



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102471796 A

(43) 申请公布日 2012. 05. 23

(21) 申请号 201080034198. 5

地址 英国音符内斯郡

(22) 申请日 2010. 07. 26

(72) 发明人 杰弗里·法兰克·赫尔

(30) 优先权数据

(74) 专利代理机构 上海新天专利代理有限公司

0913015. 4 2009. 07. 27 GB

31213

0916067. 2 2009. 09. 12 GB

代理人 王敏杰

(85) PCT申请进入国家阶段日

(51) Int. Cl.

2012. 01. 20

C12Q 1/00(2006. 01)

(86) PCT申请的申请数据

G01N 33/558(2006. 01)

PCT/GB2010/001420 2010. 07. 26

(87) PCT申请的公布数据

W02011/012848 EN 2011. 02. 03

(71) 申请人 舒尔传感器有限公司

权利要求书 10 页 说明书 35 页 附图 20 页

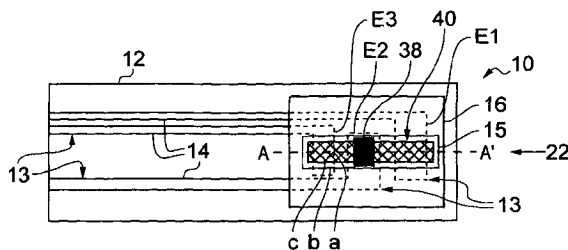
(54) 发明名称

传感器设备的改进

(57) 摘要

本发明涉及一种用于测试在诸如体液（例如，血液、血浆、尿液、间质流体、唾液）等流体中的待测被分析物水平的传感器设备、一种生产所述传感器设备的方法、一种用在传感器中的反应试剂膜、一种生产用于传感器中的所述反应试剂膜的方法、一种使用传感器实施化验的方法、一种校准传感器测试的方法、一种校准一组传感器的方法、一种用于传感器的计量器以及一套包含本发明所述计量器和传感器的套装。本发明的第一个方面是提供一种用于测试在流体中的待测被分析物水平的传感器设备，包括用于流体的流通过程；在所述流通过程上，一种用于待测被分析物的反应试剂与包括第一预定量的第一校准被分析物的内标相邻，并且所述反应试剂和预定量的第一校准被分析物为干燥状态。本发明的第二个方面是提供了一种设备，包括：第一校准电极，所述第一校准电极具有第一预定量第一校准被分析物和用于负载在所述第一校准电极上的待测被分析物的反应试剂；第一工作电极，所述第一工作电极含有用于待测被分析物的反应试剂，并且第一校准电极位于第一工作电极的上游。

CN 102471796 A



1. 一种测试流体中的待测被分析物水平的传感器设备,包括:
 - 用于流体的流电路径;
 - 在所述流电路径上,用于待测被分析物的反应试剂相邻于包含第一预定量的第一校准被分析物的内标物;并且,其中,所述反应试剂和预定量的第一校准被分析物为干燥状态。
2. 根据权利要求 1 所述的设备,其特征在于,第一校准被分析物和待测被分析物为相同的被分析物。
3. 根据权利要求 1 或 2 所述的设备,其特征在于,所述反应试剂为预制的干燥形态。
4. 根据上述任意一项权利要求所述的设备,其特征在于,所述反应试剂包括干燥薄膜。
5. 根据权利要求 3 或 4 所述的设备,其特征在于,所述反应试剂包括水溶性干燥薄膜。
6. 根据上述任意一项权利要求所述的设备,其特征在于,所述反应试剂和第一预定量的校准被分析物不接触。
7. 根据上述任意一项权利要求所述的设备,其特征在于,所述反应试剂和第一预定量的第一校准被分析物在所述流电路径的同一侧。
8. 根据上述任意一项权利要求所述的设备,其特征在于,在所述流电路径上,提供了相邻于反应试剂和相邻于预定量的第一校准被分析物的测试电极。
9. 根据权利要求 8 所述的设备,其特征在于,所述测试电极、反应试剂和第一预定量的第一校准被分析物在流电路径的同一侧。
10. 根据权利要求 8 或 9 所述的设备,其特征在于,至少部分所述反应试剂和至少部分所述预定量的第一校准被分析物在至少部分所述测试电极和流电路径之间。
11. 根据上述任意一项权利要求所述的设备,其特征在于,所述反应试剂相邻于预定量的第一校准被分析物,因此沿流电路径流动的流体的波前大约同时到达所述用于待测被分析物的反应试剂和到达第一预定量的第一校准被分析物。
12. 根据上述任意一项权利要求所述的设备,其特征在于,沿流电路径流动的流体的波前到达所述用于待测被分析物的反应试剂和到达第一预定量的第一校准被分析物所用的时间在选自如下组的时间内:大约 0.75 秒、大约 0.5 秒、大约 0.25 秒、大约 0.2 秒、大约 0.1 秒、大约 0.05 秒、大约 0.025 秒、大约 0.02 秒、大约 0.01 秒;
和 / 或
提供一种反应试剂薄膜,并且所述反应试剂薄膜具有一溶解速率,以使超过给定体积一半的薄膜或超过 75% 的薄膜或超过 90% 的薄膜,在选自如下组的时间内溶解:大约 2 秒、小于大约 2 秒、大约 1.5 秒、小于大约 1.5 秒、大约 1 秒、小于大约 1 秒、大约 0.5 秒、小于大约 0.5 秒、大约 0.25 秒、小于大约 0.25 秒、小于大约 0.2 秒、小于大约 0.1 秒。
13. 根据上述任意一项权利要求所述的设备,其特征在于,所述反应试剂被设置在相邻于所述预定量的第一校准被分析物,并且彼此距离为大约 $0\ \mu\text{m}$ (此时接触)、或大约几或几十微米、或大约在 5 至 $15\ \mu\text{m}$ 内、或 $10\ \mu\text{m}$ 内、或与在大约 $5\ \mu\text{m}$ 内。
14. 根据上述任意一项权利要求所述的设备,其特征在于,所述流电路径包括毛细管通道用于通过毛细现象吸取流体。
15. 根据上述任意一项权利要求所述的设备,包括:
 - 导电层,包括至少一个测试电极;

- 一校准层,包括至少第一预定量的第一校准被分析物;
- 第一预定量的第一校准被分析物位于测试电极的至少部分上;
- 用于待测被分析物的所述反应试剂位于所述测试电极的至少部分上,形成校准电极,所述测试电极上含有第一预定量的校准被分析物。

16. 根据权利要求 15 所述的设备,其特征在于,其中,所述用于待测被分析物的反应试剂覆盖于校准电极上的第一预定量的第一校准被分析物的至少部分上。

17. 根据权利要求 15 或 16 所述的设备,其特征在于,其中,所述反应试剂为水溶性干燥薄膜,并且所述水溶性干燥薄膜覆盖于所述校准层和 / 或导电层的至少部分上,以形成反应试剂层。

18. 根据上述任意一项权利要求所述的设备,包括:

- 一导电层,包括至少两个电极;
- 一校准层,包括至少第一预定量的第一校准被分析物设置在至少两个电极的其中一个上,剩下的另一个电极不含校准被分析物;
- 含有用于待测被分析物的所述反应试剂的反应试剂层,所述反应试剂层覆盖在至少两个电极中每一个的至少部分上,形成工作电极和校准电极,所述工作电极上不含校准被分析物但含有反应试剂,所述校准电极上含有第一预定量的第一校准被分析物和反应试剂。

19. 根据权利要求 18 所述的设备,其特征在于,所述反应试剂层覆盖在第一预定量的第一校准被分析物的至少部分上。

20. 根据上述任意一项权利要求所述的设备,包括:

- 三个或更多测试电极;
- 至少一个电极上含有预定量的第一校准被分析物和用于待测被分析物的反应试剂,形成校准电极;
- 至少一个电极上不含有校准被分析物但含有用于待测被分析物的反应试剂,形成工作电极;
- 至少一个电极上不含有校准被分析物但含有用于待测被分析物的反应试剂在其上,形成辅助 / 参考电极。

21. 根据权利要求 20 所述的设备,其特征在于,提供另一电极,所述电极不含有校准被分析物并不含有反应试剂,形成背景电极。

22. 根据权利要求 21 所述的设备,其特征在于,不存在反应试剂或存在不含活性成分的反应试剂。

23. 根据上述任意一项权利要求所述的设备,包括:

- 第一校准电极,其上含有第一预定量的第一校准被分析物和用于待测被分析物的反应试剂;
- 第一工作电极,其上含有用于待测被分析物的反应试剂;
并且,其中:
所述第一校准电极位于所述第一工作电极上游。

24. 根据上述任意一项权利要求所述的设备,其特征在于,提供了单个流通过程或单个线型流通过程。

25. 根据上述任意一项权利要求所述的设备,其特征在于,所有测试电极在相同流通过径上。

26. 根据上述任意一项权利要求所述的设备,包括:

- 第一校准电极,其上含有第一预定量的第一校准被分析物和用于待测被分析物的反应试剂在其上;以及第二校准电极,其上含有第二预定量的第一校准被分析物或第一预定量的第二校准被分析物以及用于待测被分析物的反应试剂。

27. 根据权利要求 25 所述的设备,包括三个或更多个校准电极,其上含有相同或不同量的相同或不同校准被分析物以及用于待测被分析物的反应试剂。

28. 根据权利要求 26 或 27 所述的设备,其特征在于,至少一种校准被分析物与待测被分析物相同。

29. 根据权利要求 15 至 28 中任意一项所述的设备,其特征在于,提供至少两个其上含有反应试剂的工作电极。

30. 根据上述任意一项权利要求所述的设备,其特征在于,一个或多个如下:流通过径的几何结构、流通过径的高度、流通过径的宽度、流通过径的长度、沿着至少第一校准电极的流通过径的位置、沿着至少第一工作电极的流通过径的位置、第一校准电极和第一工作电极之间的距离、反应试剂的溶解速率、第一预定量的第一校准被分析物的溶解速率、反应试剂的厚度、反应试剂薄膜的厚度——当被提供时,被选择,以至少在校准被分析物或第一校准电极处产生的反应产物通过扩散或其他方法从第一校准电极输送至第一工作电极之前,在第一工作电极处得到待测被分析物浓度的适宜的测试结果。

31. 根据权利要求 15 至 30 中任意一项所述的设备,其特征在于,在至少一个测试电极上的化验分析时间小于反应试剂或反应产物从另一测试电极处扩散所用的时间。

32. 根据权利要求 15 至 31 中任意一项所述的设备,其特征在于,在至少一个工作电极上的化验分析时间小于校准电极上的校准被分析物和反应试剂、或其反应产物溶解并通过扩散或其他方式向这个工作电极移动所用的时间。

33. 根据上述任意一项权利要求所述的设备,其特征在于,待测被分析物选自葡萄糖、胆固醇、甘油三酯、蛋白质、乳酸、丙酮酸盐、醇、尿酸和酮。

34. 根据上述任意一项权利要求所述的设备,其特征在于,所述反应试剂包括选自如下组的一种或多种:酶、媒介体、辅助因子。

35. 根据上述任意一项权利要求所述的设备,其特征在于,内标物包括第一预定量的校准被分析物、适宜的媒介体和 / 或辅助因子,并且反应试剂包括酶。

36. 根据上述任意一项权利要求所述的设备,其特征在于,所述反应试剂为干燥薄膜形式,所述干燥薄膜包括:

- 第一薄膜组成成分;
- 对待测被分析物敏感的第一活性成分。

37. 根据权利要求 36 所述的设备,所述干燥薄膜包括选自如下组的第一薄膜组成成分:聚合物、改性淀粉、普鲁兰、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、聚乙烯基吡咯烷酮、聚乙烯基吡咯烷酮醋酸乙烯酯、聚乙烯醇、海藻酸钠、天然橡胶、水分散性聚丙烯酸、羧甲基纤维素钠和羟丙基甲基纤维素。

38. 根据权利要求 37 所述的设备,所述干燥薄膜包括选自如下组的第二薄膜组成成分

分：聚合物、改性淀粉、普鲁兰、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、聚乙烯基吡咯烷酮、聚乙烯基吡咯烷酮醋酸乙烯酯、聚乙烯醇、海藻酸钠、天然橡胶、水分散性聚丙烯酸、羧甲基纤维素钠和羟丙基甲基纤维素。

39. 根据权利要求 36 至 38 中任意一项所述的设备，包括第一薄膜组成成分和第二薄膜组成成分，第二薄膜组成成分具有比第一薄膜组成成分更好的溶解性和更差的疏水性。

40. 根据上述任意一项权利要求所述的设备，其特征在于，所述干燥薄膜包括缓冲溶液。

41. 根据上述任意一项权利要求所述的设备，其特征在于，所述反应试剂至少包括对待测被分析物敏感的第一和第二活性成分。

42. 根据上述任意一项权利要求所述的设备，其特征在于，第二活性成分为媒介体或铁氰化钾媒介体。

43. 根据权利要求 35 至 42 中任意一项所述的设备，其特征在于，第一活性成分为酶或葡萄糖氧化酶或葡萄糖降解酶。

44. 根据权利要求 36 至 43 中任意一项所述的设备，包括至少选自如下组的另一薄膜组成成分：增塑剂、崩解剂、和表面活性剂。

45. 根据权利要求 44 所述的设备，其特征在于，至少另一薄膜组成成分选自如下增塑剂组：木糖醇、山梨糖醇、赤藓糖醇、聚乙烯醇。

46. 根据权利要求 45 或 45 所述的设备，其特征在于，至少另一薄膜组成成分选自如下崩解剂组：微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、淀粉甘醇酸钠和 Prosolv SMCC[®]。

47. 根据权利要求 44 至 46 中任意一项所述的设备，其特征在于，至少另一薄膜组成成分选自如下表面活性剂组：含氟表面活性剂、Zonyl[®] FSN-10[®]、硅氧烷聚醚共聚物、陶氏 Corning[®] 193C、Triton[®] X-100。

48. 根据上述任意一项权利要求所述的设备，包括由至少一个侧壁和 / 或盖形成的流体腔，所述流体腔进行尺寸设计和 / 或形状设计和 / 或容积的改变和 / 或处理从而作为毛细管，用于沿流通过程将流体从中吸取。

49. 根据权利要求 48 所述的设备，包括含有两个长边和两个短边的大体上矩形的基底，以及通向流通过程的流体入口被设置在在如下地方：或在相邻于一个长边的位置、或在相邻于一个短边的位置、在设备的腔盖中。

50. 根据上述任意一项权利要求所述的设备，包括基底，其中形成反应试剂层的反应试剂薄膜扩展至基底的一边；并且腔盖被提供，所述腔盖不扩展至所述的边，从而形成将反应试剂薄膜暴露在外的搁架区，并且通向流通过程的流体入口与将反应试剂薄膜暴露在外的搁架区相邻。

51. 一种测试流体中的待测被分析物水平的传感器设备，包括：

一用于流体的流通过程；

- 在流通过程上，用于待测被分析物的反应试剂相邻于包括第一预定量的第一校准被分析物的内标物；

并且，其中，反应试剂和预定量的第一校准被分析物为干燥状态；

并且，反应试剂被预制成干燥状态。

52. 一种测试流体中的待测被分析物水平的传感器设备，包括：

- 一用于流体的流通过程；
- 在所述流通过程上,用于待测被分析物的反应试剂相邻于含有第一预定量的第一校准被分析物的内标物；

- 其中,反应试剂和预定量的第一校准被分析物为干燥状态；
- 并且,其中,反应试剂和第一预定量的第一校准被分析物在流通过程的同一侧。

53. 一种测试流体中的待测被分析物水平的传感器设备,包括：

- 一用于流体的流通过程；
- 在所述流通过程上,用于待测被分析物的反应试剂和含有第一预定量的第一校准被分析物的内标物；

- 其中,反应试剂和预定量的第一校准被分析物为干燥状态；
- 并且,反应试剂含有水溶性干燥薄膜。

54. 根据权利要求 51 至 53 中任意一项所述的设备,包括权利要求 2 至 50 的任意一个或多个特征。

55. 一种制造根据权利要求 1 至 54 中任意一项所述的用于测试待测被分析物的传感器设备的方法,包括：

- 形成流通过程；
- 在流通过程上设置用于待测被分析物的反应试剂相邻于第一预定量的第一校准被分析物,并且其中,所述反应试剂和预定量的第一校准被分析物为干燥状态。

56. 根据权利要求 55 所述的方法,包括在流通过程上设置测试电极并且设置反应试剂和第一预定量的第一校准被分析物相邻于第一测试电极。

57. 根据权利要求 55 或 56 所述的方法,其特征在于,其中,第一校准被分析物和待测被分析物为相同被分析物。

58. 根据权利要求 55、56 或 57 所述的方法,其特征在于,反应试剂在设置步骤前为干燥状态。

59. 根据权利要求 55 至 58 中任意一项所述的方法,其特征在于,反应试剂由干燥的反应试剂薄膜组成。

60. 根据权利要求 59 所述的方法,其特征在于,所述干燥薄膜包括水溶性干燥反应试剂薄膜。

61. 根据权利要求 59 或 60 所述的方法,包括预制干燥反应试剂薄膜的步骤。

62. 根据权利要求 61 所述的方法,其特征在于,预制包括：
- 提供第一薄膜组成成分；
- 加入至少一种对被分析物敏感的活性成分到第一薄膜组成成分中,从而形成混合物；

- 将所述混合物拉制成薄膜；
- 干燥所述薄膜。

63. 根据权利要求 62 所述的方法,包括形成溶液并将所述溶液拉制成薄膜。

64. 根据权利要求 62 或 63 所述的方法,其特征在于,所述薄膜组成成分包括聚合物。

65. 根据权利要求 62 至 64 中任意一项所述的方法,包括：

- 第一组成成分选自如下组：改性淀粉、普鲁兰、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、聚乙烯

基吡咯烷酮、聚乙烯基吡咯烷酮醋酸乙烯酯、聚乙烯醇、海藻酸钠、天然橡胶、水分散性聚丙烯酸、羧甲基纤维素钠和羟丙基甲基纤维素。

66. 根据权利要求 62 至 65 中任意一项所述的方法,包括提供选自如下组的第二薄膜组成成分:改性淀粉、普鲁兰、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、聚乙烯基吡咯烷酮、聚乙烯基吡咯烷酮醋酸乙烯酯、聚乙烯醇、海藻酸钠、天然橡胶、水分散性聚丙烯酸、羧甲基纤维素钠和羟丙基甲基纤维素。

67. 根据权利要求 55 至 66 中任意一项所述的方法,包括提供第一薄膜组成成分和第二薄膜组成成分,第二薄膜组成成分比第一薄膜组成成分具有更好的溶解性和更差的疏水性。

68. 根据权利要求 62 至 69 中任意一项所述的方法,包括至少提供第一和第二活性成分。

69. 根据权利要求 62 至 68 中任意一项所述的方法,包括提供一种酶作为第一活性成分,并且如果提供媒介体的话,将媒介体作为第二活性成分,并且如果提供辅助因子的话,将辅助因子作为第三活性成分。

70. 根据权利要求 69 所述的方法,其特征在于,酶为葡萄糖氧化酶或葡萄糖降解酶,并且如果提供媒介体的话,所述媒介体为铁氰酸钾。

71. 根据权利要求 62 至 70 中任意一项所述的方法,包括:-提供至少一种另外的选自如下组的薄膜组成成分:增塑剂、崩解剂和表面活性剂。

72. 根据权利要求 71 所述的方法,包括从如下增塑剂组中选择至少一种另外的薄膜组成成分:木糖醇、山梨糖醇、赤藓糖醇、聚乙烯醇。

73. 根据权利要求 71 或 72 所述的方法,包括从如下崩解剂组中选择至少一种另外的薄膜组成成分:微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、淀粉甘醇酸钠和 Prosolv SMCC®。

74. 根据权利要求 71、72 或 73 所述的方法,包括从如下表面活性剂组中选择至少一种另外的薄膜组成成分:含氟表面活性剂、Zonyl® FS N-10®、硅氧烷聚醚共聚物、Dow Corning® 193C、Triton® X-10D。

75. 根据权利要求 55 至 75 中任意一项所述的方法,包括:

- 提供至少一个测试电极;

- 设置预定量的第一校准被分析物在测试电极上;

- 设置用于待测被分析物的反应试剂覆盖在预定量的第一校准被分析物上,形成校准电极。

76. 根据权利要求 75 所述的方法,其特征在于,反应试剂包括水溶性干燥反应试剂薄膜。

77. 根据权利要求 55 至 77 中任意一项所述的方法,包括:

- 形成含有至少一个测试电极的导电层;

- 形成含有至少预定剂量的第一校准被分析物的第一校准层在电极层的至少一个测试电极上;

- 预制用于待测被分析物的反应试剂薄膜;

- 设置反应试剂薄膜覆盖在含有预定量校准被分析物的至少一个电极的至少部分上,形成校准电极。

78. 根据权利要求 76 或 77 所述的方法,包括设置反应试剂薄膜的至少部分或全部覆盖预定量的校准被分析物上。

79. 根据权利要求 55 至 78 中任意一项所述的方法,包括:

- 形成至少两个测试电极;
- 保持至少一个测试电极不含校准被分析物;
- 设置反应试剂薄膜覆盖在至少部分所述至少一个测试电极上形成工作电极;
- 设置反应试剂薄膜覆盖在含有校准被分析物的至少一个电极的至少部分上,形成校准电极。

80. 根据权利要求 79 所述的方法,包括保持至少一个电极不含校准被分析物 and 不含反应试剂,形成背景电极。

81. 根据权利要求 55 至 80 中任意一项所述的方法,其特征在于,至少一个校准电极位于流通过程中的至少一个工作电极的上游。

82. 根据权利要求 55 至 81 中任意一项所述的方法,其特征在于,提供单个流通过程或提供单个线型流通过程。

83. 根据权利要求 55 至 82 中任意一项所述的方法,包括:

- 提供第一校准电极,其上含有第一预定量的第一校准被分析物和用于待测被分析物;
- 并且提供第二校准电极,其上含有或者第二预定量的第一校准被分析物或者第一预定量的第二校准被分析物以及用于待测被分析物。

84. 根据权利要求 55 至 83 中任意一项所述的方法,包括提供三个或更多个含有相同或不同量的相同或不同校准被分析物以及用于被分析物的反应试剂的校准电极。

85. 根据权利要求 83 或 84 所述的方法,其特征在于,至少一个校准被分析物是与待测被分析物相同的被分析物。

86. 根据权利要求 55 至 85 中任意一项所述的方法,其特征在于,一个或多个如下:

流通过程的几何结构、流通过程的高度、流通过程的宽度、流通过程的长度、沿着至少第一校准电极的流通过程的位置、沿着至少第一工作电极的流通过程的位置、第一校准电极和第一工作电极之间的距离、反应试剂的溶解速率、第一预定量的第一校准被分析物的溶解速率、反应试剂的厚度、反应试剂薄膜的厚度——当被提供时,被选择,以至于在使用时,待测被分析物浓度的适宜的测试结果在来自第一校准电极的校准被分析物或反应产物通过扩散或其他方法从第一校准电极输送至第一工作电极之前在第一工作电极处被得到。

87. 根据权利要求 55 至 86 中任意一项所述的方法,其特征在于,待测被分析物选自葡萄糖、胆固醇、甘油三酸酯、乳酸、蛋白质、丙酮酸、乙醇、尿酸和酮。

88. 根据权利要求 55 至 87 中任意一项所述的方法,其特征在于,反应试剂包括选自如下组的一种或多种:酶、媒介体、辅助因子。

89. 根据权利要求 55 至 88 中任意一项所述的方法,其特征在于,内标物包括第一预定量的校准被分析物、合适的媒介体和 / 或辅助因子,并且反应试剂包括酶。

90. 根据权利要求 55 至 89 中任意一项所述的方法,其特征在于,所述内标物含有缓冲溶液。

91. 根据权利要求 55 至 90 中任意一项所述的方法,包括提供权利要求 1 至 54 中的任

意一个或多个特征。

92. 一种反应试剂薄膜,包括:

- 第一薄膜组成成分;
- 含有对待测被分析物敏感的第一活性成分的反应试剂。

93. 根据权利要求 92 所述的反应试剂薄膜,所述反应试剂薄膜具有选自如下组的湿厚度:在大约 30 至 90 μm 范围、在大约 40 至 80 μm 范围、少于大约 100 μm 、少于大约 90 μm 、大约 90 μm 、大约 80 μm 、少于大约 80 μm 、大约 60 μm 、或少于大约 60 μm 。

94. 根据权利要求 92 或 93 所述的反应试剂薄膜,所述反应试剂薄膜具有一定的溶剂速率因此,超过给定体积的一半薄膜或超过 75%的薄膜或超过 90%的薄膜在选自如下组的时间内被溶解:大约 2 秒、小于大约 2 秒、大约 1.5 秒、小于大约 1.5 秒、大约 1 秒、小于大约 1 秒、大约 0.5 秒、小于大约 0.5 秒、大约 0.25 秒、小于大约 0.25 秒、小于大约 0.2s 秒、小于大约 0.1 秒。

95. 根据权利要求 92 至 94 中任意一项所述的反应试剂薄膜,所述反应试剂薄膜为干燥的。

96. 根据权利要求 92 至 95 中任意一项所述的反应试剂薄膜,所述反应试剂薄膜为水溶性的。

97. 根据权利要求 92 至 96 中任意一项所述的反应试剂薄膜,包括选自如下组的第一薄膜组成成分:聚合物、改性淀粉、普鲁兰、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、聚乙烯基吡咯烷酮、聚乙烯基吡咯烷酮醋酸乙烯酯、聚乙烯醇、海藻酸钠、天然橡胶、水分散性聚丙烯酸酯、羧甲基纤维素钠和羟丙基甲基纤维素。

98. 根据权利要求 92 至 97 中任意一项所述的反应试剂薄膜,包括选自如下组的第二薄膜组成成分:聚合物、改性淀粉、普鲁兰、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、聚乙烯基吡咯烷酮、聚乙烯基吡咯烷酮醋酸乙烯酯、聚乙烯醇、海藻酸钠、天然橡胶、水分散性聚丙烯酸酯、羧甲基纤维素钠和羟丙基甲基纤维素。

99. 根据权利要求 92 至 98 中任意一项所述的反应试剂薄膜,包括第一薄膜组成成分和第二薄膜组成成分,第二薄膜组成成分比第一薄膜组成成分具有更好的溶解性和更差的疏水性。

100. 根据权利要求 92 至 99 中任意一项所述的反应试剂薄膜,其特征在于,反应试剂至少包括对待测被分析物敏感的第一和第二活性成分。

101. 根据权利要求 92 至 100 中任意一项所述的反应试剂薄膜,其特征在于,第二活性成分为媒介体或铁氰酸钾媒介体。

102. 根据权利要求 92 至 101 中任意一项所述的反应试剂薄膜,其特征在于,第一活性成分为酶或葡萄糖氧化酶或葡萄糖降解酶。

103. 根据权利要求 92 至 102 中任意一项所述的反应试剂薄膜,包括至少一种选自如下组的另外的薄膜组成成分:增塑剂、崩解剂、和表面活性剂。

104. 根据权利要求 92 至 103 中任意一项所述的反应试剂薄膜,其特征在于,包括选自如下增塑剂组的另外的薄膜组成成分:木糖醇、山梨糖醇、赤藓糖醇、聚乙烯醇。

105. 根据权利要求 92 至 104 中任意一项所述的反应试剂薄膜,其特征在于,包括选自如下崩解剂组的另外的薄膜组成成分:微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、海藻酸钠和

Prasolv SMCC®。

106. 根据权利要求 92 至 105 中任意一项所述的反应试剂薄膜,其特征在于,包括选自如下表面活性剂组的另外的薄膜组成成分:含氟表面活性剂、Zonyl® FSN-10®、硅氧烷聚醚共聚物、Dow Corning® 193C、Triton® X-100。

107. 一种制备如权利要求 92 至 106 中任意一项所述反应试剂薄膜的方法,包括:

- 提供第一薄膜组成成分;
- 加入至少一种对待测被分析物敏感的第一活性成分到第一薄膜组成成分中,形成混合物;
- 将所述混合物拉制成薄膜;
- 干燥所述薄膜。

108. 根据权利要求 107 所述的方法,包括形成一种溶液并将溶液拉制成薄膜。

109. 根据权利要求 107 或 108 所述的方法,包括控制湿膜厚度。

110. 根据权利要求 107、108 或 109 所述的方法,包括拉制成具有预定量的湿厚度的薄膜。

111. 根据权利要求 107 至 110 中任意一项所述的方法,包括具有选自如下组湿厚度的反应试剂薄膜:大约 30 至大约 90 μm 的范围、在大约 40 至 80 μm 的范围、小于大约 100 μm 、小于大约 90 μm 、大约 90 μm 、大约 80 μm 、小于大约 80 μm 、大约 60 μm 、或小于大约 60 μm 。

112. 根据权利要求 107 至 111 中任意一项所述的方法,包括提供一个含有权利要求 92 至 106 中任意一个或多个特征的薄膜。

113. 一种使用根据权利要求 1 至 54 中任意一项所述传感器进行化验分析的方法,包括:

在源自第一校准电极的校准被分析物或反应产物通过扩散或其它方式从第一校准电极移动至第一工作电极之前,在第一工作电极处获得待测被分析物浓度测试指示结果。

114. 根据权利要求 113 所述的进行化验分析的方法,其特征在于,其中,用于在至少一个测试电极处进行测试的化验分析的时间少于反应试剂或反应产物从另一个测试电极扩散至所述至少一个测试电极的时间。

115. 根据权利要求 113 或 114 所述的进行化验分析的方法,其特征在于,其中,波前在选自如下组中的时间内到达用于待测被分析物的反应试剂和第一预定量的第一校准被分析物:大约 0.75 秒、大约 0.5 秒、大约 0.25 秒、大约 0.1 秒、大约 0.05 秒、大约 0.025 秒、大约 0.02 秒,大约 0.01 秒;

