

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02124320.4

[51] Int. Cl.

G01N 33/50 (2006.01)

G01N 27/30 (2006.01)

A61B 5/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006 年 9 月 6 日

[11] 授权公告号 CN 1273831C

[22] 申请日 2002.6.11 [21] 申请号 02124320.4

[30] 优先权

[32] 2001.6.12 [33] US [31] 09/879188

[71] 专利权人 生命扫描有限公司

地址 美国加利福尼亚州

[72] 发明人 R·沙特勒 K·-W·梁

E·基泽尔

审查员 倪晓红

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 章社昊

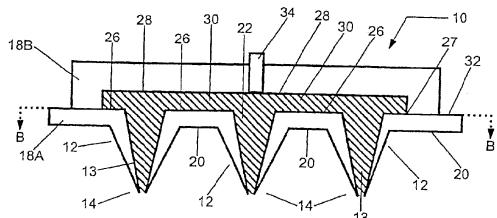
权利要求书 2 页 说明书 17 页 附图 2 页

[54] 发明名称

对生物体液组分采样及测量的装置和系统

[57] 摘要

提出了一种可接触生物体液、对生物体液组分采样和测定所接触的生物体液中至少一种目标组分浓度的装置。该装置具有至少一种微穿刺件，用于穿透皮肤到达预定的深度以接触生物体液；组分采样装置和测量组分的装置。组分采样装置包括组分转移介质，例如亲水胶材料，采集的组分通过转移介质从微穿刺件转移到测量装置。测量装置包括带有至少一个多孔电极的电化学电池，通过电极可使至少一个采样的组分进入电化学电池。还提供了对皮肤内组分采样和对采样的组分进行测量的方法以及实现本发明方法的成套装置。



1. 一种对生物体液组分采样和浓度测定的装置，所述装置包括：
 - a) 至少一个皮肤穿刺件，其包括一个近端、一个远端、一个从近端延伸到远端的通道、以及在远端处的生物体液入口；
 - b) 电化学电池，用于测量所述生物体液中分析物的浓度，所述电池包括一个平面电极，其位于基本横向于所述至少一个皮肤穿刺件且包括一个与所述至少一个皮肤穿刺件的通道轴向对准的孔； 和
 - c) 组分转移介质，包括可与所述至少一种皮肤穿刺件和所述第一平面电极液体连通的亲水材料。
2. 根据权利要求 1 所述的装置，其特征在于，所述亲水材料包括凝胶基质。
3. 根据权利要求 1 所述的装置，其特征在于，所述电化学电池还包括与所述第一平面电极隔开的第二平面电极，其中一个反应腔限定在所述第一平面电极与所述第二平面电极之间。
4. 一种生物体液组分采样和浓度测量的装置，所述装置包括：
 - a) 微针阵列，各个微针具有入口；
 - b) 在所述阵列上面的一层亲水胶材料；
 - c) 在所述亲水胶材料层上面的第一层导电材料，其中所述第一层导电材料是多孔的，另外，所述入口、所述亲水胶材料层和所述第一层导电材料提供了组分转移的通路； 和
 - d) 第二层导电材料，其中，所述第一层导电材料和所述第二层导电材料是间隔开的，在所述入口的生物体液被转移到所述第一层和第二层导电材料之间的空间。
5. 根据权利要求 4 所述的装置，其特征在于，所述装置还包括在所述第二层导电材料上的一层绝缘材料。
6. 一种从病人的皮肤进行生物体液组分采样和对采样的生物体液组分中至少一个目标组分进行测量的系统，所述系统包括：

-
- a) 至少一种根据权利要求 1 所述的装置；和
 - b) 与所述至少一种装置电连接的控制装置，所述控制装置包括：
 - 1) 发送电输入信号到所述装置和接收从所述装置发出的电输出信号的装置，和
 - 2) 一种软件算法，在接收所述电输出信号时可自动计算和确定所接触的生物体液中目标分析物的浓度。
- 5

对生物体液组分采样及测量的装置和系统

5 技术领域

本发明涉及透过皮肤对生物体液组分采样和测量分析物的装置和方法。

背景技术

10 生物体液中分析物的检测具有日益增加的重要性。分析物检测化验可以用于各种应用场合，包括检验科检测，家庭检测等等。这些测试结果在不同的疾病状况的诊断和管理上具有突出的作用。值得关心的普遍的分析物包括用于糖尿病管理的葡萄糖，胆固醇和类似的分析物。

15 一种收集血液样品进行分析物测定的普通技术是穿刺皮肤至少到达皮下层以接触想要的血管，造成身体表面局部出血，所得到的血液然后收集到小试管中进行运送并在测试装置中进行分析，检测经常是在具有试剂试验片的手提式仪器中进行，血液样品放在试剂试验片上。对于这种收集血液的方法，由于大量的小血管位于指尖，
20 手指尖是最常采用的位置。这种方法具有非常疼痛的重大缺点，因为指尖的皮下组织集中了大量的神经末梢。对于经常需要监控分析物的病人经常避免进行血液采样。例如，对于糖尿病，未能按照规定经常测量葡萄糖水平将导致缺少必要的信息来适当地控制葡萄糖水平。葡萄糖水平未得到控制可能非常危险，甚至威胁到生命。血液采样的技术还可带来感染和将疾病传递给病人的危险，特别是在高频率采样的情况下。这种技术带来的问题由于只有有限数量的皮肤表面可以用于经常的血液采样这个事实而更加恶化。

