와 간섭제 및 요구된 샘플의 부피에 대한 부정확한 지식으로 인한 오차를 감소시키기 위해 이들 기술들을(즉, 주요한 성분들의 부재시 정전 용량 측정 및 전기량 측정) 사용할 수 있다. 하나 이상의 작업전극들 및 상대전극들과 하나 이상의 상기 기술된 측정법을 포함하는 프로토콜이 본 발명의 범위 내에서 발달하고, 존재할 수 있다. 예컨대, 단지 하나의 전극쌍은 정전 용량 측정을 위해 요구되나 추가 전극들이 편의상 사용될 수 있다.

총전 지시기

$1\mu\text{l}$ 이하의 유체로 충전된 샘플 챔버를 사용시, 샘플 챔버가 충전될 때를 확인할 수 있는 것이 종종 바람직하다. 도6a 내지 6c는 충전 지시기 구조를 갖는 감지기를 도시한다. 특히, 도6a는 작업전극(502)이 인쇄된 제1기판(500)을 도시한다. 예컨대, 접착부 층 또는 양면 테이프 등의 스페이서(504)(도6b)는 제1기판(500) 및 상기 층에 형성된 채널(506)을 갖는 작업전극(502) 위에 형성되어 샘플 챔버를 제공한다. 제2기판(508)은 도6c(전극 측면을 나타내기 위해 도6a 및 6b에 대해 반전된)에 도시된 바와 같이, 두 개의 상대전극들(510, 512)로 인쇄된다. 바람직하게는 채널(506)의 입구(514)에 가장 근접한 상대전극(510)은 다른 상대전극(512) 보다 적어도 두배, 바람직하게는 적어도 5 내지 10배 큰 샘플 챔버 내의 표면적을 갖는다.

감지기는 충전되는 것 또는 감지기가 유체로 충전될 때 제2상대전극(512) 및 작업전극(502) 사이의 신호를 관찰함으로써 실질적으로 충전되는 것이 지시될 수 있다. 유체가 제2상대전극(512)에 이를 때, 상대전극으로부터의 신호가 변할 것이다. 관찰을 위한 적절한 신호는 예컨대, 제2상대전극(512) 및 작업전극(502) 사이의 전압, 전류, 저항, 임피던스 또는 정전 용량을 포함한다. 또한, 감지기는 신호(예컨대, 전압, 전류, 저항, 임피던스 또는 정전 용량)의 값이 샘플 챔버가 충전됨을 지시하는 것에 이르렀는지를 확인하기 위해, 충전 후 측정될 수 있다.

다른 실시형태에서, 상대전극 또는 작업전극은 두 가지 이상의 부분으로 분리될 수 있고, 각 부분으로부터의 신호가 감지기가 충전되는지를 결정하기 위해 관찰된다. 한 예에서, 작업전극은 상대전극 및 지시전극과 상반하는 관계로 놓인다. 다른 예에서, 상대전극, 작업전극 및 지시전극은 상반하는 관계는 아니나, 예컨대, 차례로 놓인다. 일반적으로, 지시전극은 작업전극 및 상대전극 보다 샘플 입구 포트로부터 아래쪽에 위치한다.

도5, 7, 8 및 11에 도시된 바와 같은 측면 충전 감지기에 대해, 지시전극은 제1상대전극의 각 측면에 배치될 수 있다. 이는 사용자가 더 아래쪽에 배치된 지시전극을 갖는 왼쪽 또는 오른쪽으로부터의 샘플 챔버를 충전하도록 한다. 이 세 가지 전극 구조가 필수적이지는 않다. 측면 충전 감지기들은 또한 단일 지시전극 및 바람직하게는 그것에 대한 측면이 샘플 액과 접촉하도록 놓일 수 있는 지시를 가질 수 있다.

추가로, 또는 선택적으로, 하나의 상대/대조전극과 조합을 이루어 사용된 두 개의 지시전극들이 샘플 챔버의 부분적 충전을 막기 위해 샘플 챔버가 충전을 시작할 때와 샘플 챔버가 충전되었을 때를 지시한다. 두 개의 지시전극들은 선택적으로, 상대/대조전극 보다 다른 전위에서 유지될 수 있다. 샘플 챔버 충전의 개시 및 완결은 지시전극 및 상대/대조전극 사이의 전류 흐름에 의해 지시된다.

다른 예에서, 상대/대조전극들 각각의 전위가 동일할 수 있다. 모든 세 개의 상대/대조전극들의 전위가 동일하여, 예컨대, 0 볼트 일때, 측정지대가 충전하기 시작함에 따라, 유체는 작업전극과 제1상대/대조전극 사이에 전류가 흐르게 하여, 효소 및 매개체와 분석물과의 반응에 의한 제1상대/대조전극에서 전류를 야기한다. 유체가 제3상대/대조전극에 이를 때, 또 다른 전류가 측정지대가 충전된 것을 지시하는 제1상대/대조전극과 유사하게 측정될 수 있다. 측정지대가 충전시, 세 개의 상대/대조전극들은 선택적으로 함께 쇼트되거나 그들의 신호가 추가되고, 그렇지 않으면 결합될 수 있다.

지시전극은 또한, 분석물 측정의 정확성을 개선하는데 사용될 수 있다. 지시전극은 작업전극 또는 상대전극 또는 상대/대조전극으로 작동 할 수 있다. 도6a 내지 6c의 실시형태에서, 지시전극(512)은 작업전극(502)에 대하여 제2상대 또는 상대/대조전극으로 작용할 수 있다. 지시전극/작업전극으로부터의 측정은 보다 정확한 측정을 위해, 제1상대/대조전극/작업전극으로부터의 것과 결합(예컨대, 추가 또는 평균화)될 수 있다. 한 실시형태에서, 지시전극은 상기 상대전극 또는 상대/대조전극을 갖는 제2작업전극으로 작동한다. 다른 실시형태에서, 지시전극은 제2상대전극 또는 상대/대조전극을 갖는 제2작업전극으로 작동한다. 또한, 다른 실시형태에서, 지시전극은 제2작업전극을 갖는 제2상대전극 또는 상대/대조전극으로 작동한다.

감지기 또는 감지기 판독기는 측정지대가 충전된 것을 사용자에게 알려주기 위해서 지시전극에 반응하여 활성화되는 신호(예컨대, 시각 신호 또는 청각 신호)를 포함할 수 있다. 감지기 또는 감지기 판독기는 지시전극이 측정지대가 사용자에게 알리거나 그렇지 않으면서 충전된 것을 지시할 때 판독을 개시하도록 구조될 수 있다. 판독은 예컨대, 작업전극 및 상대전극 사이에 전위를 가하고, 작업전극에서 발생된 신호들을 감지하여 개시될 수 있다.

감지기 제조의 일반적인 방법

이 방법이 상기 기술된 것들을 포함하는 다양한 다른 감지기 배열을 만드는데 사용될 수 있으나, 도13a 및 13b에서 박막 감지기를 제조하는 방법의 한 예는, 도5a 내지 5c에 도시된 감지기 배열에 대해 기술한다. 도5a 내지 5c의 세 개 층들이 조합될 때, 감지기(420)가 형성된다.

도13a 및 13b에서, 플라스틱 기판 등의 기판(1000)은 하살표로 지시된 방향으로 움직이고 있다. 기판(1000)은 개별적 시트 또는 망 위의 연속성 룰일 수 있다. 다중 감지기(420)는 그 위에 작업전극들(422)(도5b)을 갖는 섹션(1022) 및 상대전극(424) 및 지시전극들(441, 442)(도5a)을 갖는 섹션(1024)으로 기판(1000) 위에 형성될 수 있다. 이를 작업, 상대 및 지시전극들은 그들에 상용하는 트레이스 및 접촉 패드에 전기적으로 연결된다. 통상적으로, 작업전극 섹션(1022)들은 기판(1000)의 반쪽에 제조되고, 상대전극 섹션(1024)은 기판(1000)의 다른 반쪽에 제조된다. 한 실시형태에서, 기판(1000)은 섹션(1022, 1024)을 함께 스코어 및 폴드하여 감지기를 형성할 수 있다. 도13a에 도시된 바와 같이, 한 실시형태에서 개별 작업전극 섹션(1022)은 기판(1000) 위에서 서로 나란히 또는 인접하여 형성되어 낭비하는 물질을 감소시킬 수 있다. 유사하게, 개별 상대전극 섹션(1024)은 서로 나란히 또는 인접하여 형성될 수 있다. 다른 실시형태에서, 개별 작업전극 섹션(1022)(및, 유사하게는 상대전극 섹션(1024))은 도13b에 도시된 바와 같이 분리되어 배치될 수 있다. 남은 제조 단계는 다중 감지기들의 제조에 대해 기술되나, 용이하게 개별 감지기를 형성하도록 수정될 수 있다.

탄소 또는 다른 전극 재료(예컨대, 금 또는 백금 등의 금속)가 기판(1000)에 형성되어 각 감지기에 대한 작업전극(422)을 제공한다. 탄소 또는 다른 전극 재료는 탄소 또는 금속 잉크를 인쇄, 증착 및 다른 방법들을 포함하는 다양한 방법에 의해 증착될 수 있다. 인쇄는 스크린 인쇄, 그라비야 롤 인쇄, 트랜스퍼 인쇄 및 다른 공지 인쇄 방법에 의해 실시될 수 있다. 트레이스(454, 451, 452) 및 접촉 패드(425, 443, 444)는 바람직하게는 작업전극(422)과 함께 가해질 수 있으나, 계속하는 단계에서 가해질 수 있다.

작업전극(422)과 유사하게 상대전극들(424, 441, 442)(도5a에 도시된)은 기판(1000)에 형성된다. 상대전극들은 기판 위에 탄소 또는 다른 도전성 전극 물질을 제공하여 형성된다. 한 실시형태에서, 상대전극들에 대해 사용된 재료는 Ag/AgCl 잉크이다. 상대전극들의 재료는 인쇄 또는 증착을 포함하는 다양한 방법에 의해 증착될 수 있다. 인쇄는 스크린 인쇄, 그라비야 롤 인쇄, 트랜스퍼 인쇄 및 다른 공지 인쇄 방법에 의해 실시될 수 있다. 트레이스(454, 451, 452) 및 접촉 패드(425, 443, 444)는 바람직하게는 상대전극들(424, 441, 442)과 함께 가해질 수 있으나, 계속하는 단계에서 가해질 수도 있다.

바람직하게는, 다중 감지기들(420)은 동시에 제조될 수 있다. 즉, 복수개의 감지기들을 위한 그들의 트레이스 및 접촉 패드를 포함하는 작업전극들이 중합시트 또는 망 위에 제조(예컨대, 인쇄)되고, 동시에 또는 계속해서, 복수개의 감지기들을 위한 상대전극들 및 그들의 트레이스 및 접촉 패드가 제조(예컨대, 인쇄)된다. 작업전극들 및 상대전극들은 후에 서로 대향하여 위치하는 별도의 기판에 형성될 수 있어서 전극들은 서로 대향한다. 또한, 기판의 인쇄를 단순화하기 위해, 작업전극들은 망의 기판 시트의 제1반쪽에 형성될 수 있고, 상대전극들은 망 또는 기판 시트의 다른 제2반쪽에 형성되어 시트 또는 망이 대향하는 배열로 작업 및 상대전극들을 겹쳐 포개질 수 있다.

샘플 챔버(426)를 제공하기 위해, 스페이서(433)는 기판/작업전극 및 기판/상대전극들 중 적어도 어느 하나 위에 형성된다. 스페이서(433)는 바람직하게는 단일 접착층 또는 양면 접착 테이프(예컨대, 상반하는 표면에 배치된 접착부를 갖는 중합 담체 필름) 등의 접착 스페이서이다. 적절한 스페이서 재료는 우레탄, 아크릴레이트, 아크릴, 라텍스, 고무 등의 접착부를 포함한다.

샘플 챔버에 이르는 채널은 접착부 스페이서의 일부를 커팅하거나 또는 인접부에서 그러나 이를 사이의 간격을 갖도록 두 개의 접착부 피스를 놓아서 스페이서(433)에 제공된다. 접착부는 채널 영역을 한정하는 양상에 따라 기판에 인쇄될 수 있거나 그렇지 않으면 배치될 수 있다. 접착부 스페이서는 그것을 감지기에 결합하기 전에 선택적으로 하나 이상의 릴리즈 라이너를 갖도록 제공될 수 있다. 접착부는 기판 위에 스페이서를 배치하기 전에 채널에 상응하는 접착부의 일부를 제거하기 위해 절단(예컨대, 다이컷 또는 슬릿)될 수 있다.

도14a 내지 14g에서 도시된 본 발명의 한 방법에서, 접착부는 제1 및 제2릴리즈 라이너를 포함한다. 제1기판/작업전극 또는 기판/상대전극들에 접착부를 가하기 전에, 접착부는 제1릴리즈 라이너 및 기초를 이루는 접착부의 적어도 일부분을 통하여, 바람직하게는 제2릴리즈 라이너를 통하지 않는 전체 접착부를 통하여 "키스-컷(kiss-cut)"하여 하나 이상의 섹션을 형성하고, 이들 중 하나는 결국 샘플 챔버에 이른다. 제1릴리즈 라이너는 그것의 길이에 걸쳐서 접착부로부터 제거되나 샘플 챔버 섹션 위에 유지된다. 노출된 접착부는 제1기판/작업전극 또는 기판/상대전극들에 가해진다. 제2릴리즈 라이너의 제거시, 샘플 챔버 섹션 내에 위치된 접착부는 또한 제거되어 접착부 스페이서에서 채널 또는 입구를 남긴다. 제2기판/작업전극 또는 기판/상대전극들은 접착부에 가해져서 층상 감지기 구조를 형성한다.