和 / 或

提供反应试剂薄膜,并且所述反应试剂薄膜具有一定的溶剂速率,以至于在给定的薄膜面积中,超过一半的薄膜或超过 75% 的薄膜或超过 90% 的薄膜在选自如下组中时间内溶解:大约 2 秒、少于大约 2 秒、大约 1.5 秒、少于大约 1.5 秒、大约 1 秒、少于大约 1 秒、大约 0.5 秒、少于大约 0.5 秒、大约 0.25 秒、少于大约 0.25 秒、少于大约 0.2 秒、少于大约 0.1 秒。

116. 根据权利要求 113 至 115 中任意一项所述的进行化验分析的方法,包括:在反应到达稳定状态之前的一段时间内测试被分析物浓度指示结果,所述的一段时间选自如下组数据:大约 4 秒至大约 12 秒之间、大约 4 秒至大约 10 秒之间、大约 5 秒至大约 10 秒之间、

大约 4 秒至大约 6 秒之间,在大约 5 秒、在大约 6 秒、在大约 8 秒、在大约 10 秒、在大约 12 秒。

117. 一种对测试进行校准的方法,包括:

- 提供根据权利要求 1 至 54 中任意一项所述的第一传感器;
- 在工作电极处测试工作电流;
- 测试反映预定量的校准被分析物的校准电流以及反映带有被分析物的流体样品剂量中已知量的待测被分析物的工作电极电流;
- 使用校准电流和工作电极电流确定校正因子。

118. 根据权利要求 117 所述的方法,包括:

- 提供与第一传感器相同的根据权利要求 1 至 54 中任意一项所述的第二传感器;
- 将校正因子应用于测自第二传感器的工作电极电流和校准电流,以得到校正的工作电极电流和 / 或校正的被分析物浓度。

119. 根据权利要求 118 所述的方法,包括:

- 提供一组根据权利要求 1 至 54 中任意一项所述的传感器;
- 从所述传感器的组中选择传感器子集;
- 分别在相同的测试电极处为含有被分析物的流体样品剂量中相同或不同的已知浓度的待测被分析物确定校准电流以及工作电极电流;
- 确定用于所述传感器设计的校准被分析物的含量的预期校准电流;
- 提供反映所述预期校准电流的校正因子。

120. 根据权利要求 117 至 119 中任意一项所述的方法,包括:

- 提供来自所述传感器组中的另外的传感器,并使用含有未知量的被分析物的流体样品进行测试;
- 使用所述校正因子和通过所述测试测出的校准电流,以提供校正的工作电极电流。

121. 根据权利要求 117 至 120 中任意一项所述的方法,包括:

- 通过一次或多次下列方法为这批用于第一量的校准被分析物的传感器确定预期校准电流:去一个或多个测自相同或不同传感器的校准电流的平均值;拟合一系列测自相同或不同传感器校准电流的曲线或直线;确定样品中被分析物浓度为 0 时的预期校准电流。

122. 一种计量器,包括:

- 用于连接根据权利要求 1 至 54 中任意一项所述传感器的连接件;
- 用于操作所述传感器并对其测试信号进行测试的电源和测试电路;
- 用于接收来自电源和测试单元的测试信号和用于分析所述测试信号以输送测试结果的中央处理单元。

123. 一套系统,包括根据权利要求 122 所述的计量器,和根据权利要求 1 至 54 中任意一项所述的传感器。

传感器设备的改进

技术领域

[0001] 本发明涉及一种用于测试在诸如体液（例如血液、血浆、尿液、间质流体、唾液、脊髓液）等流体中的待测被分析物浓度等水平的传感器设备、一种生产所述传感器设备的方法、一种用在传感器中的反应试剂膜、一种生产用于传感器中的反应试剂膜的方法、一种利用传感器实施化验分析的方法、一种校准传感器测试的方法、一种校准一组传感器的方法、一种传感器配合使用的计量器以及一套包括本发明所述计量器和传感器的套装。

背景技术

[0002] 本发明涉及并要求分别于 2009 年 9 月 12 日和 2009 年 7 月 27 日申请的 UK 专利申请 GB0913015.4（舒尔传感器公司）和 GB0916067.2（舒尔传感器公司）的优先权。

[0003] 糖尿病是最普遍的非传染性疾病之一。据估计，大约 2 亿 4 千 6 百万人患有糖尿病，并且每年新增 7 百万患有糖尿病者。糖尿病的并发症包括患上心脏病、中风、血液循环失调、肾脏损伤、失明和神经传导紊乱的风险的增加。

[0004] 评估血液中葡萄糖的浓度是一种被认可的和有效的控制糖尿病的方式。糖尿病患者、尤其是胰岛素依赖型糖尿病患者被建议每天监测血液葡萄糖水平几次以调整和改善治疗方案。由于需要很多次的测试血液葡萄糖水平，更可取的方法是糖尿病患者在没有医生监督需求的情况下自己进行血液葡萄糖水平的监测。

[0005] 近些年来，例如那些用于监测血液葡萄糖的家庭用的化验分析系统在降低样品用量和分析时间方面有了明显的改进。但是，由于各种各样的原因，仍然可能会得到明显错误的结果。这些原因包括不正确的试纸存放、环境因素、样品中的干扰因素和 / 或非正常高或低的血球容量水平。如果在测试的时候这些因素不止一个发生和存在，这一问题会被放大。操作者目前采用的一个解决方法是尝试在独立的测试中检测一种或多种能够影响试纸响应的因素，然后矫正测试因素中的任一极值。这个方法依赖于对包括误差在内的因素的精准的测试以及对误差矫正的普遍可以的演算。

[0006] US2009/0177406（BAYER-拜耳，华平）公开了一种生物传感器系统，能够调整相关性用于从输出信号中确定被分析物浓度，形成从所述输出信号中选取一种或多种指数函数。

[0007] 一次性的电化学葡萄糖传感器也已被使用多年，并且在大量专利中被描述，包括 US5288636（POLLMANN-波尔曼等人）、W001/073124（INVERNESS MEDICAL-因沃尼斯医学公司；DAVIES-戴维斯等人）和 US7276147（ROCHE-罗氏；WILSEY-威尔西）、US6284125（USF FILTRATION-USF 过滤；HODGES-霍奇斯等人）、W097/18465（MEMTEC-蒙泰科；HODGES-霍奇斯等人）、US6241862（INVERNESS MEDICAL-因沃尼斯医学公司；McALEER-麦卡利尔等人）和 US6193873（LIFESCAN-理康；OHARA-小原等人）。这些系统一般用作一次性测试传感器，例如以试纸的形式插入计量器中。一旦测试被操作完成，试纸被移除并扔掉。换言之，这是一种单次使用的一次性传感器。然而，当接近于不止一个规定操作范围（例如，样品的血球容量在最低限和干扰物非同寻常的高水平）内的极值状态下使用时，或者以一

些形式被误用时,目前可用的系统均容易给出错误的结果。众所周知,一些使用者将试纸存放在原始包装袋外,导致不正确的读数。一种缓解这些情况发生并因此获得更可靠的测试的方法是内矫正的使用,其寻求从每一个测试试纸中包括的内标物中得到的已知的读数。这一方法被描述于 WO2005/080970 (PA CONSULTING- 博安咨询; NOBLE- 来宝集团)、WO2008/029110 (SURESENSORS- 舒尔传感器公司; DAVIES- 戴维斯) 以及 US2007/0287191 和 WO2006/015615 (均来自 EGOMEDICAL- 艾果医疗; STEINE- 司登利等人) 等。

[0008] 传感器设计有时使用不溶于水的膜以将反应试剂保持在电极表面,或者以提供电位干扰势垒(例如 W093/15651, ELI LILLY- 礼来公司; ALLEN- 艾伦)。W093/15651 (ELI LILLY- 礼来公司; ALLEN- 艾伦) 公开了“用于生物传感器的丙烯酸共聚物膜”,其中,“本发明所述膜表现出良好的在含水环境下对基材的粘附性,并且具有出色的湿强度。”

[0009] US2003/0178322 (AGAMATRIX; IYENGAR- 艾因嘉等人) 公开了一种可变的电位波形的应用,其可用于测试试纸和信号分析,所述信号分析被用于试图确定不利于葡萄糖响应的干扰因素。US2009/0184004 (LIFESCAN- 理康; CHATALIER- 查塔利尔等人) 公开了将电阻用作血球容积指示物,并且公开了一种运算规则的应用以试图校准血球容积的影响。

[0010] W097/38126 (MERCURY DIAGNOSIS- 水银诊断公司; DOUGLAS- 道格拉斯等人) 公开了一种葡萄糖测试试纸,包括“……一种不溶于水的聚合物层,能够阻挡红血球并允许含有被分析物的血流通过……”。

[0011] 一种可选的膜在诊断设备中的应用是使用多孔膜以增加可用表面区域来支撑被阻止的或被吸收的反应试剂。例如 W002/08763 (USF FILTRATION- USF 过滤, HODGES- 霍奇斯等人) 公开的用于免疫传感器的大孔膜的应用,并且公开了“所述蛋白质或抗体可以被包含在诸如聚醋酸乙烯酯等基质内”。通过改变样品中基质的溶解性能,控制蛋白质或抗体向样品中释放是可以实现的,所描述支撑结构在水中不溶或非常难溶。

[0012] 血细胞或干扰物阻止膜的在生物传感器中的一般的应用需要它们在含水样品存在条件下保持完整。

[0013] 电化学葡萄糖测试试纸通常通过涂覆一种或多种带有反应试剂的检测表面而构成。加上酶和媒介体 (mediator) 的活性成分,所述反应试剂剂型一般还包括非反应性酶,所述非反应性酶能够提供生产方法所需的性能或提供给试纸期望的性能。一般情况下,传感器制作是将反应试剂以流体形式沉积在检测表面,接下来干燥试剂层。流体反应试剂的沉积可以通过诸如丝网印刷、单滴流体滴加或喷墨印刷等多种方法实施。

[0014] US2003/116447 (SURRIDGE- 萨瑞吉等人) 公开了一种布置在柔性基底上的交叉电极,并陈述“一个将所述化学基质应用于传感器腔 (IDA) 优选的方法是在 1 毫升 \times 4 毫升腔中离散分配 500 纳升的涂膜溶液……”。

[0015] US5288636 (POLLMAN- 波尔曼等人) 还公开了“上述实验制备的 6 μ L 反应试剂加入由切块 8 组成的井 9 中。反应试剂 11 的加入量逐步覆盖两个电极的表面区域 10……”。

[0016] 用于诊断设备中的可分解的薄膜的应用已经在 W02005/040228 (ADHESIVES RESEARCH- 胶粘剂研究; MEATHREL- 密斯瑞尔等人) 中被公开,其中,陈述“一中含有一种或多反应种试剂的可分解的薄膜能够改善所反应试剂的稳定性”。

[0017] 此外,所反应试剂可以被更有效和高效地使用,因为薄膜可以设置在测试设备中的特殊区域内,并且相对于水溶液能够容易的操作。以及,以薄膜的形式提供反应试剂改善

了使用效果,并使反应试剂浪费最小化,因为薄膜可以分成含有期望量反应试剂的独立的部分,喷洒、涂覆、或分离试剂的需求可以省略,如果需要这些步骤的话。

[0018] WO2005/080970(PA CONSULTING-博安咨询;NOBLE-来宝集团)公开了一种发明,在流通过程设有独特排列的测试区域。“在一个优选的排列中,所述检测装置包括至少两种检测仪器,第一所述检测仪器被安排监测无掺杂样品中被分析物的水平,第二所述检测仪器被安排在所述预定量的被分析物的下游来监测校准样品中被分析物的水平。在一种上述安排的优选实施例中,所述第一和第二检测仪器串联地安排在流通过程上,并且所述预定量的被分析物位于在第一和第二检测仪器之间。因此,可以设置一个单独的流通过程用于流体按照顺序依次通过第一检测仪器、预定量被分析物和第二检测仪器。”其接着还有“还优选地,在传感器试纸上的校准葡萄糖快速并且均匀的与在其通过的血液样品混合。”

[0019] WO2008/029110(SURESENSORS-舒尔传感器;DAVIES-戴维斯)公开了多重内标物的应用,但是没有公开设计电化学测试试纸的特有的方法。

[0020] WO2006/015615(EGOMEDICAL-艾果医疗;STIENE)公开了一种诊断设备,包括多种内标物,每一种分别在各自的样品通道内。用作标准物的预定量的被分析物被置于样品腔中活性反应试剂的对面。这实现了将内标被分析物从一种或多种反应试剂中的适当的分离,但是基本上产生了样品中被分析物的不同的运输路径,样品与一种或多种反应试剂反应(其将在非常接近于工作电极的地方反应,提供非常短的扩散路径),与内标物中的被分析物不同,内标物将不反应,除非在大量样品中的某处与一种或多种可能的反应试剂接触内标物。

[0021] US2006/0024835(LIFESCAN;MATZINGER-马青格)公开了一种光度计葡萄糖测试系统,将反应试剂扩散到不溶的支撑基质上。这些不溶的基质减缓反应试剂的扩散,并且导致45秒的缓慢的化验分析时间。相比于目前行业领域内通常大约5秒钟的化验分析时间,这样的化验分析时间在现在商业上是不可接受的。本发明在一个优选的实施例中设计在电化学化验分析方法中实现不到10秒钟的快速的测试时间。

[0022] WO2005/080970(PA CONSULTING;NOBLE)、WO2008/029110(SURESENSORS;DAVIES)、WO2006/015615(EGOMEDICAL;STIENE等人)和US2006/0024835(LIFESCAN;MATZINGER)公开了内标物应用于诊断测试试纸的内标物方法方面的内容。然而,它们仅提供了部分解决方法或相对于本发明在内标物方法操作中存在重要的不利因素的解决方法。

[0023] 上述公开的技术没有解决本发明一种或多种实施例中解决了的内标物供给问题。被分析物,在一个举例中为葡萄糖,已被溶解于测试样品中,因此,测试试纸中具有反应活性的干扰物也已经溶于含有被分析物的样品中。发明人发现,内标物测试的情况有所不同,因为在样品中存在一些被分析物加上额外的额外的必须在测试前溶于样品中的“标准物”水平的相同的被分析物。尤其是,这一额外步骤不影响所述标准物的测试有效性。

[0024] 一般的传感器生产方法是以湿的薄膜浇筑、流体滴加或丝网印刷技术的方法沉积湿的反应试剂剂型在检测区域上。如果这一湿的反应试剂剂型接触所述标准物,有可能在试剂层干燥过程中与内标被分析物的初步反应会发生。这是不希望的,因为这会产生不利于使用内标物的改变。

[0025] 一种生产其中含有反应试剂和内部校准标准物的传感器的方法需要降低和尽可能消除在传感器生产和/或使用前存放过程中发生的任一意外反应带来的风险的任一可

能的扩大。

[0026] 本发明的一个或多个方面是提供一种解决在反应试剂和标准剂量的校准被分析物之间的意外反应问题的方法,尤其是,当待测被分析物与校准被分析物相同的情况下。

[0027] 本发明的一个或多个方面是寻找一种解决在不带来各自向测试电极的输送路径不同的情况下内标物和反应试剂分离问题的方法。

[0028] 另外,本发明的一个或多个方面是寻找一种待测解决被分析物与试剂之间反应时间的测量、反应试剂与校准被分析物之间反应时间的测量问题的方法。这些问题可以包括不同时段开始或处于的不同持续时间,和待测被分析物测试的可能的反作用。

[0029] 本发明还寻求提供一种需要少的样品量和短的测试时间的传感器。

发明内容

[0030] 本发明第一个方面是提供一种用于测试在流体中的待测被分析物水平的传感器设备,包括:流体的流电路径;在所述流电路径上,用于待测被分析物的反应试剂相邻于包括第一预定量的第一校准被分析物的内标物;另外,其中所述反应试剂和所述预定量的第一校准被分析物是干燥的形态。

[0031] 本发明的第二个方面是提供一种设备,包括:第一校准电极,所述第一校准电极具有第一预定量的第一校准被分析物和用于负载在所述第一校准电极上的所述待测被分析物的反应试剂;第一工作电极,其上具有用于待测被分析物的反应试剂;以及,其中所述第一校准电极位于第一工作电极的上游。

[0032] 在任意一个或多个接下来的实施例中,一个或多个特征可以与本发明一个或多个方面相组合。

[0033] 在一个优选的实施例中,所述设备包括测试试纸,其可以是一次性测试试纸。在一个优选实施例中,一种或多种测试电极被提供。

[0034] 在一个优选实施例中,所述第一校准被分析物和待测被分析物是相同的被分析物。在一个优选的实施例中,所述反应试剂预制为干燥形态。在一个优选实施例中,所述反应试剂包括干燥的薄膜。在一个优选的实施例中,所述反应试剂包括水溶性干燥的薄膜。在一个优选的实施例中,所述反应试剂和第一预定量校准被分析物不接触。

[0035] 在一个优选实施例中,所述反应试剂和第一预定量第一校准被分析物在所述流电路径的同一侧。在一个优选实施例中,所述反应试剂和第一预定量校准被分析物在样品腔的同一侧上。在一个优选实施例中,在流电路径上提供一测试电极,与所述反应试剂相邻并且与所述预定量第一校准被分析物相邻。在一个优选实施例中,所述测试电极、所述反应试剂和第一预定量第一校准被分析物在流电路径的同一侧。在一个优选实施例中,至少一部分反应试剂和至少一部分预定量的第一校准被分析物处于至少一部分测试电极和流电路径之间。因此,当流体沿着流电路径通过时,或当样品腔充满时,所述反应试剂和校准被分析物位于测试电极和大量样品流体之间。

[0036] 在一个优选实施例中,所述反应试剂与预定量的第一校准被分析物接触,因此流经流电路径的流体的波前到达用于待测被分析物的反应试剂,并且大约同时到达第一预定量的第一校准被分析物。在一个优选实施例中,所述波前到达用于待测被分析物的反应试剂,并且在一定时间内到达第一预定量的第一校准被分析物,所述时间从大约 0.75 秒、大

约 0.5 秒、大约 0.25 秒、大约 0.2 秒、大约 0.1 秒、大约 0.05 秒、大约 0.025 秒、大约 0.02 秒、大约 0.01 秒这一组中选出。在一个优选的实施例中，一种反应试剂薄膜被提供，并且所述反应试剂薄膜具有一定的溶解速率，所以超过特定面积一半的薄膜或者超过 75% 的薄膜或者超过 90% 的薄膜在一定时间内溶解，所述时间从大约 2 秒、少于大约 2 秒、大于 1.5 秒、少于大约 1.5 秒、大约 1 秒、少于大约 1 秒、大约 0.5 秒、少于大约 0.5 秒、大约 0.25 秒、少于大约 0.25 秒、大约 0.2 秒、少于大约 0.2 秒、大约 0.1 秒、少于大约 0.1 秒这一组中选出。在一个优选的实施例中，所述反应试剂被置于与所述预定量的第一校准被分析物相邻，间距为 $0\ \mu\text{m}$ （此时相接触）或大约几或几十微米之间，或大约 5 至 $15\ \mu\text{m}$ 、或大约 $10\ \mu\text{m}$ 、或大约 $5\ \mu\text{m}$ 。在一个优选实施例中，所述反应试剂和所述预定量第一校准被分析物中的一个或两个被置于与所述测试电极相邻，间距为 $0\ \mu\text{m}$ （此时相接触）或大约几或几十微米之间，或大约 5 至 $15\ \mu\text{m}$ 、或大约 $10\ \mu\text{m}$ 、或大约 $5\ \mu\text{m}$ 。在一个优选实施例中，一测试电极与相邻的测试电极分开间距大约 $100\ \mu\text{m}$ 至大约 $300\ \mu\text{m}$ 或大约 $100\ \mu\text{m}$ 至 $200\ \mu\text{m}$ 。在一个优选实施例中，所述流电路径包括一毛细管，通过毛细现象拉动流体。

[0037] 在一个优选实施例中，所述设备包括：一包括至少一个测试电极的导电层；一包括至少第一预定量第一校准被分析物的校准层；所述第一预定量第一校准被分析物被置于所述测试电极的至少一部分上；用于待测被分析物的反应试剂，所述反应试剂被置于测试电极的至少一部分上以形成校准电极，所述测试电极的至少一部分上具有所述第一预定量第一校准被分析物。一个或多个校准层可以被提供。

[0038] 在一个优选实施例中，所述用于被分析物的反应试剂覆盖在位于校准电极上的所述第一预定量的第一校准被分析物的至少一部分上。在一个优选实施例中，所述反应试剂是水溶性干燥薄膜形态，并且所述水溶性干燥薄膜覆盖在所述校准层和 / 或导电层的至少一部分上形成反应试剂层。在一个优选实施例中，所述设备包括一包含至少两个电极的导电层；一校准层，所述校准层至少包含置于所述两个电极中至少一个上的第一预定量的第一校准被分析物，剩下的另一个电极不含校准被分析物；一反应试剂层，所述反应试剂层包含用于被分析物的反应试剂，所述反应试剂层覆盖在至少两个电极中的每一个的至少一部分上形成一工作电极和一校准电极，所述的工作电极上含有反应试剂不含校准被分析物，所述的校准电极上含有第一预定量第一校准被分析物和反应试剂。在一个优选实施例中，所述反应试剂层覆盖在所述第一预定量的第一校准被分析物的至少一部分上。在一个优选实施例中，所述校准被分析物被置于一测试电极的最上表面。在一个优选实施例中所述校准被分析物在所述反应试剂被置于与所述测试电极相邻之前被置于与测试电极相邻。在一个优选实施例中，所述校准被分析物通过湿法沉积技术和接下来的干燥进行沉积。在一个优选实施例中，所述校准被分析物通过喷墨印刷技术沉积。

[0039] 在一个优选实施例中，所述设备包括：三个或更多个测试电极，至少一个电极上含有预定量的第一校准被分析物和用于待测被分析物的反应试剂以形成校准电极，至少一个电极上不含校准被分析物而含有用于被分析物的反应试剂以形成工作电极，至少一个电极上不含校准被分析物而含有用于被分析物的反应试剂以形成辅助电极 / 参考电极。在一个优选实施例中，进一步提供了一不含校准被分析物以及不含反应试剂的电极以形成背景电极。在一个优选实施例中，不存在反应试剂或存在不含有活性成分的反应试剂。

[0040] 在一个优选实施例中，单独的流电路径被提供或在单独的线型流电路径被提供。

在一个优选实施例中,所有的测试电极在相同的流电路径上。

[0041] 在一个优选实施例中,所述设备包括第一校准电极,所述第一校准电极上置有第一预定量的第一校准被分析物和用于待测被分析物的反应试剂;以及第二校准电极,所述第二校准电极上含有第二预定量的第一校准被分析物或第一预定量的第二校准被分析物以及用于待测被分析物的反应试剂。在一个优选实施例中,所述设备包括三个或更多个校准电极,其上置有相同或不同量的相同或不同的校准被分析物和以及用于待测被分析物的反应试剂。在一个优选实施例中,至少一个校准被分析物与待测被分析物相同。在一个优选实施例中,提供了至少两个其上含有反应试剂的工作电极。

[0042] 在一个优选实施例中,如下:流电路径的几何结构、流电路径的高度、流电路径的宽度、流电路径的长度、沿着至少第一校准电极的流电路径的位置、沿着至少第一工作电极的流电路径的位置、第一校准电极与第一工作电极之间的间距、反应试剂的溶解速率、第一预定量的第一校准被分析物的溶解速率、反应试剂的厚度、当提供反应试剂薄膜时所述试剂薄膜的厚度中的一个或多个被选择,因此待测被分析物浓度合适的测试指示结果,能够在源自第一校准电极的校准被分析物或反应产物能够通过扩散或其它方式从第一校准电极移动至第一工作电极之前,在第一工作电极处得到。

[0043] 在一个优选实施例中,用于在至少一个测试电极处进行测试的化学分析时间少于源自另一个测试电极的反应试剂或反应产物扩散所用的时间。在一个优选实施例中,用于在至少一个工作电极处进行测试的化学分析时间少于校准电极上的校准被分析物和反应试剂、和/或其反应产物溶解并通过扩散或其它方式向工作电极移动所用的时间。

[0044] 在一个优选实施例中,待测被分析物选自葡萄糖、胆固醇、甘油三酸酯、蛋白质、乳酸、丙酮酸盐或丙酮酸酯、乙醇、尿酸和酮。在一个优选实施例中,所反应试剂包括选自酶、媒介体 (mediator) 和辅因子 (co-factor) 组成的组中的一种或多种。在一个优选实施例中,所述内标物包括第一预定量的校准被分析物、一合适的媒介体和/或一辅因子以及包括酶的反应试剂。

[0045] 在一个优选实施例中,所述反应试剂是干燥薄膜的形态,所述干燥薄膜包括:一第一薄膜组成成分;对待测被分析物敏感的第一活性组成成分。在一个优选实施例中,所述干燥薄膜包括从由聚合物、改性淀粉、普鲁兰 (pullulan)、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、聚乙烯基吡咯烷酮、聚乙烯基吡咯烷酮醋酸乙烯酯、聚乙烯醇、海藻酸钠、天然橡胶、水分散性丙烯酸树脂、羧甲基纤维素钠和羟丙基甲基纤维素组成的组中选出的第一薄膜组成成分。在一个优选实施例中,所述干燥薄膜还包括从由聚合物、改性淀粉、普鲁兰 (pullulan)、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、聚乙烯基吡咯烷酮、聚乙烯基吡咯烷酮醋酸乙烯酯、聚乙烯醇、海藻酸钠、天然橡胶、水分散性聚丙烯酸酯、羧甲基纤维素钠和羟丙基甲基纤维素组成的组中选出的第二薄膜组成成分。

[0046] 在一个优选实施例中,所述设备包括第一薄膜组成成分和第二薄膜组成成分;第二薄膜组成成分比第一薄膜组成成分具有更好的溶解性和更差的疏水性。在一个优选实施例中,所述干燥薄膜包括一缓冲物。

[0047] 在一个优选实施例中,所反应试剂至少包括对待测被分析物敏感的第一和第二活性成分。在一个优选实施例中,第二活性成分是媒介体或铁氰化钾媒介体。在一个优选实施例中,所述第一活性成分为酶或葡萄糖氧化酶或葡萄糖降解酶。

[0048] 在一个优选实施例中,所述设备包括选自增塑剂、崩解剂和表面活性剂组成的组的至少另一薄膜成分。

[0049] 在一个优选实施例中,至少另一薄膜成分选自如下增塑剂组成的组:木糖醇、山梨糖醇、赤藓糖醇、聚乙二醇。在一个优选实施例中,至少另一薄膜成分选自如下崩解剂组成的组:微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、淀粉甘醇酸钠和 Prosolv SMCC®。在一个优选实施例中,至少另一薄膜成分选自如下表面活性剂组成的组:含氟表面活性剂、Zonyl® FSN-10©、硅氧烷聚醚共聚物、Dow Corning® 193C、Triton® X-100。

[0050] 在一个优选实施例中,所述设备包括至少由一个侧壁和/或盖子组成的流体腔,流体腔的大小和/或形状和/或容量和/或处理方式能够被改变以作为用于将流体从流通过程中吸出的毛细管。在一个优选实施例中,所述设备包括一具有两个长边和两个短边的、大体上呈矩形的基底,并且一通向流通过程的流体进口在下述的一个部位被提供:位于或者相邻一个长边的位置、位于或相邻一个短边的位置、在设备的一个腔盖中。在一个优选实施例中,所述设备包括一基底,其中组成反应试剂层的反应试剂薄膜扩展至基底的边缘,并且一腔盖被提供,其不扩展至所述边缘,因此形成使反应试剂薄膜暴露在外的搁架区(shelf region),所述通向流通过程的入口与使反应试剂薄膜暴露在外的搁架区相邻。

[0051] 在另一个方面是提供一种用于测试流体中待测被分析物水平的传感器设备,包括流体的流通过程;在所述流通过程上,用于待测被分析物的反应试剂与包括第一预定量的第一校准被分析物的内标物相邻;并且其中所述反应试剂和预定量的第一校准被分析物为干燥形态,所述反应试剂预制为干燥形态。

[0052] 在另一方面是提供一种用于测试流体中待测被分析物水平的传感器设备,包括流体的流通过程;在所述流通过程上,用于待测被分析物的反应试剂与包括第一预定量的第一校准被分析物的内标物相邻;其中所述反应试剂和预定量的第一校准被分析物为干燥形态,并且其中所述反应试剂和第一预定量的第一校准被分析物在所述流通过程的同一侧。

[0053] 在另一方面是提供一种用于测试流体中待测被分析物水平的传感器设备,包括流体的流通过程;在所述流通过程上,用于待测被分析物的反应试剂和包括第一预定量的第一校准被分析物的内标物;其中所述反应试剂和预定量的第一校准被分析物为干燥形态,所述反应试剂包括水溶性干燥薄膜。

[0054] 本发明另一个方面是提供一种生产用于检测待测被分析物的传感器设备的方法,包括形成流通过程,在流通过程上设置用于待测被分析物的反应试剂与第一预定量的第一校准被分析物相邻,并且其中所述反应试剂和预定量的第一校准被分析物为干燥形态。

[0055] 在一个优选实施例中,所述方法包括将测试电极设置于流通过程上,并且设置所述反应试剂和第一预定量的第一校准被分析物与所述测试电极相邻。

[0056] 在一个优选实施例中,所述第一校准被分析物和待测被分析物是相同的被分析物。在一个优选实施例中,所述反应试剂在设置步骤前为干燥形态。在一个优选实施例中,所述反应试剂由干燥试剂薄膜组成。在一个优选实施例中,所述干燥薄膜包括水溶性干燥反应试剂薄膜。在一个优选实施例中,所述方法包括干燥反应试剂薄膜的预制步骤。在一个优选实施例中,预制包括提供第一薄膜组成成分,加入至少一种对被分析物敏感的活性成分至第一薄膜组成成分中形成混合物,将所述混合物拉制成薄膜,干燥薄膜。在一个优选实施例中,所述方法包括形成溶液和将溶液拉制成薄膜。

