(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第6521948号
(P6521948)
(45)発行日　令和1年5月29日(2019.5.29)　(24)登録日　令和1年5月10日(2019.5.10)

(51)Int.Cl.　F I
G01N 21/77 (2006.01)　G01N 21/77 B
G01N 27/02 (2006.01)　G01N 27/02 D

請求項の数 15　(全 51 頁)

(21)出願番号　特願2016-517193(P2016-517193)
(86)(22)出願日　平成26年2月24日(2014.2.24)
(65)公表番号　特表2016-523358(P2016-523358A)
(43)公表日　平成28年8月8日(2016.8.8)
(86)国際出願番号　PCT/EP2014/053517
(87)国際公開番号　WO2014/198428
(87)国際公開日　平成26年12月18日(2014.12.18)
審査請求日　平成29年1月24日(2017.1.24)
(31)優先権主張番号　13171208.5
(32)優先日　平成25年6月10日(2013.6.10)
(33)優先権主張国　欧州特許庁(EP)

(73)特許権者　591003013
エフ．ホフマン－ラ　ロシュ　アーゲー
F．　HOFFMANN－LA　ROCHE　AKTIENGESELLSCHAFT
スイス・シーエイチ－４０７０バーゼル・グレンツアーヘルストラツセ１２４
(74)代理人　100140109
弁理士　小野　新次郎
(74)代理人　100075270
弁理士　小林　泰
(74)代理人　100101373
弁理士　竹内　茂雄
(74)代理人　100118902
弁理士　山本　修

最終頁に続く

(54)【発明の名称】体液中の分析物を検出するための方法およびシステム

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
体液（１１２）中の少なくとも１つの分析物を検出するための方法であって、
ａ）光学的測定を実行するステップであって、少なくとも１つの検査化学物質（１２０）を前記体液（１１２）に接触させ、前記検査化学物質（１２０）は、光学的検査化学物質（１２０）であって、前記分析物の存在下で少なくとも１つの検出反応を生じるように適合され、前記体液（１１２）および前記検査化学物質（１２０）のうちの少なくとも１つの、少なくとも１つの光学的に検出可能な特性が、前記検出反応によって変化し、少なくとも１つの光学的測定値が生成される、ステップと、
ｂ）少なくとも１つのインピーダンス測定を実行するステップであって、少なくとも２つのインピーダンス測定用電極（１３０）が使用され、少なくとも１つの交流電気信号が、前記インピーダンス測定用電極（１３０）を介して前記体液（１１２）に印加され、少なくとも１つの応答信号が記録され、少なくとも１つのインピーダンス測定値が生成される、ステップと、
ｃ）少なくとも１つの評価ステップを実行するステップであって、前記評価ステップにおいて、少なくとも１つの評価アルゴリズムが使用され、前記光学的測定値および前記インピーダンス測定値は、前記体液（１１２）中の前記分析物の濃度を決定するために使用され、少なくとも１つのフェイルセーフのステップを含み、前記フェイルセーフのステップにおいて、前記インピーダンス測定値のみが使用される、ステップと
を含み、

前記体液（１１２）の試料は、前記体液（１１２）中の少なくとも１つの分析物を検出するための検査要素（１１４）に含まれる塗布場所（１２８）に塗布可能であり、前記検査要素（１１４）は少なくとも１つの毛細管要素（１２６）をさらに含み、前記毛細管要素（１２６）は、前記体液（１１２）の前記試料を、前記塗布場所（１２８）から前記検査化学物質（１２０）および前記インピーダンス測定用電極（１３０）に導くように適合され、

前記フェイルセーフのステップは、少なくとも１つのパラメータを少なくとも１つの閾値と比較するステップを含み、前記少なくとも１つのパラメータは実験のパラメータであり、前記実験のパラメータは、前記検査化学物質（１２０）の濡れの程度であり、前記検査化学物質（１２０）の濡れ制御が、前記インピーダンス測定値を使用することによって実行される、方法。

【請求項２】

ステップｃ）において、前記体液（１１２）中の前記分析物の前記濃度は、前記体液（１１２）中の少なくとも１つの干渉物質の濃度について修正される、修正された濃度である、請求項１に記載の方法。