도14a 내지 14g는 "키스-컷"에 의한 접착부 층의 처리를 상세히 기술한다. 결국 스페이서(433)가 되는 접착부 층은 제1릴리즈 라이너(1020) 및 제2릴리즈 라이너(1040) 사이의 접착부 층(1030)을 포함하는 접착부 구조로부터 바람직하게 얻어진다. 블레이드(예컨대, 나이프 또는 다이 블레이드)는 도14b 및 14g에 도시된 바와 같이, 제1릴리즈 라이너(1020) 및 접착부 층(1030)의 적어도 일부를 통하고, 제2릴리즈 라이너(1040)를 통하지 않도록 절단하여 릴리즈 라이너 섹션(1020a, 1020b) 및 접착부 섹션(1030a, 1030b)을 형성한다. 접착부 섹션(1030b)에 의해 차지된 공간은 감지기의 샘플 챔버에 이르는 지역으로, "샘플 챔버 영역"으로 언급될 수 있다. 도14g에 도시된 바와 같은 것 구조는 하나의 릴리즈 라이너 섹션(1020a)을 제거하여 릴리즈 라이너 섹션(1020b)을 남긴다. 라이너는 라이너의 전체 길이를 연장하는 개별 스트립을 제공하도록 절단될 수 있고, 이는 각각 개별 라이너 스트립의 제거를 필요로 한다.

릴리즈 라이너 색션(1020a)은 제거되어 도14c에 도시된 바와 같은 접착부 구조를 제공한다. 노출된 접착부는 도14d에 도시된 바와 같이 기판(1050) 위에 위치되고, 단단히 부착된다. 릴리즈 라이너를 갖지 않는 접착부 색션(1030a)은 기판(1050)에 부착할 것이다. 도14e에 도시된 바와 같이, 제2릴리즈 라이너(1040)는 제거되고, 절단된 비부착된 접착부 색션(1030b) 및 이를 갖는 제1라이너(1020b)를 잡아당기고, 이는 도14f에 도시된 바와 같이 그들 사이에 샘플 챔버를 갖는 스페이서 층 색션(433a, 433b)을 제공하는 접착부 영역(1030a)을 생성한다. 제2기판은 접착부 층 위에 위치되고, 스페이서(433)를 통하여 제1기판에 적층된다. 스페이서(433)의 두께는 일반적으로 작업 및 상대전극들 사이의 공간을 결정하고, 이렇게 해서, 샘플 챔버(426)의 부피에 영향을 미친다. 바람직하게는, 두께는 배치(batch)에서, 개별 감지기 및/또는 개별 감지기들 중에서 ±5% 이상으로 다양하지 않다. 층상 감지기 구조를 제조하기 위해 "키스-컷" 방법의 이용은 제조시 샘플 챔버의 완전함을 유지하고, 이렇게 하여 보다 믿을 수 있고, 재생할 수 있는 샘플 챔버 부피를 제공한다.

비용해성 또는 확산성 산화환원 매개체 및/또는 제2 전자 전달제는 적어도 샘플 챔버 영역에서 기판에 배치된다. 이들 성분들 중 어느 하나 또는 양쪽이 비용해성이면, 그 성분 또는 성분들은 바람직하게는 작업전극에 배치된다. 이들 성분들 중 어느 하나 또는 양쪽이 확산성이면, 이 성분 또는 성분들은 채널 영역에서 기판의 임의의 표면에 배치될 수 있다. 산화환원 매개체 및/또는 제2 전자 전달제는 스페이서의 증착 전후에 기판에 독립적으로 또는 함께 배치될 수 있다. 산화환원 매개체 및/또는 제2 전자 전달제는 연결된 및/또는 인접한 전극들 등의 가로 또는 세로를 따라 다양한 방법, 예컨대, 스크린 인쇄, 잉크젯 인쇄, 스프레이, 페인팅, 스트리핑으로 배치될 수 있다. 다른 성분들은 산화환원 매개체 및/또는 제2 전자 전달제로 별도로 또는 함께 증착될 수 있고, 이들 성분들은 예컨대, 계면활성제, 중합체, 중합체 필름, 방부제, 바인더, 완충액 및 교차결합제를 포함할 수 있다.

스페이서, 산화환원 매개체, 제2 전자 전달제, 감지층 등을 배치 후, 제1 및 제2기판(그 위에 작업 및 상대전극들을 갖는)들은 서로에게 상반하여 위치하여 감지기를 형성한다. 기판의 정면은 스페이서의 접착부에 의해 결합된다. 바람직하게는 정면을 함께 모은 후, 개별 감지기들을 다양한 다른 방법들, 예컨대, 다이 커팅, 슬리팅을 이용하여 또는 그렇지 않으면 여분의 기판 물질을 제거하고 개별 감지기들을 분리하여, 감지기 망으로부터 제거된다. 한 실시형태에서, 커팅 또는 슬리팅 방법의 조합이 사용된다. 다른 예로서, 개별 감지기 성분들은 먼저 기판들로부터 제거되고, 함께 모아져서 스페이서 접착부를 사용하는 등의 두 가지 성분들을 접착 결합하여 감지기를 형성한다.

예를 들어, 갱 아버 블레이드 시스템을 이용하여 평행 방향으로 기판을 슬리팅함으로써, 기판의 나머지 및/또는 다른 감지기들로부터 감지기가 잘려질 수 있도록, 감지기의 측면들이 직선일 수 있다. 감지기의 가장자리는 샘플 챔버 및/또는 측정지대의 가장자리를 한정할 수 있다. 절단부 사이의 거리를 정확히 조절함으로써, 샘플 챔버 부피에서 다양성이 종종 감소될 수 있다. 평행 절단부는 통상적으로 가장 재생이 용이하므로, 어떤 경우에, 이들 절단부는 바람직하게는 서로에게 평행하고, 평행 절단부는 통상적으로 용이하게 재생된다.

전기 장치에 감지기의 연결

도16a 및 16b, 17a 및 17b 및 18a 및 18b에 관해서, 도5a 내지 5c의 어셈블된 감지기(감지기(1420)로 언급됨)는 통상적으로 접촉 패드(423, 425, 443, 444)에서 감지기(1420)의 말단과 결합 및 접촉하도록 구조된 전기 접속기(1500)에 의해 미터 또는 다른 전기 장치에 연결된다. 감지기 미터는 통상적으로, 감지기의 전극들에 대한 전위 및/또는 전류를 제공하는 정전위 전해장치 또는 다른 성분을 포함한다. 감지기 판독기는 또한 통상적으로 감지기 신호로부터 분석물 농도를 측정하기 위한 프로세서(예컨대, 마이크로프로세서 또는 하드웨어)를 포함한다. 감지기 미터는 또한, 디스플레이 또는 감지기에 디스플레이를 연결하기 위한 포트를 포함한다. 디스플레이는 감지기 신호 및/또는 감지기 신호들, 예컨대, 분석물 농도, 분석물 농도의 변화율 및/또는 역치 분석물 농도의 초과(예컨대, 이는 고 또는 저혈당을 의미한다)로부터 측정된 결과를 디스플레이 한다.

적절한 접속기의 한 예는 도16a 및 16b, 17a 및 17b 및 18a 및 18b에 도시된다. 접속기(1500)(이는 미터 또는 다른 전기 장치에 감지기를 연결하는데 사용된다)는 일반적으로 정상부(1510) 및 저부(1520)(도16b)를 갖는 두 개 부분 구조이다. 정상부(1510) 및 저부(1520) 사이에 위치되고, 고정되는 것은 감지기(1420) 및 미터 사이의 전기적 연결을 제공하는 접촉 리드(1423, 1425, 1443, 1444)이다. 이들 리드(1423, 1425, 1443, 1444)는 물리적으로 접촉 패드(423, 425, 443, 444)(각각 도5a 및 5b)에 대한 인접 단부과 어느 부착된 미터에 연결을 위해 원단부를 갖는다. 접촉 패드를 갖는 감지기(1420)의 말단은 감지기(1420)를 슬라이드 영역(1530)에 놓아서 접속기(1500)에 할주되거나 결합될 수 있고, 상기 슬라이드 영역은 감지기(1420)에 대한 지지체를 제공하고, 유지한다. 통상적으로 접속기(1500)의 접촉 구조들은 감지기의 정확한 패드와 전기적 접촉을 이루어 작업전극 및 상대전극들이 정확하게 미터에 연결되는 것이 중요하다.

한 선택적 특징은 도16a 및 16b에 도시된 삽입 모니터(1450)이고, 이는 접속기(1500)에 삽입 전에 감지기의 상부도이다. 이 도전성 삽입 모니터는 비도전성 기판에 위치되고, 접속기와 전기적 접촉을 위한 접촉 패드를 갖는다. 삽입 모니터는 감지기가 적절히 접속기로 삽입될 때, 두 개의 접촉 구조(1451, 1452) 사이에서 전기 회로에 근접하도록 구조 및 배열된다. 접속기(1500)로의 적절한 삽입은 감지기 스트립(142)이 정면으로 삽입되고, 스트립의 정확한 말단이 접속기에 삽입되며 스트립 위의 전극들의 접촉 패드와 접속기의 상응하는 접촉 구조 사이에서 신뢰할 수 있는 적절한 전기적 접속이 이루어지도록 스트립이 접속기에 충분히 떨어져서 삽입되는 것을 의미한다. 바람직하게는, 비단한 회로는 모든 전극 패드가 접속기(1500)의 접촉 구조에 적절히 접촉하지 않으면 이루어진다. 삽입 모니터는 감지기의 너비를 가로지르는 스트라이프 또는 다른 형태를 가질 수 있고, 예컨대 다른 디자인은, 개별 도트, 그리드 패턴 또는 단어 또는 문자 등의 스타일 형태를 포함할 수 있다.

이 삽입 모니터(1450)는 전극들에 대한 접촉 영역을 갖는 말단에 있지 않기 때문에, 삽입 모니터(1450)는 감지기 위에 추가 너비 간격을 필요로 하지 않는다. 접촉 패드(443, 425, 444, 423)의 너비는 그 위에서 리드가 전기적 연결이 되도록 위치될 수 있는 너비로서 제한되고, 통상적으로 접촉 너비는 노출된 접촉 영역의 너비이다. 한 실시형태에서, 접속기 위의 6개의 접촉 리드 구조(즉, 1451, 1443, 1425, 1444, 1423, 1452)는 4개의 접촉 패드(즉, 443, 425, 444, 423)와 동일한 너비로 감지기(1420)에 접촉할 수 있다. 감지기의 너비 이상의 너비를 차지하는 감지기 위의 접촉 포인트를 갖는 이 개념은 복수개의 접촉 포인트에 대해 사용될 수 있고, 이는 삽입 모니터의 유무에 상관없이 사용될 수 있다.

특정 예로서, 4개의 리드(1443, 1425, 1444, 1423)는 접촉 패드(443, 425, 444, 423)와 접촉한다. 각 리드 및/또는 접촉 패드가 1mm 너비이면, 적어도 4mm 너비의 감지기가 접촉을 위해 요구된다. 삽입 모니터(1450)를 위한 것들(즉, 접촉 리드(1451, 1452)) 등의 추가의 리드는 리드(1443, 1423)의 면을 따라 연장하고 리드(1443, 1425, 1444, 1423)가 스트립(1420)과 접촉하는 위치 다음에서 스트립(1420)의 중앙을 향하여 각을 이루는 리드(1451, 1452)를 가짐으로써 접촉할 수 있다. 삽입 모니터는 감지기(1420)의 측면 가장자리를 가로지르는 리드(1451, 1452)를 줄무늬로 넣어 감지기와 접촉하게 되어 감지기 너비를 추가로 요구하지 않는다.

접촉 구조는 평행하며 겹치지 않고, 그들은 원단부에서 인접 단부로 세로로 위치한다. 리드 구조(1443, 1425, 1444, 1423)는 그들의 인접 단부에서 종결하나, 리드 구조(1451, 1452)는 리드 구조(1443, 1425, 1444, 1423)의 인접 단부를 지나서 세로로 계속된다. 일단 인접 단부를 지나면, 리드 구조(1452)는 감지기 스트립의 중앙을 향하여 구부려져 나간다.

삽입 모니터는 또한, 시험 스트립에 정보를 인코드 하는데 사용될 수 있다. 인코드된 정보는 예컨대, 제조 란(lot) 또는 특정 스트립에 대한 보정 정보일 수 있다. 그러한 보정 정보는 스트립의 민감도 또는 그것의 보정 곡선의 y-인터셉트에 관할 수 있다. 한 실시형태에서, 삽입 모니터는 미터에 접속을 위한 두 개 이상의 접촉 패드를 포함한다. 두 개 이상의 접촉 패드는 도전성 잉크 등의 도전성 재료에 의해 서로 연결된다. 두 개 이상의 접촉 패드 사이의 도전성 통로의 저항은 인코드된 정보에 관한다. 불연속 보정 값의 예로서, 주어진 범위 내에서 저항값은 하나의 보정 세팅에 상응할 수 있고, 다른 범위에서 저항값은 다른 보정 세팅에 상응할 수 있다. 연속 보정 값의 예로, 보정 세팅은 저항에 대한 연속 함수일 수 있다. 접촉 패드 사이의 적절한 도전성 통로의 예들은 도19a내지 191에 도시된다.