[0057] 在一个优选实施例中,所述薄膜组成成分包括聚合物。在一个优选实施例中,所述方法包括提供从由改性淀粉、普鲁兰 (pullan)、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、聚乙烯基吡咯烷酮、聚乙烯基吡咯烷酮醋酸乙烯酯、聚乙烯醇、海藻酸钠、天然橡胶、水分散性聚丙烯酸酯、羧甲基纤维素钠和羟丙基甲基纤维素组成的组中选出的第一组成成分。在一个优选实施例中,所述方法包括提供从由改性淀粉、普鲁兰 (pullan)、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、聚乙烯基吡咯烷酮、聚乙烯基吡咯烷酮醋酸乙烯酯、聚乙烯醇、海藻酸钠、天然橡胶、水分散性聚丙烯酸酯、羧甲基纤维素钠和羟丙基甲基纤维素组成的组中选出的第一组成成分和从由改性淀粉、普鲁兰 (pullan)、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、聚乙烯基吡咯烷酮、聚乙烯基吡咯烷酮醋酸乙烯酯、聚乙烯醇、海藻酸钠、天然橡胶、水分散性聚丙烯酸酯、羧甲基纤维素钠和羟丙基甲基纤维素组成的组中选出的第二薄膜组成成分。在一个优选实施例中所述方法包括提供第一薄膜组成成分的和第二薄膜组成成分,所述第二薄膜组成成分具有比第一薄膜组成成分更好的溶解性和更差的疏水性。

[0058] 在一个优选实施例中,所述方法包括提供至少第一和第二活性成分。在一个优选实施例中所述方法包括提供一种酶作为第一活性成分,并且如果提供的话,一种媒介体作为第二活性成分,并且如果提供的话,一种辅因子作为第三活性成分。在一个优选实施例中,酶是葡萄糖氧化酶或葡萄糖降解酶,如果提供的话,所述媒介体为铁氰化钾。

[0059] 在一个优选实施例中,所述方法包括提供从增塑剂、崩解剂和表面活性剂组成的组中选出的至少另一薄膜成分。在一个优选实施例中,所述方法包括提供从木糖醇、山梨糖醇、赤藓糖醇、聚乙二醇组成的增塑剂组中选出的至少另一薄膜成分。在一个优选实施例中,所述方法包括提供从微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、淀粉甘醇酸钠和 Prosolv SMCC[®]组成的崩解剂组中选出的至少另一薄膜成分。在一个优选实施例中,所述方法包括提供从含氟表面活性剂、Zonyl[®] FSN-10[®]、硅氧烷聚醚共聚物、Dow Corning[®] 193C、Triton[®] X-100组成的表面活性剂组中选出的至少另一薄膜成分。

[0060] 在一个优选实施例中,所述方法包括提供至少一电极,将预定量的第一校准被分析物置于所述电极上,将用于待测被分析物的反应试剂置于预定量的第一校准被分析物之上而形成校准电极。在一个优选实施例中,所述反应试剂包括水溶性干燥的反应试剂薄膜。在一个优选实施例中,所述方法包括形成一导电层,所述导电层包括至少一个电极、形成第一校准层,所述第一校准层包括至少一种在所述导电层的至少一个电极上的预定量第一校准被分析物、预制备用于待测被分析物的反应试剂薄膜、将反应试剂薄膜置于至少一个其上含有预定量的校准被分析物的电极的至少一部分上以形成校准电极。在一个优选实施例中,所述方法包括将反应试剂薄膜置于至少部分或全部预定量的校准被分析物上。在一个优选实施例中,所述方法包括形成至少两个测试电极,保持其中一个测试电极不含校准被分析物,将反应试剂薄膜置于所述至少一个电极的至少一部分上以形成工作电极,将反应试剂薄膜置于其上含有校准被分析物的电极的至少一部分上以形成校准电极。

[0061] 在一个优选实施例中,所述方法包括保持至少一个电极不含校准被分析物并且不含反应试剂以形成背景电极。这可能意味着没有反应试剂存在,或者存在不含对被分析物敏感的活性成分的反应试剂。

[0062] 在一个优选实施例中,所述方法包括形成至少一校准电极位于在流通过程中

[0063] 的至少一个工作电极的上游。在一个优选实施例中,提供单一的流通过程或者提

[0064] 供单一型流通过程。

[0065] 在一个优选实施例中,所述方法包括提供其上置有第一预定量的第一校准被分析

物和用于待测被分析物的反应试剂的第一校准电极；提供其上置有第二预定量的第一校准被分析物或第一预定量的第二校准被分析物以及用于待测被分析物的反应试剂的第二校准电极。在一个优选实施例中，所述方法包括提供三种或更多校准电极，所述校准电极具有与所述校准电极接触的同量或不同量的同量或不同校准被分析物和用于待测被分析物的反应试剂，例如，置于所述校准电极之上。在一个优选实施例中，至少一种校准被分析物与作为待测被分析物的被分析物相同。

[0066] 在一个优选实施例中，所述方法包括从如下：流电路径的几何形状、流电路径的高度、流电路径的宽度、流电路径的长度、沿着至少第一校准电极的流电路径的位置、沿着至少第一工作电极的流电路径的位置、第一校准电极与第一工作电极之间的间距、反应试剂溶解速率、第一预定量的第一校准被分析物的溶解速率、反应试剂的厚度、反应试剂薄膜的厚度，如果提供反应试剂薄膜的话，中选择一种或多种，这样在使用过程中，合适的待测被分析物浓度的测试指示结果能够在源自于第一校准电极的校准被分析物或反应产物能够从第一校准电极通过扩散或其它方式移动至第一工作电极之前于第一工作电极处得到。

[0067] 在一个优选实施例中，所述待测被分析物选自葡萄糖、胆固醇、三乳酸甘油酯、丙酮酸盐或酯、乙醇、尿酸和酮。在一个优选实施例中，所述反应试剂包括选自酶、媒介体和辅因子组成的组中的一种或多种。在一个优选实施例中，内标物包括第一预定量的校准被分析物、合适的媒介体和 / 或辅因子和包括酶的反应试剂。在一个优选实施例中，所述内标物包括缓冲物。

[0068] 本发明另一方面是提供一种反应试剂薄膜，包括第一薄膜组成成分、和包括对待测被分析物敏感的第一活性成分的反应试剂。

[0069] 在一个优选实施例中，所述反应试剂薄膜具有选自如下组中的湿厚度：大约 30 至 90 μm 范围、大约 40 至 80 μm 范围、低于大约 100 μm 、低于大约 90 μm 、大约 90 μm 、大约 80 μm 、低于大约 80 μm 、大约 60 μm 、或低于大约 60 μm 。在一个优选实施例中，所述反应试剂薄膜有一定溶解速率，因此大于给定体积一半的薄膜或大约 75% 的薄膜或大约 90 的薄膜在选自如下组时间内溶解：大约 2 秒、少于大约 2 秒、大约 1.5 秒、少于大约 1.5 秒、大约 1 秒、少于大约 1 秒、大约 0.5 秒、少于大约 0.5 秒、大约 0.25 秒、少于大约 0.25 秒、少于大约 0.2 秒、少于大约 0.1 秒。

[0070] 在一个优选实施例中，所述反应试剂薄膜为干燥的。在一个优选实施例中，所述反应试剂薄膜是水溶性的。

[0071] 在一个优选实施例中，所述反应试剂薄膜包括第一薄膜组成成分，所述第一薄膜组成成分从由聚合物、改性淀粉、普鲁兰、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯吡咯烷酮醋酸乙烯酯、聚乙烯醇、海藻酸钠、天然橡胶、水分散性聚丙烯酸酯、羧甲基纤维素钠和羟丙基甲基纤维素组成的组中选出。在一个优选实施例中，所述反应试剂薄膜包括第二薄膜组成成分，所述第二薄膜组成成分从由聚合物、改性淀粉、普鲁兰、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯吡咯烷酮醋酸乙烯酯、聚乙烯醇、海藻酸钠、天然橡胶、水分散性聚丙烯酸酯、羧甲基纤维素钠和羟丙基甲基纤维素组成的组中选出。在一个优选实施例中，所述反应试剂薄膜包括第一薄膜组成成分和第二薄膜组成成分，所述第二薄膜组成成分比第一薄膜组成成分具有更好的溶解性和更差的疏水性。

[0072] 在一个优选实施例中，所述反应试剂包括至少对待测被分析物敏感的第一和第二

活性成分。在一个优选实施例中,所述第二活性成分为媒介体或铁氰化钾媒介体。在一个优选实施例中,所述第一活性成分为酶或葡萄糖氧化酶或葡萄糖降解酶。在一个优选实施例中,至少另一薄膜成分从由增塑剂、崩解剂和表面活性剂组成的组中选出。在一个优选实施例中,至少另一薄膜成分从如下增塑剂组成的组中选出:木糖醇、山梨糖醇、赤藓糖醇、聚乙二醇。在一个优选实施例中,至少另一薄膜成分从如下崩解剂组成的组中选出:微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、淀粉甘醇酸钠和 Prosolv SMCC®。在一个优选实施例中,至少另一薄膜组成成分从如下表面活性剂组成的组中选出:含氟表面活性剂、Zonyl® FSN-10©、硅氧烷聚醚共聚物、Dow Corning® 193C、Triton® X-100。

[0073] 本发明的另一方面包括一种生产反应试剂薄膜的方法,包括:提供第一薄膜组成成分、将至少一种对被分析物敏感的活性成分加入到所述第一薄膜组成成分中以形成混合物,将所述混合物拉制成薄膜,干燥所述薄膜。

[0074] 在一个优选实施例中,所述方法包括形成溶液,并将溶液拉制成薄膜。在一个优选实施例中,所述方法包括控制湿膜的厚度。在一个优选实施例中,所述方法包括拉制成具有预定湿厚度的薄膜。在一个优选实施例中,所述方法包括提供具有选自如下组湿厚度的反应试剂薄膜:大约 30 至大约 90 μm 范围内、大约 40 至范围内 80 μm 、小于大约 100 μm 、小于大约 90 μm 、大约 90 μm 、大约 80 μm 、小于大约 80 μm 、大约 60 μm 、或小于大约 60 μm 。

[0075] 本发明的另一方面包括使用传感器实施化验分析的方法,包括:在源自第一校准电极的校准被分析物或反应产物以扩散或其它方式从第一校准电极移动至第一工作电极之前,在第一工作电极处得到测试指示结果。在一个优选实施例中,用于在至少一个测试电极处进行测试的所述化学分析时间,小于源自另一个测试电极的反应试剂或反应产物的扩散所用时间。在一个优选实施例中,波前在选自如下组的时间范围内到达用于待测被分析物的反应试剂和第一预定量的第一校准被分析物:大约 0.75 秒、大约 0.5 秒、大约 0.25 秒、大约 0.2 秒、大约 0.1 秒、大约 0.05 秒、大约 0.025 秒、大约 0.02 秒、大约 0.001 秒。在一个优选实施例中,所述方法包括反应试剂薄膜,并且所述反应试剂薄膜具有一定的溶解速率,因此,超过特定面积一半的薄膜或超过 75% 的薄膜或超过 90% 的薄膜,在选自如下组的时间范围内被溶解在例如诸如血液或血浆等体液中:大约 2 秒、少于大约 2 秒、大约 1.5 秒、少于大约 1.5 秒、大约 1 秒、少于大约 1 秒、大约 0.5 秒、少于大约 0.5 秒、大约 0.25 秒、少于大约 0.25 秒、少于大约 0.2 秒、少于大约 0.1 秒。

[0076] 在一个优选实施例中,所述方法包括:在反应达到稳定状态前的一段时间内,测试被分析物浓度单一指示结果,所述的一段时间选自下组数据,在大约 4 秒至大约 12 秒之间、在大约 4 秒至大约 10 秒之间、在大约 5 秒至大约 10 秒之间、在大约 4 秒至大约 6 秒之间、在大约 5 秒、在大约 6 秒、在大约 8 秒、在大约 10 秒、在大约 12 秒。

[0077] 本发明另一方面是提供一种校准测试的方法,包括:提供本发明第一和 / 或第二方面的任一实施例中的第一传感器;测试工作电极处的工作电极电流;测试反映预定量的校准被分析物的校准电流和反映含被分析物的流体样品剂量中已知量的待测被分析物的电流;应用校准电流和工作电极电流确定校正因子。在一个优选实施例中,所述方法包括提供本发明第一和 / 或第二方面的任一实施例中的第二传感器,将所述校正因子应用于第二传感器的工作电极电流和校准电流以得到校正的工作电极电流和 / 或校正的被分析物浓度。

[0078] 在一个优选实施例中,所述方法包括:提供一组传感器并且从这一组中选择传感器子集;同时在各自测试电极上检测用于带有被分析物的流体样品剂量中相同和/或不同的已知量的待测被分析物的校准电流和工作电极电流;检测用于所述量的校准被分析物的预期校准电流以配置传感器;提供反映预期校准电流的校正因子。在一个优选实施例中,所述方法包括提供所述组中的另一传感器,使用含有为之量被分析物的流体样品实施测试;使用校正因子对测试得到工作电极电流和校准电流进行校正,以提供校正的工作电极电流。在一个优选实施例中,所述方法包括测试预期校准电流,以进行传感器设置,用于一定量的被分析物,通过如下一种或多种:取相同或不同传感器的一个或多个校准电流的平均值;源自相同或不同传感器的一系列校准电流曲线或直线进行拟合;测试被分析物浓度为0的样品校准电流。在一个优选实施例中,所述内标物校准方法可以被用作替代,更优选地,还有已知的校准方法用以将电流测试的转换为被分析物测试,如图5中所描述的。

[0079] 本发明另一方面是提供计量器,包括连接本发明第一和/或第二方面的任意实施例中传感器的连接件,用于操作所述传感器和对其测试信号进行测试的电源和测试电路,中央处理单元用于接收来自电源和测试单元的测试信号以及分析所述测试信号以传输测试结果。在一个优选实施例中,所述中央处理单元被设置用于如上所述的校正工作电极电流。

[0080] 本发明的另一方面是提供一套系统,包括:本发明第一和/或第二方面任意实施例中的一计量器和一传感器。

附图说明

[0081] 本发明将在下述仅作为参考的附图中通过举例进行描述,图中相似的附图标记代表相似的特征。

[0082] 图1为本发明一种实施例中的电化学测试试纸形态的传感器设备平面图;

[0083] 图2为图1中传感器沿着线AA'的横面截图;

[0084] 图3为一种反应方式实例的原理示意图;

[0085] 图4为三种传感器实例的时间曲线绘制实例;

[0086] 图5为测试电流对葡萄糖浓度的曲线示意图;浓度单位为毫克每分升,通过YSI(Yellow Springs-黄泉仪器公司)仪器或相似的仪器测得;

[0087] 图6为显示总测试误差的各种构成示意图;

[0088] 图7显示了关于不同流体流动方向的不同测试电极排布方式的三种横面截图;图7A中,校准电极19位于工作电极18A和辅助电极/参考电极17的上游;图17B中,校准电极19位于工作电极18A的上游和辅助电极/参考电极17的下游;图17C中,校准电极19位于本身位于工作电极18A上游的辅助电极/参考电极17的上游。

[0089] 图8显示了本发明测试电极一种优选实施例的横面截图;

[0090] 图9A显示了本发明测试电极一种优选实施例的横面截图;

[0091] 图9B显示了本发明测试电极一种优选实施例的横面截图;

[0092] 图9C显示了本发明测试电极一种优选实施例的横面截图;

[0093] 图10A显示了根据本发明一个或多个方面的含5个测试电极的测试传感器一种优选实施例的平面图;

- [0094] 图 10B 显示了图 10A 中的测试传感器沿着线 BB' 的横面截图；
- [0095] 图 11 显示了根据本发明一个或多个方面测试传感器不同操作阶段优选实施例透视图；
- [0096] 图 12 显示了图 11 中测试传感器沿线 CC 的横面截图；
- [0097] 图 13 显示了根据本发明一个或多个方面测试传感器另一优选实施例的分解透视图；
- [0098] 图 14 显示了样品中不同葡萄糖水平的单一检测区域的电流随时间的测试实验数据图, 样品包括用于组建根据本发明一个或多个方面优选实施例测试传感器的缓冲物, 其中, 水溶性干燥反应试剂层在置于传感器前被预制; 没有校准被分析物滴到测试电极上;
- [0099] 图 15 显示了在四种不同测试区域、即测试电极 E1、E2、E3 和 E4 的测试电流随时间的实验数据图, 其中一个测试电极 E3 有一剂喷墨印刷在其上的葡萄糖, 并在传感器组装前干燥;
- [0100] 图 16 显示了四测试电极的系统早期样机中的一个测试电极的电流随时间实验数据图; 在此情况下, E1 预给预定量的葡萄糖, 并且水溶性干燥反应试剂薄膜在组成传感器前预制;
- [0101] 图 17 显示了根据本发明一种优选实施例中四电极系统的电流随时间实验数据图, 其中 E1 和 E4 均带有预定量的葡萄糖被提供;
- [0102] 图 18A 显示了使用对照液在特定工作电极 (额外的入葡萄糖的 E3 和不加葡萄糖的 E4) 10 秒时随葡萄糖浓度 (毫克每分升) 的电流变化实验数据图;
- [0103] 图 18B 显示了使用完整手指刺针血液 (每个葡萄糖水平有 2 个刺针部位) 在特定工作电极 (额外的入葡萄糖的 E3 和不加葡萄糖的 E4) 10 秒时随葡萄糖浓度 (毫克每分升) 的电流变化实验数据图; 加入葡萄糖水平比图 18A 实验中使用的高很多;
- [0104] 图 19A 显示了校正工作电极电流的方法, 提供校正的葡萄糖结果, 使用其上含有预定量葡萄糖的校准电极电流的变化作为校正因子;
- [0105] 图 19B 显示了一组传感器测试预期标准校准电流的方法, 以用于校正个人使用的传感器测试;
- [0106] 图 19C 显示了不同已知样品被分析物浓度水平情况下, 在几个同样设计的测试传感器中校准电极电流变化实验结果图, 每一个传感器具有相同预定量校准葡萄糖加入;
- [0107] 图 19D 显示了图 19A 和图 19B 方法可选步骤;
- [0108] 图 20 显示了在三个不同时间 T0、T1 和 T2 的四种实例结构 A、B、C 和 D, 以阐述反应区域的设置, 依赖于在流体沿流通道引入和反应产物向测试电极可能的扩散;
- [0109] 图 21 显示了在不同传感器各自相同的测试电极上的电流随时间的实验数据图, 每一个传感器具有不同干厚的水溶性干燥的反应试剂薄膜 (基于它们在生产时测得的湿厚度);
- [0110] 图 22 显示了另一电极结构的平面视图, 可以用在本发明一个或多个方面; 图 22A 显示了五电极系统 (一个辅助电极 / 参考电极和四个测试电极), 并且侧面供料的流通道从大体上是矩形的传感器的一个长边延展至大体上是矩形的传感器的另一长边;
- [0111] 图 22B 显示了顶部供料布置的五电极系统, 在这个实例中, 水溶性干燥的反应试剂薄膜是尤其需要的;

[0112] 图 22C 显示了具有四个用作酶电极或校准电极以及一个单独交叉辅助电极 / 参考电极的五测试电极系统的平面视图,再一次地,从大体上是矩形的区域的纵向侧边延伸至另一纵向侧边的侧面填充被显示;

[0113] 图 22D 中,另一种排布的五测试电极系统被显示,这里沿大体上是矩形的传感器的短边提供了进入流电路径 23 的入口 32,也称为“底部供料”;

[0114] 图 23 显示了根据本发明一个或多个方面的传感器实例的横截面图,这里显示了货架供料、底部供料和顶部供料。

具体实施方式

[0115] 现在参照图 1,其显示了传感器 10 的平面视图,包括一个大体上为矩形基底 12,所述的矩形基底 12 其上含有导电轨道 14。

[0116] 虽然基底 12 的形状大体上为矩形,但是其它传感器形状如方形、圆形、卵形、椭圆形可以被用于本发明;基底 12 可以是任意合适的材料,如聚酯或聚乙烯。导电轨道 14 通向测试电极 18。一般情况下,测试电极和导电轨道 14 用相同材料制成,但是并不是必须的。一般可以使用的材料,如本领域技术人员所知的,包括金、银、银 / 氯化银、碳、铂或钯。一绝缘层 16,包括绝缘材料,覆盖在导电轨道 14 和测试电极 E1、E2、E3 至少一部分上。绝缘层 16 有位于其中的窗口 15,窗口 15 将测试电极 18 特殊的部分暴露在外以形成测试电极的暴露区域进行流体样品中被分析物的检测。绝缘层 16 可以由油墨制成,如尔空有限公司(美国马萨诸塞州威尔汉姆市)的 Insulayer™ 或格温特电子材料公司(英国格温特庞蒂浦)的 D2071120D1 聚合物绝缘材,这些材料及其应用以及沉积方法与已有的现有技术相同。一般情况下,导电层 14 和 / 或绝缘层 16 可以通过丝网印刷或诸如平版印刷工艺、喷墨、溅镀和 / 或蚀刻等其它方法制定。

[0117] 为了得到传感器更好的性能,测试电极 18 的暴露区域清晰可辨是有益的。因此恰当的是,所选择的沉积技术适合提供测试电极 18 的边缘的合适的界定。因此,如果导电层 13 通过一种提供良好的边缘界定测试电极 18 的边“a”的技术被沉积,以及绝缘层 16 通过提供良好的界定测试电极 18 的边“b”的技术被沉积,即被绝缘窗口 15 暴露的边,是所期望的。

[0118] 一水溶性干燥的反应试剂薄膜 40 被提供覆盖在测试电极 18 中的两个电极的上面。含有反应试剂的水溶性干燥的反应试剂薄膜 40 的一条边“c”位于图 1 所示的绝缘窗口 15 的边“b”的内部,或者延展超过绝缘窗口 15 的边“b”,因此覆盖测试电极 18 在这个方向所有暴露的区域。水溶性干燥的反应试剂薄膜 40 还扩展至覆盖测试电极 E1、E2 和 E3 以形成工作电极 18、一辅助电极 / 参考电极 17 和一校准电极 19。流体流 22 的方向也在图 1 中显示。

[0119] 现在轮到图 2,显示了沿线 AA' 的横截面图。其中,显示了三个测试电极 E1、E2 和 E3。第一电极 E1 形成辅助电极 / 参考电极 17 并第一个暴露在流体流动方向 22 上;第二电极 E2 上含有暴露的预定量的校准被分析物 38 以形成校准电极 19。校准被分析物 38 可以湿法沉积然后干燥,或者以干燥形态沉积。校准被分析物 38 与用于传感器的待测被分析物相同或不同。第三电极 E3 也被提供以形成工作电极 18。一水溶性干燥的反应试剂薄膜 40 被置于和覆盖在电极 E1、E2 和 E3 至少部分的上表面上。因此,反应试剂薄膜 40 与校准被

分析物 38 相邻。

[0120] 在测试电极 E2 与流体的波前相遇之前,测试电极 E1 与流体在方向 22 与流体相遇。相似地,测试电极 E2 在测试电极 E3 之前在方向 22 与流体的波前相遇。这三个电极提供不同的功能。测试电极 E1 作为辅助电极 / 参考电极 18 的功能。测试电极 E2 上含有预定量的校准被分析物 38。此外,水溶性干燥的反应试剂薄膜 40 扩展覆盖在测试电极 E2 的上表面上,测试电极 E2 相邻于与反应试剂相邻的校准被分析物 38,提供了校准电极 19,其中,此处的反应试剂为反应试剂薄膜 40 的形式。测试电极 E3 也至少部分被水溶性干燥的反应试剂薄膜 40 覆盖,并形成第一工作电极 18A。

[0121] 为了进行测试,在工作电极(一个或多个)18A、校准电极 19 和辅助电极 / 参考电极 17 之间应用的电压如 +200 ~ 600mV 或尤其是 +400mV。工作电极和校准电极 19 上形成电流被测试,作为流体中被分析物的浓度的指示结果。

[0122] 暂时转向图 3、4 和 5,反应流程示意图,分别简要的显示了随时间的电流绘图实例和校准图实例。在图 3 中,可以看出被分析物——这里是葡萄糖——在合适的酶和可选择的媒介体(这里是葡萄糖氧化酶和铁氰化钾)存在条件下可以被氧化为葡萄糖酸,反过来葡萄糖氧化酶被还原至被还原状态,类似地,铁氰化钾被在辅助电极 / 参考电极还原成亚铁氰化钾,而在工作电极处反向反应发生,亚铁氰化钾被氧化成铁氰化钾。

[0123] 为了测试葡萄糖,根据测试工作电极上形成的能够作为样品中被分析物的量的指示结果的电流的大约时间有两种思路,一种思路是测试反应完全时或者至少稳定态达到时的电流,这种方式的葡萄糖传感器的例子包括产自阿博特糖尿病护理有限公司(美国加利福尼亚州阿拉梅达)的利舒坦(Freestyle Lite)、阿伽马特里克斯有限公司(美国新罕布什尔州塞伦)的 Wavesense Jazz,每一种传感器的化验分析时间是变化的,而不是固定的,并倾向于增加较高浓度的葡萄糖水平。

[0124] 另一种思路是在反应还在进行过程中测试,并且在初始时间之后参数的数量和变化的环境被设确定以能够进行测试,以这种方式工作的传感器的例子包括加利福尼亚米尔普塔斯的理康公司的稳豪型血糖仪(One Touch Ultra)和罗氏诊断有限公司(美国新罕布什尔州印第安纳波利斯)的罗氏卓越血糖仪(Accu-Chek Aviva)。如图 4 所示,有一窗口,一般从在三至四秒左右开始延伸,并且上升至 10 至 12 或 15 秒区域的某处,再此过程中,电极处的工作电流在一个选择的时间点进行测试,并且,这将在测试流体样品中被分析物含量的一致方式中被关联,因此,样品中葡萄糖的含量可以被简单的线性方程($y = mx+c$)与工作电极的时间即 5 秒时间之后产生的电流产生关系。不过由于制作过程、制作成分等的变化,这种关系可以从一组试纸变为下一组,甚至从一组中的一张试纸变为下一张。不过,在一组与相同启动元件一起制备的试纸中,这种关系可以大致确定。因此,在图 5 中,我们看到单位为微安的电流对来自一套样品中葡萄糖浓度的曲线,样品以不同水平葡萄糖滴加于来自同一组的几个传感器中。以微安为单位,点 24 显示传感器测试样品中已知量的葡萄糖含量。

[0125] 传感器测试代表所述五或六秒的特定时间内工作电极处产生的电流。甚至在一组内,有特定量的变化,如图 5 中分布的点所示。来自如线 26 的数据的拟合可能有相关的标准偏差,如线 26' 或线 26"。因此,在线 26 的斜率和截距的确定中,所述斜率“m”和截距“c”分别与标准偏差“ Δm ”、“ Δc ”联系。通过使用来自平均子集传感器在的参照图 5 例举

的校准过程中得到的斜率和截距,如果所述斜率和截距可以校正在工作电极处的测试电流或测试结果,一个单独的传感器可以被校准。

[0126] 因此,计量器一般备有由斜率和截距校准信息组成或包括斜率和截距校准信息的校正编码,因此,来自传感器的电流可以被校正以给计量器和传感器使用者提供校正的葡萄糖结果。

[0127] 因此,如图 6 所示,总测试误差可以被分类成一些原因,如样品输送误差、外部误差和操作误差。样品输送误差 27 的例子包括氧气水平、血球容积、反应化学变化血浆粘度、红细胞溶解等。外部误差 28 的例子包括高温或低温、湿度、试纸上高速气流、湿度变化。操作误差 29 的例子包括不当的试纸存放、不合适的样品体积、样品被污染、试纸受损、产品过期、不正确的校准编码等。

[0128] 本发明寻求解决在使用测试传感器过程中的这些误差的影响。

[0129] 图 1 和图 2 显示了本发明的两个方面。本发明第一个方面是提供与干燥的校准被分析物相邻的干燥的反应试剂。其中,这通过将水溶性干燥的反应试剂薄膜 40 放置与干燥的校准被分析物 38 相邻而得到。因此,所述反应试剂和反应试剂对其敏感的所述校准被分析物被彼此靠近相邻的放置在一起。它们可能接触或位于彼此几个 μm 但不相互影响,因为它们是干燥状态。因此,反应产物由两个被分析物源至测试电极的传输路径非常相似。一个优选的实施例中,也被显示,是将所述干燥的反应试剂和校准被分析物也设置与测试电极 E2 相邻以形成校准电极 19。

[0130] 一种成分相邻于另一种成分意味着所述成分,如校准被分析物和反应试剂,可以是被设置成物理接触或相邻或并列或比邻或邻近或邻接或重叠或彼此相近。在另一个实施例中,这可能意味着校准被分析物和反应试剂也可以被设置成没有联系和/或具有任意可观程度的任意相互作用。在特定实施例中,例如,反应试剂可能相邻预定量的第一校准被分析物,因此沿流路流动的流体的波前基本上同时到达用于待测被分析物的反应试剂和第一预定量的第一被分析物,例如在选自如下组的时间内:大约 0.75 秒、大约 0.5 秒、大约 0.25 秒、大约 0.2 秒、大约 0.1 秒、大约 0.05 秒、大约 0.025 秒、大约 0.02 秒、大约 0.01 秒。在特定实施例中,例如,所述反应试剂可以相邻于所述预定量第一校准被分析物彼此大约 $0\ \mu\text{m}$ (此时接触) 或大约几或几十微米 (μm)、或在 $5\sim 15\ \mu\text{m}$ 、或大约 $10\ \mu\text{m}$ 、或大约 $5\ \mu\text{m}$ 距离。

[0131] 当两中湿的混合物被设置成彼此相邻,由于流体的表面张力它们几乎不可避免的一起与拉出混合物湿表面的混合物进行混合。混合物的成分可能混合并且彼此相互影响,直至液体被干燥移除。这个结果就是一种混合物与另一只混合物在被干燥之后相互接触。

