



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101755043 B

(45) 授权公告日 2013. 06. 19

(21) 申请号 200880100164. 4  
 (22) 申请日 2008. 07. 21  
 (85) PCT申请进入国家阶段日  
 2010. 01. 22  
 (86) PCT申请的申请数据  
 PCT/US2008/070630 2008. 07. 21  
 (87) PCT申请的公布数据  
 W02009/015077 EN 2009. 01. 29  
 (73) 专利权人 埃葛梅崔克斯股份有限公司  
 地址 美国新罕布什尔州  
 (72) 发明人 I·哈丁 S·尹加  
 (74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司  
 72001  
 代理人 徐厚才 韦欣华

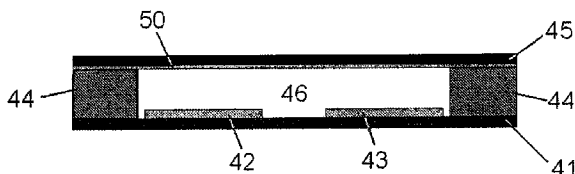
(51) Int. Cl.  
*C12M 1/34* (2006. 01)  
*C12Q 1/00* (2006. 01)  
*G01N 33/487* (2006. 01)  
*G01N 27/327* (2006. 01)  
 (56) 对比文件  
 US 5989409 A, 1999. 11. 23,  
 US 5437999 A, 1995. 08. 01,  
 US 6059964 A, 2000. 05. 09,  
 US 6964871 A, 2005. 11. 15,  
 审查员 杨振宇

权利要求书1页 说明书5页 附图5页

(54) 发明名称  
电化学试条

(57) 摘要

由第一绝缘基片层、第二基片层和居间绝缘间隔层形成电化学试条。所述绝缘间隔层中的开口限定了测试池,该测试池在一侧与所述第一基片的内表面接触,并且在另一侧与第二基片的内表面接触。测试池的尺寸由暴露的基片的面积和所述间隔层的厚度确定。适用于要被检测的分析物的工作电极和对电极在所述测试池内的位置被设置所述第一绝缘基片上。所述工作电极和对电极与导电引线相连,该导电引线允许连接所述电极到测定分析物的仪器。所述第二基片至少在面向所述工作电极和对电极的区域是导电的。该第二基片的导电表面不需要与所述仪器功能相连。当在工作电极与对电极之间施加电势差时,由于在所述第二基片上导电表面的存在,相关的扩散长度不依赖于工作电极和对电极之间的距离,而是依赖于所述第一和第二基片之间的距离(即依赖于所述间隔层的厚度)。这意味着不需要减小工作电极和对电极的间距就能实现较短的测量时间。



1. 用于检测分析物的电化学试条,包括:

第一绝缘基片层,

第二基片层,和

居间绝缘间隔层,其中,

(a) 所述居间绝缘间隔层中的开口限定出测试池,该测试池在一侧与所述第一绝缘基片层的内表面接触并且在另一侧与所述第二基片层的内表面接触;

(b) 所述测试池的尺寸由暴露的基片的面积和所述居间绝缘间隔层的厚度确定,

在所述测试池内的一定位置设置有在所述第一绝缘基片层上的适用于将要被检测的分析物的工作电极和对电极,所述工作电极和对电极与导电引线相连,其允许将所述电极连接到用于测定分析物的仪器,

其中所述第二基片层面向所述工作电极和对电极的区域是导电的。

2. 权利要求 1 所述的试条,其中所述工作电极包括酶和氧化还原介体。

3. 权利要求 2 所述的试条,其中所述酶是葡糖氧化酶。

4. 权利要求 1 所述的试条,其中所述第二基片层全部是导电的。

5. 权利要求 4 所述的试条,其中所述工作电极包括酶和氧化还原介体。

6. 权利要求 5 所述的试条,其中所述酶是葡糖氧化酶。

7. 权利要求 1 所述的试条,其中所述第二基片层包括第二绝缘基片和导电涂层。

8. 权利要求 7 所述的试条,其中所述工作电极包括酶和氧化还原介体。

9. 权利要求 8 所述的试条,其中所述酶是葡糖氧化酶。

10. 检测样品中分析物的方法,包括以下步骤:

将样品引入权利要求 1 到 9 中任意一项所述的试条中;

在所述工作电极和对电极之间施加电压来产生指示样品中的分析物的电流;以及  
测量该电流以获得对所述样品中的分析物的测定。

11. 权利要求 10 所述的方法,其中所述第二基片层全部是导电的,进一步包括监测所述导电的第二基片层和所述工作电极和/或对电极之间的电阻的步骤,作为用样品填充所述测试池的度量。

## 电化学试条

### [0001] 相关申请说明

[0002] 本申请要求 2007 年 7 月 23 日提交的美国临时申请 60/951,264 的优先权,该申请在所有允许这种引入的权限内通过引用被整体引入本申请。