도19a-19f에서, 다른 저항들을 갖는 다중 도전성 통로가 스트립에 인쇄된다. 통로의 저항은 도전성 통로의 일부 또는 전체를 절단 또는 스코링에 의해 다양해져서 그들은 전하를 운반하지 않는다. 도19g-19l에서, 저항은 도전성 통로의 너비 또는 길이에 의해 제어된다. 삽입 모니터에 이 인코드된 정보를 제공하는 것이 바람직한 반면, 삽입 모니터 기능 및 정보의 인코딩은 또한 스트립 위의 분리된 도전성 트레이스를 사용하여 별도로 실행될 수 있다.

미터에 감지기의 적절한 삽입을 확인하기 위한 다른 실시형태에서, 미터는 도20에 도시된 바와 같이, 부적절한 방향에서 감지기의 삽입을 막거나 방해하는 상승된 영역 또는 범프를 포함할 수 있다. 접속기(1110)에 감지기(1100)의 적절한 삽입을 확인하기 위해, 접속기(1110)는 부적절한 방향에서 감지기의 삽입을 막거나 방해하는 상승된 영역(1140)을 포함할 수 있다. 예컨대, 제2기판(1130)의 접촉 영역의 너비(w2)는 제1기판(1120)의 접촉 영역의 너비(w1) 보다 넓어질 수 있다. 이 예에서, 상승된 영역(1140)은 감지기(1100)를 접속기로 활주하도록 위치시켜 제1기판(1120)은 상승된 영역(1140)이 튀어나오는 표면(1150)에 인접하나 상승된 영역(1140)이 튀어나오는 표면(1150)에 인접한 제2기판(1130)을 갖는 것을 막거나 방지한다. 상승된 영역 외의 목적은 또한, 감지기의 미터로의 정확한 도입을 사용자에게 인도하는데 사용될 수 있다.

일체형 샘플 획득 및 분석물 측정 장치

본 발명의 원리에 따라 구조된 분석물 측정 장치는 통상적으로 상기 기술된 바와 같이, 일체형 샘플링 및 측정 장치를 제공하기 위한 샘플 획득 기구와 결합된 감지기를 포함한다. 샘플 획득 기구는 통상적으로 예컨대, 환자의 피부에 주입하여 혈류를 야기할 수 있는 란셋 등의 피부 관통 부재를 포함한다. 바람직한 실시형태에서, 일체형 샘플 획득 및 분석물 측정 장치는 란셋 및 측정 스트립을 포함하는 란싱 도구를 포함한다. 란싱 도구는 바람직하게는 활성 코킹(cocking)을 요구한다. 사용자가 사용 전에 장치를 콕크할 것을 요구함으로써, 부주의하게 란셋을 발사하는 위험이 최소화된다. 바람직하게는, 란싱 도구는 또한 사용자가 란셋의 피부에의 투과 깊이를 조절할 수 있게 한다. 그러한 장치는 이미 베링거 만하임(Boehringer Mannheim) 및 팔코(Palco) 등의 회사들로부터 시판되고 있다. 이 특징은 사용들이 신체의 다른 부위 및 다른 사용자들에 따라 피부 두께, 피부 내구력 및 통통 민감도에서 차이에 대해 란싱 도구를 조절하도록 한다.

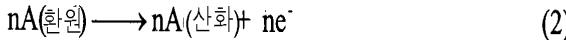
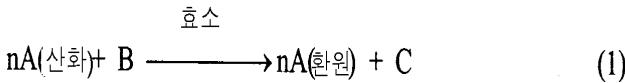
통상적으로, 혈액 또는 장액 등의 다량의 체액 샘플은 피부에 생긴 홀 주위에 압력이 가해질 때, 발현된다. 도21에서 도시된 등의 돌출 링을 갖는 샘플 획득 장치가 사용될 수 있다. 링(1200)은 란싱 부위의 주위를 둘러싸서 압력을 증가시키고, 상처 부위로부터 더 많은 양의 샘플을 추출한다. 란셋은 링(1200)의 중심(1220)으로부터 돌출한다. 링(1200)은 피부에 대해 압력을 가하는 표면적(1210)을 갖고, 이렇게 해서, 피부에 대한 인장을 증가시키고, 종종 피부의 범프를 제공한다. 좀 더 타이트해지고, 확장된 피부는 상처로부터 다량의 액체를 제공한다. 증가된 표면적(1210) 및 링(1200)에 의해 더 타이트해진 피부는 란싱 동안 환자에 의해 경험되는 통통의 양을 감소시킨다. 또한, 타박상 등을 통상적으로 감소시킨다.

한 실시형태에서, 란싱 도구 및 미터는 단일 장치로 일체된다. 장치를 작동하기 위해 사용자는 단지 측정 감지기 및 란싱 장치를 포함하는 일회용 카트리지를 일체형 장치에 삽입하고, 란싱 도구를 콕크하고, 피부에 대해 압력을 가하여 활성화시키고, 도구의 결과를 판독한다. 그러한 일체형 란싱 도구 및 시험 판독기는 사용자를 위한 시험 과정을 단순화시키고, 체액의 취급을 최소화한다.

감지기 및 미터의 작동

본 발명의 전기화학적 감지기는 전극들을 가로지르는 전위를 가하거나 가하지 않고 작동될 수 있다. 한 실시형태에서, 전기화학적 반응은 동시에 발생하고, 작업전극 및 상대전극 사이에 전위가 가해질 필요가 없다. 다른 실시형태에서, 일정한 상태로 있거나 그렇지 않을 수 있는 전위가 작업전극 및 상대전극 사이에 가해진다. 요구되는 전위의 크기는 사용된 산화환원 매개체에 의존한다. 전극 그 자체가 평형을 이루거나 외부 바이어스를 가하여 평형이 이루어진 전위 및 분석물이 전해되는 전위는 통상적으로, 전기화학적 반응이 유도되거나 또는 거의 완결되도록 하지만, 바람직하게는, 측정될 신호에 영향을 미칠 수 있는 요산염, 아스코르베이트 및 아세트아미노펜 등의 간섭제의 상당한 전기화학적 반응을 일으킬 정도로 충분히 산화되지 않아야 한다. 비용해성 산화환원 매개체에 대해, 전위는 표준 카로멜 전극(SCE)에 대하여 통상적으로 약 -350mV 및 약 +400mV 사이이다. 바람직하게는, 산화환원 매개체의 전위는 SCE에 대하여 +100mV 보다 음성, 더욱 바람직하게는 전위는 0mV 보다 음성 및 가장 바람직하게는 전위가 약 -150mV이다.

외부 전위가 가해질 때, 샘플이 샘플 챔버에 놓이기 전후에 가해질 수 있다. 측정지대가 샘플 챔버의 단지 일부만을 포함한다면, 샘플 챔버가 충전하는 때의 측정지대를 통하여 지나는 샘플의 전해를 막기 위해, 샘플이 샘플 챔버에서 정지하게 된 후에 전위가 가해지는 것이 바람직하다. 또한, 측정지대가 샘플 챔버의 대부분 또는 모두를 포함하는 경우에서, 전위는 분석의 정확도에 영향을 미치지 않고, 샘플 챔버의 충전 전 또는 동안에 가해질 수 있다. 전위가 가해지고, 샘플이 측정지대에 있을 때, 전류는 작업전극 및 상대전극 사이를 흐를 것이다. 전류는 샘플의 분석물의 적어도 일부의 전해의 결과이다. 이 전기화학적 반응은 산화환원 매개체 및 선택적으로 제2 전자 전달제를 통하여 일어난다. 각종 생체분자, B에 대해, 공정은 하기 등식에 의해 기술된다.



생체분자 B는 적절한 효소의 존재에서 산화환원 매개체 A에 의해 C로 산화된다. 산화환원 매개체 A는 전극에서 산화된다. 전자는 전극에 의해 수집되고, 생성 전류가 측정된다. 측정된 전류는 또한, 작업전극 및 상대전극 사이에서 확산성 산화환원 매개체의 왕복의 적어도 일부에 의해 측정된 배경 전하에서 일어나는 배경 전류를 포함할 수 있다. 이 배경 전류는 PCT 출원, PCT/US99/23425에 기술된 바와 같이 최소화될 수 있고, 설명될 수 있다.

다양한 기술이 샘플 내의 분석물 농도를 측정하는데 사용될 수 있다. 이 기술들은, 예컨대, 전기량법, 전류량법 및 전위차법을 포함한다. 전기량법에 의한 샘플 내의 분석물(예컨대, 글루코오스) 농도를 측정하기 위해, 분석물의 전해시 작업전극들 및 상대전극들 사이를 통하는 또는 통합 전하가 측정된다. 전하 및 샘플 챔버의 부피에 대한 지식은 샘플 내 전해된 분석물의 농도를 계산하는 것을 가능하게 한다. 이 전하는 각종 방법에 의해 측정될 수 있다.

예컨대, 전하는 직접 측정될 수 있다. 이는 전기량계 및 종래의 전기량법을 사용하여 이루어질 수 있다. 통상적으로, 전하는 분석물 전해의 거의 완결시 또는 완결시에 측정된다.

다른 예로서, 전하는 시간 t에 따른 전류 i_t 의 측정으로부터 결정될 수 있다. 일련의 전류($i_x, i_{x+1}, i_{x+2} \dots$)가 일련의 시간($t_x, t_{x+1}, t_{x+2} \dots$) 동안 측정된다. 전류는 통합되어(예컨대, 종래 수적 방법을 사용하여 수적으로 통합), 전하를 얻을 수 있다. 한 예에서, 전류는 완전한 전해시 측정될 수 있다. 다른 예에서, 전류는 일정 기간 후에 추정될 수 있고, 전하는 측정된 전류 및 추정된 전류의 조합을 사용하여 측정된다.

전류의 추정은 적어도 일부의 전해시 전류와 시간 사이의 계획된 관계를 사용한다. 통상적으로, 시스템이 확산 제한될 때, 전류의 자연 로그는 시간에 대하여 직선상이다. 이는 통상적으로, 감지기가 "평형을 유지"하는 시간 동안 후에 일어난다. 도15a는 이전에 기술된 감지기들 중 어느 하나에서, 글루코오스 등의 분석물의 전해를 위한 시간에 대한 전류의 그래프의 예이고, 도 15b는 동일한 데이터의 시간에 대한 전류의 자연 로그의 그래프이다. 샘플이 완전히 샘플 챔버를 충전한 후, 전류는 감지기가 평형을 이루는 시간 동안 도15a 및 15b에서 "P"로 표시된 피크 전류값까지 증가한다. 피크 전류는 통상적으로, 시스템이 확산상 보다는 속도론적으로 제한된 시간 동안 발생한다. 통상적으로, 전류는, 한 예에서 전류가 확산으로 제한되기 전에 증가가 일어날 수 있을지도, 감소한다. 결국, 전류값은 전류와 시간의 자연 로그 사이에서 직선 관계가 있는 도15b에서 "L"로 표시된 영역으로 들어간다. 분석물의 잔존 부분을 전해시키기 위하여 필요한 납은 전류는 비직선 또는 바람직하게는, 직선 측정 방법(예컨대, 직선 리스트 스퀘어 기술(linear least square techniques))등의 측정 방법을 사용하여 추정될 수 있다. 추정 발생 영역은 도15b에서 "E"로 표시되고, 추정은 직선으로 표시된다.

이 논의를 위해, 참고된 전류값은 실제 전류의 절대값이고, 이렇게 해서, 전류 측정의 신호는 무시된다. 예컨대, 피크 전류는 양성이든 음성이든 제로 전류로부터 가장 큰 편차이다.

시스템이 확산 제한된 기간 동안 전류와 시간의 자연 로그 사이의 관계는 직선상이다. 샘플 내 남아있는 분석물을 완전히 전해하기 위해 요구된 납은 전하는 이 직선의 기울기로부터 용이하게 측정될 수 있다. 측정하기 전에 시스템이 확산 제한된 범위인 것을 확인해야 할 필요가 있다. 시스템이 확산 제한된 상태에 있는 것을 확인하는 방법은 피크 전류, i_{peak} ("P")가 될 때까지 전류값을 측정하는 것을 포함한다. 전류값은 전류가 역치값, i_{thresh} (이는 일반적으로 피크 전류의 일부이다) 아래로 떨어질 때까지 측정이 계속된다. 예컨대, 역치값은 피크 전류의 1/2, 1/3 또는 1/4일 수 있다(예컨대, $i_{thresh} = j * i_{peak}$, 여기서, j는 예컨대, 0.5, 0.33 또는 0.25이다). 역치값은 감지기의 특성을 근거로 선택되어 시스템이 이 시점에서 확산 제한될 높은 정도의 확신을 갖는다.

많은 다른 방법이 시스템이 확산 제한된 상태를 확인하는데 사용될 수 있다. 예컨대, 변곡점(infection point)에 이르고, 전류의 자연 로그의 제2 유도값이 양성이 될 때까지 i_{peak} 후의 전류값을 측정할 수 있었다. 이 위치에서, 시스템은 일반적으로 확산 제한된 상태에 있다.

역치값에 도달한 후, 기울기 값은 측정된 전류값의 두 개 이상의 자연 로그를 사용하여 측정된다(예컨대, $m_x = (\log(i_x) - \log(i_{x-y})) / (t_x - t_{x-y})$, 여기서, m_x 는 시간 t_x 에서 기울기이고, i_x 는 시간 t_x 에서 전류 및 i_{x-y} 는 t_x 전에 시간 t_{x-y} 에서 전류이

다). 기울기는 어느 두 개의 전류값의 자연로그를 사용하여 측정될 수 있을지라도(예컨대, 전류값이 다른 것 후에 즉시 하나를 측정한다), 바람직하게는, 기울기는 다중 연속 전류값 또는 적어도 약 10(즉, $y=10$), 바람직하게는, 적어도 약 30(즉, $y=30$) 전류값의 간격을 갖는 전류값의 자연로그를 사용하여 측정된다. 이 과정은 시스템의 임의의 노이즈의 영향을 감소 시킬 수 있다. 선택적으로, 다중 기울기 값(예컨대, 3 또는 5 또는 10 기울기 값)의 일관성은 증명을 위해 관찰될 수 있다. 예컨대, 시스템은 측정에서 사용을 위한 기울기 값을 받아들이기 전에 10번의 단조로운 감소 기울기 값을 확인할 수 있다.