[0132] 当一种湿的混合物被设置成与干燥的混合物相邻时,假定干燥混合物是可溶的,并且干燥混合物的表面是不疏水的,干燥混合物将在它的表面处溶解在湿的混合物中。因此,混合物中的成分能够混合并彼此相互作用,直至液体被干燥移除。从而导致一种混合物接触另一种。

[0133] 当两种干燥的混合物被设置成彼此相邻,他们可能不混合并因此,所述混合物被设置成彼此相邻而不彼此接触。

[0134] 例如,一种干燥的混合物是完全不含有湿气或液体,因此它的成分分子不能相对于另一种而自由移动。

[0135] 本发明第二个方面是其上具有预定量的叫准被分析物的校准电极上相对于流体流动位于工作电极的上游。本发明第三个方面是前面两种方面的组合,本发明这些以及其它方面在别处被更详细的描述。

[0136] 所述预定量的校准被分析物可以是精确已知的、在一定程度上已知或未知。然而,从一个传感器至下一个传感器,所述预定量的校准被分析物可以被预先确定为相同的特定偏差,无论测试传感器上的被分析物的实际的全部数量是否已知。因此,同时被处理——即通过喷墨印刷——的校准被分析物严格的量在各种传感器上可以是未知的,制备过程可以被控制足以在各自传感器的各自测试电极上提供相同量。

[0137] 相似地,本发明的各方面能够制备适合于为测试传感器提供反应试剂薄膜目的的反应试剂薄膜,因此,在本发明某个实施例中,每个传感器被提供有在一定偏差内的相同量的反应试剂。在某个的实施例中,所述反应试剂薄膜在每单位面积上具有足够浓度的被分析物是被希望的,因此,为一个或多个传感器中的一个或多个测试电极提供相当面积的薄膜导致在每个测试电极被提供相同量的反应试剂,尽管每一个所提供的反应试剂的量可能是未知的。

[0138] 校准被分析物的量所需要的偏差由反应试剂薄膜产品的偏差和传感器结构的偏差得到。在某个实施例中所需要的令人满意的或真实的偏差值通过传感器的设计所决定,例如如下的一个或多个设计:流电路径的几何形状、流电路径的高度、流电路径的宽度、流电路径的长度、沿着至少第一校准电极的流电路径的位置、沿着至少第一工作电极的流电路径的位置、第一校准电极与第一工作电极之间的间距、反应试剂的溶解速率、第一预定量的第一校准被分析物的溶解速率、反应试剂的密度、反应试剂薄膜的厚度。

[0139] 因此,预定量的校准被分析物的控制在每一个传感器中被提供并且传感器至传感器的变化可以很好的控制,但是每一个中被提供的校准被分析物的实际量可以是未知的。令人满意的是能够控制传感器设计和制作中的参数以尽可能使传感器的性能更有效。例如,这种有效可以包括参数的控制,因此待测被分析物浓度的合适的测试指示结果可以在校准电极的校准被分析物或者反应产物通过扩散或其他方法从校准电极移动至工作电极之前,在一个工作电极处得到。

[0140] 本发明的任意一个或多个方面可以使用基于网络的生产方法。尤其是,一种本文所述的反应试剂薄膜可以通过网络生产方法制备。优选地,一种反应试剂薄膜可以在网络生产方法中被使用以制备本发明的传感器。可以使用的基于网络的生产技术的举例包括 WO2001/73109 和 WO2004/040290 (均为 INVERNESS MEDICAL ;DAVIES 等人) 描述的方法。

[0141] 图 7A、7B 和 7C 显示了本发明第一和第二方面的实施例的截面。基底 12 装有三个测试电极 E1、E2、E3。这三幅图显示了如图 1、10A、10B、11、13、22A、22B、22C 和 22D 所示的测试传感器的横截面视图。同时,不同成分的横截面在这里被描述为大体上为矩形,或在预定量被分析物 38 大体上为平面或无定型点的情况下,本领域技术人员是可以理解的是横截面能够根据沉积技术而进行改变。事实上,精确的横截面形状或精确的厚度的控制可以改变,以使设备的性能更有效。

[0142] 下文中,应当理解的是,测试电极 E1、E2、E3 等将与通过流电路径上的所述传感器设备的流体在从 E1 至 E2 至 E3 至 E4 等测试电极的方向上相遇,除非有其它规定。在图 7A、7B 和 7C 中,流体在方向 22 上从右向左沿流电路径 23 流动。为了这一目的,流电路径精确

的尺寸——尤其是横截面上或长度可以不考虑。尽管如此,应当理解的是,流通过程的尺寸在检测需要的流体的体积(对于血液或间质液等体液样品是重要的)时是重要的,或者对于样品腔内流体的流动速度是重要的。因此,这可能影响后面更详细讨论的反应的时间。

[0143] 在图 7A 中,样品流体遇到第一测试电极 E1,这里一校准电极 19 包括导电的测试电极 E1,所述导电的测试电极 E1 上,至少一部分,覆盖有预定量的校准被分析物 38 和一干燥的反应试剂薄膜 20。因此,干燥的预定量的校准被分析物 38 和干燥的反应试剂薄膜 20 彼此相邻并且在这一实施例中,彼此至少部分覆盖,并且还相邻于并覆盖在测试电极 E1 的至少一部分上。

[0144] 测试电极 E2 的至少部分表面上具有干燥的反应试剂薄膜 20。因此测试电极 E2 和反应试剂薄膜 20 形成工作电极 18A。测试电极 E2 的下游是测试电极 E3,所述测试电极 E3 也是带有反应试剂薄膜 20,并且在测试过程中作为辅助电极 / 参考电极。

[0145] 在图 7B 中,测试电极 E1 首先被暴露于沿流通过程 23 在方向 22 上的波前。接下来包括测试电极 E2、预定量的校准被分析物 38 和反应试剂薄膜 20 的校准电极 19 遇到所述流体的波前。校准电极 19 的下游是包括测试电极 E3 和反应试剂薄膜 20 的工作电极 18A。

[0146] 在图 7C 中,校准电极 19 首先在方向 22 上遇到沿流通过程 23 流动的流体。接下来测试电极 E2 遇到流体,并且因此形成包括测试电极 E2 和反应试剂薄膜 20 的辅助电极 / 参考电极 17。下游是包括测试电极 E3 和反应试剂薄膜 20 的工作电极 18A。

[0147] 本领域技术人员可以理解测试电极 E1、E2、E3、以及它们各自层的尺寸和 / 或形状可以改变。因此,辅助电极 / 参考电极 E2 可以是工作电极尺寸的两倍。电极的形状和 / 或面积可以相同或可以不同,如果其中的一个或两个相同,可以在比较从一个电极到另一个电极的电流时,降低可能的误差原因。或者在一个电极产生的电流能够与面积比例相乘以调整任意不同的面积。一般情况下,组成测试电极 E1、E2、E3 的导电电极层 13(见图 1)在同一时间被设置,因此在基底 12 上具有相同的厚度。

[0148] 在一个实施例中,作为工作电极和 / 或校准电极的所有测试电极 E1、E2 和 E3 具有相同的尺寸和形状,因此,每个电极附近产生相似的反应和扩散条件。另外,电极的结构、尺寸和形状可以被控制。这是因为降低从一个电极至另一个电极、尤其是校准电极和工作电极、以及当不止一个校准电极被提供时的多个校准电极之间的差异是所需要的。

[0149] 干燥状态的反应试剂和校准被分析物在任何状态下不含水、换句话说是无水状态是不必要的,反而,当它们完全不含液体或湿气时,它们之间就没有活性成分的输送。确保校准被分析物状态的被分析物被设置在非常接近反应试剂的位置,因此,在校准被分析物和反应试剂之间、或者在反应试剂和样品被分析物之间发生的任何反应在大体上同一时间开始。通过相同的时间,意味着在足够短的时间段内,在一特定时间点时、如五或六秒钟、测试校准电极产生的电流不受因为校准被分析物和反应试剂之间以及样品被分析物与反应试剂之间反应开始的时间不同而产生的变化的影响。对于具有测试在电极产生的电流的时间段为 4 和 12 秒之间或对于 5 或大于 10 秒的传感器来说,校准被分析物和反应试剂之间以及样品被分析物与反应试剂之间反应开始的时间的差异优选少于 0.5 秒、0.25 秒、0.2 秒、0.1 秒、0.05 秒、0.025 秒、0.02 秒、0.01 秒。

[0150] 另外,可以看到的是,在这一实施例中,由于校准被分析物和反应试剂层的位置直接地相邻于测试电极的最上面的暴露层,源自两种被分析物源的反应产物具有非常短的并

且实际上大体相同的移动距离以在测试电极产生电流。

[0151] 一个流体传输的例子在图 8 中显示,其中,流体液滴 21 被置于非常靠近流体入口 32 的位置,因此液滴 21 的波前 31 到达腔室 36 的至少一个表面,从而通过毛细现象沿流通路径 23 被吸出。

[0152] 这里基底 12 具有三个测试电极 E1、E2 和 E3。测试电极 E1 提供了一校准电极,所述校准电极具有预定量的干燥的校准被分析物 38,这种情况下,所述校准电极还具有葡萄糖和干燥的反应试剂薄膜 20;测试电极 E2 提供了工作电极 18A,并且测试电极 E3 提供了辅助参考电极 17。间隔区 34 在基底 12 和样品腔盖 30 之间提供了空隙。所述样品腔盖 30 备有空气口 33,所述空气口 33 的功能为毛细管流体阻断,并允许空气从样品腔室 36 进入。间隔区 34 和样品腔室 36 尺寸和形状被设计以提供毛细管通道,沿毛细管通道,流体可以在方向 22 流动。因此,腔室 36 提供从流体入口 32 至空气口 33 的流体路径 23。血滴 21 的波前 31 首先与校准电极 19 相遇,然后与工作电极 18A 相遇、然后与辅助/参考电极 17 相遇。因为校准被分析物 38 与反应试剂薄膜 20 非常接近,当流体通过并包含待测被分析物时,所有用于反应的成分溶解并能够相互接触。如后文将要描述的,由反应试剂薄膜 20 制成的反应试剂层的溶解速率取决于它的厚度(见图 21)。腔室 36 提供了毛细管通道用于通过毛细现象将流体沿流通路径 23 吸出。

[0153] 如图 8 中可以看到,校准被分析物 38 和反应试剂薄膜 20 彼此相邻地被设置在腔室 36 的一侧,因此,位于在相对于沿流通路径 23 流动的流体样品的一侧。相似地,在校准被分析物 38 和反应试剂薄膜 20 和这一实施例中的测试电极被设置在腔室 36 的一侧,因此位于在相对于沿流通路径 23 流动的流体样品的一侧。另外,校准被分析物 38 和反应试剂薄膜 20 位于流通路径、(当流体存在时和流体之间)和测试电极 E1 之间。这是特别让人满意的设置。

[0154] 现在转向图 9A、9B 和 9C 显示了本发明一种可选的实施例,其中,以干燥薄膜的状态被提供的反应试剂层具有较大的侧向尺寸延伸过两个或三个测试电极。在这一实施例中,在构成传感器之前,反应试剂为干燥薄膜状态,具有两个暴露的、相对的一般为平行的平面表面。因此,所述薄膜可以说形成反应试剂层,当它覆盖在另一表面,以至于至少一个暴露表面保持暴露。

[0155] 在图 7A、7B、7C 和图 8 中,校准电极位于工作电极的上游。这确保电极排布设计的灵活性,并且传感器作为一个整体满足快的检测时间和小的样品量的要求。不止一个校准电极和/或不止一个工作电极被提供的情况下,根据本发明第二个方面,至少一个校准电极位于工作电极以流体流动定义的上游是足够的。

[0156] 结合本发明第一方面,即提供干燥的反应试剂相邻于干燥的校准被分析物,根据本发明这一方面的传感器的测试时间被设计为:源自上游、即校准电极处反应产生的反应产物没有时间向下游漂移或者扩散至工作电极。这意味着,工作电极产生的电流反映了紧邻于工作电极的样品被分析物浓度,并且不是紧邻于校准电极的样品和校准被分析物的浓度。如果校准电极位于测试电极上游的限制不存在,在设计传感器时确实具有更高的灵活性。然而,通过构建来基本上使自于上游和下游电极信号的测试信号之间不存在串扰的电极,在具有小的样品量和快的测试时间方面至少与目前使用的一样好、并因为改善的试纸上校准而具有更精确测试结果的传感器能够被发展。

[0157] 在图 9A、9B 和 9C 中,反应试剂层以水溶性干燥反应试剂薄膜 20、40 的状态被提供。在图 9A 中,干燥的反应试剂薄膜的一部分形成尺寸和形状与测试电极 E3 相似的干燥反应试剂薄膜 20。

[0158] 干燥的反应试剂薄膜 40 被预制并在形成测试电极 E1、E2 和 E3 以及设置校准被分析物在测试电极上后被设置在基底 12 上。干燥反应试剂薄膜 40 具有位于相邻侧测试电极之间扩展的侧向尺寸的距离,即大约几个毫米或在大约 0.5 ~ 5mm 之间。在测试电极如 E1 和 E2 之间可以有间隙 56 被反应试剂薄膜 40 覆盖。在图 9B 和 9C 所示的实施例中,反应试剂薄膜 40 覆盖三个测试电极。

[0159] 反应试剂薄膜 40 覆盖 1 个或 2 个或 3 个或 4 个或更多测试电极以形成工作电极和 / 或辅助电极 / 参考电极和 / 或校准电极都落在本发明的范围内。反应试剂薄膜 40 分成几部分被提供,例如第一薄膜覆盖第一组一个或多个测试电极并且第二薄膜覆盖第二组一个或多个测试电极,也落在本发明的范围内。可选地,或附加地,反应试剂薄膜可以被分成几部分被提供,以至于各部分彼此覆盖,因此反应试剂薄膜 40 可以被第二反应试剂薄膜覆盖其上被提供。虽然这里所提供的反应试剂薄膜 20、40 可以是方形、矩形、卵形、圆形以及具有一个或多个孔,但是它也可以是方形、矩形、卵形或圆形或其它合适形状。例如,通过将含有一个孔的反应试剂薄膜覆盖测试电极在孔内而提供一个其上不含有反应试剂的背景电极。

[0160] 在图 9A 实施例举例中,流体在方向 22 内流动,首先遇到校准电极 19 形式的测试电极 E1,接下来是工作电极 18A、接下来是辅助电极 / 参考电极 17。另一实施例可以被提供,其中,传感器几何形状被布置以至于流体在方向 122 上流动。

[0161] 在图 9B 中,测试电极 E1 提供了辅助电极 / 参考电极 17 位于校准电极 19 上游,校准电极本身位于工作电极 18A 上游。其中,反应试剂薄膜 40 完全覆盖设置在传感器内的三个电极,即测试电极 E1、E2 和 E3。

[0162] 在图 9C 中,显示了在被设置在校准和工作电极之间的辅助电极 / 参考电极 17 中的另一可选的反应试剂薄膜 40 的设计。带有预定剂量的校准被分析物 38 的测试电极 E1 也被提供。反应试剂薄膜 40 为干燥反应试剂薄膜。在这种情况下,这意味着完全不含液体或湿气,在一个优选实施例中,不含水,以至于薄膜能够在校准被分析物之后设置而之间没有明显的相互作用。因此,反应试剂薄膜 40 可以设置在相邻校准被分析物 38。

[0163] 在本发明一个优选实施例中,所述反应试剂,例如以反应试剂薄膜 40 状态,被预制。这可以意味着在形成传感器 10 之前预制反应试剂。或者这可以意味着在传感器 10 构建过程中,这种干燥反应试剂在加入到传感器 10 之前被形成。这既是在构建传感器 10 过程中,反应试剂和校准被分析物在干燥形态被一起引入并彼此相邻。在一个实施例中,当反应试剂薄膜被提供,反应试剂薄膜 40 有足够强度、例如足够的厚度以在生产过程中独立处理是所期望的,然而,反应试剂薄膜 40 足够薄以在测试时间范围内快速溶解也是被期望的。

[0164] 在一个实施例中,尽管校准被分析物 38 可以覆盖在测试电极所有暴露表面上,如测试电极 E1,但是这种情况不是必须的。同样地,尽管反应试剂薄膜 20 或者扩展的干燥反应试剂薄膜 40 可以覆盖测试电极的全部和 / 或校准被分析物 38 的全部,但这种情况不是必须的。

[0165] 图 10A 显示了带有包括导电轨道 14 的导电层 13(未标出)以及测试电极 E0、E1、

E2、E3 和 E4 和 E5 位于其上的传感器 10。绝缘层 16 界定了绝缘窗口 15，绝缘窗口接下来界定了测试电极 E0、E1、E2 等的宽度。图 10B 显示了传感器 10 沿 BB' 线的侧部横截面视图。间隔区 34 支持腔盖 30 并一起提供样品腔室 36。样品腔室 36 的尺寸和形状和 / 或构成（例如通过提供疏水表面）被设计并通过毛细现象以提供传感器填充。例如，样品腔室 36 可以提供单独的定义为线型毛细管通道从流通入口 32 延伸至空气口 33。因此在流体入口 32 和空气口 33 之间提供了流电路径 23。测试电极 E0 和 E5 由相同导电轨道组成，并且提供辅助 / 参考测试电极。预定量的校准被分析物 38，例如葡萄糖，在测试电极 E1 上被提供以形成伴随覆盖有反应试剂薄膜 40 的校准电极 19。反应试剂薄膜 40 为水溶性干燥薄膜。水溶性干燥反应试剂薄膜 40 从测试电极 E0 延伸至测试电极 E5，并且实际上一直至传感器 10 和基底 12 的长边。覆盖一个或多个测试电极 E2、E3 或 E4 的水溶性反应物试剂薄膜 40 部分可以通过本领域技术人员已知的流程得到，例如加热或放射使反应试剂不活泼，并提供类似于工作电极结构的背景电极，或者，背景电极被提供，不含有反应试剂薄膜。因此，反应试剂薄膜可以以一定尺寸和 / 或形状被提供，不覆盖测试电极，以至于背景电极被提供。

[0166] 相似地，在一个实施例中，测试电极 E2、E3、E4 可以含有一致的缓冲溶液沉积其上，除了其中一个不与校准被分析物在缓冲溶液中一起提供，因此，形成与相邻的没有校准被分析物的校准电极结构相似的工作电极。

[0167] 因此，使得背景电极和 / 或校准电极和 / 或工作电极彼此尽可能结构上接近一致，以降低这些各自结构不同引起来自的电极的测试中的改变是可能的。

[0168] 干燥的薄膜意味着完全不含液体或湿气、例如水，因此，薄膜成分相对于彼此和相对于薄膜最外层表面被合适的固定保持。这意味着薄膜成分不与其他任意与所述薄膜相邻的活性成分、例如校准电极 19 上的校准被分析物 38 相互作用。

[0169] 测试电极 E2、E3 和 E4 也被水溶性干燥反应试剂薄膜 40 覆盖以形成工作电极 18A、18B 和 18C。因此，在测试过程中，源自三种工作电极的三种样品被分析物电流能够被收集，如果恰当的平均的或其它的相组合以估计的提供样品被分析物电流。这样能够减少样品被分析物的电流的错误。

[0170] 在相同方向如流电路径 23 方向上的每一个测试电极长度由在测试电极 E0、E1、E2 区域内的导电轨道 16 的宽度决定。测试电极在大体上垂直于流电路径 23 方向的宽度由绝缘层 16 的绝缘窗口 15 决定。本领域技术人员应当理解的是，侧试剂的尺寸和 / 或形状可以通过改变绝缘窗口宽度和 / 或形状、和或导电轨道宽度和 / 或形状来改变。

[0171] 图 11 显示了在几种不同构建阶段的传感器 10。首先，基底 12 备有包括电极轨道 14 的导电层 13 和测试电极 E0、E1、E2 等。基底 12 可以是任何合适的、本领域技术人员已知的材料，如塑料、聚乙烯。导电轨道 14 可以包括与测试电极 E0、E1、E2 相同的材料，但是这种情况不是必须的。它们可以通过本领域技术人员已知的技术，如溅射、丝网印刷、平版印刷技术、凹版印刷技术进行沉积。接下来绝缘层 16 被沉积在电极轨道 14 的适当的定位。一般情况下绝缘层 16 通过压力粘合在基底 12 上被固定。接下来，预定量的校准被分析物 38 被沉积在其中一个被绝缘层 16 的绝缘窗口 15 界定的测试电极上。接下来，可选地，一掩膜被使用以确保压力粘合模块沉积在绝缘层 16 上，如图 12 所看到的。所述压力粘合是可选的，被提供以确保预制备的水溶性干燥反应试剂层 40 牢固的置于绝缘层上。其它固定方

法可以考虑并被本发明涵盖。

[0172] 腔室 36 提供了限定用于通过毛细现象吸取沿其流动流体的流通过程的毛细管通道。反应试剂层可以是干燥薄膜的状态,在构成传感器设备之前,所述反应试剂层含有两个暴露的相对的和基本上平行的平面表面。干燥反应试剂薄膜 40 被置于传感器 10 的绝缘层 16 上;它变为含有一个暴露的基本上为平面的表面的一层。一般情况下,水溶性干燥薄膜溶于水、血浆、血液、尿液、唾液或其他水溶液,优选基本上可溶、或更优选基本上完全可溶。间隔区 34 形态的腔壁 34 被提供以界定腔室 36 和从入口 32 至空气口 33 的流通过程 23。在间隔区 34 顶上腔盖 30 也可以被提供。如图 11 中传感器 10 俯视图中所示,间隔区 34 和腔盖 30 比基底 10、反应试剂薄膜 40 和绝缘层 16 稍短。因此,可选地,架 50 被提供,所述架 50 位于传感器 10 其中一个长边区域。

[0173] 图 12 显示了图 11 中传感器 C-C 线的截面图。其中,基底 12 具有绝缘层 16,所述绝缘层 16 界定绝缘窗口 15。预定量的校准被分析物 38 被提供在导电轨道 14 的暴露表面,导电轨道为测试电极 E2 的状态。间隔区 34 被腔盖 30 盖住提供样品腔室 36,用于流体通过。水溶性干燥反应试剂薄膜 40 位于绝缘层 16 和校准被分析物 38 上。

[0174] 水溶性干燥反应试剂薄膜 40 包括,在一个实施例中,第一薄膜组成成分,例如聚合物,和对待测被分析物敏感的第一活性成分。还可以包括第二薄膜组成成分。所提供的第一和 / 或第二薄膜组成成分,可以由如下中的一种或多种组成:改性淀粉、普鲁兰、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、聚乙烯基吡咯烷酮、聚乙烯基吡咯烷酮醋酸乙烯酯、聚乙烯醇、海藻酸钠、天然橡胶、水分散性聚丙烯酸酯、羧甲基纤维素钠和羟丙基甲基纤维素。一般情况下,薄膜组成成分的混合物被提供,一种具有更好的溶解性和更差的疏水性,另一种具有不那么好的溶解性和更好疏水性。以这种方式,干燥反应试剂薄膜 40 的相对强度和溶解性能可以被控制。如将在其它部分讨论的,水溶性干燥反应试剂薄膜的溶解速率和结构强度在确保良好坚固制作的同时提供好的薄膜和任意反应性成分的溶解性,以在大约时间范围内提供被分析物信号。

[0175] 因此,波前在差不多相同时间内到达校准被分析物和与之相邻的干燥反应试剂,因此,波前在一个选自如下组的时间内到达这些成分:0.75 秒、0.5 秒、0.25 秒、0.2 秒、0.1 秒、0.05 秒、0.025 秒、0.02 秒、和 0.01 秒。

[0176] 另外,在一个实施例的举例中,波前差不多相同时间内到达校准被分析物和与之相邻的干燥反应试剂以及它们相邻的测试电极,因此,波前在一个选自如下组的时间内到达这些成分:0.75s、0.5 秒、0.25 秒、0.2 秒、0.1 秒、0.05 秒、0.025 秒、0.02 秒、和 0.01 秒。

[0177] 因此,通过所述成分和水溶性干燥反应试剂薄膜和校准被分析物的适当的选择、和通过以干燥形式彼此靠近相邻设置这些,不同功能被提供。首先,在校准被分析物和反应试剂中的活性成分(一种或多种)之间没有明显的反应,直到流体到达并溶解这些成分。其次,由于这些相邻近,波前同时到达并且这种成分相互作用基本上立即发生。第三,由于这些与测试电极相邻设置,来自两种原料的反应产物的输送路径具有非常相近的长度,并且来自两种反应的电流能够差不多同时产生。

[0178] 图 13 显示了本发明传感器可选实施例的分解图。粘合模块 39 被显示位于绝缘层 16 上。对照图 10、11 和 12 所示实施例,这一实例中,传感器 10 带有三种预定量校准被分析

物。其为 4a、4b 和 4c, 4d 为与用于制备预定量校准被分析物相同的预定量的成分, 如缓冲溶液。例如, 校准被分析物可以用含有诸如葡萄糖等被分析物的缓冲溶液制备。不含被分析物的相同量的缓冲溶液被提供在测试电极 E4 上。因此, 现在测试电极 E4 与反应试剂薄膜 40 一起形成工作电极 18A。

[0179] 现在, 图 13 中更详细地, 本发明一个实施例被显示, 其中, 被分析物测试试纸包括平行基底 12, 基底 12 可以由合适的材料制备, 如聚酯。导电轨道 14 被沉积在基底 12 上, 因此, 基底的一端形成合适的连入剂量仪的连接点, 另一端形成多个测试电极 E1、E2、E3 等。所述轨道可以通过平面印刷一种合适的碳石墨膏被沉积在基底上, 控制导电材料的暴露面积是重要的, 并且其它的能够很好的控制暴露面积的电极生成方法也是可选的。另一种可选的导电材料如金、铂可以使用, 其覆盖在基底表面并且使用准分子激光器切割成期望的电极模块, 或者被掩膜覆盖形期望的模块。绝缘层 16 被沉积在导电轨道上, 因此, 当试纸被插入试纸槽连接计量器 (未显示) 的时候, 足够的轨道被暴露在试纸一端形成电接触, 并且每个轨道的界定面积在试纸另一端暴露, 形成多个测试电极 E1、E2、E3 和 E4。

[0180] 为了形成内标物, 控制葡萄糖溶液 4a、4b、4c 的数量, 然后给到 E1、E2、和 E3 的一个或多个上。葡萄糖定量溶液还可以含有 1% 的 Blanose 7LF (羧甲基纤维素钠) 和表面活性剂如 Zonyl[®] FSN-100 (杜邦公司)。定量的葡萄糖溶液可以通过抑制的沉积技术进行处理, 如喷墨印刷或按需滴定技术。葡萄糖剂量在温和温度或者使用烤箱或强制气干设备进行干燥; 给到一个或多个测试区域上的葡萄糖的量可以与其它给定区域的相同或不同。“空白”溶液 4d 含有 Blanose 和表面活性剂, 但不含有葡萄糖, 也可以给到不给葡萄糖的测试区域上。

[0181] 一个测试区域还可以通过使覆盖在这一区域薄膜中的酶失活或者在特定区域不设置反应试剂薄膜或去除这一区域的反应试剂薄膜来变为背景电极。

[0182] 实例中铁氰化钾还可以被葡萄糖剂量溶液包含, 并且随标准葡萄糖剂量沉积到测试电极上。

[0183] 其它可选的适用于制备反应试剂薄膜的聚合物为改性淀粉、普鲁兰、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、聚乙烯基吡咯烷酮、聚乙烯基吡咯烷酮醋酸乙烯酯、聚乙烯醇、海藻酸钠、天然橡胶、水分散性聚丙烯酸酯。

[0184] 其它可选成分还可以包括在反应试剂薄膜中, 如:

[0185] ● 增塑剂, 如木糖醇、山梨糖醇、赤藻糖醇、聚乙烯醇;

[0186] ● 崩解剂, 如微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、或淀粉甘醇酸钠;

[0187] ● 表面活性剂, 如含氟表面活性剂如 ZONYL[®] FSN-100, 或硅氧烷聚乙烯共聚物如陶氏化学 (Dow) 的 Corning[®] 193C。

[0188] 图 14 显示了在没有额外的葡萄糖在测试区域表面的单个测试区域测得上的电流图表, 图表以缓冲溶液样品中不同葡萄糖水平被显示。

[0189] 图 14 尤其显示了在单个测试区域测得的随时间的电流数据, 即, 在没有额外的葡萄糖的单个工作测试电极随时间产生的电流。葡萄糖在合适缓冲溶液中被用作样品被分析物。样品葡萄糖的不同电流水平可以看到。曲线 60 显示了样品中不存在葡萄糖时的电流测试, 曲线 62 显示了样品中每分升 140mg 浓度的电流测试, 曲线 64 显示了葡萄糖浓度 310mg 每分升产生的电流, 曲线 66 和 68 分别显示了葡萄糖浓度 650mg 每分升和 1000mg 每分升产

生的电流。

[0190] 图 15 显示了在不同测试区域 (E1 ~ E4) 测得的电流。E3 有一定剂量的葡萄糖喷墨印刷在其上,并在试纸化验分析前干燥。样品溶液为不含葡萄糖的缓冲液。图 15 显示了采用如图 11 所示传感器在不同区域测试电极 E1、E2、E3 和 E4 测得的电流图表。E3 含有预定量葡萄糖喷墨印刷在其上,并在传感器化验分析前干燥。溶于测试的样品溶液为缓冲液,并且不含葡萄糖,因此,没有样品被分析物。如预期的那样,曲线 70 和 72 显示的测试电极 E1 和 E2 产生的电流非常低,因为给在测试电极 E3 的葡萄糖在这两个测试电极的下游。在测试电极 E3 产生的电流显示了在电极上存在葡萄糖。有些出乎意料地,在测试电极 E4 产生的电流显示没有葡萄糖在化验分析时间内到达这一电极,如曲线 76 所示。这是未想到的,因为工作测试电极 E4 在给予葡萄糖并作为校准电极的测试电极 E3 的下游,因此,这一结果说明流电路径几何形状、校准电极的设置、下游工作电极的设置、葡萄糖被分析物的给予、测试电极 E3 和 E4 的间距等可以被选择,以使在含有被分析物样品的流体样品使用时,适宜的样品被分析物浓度的测试结果能够在含有校准被分析物或相关反应产物的流体从校准电极 (E3) 转移至工作电极 (E4) 前,在工作电极 (E4) 完成。