25

为了克服上述技术的缺点和其它与高度疼痛相关的问题，已经

开发出一些检测分析物的规程和装置，所述装置使用微穿刺件、微切割件或类似的构件来接触皮肤内的组织间液。微针刺入皮肤到达小于皮下层的深度，以便减少病人的痛感。然后对组织间液采样并进行检测以确定目标分析物的浓度。

5 传统的微针采样系统的缺点在于，因为人体内的组织间液具有大约 0.6mm/Hg 的负压，经常要使用一些机械或真空装置与微刺件结合使用。

例如，国际专利申请 WO 99/27852 公开了使用真空压力和/或加热来增加在采用真空或加热的皮肤区域的组织间液的获得性。真空压力使得真空附近的皮肤部分变得绷紧和充满组织间液，有助于抽出进入皮肤的体液。在公开的另一个方法中，局部加热件设置在皮肤上，使组织间液在这个部位更快速地流动，因此在给定的单位时间能够收集更多的组织间液。

15 还开发了另一种检测装置，其可完全避免了皮肤穿刺。代之以通过被动（无源）装置使称作皮肤角质外层的皮肤最外层破裂来接触或抽出皮肤下的生物体液。这种装置包括使用振动能和将化学试剂应用到皮肤表面等。例如，国际专利申请 WO 98/34541 公开了使用振荡聚能器，比如将针状或线状物放到距皮肤表面一段距离的位置，并可通过电-机变换器进行振动。测针浸在与皮肤接触的容纳液体介质的接受器中。测针的机械振动传递到液体，在皮肤表面形成足够高的流动应力，使皮肤角质外层的细胞结构破裂。国际专利申请 WO 97/42888 和 WO 98/00193 也公开了利用超声波振动检测组织间液的方法。

因此，尽管在刺入身体很少来测试分析物的领域已经进行了许多工作，仍存在着对得到认同的新的分析物检测方法的持续兴趣，这种方法应当便宜和减少对辅助设备（如振动，抽吸，和加热设备）的需要。最为关注的将是开发出刺入极小的分析物测试系统，所述系统应便宜，易于使用，整体组合到单一组件，并且安全和高效。

相关文献

相关的美国专利有 5,161,532, 5,582,184, 5,746,217, 5,820,570, 5,879,310, 5,879,367, 5,942,102, 6,080,116, 6,083,196, 6,091,975 和 6, 162,611。其它相关的专利文献和专利申请有 WO 97/00441, WO 5 97/42888, WO 98/00193, WO 98/34541, WO 99/13336, WO 99/27852, WO 99/64580, WO 00/35530, WO 00/45708, WO 00/57177, WO 00/74763 和 WO 00/74765A1。

发明内容

10 本发明提出了一种透过皮肤的生物体液组分采样和测量分析物的系统和装置，以及使用所述系统和装置的方法。本发明的特征在于提出了组分转移介质，可对皮肤内的生物体液组分采样并将生物体液中的至少一种目标组分，即分析物，转移到电化学电池进行测量。本发明适用于接触生物体液，比如血液和组织间液，和用于采 15 样、检测和测量各种分析物，即葡萄糖、胆固醇、电解液、药品、违禁药物、以及类似物质。本发明特别适用于对组织间液组分采样和对组织间液中葡萄糖浓度的测量。

一般地，本装置包括皮肤穿刺或皮肤刺入件，具有组分转移介质形式的至少一种采样装置，和具有电化学电池形式的与组分转移介质 体连通的测量装置。

皮肤穿刺装置包括至少一个中空的微针，在微针结构内部形成基本为圆形的孔或通道，并具有入口，生物体液可以通过该入口进入，穿过该入口的目标分析物进入检测器装置。在许多实施例中，皮肤穿刺件包括微针阵列。

25 电化学测量电池包括两个互相间隔开的电极。两个电极间的空间形成反应区，在反应区中对生物体液样本测量目标分析物的浓度。至少一个电极具有多孔结构，第一或远端电极是多孔的，具有至少一个穿过平面结构厚度的孔。各个孔与微针通道是平齐的。

在操作中，电化学电池的一个电极用作参考电极，参考电极向检测器提供从信号发生装置发出的输入参考信号。另外的电极用作工作电极，可向信号接收装置提供从电池发出的输出信号。参考电极最好位于底部而工作电极位于装置的顶部。输出信号代表了采样的体液中目标分析物的浓度。
5

组分转移介质充满反应区、远端电极中的孔和各个微通道的至少一部分。组分转移介质是由亲水的胶材料或基质，即具有对生物体液中离子粒子和阴离子粒子的亲和力。胶基质，还可称作水凝胶，可以选择只是转移分子重量小于规定重量的粒子。胶用于转移在微针入口的至少目标生物体液组分到反应区。换句话，目标组分通过胶基质移动直到组织中的组分浓度和在胶基质中的组分浓度之间达到平衡。与主要依赖作用在生物体液上的毛细管力将生物体液转移到电化学电池的中空微针相比，组分转移介质（如处于完全饱和的状态）能够使所接触的生物体液所包含的水和其它组分的转移减少，
10 而只是转移生物体液中最适当的组分。电化学电池的结构使其可从其余的组分中选择进行测量的目标组分。
15