측정된 기울기 값은 샘플 내 남아 있는 분석물을 완전히 전해하는데 요구된 전하를 추정하기 위해 사용된다. 즉, 전류는 제로 전류로 추정된다. 공지 추정 기술(예컨대, 직선 추정 기술)이 사용될 수 있다. 분석물을 전해하기 위해 필요한 총 전하는 측정된 전하와 추정된 전하를 더하여 측정된다.

전류값(또는 다른 측정된 값)은 또한, 감지기 및 미터의 작동을 모니터하기 위해 사용될 수 있다. 예컨대, 전류값의 비는 측정의 실패(예컨대, 감지기가 측정 장치 등으로부터 분리되었는지 등)가 있는지를 확인하기 위해 검사될 수 있다. 허용할 수 있는 비의 범위는 통상적으로 감지기의 타입 및 성분들, 측정이 이루어지는 비율 및 허용할 수 있는 노이즈 수준에 의존 한다. 예로서, 허용할 수 있는 비 범위는 예컨대, 계속되는 측정에 대해 2:1 내지 1:2일 수 있다.

상기 검토는 확산 제한된 조건 하에서 시간에 대한 전류의 자연로그의 기울기를 사용하여 샘플 내 분석물의 완전한 전해를 위해 요구되는 전하의 추정에 집중된다. 종래 이 기술은 이 기울기가 유효 확산 계수에 대한 것이고, 유효 확산 계수에 대한 다른 직선 또는 비직선 수학적 함수가 전하를 추정하는데 사용될 수 있는 것을 인정한다.

전류 측정의 추정 및 통과된 또는 통과될 전하의 측정과 분석물의 농도 및 다른 함수들이 저장 매체를 갖거나 그렇지 않은 프로세서에 의해 실시될 수 있고, 소정의 과정이 소프트웨어, 하드웨어 또는 이것의 조합으로 실시될 수 있다. 다른 실시형태에 따라서, 이를 동일한 과정이 구조된 불연속 또는 세미-프로그램된(semi-programmable) 하드웨어 예컨대, 베릴로그(Verilog) 등의 하드웨어 기술 언어를 사용하여 이루어진다. 다른 실시형태에서, 과정들은 주어진 입력 데이터 세트를 근거로 상기 등식의 완전한 결과 또는 부분적 결과를 나타내기 위해, 그 안에 저장된 데이터로 적어도 하나의 룩업 테이블(look-up table) 배열을 갖는 프로세서를 사용하여 실시될 수 있다.

전류 측정은 다양한 방법으로 이루어질 수 있다. 예컨대, 전류 측정은 공지 기술 및 장치를 사용하여 전류를 직접 측정하여 이루어질 수 있다.

전류를 측정하는 다른 방법은 알려진 전하의 양을 샘플에 방전하고(분석물의 전해에 의해), 방전을 위해 필요한 시간을 측정하는 것을 포함한다. 전류는 전하 계수 및 방전 시간으로 계산된다. 예로서, 콘덴서는 미터 중의 회로에 의해 충전될 수 있고, 분석물의 전해에 의해 방전하기 위한 작업 또는 상대전극들에 연결된다. 역치 수준으로 방전하는 시간은 예컨대, 미터의 처리 회로의 일부인 클럭 회로를 사용하여 측정될 수 있다. 클럭 회로의 사용은 매우 정확한 측정 시간을 가능하게 한다. 이는 직접적으로 전류 또는 전하를 측정하고, 더 값비싼 A/D(아날로그/디지털) 컨버터를 사용하여 처리 디지털 표시로 이를 아날로그 측정을 전환하는 고안에서 이점이 있을 수 있다.

전류값을 제공하는 전하 및 시간 측정의 정확도는 최종 분석물 농도 측정의 정확도에 영향을 미친다. 양질 및 고도로 정확한 측정 장치를 사용하는 것이 바람직할지라도, 전하를 축전하기 위해 사용된 콘덴서는 이전에 정확하게 공지된 전기용량을 갖는 양질의 값비싼 콘덴서일 수 있다. 또한, 정확한 전하 측정이 콘덴서와 보정 저항기를 병용하여 얻어질 수 있다. 보정기간 동안, 콘덴서는 저항기를 통하여 방전하고, 저항기를 통한 전류 또는 방전의 시간 상수가 측정될 수 있다. 이는 그리고, 콘덴서에 축전된 전하를 측정하는데 사용될 수 있다. 양질의 매우 정확한 저항기는 통상적으로 유사하게 정확한 콘덴서 보다 값이 싸고, 전하 측정에 동일한 정확도를 제공할 것이다.

어떠한 측정 방법에서도 전하, Q는 하기 등식(산화환원 매개체가 비용해성인 경우)에 의해 분석물(C_A)의 농도를 계산하는데 사용된다.

$$C_A = Q/nFV \quad (3a)$$

(여기서, n은 분석물의 전해에 필요한 전자 당량수이고, F는 패러데이 상수(대략 당량 당 96,5000 쿨롱)이고, V는 측정 지대 중의 샘플 부피이다) 확산성 매개체를 사용시, 분석물의 농도는 하기 등식으로부터 얻어질 수 있다.

$$C_A = (Q_{\text{tot}} - Q_{\text{back}})/nFV \quad (3b)$$

(여기서, Q_{tot} 는 측정시 이동된 총 전하이고, Q_{back} 은 분석물에 의해서가 아닌, 예컨대, 작업전극 및 상대전극 사이의 확산성 매개체의 왕복에 의해 이동된 전하의 양이다) 적어도 한 예에서, 감지기는 배경 전하가 소정량의 분석물의 전해에 의해 발생된 전하의 5배 이하가 되도록 구조된다. 바람직하게는, 배경 신호는 분석물의 전해에 의해 발생된 전하의 200%, 100%, 50%, 25%, 10% 또는 5% 이하이다.

분석물의 전해에 의해 발생된 신호에 대한 배경 신호의 비율을 측정하는 방법의 예는 하기 기술된다. 산화환원 매개체의 왕복이 적용 전위에 의할 수 없다면, 왕복으로부터 생기는 전하는 하기 식에 의해 나타내질 수 있다.

$$Q_{\text{back}} = (A F D_M C_M/d)(t n_M) \quad (4)$$

(여기서, A는 작업전극의 영역, F는 패러데이 상수(96,500 쿨롱/당량), D_M 은 산화환원 매개체의 유효 확산 계수이고, C_M 은 측정 지대 중의 산화환원 매개체의 농도이고, d는 대향하는 전극들 사이의 거리, t는 측정을 위한 시간 및 n_M 은 산화환원 매개체에 의해 얻거나 잃은 전자의 수이다)

추가로, 분석물이 측정기간에서 약 90% 전기산화될 때, 분석물의 전하는 하기식에 의해 나타내질 수 있다.

$$Q_G = A d(0.90) C_G n_G F$$

(여기서, A는 작업전극의 영역, d는 대향하는 전극들 사이의 거리, C_G 는 글루코오스의 농도, n 은 분석물을 전해하는데 필요한 전자의 수(예컨대, 글루코오스 분자 당 2개의 전자) 및 F는 패러데이 상수이다) 글루코오스에 대해, C_G 가 5mM(또는 5×10^{-6} 몰/cm³), t는 60초, n_G 는 2, n_M 은 1이고, 분석물의 전기산화로부터의 전하에 대한 산화환원 매개체로부터의 전하비율은 하기 식으로 나타낼 수 있다.

$$Q_{\text{back}}/Q_G = (D_M C_M/d^2)(tn_M/(0.9n_G C_G)) = (D_M C_M/d^2) \times (6.7 \times 10^6)$$

예컨대, Q_{back}/Q_G 의 비율이 5이면, $(D_M C_M)/d^2$ 은 7.5×10^{-7} 몰/(cm³/초)이다. 또한, 예로, Q_{back}/Q_G 의 비율이 1이면, $(D_M C_M)/d^2$ 은 1.5×10^{-7} 몰/(cm³/초)이다. 또 다른 예로, 비율이 0.1이면, $(D_M C_M)/d^2$ 은 1.5×10^{-8} 몰/(cm³/초)이다. 이렇게 해서, 소정의 비에 따라, 감지기는 D_M , C_M 및 d를 선택하여 소정 비율을 갖도록 구조될 수 있다.

예컨대, 비율은 산화환원 매개체의 농도를 감소시키는 것(즉, C_M 은 감소될 수 있다)에 의해 영향을 받을 수 있다. 선택적으로 또는 추가적으로, 산화환원 매개체의 확산이 감소될 수 있다. 다른 감지기 구조는 또한, 분석물에 의해 발생된 신호에 대한 배경 신호의 비율을 조절하는데 적절하고, 하기 기술된다.

배경 전하, Q_{back} 은 다양한 방법으로 설명될 수 있다. Q_{back} 은 예컨대, 확산성 산화환원 매개체의 제한된 양만을 사용, 상대전극에 산화환원 매개체의 확산을 제한하는 상대전극 위에 막을 제공, 또는 작업전극 및 상대전극 사이의 비교적 작은 전위 차를 갖는 것에 의해 감소될 수 있다. Q_{back} 을 감소시키는데 적절한 감지기 구조 및 방법의 다른 예는 상대전극에서 보다 더 신속하게 작업전극에서 산화환원 매개체 반응율을 갖고, 작업전극에 산화환원 매개체를 고정하고, 상대 또는 상대/대조전극에서 그것의 반응에 대한 상대 또는 상대/대조전극에 고정된 산화환원 매개체를 갖거나, 또는 산화환원 매개체의 확산을 늦추는 것을 포함한다.

전기량적 측정에 대해, 분석물의 적어도 20%, 바람직하게는 적어도 50%, 보다 바람직하게는 적어도 80% 및 더욱 바람직하게는 분석물의 90%가 전해된다. 본 발명의 한 실시형태에서, 분석물은 완전히 또는 거의 완전히 전해된다. 전하는 전기화학적 반응시 이루어지는 전류 측정으로부터 계산될 수 있고, 분석물의 농도는 등식(3a) 또는 (3b)을 사용하여 측정된다. 전기화학적 반응의 완성은 통상적으로, 전류가 정상 상태 값에 도달했을 때, 신호화된다. 이는 분석물의 모두 또는 거의 모두가 전해된 것을 의미한다. 측정의 이런 타입에서, 분석물의 적어도 90%, 바람직하게는 적어도 95%, 더욱 바람직하게는 적어도 분석물의 99%가 전해된다.

전기계량법에 대해, 분석물이 신속하게 전해되는 것이 일반적으로 바람직하다. 전기화학적 반응의 속도는 반응(1) 및 (2)의 속도론 및 전극들 사이에 가해진 전위를 포함하는 다양한 요인에 의존한다. 다른 중요한 요인은 측정지대의 크기를 포함한다. 일반적으로, 전위가 커질수록, 셀을 통하는 전류가 커지고, 그러므로, 반응이 통상적으로 더 신속하게 일어날 것이다. 그러나, 전위가 너무 크면, 다른 전기화학적 반응이 측정에서 중요한 오차를 유도할 수 있다. 통상적으로, 전극들 사이의 전위와 특정 산화환원 매개체 및 선택적 제2전자전달제는 샘플 내 분석물의 기대된 농도를 기초로 분석률이 5분 이내에 거의 완전히 전해되도록 선택된다. 바람직하게는 분석물은 약 2분 이내에 거의 완전히 전해되고, 더욱 바람직하게는 약 1분 이내이다.

전기량법은 측정 샘플의 부피를 알고 있어야 하는 단점을 갖고 있지만, 전기량법은 측정을 위한 종속 온도, 측정을 위한 종속 효소 활성, 측정을 위한 종속 산화환원 매개체 활성이 없고, 샘플 내 분석물의 고갈로부터의 측정 오차가 없는 이점을 갖기 때문에 작은 샘플의 분석을 위해 바람직한 기술이다. 상기 기술된 바와 같이, 전기량법은 분석물의 완전한 또는 거의 완전한 전해시 통과한 또는 통과할 전하량을 측정하는 방법이다. 한 전기량측정 기술은 작업전극에서 분석물을 전해하고, 전해시 두번 이상 작업전극 및 상대전극 사이의 생성 전류를 측정하는 것을 포함한다. 전해는 전류가 정상 상태에 도달했을 때 완성된다. 샘플을 전해하기 위해 사용된 전하는 시간에 따라 측정된 전하를 통합하고, 배경 신호를 고려하여 계산된다. 전하가 샘플 내 분석물 양과 직접 관련되기 때문에 측정의 온도 종속은 없다. 게다가, 효소의 활성은 측정값에 영향을 미치지 않으나, 측정을 하기 위해 요구된 시간에는 영향을 미쳐서(즉, 보다 활성인 낮은 효소는 샘플의 완전한 전해를 얻기 위해 더 긴 시간을 요구한다), 시간에 따른 효소의 쇠퇴가 분석물 농도 측정을 부정확하게 하지 않는다. 마지막으로, 전해에 의한 샘플 내 분석물의 고갈은 오차의 원인이 아니라, 기술의 문제이다(그러나, 전해 곡선이 공지된 전기화학적 원리를 기초로 한 부분적인 전해 곡선으로부터 추정된다면 분석물이 완전히 전해될 필요는 없다).