### 背景技术

[0003] 本申请涉及适用于测量电流测定液体测试样品中的分析物的一种小体积电化学试条 (electrochemical test strips) 设计。一次性的单次使用的电化学试条普遍用于分析物的测定,特别是用于糖尿病血糖浓度的测定。这些试条设计的改进常常集中在能够使用更小的样品,因为可以以较少的疼痛获得较小的血液样品。这样的试条的例子可以例如从美国专利 5437999、5650062、5700695、6484046、和 6942770 和申请 US20040225230 和 US20060169599A1 中看到。

[0004] 在已知的用于测定葡萄糖的电化学传感器中,可以使用图 1A 和 1B 中所示的反应。在反应 11 中样品中存在的葡萄糖被酶氧化,如被葡萄糖氧化酶氧化形成葡糖酸(或葡糖酸内酯)和还原的酶。该还原的酶通过与氧化的介体 (mediator),例如铁氰化物相互作用 12 被再生回到其活性的氧化的形式。当在工作电极和对电极之间存在适当的电势差时,生成的还原的介体在工作电极被转换 13 成氧化的介体,在对电极 14 同时发生还原的介体的氧化。此外,该还原的介体可以从对电极扩散 15,并且当它到达工作电极时,它可以被转换 17 为氧化的介体并扩散 16 到对电极,完成循环。

[0005] 图 2 显示了在根据现有技术的样品池中的两个典型的电流曲线,其中工作电极与对电极设置为紧密间隔的相对(夹心)设置(虚线),和更开放地间隔的并排设置(实线)。在这两种情况下介体都在两个电极之间自由扩散。当提供测量电压时,x 轴(时间)开始。在两个曲线中都观察到初始电流峰 21,这是由于在最初施加测量电压时,覆盖的电极表面部分上的双层的充电以及靠近的介体 13 的消耗。此后电流下降 22,这是由于到达工作电极的更小的介体流动 (flux) (因为电极附近介体的消耗)。由于介体持续消耗,在实曲线中这持续较长时间和达到较低的电流 23。在虚线中,达到极限电流 24,其由在附近的对电极 14 处产生并扩散 15 到工作电极的还原的介体的稳定流动造成。这由相反的氧化的介体的流动 16 来平衡。

[0006] 沿着所述电流曲线可以在不同的点测定溶液中分析物的浓度。当电极处于紧密间隔的相对设置时,这包括在峰值 21 处,平台水平 24 处,或它们之间的下降 22 期间;平台电流 24 与分析物浓度具有简单的线性关系,并且可以通过在一段时间对这一区域内的数据进行平均来改进电流的估算。当电极并排设置时,可以从峰值 21 处或下降部分 22,24 中的数据来确定分析物浓度。

[0007] 为了使用下降部分 22,24 的数据,可以作为电流平方的倒数来重新计算电流数据。对来自图 2 中两个曲线的数据进行这种计算的结果示于图 3,对于并排几何结构,最小值 31 对应于峰值 21,最初的直线斜率 32 对应于电流的弯曲下降 22,和弯曲下降 23 的继续部分是最初直线斜率 32 的继续部分 33。夹心几何结构的平台 24 同样显示为平台 34。

[0008] 图 2 和 3 中的夹心几何结构的结果要求具有充分接近的电极的样品池,从而在数据采集过程中在对电极处产生 14 的还原的介体的流动 15 快速地到达工作电极 13 并且快速地稳定。在不被对电极影响和对于来自对电极的流动处于稳定状态的工作电极之间的转变产生图 3 中直线部分 32 和 34 之间的曲线。为了最小化测试所需的时间,希望减少扩散发生所需的及建立稳态电流所需的时间。共同转让的美国专利公开 2005/0258036,其通过引用并入本文,公开了解决该问题的一种方法,适用于相对电极的情况。电极非常接近,使得系统快速达到稳定平台。这偏爱小样品室并因此偏爱小样品量。

[0009] 但是,该方法并不非常适合于设置在同一基片上的电极,即并排的电极。图 2 和 3 中的并排几何结构的结果需要足够大的样品池,从而在测量期间在对电极 14 处产生的还原的介体流动不会到达工作电极。这偏爱大样品室并因此偏爱大样品量。可以简单地通过更紧密地放置电极来实现减少的样品量,但是更紧密地放置电极意味着流动 15 从对电极到达工作电极并产生额外的信号 17,造成区域 33 弯曲,降低从斜率估计浓度的准确性。然而,并排几何结构意味着不会和夹心几何结构一样快地建立稳定状态,并从而在达到稳定平台前弯曲会持续很长时间,其中在稳定平台可以获得更可靠的数据以估算分析物浓度。

[0010] 本发明提供了一种简单的方法,以降低具有并排电极的电化学试条达到稳态电流所需的时间和提高估算的分析物浓度的准确性,其可以不增加制造方法的复杂性而实现。