【請求項３】

ステップｃ）は、

ｃ．１）前記光学的測定値および第１の評価アルゴリズムを使用することによって、前記体液（１１２）中の前記分析物の前記濃度の推定値を決定するサブステップと、

ｃ．２）前記推定値を使用することと、および少なくとも１つの修正アルゴリズムを使用することにより前記推定値を修正することとによって、前記体液（１１２）中の前記分析物の前記濃度の修正値を決定するサブステップであって、前記修正アルゴリズムは、前記インピーダンス測定値を使用する、サブステップとを含む、請求項１または２に記載の方法。

【請求項４】

単一検査要素（１１４）が、ステップａ）およびステップｂ）の両方のために使用される、請求項１乃至３のいずれか一項に記載の方法。

【請求項５】

前記少なくとも２つのインピーダンス測定用電極（１３０）のうちの少なくとも１つのインピーダンス測定用電極（１３０）は、アルミニウム、モリブデン、タングステン、タンタル、ニオブ、ジルコニウム、チタン、ルテニウム、ロジウム、イリジウム、パラジウム、白金、銀、金からなる群から選択される金属を含む、請求項１乃至４のいずれか一項に記載の方法。

【請求項６】

前記少なくとも２つのインピーダンス測定用電極（１３０）のうちの少なくとも１つのインピーダンス測定用電極（１３０）は、アルミニウムを含む、請求項１乃至５のいずれか一項に記載の方法。

【請求項７】

前記少なくとも２つのインピーダンス測定用電極（１３０）が、前記体液中の前記分析物の濃度を決定するために使用される前記少なくとも１つのインピーダンス測定値を提供し、前記少なくとも２つのインピーダンス測定用電極（１３０）が、さらに、少なくとも１つの濡れ情報を提供するために使用され、前記濡れ情報は、検査要素（１１４）、前記検査要素（１１４）の毛細管要素（１２６）、前記検査化学物質（１２０）および前記インピーダンス測定用電極（１３０）のうちの少なくとも１つの前記体液（１１２）による濡れに関する情報のうちの少なくとも１つの項目を含む、請求項１乃至６のいずれか一項に記載の方法。

【請求項８】

体液（１１２）中の少なくとも１つの分析物を検出するための検査要素（１１４）であって、請求項１乃至７のいずれか一項に記載の方法における使用のために適合され、

ａ）前記体液（１１２）に接触させることができる少なくとも１つの検査化学物質（１

２０）であって、前記検査化学物質（１２０）は、光学的検査化学物質（１２０）であって、前記分析物の存在下で少なくとも１つの検出反応を生じるように適合され、前記体液（１１２）および前記検査化学物質（１２０）のうちの少なくとも１つの、少なくとも１つの光学的に検出可能な特性が、前記検出反応によって変化する、少なくとも１つの検査化学物質（１２０）と、

ｂ）交流電気信号を前記体液（１１２）に印加するように適合され、かつ少なくとも１つの応答信号を記録するように適合される、少なくとも２つのインピーダンス測定用電極（１３０）と

を含み、前記検査要素（１１４）は少なくとも１つの塗布場所（１２８）を含み、前記体液（１１２）の試料は前記塗布場所（１２８）に塗布可能であり、前記検査要素（１１４）は少なくとも１つの毛細管要素（１２６）をさらに含み、前記毛細管要素（１２６）は、前記体液（１１２）の前記試料を、前記塗布場所（１２８）から前記検査化学物質（１２０）および前記インピーダンス測定用電極（１３０）のうちの少なくとも１つに導くように適合され、前記少なくとも２つのインピーダンス測定用電極（１３０）は、前記毛細管要素（１２６）の完全な充填もしくは不完全な充填、または前記検査化学物質（１２０）の濡れの程度を検出することができる位置に全体的または部分的に位置決めされる、検査要素（１１４）。

【請求項９】

前記少なくとも２つのインピーダンス測定用電極（１３０）のうちの少なくとも１つのインピーダンス測定用電極（１３０）は、アルミニウム、モリブデン、タングステン、タンタル、ニオブ、ジルコニウム、チタン、ルテニウム、ロジウム、イリジウム、パラジウム、白金、銀、金からなる群から選択される金属を含む、請求項８に記載の検査要素（１１４）。

【請求項１０】

前記少なくとも２つのインピーダンス測定用電極（１３０）のうちの少なくとも１つのインピーダンス測定用電極（１３０）は、アルミニウムを含む、請求項８または９のいずれか一項に記載の検査要素（１１４）。