한 예에서, 전류량 측정 또는 전위차 측정 기술 등의 비전기량 분석을 사용하는 것이 바람직할 수 있다.

"전류량측정법" 및 "대시간전위차법"은 일정 시간에서 하나 이상의 포인트에서 전위차측정을 하는 것이다. 이들 측정 기술은 측정될 샘플의 부피를 모를 때 유용하고, 작은 부피(즉, 1μl 이하) 감지기의 측정 지대 중의 샘플의 부피는 하나 이상 크기의 측정지대의 제조 허용오차가 상당한 다양성을 갖고 있다면 정확히 재생하는 것이 어려울 수 있다. 전류량측정 및 전위차측정 등의 비전기량적 측정을 사용하는 것에 관한 정보는 예컨대, 1999년 4월 21일에 출원된 미국 특허 제 09/295,962호를 참고하라.

샘플의 가열

샘플은 분석물의 확산율, 산화율 또는 환원율을 증가시키도록 가열될 수 있다. 이 가열은 가열된 환경에 감지기를 위치시키거나 감지기에 가열 유닛을 넣는 것을 포함하는 다양한 기술에 의해 이루어질 수 있다.

다른 기술은 예컨대, 감지기 위에 전기 에너지를 열에너지로 전환할 수 있는 와이어 또는 잉크 성분 등의 열 가열 요소를 제공하는 것을 포함한다. 이 와이어 또는 잉크는 예컨대, 작업, 상대, 대조 또는 상대/대조전극 중의 하나 이상으로부터 중합체 필름 등의 기재의 반대측면에 가해질 수 있거나 또는, 작업, 상대, 대조 또는 상대/대조전극의 주위에 가해질 수 있다. 예에서, 샘플은 개시 온도를 넘어 5 내지 20°C까지 가열될 수 있다. 다른 예에서, 샘플의 온도가 알려져 있지 않는 경우에도, 전압 또는 전류의 일정 양이 와이어 또는 잉크에 가해질 수 있다.

일반예

본 발명은 또한, 하기 실시예들을 통하여 특성화된다. 이 실시예들은 이전의 기술된 본 발명의 범위를 제한하는 의도는 아니다. 본 발명의 개념내의 다양함이 종래 기술에 명확하다.

작업전극, 다중 상대/대조전극들 및 측면 충전 샘플 챔버를 갖는 도5a 내지 5c에 도시된 감지기 제조의 한 방법이 하기에 기술된다. 하기 기술된 방법에 따라 복수개의 감지기들이 제조되고, 분리된다.

먼저 비도전성 기판, 바람직하게는 폴리에스테르가 제공된다. 상표명 "그래파이트(Graphite) #G4491"(Ercon of Wareham, MA)로 시판되어 있는 것과 같은 도전성 탄소 잉크를 도5a에 도시된 방식으로 제1중합성 기판의 제1반쪽에 스크린 인쇄하고, 건조하여 작업전극(422), 트레이스(453) 및 접촉 패드(423)를 제공한다. 일단 기판 망을 최종 크기로 절단하고, 각 작업전극(422)은 감지기의 너비를 가로질러 연장하고, 감지기의 말단에 연장하는 트레이스(453)를 갖는다. 한 예로, 감지기는 약 6.1mm(0.240인치)의 너비를 갖도록 구성될 수 있다. 통상적인 감지기 너비는 약 2mm 내지 20mm이고, 바람직하게는, 약 4mm 내지 10mm, 그러나 더 넓거나 더 좁은 감지기도 바람직하게 사용될 수 있다.

미국 특허 제 09/295,962에 기술된 바와 같이, 확산성 매개체 및 확산성 글루코오스 디하이드로게나아제 효소를 포함하는 감지층이 샘플 챔버 영역 중의 작업전극에 가해진다. 감지층은 샘플 챔버를 제공하기 전후에 전극에 제공될 수 있다. 폴리에스테르 기판의 다른 반쪽에 상표명 "실버/실버클로라이드 #R414"(Ercon)로 시판되어 있는 것과 같은 도전성 은/염화은 잉크를 도5b에 도시된 방식으로 제1중합성 기판의 제2반쪽에 스크린 인쇄하고, 건조한다. 도5b에 도시된 실시형태에서, Ag/AgCl 잉크는 제1지시기 또는 대조전극(441), 상대전극(424) 및 제2지시전극(442)을 제공한다. 상대전극은 전체 감지기 표면을 가로질러 연장하거나 또는 그것의 일부에만 연장할 수 있다. 한 예로, 상대전극의 너비는 약 1mm 내지 20mm이고, 바람직하게는 약 2 내지 10mm이다. 한 감지기 구조에서, 상대전극(424)은 약 3.71mm(0.146인치)의 너비를 갖는다. 지시기 전극들은 예컨대, 약 0.1mm 내지 5mm, 바람직하게는, 약 0.25mm 내지 약 1mm의 너비를 가질 수 있다.

한 감지기 구조에서, 도5a에 도시된 작업전극(422) 등의 작업전극은 감지기의 너비로 연장하고, 이는 약 6.1mm(0.240인치)이다. 상대전극(424) 등의 상대전극은 약 3.71mm(0.146인치)의 너비를 갖는다. 도5b에 도시된 지시전극들(441, 442) 등의 지시전극은 각각 약 0.51mm(0.020인치)의 너비를 가질 수 있다. 0.30mm(0.012인치)의 간격이 이들 지시전극들 및 상대전극 사이에 존재한다. 지시전극들은 감지기 스트립의 최후의 측면으로부터, 예컨대, 대략 0.38mm(0.015인치)로 각각 배치되어, 전극들(441, 442)은 기판을 개별 감지기들로 쪼개는 것에 의한 예컨대, 스미어, 스트리크, 칩 등의 손상이 없다.

본 발명은 다양한 특정 및 바람직한 실시형태 및 기술로 기술되었다. 그러나, 본 발명의 다양함 및 변형은 본 발명의 관점의 범위 내에 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1. 삭제

청구항 2. 삭제

청구항 3. 삭제

청구항 4. 삭제

청구항 5. 삭제

청구항 6. 삭제

청구항 7.

혈액 중 글루코스의 농도를 측정하기 위한 전기화학적 감지기 스트립으로서,

상기 감지기는

제1 주면 및 이 제1 주면에 마주하는 제2 주면을 갖는 제1 기판으로서, 상기 스트립의 인접 단부, 상기 스트립의 원단부, 및 인접 단부에서 원단부까지 연장하는 상기 스트립의 제1 및 제2 측면 가장자리를 한정하는 제1 기판;

제1 주면 및 이 제1 주면에 마주하는 제2 주면을 갖는 제2 기판으로서, 상기 제1 기판 및 제2 기판은 상기 제1 기판의 제1 주면이 상기 제2 기판의 제1 주면과 대향하는 관계에 있도록 배치되는 것인 제2 기판;

제1 기판 및 제2 기판의 사이에 배치된 스페이서 물질로서, 이 스페이서 물질, 제1 기판 및 제2 기판은 추가로

인접 단부 또는 제1 측면 가장자리를 따르고 상기 기판들 사이에 있는 제1 개구,

제2 측면 가장자리를 따르고 상기 기판들 사이에 있는 제2 개구,

상기 제1 개구에서 제2 개구에 이르는 채널, 및

상기 제1 개구에 인접하고 상기 채널을 따르는 샘플 챔버로서, $1 \mu\ell$ 이하의 부피를 갖는 측정 지대를 포함하는 샘플 챔버를 한정하는 것인 스페이서 물질;

제1 기판의 제1 주면에 배치된 작업 전극으로서, 작업 전극 상에 배치된 글루코스 반응성 효소를 갖는 것인 작업 전극;

제1 기판 또는 제2 기판의 제1 주면상에 배치된 상대 전극으로서, 상기 작업 전극 및 상대 전극은 글루코스를 함유하는 샘플이 측정 지대에 배치되었을 때 글루코스 반응성 신호를 발생시키기 위해 샘플 챔버에 존재하는 것인 상대 전극;

제1 기판 또는 제2 기판의 제2 주면 상에 배치된 삽입 모니터로서, 이 삽입 모니터는 감지기 스트립의 너비를 가로질러 연장하는 도전성 스트립을 포함하여, 이 삽입 모니터는 감지기가 미터에 적절하게 삽입되었다는 지시를 위하여 미터의 적어도 2개의 접촉 리드 사이에서 전류의 경로를 제공하는 것인 삽입 모니터

를 포함하는 것인, 혈액 중 글루코스의 농도를 측정하기 위한 전기화학적 감지기 스트립.

청구항 8.

제7항에 있어서, 상기 삽입 모니터는 제1 기판의 제2 주면에 배치되는 것인, 혈액 중 글루코스의 농도를 측정하기 위한 전기화학적 감지기 스트립.

청구항 9.

제7항 또는 제8항에 있어서, 상기 상대 전극은 제1 기판의 제1 주면에 배치되는 것인, 혈액 중 글루코스의 농도를 측정하기 위한 전기화학적 감지기 스트립.

청구항 10.

전기화학적 감지기 장치로서,

(a) 제7항 또는 제8항에 기재된 전기화학적 감지기 스트립; 및

(b) (i) 샘플 챔버에 배치된 혈액 내 글루코스의 적어도 일부를 전해하기 위해, 반복적 방전에 의해 소정량의 전하를 반복적으로 운반하기 위한, 작업 전극에 연결되도록 구조 및 배열된 콘텐서,

(ii) 상기 콘텐서의 방전 시간을 측정하기 위한 시계, 및

(iii) 상기 방전 시간을 기초로 혈액 내 글루코스의 농도를 측정하기 위한 프로세서

를 포함하는 측정 장치

를 포함하는 전기화학적 감지기 장치.

청구항 11.

제7항 또는 제8항에 기재된 것과 같은 전기화학적 글루코스 감지기 스트립에 릴리즈 가능한 연결을 위한 복수 개의 접촉 구조로서, 각 접촉 구조는

감지기 접촉부로의 전기적 연결을 위한 인접 단부, 및

전기적 장치로의 전기적 연결을 위한 원단부

를 포함하고; 상기 복수 개의 접촉 구조는

원단부에서 인접 단부로 세로로 연장되는 하나 이상의 제1 접촉 리드, 및

원단부에서 하나 이상의 제1 접촉 리드의 인접 단부를 지나 감지기의 세로 중앙선을 향하여 구부러지는 하나 이상의 제2 접촉 리드

를 포함하는 것인, 복수 개의 접촉 구조를 포함하는 접속기.

청구항 12.

제11항에 있어서, 상기 접속기는 상기 감지기의 단일 전도성 표면과 전기적 접촉하기 위한 적어도 2개의 제2 접촉 리드를 포함하는 것인 접속기.

청구항 13.

제12항에 있어서, 상기 제1 접촉 리드는 감지기의 작업 전극 및 상대 전극 중 적어도 하나와 접촉하도록 구조 및 배열되고, 상기 제2 접촉 리드는 감지기의 삽입 모니터와 접촉하도록 구조 및 배열되는 것인 접속기.

청구항 14.

제7항 또는 제8항에 따른 감지기의 제조방법으로서,

제1 및 제2릴리즈 라이너로 덮인 제1 및 제2표면을 갖는 접착부를 제공하는 단계;

복수개의 샘플 챔버 영역을 한정하기 위해 제2릴리즈 라이너는 통하지 않고, 제1릴리즈 라이너만을 통하여 절단하는 단계;

샘플 챔버 영역 위의 제1릴리즈 라이너의 잔존부를 남기고 제1접착부 표면의 일부를 노출하기 위해 제1릴리즈 라이너의 일부를 제거하는 단계;

제1기관에 상기 노출된 제1접착부 표면을 부착하는 단계;

제2접착 표면 및 샘플 챔버 영역의 제1기관을 노출하기 위해 샘플 챔버 영역의 접착부 및 제1릴리즈 라이너와 함께 제2릴리즈 라이너를 제거하는 단계;

샘플 챔버 영역에서 샘플 챔버를 형성하는 제2접착부 표면 위에 제2기관을 부착하는 단계로서, 여기서 복수개의 도전성 트레이스가 제1기관, 제2기관 또는 그것의 조합에 배치되고, 적어도 하나의 작업전극 및 적어도 하나의 상대전극을 한정하는 도전성 트레이스 및 샘플 챔버가, 샘플 챔버들 중에 배치된 분석물 샘플이 작업전극 및 상대전극 사이의 전류 흐름에 의해 전해되도록 배치되도록 하는 단계; 및,

각각 적어도 하나의 작업전극, 적어도 하나의 상대전극 및 적어도 하나의 샘플 챔버를 포함하는 복수개의 전기화학적 감지기들을 분리하는 단계

를 포함하는, 제1항 또는 제2항에 따른 감지기의 제조방법.

청구항 15.

제14항에 있어서, 상기 작업전극들은 기판들 중 하나에 배치되고, 상대전극들은 다른 기판에 배치되는 것인 감지기의 제조방법.

청구항 16. 삭제

청구항 17. 삭제

청구항 18. 삭제

청구항 19.