## 发明内容

[0011] 本发明提供了一种电化学试条,包括:第一绝缘基片层 (insulating substratelayer),第二基片层,和居间绝缘间隔层 (intervening insulating spacer layer)。该绝缘间隔层中的开口限定了测试池,其在一侧与第一基片的内表面接触,并且在另一侧与第二基片的内表面接触。所述测试池的大小由暴露的基片的面积和所述间隔层的厚度确定。

[0012] 适用于将要被检测的分析物的工作电极和对电极在所述测试池内的一定位置被设置在第一绝缘基片上。所述工作电极和对电极与导电引线 (conductive leads) 相连,其允许连接电极至测定分析物的仪器。至少所述第二基片的内表面是导电的,至少在面对所述工作电极和对电极的区域中是导电的。不需要所述第二基片的该导电表面与所述仪器的功能连接。

[0013] 在使用时,在工作电极与对电极之间施加电势差。由于在第二基片上导电表面的存在,相关的扩散长度不依赖于工作电极和对电极之间的距离,而是依赖于第一和第二基片之间的距离 (即间隔层的厚度)。这意味着不必减小工作电极和对电极的间距就能实现较短的测量时间。

## 附图说明

[0014] 图 1A 和 B 显示了来自葡萄糖检测器的反应。

[0015] 图 2 显示了根据现有技术作为时间的函数两个典型的电流曲线的示意图。

[0016] 图 3 显示了根据现有技术作为时间的函数作为电流平方的倒数给出的两个典型的电流曲线的示意图。

[0017] 图 4A 和 4B 显示了现有技术试条的截面图,以及这种试条中的相关的扩散路径。

[0018] 图 5A 和 5B 显示了一种本发明试条的截面图,以及这种试条中的相关的扩散路径。

[0019] 图 6 显示了本发明一种试条中与测定分析物浓度相关的反应。

[0020] 图 7 显示了穿过本发明试条的一个实施方案的测试池的截面图。

[0021] 图 8 显示了一种本发明试条的俯视图。

[0022] 发明详述

[0023] 本发明涉及电化学试条。在下面的详细描述中,本发明将主要就血糖浓度的测定情形进行讨论。然而,这种一种主要检测系统的使用不应该被视为限制本发明的范围,因为本发明可以用于检测任何可以使用电化学试条检测的分析物。

[0024] 定义

[0025] 在本申请的说明书和权利要求中,涉及到以下定义。本申请的说明书和权利要求中的数值应理解为包括与当减少到相同的有效数字位数时相同的数值,以及包括与给出的值的差小于用于测定所述值的本申请中描述类型的常规测量技术的实验误差的数值。

[0026] 本申请的说明书和权利要求中使用的术语“分析物”是指将被测量的样品的组分。所述分析物可以是在电化学试条中直接被氧化或还原的分析物,或通过使用酶和 / 或氧化还原介体来氧化或还原的分析物。具体分析物的非限制性例子包括葡萄糖、血红蛋白、胆固醇和维生素 C。

[0027] 本申请的说明书和权利要求中使用的术语“氧化还原介体”是指不同于所述分析物的化学物质,其在多步骤过程中被氧化和 / 或还原,将电子转移到分析物或从分析物转移到电化学电池的电极。介体的非限定性的例子包括铁氰化物、对苯醌、吩嗪硫酸甲酯 (phenazine methosulfate)、亚甲基蓝、二茂铁衍生物、钌介体,例如描述于美国专利 5, 589, 326、5, 710, 011、5, 846, 702 和 6, 262, 264 中,它们通过引用并入本文,钌介体,如钌胺,和美国专利 5, 410, 059 中描述的钌络合物。

[0028] 术语“分析物的测定”是指评价样品的定性、半定量和定量过程。在定性评价中,结果显示在样品中是否检测到分析物。在半定量评价中,结果显示分析物的存在是否高于某些预设阈值。在定量评价中,结果是显示存在的分析物的量的数值。

[0029] 术语“电化学试条”是指具有至少两个电极以及用于测定置于所述电极间的样品中分析物的任何所需试剂的条。在优选实施方案中,该电化学试条在单次使用后即可丢弃,并且具有用于连接到单独的并且可重复使用的仪器上的连接器,该仪器包含用于施加电压、分析信号和显示结果的电子设备。

[0030] 术语“并排电极”是指设置在共同基片表面上的一对电极。所述电极可以是平行的条、同心或嵌套的环、嵌套的螺旋或任何其他合适的空间设置。

[0031] 术语“夹心几何结构电极”是指以紧密间隔的相对布置设置的一对电极,在电极之间具有用于样品的空间。

[0032] 现有技术的条

[0033] 图 4A 示出通过现有技术中的试条的测试池的截面图。该试条具有第一绝缘基片 41,其上设置有工作电极 42 和对电极 43。绝缘间隔层 44 将第一绝缘基片 41 与第二绝缘基片 45 分开。所述间隔层 44 中的开口限定了测试池 46 的两个尺寸,间隔层 44 的厚度限定了第三尺寸。