[0191] 一旦毛细管通道被填充,反应产物从校准电极 E3 向工作电极 E4 的转移取决于起始成分的溶解性以及反应产物和 / 或反应起始成分的扩散。因此,测试花费的化验分析时间比校准被分析物扩散向另一测试电极扩散所花费的时间更少。

[0192] 图 16 显示了相似实验中电流随时间关系的图表,其中,流电路径中的第一电极 E1 具有一定量的葡萄糖作为校准被分析物。曲线 80 显示了测试电极上存在葡萄糖。然而,下游电极 E2、E3 和 E4,如测试曲线 82、84 和 86 所示,显示在化验分析时间内,这些电极没有被检测的被分析物污染。

[0193] 图 17 显示了在一些早期测试传感器样本中电流随时间关系的真实数据的图表。其中,电极 E1 含一定量的校准被分析物,如葡萄糖。这可以在曲线 90 中看出。电极 4 上含有不同剂量的校准被分析物。这被见于曲线 96 的测试电流中显示。沿流电路径的中间电极 E2 和 E3 显示没有葡萄糖存在,因为没有明显的电流被检测到。因此,没有串扰来自电极 E1、如曲线 90 所示,至电极 E2 和 E3、如曲线 92 和 94 所示,事实上也没有至电极 E4,因为曲线没有突然的增加或其它变化。

[0194] 图 18A 显示了用于显示在不含定量葡萄糖的监测区域 (E4) 和有额外的三种不同校核液水平的葡萄糖的检测区域 (E3) 在测试 10 秒钟的电流的图表。图 18A 显示了测试 10 秒钟时测试电极产生的电流对不含定量葡萄糖的同一测试区域 (E4) 和额外的三种不同校核液 (含有不同水平葡萄糖的缓冲溶液以提供不同的葡萄糖浓度) 水平葡萄糖的测试区域 (E3) 的葡萄糖浓度的关系。因此,在这一实验中,每一个测试传感器在各自的电极 E3 上都具有相同剂量的葡萄糖作为校准被分析物。三种校核液样品用作流体样品,电流在每个传感器的测试电极 E3 或 E4 处测得。图形 100 显示在使用了不同葡萄糖浓度校核液的校准电极 E3 处的电流和葡萄糖浓度的关系。图形 102 显示了在再次使用了不同葡萄糖浓度校核液的工作电极 E4 处的电流和葡萄糖浓度的关系。

[0195] 在工作电极 E4 处产生的电流比提供额外的葡萄糖的校准电极 E3 处产生的电流更小。这显示出额外的葡萄糖提供给校准电极 E3 提供了传感器中不同葡萄糖浓度电流的数值持续的阶跃变化,说明传感器对相同量的葡萄糖校准被分析物以相似的方式响应。这种

持续阶跃变化等于 $S \cdot i_s$, 其中 i_s 是校准电流, S 为斜度校正因子。

[0196] 图 18B 显示了在特定工作电极 (具有额外的葡萄糖的 E3 和不加葡萄糖的 E4), 10 秒钟时产生的电流对以毫克每分升全部手指针刺血液 (每个葡萄糖浓度水平有两个针刺部位) 为单位的葡萄糖浓度关系的实验数据图表。所用的校准葡萄糖的标准剂量比用于图 18A 中相关实验的更多。图 18B 显示出额外的校准葡萄糖提供给校准电极 E3, 提供了传感器中不同葡萄糖浓度电流数值的持续阶跃变化, 说明传感器对相同量的葡萄糖校准被分析物以相似的方式响应。在通过对应于数据点的最小平方拟合的线之间的葡萄糖 0 浓度截距的不同, 给出了 $S \cdot i_s$ 的良好估算。

[0197] 校正葡萄糖测试的外标物

[0198] 如果我们考虑带有三个电流测试电极的测试系统, 其中:

[0199] 校准测试电极 E1 含有预定量的葡萄糖, 并且因此测量由于测试样品中 + 预定量的校准剂量中的葡萄糖而带来的总校准电流;

[0200] 工作测试电极 E2 测量样品中的葡萄糖而带来的总的工作电极电流;

[0201] 背景测试电极 E3, 不含酶, 并且因此仅测量非葡萄糖依赖性电流, 即由干扰物和其它噪音影响导致的电流。

[0202] 在校准测试电极 E1 和工作测试电极 E2 处的测试电流为葡萄糖依赖性电流和非葡萄糖依赖性的背景电流截距之和, 因此, 在每一个电极测得的电流可以描述为:

$$[0203] \quad E1 \text{ 响应} = i_m + i_s + i_b$$

$$[0204] \quad E2 \text{ 响应} = i_m + i_b$$

$$[0205] \quad E3 \text{ 响应} = i_b$$

[0206] 其中, i_m = 来自样品葡萄糖的电流 = 无误差工作电极电流。(我们可以假设 E1 和 E2 电流大体上相同, 如果具有相同面积和具有相同设计和相同方法制备的结构)

[0207] i_s = 来自内标物校准剂量的电流

[0208] i_b = 非葡萄糖背景电流

[0209] 尽管如此, 由于干扰因素、样品血球容积、测试环境等, 所有这些电流还会出现误差, 鉴于葡萄糖依赖性电流误差是多方面的, 背景响应的误差为加性的, 这就是背景误差将会是与葡萄糖水平无关的特定电流, 但是葡萄糖依赖性误差将会是葡萄糖电流的一部分 (样品和内标物), 因此, 在每一个电极实际测得的电流将会有误差在内, 如下:

$$[0210] \quad \text{实际 E1 响应 } i_c = S \cdot i_m + S \cdot i_s + (i_b + I)$$

$$[0211] \quad \text{实际 E2 响应 } i_w = S \cdot i_m + (i_b + I)$$

$$[0212] \quad \text{实际 E3 响应} = i_b + I$$

[0213] 其中, S 为误差因子斜率, I 为干扰误差电流, i_c 为测得的校准电极电流, i_w 为测得的工作电极电流。

[0214] i_s 和 i_b 均具有“正常”条件下已知的预期值。

[0215] 内标物的目的是确定 S , 因此, 来自样品葡萄糖的无误差工作电极电流 i_m 可以获得, 并且用于反过来校正样品葡萄糖测试。

[0216] 因此, 给出响应自 E1、E2 和 E3 的三种测试电流, E3 测得的背景响应可以从 E1 和 E2 响应中减去。然后从背景校正的 E1 (E1c) 响应中减去背景校正的 E2 (E2c) 响应给出内标物乘以误差因子斜率 ($S \cdot i_s$) 得到的电流。

[0217] 事实上, 仅从 E1 中减去 E2 给出相同的值, 因为背景电流在这一减法中被去除, E2c 的数值后文中是需要的, 因此,

$$[0218] \quad E1-E2 = E1c-E2c = S \cdot i_s$$

[0219] 作为已知的预期值, 例如, 如参考图 19A、19B 和 19C 描述的检测自另一个传感器或一组传感器子集, 我们可以确定 S 的值。

$$[0220] \quad S = (E1-E2)/i_s = (E1c-E2c)/I \quad \text{式 1}$$

[0221] 现在使用确定的 S 值, 我们可以从 E2 背景校准响应中得出 i_m 的校正值。

$$[0222] \quad E2c = E2-E3 = S \cdot i_m$$

[0223] 因此,

$$[0224] \quad i_m = i_s(E2-E3)/(E1c-E2c) \quad \text{式 2}$$

[0225] 可选地, 如果在测试的体系内, 没有背景电极存在, 或者背景被假设可忽略, 我们可以从 E2 响应中得出 i_m 的校正值 (因此, $i_m = i_s(E2)/(E1-E2)$)。

[0226] 无误差工作电极电流的值 i_m 反过来用于葡萄糖数值的误差校正, 如使用图 5 中的校准图形 26, 或使用 m 和 c 值, 由此通过如此图形的拟合, 或使用 m 和 c 数值的编码指示。

[0227] 检测无误差测试电极电流的举例在实例 4 中被展示。

[0228] 图 19A 显示了一种根据本发明一个方面校准传感器的方法 100。步骤 110 提供具有含预定量的校准被分析物的校准电极以及样品测试电极的第一传感器 (传感器 1)。可选地, 校准电极和预定量的校准被分析物在相同流电路径上 (步骤 115)。步骤 120 可选地提供了一种校准样品, 含有已知被分析物浓度。步骤 130 为测试电流, 可选为在一时间点或在终点或在稳定态, 在校准电极处, $i_c^1 = i_s^1 + i_m^1$ (传感器 1 的总校准电流)。步骤 140 为在一时间点或在终点或在稳定态下测试的在样品测试电极处产生的电流。步骤 150 是可选的将校准电流和样品测试电流相对值正常化以考虑不同电极区域。步骤 160 是测试源自 i_c 和 i_m 的校准电流 i_s , 因此, $i_s^1 = i_c^1 - i_m^1$ 。

[0229] 步骤 170 是提供第二传感器 (传感器 2), 优选为在制造误差内与第一传感器相同。步骤 170 也包括在响应时间点测试第二传感器的响应的工作电极产生的电流 i_c^2 和 i_m^2 (并且, 响应的校准电极产生的校准电流) 以及基于 i_c^2 和 i_s^1 校正的 i_m^2 。

[0230] 图 19B 提供了一种根据本发明一个方面校准一组传感器的方法。方法 200 包括提供一种传感器的第一步骤 210。步骤 220 包括从所述组中选择传感器子集。步骤 230 包括提供至少一种含有预定量浓度的被分析物的样品, 可选地, 提供两种或更多不同预定量浓度的被分析物样品。步骤 240 包括在一个时间点测试校准电极电流 i_c^n 。优选地, 所述时间点为特定时间点, 在此时反应足够稳定以提供校正的测试电流给总样品和校准被分析物浓度, 或者所述时间点可以是当反应达到完成或趋向于稳定状态。

[0231] 步骤 250 包括在某个时间点测试 n 个传感器中的样品测试电极处或一个或多个传感器的 n 个电极处的工作电极电流 i_m^n 。优选地, 所述时间点可以是特定时间点, 此时反应足够稳定以校正被分析物浓度和工作电极产生的电流之间的关系, 或者可以是当反应达到完成或趋向于稳定状态。

[0232] 优选地, 步骤 260 被提供, 对于每一个被分析物浓度, 包括校正电流 i_s^n 和 / 或实际测试电流 i_c^n 和工作电极电流 i_m^n 的平均化, 和上述 n 个传感器的加和以确定平均预期的标准校准电流, 通过:

[0233] $i_s^e = av i_s^n = 1/n(\sum i_c^n - \sum i_w^n)$ 。

[0234] 优选地, 可选步骤 270 被提供, 包括在两个或多个被分析物浓度下对一个或多个传感器的校准电流绘图, 以及拟合所述图形至数据以确定在 0 被分析物时的合适的预期校准电流。

[0235] 图 19C 显示了选自一种传感器的传感器子集的、在 310、320 和 330 不同被分析物浓度情况下、单位为微安的校准电极电流对单位为毫克每分升被分析物浓度关系的图表。图表 335 被拟合至数据 310、320 和 330, 并且被延伸至 Y 轴, 给出 0 被分析物浓度的预期标准电流。这实际上是预期的电流, 源自在没有样品被分析物存在时, 校准被分析物在校准电极以预定量的存在 (i_s^e)。

[0236] 图 19D 显示方法 100 或 200 的另外三种可选步骤。步骤 350 包括重复一个传感器中每一个校准电极 (如果不止一个校准电极)。步骤 360 包括使用确定的预期标准电流 i_s^e 和测得的校准电流校正来自另一传感器的样品测试电流, 以提供校正的样品测试电流。

[0237] 现在参考图 20, 展示了四种不同试纸设计结构:

[0238] A 探测电极, 在样品腔室的一端彼此相邻的反应试剂薄膜和标准剂量;

[0239] B 在探测电极上的标准葡萄糖剂量和样品腔室另一端的反应试剂薄膜;

[0240] C 反应试剂薄膜相邻探测电极并且标准葡萄糖剂量在样品腔室另一端;

[0241] D 反应试剂薄膜和标准葡萄糖剂量在探测电极样品腔室相对两端。

[0242] 附图阐释了保持反应试剂、标准葡萄糖剂量和探测电极靠近相邻在实现短的化验分析时间和低的样品量方面的重要性。当样品进入试纸, 反应试剂和葡萄糖剂量被溶解并开始扩散入样品中。葡萄糖和铁氰酸钾以相似的速度扩散并且数量级比葡萄糖氧化酶扩散更快。因此, 在开始的几秒化验分析时间内, 酶反应大量发生在靠近酶在样品腔室中位于的地方。每一化验分析方法的主反应区 46 在上图中被展示。然后反应产物 48 需要在探测电极表面被监测。如果所述反应产物还会转移, 他们还将在样品腔室中进一步扩散, 并且不同探测电极还将需要间隔设置以避免电极之间的“串扰”。可选地, 探测电极可以在各自样品腔室中被物理分离。或者选择增加样品体积和 / 或使测试试纸复杂化。

[0243] 短的化验分析时间最小化了化验分析反应试剂的输送距离并且需要探测电极和最初被彼此相邻设置的反应试剂。只有结构 A 达到这一点, 但是新型试纸设计需要防止在试纸制造过程中有任何反应发生。

[0244] 因此, 图 20 显示传感器 A、B、C 和 D 在三个不同的时间点 T0、T1 和 T2 的四种结构安排。这些传感器以校准电极横截面试图的方式被展示。根据本发明一个方面, 传感器 A 包括校准电极 19。其中, 校准被分析物 38 相邻于反应试剂薄膜 40 并且二者相邻于测试电极 E1, 位于关于流体样品的样品腔室的同一侧。基底 12 带有三个相邻测试电极 E1、E2 和 E3。这里, 预定量的校准被分析物作为与待测被分析物相同的被分析物在 38 被提供。水溶性干燥反应试剂薄膜 40 横跨测试电极 E1、E2 和 E3。测试电极 E1 和 E3 只有部分被展示, 不过可以看出, 这些被提供的测试电极的每一个都带有预定量的校准被分析物 138。水溶性干燥反应试剂薄膜 40 覆盖位于测试电极 E1、E2 和 E3 上的预定量的校准被分析物。如其它部分所述, 校准被分析物 38、138 可以以任何方式邻近水溶性干燥反应试剂薄膜 40 设置, 而不仅仅是结构 A 中展示的方式。腔盖 30 也被显示。

[0245] 结构 B 与结构 A 有些不同。其中, 水溶性干燥反应试剂层 40 不与校准被分析物

38、138 相邻。结构 C 显示了水溶性干燥反应试剂层 40 覆盖在测试电极 E1、E2 和 E3 上。校准被分析物 38、138 被置于腔盖下底面下方一定距离。因此，水溶性干燥反应试剂薄膜 40 仍然与校准被分析物 38、138 不相邻。因此，无论结构 B 或 C 都不含有邻近于校准被分析物 38、138 的以干燥反应试剂薄膜 40 形式的反应试剂。

[0246] 在结构 D 中，校准被分析物 38、138 和水溶性干燥反应试剂薄膜 40 均被置于腔盖 30 的底面。因此，反应试剂 40 邻近于校准被分析物 38、138，并且因此，结构 D 是本发明一个方面实施例。然而，当这些远离测试电极 E1、E2 和 E3 的时候，这个实施例不是优选的。

[0247] 在时间 T0，展示了具有接近方向 22 的流体的结构 A、B、C 和 D 的初始结构。在时间 T1，展示了流体波前已经从左向右通过以及反应区，在所述反应区内水溶性干燥反应试剂薄膜 40 和校准被分析物 38、138 在水中溶解或开始溶解以形成反应区 46。结构 B 中的反应区紧紧相邻于反应试剂层 40，即靠近腔盖 3。这是因为校准被分析物 38 可以溶解于流体中的同时，没有反应发生，直至溶解并扩散入反应区 46 的反应试剂接触校准被分析物 38，以及最后接触测试电极 E2。

[0248] 现在轮到结构 A，流体波前通过后，反应区 46 形成，因为反应试剂薄膜 40 溶解于相邻于测试电极 E2 的流体中。另外，大约同时，校准被分析物 38 也开始溶解于流体中，并且形成在反应区 46 内被监测的被分析物。校准被分析物，在与待测被分析物相同的情况下，溶解于反应区 46 的范围内，并且随样品被分析物一起促使在测试邻近电极 E2 处产生的信号。在结构 A 中，如在时间 T2 时可以看到，反应产物 48 向测试电极 E2 移动产生测试电流的距离很短。与校准被分析物反应产生的反应产物和与样品被分析物反应产生的反应产物非常靠近测试电极 E2，因为反应试剂薄膜 40 和校准被分析物 38 彼此相邻设置并与测试电极 E2 相邻。

[0249] 在结构 B 中并非如此。现在更详细介绍的结构 B，反应区 46 邻近紧接反应试剂薄膜 40 的腔盖 30 形成，因为反应试剂薄膜 40 溶于样品流体中。并且，校准被分析物 38 将溶于紧邻测试电极 E2 的反应流体中，为了校准被分析物形成电流，反应试剂和校准被分析物必须扩散至相同区域。另外，反应产物 48 必须在电流能够在测试电极 E2 被测试之前，从靠近反应试剂层的腔的上部区域移动至测试电极 E2。实际上，考虑到校准被分析物 38 需要向上扩散至区域 46，其中，反应试剂已在校准被分析物接触反应试剂前被溶解。因此，在系统所有变化的因素稳定之前，这一系统需要更多的时间。因此，所述系统不倾向于在一个很快在反应开始后的时间点进行测试。

[0250] 在结构 C 中，在时间 T1，反应区域相邻于反应试剂层形成，因为反应试剂形成反应试剂薄膜溶解于样品流体中，并且与待测被分析物相互作用。因此，在测试电极 E2 上立即形成。然而，校准被分析物位于腔室的上部并且因此，需要花费一定的时间用于校准被分析物溶解和到达反应区域，与反应试剂进行反应。因此，在时间 T2，反应产物导致在测试电极 E2 产生电流的因素明显源自样品流体而不是源自校准被分析物。这导致系统更大的动力学变化，其中，测试电极 E2 处产生的电流不是校准被分析物和样品被分析物浓度的复合的反映，而是早期依赖于样品被分析物浓度、后期依赖于校准被分析物浓度，一旦在紧邻 E2 上方的反应区的区域内扩散。在结构 D 中，不是如此，因为并列设置了校准被分析物和样品被分析物。

[0251] 另外在结构 D 中，校准被分析物和反应试剂薄膜 40 被共同置于腔室 30 的顶部。其

中,具有来自校准被分析物的因素的反应区域 46 与样品被分析物浓度一起形成。然而,这个反应区域 46 朝向腔室的顶部设置。因此,反应产物 38 在时间 T2 时必须在电流能产生前向测试电极 E2 扩散。因此,反应开始时间不同于测试电极 E2 产生电流的时间,这是更不可取的。

[0252] 图 21 显示了展示薄膜厚度对活性反应试剂溶解速率的影响,如化验分析第一秒电流上升陡度所阐释的那样。所述样品为含 310mg/dL 葡萄糖的缓冲溶液。显示的薄膜厚度为湿膜厚度。图 21 显示了对于 4 个使用不同反应试剂薄膜厚度的不同传感器中相同的相应的电极的电流对时间的关系。化验分析时间的选择,即 5 秒,对可能合适的薄膜厚度进行了限制。因此 100 μm 的厚膜 116 相比于,曲线 114、112 和 110 所示的 80 μm 、60 μm 和 40 μm , 具有较低的峰和较慢的上升以及较大的改变。优选的水溶性干燥反应试剂薄膜厚度为湿膜厚度为大约 90 μm 、小于等于 90 μm 、80 μm 或小于等于大约 80 μm 、或大约 60 μm 、或小于等于大约 60 μm 、或 40 μm 和 90 μm 之间、或 40 μm 和 80 μm 之间。所希望的是,薄膜厚度足够给薄膜提供强度以在薄膜本身和传感器的制作过程中进行处理。因此,可以选择可用选择的最厚的薄膜,因此可以选择湿膜厚度为 80 μm 的薄膜,但是发明人明确了甚至更薄的薄膜可能具有合适的处理强度,并且单位面积能够负载足够的反应试剂,因此在优选的实施例举例中,湿膜厚度为 60 μm 的薄膜被使用,所述薄膜显示出了足够快的溶解和在大约 5 ~ 6 秒内电流变化的减小,以确保进行测试。

[0253] 反应试剂薄膜可以使用本领域已知的手工操作或自动刮棒涂布机 (automatic bar coater) 进行制备,拉丝锭涂布器 (wire bound bar coater) 可以被使用,如 RK Print Instruments Ltd- 罗伯特-库比卡印刷有限公司 (罗斯顿,赫特福德郡,英国) 公司的 K hand coater 是可用的。图 21 中,刮棒 (bar) 的数量参考涂布机操作手册中描述的对环绕刮棒——其带来特定尺寸的湿膜厚度——的拉丝锭厚度的任意数值。

[0254] 薄膜的溶解速率对于测试试纸正确的功能是重要的,溶解性部分是薄膜的性能也是薄膜厚度的性能,图 21 显示了,薄膜厚度对 310mg/dL 葡萄糖缓冲液情况下瞬态形状的影响,薄膜越薄,初始电流和早期电流峰上升越陡;较薄的薄膜因此允许更短的化验分析总时间,但是如果薄膜过薄,对于处理来讲变得易碎,并且更低的反应试剂存在,开始限制试纸在高浓度葡萄糖水平的响应。

[0255] 图 22A 显示了大体上矩形传感器 10,具有大体上矩形的基底 12 和提供了与与流通入口 32 和空气口 23 之间的流通过程联合的测试电极的导电轨道 14。空气口从传感器一侧长边延伸至传感器另一侧长边。其中,两个校准电极 19A 和 19B 被提供在两个工作电极 18A 和 18B 上游。校准电极和工作电极的数量和特征的变化可以从公开的信息中考虑。例如,工作电极 18A 和 18B 可以是相同尺寸或不同尺寸。另外它们可以彼此相邻地设置在流通过程上,或被一个或多个校准电极隔开。校准电极 19A 和 19B 上可以含有与待测被分析物相同的被分析物,或者含有不同的被分析物在其上,或二者同时成立。校准电流可以彼此相邻地设置在流通过程上,或被一个或多个辅助电极和 / 或工作电极隔开。

[0256] 在本发明一个实施例中,一个或多个校准电极被设置在一个或多个工作电极的上游。在一个实施例中,所有被提供的校准电极位于至少一个工作电极的上游。可选地或者另加地,所有被提供的工作电极在一个或多个校准电极的下游。可选地或者另加地,所有被提供的校准电极位于所有被提供的工作电极的上游。在具备多个校准电极的场合下,所有

校准电极上的校准被分析物可以是相同的校准被分析物或不同的校准被分析物。在每一个所提供的校准电极上可以是不同量的校准被分析物或在校准电极上含有不同量的校准被分析物。

[0257] 图 22B 展示了另一种设置,其中,流体入口 32 设置在位于四个圆形排布的测试电极中央的辅助参考电极 17 的上方。所述四个圆形排布的测试电极为相对的工作电极 18A 和 18B 和相对的校准电极 19A 和 19B。一个圆形间隔区设有薄壁 34 以提供样品腔室。空气口也被提供(未显示)。在这一实施例中,提供了一干燥反应试剂层或薄膜,所述的干燥反应试剂层或薄膜紧邻于校准电极 19A 和 19B 上的校准被分析物。这个实例不包括本发明的如下方面:流电路径校准电极位于至少一个所述流电路径上的工作电极的上游。

[0258] 在图 22C 中,四个测试电极被提供,其中,三个校准电极 19A、19B 和 19C 在单个工作电极 18A 的上游。辅助参考电极 17 为交叉电极,含有向每个测试电极 19A、19B、19C 和 18A 之间延展的手指。在流体入口 32 和空气口 33 之间提供了流电路径。

[0259] 图 22D 展示了图 22A 和 22C 的侧部填充设置和图 22B 顶部填充设置的选自。图 22D 的传感器是一种末端填充,具有沿着传感器 10 的短边的流体入口 32。其中,校准电极 19A 位于工作电极 18A 的上游,工作电极 18A 位于第二个校准电极 19B 上游,第二个校准电极 19B 位于第二工作电极 18B 上游。所有这些电极都位于辅助参考电极 17 上游。在腔盖 30(未显示)中,空气口可以被提供。

[0260] 在校准电极处产生信号的时间等于波前到达校准电极的时间加上反应试剂溶解时间加上校准被分析物溶解时间加上反应产物的反应和向校准电极表面扩散的时间。第一工作电极产生信号的时间等于波前到达第一工作电极的时间加上反应试剂溶解时间加上反应时间加上反应产物向该电极表面扩散时间。

[0261] 由于校准电极处反应导致的工作电极产生信号的时间等于波前到达校准电极的时间加上反应试剂溶解时间加上校准被分析物溶解时间加上反应时间加上反应产物从校准电极向工作电极表面扩散的时间。

[0262] 因此,化验分析时间,即被分析物浓度电流指示结果测试的时间点,应当比在工作电极产生信号花费的时间更长,并且比反应产物从校准电极向下游相邻工作电极扩散花费时间短。因此,化验分析时间被反应产物从校准电极向下游相邻工作电极扩散时间所限制。因此,从校准电极向相邻工作电极的扩散应当比化验分析的时间更长。通过限根据制本发明测试试纸的几何形状设计,在可能 4 至 10 秒、或者可能 4 至 6 秒、或者可能 5 秒范围内选择化验分析时间是可能的。

[0263] 现在参照图 23,各种样品入口结构是可能的,如:“自填充”、“末端填充”:(需要薄膜快速放置以阻止样品进入底部膜):“顶部填充”。许多可选电极结构可以用于本发明。图 23 显示了三种样品入口结构的横截面视图。首先,一种显示了自填充,其中,反应试剂薄膜 40 扩展至紧邻基底 12 最外部边缘,并且血滴流体滴 52 被置于其上,相邻于流体入口 32。流体被毛细现象沿流电路径 23 从毛细管通道 36 吸出。流体与电极 17 相遇,然后相遇第一测试电极 E1 即工作电极 18A。接下来流体相遇测试电极 E2 即含有预定量的校准被分析物 38 的校准电极 19A。接下来流体相遇第二校准电极 19B。接下来在最后到达测试电极 E5 上的辅助参考电极 17 之前流体相遇第二工作电极 18B。本发明一种可选的变化是提供一填充块、阻块或其它以填充基底 12 和反应试剂薄膜 40 之间的空隙,因此血液不能通过毛细现象

带至反应试剂薄膜 40 的底部。

[0264] 在末端填充实施例中，腔盖 30 延伸至基底 12 的最末端。其中，导电层 13 带有额外的完全覆盖基底 12 边缘的模块，以在反应试剂薄膜 40 和基底 12 之间提供阻挡快。可选地，粘合模块 54 被提供以确保反应试剂薄膜 40 在基底 12 的边缘，并且阻止血液通过毛细现象带至反应试剂层的底部。这在在末端填充设备中尤其重要。在流体入口 32 至空气口 33 方向，沿流通过路径 23，血液从腔室 36 通过毛细现象被带走。流体相遇工作电极 18A 和工作电极 18B。

[0265] 流体首先相遇工作电极 18A，接下来是两个校准电极 19A 和 19B，然后相遇第二工作电极 18B。

[0266] 顶部填充设计也被显示，其中，血滴 52 通过腔盖 30 中的流体入口 32 进入。空气口 33 在腔盖 30 外部边缘被提供。其中，流体首先遇到校准电极 19A 和 19A'，因为它或者在线型传感器中边至边扩展出，或在圆形传感器中径向扩展出。然后在到达辅助参考电极 17 前，流体相遇工作电极 18A 和 18A'。

[0267] 现在将描述几种实例。

[0268] 实例

[0269] 实施例 1

[0270] 在一个实施例中，反应试剂溶液被制备，通过所述反应试剂溶液，水溶性薄膜能被浇筑，所述反应试剂溶液包括如下成分：

成分	~% (w/w)
柠檬树缓冲液 (20mM, pH6)	68
羧甲基纤维素 (低粘度) 西格玛公司, 英国, C5678	6
[0271] 聚醋酸乙烯酯, Sigma 公司, 英国, C5678	5
Proslv SMCC® 50, JS 制药公司	6
铁氰酸钾, 西格玛公司, 英国, C5678	14
葡萄糖氧化酶, Biozyme 公司, 英国, G03A	1
Triton®X-100	0.5

[0272] 大量的方法已被描述用于快速制备溶解水溶性薄膜，并且任一方法对于本发明是可取的，并不意味着本发明受这个单个实施例限制。

[0273] 薄膜通过将所述反应试剂溶液在光滑塑料基底上扩展成一层薄层并在 50°C 干燥 15 分钟被浇筑而成。制备的薄膜被切割成多张试纸，并且可以干燥保存直到用于作为测试试纸。

[0274] 使用上述配方的设备可以如下制备，并且参照图 10A 和图 10B 中的描述。多个电极 E1 至 E5 在基底 12 上形成。基底材料可以是任意合适的绝缘材料。这些导电电极可以是相同或不同的合适的材料。一般情况下是石墨、金、钯或铂。绝缘层 16 被使用覆盖在除

电接触点和电极区域以外的所有导电元件上。缓冲液中内部校准剂量的葡萄糖 38 被用于一个或多个电极。然后含有活性成分的干燥的薄膜 40 被使用覆盖在所有电极上。在这个实例中,样品腔室由用两个间隔区 34 组成,间隔区形成腔室的“壁”并且亲水薄膜 30 的使用完成腔室的顶部。所述样品腔室可以在使用测试试纸前被预制。