【請求項１１】

前記インピーダンス測定用電極（１３０）は、裸金属電極であり、

前記インピーダンス測定用電極（１３０）は、前記インピーダンス測定の間、前記体液（１１２）に直接接触している、請求項８乃至１０のいずれか一項に記載の検査要素（１１４）。

【請求項１２】

前記検査要素（１１４）は、少なくとも１つの基板（１２２）および前記基板（１２２）に貼り付けられる前記少なくとも２つのインピーダンス測定用電極（１３０）を含み、

前記検査要素（１１４）は、前記基板（１２２）に接続される少なくとも１つの検査フィールド（１１８）をさらに含み、

前記検査フィールド（１１８）は、前記検査化学物質（１２０）を含む、請求項８乃至１１のいずれか一項に記載の検査要素（１１４）。

【請求項１３】

体液（１１２）中の少なくとも１つの分析物を検出するための測定システム（１１０）であって、

ｉ）請求項８乃至１２のいずれか一項に記載の少なくとも１つの検査要素（１１４）と、

ｉｉ）前記検査要素（１１４）を使用するように適合される少なくとも１つの測定装置（１１６）であって、前記測定装置（１１６）は、請求項１乃至７のいずれか一項に記載の方法を実行するように適合される、少なくとも１つの測定装置（１１６）と

を含む測定システム（１１０）。

【請求項１４】

前記測定装置（１１６）は、少なくとも１つの光学検出器（１３６）を含み、

前記光学検出器（１３６）は、前記少なくとも１つの光学的に検出可能な特性を測定し、かつ前記少なくとも１つの光学的測定値を生成するように適合され、
前記測定装置（１１６）は、少なくとも１つのインピーダンス測定装置（１４２）をさらに含み、
前記インピーダンス測定装置（１４２）は、前記インピーダンス測定用電極（１３０）に接続可能であり、
前記インピーダンス測定装置（１４２）は、前記インピーダンス測定を実行するように適合される、請求項１３に記載の測定システム（１１０）。
【請求項１５】
前記測定装置（１１６）は、少なくとも１つの評価ユニット（１５０）をさらに含み、
前記評価ユニット（１５０）は、前記少なくとも１つの光学的測定値および前記少なくとも１つのインピーダンス測定値を使用することによって、少なくとも１つの評価アルゴリズムを実行することによって、前記体液（１１２）中の前記分析物の濃度を決定するように適合される、請求項１３または１４のいずれか一項に記載の測定システム（１１０）。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、体液中の少なくとも１つの分析物を検出するための方法、検査要素および測定システムを開示する。さらに、体液中でインピーダンス測定を実施するための電極のための電極材料としてのアルミニウムの使用が開示される。本発明による方法、システムおよび使用は、全血中など、１つまたは複数の体液中のグルコースの濃度を決定するために使用することができる。しかし、追加的に、または代替として、１つまたは複数の他のタイプの分析物および／または１つまたは複数の他のタイプの体液を使用することができる。本発明は、好ましくは、家庭でのモニタリングおよび病院での適用の両方で、糖尿病ケアの分野において適用することができる。追加的に、または代替として、他の使用も実行可能である。
【背景技術】
【０００２】
当該技術では、体液中の１つまたは複数の分析物の存在および／または濃度を決定するための多数の装置および方法が知られている。本発明の範囲を制限することなく、以下では、例示的な、および好ましい分析物としてグルコースの決定に主に言及する。
【０００３】
迅速で簡単に測定するために、いくつかのタイプの検査要素が知られており、それは、検査化学物質の使用に、すなわち分析物を検出するために検出反応を生じるように適合される１つまたは複数の化合物または化学混合物の使用に基づく。また、検査化学物質は、検体、検査化学、検査試薬として、または検出物質としばしば呼ばれる。そのような検査化学物質を含み、本発明内でも使用することができる、潜在的な検査化学物質および検査要素の詳細に関し、Ｊ．Ｈｏｅｎｅｓ他著「The Technology Behind Glucose Meters: Test Strips, Diabetes Technology & Therapeutics（グルコースメータの背景の技術：検査ストリップ、糖尿病技術＆治療学）Ｖｏｌ．１０、サプリメント１、２００８年、Ｓ－１０～Ｓ－２６」を参照されたい。他のタイプの検査要素および／または検体も実行可能であって、本発明内で使用することができる。
【０００４】
１つまたは複数の検査化学物質を使用することによって、検出反応を開始させることができ、その経過は、決定する分析物の濃度によって決まる。通常、本発明にもあてはまる場合があるように、検査化学物質は、分析物が体液中に存在するとき、少なくとも１つの検出反応を生じるように適合され、検出反応の範囲および／または程度は、通常分析物の濃度によって決まる。一般に、検査化学物質は、分析物の存在下で検出反応を生じるように適合させることができ、体液および検査化学物質の少なくとも１つの、少なくとも１つ