本发明的装置可以用作分析物检测系统的一部分，该检测系统包括控制本装置的设备。具体地，设置了控制单元，其中的控制装置电连接到检测装置，其功能是产生和发出输入信号到电化学电池和接收从电池发出的输出信号。除了其他功能外，这些功能可以通过控制单元编制的软件算法来进行，当接收电化学电池发出的输出信号时控制单元自动地计算和确定生物样本内目标分析物的浓度。
20

本发明还提供了使用所述装置和系统的方法，以及实施所述装置、系统和本发明的方法的成套装置。

本发明很适用于各种分析物的浓度测量，特别适合于测量组织间液中的葡萄糖浓度。
25

特别是，本发明提出一种一种对生物体液组分采样和浓度测定的装置，所述装置包括：a) 至少一个皮肤穿刺件，其包括一个近端、

一个远端、一个从近端延伸到远端的通道、以及在远端处的生物体液入口； b) 电化学电池，用于测量所述生物体液中分析物的浓度，所述电池包括一个平面电极，其位于基本横向于所述至少一个皮肤穿刺件且包括一个与所述至少一个皮肤穿刺件的通道轴向对准的孔； 和 c) 组分转移介质，包括可与所述至少一种皮肤穿刺件和所述第一平面电极液体连通的亲水材料。

所述亲水材料包括凝胶基质。

所述电化学电池还包括与所述第一平面电极隔开的第二平面电极，其中一个反应腔限定在所述第一平面电极与所述第二平面电极之间。

也提出一种生物体液组分采样和浓度测量的装置，所述装置包括： a) 微针阵列，各个微针具有入口； b) 在所述阵列上面的一层亲水胶材料； c) 在所述亲水胶材料层上面的第一层导电材料，其中所述第一层导电材料是多孔的，另外，所述入口、所述亲水胶材料层和所述第一层导电材料提供了组分转移的通路； 和 d) 第二层导电材料，其中，所述第一层导电材料和所述第二层导电材料是间隔开的，在所述入口的生物体液被转移到所述第一层和第二层导电材料之间的空间。

所述装置还包括在所述第二层导电材料上的一层绝缘材料。

还提出一种从病人的皮肤进行生物体液组分采样和对采样的生物体液组分中至少一个目标组分进行测量的系统，所述系统包括： a) 至少一种以上所述的装置； 和 b) 与所述至少一种装置电连接的控制装置，所述控制装置包括： 1) 发送电输入信号到所述装置和接收从所述装置发出的电输出信号的装置，和 2) 一种软件算法，在接收所述电输出信号时可自动计算和确定所接触的生物体液中目标分析物的浓度。

附图说明

图 1 包括图 1A 和 1B，其中，图 1A 是本发明的示例性生物体液检测和测量分析物装置的侧视剖视图；图 1B 是图 1A 装置沿箭头 b-b 的顶视剖视图；和

5 图 2 是采用根据本发明生物体液检测和测量分析物装置的示例性手提装置的示意图。

具体实施方式

在进一步介绍本发明之前，应当理解本发明并不限于下面介绍的本发明的特定实施例，而是可以对特定的实施例进行变化，但其仍属于所附权利要求的范围。还应当理解所采用的专业名词是为了介绍特定的实施例，本发明并不打算限于这些术语。本发明的范围将由所附权利要求来确定。

10 在提供了数值范围的地方，应当理解在该范围的上下限之间的各个中间值和在该设定范围内的任何其它设定或插入值，除非在上下文清楚表明之外，不超过下限单位十分之一的都包含在本发明内。在设定范围内设置了特殊排除的界限时，可以独立包括在这些较小范围内的范围上下界限也属于本发明。当设定的范围包括一个或两个界限值，排除了这些界限值的范围都包括在本发明之中。

15 除非以别的方式定义，本文使用的所有技术和科学术语的意义与本发明所属领域的普通技术人员所理解的相同。虽然与本文介绍的结构和方法近似或等同的任何结构和方法也可以用于本发明的实施或测试，现在对优选的结构和使用方法进行介绍。本文提到的所有公开文献通过参考所述公开和所介绍的公开文献中涉及的结构和/或方法的方式引用结合到本文。

20 应当注意到本文和附属权利要求中所采用的单数形式的定冠词和不定冠词，除非在上下文中清楚表明，包括复数个修饰对象。因此，例如，一测试带包括了若干个这种测试带，而该仪表包括一个

或多个仪表和所属领域的技术人员知道的等同物，等等。

本文讨论或引用的公开文献是在本申请的申请日之前公开的文献。本文的内容不能被认为作出允诺，即由于存在早先的发明本发明的日期不能早于这些公开文献。另外所提供的公开日期可能不同于实际的公开日期，需要独立地进行确认。
5

综述

提出了透过皮肤对生物体液组分采样和测量的装置和系统，以及使用上述装置和系统的方法。发现本发明适用于接触生物体液，
10 比如血液和组织间液，和采样、检测和测量不同的分析物，如葡萄糖、胆固醇、电解液、药品、违禁药物和类似物质。