[0034] 在测量电流测定分析物中,在电极 42 和 43 之间施加电势差。例如,如前所述在葡

葡萄糖测定中,工作电极 42 相对于对电极合适地被固定在 +300mV 的电势。就电化学电流的增加,已经讨论了当从对电极的流动 15 到达工作电极并被氧化 17 时的情况,其中造成区域 33 弯曲,降低了从斜率估算浓度的准确性。介体 15,16 的扩散在电极间沿图 4B 所示的线进行。这样,扩散开始影响区域 32,33 的斜率所需的时间取决于电极 42 和 43 之间的间距。然而,所述并排几何结构意味着将不会和夹心几何结构一样快地建立稳定状态,因为存在大的体积部分 47,在这里介体在与两个电极达到平衡前将必须扩散长距离。只有达到这种稳定状态,数据才将达到像 24,34 的简单平台,在这里将能够获得更可靠的数据以估算分析物浓度。

[0035] 远离电极间的主要流动的大体积部分 47 将影响测试时间、样品体积和系统的准确性。为了避免区域 33 中的偏离(弯曲)的不精确性,样品必须足够大使得在来自对电极的任何流动在工作电极处影响数据收集前收集所有数据。对较少的样品量,在这发生前减少的时间限制了可以收集的线性数据 32 的量,并因此限制了可以从其作出的浓度估算的准确性。只有在整个区域 47 都已经进入稳定状态后才能够获得稳定状态数据,并且并排几何结构在这方面并不有效。在达到稳定平台前,所述弯曲将因此持续很长时间,导致延长的测试时间。另外,浓度估算的准确性将对电极间的距离很敏感,并且对于并排几何结构而言,这将由一次性试条中的两个电极的相邻边缘的距离的重复性来限定。这可能引入显著误差。

[0036] 本发明的试条

[0037] 图 5A 显示了穿过本发明试条的一个实施方案的测试池的截面图。该试条具有第一绝缘基片 41,在其上设置了工作电极 42 和对电极 43。绝缘间隔层 44 将第一绝缘基片 41 与第二绝缘基片 45 分开。然而,绝缘基片 45 在其内表面上具有导电涂层 50。所述间隔层 44 中的开口限定了测试池 46 的两个尺寸,间隔层 44 的厚度限定了第三尺寸。导电涂层 50 在测试池 46 中暴露出来并且面向工作电极和对电极 42,43。

[0038] 在使用图 5A 中描述的试条以测量电流测定分析物时,在电极 42 和 43 之间施加电势差。例如,如上所述测定葡萄糖时,工作电极 42 相对于对电极被合适地固定在 +300mV 的电势。在如图 1B 中所示,当然在电极之间发生介体 15,16 的扩散。然而,由于导电涂层 50 的存在,该扩散在建立稳定状态电流所需要的时间中不是限制性因素。相反地,相关限制性扩散是从电极 42,43 伸展到导电涂层 50 的相对表面的扩散,如图 5B 中的线所示。因此,扩散所需的时间取决于间隔层 44 的厚度。

[0039] 由于导电涂层 40 使测试池短路,所以发生了在扩散的相关部分中的这种变化。在图 6 中显示了相关的反应,其中还原的介体在工作电极 602 被氧化 601,并且转移出溶液的电子通过氧化的介体 604 的还原在工作电极 603 处被平衡。不是如 15,16 中直接在电极间扩散,介体流动的很大部分在导电层 605 转化:来自对电极的还原的介体流动 606 可以把电子 607 送入导电层 605 并且以氧化的形式扩散回对电极 608,没有到达过工作电极。转移 607 到导电层 605 中的电子必须通过转移 609 出导电层转移到氧化的介体上的电子平衡,其中它们是丰富的。在通过工作电极反应 601 产生的氧化的介体的流动 610 中发现丰富的氧化的介体供应。还原的介体从对电极 603 向工作电极 602 的全部转移是通过还原的介体 611 从导电层 605 向工作电极 602 的扩散来完成。

[0040] 图 6 中显示的反应 607,609 包括电子同时转移进入和转移出导电层 605。这是可

能的,实际上这是必要条件,因为导电层 605 充当电极并且与电极接触的溶液的化学势将总是试图与电极电势达到平衡。由于层 605 是导电的,所以它整体上只能处于单一的相同电势,因此通过电子转移是使与导电层 605 接触的溶液的不同部分的化学势达到平衡。这种电子转移在导电层 605 中是有效地瞬时的,因此它为否则要花费很多时间才达到稳定状态的从测试池区域的电子转移提供了非常快速的途径。另外,导电层到电极的接近性及它们的平行取向使得大量扩散有效地是一维的。

[0041] 在并排电极之上的导电层的简单添加因此快速减少了在电极间产生稳定状态流动花费的时间。由于不再需要电极间的流动,所以这允许小得多的样品量。由于所述流动现在主要到达电极表面而不是沿着它们的相邻边缘,并因此取决于更为可控的电极面积而不是电极距离,所以其允许改进的准确性。其还在快速达到的稳定状态产生了接近一维的扩散,因此通过电化学技术来检测体系以及应用有用的校正(例如美国专利公开 US20050109637A1 和美国专利 6284125 中描述的那些)的能力处于它们最有效的情况。