[0275] 带有缓冲液的如上述方法制备的试纸的测试结果在图 16 和图 17 中被显示。设备被样品填充后,测自任意测试区域的电流对时间的关系被展示。图 16 显示了当上游电极 E1 被给予葡萄糖时的结果。由于化验分析速度和标准葡萄糖剂量与测试电极接近,没有看到从给予葡萄糖的上游电极的输送。设置一个或多个内标物或者标准物在其它测试区域上游而未发现从上游区域的输送的能力,允许测试试纸设计的更好的灵活性,以及潜在的允许测试区域均位于单个腔,意味着一个更简单的、更高成本效率的和更低样品用量的设计被使用,相比于多通道设计。图 17 显示了两个电极 E1 和 E4 被给予不同量葡萄糖时的结果。

[0276] 所描述的实例允许被分析物和多种内标物在 5 秒钟内测试,即与一般商业化化验分析系统时间相同。

[0277] 实施例 2

[0278] 一个实施例实例包括如下成分的反应试剂设计,大量的方法已被描述用于制备溶解水溶性薄膜,并且任一方法对于本发明是可取的,并不意味着本发明受这个单个实施例限制。

成分	~% (w/w)
柠檬树缓冲液 (pH6)	69
聚乙烯基吡咯烷酮-醋酸乙烯酯	0.7
陶氏 Croning® 1500 消泡剂	0.2
Natrosol® 250M	1.4
Proslv SMCC® 50	13.8
铁氰酸钾, 西格玛公司, 英国, C5678	13.8
葡萄糖氧化酶	1

[0280] 使用上述配方的设备可以如下制备。电极在基底上形成。基底材料可以是任意合适的绝缘材料。导电电极可以是相同或不同的合适的材料。一般情况下是石墨、金、钯或铂。绝缘层被使用覆盖在除电接触点和电极区域以外的所有导电元件上。然后反应试剂薄膜被使用覆盖在暴露的电极表面。反应试剂薄膜的配制和 / 或生产流程可以是适用于平面印刷。所述配制是平面印刷在缓释膜上,如缓释纸,然后制成反应试剂薄膜。在这个实例中,样品腔室由两个粘合垫组成,粘合垫形成腔室的“壁”并且亲水薄膜 30 的使用完成腔室的顶部。另一方法可能是使用“预制腔室”达到更大的样品腔室体积,控制大体积制造。

[0281] 所述反应试剂薄膜为不导电的,相对于 US6241862 (MCALEER- 麦卡利尔等人),没有带有开口或孔的膜被保持在样品引入的电极表面,因为,这妨碍了分析反应中的参与种类。同样,由于快速溶解,很少或没有红细胞隔绝发生,红细胞隔绝在

US6241862 (MCALEER- 麦卡利尔等人) 中被描述。在一个实施例举例中, 本发明设计实现将反应试剂薄膜快速溶解于样品中。

[0282] 实施例 3

[0283] 本实施例将描述本发明水溶性干燥反应试剂薄膜的制备以及本发明测试传感器的结构。

[0284] 首先, 溶液 A 如下述制备。

[0285] 溶液 A——成分和方法

[0286] 5g 羧甲基纤维素钠 (Blanose 7LF, Ashland Aqualon Functional Ingredients- 阿施兰德公司) 与 6g 羟丙基甲基纤维素 (Methocel E5 Premium LV, Colorcon Ltd- 卡乐康公司) 混合, 并加入 100g, 20mM 的柠檬酸缓冲液 (pH5.8)。所述溶液真空脱气。

[0287] 薄膜制备

[0288] 然后制备反应试剂薄膜, 3g 铁氰化钾和 0.4g 葡萄糖氧化酶被加入到 17g 溶液 A 中, 混合至溶解。

[0289] 大约 2ml 反应试剂溶液被置于硅酮垫上以及使用 No. 6K-bar (RK Print Coat Instruments Ltd- 罗伯特-库比卡印刷有限公司) 将其拉制成 60 μ m 湿膜厚度的薄膜。薄膜在 50°C 干燥 10 分钟。然后薄膜被从硅酮垫上剥落, 切成所希望的测试试纸结构形状。也可以保存备用, 优选地, 在干燥剂存在下保存。

[0290] 传感器结构

[0291] 然后, 合适的喷射粘合剂如 Spray-Mount™ (3M) 被喷射通过掩膜至图 13 中的涂覆区域 39, 形成粘合剂薄层。然后通过将反应试剂薄膜 40 平铺在粘合剂覆盖区域使其与试纸接触。

[0292] 接下来, 间隔区层 34 被使用界定样品腔室 36 的壁。间隔区层 34 可以使用双边带而形成, 厚度在 50 μ m 和 200 μ m 之间。最后, 亲水膜 30 的顶层被使用形成样品腔室的顶部。

[0293] 测试

[0294] 为了使用测试试纸, 一个轻便的装置 (未显示) 如便携式测试计量器在辅助参考电极 E5 和四个工作电极 E1 至 E4 中的每一个电极之间使用大约 400mV 的固定电压。这个电压足够在工作电极表面氧化任何还原媒介体。在化验分析开始后的给定时间点时, 单独测试在每一个工作电极处的电流。化验分析时间可以从样品在一个工作电极或者在每一个工作电极独立地被检测到作为开始。化验分析时间优选为少于 10 秒, 更优选为小于等于 5 秒。

[0295] 在本发明试纸中, 没有额外的剂量葡萄糖在其表面的单个工作电极处测得的电流瞬态在图 14 中被显示。所述瞬态被显示缓冲溶液样品中不同的葡萄糖水平。

[0296] 如果没有葡萄糖的缓冲溶液被用作样品, E1、E2、E3 和 E4 的瞬态响应在图 15 中被显示, 其中, E1、E2 和 E4 没有给予葡萄糖, 但是 E3 在试纸化验分析前已被沉积葡萄糖溶液干燥在其上。在下游电极 (这种情况下为 E4) 上没有任何额外的葡萄糖的证据被检测到。

[0297] 内标物电极位于用于测试无掺杂样品的电极上游是可能的, 这是因为化验分析时间足够快, 对于没有足够时间使来自预定剂量的葡萄糖 (或酶反应产物) 溶解和扩散至任意检测区域而不是至其沉积的区域的情况。

[0298] 实施例 4

[0299] 葡萄糖测试的内标物校正

[0300] 工作电极电流误差可以通过上述的式 1 和 2 得到

$$[0301] \quad S = (E1-E2)/i_s = (E1c-E2c)/i_s \quad \text{式 1}$$

$$[0302] \quad i_m = i_s(E2-E3)/(E1c-E2c) \quad \text{式 2}$$

[0303] 在该实例中,20%斜率误差 ($S = 1.2$) 和 $3 \mu A$ 背景电流被假设实施 $12 \mu A$ 读取电流,内标物被假设含有预期的对 $10 \mu A$ 的响应。在该实例中,来自上述三个电极的响应为:

$$[0304] \quad E1 = 29.4 \mu A$$

$$[0305] \quad E2 = 17.4 \mu A$$

$$[0306] \quad E3 = 3 \mu A$$

[0307] 接下来校正如上过程:

$$[0308] \quad E2c = 17.4 - 3 = 14.4 \mu A$$

[0309] $E1 - E2 = 12 \mu A$, 因此

$$[0310] \quad S = (E1 - E2)/i_s = 12/10 = 1.2, \text{ 因此如我们所知, } i_m = (E2 - E3)/S = E2c/S$$

$$[0311] \quad i_m = E2c/1.2 = 14.4/1.2 = 12 \mu A.$$

[0312] 在一个实施例举例中,校正的工作电极电流可以用于校正图像,如图 5 所示,以得到校正样品中被分析物的测试结果指示(步骤 370)。可选地,图 5 可以初步被用于测数反映葡萄糖结果、以及反映上文显示的相应的方法校正的葡萄糖结果的电流,以得到样品中被测试物含量校正的测试结果指示。

[0313] 本发明涉及一种传感器设备,用于测试临床上相关被分析物,并优选涉及一种一次性的传感器设备。通过用于测试血液葡萄糖水平的设备,尤其是,带有包含校准被分析物的内标物的葡萄糖测试试纸和包含成高溶解性干燥薄膜的反应试剂的试纸的描述的实例阐述了本发明改变或改进对于本领域人员来讲是显而易见的,并且这种改变和改进也包含在本发明范围内。例如,尽管试纸是本发明的一个实施例,但是本发明可用于其它形成测试传感器而不仅是试纸。相似地,尽管使用的流体举例为血液,但本发明可以使用其它流体,尤其是体液,如血液、血浆、尿液、间质液、唾液和脊髓液。

[0314] 在薄膜被描述的部分,薄膜含有两个相对的、大体上成平面的、大体上平行的边,薄膜可以与测试电极区域的尺寸相同,或面积较大或明显更大。因此,小的反应试剂薄膜可以包括任意合适形状、大体上与作为测试电极区域尺寸相同的反应试剂圆片或点。反应试剂薄膜大体上成矩形。所述反应试剂薄膜尺寸设计为覆盖一个或多个、或全部测试电极。在一个可选实施例中,干燥的反应试剂不以薄膜的形式被使用是不优选的,反应试剂可以形成一个 3 维滴状物,在 x、y 和 z 方向含有彼此大致相同的尺度,并且可选地,与测试电极长度和宽度大致相同。

[0315] 尽管本发明以葡萄糖电化学测试试纸的方式被描述,但是用于其他被分析物的内部测试传感器根据本发明也被创造,通过使用合适的反应试剂,如酶和媒介体。其它可能的被分析物包括:胆固醇、甘油三酸酯、乳酸、蛋白质、丙酮酸盐(或酯)、乙醇、尿酸或酮。可能的被分析物和可能的反应试剂——如酶和可能的辅助因子的举例对于本领域技术人员以及并且从上述列举专利文献中是已知的,并被包括在本发明范围内。

[0316] 因此,控制反应试剂浓度变得重要的应用是内标物测试的使用,其中,所述内标物

存在于或靠近接触一个或多个电极的反应试剂。没有对内标物以及反应试剂溶解性的良好的控制,可靠的测试控制是不可能实现的。反应试剂快速的溶解于样品中是一种实现良好溶解性控制的方法。如果初始反应试剂溶解足够快,那么,相比于反应试剂一开始缓慢地再水合和溶解,样品更快的变得均匀。这在设计的反应试剂层保持为含水膜进行持续的化验分析的情况下最有可能。

[0317] 这种内标物应当优选地为测试在相同样品中测试的已知量的精确被分析物的测试。内标物的详细的化验分析应当尽可能的效仿被分析物。在依赖于样品流动来“收集”和混合内标物的系统中,有高的风险,即溶解和流动不能足够的持续以提供正确的标准读数。优选地,包括校准被分析物的所述内标物,其本身可以是葡萄糖,尽可能接近信号测试区域,即接近测试电极。

[0318] 水溶性、含有干燥薄膜的反应试剂的使用在一个实施例中描述。当联合内标物使用时,干燥薄膜允许内部校准与被分析物一致,并且将反应试剂层彼此邻近的设置并且设置邻近于测试试纸的测试区域。这允许内标物校准的测试很快被实施,并在相同样品的流通过程中靠近测试区域没有发现任何信号输送。

[0319] 在本发明一个方面的一个优选实施例中,因此,本发明的一个目的是描述含有对测试试纸活性成分的快速水溶预制干燥薄膜的使用。所述薄膜可以被用在试纸的测试电极的顶部,电极可以被给予内部校准物。这种薄膜可以被使用于相同样品腔室中的多个电极,不同水平的校准物可以被不同的电极使用以产生多级内部校准物。

[0320] 在本发明一个方面的一个优选实施例中,用于测试流体中诸如葡萄糖等被分析物的一次性的电化学传感器被提供,其中,反应试剂以水溶性干燥薄膜的形式被使用,如更典型的用于药物或口气清新混合物口服的那样(如US5948430)。本发明一种优选实施例中样品腔室含有多个测试区域,并且内标物剂量的葡萄糖在使用干燥反应试剂薄膜前被加入。

[0321] 因此,本发明一个实施例的目的是描述一种设计成用于显示快速水解和溶解于样品中的水溶性干燥反应试剂薄膜。快速溶解导致对邻近的待测被分析物和校准被分析物敏感,在样品引入后的极短的时间内。在本发明的一个优选实施例中,提供了一种电化学诊断测试试纸,包括一个或多个内标物。在本发明的一个优选实施例中,提供了一种传感器设备里的内标物,可以从基本上干燥的成分中获得,所述成分足够干燥或不含流体或湿气,以至于当他们彼此接近设置时没有明显反应发生。

[0322] 含有如下一种或多种的本发明一个或多个实施例被提供:

[0323] ●在单个流通过程中的多测试电极;

[0324] ●含有化验分析反应试剂的高水溶性薄膜,所述的高水溶性薄膜位于样品腔室内;

[0325] ●含有化验分析反应试剂的薄膜与测试电极位于腔室的同一侧;

[0326] ●已知剂量的被分析物沉积在一个或多个检测电极表面;

[0327] ●给予被分析物的电极在其他未给予的电极的上游。;

[0328] ●薄膜溶解足够快,以允许测试时间少于10秒。

[0329] ●对于试纸来说,薄膜溶解足够慢,从而填充至一影响来自每一个检测电极的葡萄糖响应的范围而不会冲刷反应试剂至样品腔的一端。

[0330] ●含薄膜的反应试剂被置于在一个位置,在试纸制备过程中,以基本上干燥的状

态。

[0331] 因此,本发明一个实施例中所述薄膜轻易地溶解于存在的样品中,因此,被分析物反应试剂的释放和反应在一个与期望的总测试时间和 / 或传感器填充时间相同的时间内发生。

[0332] 本发明寻求使用一种或多种内标物进行测试在相同测试试纸和作为被测试的相同样品中的总误差。这个方法不需要知道误差来源于哪里,或者进行假设是否有特定样品以一般形式变化。内标物方法依赖于精确的内标物测试。内标物中的误差可以使用多个含有相同或不同量的被分析物的内标物来降低。并且被分析物的内标物剂量的测试优选尽可能模仿样品被分析物的测试。因此,使用预定剂量的测试被分析物而不是不同内标物是更好的,对于需要内标物剂量的分析,比样品中被分析物有明显更远的输送以被测试也是不希望的。还希望的是,没有其它测试试纸设计的重要的特征,如样品体积和测试时间被包含在含有内标物的测试试纸的设计中。在本发明的一个实施例中,形成内标物的校准被分析物应当尽可能以相似于样品被分析物的方式与反应试剂反应,以提供尽可能好的校准信息。

[0333] 相对于现有技术,本发明的一个或多个实施例依赖于反应试剂的干燥薄膜的形成,优选地,其被后来使用于电极表面,其中至少一个被提供干燥形式的校准被分析物。干燥薄膜的这一应用促进应用于一个或多个电极表面的反应试剂和标准计量被分析物之间的还原反应。另外,干燥薄膜的随后的设置也促进了应用于一个或多个电极表面的反应试剂和标准计量的被分析物之间的还原反应。

[0334] 在本发明一个实施例中,使用多个内标物,每一个后面的测试电极不测试其前面的标准被分析物的量的和,这可以简化用于测试来自每一个校准电极的实际校准电流的运算,每一个内标物彼此独立,因为化验分析时间足够快,对于那些没有足够的时间给来自预定剂量葡萄糖溶解和扩散至任意、而非其沉积其上的测试区域的情况。以这种方法,无掺杂样品测试器和一个或多个内标物测试电极的优选的设置被根据试验确定,而不是被传感器设计描述的方法设置。

[0335] 本发明一个或多个实施例的一种重要的优点包括下述内容。对本发明任意可预见的范围,预定量的校准被分析物存在于传感器中,基本上在传感器制备过和 / 或储存过程中被阻止与传感器反应试剂进行反应。相邻于反应试剂薄膜的葡萄糖剂量的紧邻对给予的被分析物和样品被分析物的反应产物意味着非常短的和相似的传输距离,这导致能够使用短的化验分析时间,并且化验分析能够在单个样品腔内实施。这导致简化的设计,相对于多通道选自,并且允许样品体积保持更小,相比需要填充多通道。

[0336] 因此,具有基于内标物的自校准优势的测试试纸可以被生产,在不含有测试时间和样品体积重要特征的情况下。尽管特定参考葡萄糖传感器进行描述,但是本发明也用于其它需要内标物的诊断测试,因此,在本发明特定实施例上所描述的同时,本领域技术人员能够理解的是,背离所述实施例可以仍然落入本发明权利要求给予的保护范围内。