の検出可能な特性が、検出反応によって変化させられる。少なくとも１つの検出可能な特性は、一般に、物理的特性および化学的特性から選択することができる。以下では、潜在的な他の実施形態を制限することなく、少なくとも１つの電気的特性および少なくとも１つの光学的特性の１つまたは複数など、１つまたは複数の物理的特性が検出反応によって変化させられる検出反応に言及する。さらに、代替の解決策を制限することなく、体液および検査化学物質の少なくとも１つの、少なくとも１つの光学的に検出可能な特性が検出反応によって変化させられる検出反応に言及する。この少なくとも１つの光学的に検出可能な特性は、一般に、検査化学物質から検出器に伝搬する光を検出することによって検出することができる。この光は、検出光と呼ばれることもあり、一般に、検査化学物質自体が発光する光である可能性がある、および／または検査化学物質によって弾性的に、および／または非弾性的に散乱される、または反射される光である可能性がある。それゆえ、光は、ルミネッセンス光、好ましくは蛍光とすることができ、その生成は、検査化学物質を照明する励起光によって励起することができる。追加的に、または代替として、光は、一次光を反射する、および／または散乱させることによってなど、検査化学物質によって反射される光とすることができる。後者の場合、検査化学物質は、好ましくは、検出反応によって、少なくとも１つの反射特性、好ましくは色を変化させるように適合させることができる。

【０００５】

分析物の濃度を導き出すために、検出反応の進み具合は、検出反応の進み具合を示す少なくとも１つの測定値の時間展開を測定する、および／またはモニタすることによってモニタすることができる。この測定値は、一般に、光学的測定値など、検出反応にリンクされる任意の測定値を含むことができる。例として、多くの測定セットアップでは、検体を含む検査フィールドの寛解（ｒｅｍｉｓｓｉｏｎ）など、光学的測定値がモニタされる。少なくとも１つの測定値の時間展開を記録することによって、測定カーブが形成される。

【０００６】

主な課題は、複数の測定値を含む測定カーブからなど、少なくとも１つの測定値から分析物濃度の迅速で、静的な信頼性があって正確な決定に存する。この目的のために、多数の方法および装置が当該技術で知られている。

【０００７】

当該技術で知られている大部分の方法および装置は、検出反応自体が、分析物自体の濃度以外の１つまたは複数のかく乱物質によって影響される恐れがあることを考慮するのに適していない。具体的に、分析物の濃度の決定は、決定する分析物以外の１つまたは複数の物質の存在によって乱される恐れがあり、その物質は、検出反応自体および／または少なくとも１つの測定値の決定の少なくとも１つに影響を及ぼす。これらの物質は、一般に、「干渉物質（ｉｎｔｅｒｆｅｒｅｎｔ）」と呼ばれる。それゆえ、具体的に、多くのタイプの検査化学物質および検査要素では、体液中の粒子成分の濃度が、測定結果に対して著しい影響を及ぼすことができる。例として、分析する体液内の細胞成分の濃度、いわゆるヘマトクリット（以下では、ＨＫＴは、またＨＣＴと呼ばれる）などは、グルコース検査ストリップなど、標準検査要素によって決定されるような分析物濃度に対して影響力を有することが知られている。この影響力は、流動学特性および／または試料伝播の特性、さらにまた拡散過程も、血球など、粒子成分の存在によって著しく変えられるということによって生じる可能性がある。ヘマトクリットに加えて、アスコロビン酸またはグルタチオンなど、他の干渉物質が知られている。追加的に、または代替として、レドックス活性薬物を挙げることができる。さらに、少なくとも１つの検査化学物質、および／または体液および／または検出する分析物と少なくとも１つのレドックス反応を生じることが可能である、１つまたは複数の干渉物質が存在する可能性がある。例として、通常の消毒剤中に存在する複数の薬剤、過酸化物または物質が、レドックス反応を生じるように順応している。上記に述べたように、当該技術で知られる方法および装置は、通常、分析物濃度を決定する目的のために測定カーブを評価するとき、これらのかく乱物質を考慮するのに適していない。