[0042] 图 7 显示了通过本发明试条的一个实施方案的测试池的截面图。在图 7 中,第二绝缘层 35 和导电涂层 40 被导电层 70 取代。

[0043] 图 8 示出了图 8 中所示类型的试条的俯视图。测试池 36 是对外部开放的,以允许通过形成于间隔层中的通道 61 引入样品。穿过导电层 70(或可选择地穿过绝缘基片 31)形成孔(vent)82 以利于流入测试池中。工作电极和对电极 32,33 各自与导电引线 84,85 连接。在与通道 81 相反的一端,导电层 60 和间隔层的一部分被切除以暴露绝缘基片 31 和引线 84 和 85 的一部分,以使得这些引线与仪器连接。在图 8 所示的实施方案中,在试条的边缘导电层 60 的 83,83' 部分留在原处。这不仅提供更好的尺寸稳定性,而且与该层的电接触可以用来检测试条插入到测试仪器中,例如如美国专利 4,999,582、5,282,950 和 6,618,819 中所述,它们通过引用并入本文。该电接触可以是在部分 83 和 83' 任意一个上的两点之间,或者其可以是在部分 83 上的一个点与部分 83' 上的另一部分之间。

[0044] 图 8 中公开的实施方案也可以有利于引入到池中的样品的检测。例如,通过监测导电层 80 和工作电极或对电极 32,33 之间的电阻的变化,能够监测样品向测试池中的引入,并且用作信号以启动测量电压的施加。以这种方式使用样品检测是本领域公知的,例如美国专利 5,108,564 和 5,266,179,它们通过引用并入本文。

[0045] 尽管图 8 中的实施方案对于用于插入和样品检测是方便的,但是也能够使用具有绝缘外表面的实施方案,条件是一部分绝缘部分被去除或形成引线以允许与导电表面接触。然而,应该理解,为了实现减少的测试时间的益处,不需要向该导电涂层或层施加电信号或从该导电涂层或层测量电信号。