一般地，本装置（也称作检测器装置）包括皮肤穿刺或刺入皮肤件，至少一个具有组分转移介质形式的生物体液组分采样装置，
15 和具有与组分转移介质液体连通的电化学电池形式的组分浓度测量装置。在某些实施例中，这些部件整体形成单一结构组件。

皮肤穿刺件

皮肤穿刺件包括至少一个中空的微型突出部，即具有微针的形式，穿过微型突出部结构内部形成了基本圆形的孔或通道，并带有
20 入口，通过入口生物体液进入检测器装置。在许多实施例中，皮肤穿刺件包括这种微针的阵列。

该微型突出部或微针是机械稳定的和足够坚固，可刺透角质层且不会破裂和挠曲。微针最好用可生物相容的材料制造，以便不会刺激皮肤或造成不希望的组织反应。虽然本发明的检测器装置可以是一次性的，但对于可重复使用的实施例，微针和/或微针阵列的材料最好能够经受消毒循环。
25

微针和/或微针阵列可以由绝缘材料形成或形成绝缘材料涂层，比如，陶瓷、玻璃、硅石、聚合物和塑料。聚合物的示例包括聚丙

烯酸酯、环氧树脂、聚酯、聚醚醚酮、液晶聚酯、及其合成物。陶瓷的实例有氧化铝、碳化硅和氧化锆。在其它的实施例中，微针和/或微针阵列是由导电材料制成或具有导电材料涂层，比如烧结金属微粒，形成一套电检测器。适合的金属材料包括不锈钢、钛、贵金属及其合金。

现在将参考图 1A 和 1B 对本发明的示例性检测器的一般结构加以介绍。在图 1A 中，显示了具有微针 12 的阵列 16 的检测装置 10，其中微针 12 被与皮肤接触的表面 20 分隔开。各个微针 12 具有锋利的远端开口 14，用于容易地刺透皮肤；和通道 13，用于接触和使生物体液进入检测装置 10。

图 1A 显示具有锥形结构的微针 12，然而对于所属领域的技术人员来说，很明显微针 12 可以具有任何适当的结构，最好不是管状的，例如可以是 3 或 4 边的角锥结构。微针 12 的轴可以具有圆形截面或任何适当的非圆截面，例如是多边形。

微针 12 在针底部的外径大体上是在 100 至 400 微米之间，而顶端 14 的外径通常在大约 10 微米以下。微针 12 的平均外径通常是在大约 100 至 300 微米之间，最好是在大约 120 至 200 微米之间。微针 12 在针底部的内径或通道直径 13 一般在大约 10 到 200 微米之间。

微针 12 的长度将取决于插入的预定深度。更具体地讲，微针 12 的长度和大小在一定范围内取决于所要采样的生物体液类型（如组织间液、血液或两者）和要进行化验的具体病人的皮肤层厚度。因此，要插入刺穿件的目标皮肤层包括真皮、表皮和角质层（即表皮的最外层）。一般而言，微针 12 的长度至少为大约 0.050 微米，更加典型的至少为大约 0.100 微米，而该长度可以大到 500 微米或更长，不过典型的不超过大约 200 微米，且通常不超过大约 100 微米。

如上所述，本检测装置可使用不止一个皮肤穿刺件，本发明中所采用的微针 12 可以是任何适当的数目。最佳数目将取决于各种因素，包括所检测所用的试剂、微针所插入的身体表面位置、以及所

要求的精度范围。不管有多少个微针 12，它们相互之间都应当隔开足够大以确保可以穿透角质层而不会在皮肤上施加过度的压力。一般而言，微针 12 与相邻微针之间的距离，即皮肤接触表面 20 的长度是在大约 10 微米至大约 2 毫米的范围内，一般是大约 100 至 1000 5 微米，而更加典型的是从大约 200 至 400 微米。

包括微针 12 和皮肤接触表面 20 的阵列 16 可形成外壳 18 的底部 18a，而外壳 18 的顶部由盖子 18b 构成。外壳部分 18a 成为组分转移介质 22 的支承结构，而且如前面介绍微针 12 时所述，外壳部分 18a 可以用绝缘或导电材料制成。外壳部分 18b 最好用绝缘材料如 10 塑胶或聚合物材料制成以与电化学电池绝缘。

电化学电池

如上所述，检测装置 10 中还包括电化学电池形式的测量装置。图 1 中，电化学电池包括相互隔开的两个电极并使一个电极的表面 15 面对另一个电极的表面。电极最好基本是平面形状并相互平行。两个电极之间的区域形成反应区，生物体液样品在其中进行测试以确定目标分析物的浓度。可以使用氧化还原试剂系统或材料以帮助确定所选择的目标分析物。氧化还原试剂材料沉积在两个电极中至少一个的面对表面。由此，生物体液出现在反应区与试剂材料进行 20 化学反应。所用的特定氧化还原试剂材料根据进行测量的分析物来选择。

两个电极中的至少一个是多孔的。更具体地，第一或远端电极是多孔的，具有至少一个穿过平面结构厚度的孔或洞。各个孔与微针通道对准，形成从微针入口，经过微针通道和电极孔，进入反应区的通道。孔的数量取决于检测装置使用的微针数量。 25

第二或近端电极可以完全由固体的导电材料或也可以具有多孔结构，比如金属化的多孔材料，其中，孔穿过结构的大部分并且比第一电极的孔小很多。第二电极的孔的尺寸足够小，可以对与之接