【０００８】
少なくとも１つの粒子状化合物をさらに含む懸濁液中の可溶性の分析物の測定は、測定された値が前記粒子状化合物の濃度によって決まる実際の濃度からずれる可能性があるということによって妨げられることが知られている。血中グルコース値を決定する例に関し、血球の濃度、すなわちヘマトクリットの代替的測定基準として試料の粘度を使用することが提案されている（特開２００７／３０３９６８）。しかし、血液試料の粘度は、フィブリノゲンおよびグロブリンの濃度、赤血球および血小板の凝集など、いくつかの他のパラメータによって決まり、したがって直接的または間接的な粘度測定から導かれる修正は、決して理想的でない。

【０００９】
米国特許出願第２０１１／０１５５５９０号Ａ１では、単一の開口部中に置かれる単一の血液試料から複数の分析物の濃度を決定するための方法が開示されている。単一の血液試料の一部分が、複数の層および発色剤を含む検査マトリックスによって吸収される。着色反応が、検査マトリックスによって生じる。着色反応は、第１の分析物の濃度に比例する。単一の血液試料の一部分が、毛細管チューブ中に引き込まれて電極および対向電極と接触する状態に置かれる。単一の血液試料の電気的特性が、電極および対向電極を介して分析される。電極特性は、単一の血液試料中の第２の分析物の濃度に比例する。

【００１０】
米国特許出願第２００８／０２０２９２８号Ａ１では、生物学的物質を測定する際に使用するための多層ストリップおよび生物学的物質を測定するためのシステムが開示されている。多層ストリップは、それぞれが流路および反応ユニットを含む、複数のストリップのスタックを含む。さらに、生物学的物質を測定するためのシステムが開示され、そのシステムは、多層ストリップを含み、さらに光学的処理モジュールと電気化学的処理モジュールの組合せを含む。

【００１１】
米国特許第７，４０７，８１１号Ｂ２、米国特許第７，４９４、８１６号Ｂ２、米国特許第７，３３８、６３９号Ｂ２および米国特許第７，９８１，３６３号Ｂ２では、生体液中の分析物を測定する方法が開示されている。その方法では、ＤＣ成分およびＡＣ成分を有する励起信号が印加される。応答が測定され、修正されたＤＣ応答が、ＡＣ応答を使用して決定される。さらに、分析物の濃度が、修正されたＤＣ応答に基づき決定される。

【００１２】
独国特許第２０２０１００１６５１７号Ｕ１は、分析物濃度を測定するためのバイオセンサ検査ストリップを開示している。検査ストリップは、ベースと、ベース上にあり、第１のセットの電極および第２のセットの電極を含む電極層とを有する。第１のセットの電極は、分析物濃度を測定するために使用され、第２のセットの電極は、ヘマトクリットを測定するために使用される。

【００１３】
欧州特許第０８１６８４９号Ｂ１は、全血中の分析物の濃度を測定するための方法を開示しており、その方法は、２つ以上の波長の光を使用するステップを含み、光吸収性染料製品によって吸収することができる第１の波長および全血によって吸収することができる第２の波長が使用される。第２の波長の反射光を測定することによって、バックグランド読みが、分析物の測定を修正するために生成される。同様に、欧州特許第１０３７０４８号Ａ２は、いくつかの試薬を含む統合された多層分析要素を用いる、全血の試料中のグルコースまたはコレステロールの定量分析を開示している。任意選択で、所定のヘマトクリット値からのヘマトクリット値の偏差と、グルコースまたはコレステロールの濃度の偏差の間の関係を示す校正カーブを使用することによって、ヘマトクリット値を決定することができる。

【００１４】
米国特許第８，０８８，２７１号Ｂ２では、ヘマトクリット値を電気化学的に測定する方法が開示されている。その方法では、ヘマトクリット値を電気化学的に測定するために

、作用電極および対向電極を有する電極システムが使用され、対向電極上にレドックス物質が供給される。酸化電流または還元電流を作用電極と対向電極の間に流すために、血液が電極システムに供給され、電圧が、この状態で電極システムに印加される。ヘマトクリット値が、検出された電流の値に基づき決定される。