(a) 제7항 또는 제8항에 따른 전기화학적 감지기;

(b) 상기 전기화학적 감지기에 연결된 프로세서로서,

i) 작업전극 및 상대전극 사이에 전류가 흐르게함으로써 혈액 샘플 내 글루코스의 적어도 일부를 전해하고,

ii) 글루코스의 전해시, 상기 감지기에서 글루코스의 전해가 실질적으로 확산 제한되는 동안 얻어진 복수개의 전류값, 적어도 일부의 전류값을 측정하고;

iii) 상기 감지기에서 글루코스의 전해가 실질적으로 확산 제한되는 동안 얻어진 전류값으로부터 전류값과 시간 사이의 관계의 추정을 위한 변수들을 측정하고;

iv) 샘플 내 글루코스의 부분적 전해에서 소비된 실제 전하량을 측정하고;

v) 샘플 내 남아있는 분석물을 전해하는데 필요한 추정된 전하를 측정하고; 및,

vi) 실제 전하 및 추정된 전하로부터 체액 샘플 내 글루코스의 농도를 측정하도록 구조 및 배열되어 있는 프로세서를 포함하는 전기화학적 감지기 장치.

청구항 20.

제7항 또는 제8항에 따른 전기화학적 감지기에 배치된 체액 샘플 내 분석물의 일부를 전해하는데 사용된 전류량을 측정하는 방법에 있어서,

전기화학적 감지기에 배치된 체액 샘플로 전하의 일정량을 방전하고, 분석물을 전해하는 단계;

상기한 양의 전하를 방전하기 위해 필요한 시간을 측정하는 단계; 및,

상기한 양의 전하 및 상기한 양의 시간을 사용하여 분석물의 일부를 전해하는데 사용된 전류를 측정하는 단계를 포함하는 전류량 측정 방법.

청구항 21.

제20항에 있어서, 상기 전하는 콘덴서의 방전에 의해 제공되는 것인 전류량 측정 방법.

청구항 22.

제20항에 있어서, 알려진 저항의 저항기를 통하여 콘덴서를 방전하고, 방전과 연관된 전류 또는 시간 상수를 측정하여 콘덴서를 보정하는 것을 더 포함하는 전류량 측정 방법.

청구항 23.

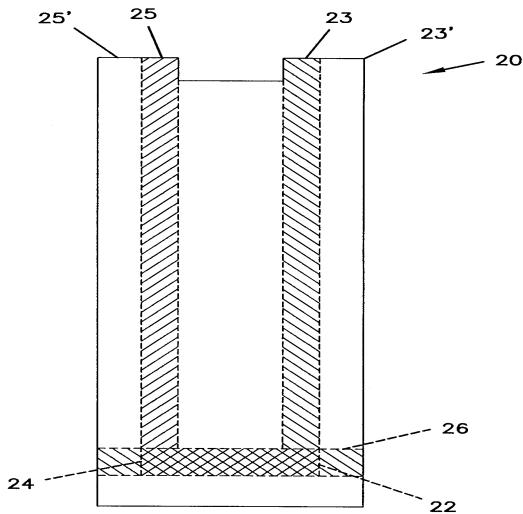
제7항 또는 제8항에 있어서, 상기 상대 전극은 제2 기판의 제1 주면에 배치되는 것인, 혈액 중 글루코스의 농도를 측정하기 위한 전기화학적 감지기 스트립.

청구항 24.

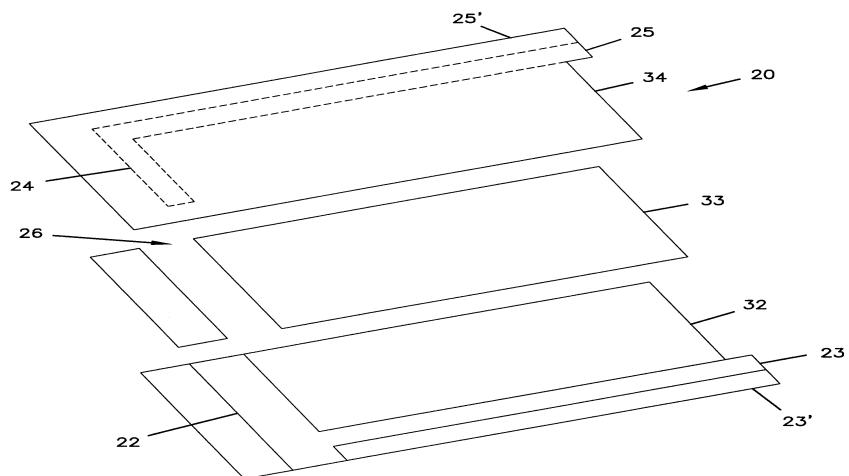
제7항 또는 제8항에 있어서, 상기 삽입 모니터는 상기 스트립에 관한 인코드된 정보를 제공하기 위하여 구조 및 배열된 것인, 혈액 중 글루코스의 농도를 측정하기 위한 전기화학적 감지기 스트립.