触的体液形成毛细管力，使反应区内的体液能够被第二电极吸入第二电极。这种结构有助于采集的生物体液和/或其中的组分连续地吸入电化学电池，从而使电池内的空气被清除或被置换。电池中存在空气可以干扰分析物的测量。或者，可以采用传统的共面电极对来代替顶部电极。本装置还可以在第二电极上面设置一层绝缘材料用于绝缘电化学电池和保护该装置。对于刚刚介绍的具有多孔近端电极的实施例，可在靠近电极的外壳形成一个或多个通气孔。

本发明可以采用分析物检测和测量领域中共知的各种类型的电化学系统和方法，包括测量电流的系统、测量电荷的系统或测量电动势的系统。这些类型电化学测量系统的实例在美国专利 4,224,125; 10 4,545,382 和 5,266,179 以及国际专利申请 WO 97/18465 和 WO 99/49307 中有进一步的介绍，其内容纳入本说明书中作为参考。

继续参考附图，图 1A 中显示的电化学电池包括相互隔开的第一电极或底部电极 26 和第二电极或顶部电极 28。电极 26 和 28 之间的区域形成电池的反应区 30，生物体液在其中进行测试以确定目标分析物的浓度。电池中还可以包含根据具体的目标分析物所选择的氧化还原试剂系统或材料。由此，在反应区 30 中的目标分析物与试剂材料进行化学反应。对着反应区的电极表面的至少一部分是由高导电材料如钯、金、铂、银、铟、石墨、掺杂铟锡氧化物、不锈钢等类似的材料或这些材料的组合物制成。包括氧化酶和介质成分的试剂材料沉积在相互面对的两个电极表面或其中一个电极表面上。

电极 26 和 28 最好相互基本平行以确保精确的分析物测量，且最好是平面形状的，但可以有任何一种适当的形状如正方形、矩形、圆形等。两个电极的尺寸最好是相同的，其中每一电极 26、28 的根部面积通常是在大约 0.1 至 2 平方厘米的范围内，典型的是在大约 0.25 至 1 平方厘米之间。电极很薄，其厚度通常在从大约 50 至 1,000 埃的范围内，典型的大约为 100 至 500 埃，更加典型的大约为 150 至 300 埃。电极之间的空间一般在大约 1 到 1000 微米的范围内，典型的为

大约 10 到 100 微米，最好在大约 10 到 25 微米。

现在参考图 1B，第一或底部电极 26 结构上受到微针 12 之间的阵列 16 的表面区，即接触皮肤部分 20 的顶表面，的支撑。第一电极 26 的高导电材料的迹线从位于底部外壳 18a 的顶面上的第一电极 26 的表面区的边 27（见图 1B）横向向外延伸，提供了用于电连接第一电极 26 到控制单元 52（下面参考图 2 加以讨论）的第一导电触点 32。或者，第一导电触点 32 可以具有展开的环的形状。第一电极 26 具有遍布表面区的间隔开的孔或洞 15。孔 15 的直径通常在大约 25 到 200 微米的范围内，典型的约为 50 到 150 微米之间，最好在大约 100 到 150 微米之间。
10

第二或顶部电极 28 可以由在顶部外壳 18b 下面形成的无孔导电材料构成，或由多孔的导电材料，比如烧结金属材料构成。在任一情况下，金属插入体穿过顶部外壳 18b（见图 1A）的厚度延伸，提供了第二导电触点 34，用于电连接第二电极 28 到控制单元 52（下面参考图 2 进行讨论）。具有多孔结构的第二电极 28 中的孔的尺寸通常在大约 0.1 到 50 微米的范围，最好在大约 0.1 到 10 微米之间。这样的多孔结构有助于采样的生物体液和/或其中的组分连续地吸入电化学电池，因此，通过外壳盖 18b（未显示）中的一个或多个小通气孔可将电池内的空气清除或置换。这是很重要的因为电池中存在空气可以干扰分析物的测量。
15
20

组分转移介质

在许多实施例中，采样装置的组分转移介质基本上占据了反应区的全部体积、远端电极的孔和各微针通道的至少一部分，但许多基本上或完全地占据了到入口的通道。组分转移介质最好是用具有高度亲水性的水基材料制成。在许多实施例中，组分转移介质是由亲水胶材料或基质制成。亲水胶在准备进行目标分析物的电化学测量时可帮助预处理电极和重新构成试剂材料。
25

组分转移介质的吸收体液特别是水的能力取决于组分转移介质暴露于体液之前饱和的程度。为了减少微针插入或施加于皮肤的时间，在微针插入皮肤之前组分转移介质最好设置成完全饱和的状态。如此，生物体液所包含的组分中，只有包括一个或多个目标组分的非流体组分被转移。因此减少了生物体液初步转移所用的时间，至于组织间液，含有 98% 的水，通过亲水胶减少的扩散时间在某些应用场合可能是巨大的。
5

能够扩散进入和通过胶基质的组分相互间到达反应区的速度是不同的，这取决于组分分子的尺寸。一般地，较小的分子通过胶的扩散速率较快。对于许多普遍的目标分析物，如葡萄糖、电解液、
10 抗坏血酸维生素 C、尿酸等，具有小分子，这些分析物将比组织间液的大分子组成的其它组分更快地扩散通过胶基质。