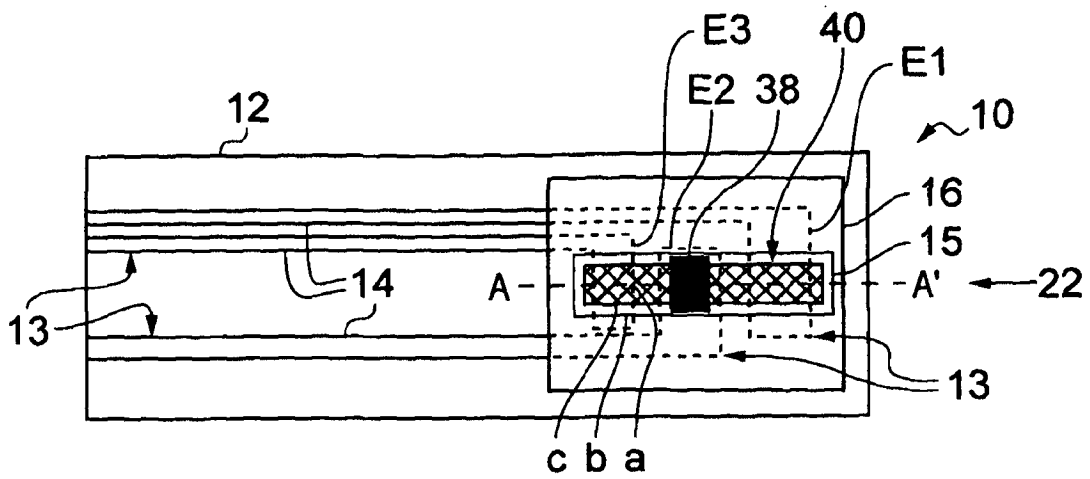


图 1

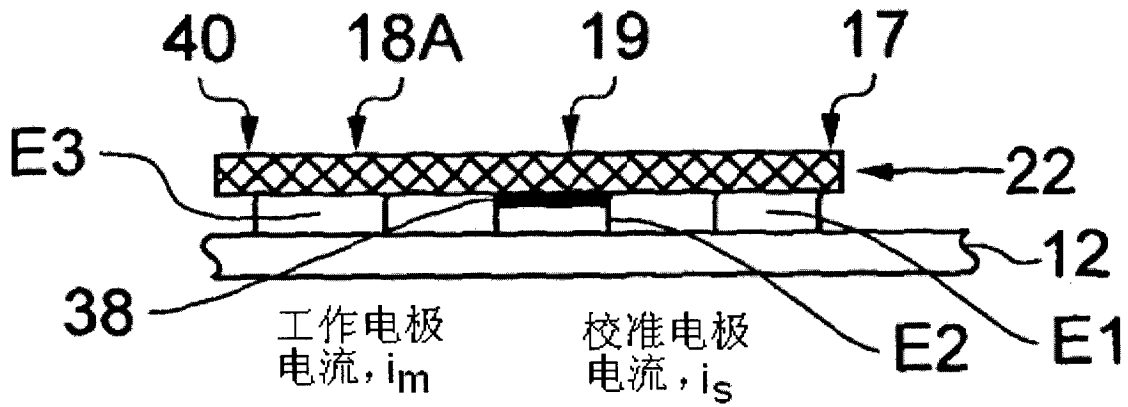


图 2

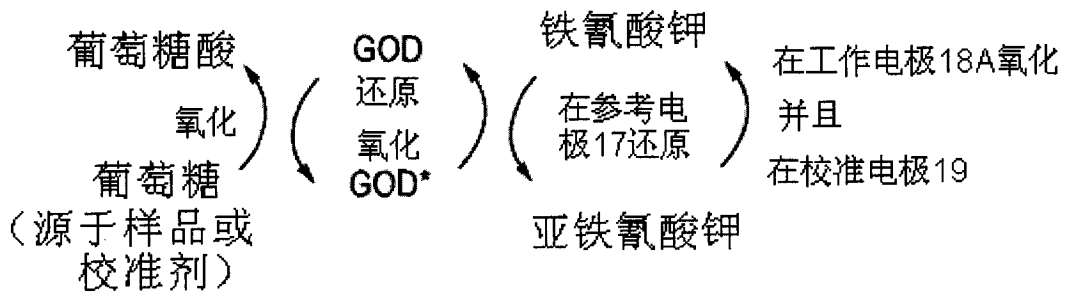


图 3

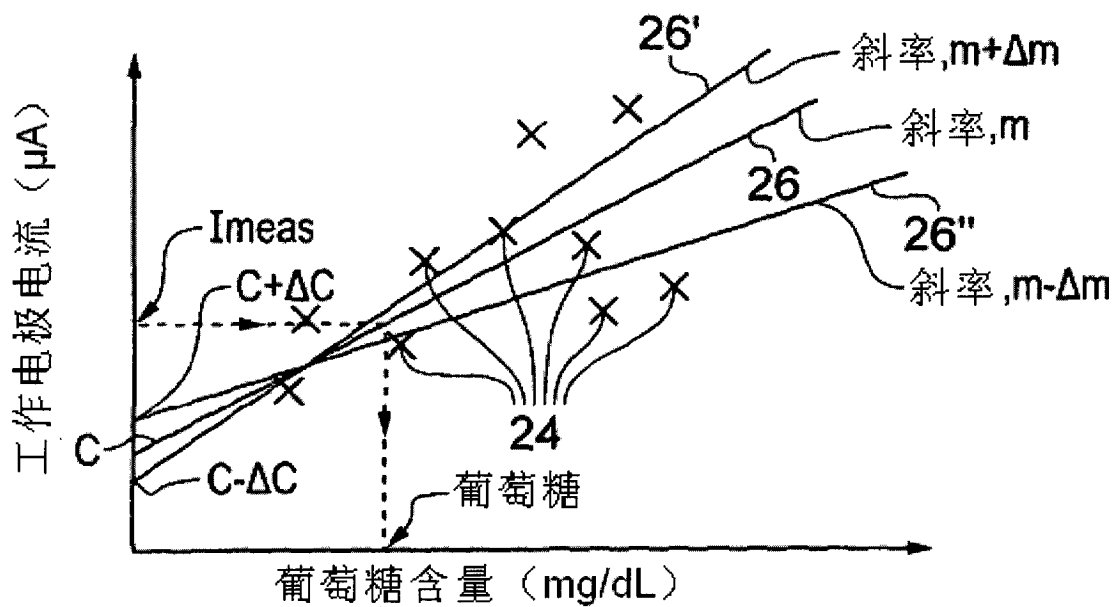


图 4

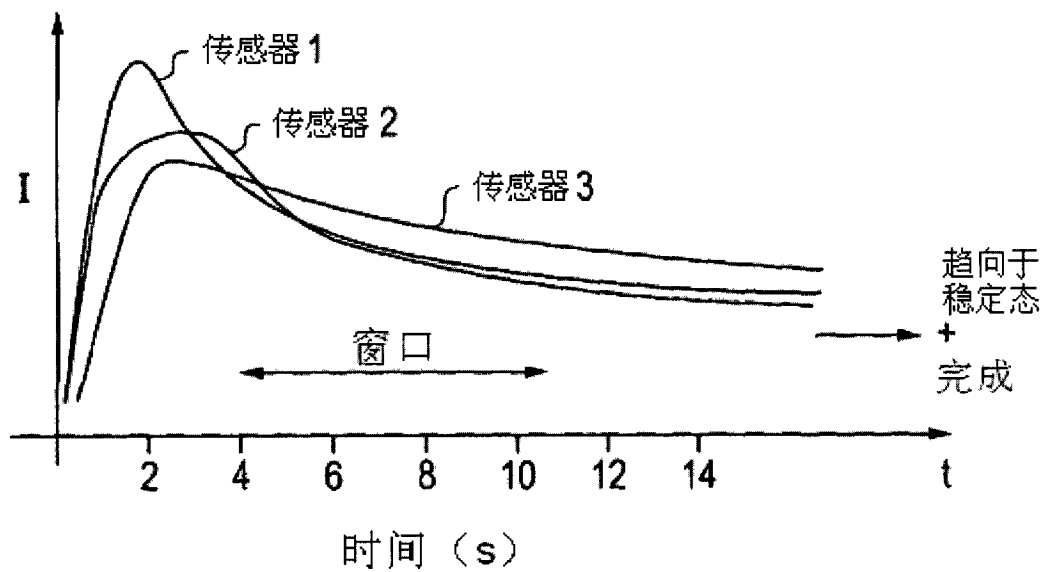


图 5

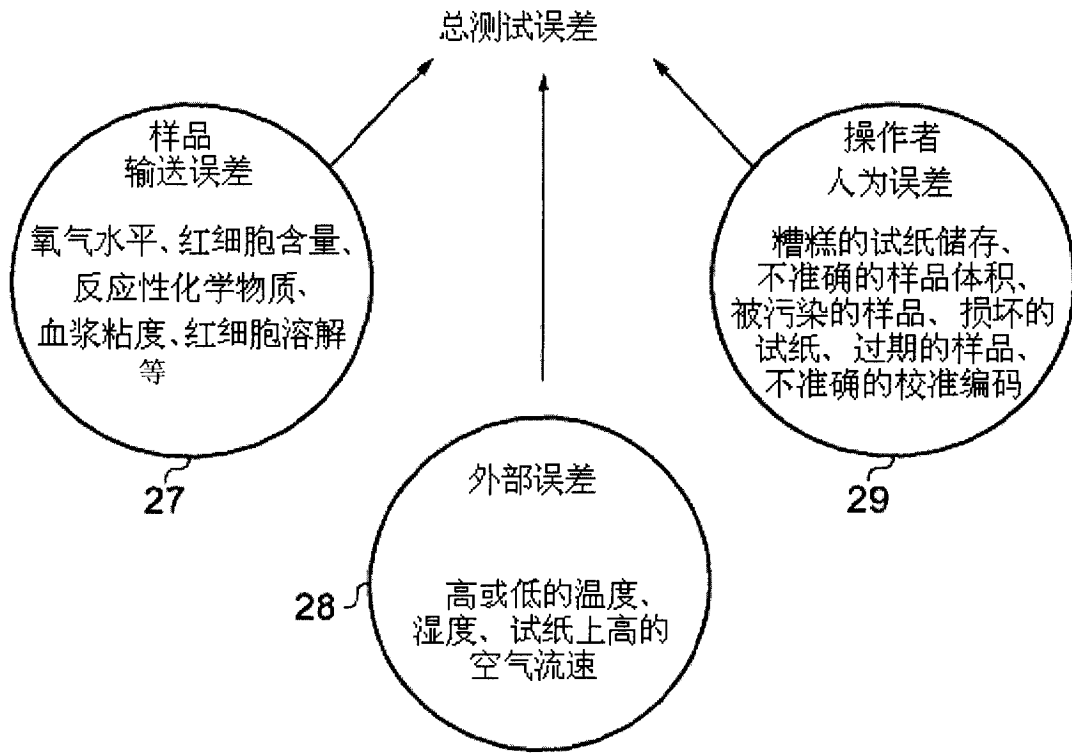


图 6

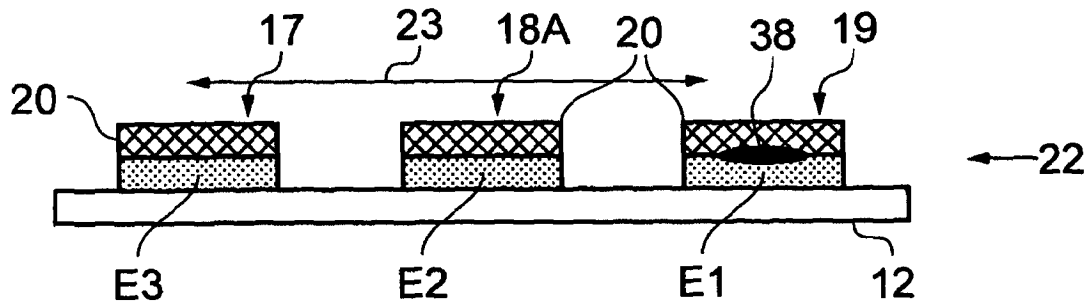


图 7A

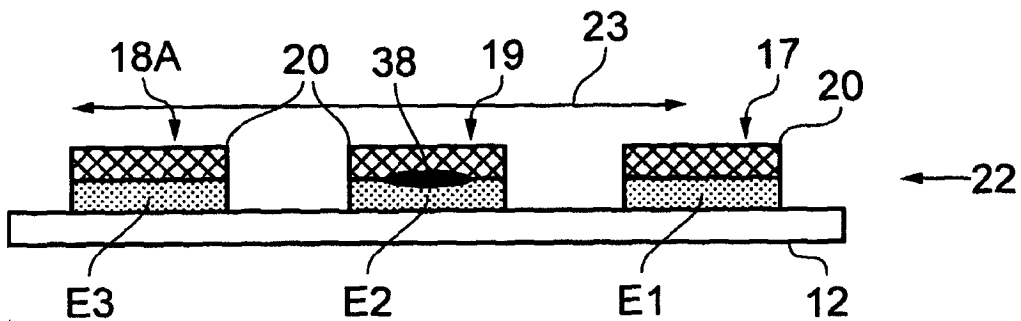


图 7B

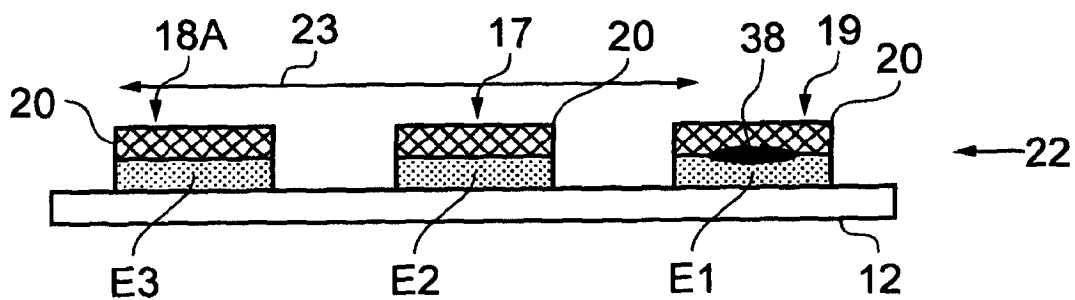


图 7C

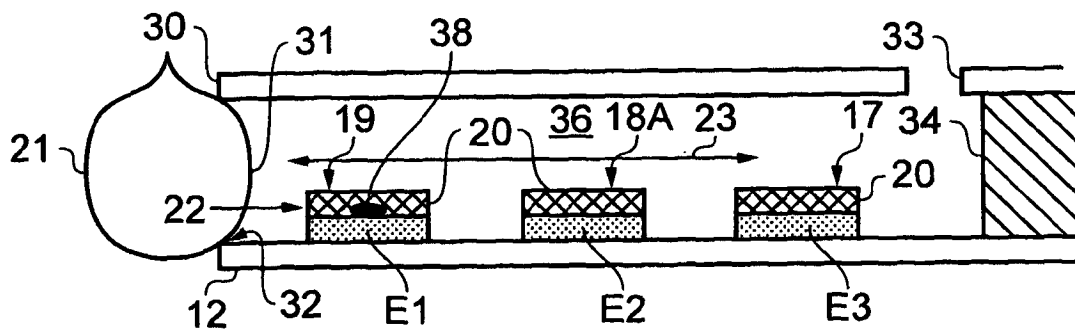


图 8

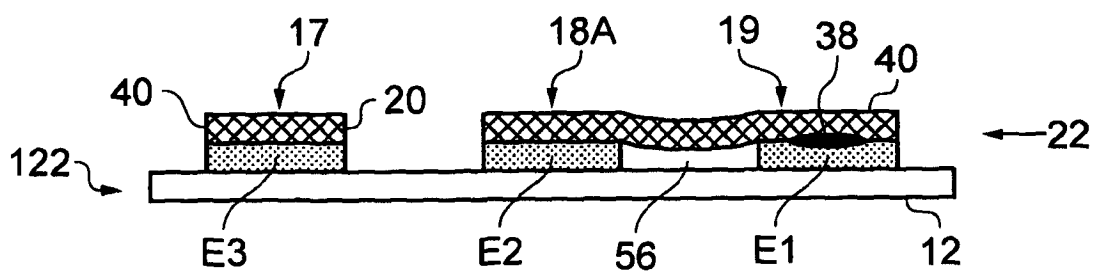


图 9A

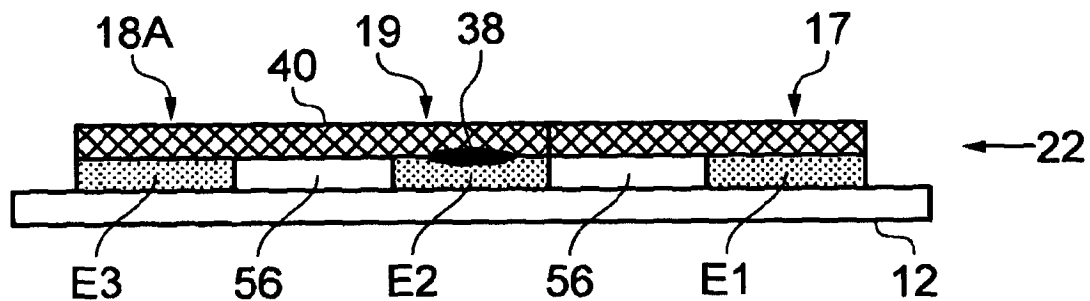


图 9B

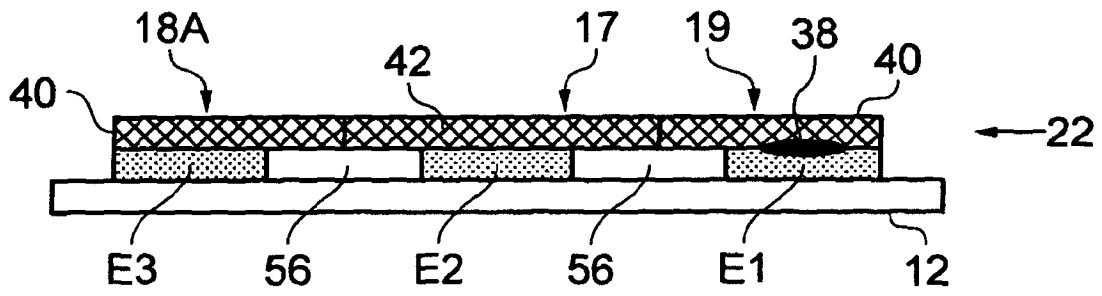


图 9C

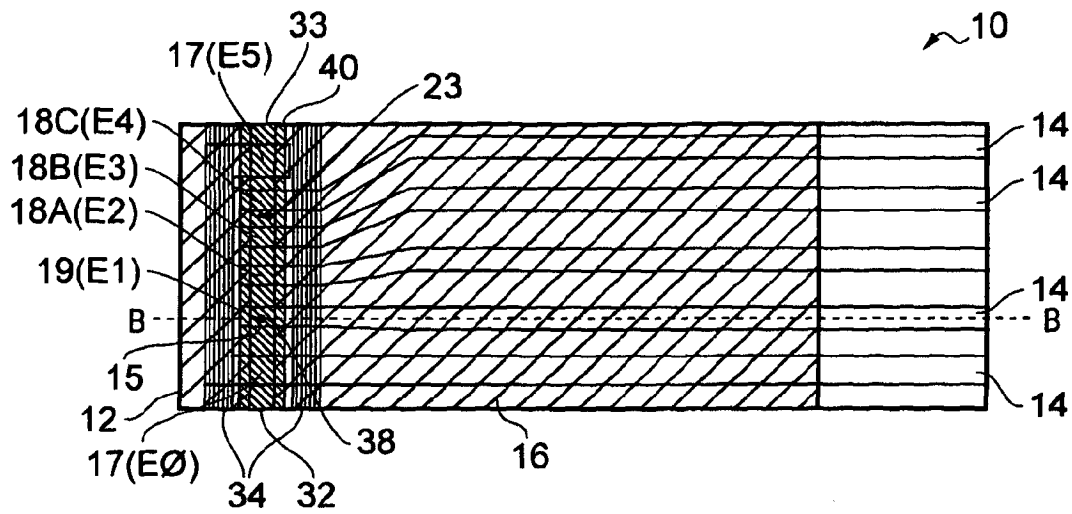


图 10A

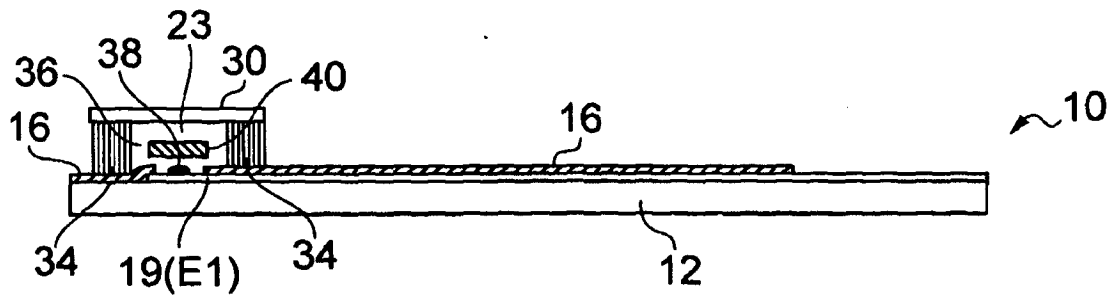


图 10B

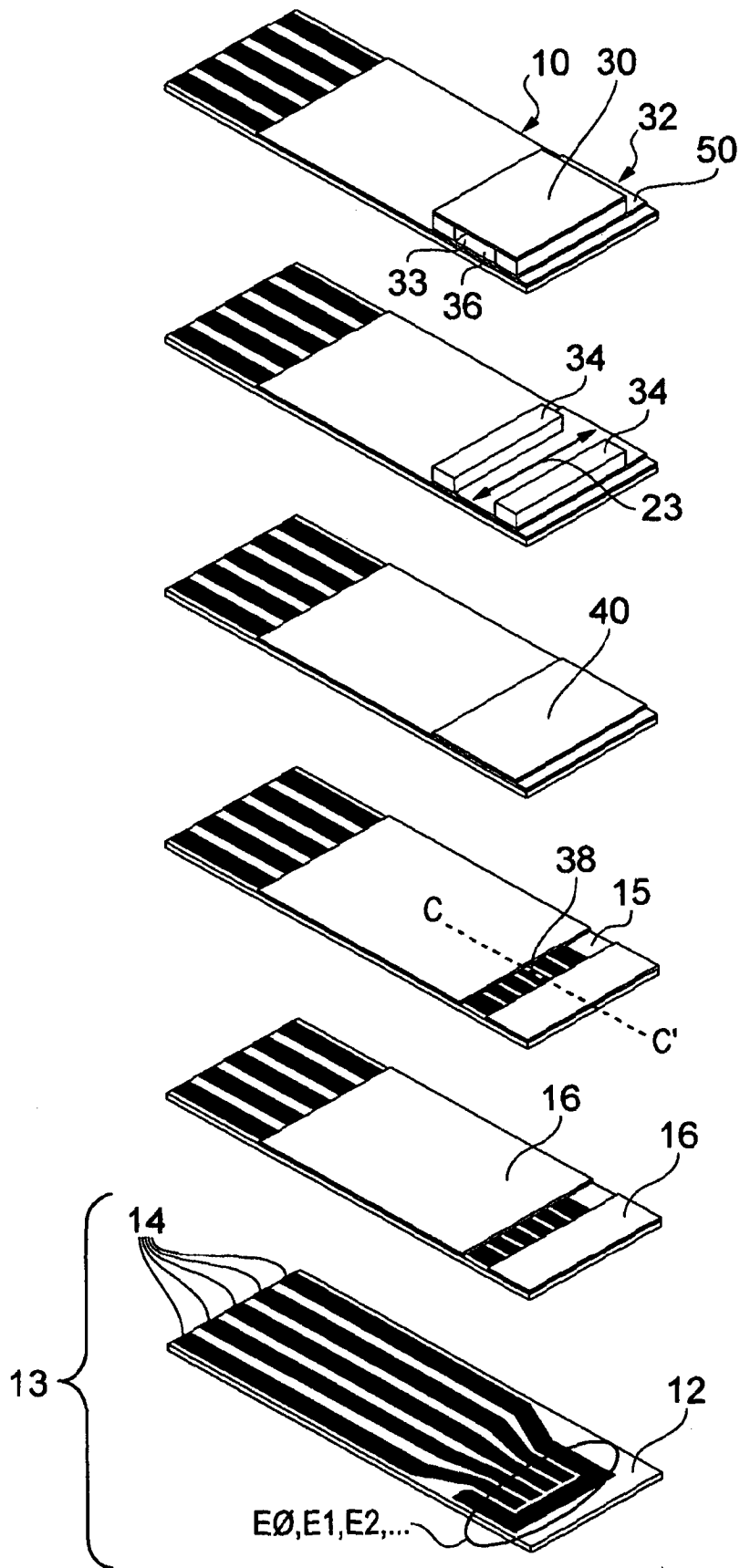


图 11

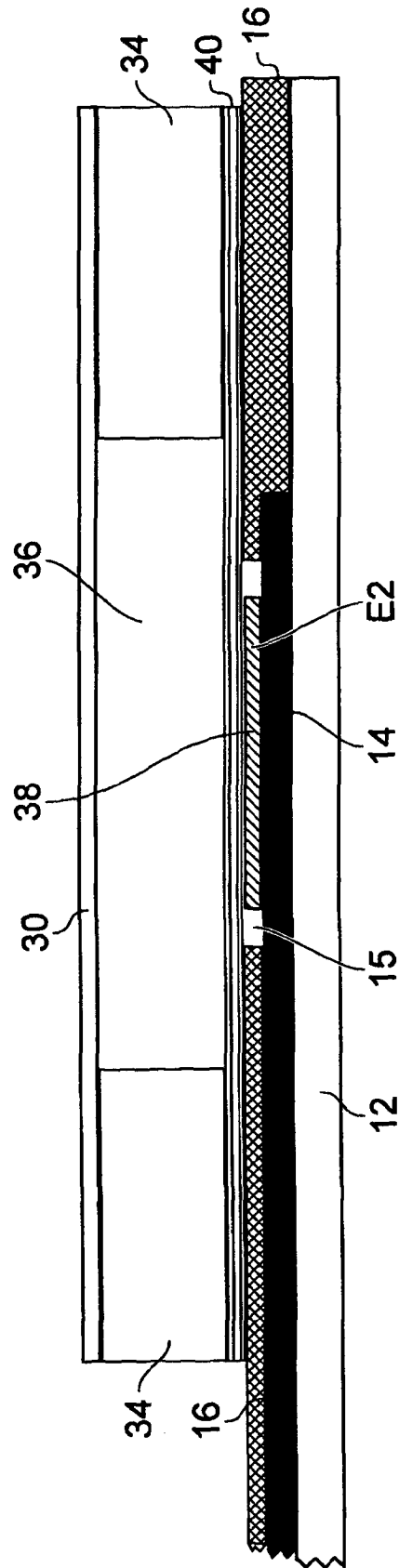


图 12

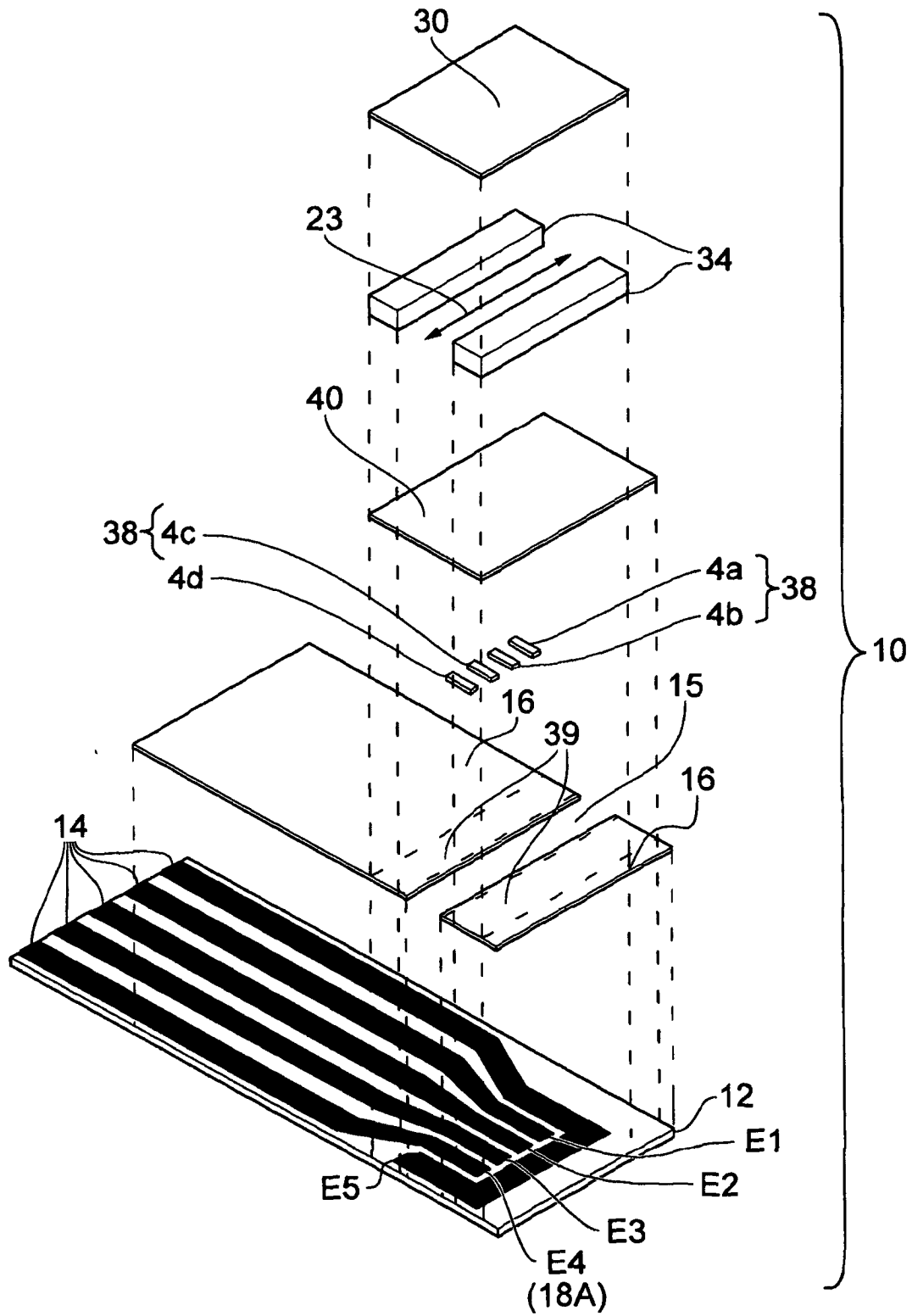
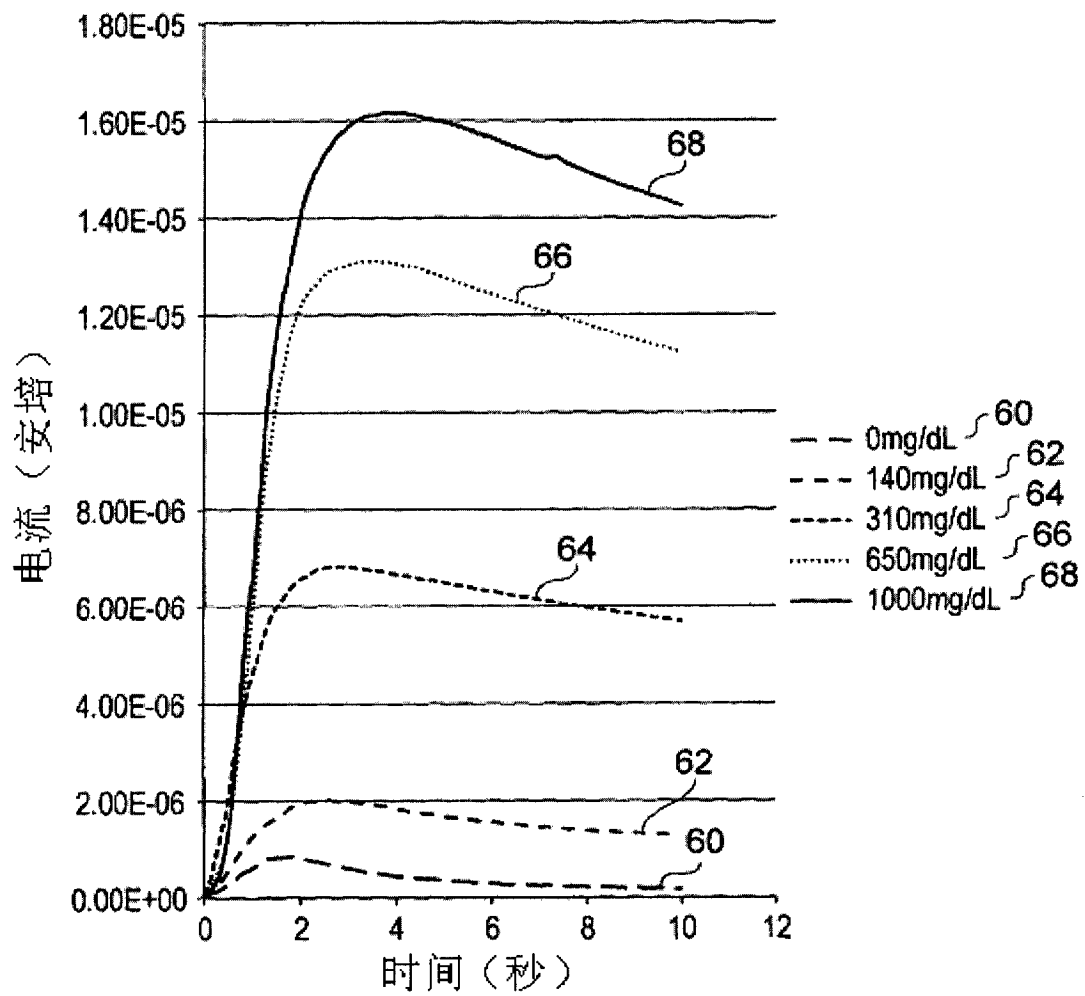
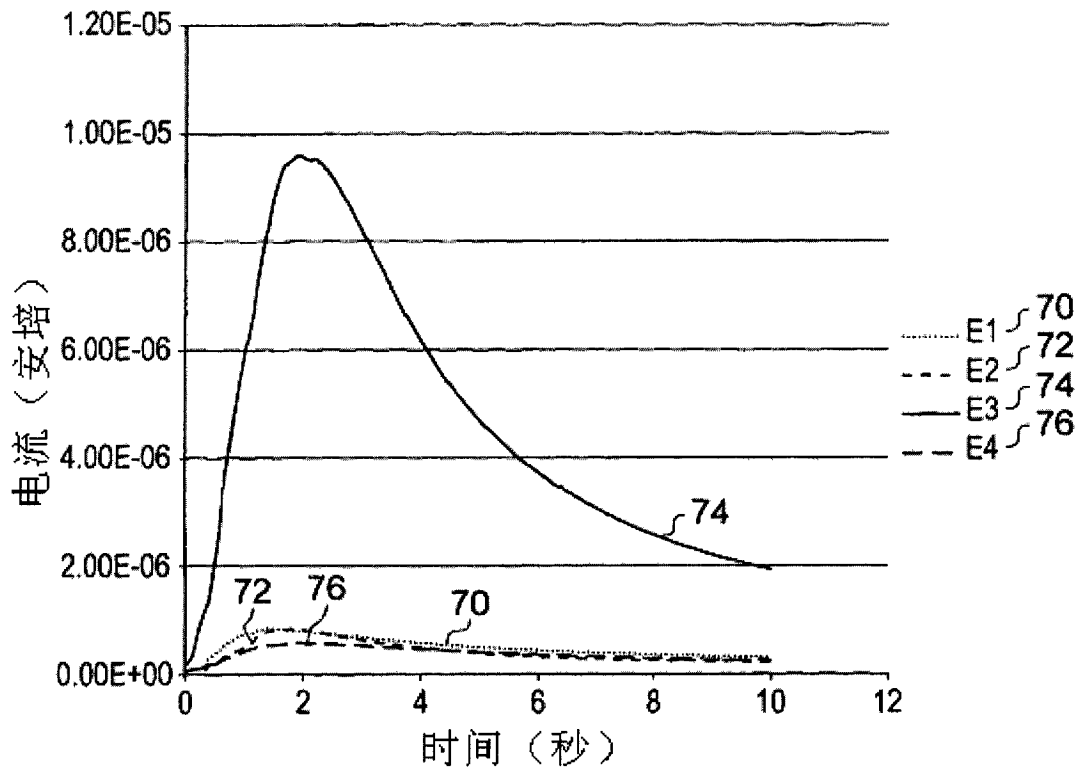


图 13



没有外加葡萄糖在检测区域表面的单个检测区域测得的电流绘图。图形在缓冲溶液样品中不同葡萄糖浓度被显示

图 14



不同检测区域 (E1~E4) 测得的电流绘图
E3含有剂量的葡萄糖喷墨印刷在其上, 并在试纸化验分析前干燥。
样品溶液为不含葡萄糖的缓冲溶液

图 15

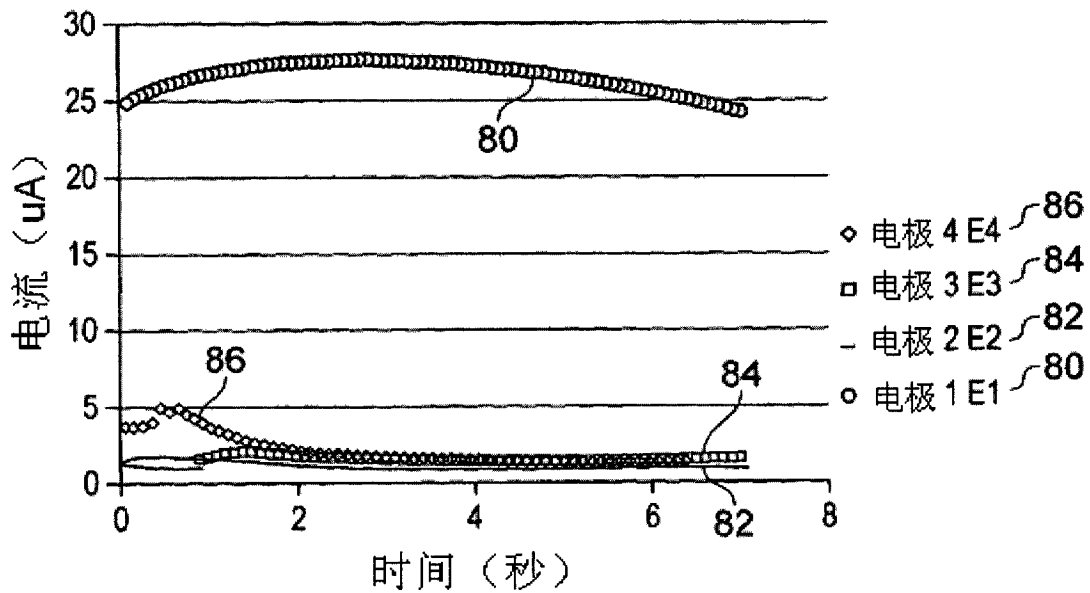


图 16

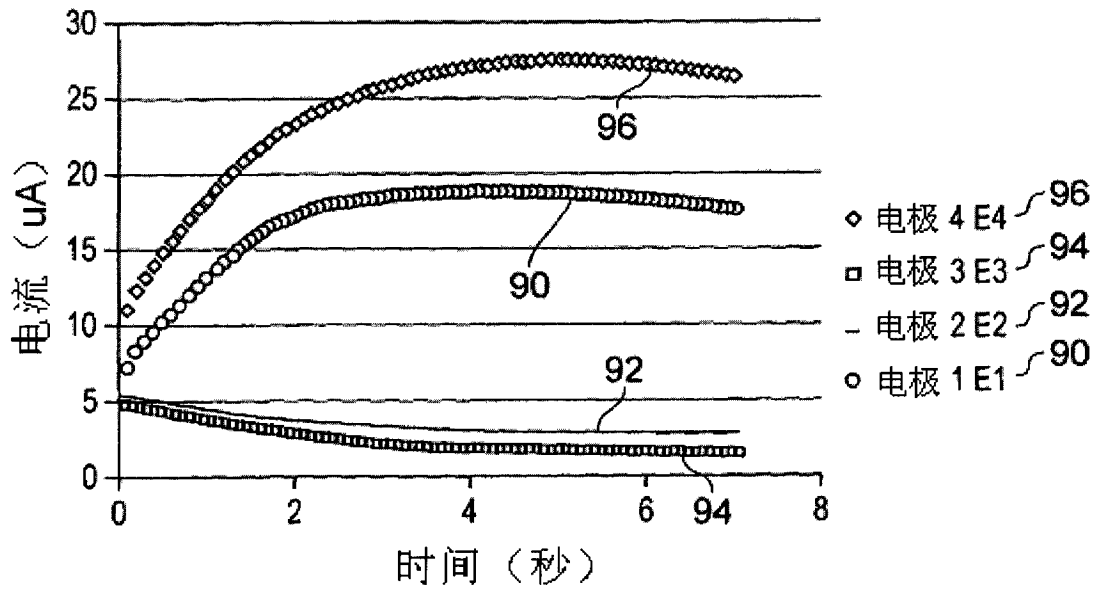
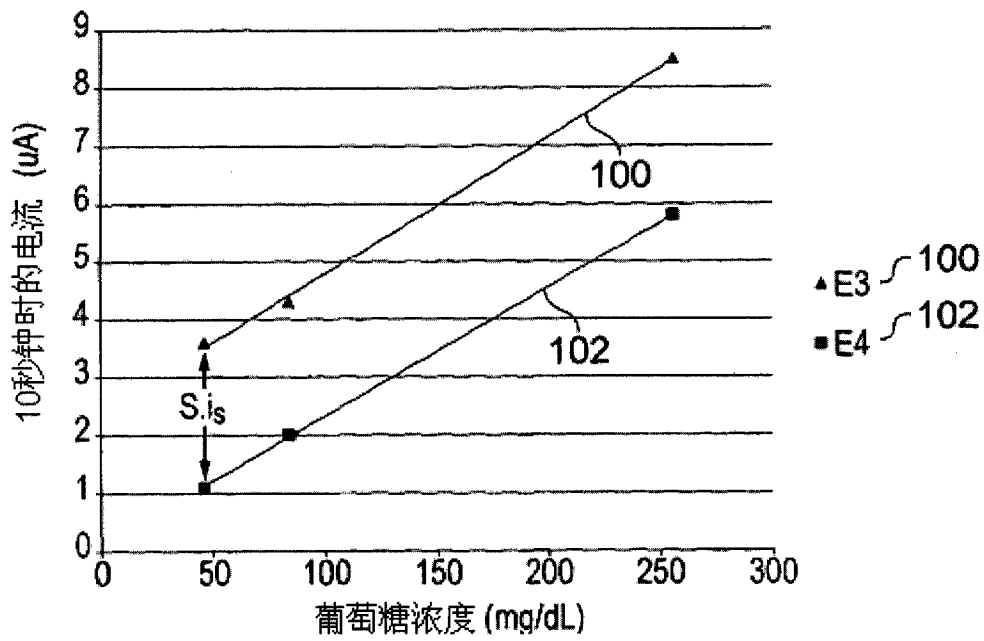
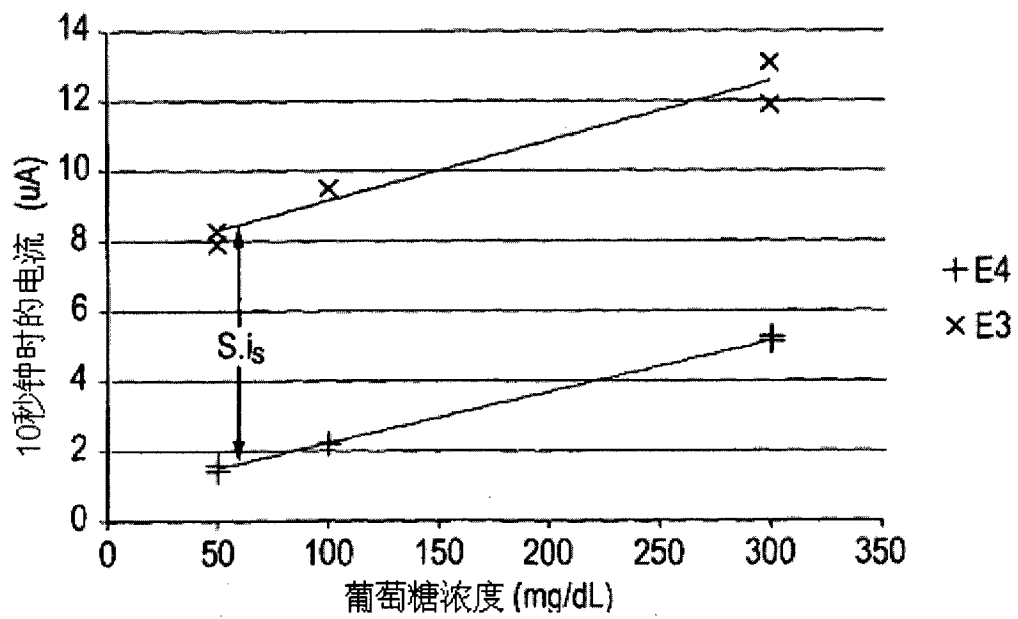