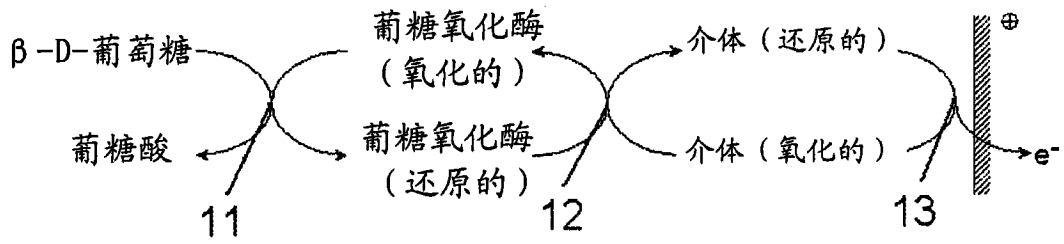


图 1A

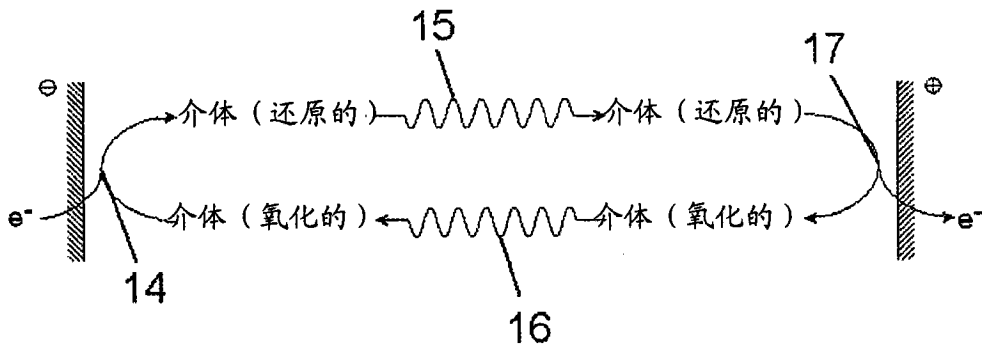


图 1B



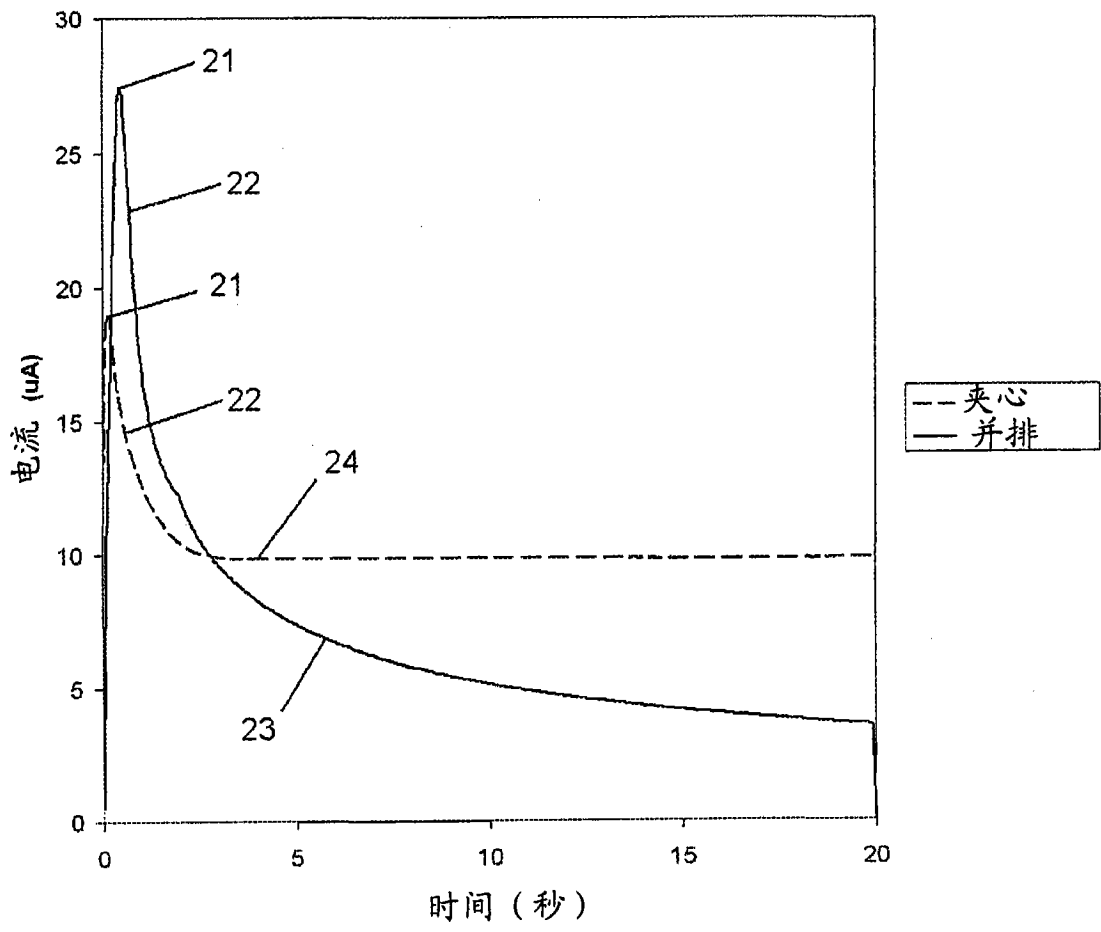


图 2

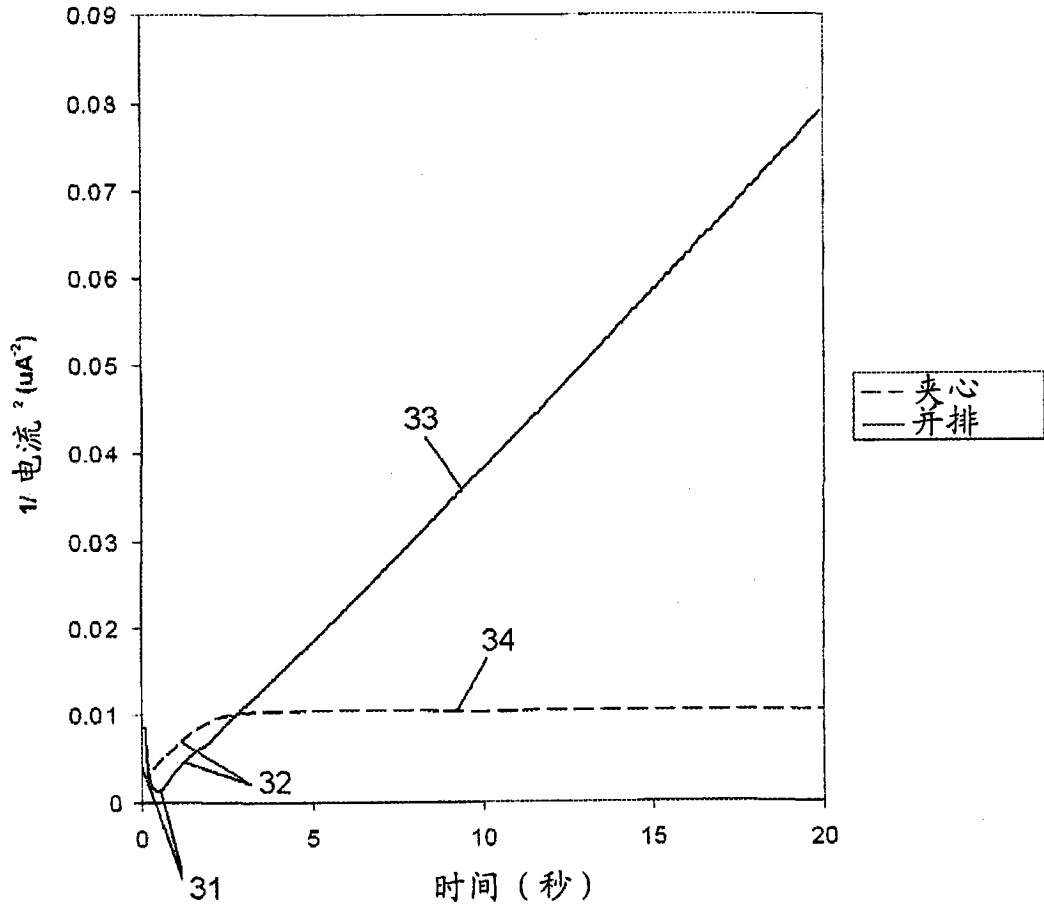