适用的胶材料包括由天然形成的聚合物构成的天然胶，如琼脂糖、白明胶、粘多糖、淀粉等物质；以及至少部分由合成聚合物组成的人造胶，如中性的水溶性聚合物或聚合高分子电解质中的任何一种（即当溶于水时形成离子电荷的合成的或天然的聚合物），比如聚乙烯基吡咯烷酮、聚乙二醇、聚丙烯酸、聚乙烯醇、聚丙烯酰胺和它们的共聚物。
15

再参考附图，组分转移介质 22 的胶材料位于并填充微针通道 13 至少一部分，通过孔 15 延伸进入反应区 30。在许多实施例中，胶材料完全充满反应区 30，全面地覆盖和接触第一和第二电极 26, 28 的面对的表面，使得胶和反应区 30 中没有气泡。如此，组分转移介质 22 提供了生物体液组分从远端开口 14 到反应区 30 的移动通道。
20

25 制造技术

用来制造本发明的装置，如图 1 中检测装置 10，的示例性方法包括以下步骤。一种称作微注射模制法的制造工艺可以用于制造底部外壳 18a。首先提供具有外壳 18a 希望的物理尺寸的模具，其中设

有一个或多个具有选择的直径的芯轴，以提供可制造微针的结构。因此，芯轴将形成微针的通道。然后该模具在压力下用熔化的塑料充满，然后进行冷却。一旦已经充分冷却了，取出芯轴，然后将形成的结构从模具中倒出。适合制作微针的材料包括，但并不限于，
5 聚醚醚酮、液晶聚酯、尼龙、聚酰亚胺、环氧树脂、聚丙烯酸酯、和充填或非充填热塑性塑料。然后第一电极 26 可以通过溅射适当的金属或金属组合，比如上面介绍装置时提到的金属，到微针的近侧。

可以用上面介绍的微注射模制工艺来制造顶部外壳 18b。为了形成顶部或第二电极 28，可以用金属材料，如上面列出的一种或多种金属材料，通过溅射、等离子沉积或电镀工艺沉积或电镀到外壳 18b 的底表面。另外，第二电极 28 可以使用金属粉末通过注射模制制成。
10 通过施加压力，强制胶材料混合物进入微针的孔中。特别针对关心的分析物的试剂沉积到顶部电极 28。通过喷射沉积 (inkjet deposition) 可以很容易实现。产生的外壳部分 18a、18b 然后密封起来形成检测器装置 10。通过第一和第二导电触点 32 和 34 可将检测装置 10 电连接到控制单元，比如图 2 所示的手提式控制单元 52。最后微针被适当的胶材料充满。
15

试剂

20 为了能够从采集的生物体液中的其它分析物中挑选出要分析和检测的分析物，在电化学电池的反应区中使用了一种特效试剂。试剂可以位于一个或两个电极的反应面上。这一般是通过一种在所属技术领域众知的“喷墨 (inkjet)” 沉积工艺来实现的，但也可以使用所属技术领域中的其它适用技术。

25 试剂包括一种或多种酶，和不一定要有的介质成分。本发明使用的酶对所关心的分析物进行氧化。在许多实施例中，试剂的酶成分是一种酶或共同氧化所关心的分析物的多种酶。换句话说，试剂系统中的酶组分是由单一分析物氧化酶或共同氧化所关心的分析物

的两种或两种以上的酶组成。有关的酶包括氧化酶、脱氢酶、脂肪酶、致活酶、黄递酶、醌蛋白等类似的物质。反应区中的特效酶取决于电化学试验片条所要检测的具体分析物，其中具有代表性的酶包括：葡萄糖氧化酶、葡萄糖脱氢酶、胆甾醇酯酶、胆固醇氧化酶、
5 脂蛋白脂肪酶、甘油激酶、甘油-3-磷酸盐氧化酶、乳酸盐氧化酶、乳酸脱氢酶、丙酮酸氧化酶、醇氧化酶、胆红素氧化酶、尿酸酶等物质。在许多优选实施例中，所关心的分析物是葡萄糖，试剂系统中的酶成分是一种葡萄糖氧化酶（如葡糖氧化酶或葡糖脱氢酶）。
10 不同组分的数量可以变化，酶成分的数量按重量计算一般在大约百分之0.1至百分之10的范围内。

试剂系统中的第二可选成分是由一种或多种介质成分组成的介质。在所属技术领域中已知的许多种不同的介质包含：铁氰化物、吩嗪硫酸乙脂、吩嗪硫酸甲脂、苯二胺、1-甲氧基-吩嗪硫酸甲脂、2,6-
15 二甲基-1,4-苯醌、2,5-二氯-1,4-苯醌、二茂铁衍生物、锇二吡啶合成物、钌合成物等。在所关心的分析物是葡萄糖，且酶成分是葡糖氧化酶或葡糖脱氢酶的实施例中，所使用的介质是铁氰化物。反应区中可能存在的其它试剂包括缓冲剂（如柠檬酸盐、柠檬酸盐、磷酸盐），“Good”缓冲剂等。