도면

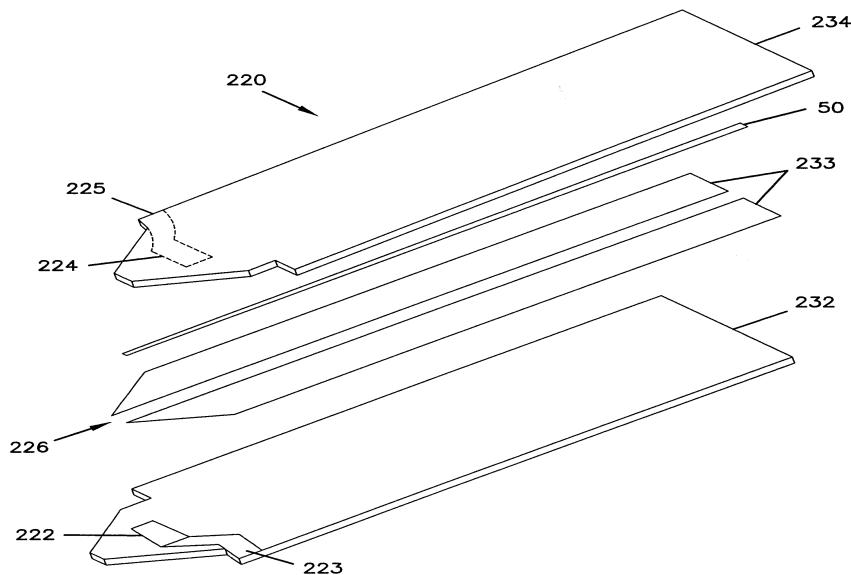
도면1



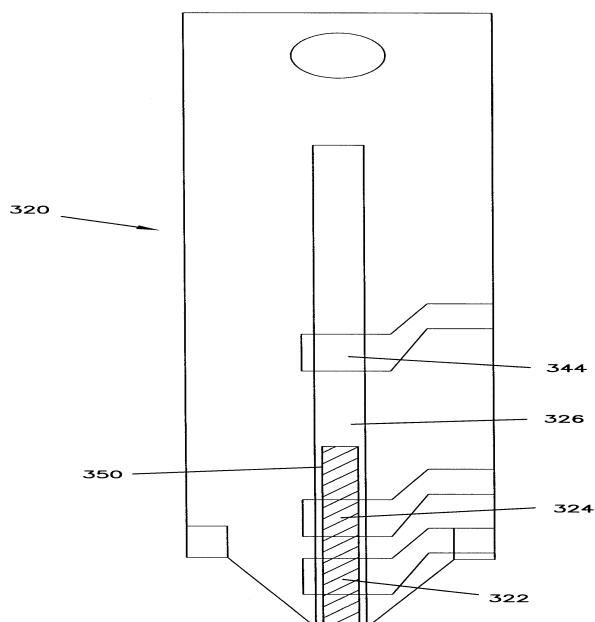
도면2



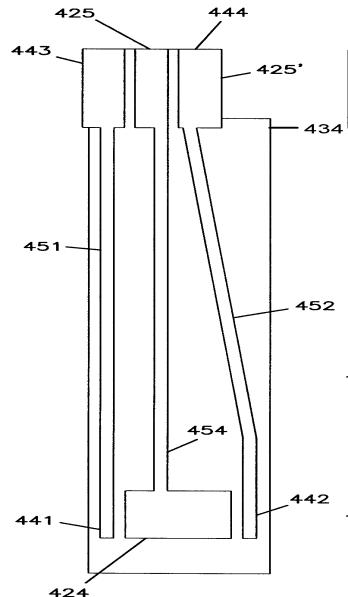
도면3



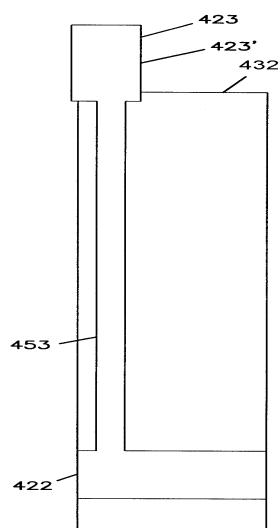
도면4



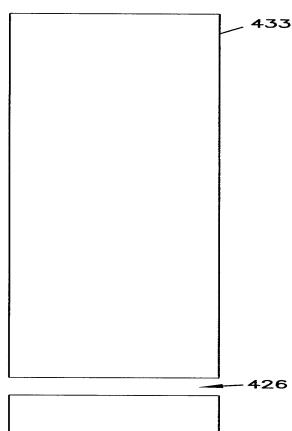
도면5a



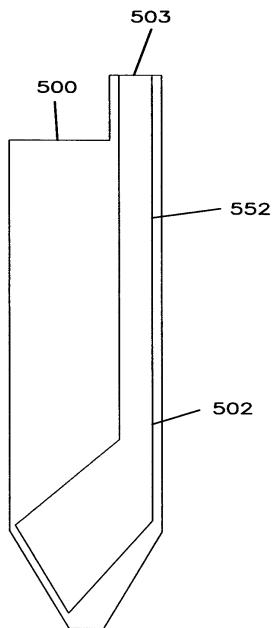
도면5b



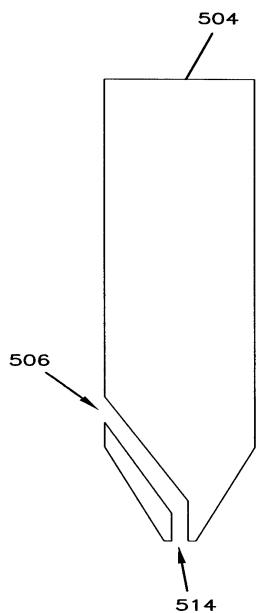
도면5c



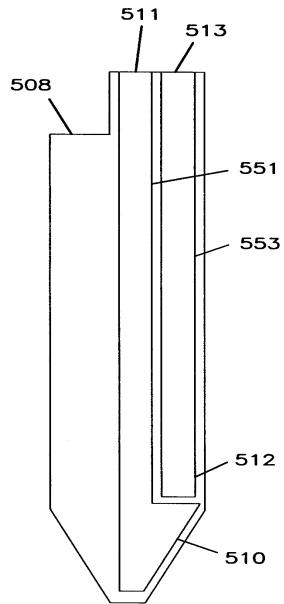
도면6a



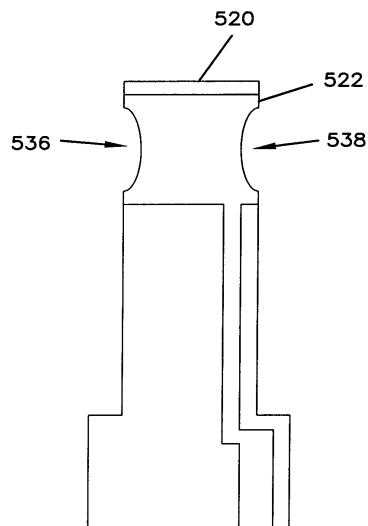
도면6b



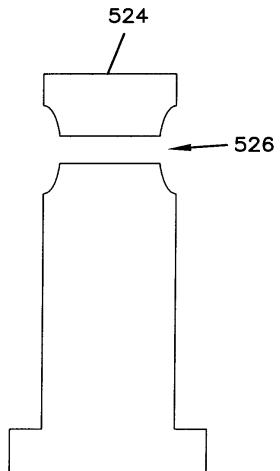
도면6c



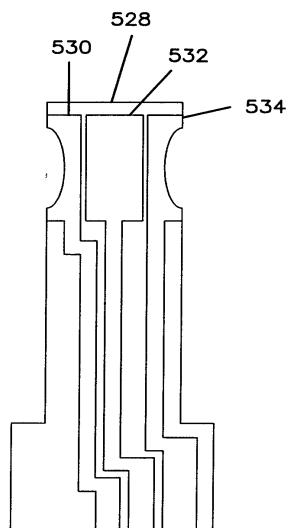
도면7a



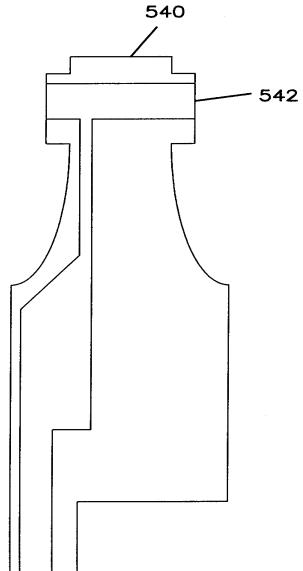
도면7b



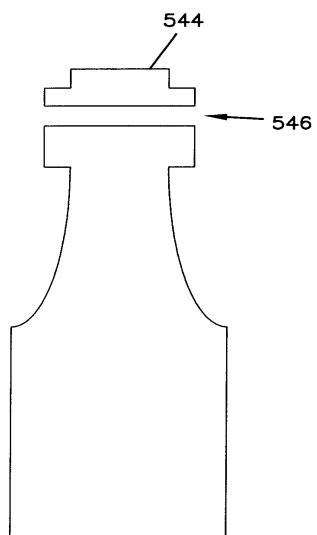
도면7c



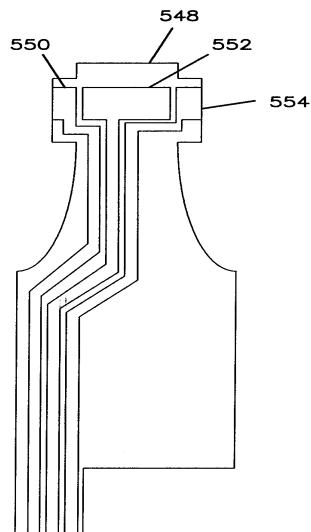
도면8a



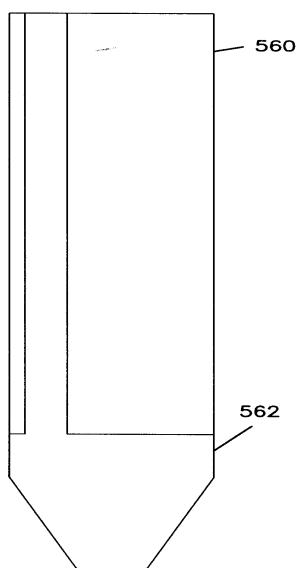
도면8b



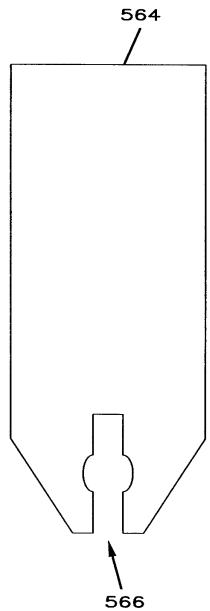
도면8c



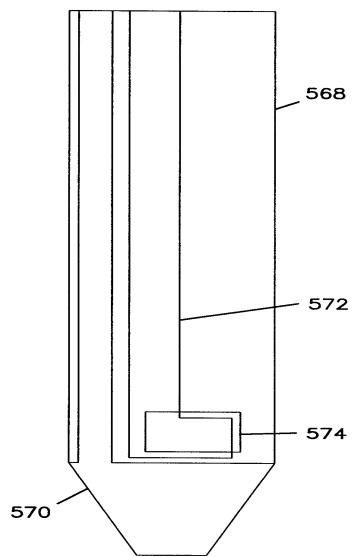
도면9a



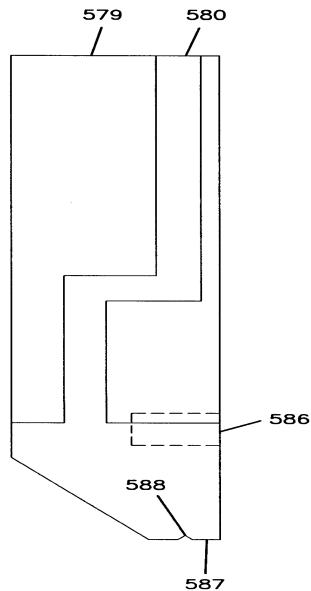
도면9b



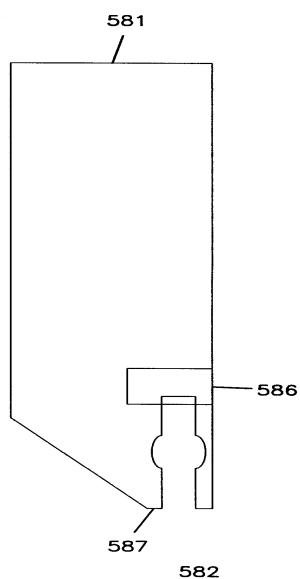
도면9c



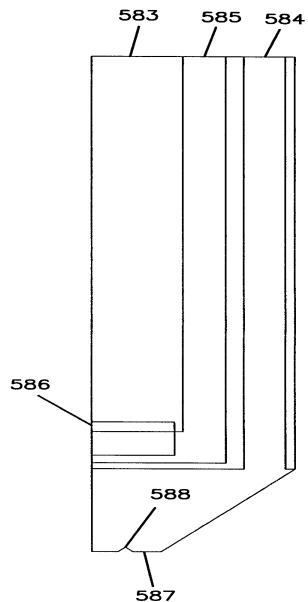
도면10a



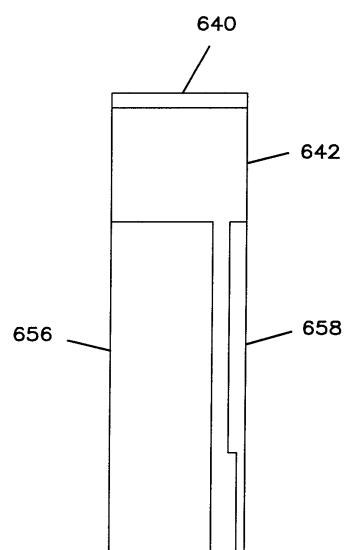
도면10b



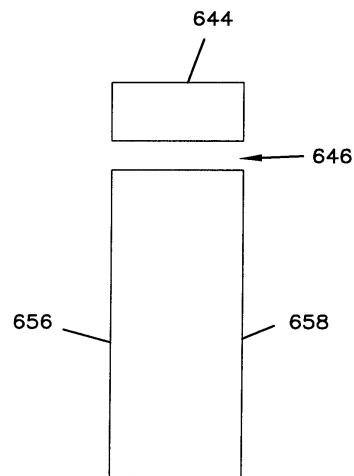
도면10c



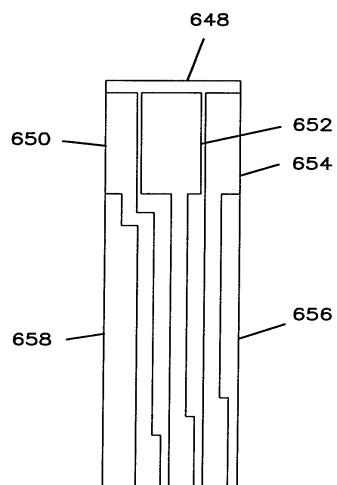
도면11a



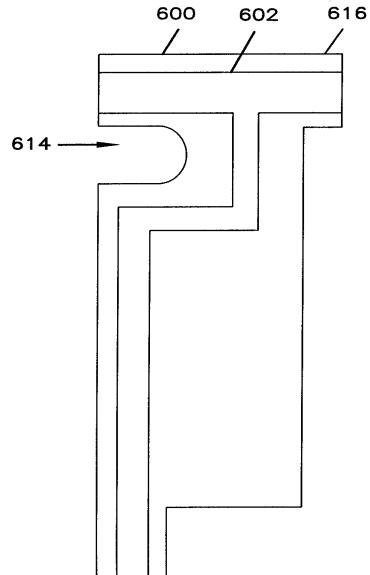
도면11b



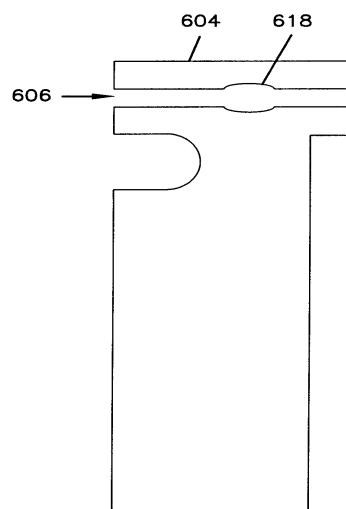
도면11c



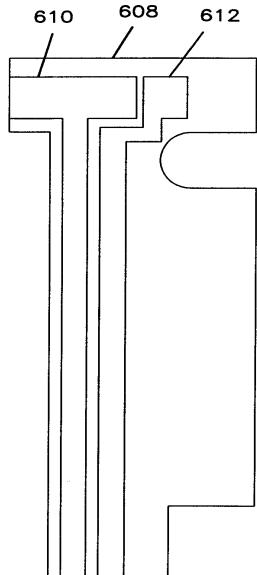
도면12a



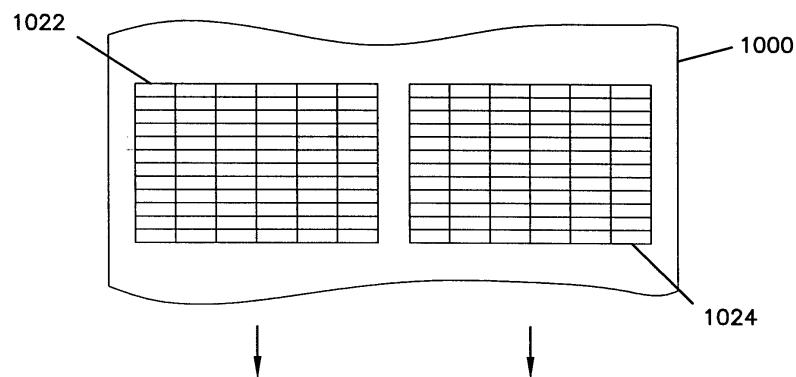