图 17



显示了三种不同控制溶液水平下，第 10 秒时在不含葡萄糖的检测区域 (E4) 和含有外加葡萄糖的检测区域 (E3) 所测得电流的图形

图 18A



显示了整滴手指刺针血液中三种不同葡萄糖水平（每一个水平2个刺针部位）下、第10秒时在不含葡萄糖检测区域（E4）和含有外加葡萄糖检测区域（E3）所测得的电流的图形

图 18B

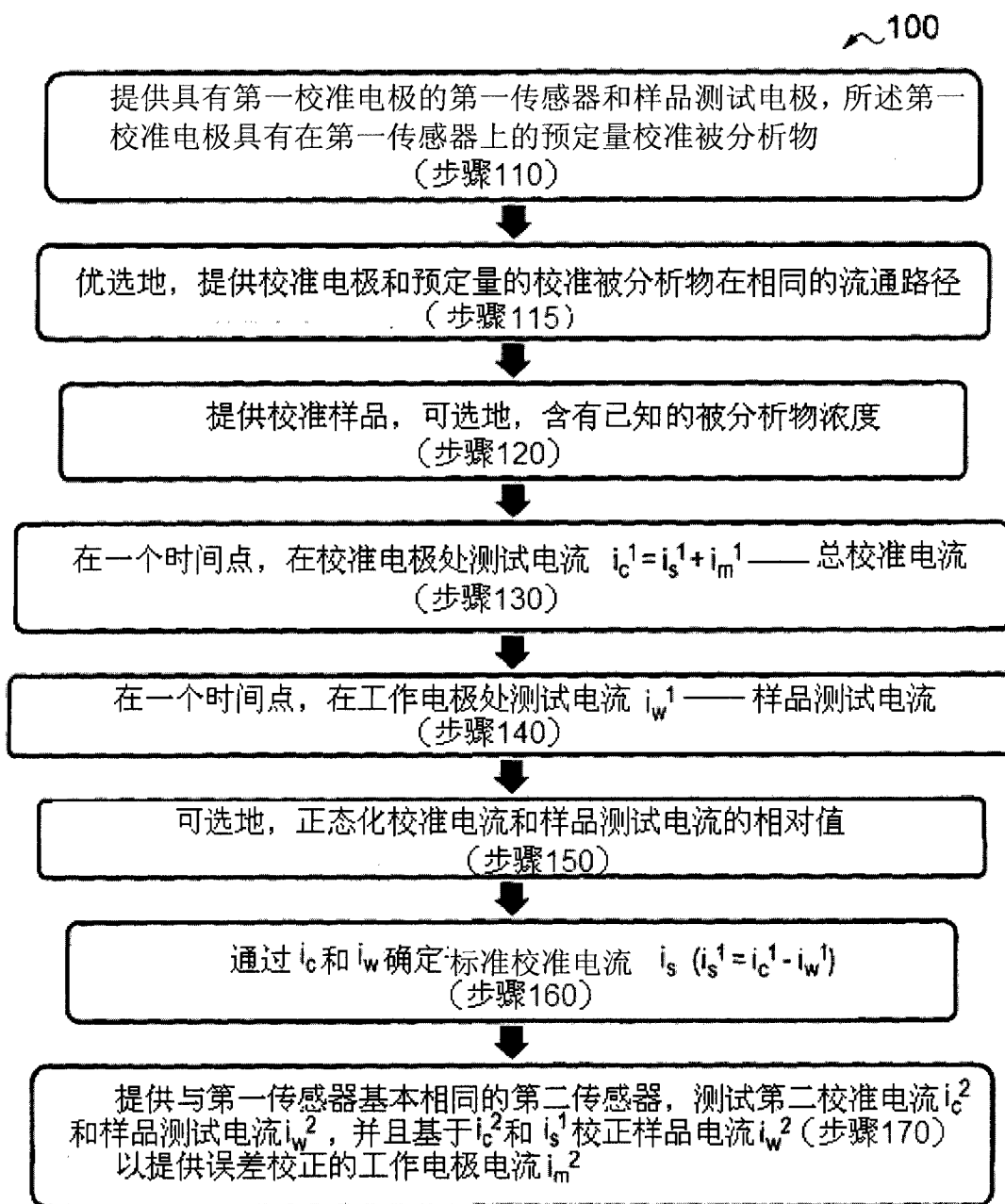


图 19A

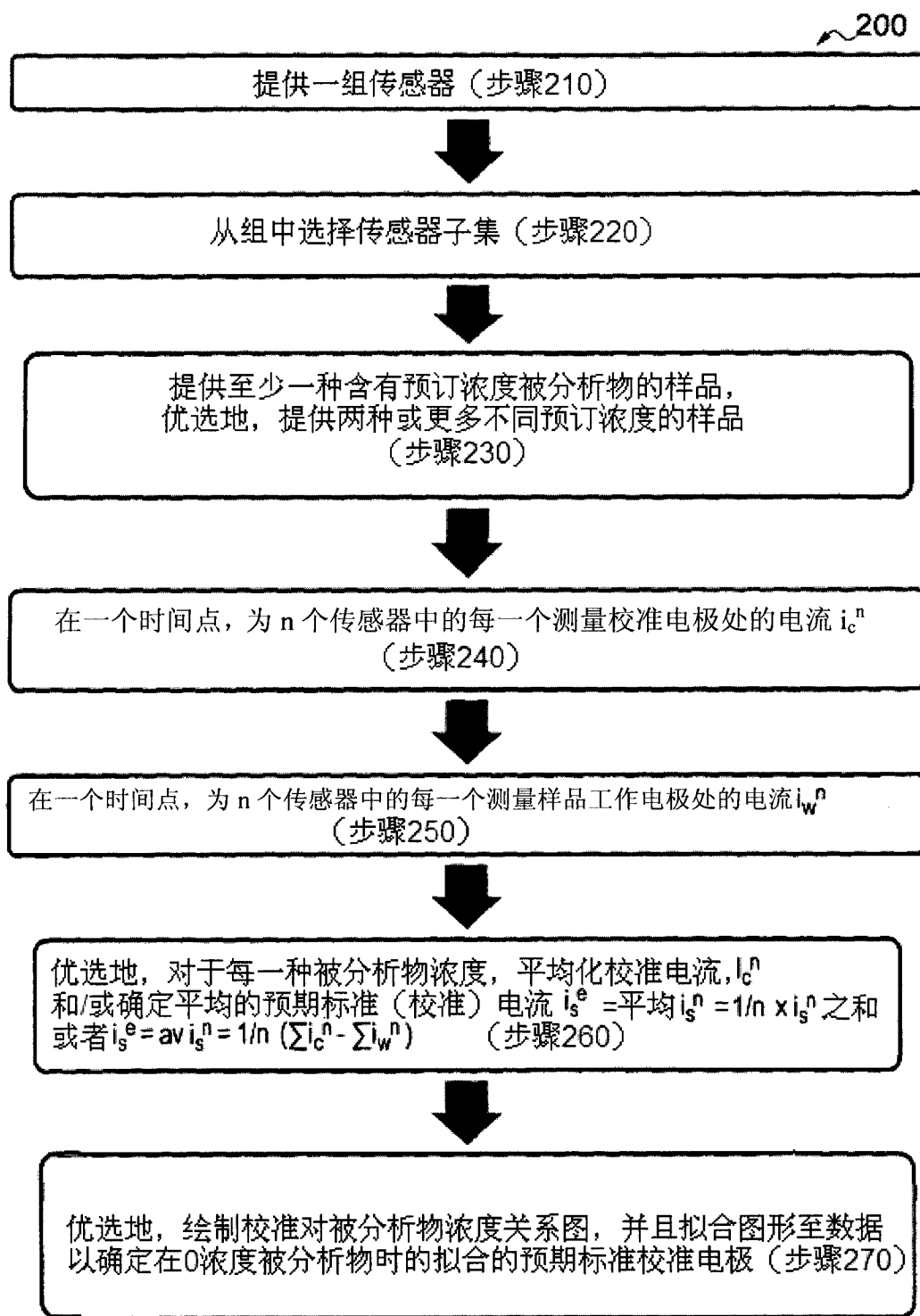


图 19B

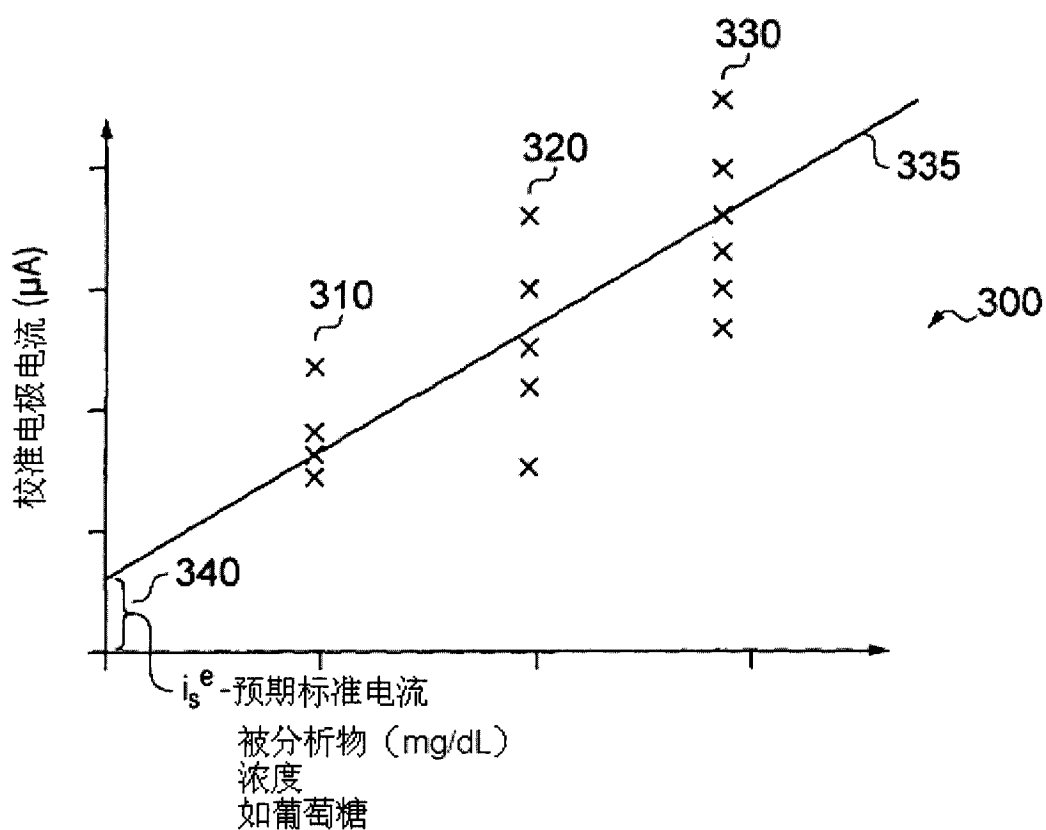


图 19C

重复传感器中的每一个校准电极，如果多于一个（步骤350）

使用确定的所期望的（如平均值）标准电流 i_s^e 和在其它传感器中测得的校准电流 i_c^2 进行校正样品导致的工作电极电流 i_w^2 ，以提供校正的工作电极电流 i_m^2 （步骤360）

使用校准曲线（如 $y=mx+c$ ），从校正的工作电极电流 i_m^2 推导被分析物浓度（步骤370）

图 19D

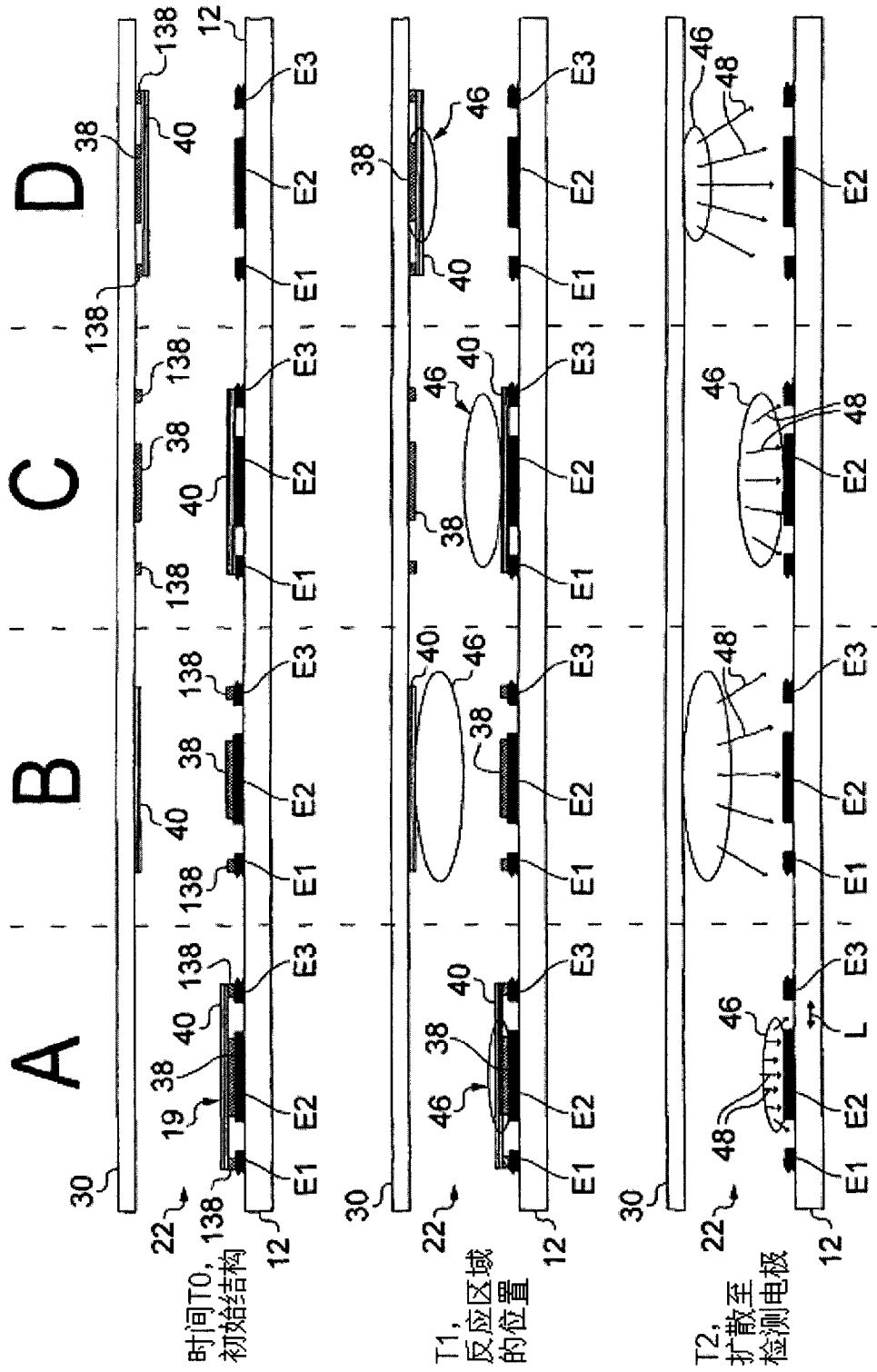
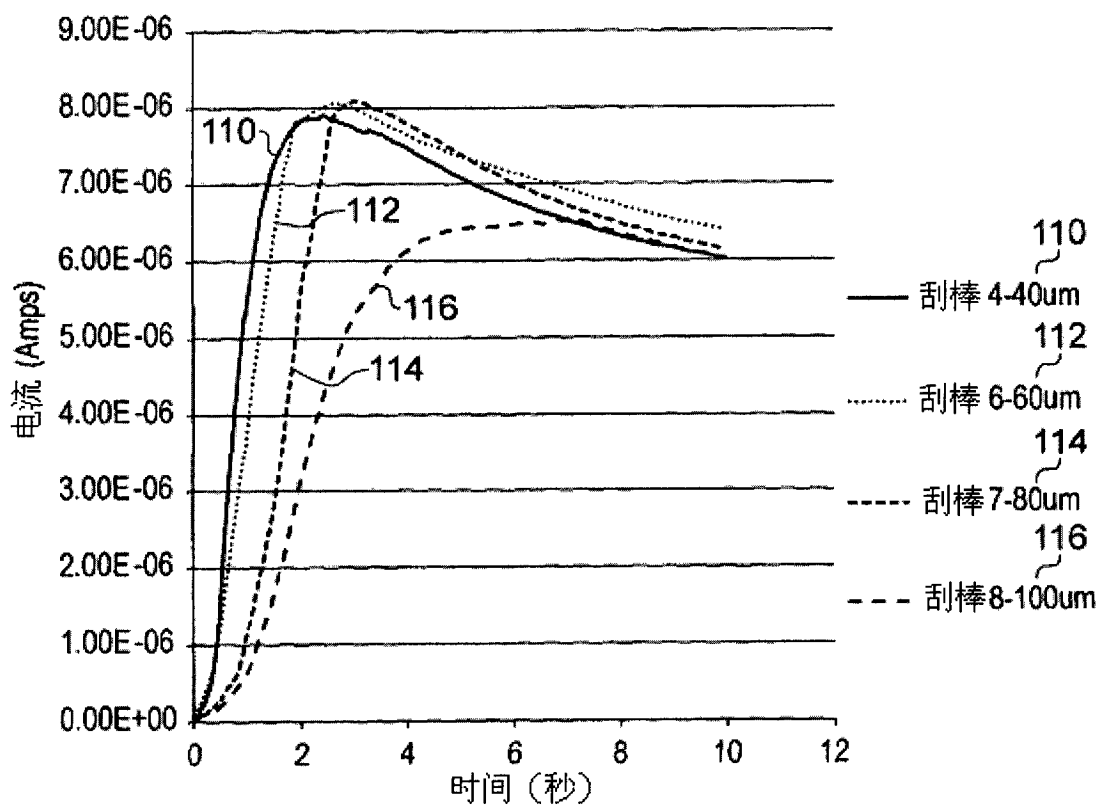


图 20



显示了薄膜厚度对活性反应试剂溶剂速率的影响的图形，如化验分析第一秒电流上升陡度所阐释的。样品为含有310mg/dL葡萄糖的缓冲溶液，显示的薄膜厚度为湿膜厚度

图 21

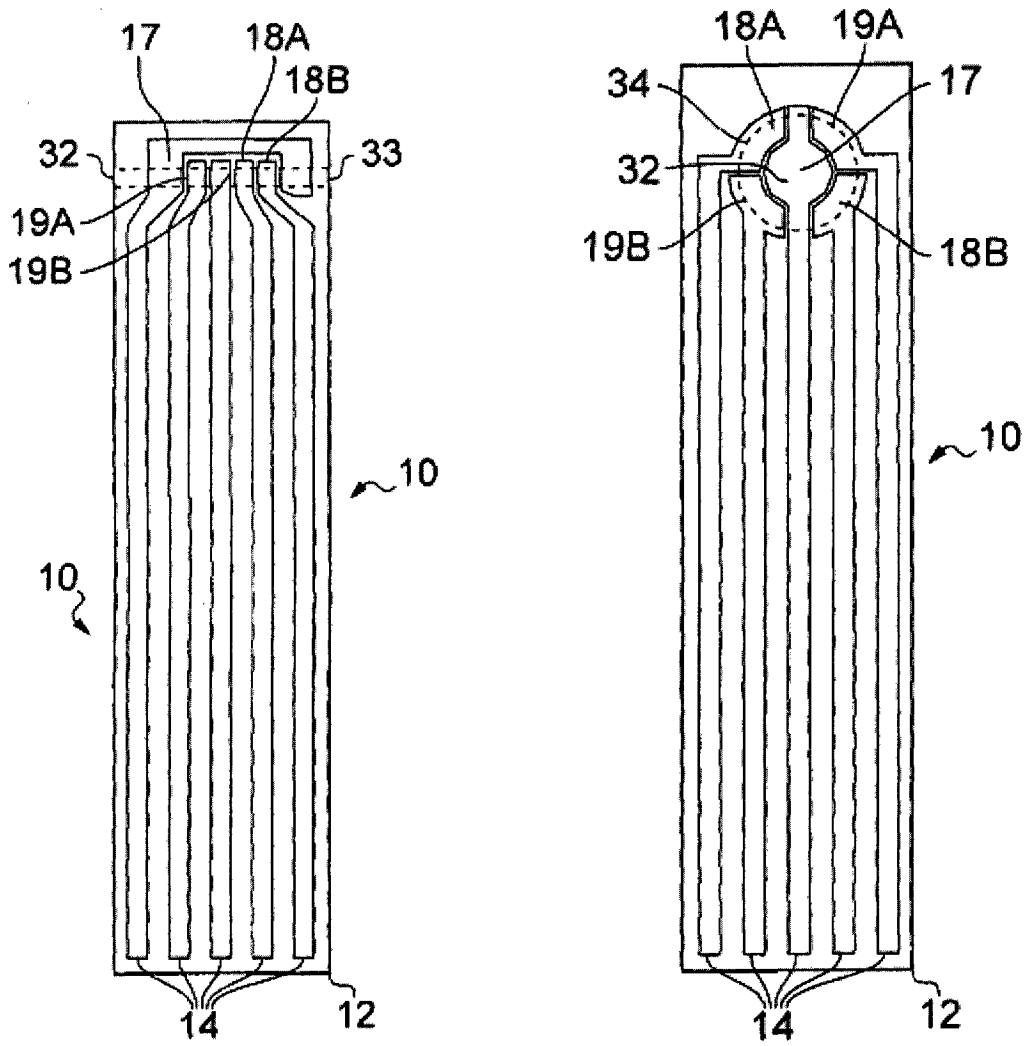


图 22A

图 22B

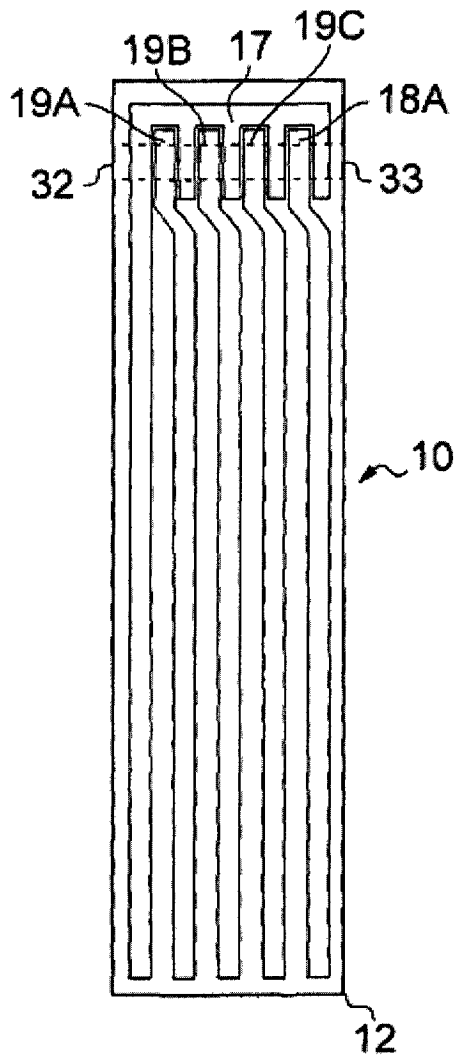


图 22C

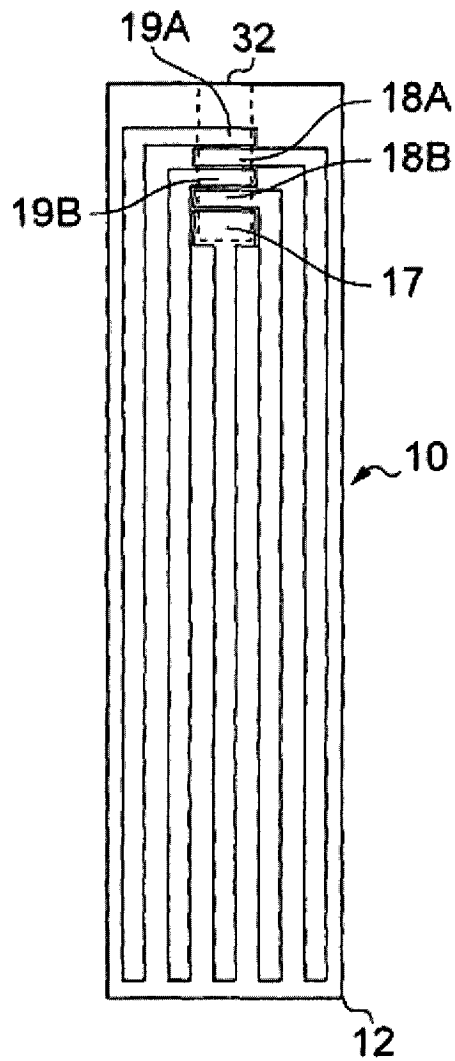
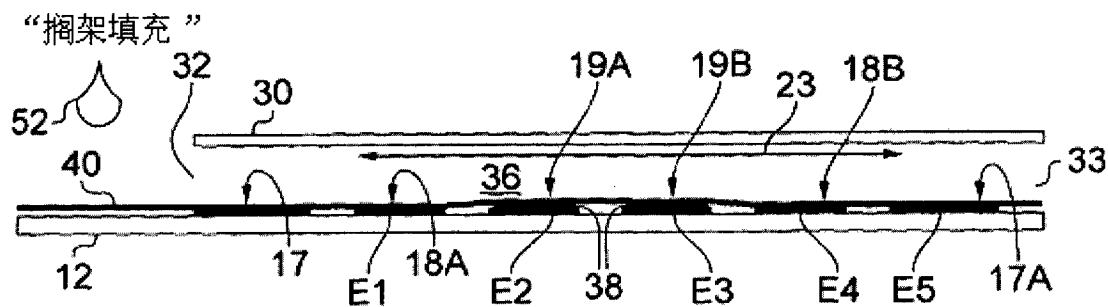
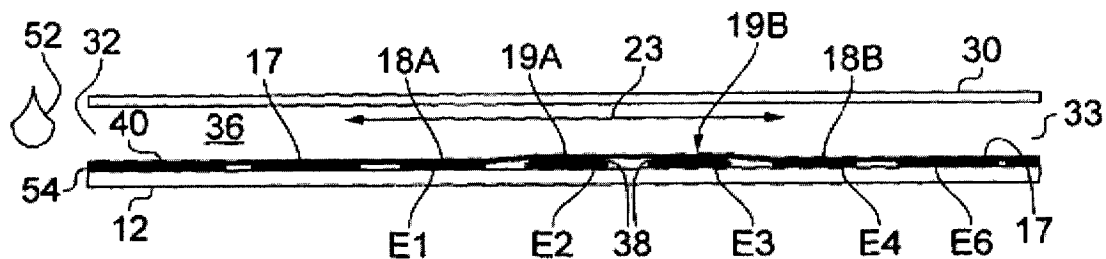


图 22D

多种可能的样品入结构如：



“底部填充”（需要薄膜快速放下以防止样品进入薄膜下方）



“孔填充”

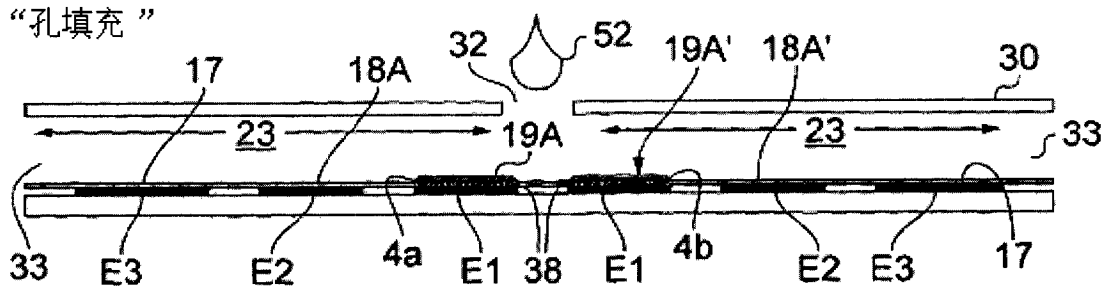


图 23