20 检测系统

在本发明的检测系统中，参考和工作电极与控制装置电连接，控制装置将输入参考信号传输到电化学电池，接受来自电化学电池的输出信号，然后从输出信号中得到接触的生物体液中目标分析物的浓度水平，即控制装置能够在两个电极之间施加电流，测量相对时间的电流改变，和将观察到电流变化关联到电化学电池中分析物的浓度。然后从接触的生物体液的浓度水平得出病人血液中分析物的浓度，该浓度的数值可作为输出信号输送到显示装置。
25

在某些实施例中，控制和显示装置整体置于一手提控制单元内，

如图 2 所示。控制单元最好还设置可将一个或多个微针或微针阵列固定或保持到附近的适合特定采样和测量应用的位置的机构。

现在参考图 2，图中示出了本发明的检测系统 50 的示意图。检测系统 50 包括一手提式控制单元 52 和一可拆卸地安装在控制单元 52 远端 54 如图 1 所示装置 10 的检测装置。控制单元 52 带有最好用医学级塑胶材料制成的低剖面形状的外壳 56，里面装有用来控制检测装置 10 中测量装置的机构（未示出），即产生并将输入参考信号传递到装置 10 的电化学电池中，以及从电池接收输出测量信号。一俟收到输出信号，控制单元 52 中编制的软件算法自动计算并确定生物样本中的目标分析物浓度。接着浓度水平（连同其它所需要的信息一道）被传送到外部显示装置或屏幕 58 上，显示信息给用户。设有操纵界面按钮 60 使用户能够输入信息，如所要测量的目标分析物类型，到控制机构中。

检测装置 10 与控制单元 52 电连接及物理连接。它们之间的电联接是通过图 1 所介绍的装置 10 上的导电触点 32、34 以及控制单元 52 中的相应的电路迹线（未示出）建立的。检测装置 10 最好通过快速锁定及解脱机构与控制单元 52 物理连接（有许多种本技术领域中的技术人员所熟知的机构），因此可以方便地拆卸和更换使用的检测装置。控制单元 52 最好是可重复使用的并能够用于本发明中的许多检测装置。这些特点促进了以高效和快速的方式进行多次采样和测量。

控制单元 52 这样的装置可以自动计算并确定生物样本和/或病人系统中所选定分析物的浓度，因此使用者只需将本发明的微针插入病人皮肤中然后从装置上的显示器中读取最终的分析物浓度，在题为“有关电化学化验开始时间的样本检测方法 (Sample Detection to Initiate Timing of an Electrochemical Assay)”的美国专利 No. 6,193,873 中进一步介绍了这种装置，其内容纳入本说明书作为参考。

使用方法

本发明还提供了利用上述装置和检测系统来测定生理样本中分析物浓度的方法。利用本发明的检测系统可以检测许多种不同的分析物，其中有代表性的分析物包括葡萄糖、胆固醇、乳酸盐、酒精等物质。

在实施本发明的方法时（参见附图），第一个步骤是要准备一个检测器 10，最好是针对所关心的目标分析物所特别配置的（即含有适当的试剂）。检测器 10 有效地界面联接到可由使用者握住并手动操纵的控制单元 52。控制单元 52 中对所要测试的目标分析物进行了编程。使用者将检测器 10 放置在病人皮肤的选定区域上，以轻微的压力使检测装置 10 的微针 12 刺入皮肤中。微针 12 的插入深度将取决于相应微针的长度或者由其它与检测器 10 相连可限制插入深度的机构确定。

当微针 12 插入病人的皮肤时，由于亲水胶的浓度梯度所造成的扩散机制，其开口顶端 14 处的一些生物体液中至少一定量的目标组分（即样本）通过开口进入各自的微针的通道 13。采样的组分继续被亲水胶吸入，并通过通道 13 向近端方向扩散，通过第一电极 26 的孔 15 进入反应区 30。一旦进入反应区 30，目标组分或分析物与选择试剂发生化学反应生成电活化产物。电活化产物然后被可选的介质或直接被工作电极 28 氧化或还原。产生的输出信号水平然后通过电极 28 传递到控制单元 52。然后控制单元 52 中编制的软件算法自动测定输出和参考信号之间的差别，并由此差值得出接触的生物体液中分析物的浓度，于是得到病人血液中所选择的分析物的对应浓度水平。这些数值中的任何一种或全部数值都可以通过显示装置或屏幕 58 显示出来。

成套装置

本发明还提供了用来实施上述方法的成套装置。本发明的成套

装置中包括至少一个上述检测装置，该检测装置上带有一个或多个微针。成套装置中也可以包括可重复使用或一次性使用的控制单元，该控制单元可用于此成套装置中或本发明其它成套装置中可重复使用或一次性使用的检测装置。这些成套装置中的检测器可以带有长度相同或不同的微针阵列。某些成套装置中可以包括各种检测器，每一种检测器含有相同或不同的试剂。而且，每个微针阵列中可以装有一种以上的试剂，其中一个或多个微针上装有用来测试第一目标分析物的第一试剂，而其它的一个或多个微针上装有用来测试其它目标分析物的其它试剂。最后，成套装置中最好包括用来指导如何使用本发明的检测器来确定生理样本中分析物浓度的说明书。这些说明书可以装在一个或多个包装袋中，里面放上标签，或者可以放在成套装置的容器中或类似的包装物中。