图 3

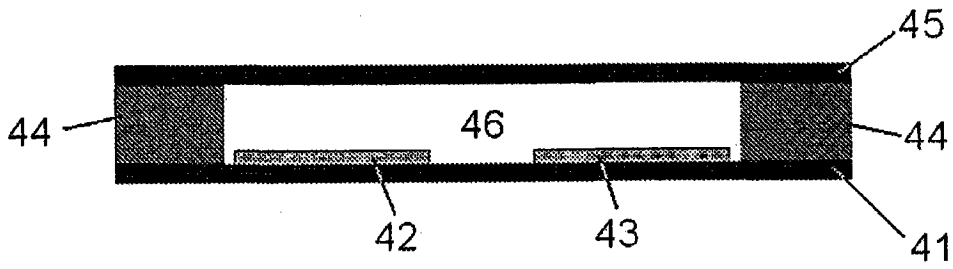


图 4A 现有技术

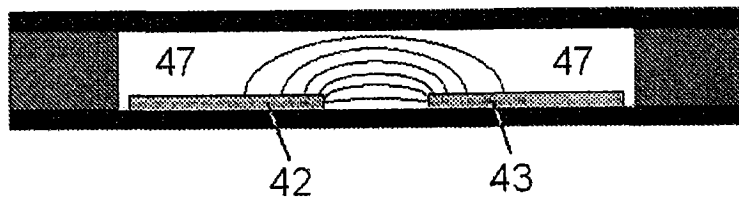


图 4B

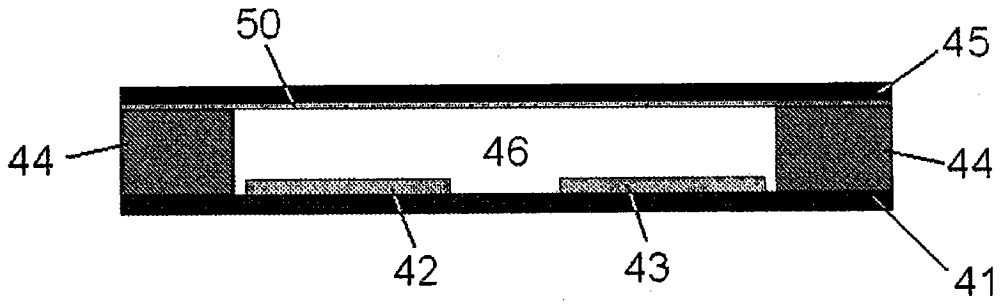


图 5A