도면12b



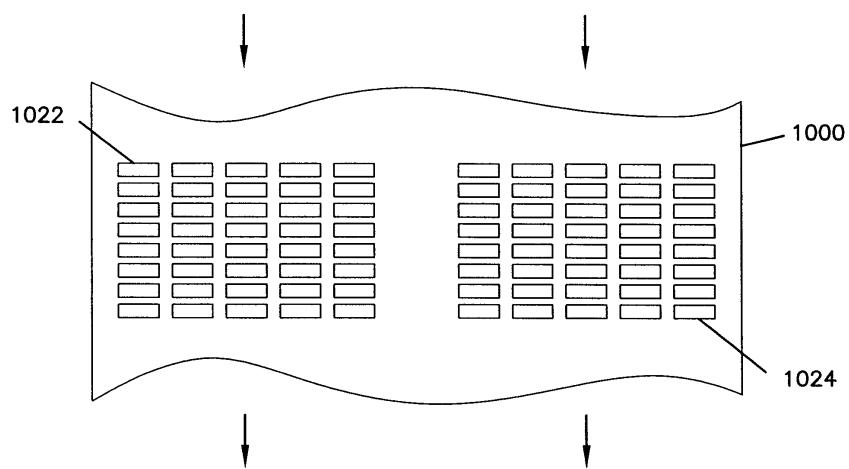
도면12c



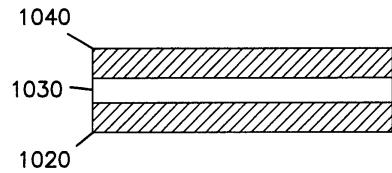
도면13a



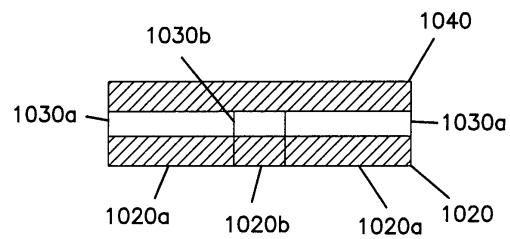
도면13b



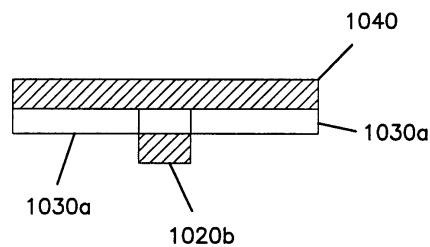
도면14a



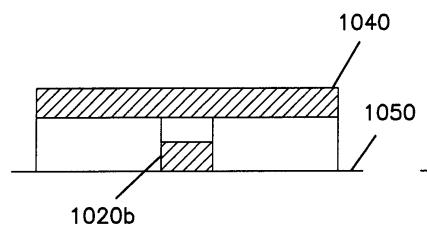
도면14b



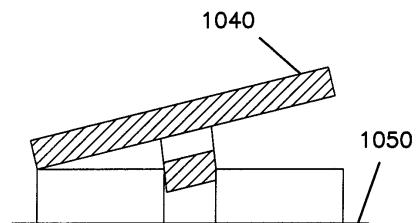
도면14c



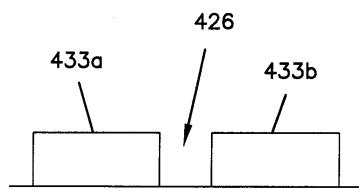
도면14d



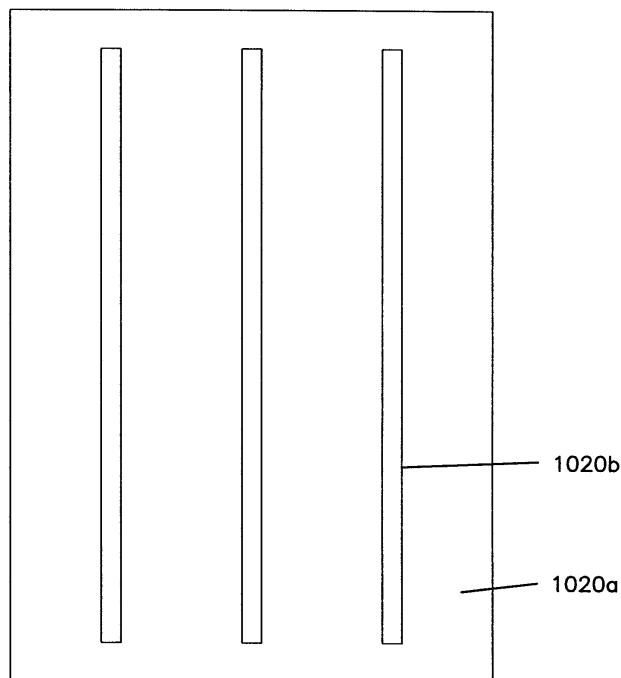
도면14e



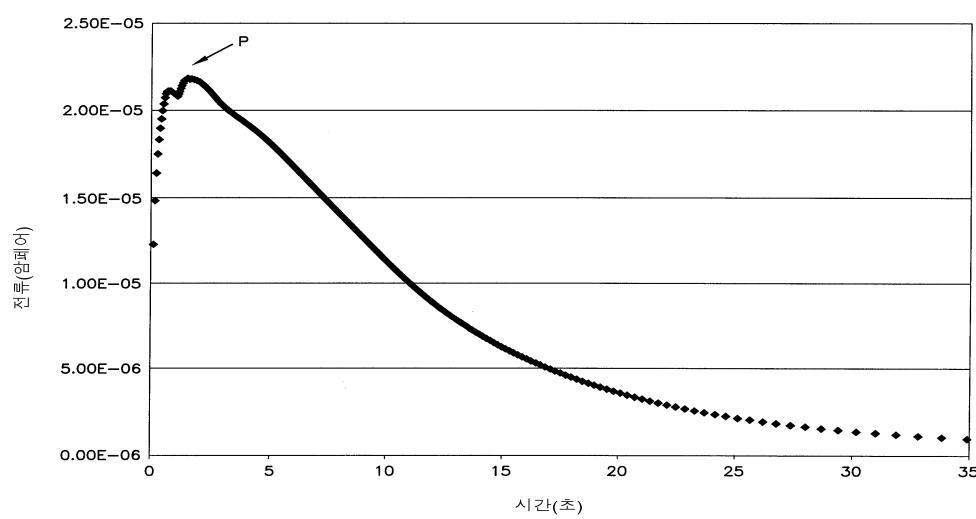
도면14f



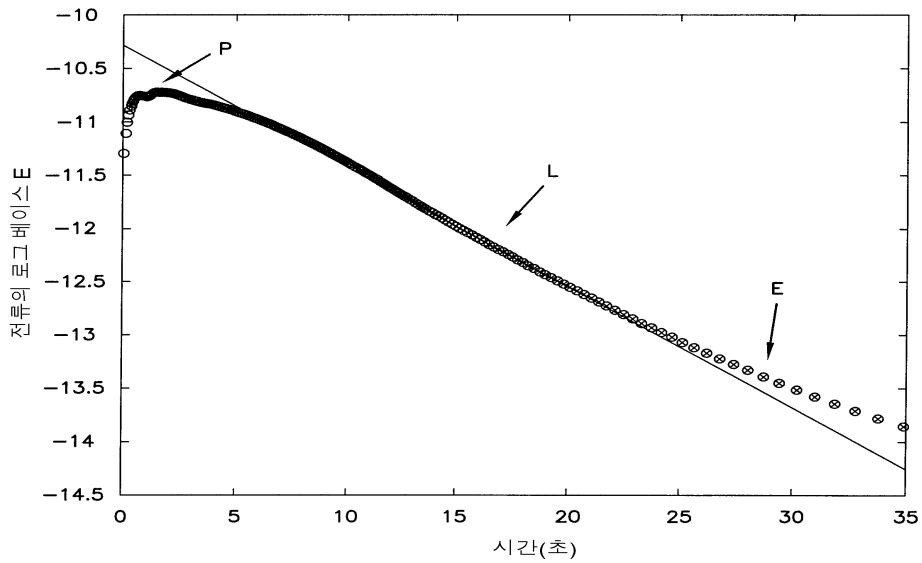
도면14g



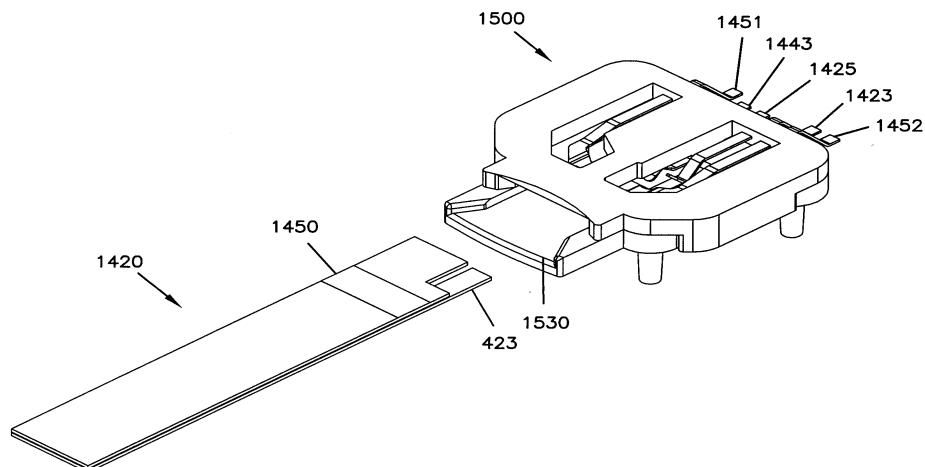
도면15a



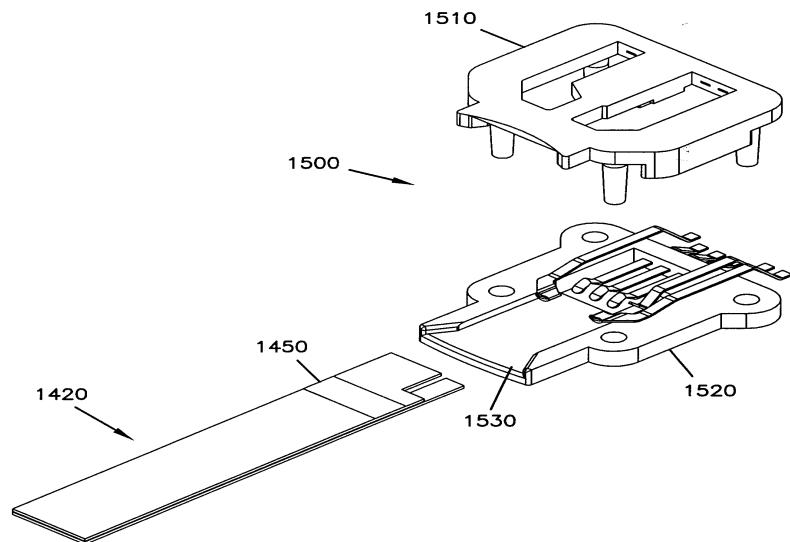
도면15b



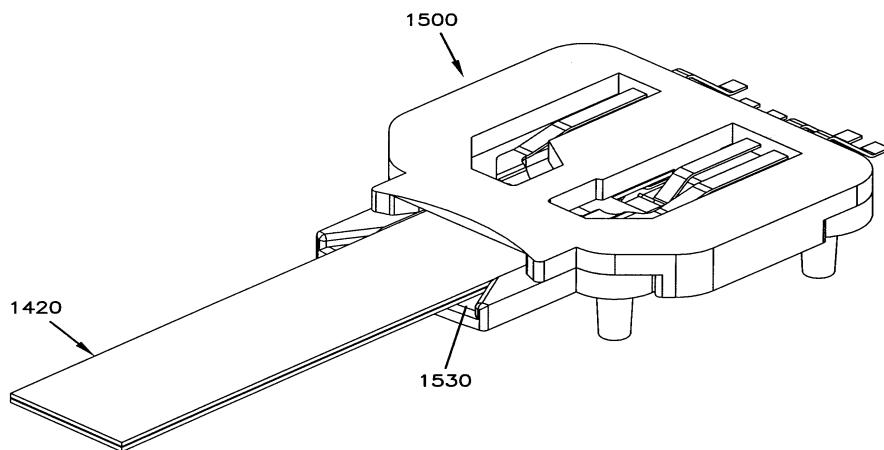
도면16a



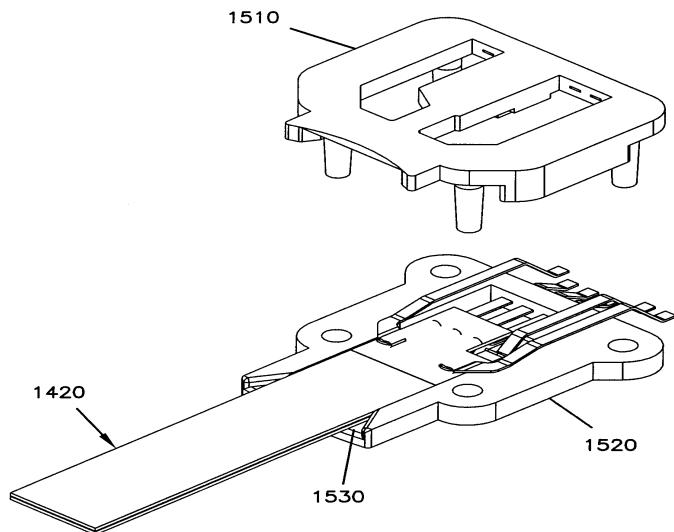
도면16b



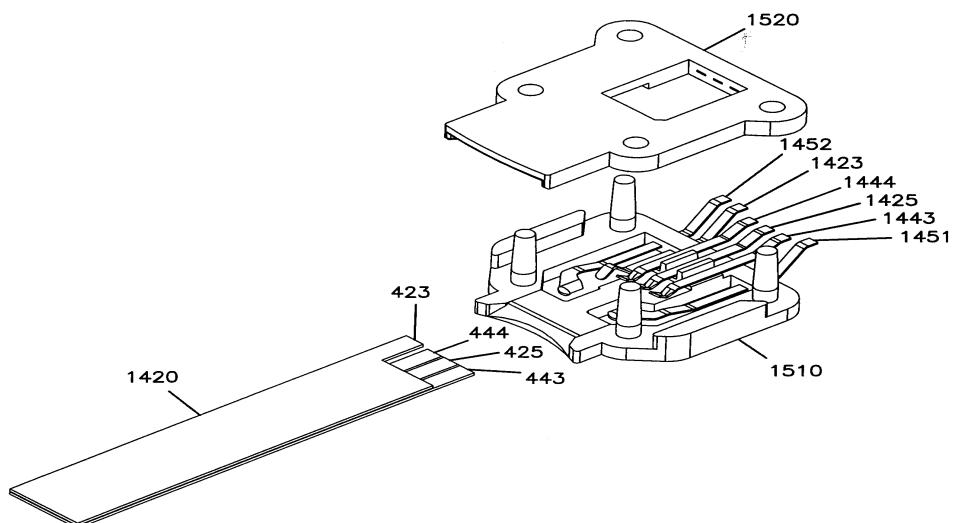
도면17a



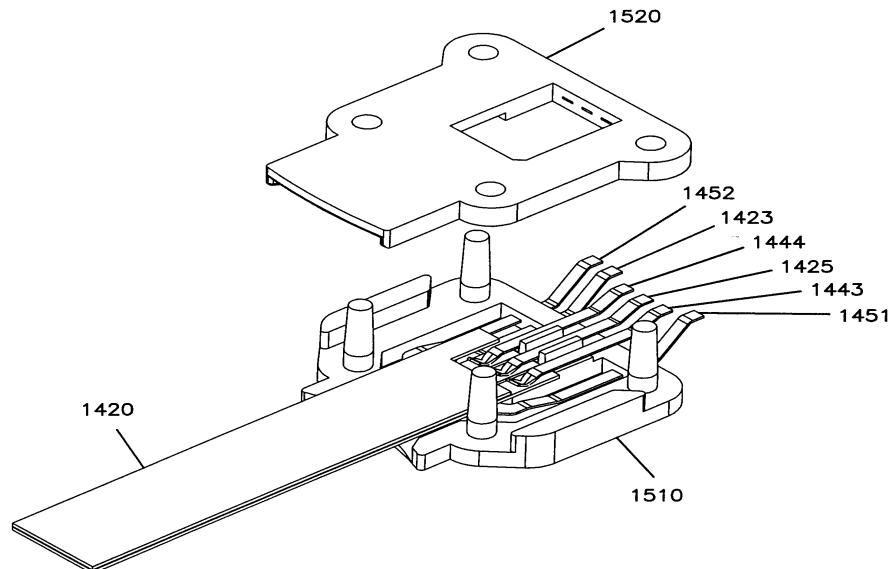
도면17b



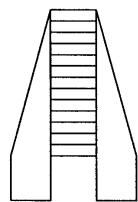
도면18a



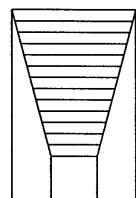
도면18b



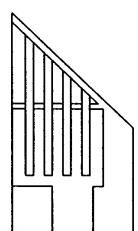
도면19a



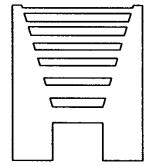
도면19b



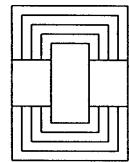
도면19c



도면19d



도면19e



도면19f



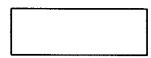
도면19g



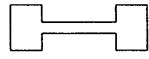
도면19h



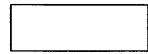
도면19i



도면19j



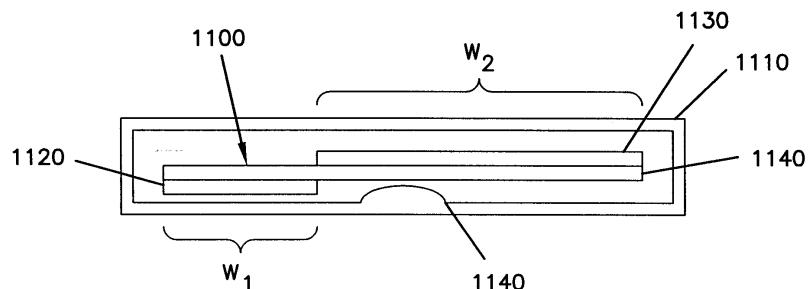
도면19k



도면19l



도면20



도면21