从上面的说明可以看出本发明很容易使用，它省去了用来提高皮肤中体液流量或流速以补偿皮肤中负压的辅助部件。而且，本发明可以快速更换检测器，减少每次采样和测量活动所需要的时间，尤其是当对一个病人进行多次测试或是必须连续测试多个病人时就更具有优越性。因此，本发明对所属技术领域作出了重大贡献。

在此图示和介绍了被认为最具有实用性的本发明优选实施例。然而应当认识到在本发明的范围之内可以作出更改，而且所属领域的技术人员在阅读了本公开说明书后很容易进行修改。

虽然本发明适用于许多应用场合，可用于各种生物体液的采样和多种类型分析物的检测，但本发明主要是结合组织间液中分析物的检测来介绍的，因此对于组织间液中葡萄糖的检测尤其有用。因此，在这里公开的具体装置、方法、应用、以及所介绍的生物体液和分析物被认为是说明性的而非限定性的。在所公开的基本原理及其等效范围的修改，如本领域的技术人员很容易想到的那些修改，被认为是包含在所附权利要求的范围内。

图 1A

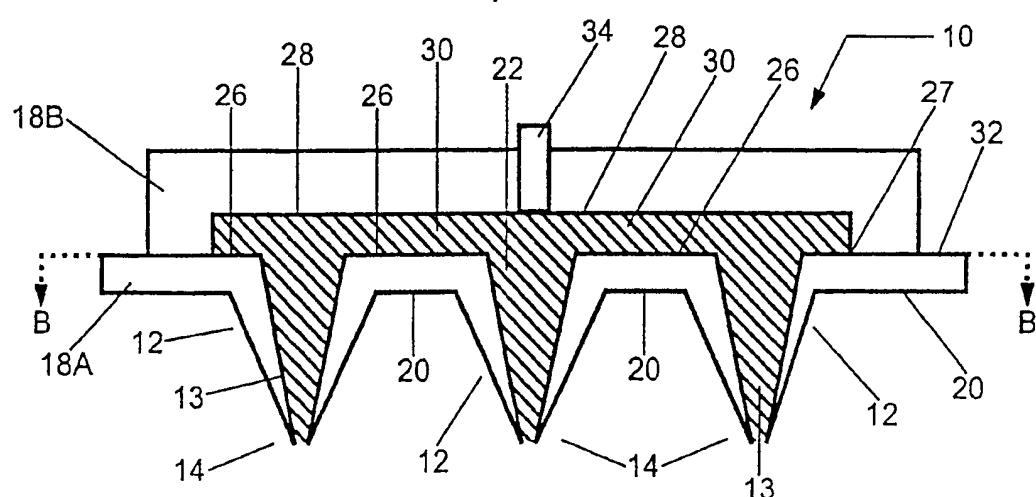


图 1B

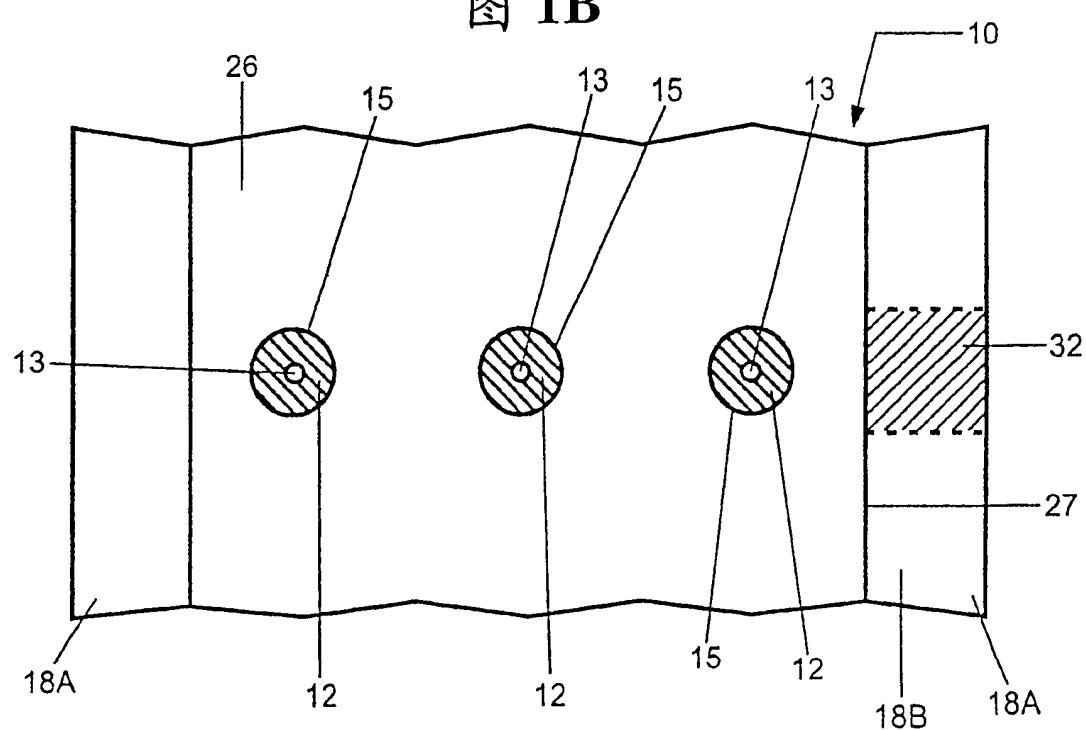


图 2