【００１５】

米国特許第７，６４１，７８５号Ｂ２では、血液成分分析のためのセンサが開示されている。センサは、ヘマトクリットの効力について修正することができる。センサは、作用電極、対向電極および試薬部を含む分析部を含む。試薬部は、血液成分と反応する酸化還元酵素と、メディエータとを含む。血液成分は、メディエータの存在下で血液成分と酸化還元酵素の間でレドックス反応を引き起こし、そしてレドックス電流を検出することによって測定される。さらに、溶血剤が開示され、赤血球が溶血剤によって溶血され、それによって赤血球の外部に放出されたヘモグロビンをメディエータと反応させる。電流が、この反応によって発生し、そしてヘマトクリットの効力について修正するために検出される。

【００１６】

欧州特許第２３０６１９０号Ａ１は、赤血球含有標本中の対象成分を測定するための方法を開示している。まず第一に、測定の前、対象成分の量とそれに対応する複数の信号の間の関係が与えられる。次いで、赤血球含有標本中の対象成分から導き出される複数の信号は、バイオセンサを用いて獲得される。その関係を参照して、標本中の対象成分の量が、そのようにして獲得された複数の信号に基づき決定される。

【００１７】

国際公開特許第２００５／１１４１６３号Ａ１では、グルコース検査の間に現場でヘマトクリット調節を実施するための方法および装置が開示されている。これらの方法および装置では、血液試料の抵抗が、バイオセンサ試薬を使用して測定される。さらに、血漿の抵抗が測定され、赤血球の抵抗が計算される。それからヘマトクリットが計算され、グルコース値が調節される。

【００１８】

国際公開特許第２００８／０４０９９８号Ａ２は、実質的にヘマトクリットに依存しない分析物の濃度を決定するための方法およびシステムを開示している。基準電極および作用電極を含む検査ストリップが使用され、作用電極は、試薬層で被覆される。検査メータを使用することによって、複数の電圧が、個別の期間にわたって基準電極および作用電極に印加される。複数の検査電圧の印加時にプロセッサによって測定された複数の電流値から実質的にヘマトクリットに依存しない分析物の濃度を決定するために、信号プロセッサが使用される。

【００１９】

米国特許出願第２００７／０１０２２９２号Ａ１は、少なくとも２つの電極とそれに貼り付けられる液体測定媒体とを有する電気化学的なセンサのエラーをチェックするための方法および対応するシステムを開示している。この方法は、センサの第１のセットの電極の間の第１のアドミッタンスを決定するステップと、センサの第２のセットの電極の間の第２のアドミッタンスを決定するステップと、第１のアドミッタンスおよび第２のアドミッタンスを使用して値を決定するステップと、その値が所定の公差の範囲外である場合、エラーメッセージを表示するステップとを含む。

【００２０】

さらに、当該技術では、様々な電極構造が一般に知られている。それゆえ、例として、国際公開特許第２００４／１１３９１０号Ａ１は、生体液の試料中の分析物について検査するための、試料を受け入れるための空洞を画定する検査ストリップを含むシステムを開示している。少なくとも２つのセットの電極が、試料空洞に隣接し、試料の１つの特性を測定するための一方の電極と、温度および／または交絡変数の存在または大きさなど、試料の１つまたは複数の他の特性を測定するための他方の電極とが含まれる。測定は、所望の結果を生じるように組み合わされる。少なくとも１つのセットの作用電極および対向電

極は、それぞれ、セット中で他の電極の「フィンガ」と互いにかみ合う複数の細長いフィンガを有する。フィンガの間のギャップを非常に狭くすることができ、したがって、２つの電極のセットは、試料の小さな測定容積中で一緒に動作することができる。試料の存在または充足を測定する追加の電極を含むことができる。