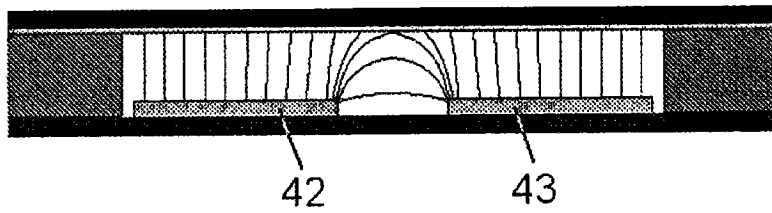


图 5B

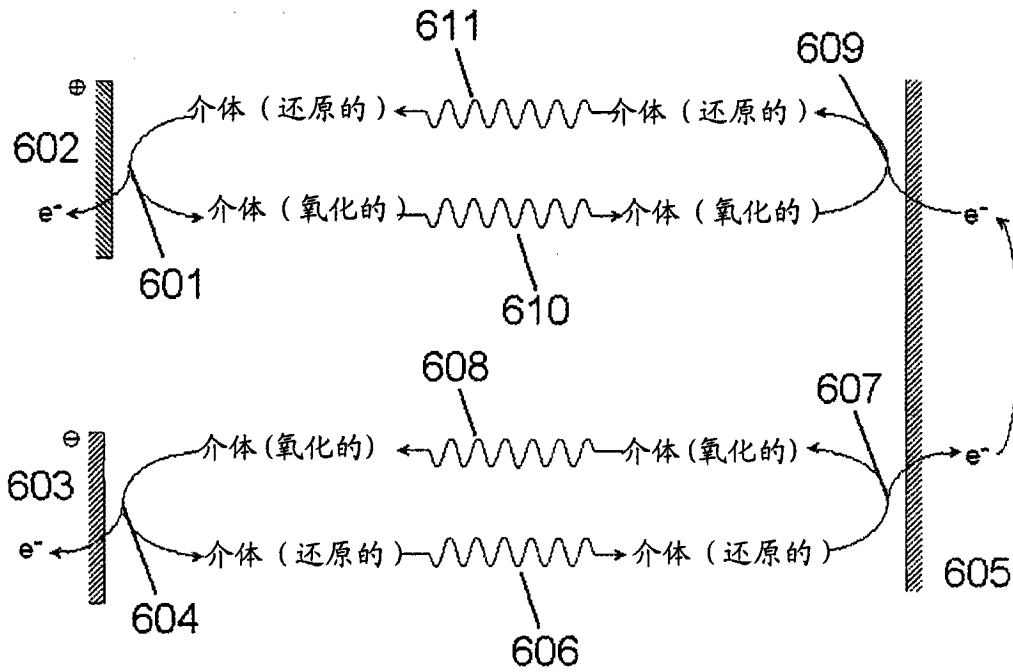


图 6

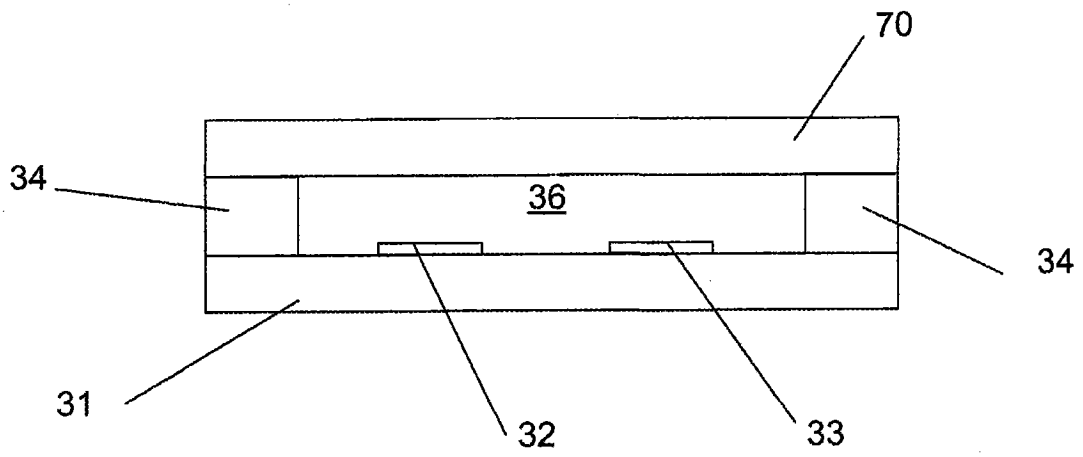


图 7

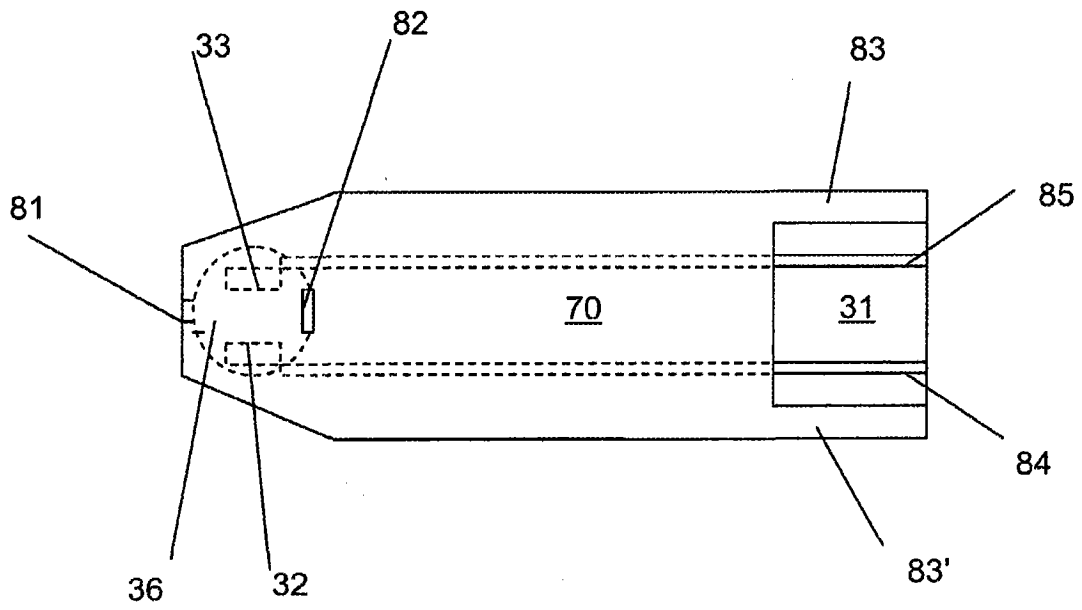


图 8