【００２１】

さらに、分析物濃度を決定するための複数の電極材料が、当該技術で知られている。それゆえ、例として、独国特許第２０２０１２１０１１５６号Ｕ１は、ベースと、ベースの第１の表面上にある電極層とを有するバイオセンサ検査ストリップを開示している。電極層は、第１の電気伝導性の材料を使用することによって形成される第１の電極パターンを含む。さらに、第２の電極パターンが設けられ、それは、第２の電気伝導性の材料を含む。第２の電気伝導性の材料は貴金属からなり、ところが第１の電気伝導性の材料は、貴金属から構成されない。様々な金属が開示されている。米国特許出願第２００７／０２６４４２１号Ａ１は、非伝導性基板上に複数層のシステムを製作するための方法を開示している。金属性層および電気的に非伝導性の層が、ＰＶＤおよびＰＥＣＶＤによって、それぞれ交互に堆積され、そしてそれらは、少なくとも１つの層を任意選択で選択的に構造化することができるような仕方で変更される。レーザエネルギーによる選択的な構造化は、犠牲層を導入することによって可能である。具体的に、レーザパターン形成を伴う、検査センサを製造するための方法が開示されている。やはり、様々な電極材料が開示されている。

【００２２】

米国特許出願第２００８／００８３６１８号Ａ１では、生理学的な試料中の組成物の濃度を決定するための方法および装置が開示されている。血液試料が検査ストリップ中に導入され、血液試料の部分が第１の毛細管および第２の毛細管の両方に導かれている。第１の毛細管は、１つのセットの電極の間で信号を測定することによって、血液試料中の第１の分析物の濃度を電気化学的に決定するように構成される。第２の毛細管は、第２のセットの電極の間で信号を測定することによって、血液試料のヘマトクリット値を決定するように構成される。

【００２３】

国際公開特許第２０１１／０８１４３７号Ａ２は、試料分析カートリッジおよび試料カートリッジ読取器を開示している。マイクロ流体チャネル中を流れる試料中に含まれる特定の成分を測定する際、ヘマトクリットの数値が反映され、それゆえ特定の成分の測定精度が向上する。

【００２４】

Ｔ．Ｙｏｕｎｇ他著「Monitoring enzymatic reaction in nanoliter wells, Journal of Microscopy（ナノリットル井戸中の酵素反応のモニタリング、顕微鏡検査論文誌）ｖｏｌ．２１２、Ｎｏ．３、第３、２００３年１２月、ｐｐ．２５４～２６３」では、ナノリットル容量の井戸に基づくラボオンチップ（lab-on-chip）マイクロアレイシステムが開示されている。さらに、井戸当たりの流体容積を決定するための方法が開示されており、その方法は、井戸内のインピーダンス測定に基づく。

【００２５】

米国特許出願第２００４／００３６４８５号Ａ１では、涙膜など、試料流体の容量オスモル濃度の測定が開示されており、その測定は、試料受け入れ基板上に等分された試料を配置することによって達成される。試料流体は、基板の試料領域上に置かれる。エネルギーが試料流体に与えられて、流体のエネルギー特性を検出することができ、それによって試料流体の容量オスモル濃度を示す試料流体の読みが生成される。与えられるエネルギーは、電気的、光学的または熱的なエネルギーを含むことができる。電気的なエネルギーの場合、試料流体のエネルギー特性は、電気伝導性を含むことができる。基板は、半導体組立技法を使用することによってなど、チップ中にパッケージすることができる。

【００２６】

当該技術で開示された、上記に述べた装置および方法が関与する技術的進歩にかかわら

ず、多数の欠点および技術的な課題がなお残されている。それゆえ、まず第一に、１つまたは複数の干渉物質について、グルコース濃度などの測定された分析物濃度を修正するのに適している、簡単で、静的な、さらにまた信頼できる手段および方法に対する必要性が、今もなお存在する。具体的に、家庭でのモニタリングおよび病院での適用の両方において、薬剤および／または消毒剤、さらにまたアスコロビン酸、グルタチオンおよび過酸化物などのレドックス活性物質など、干渉物質が、追加の信号を発生させる恐れがあり、それについて修正しなければならない。知られている方法およびシステムと対照的に、修正の信頼性を高めることに加えて、アルゴリズムの簡単化されたセットアップおよび／または修正測定自体の簡単化されたセットアップが、非常に望ましい。それゆえ、例として、全血からの細胞成分の分離には、多くの場合、非常な努力が求められ、測定時間が大変長くなる。

【００２７】

さらに、知られている方法および装置では、欠点は、使用される電極材料から生じる。それゆえ、通常、金または他の不活性の伝導性材料が使用されている。しかし、これらの材料は、かなりの電気活性の特性を示し、電極電位によって決まる、著しいファラディコンバージョン（Faradayic conversion）を可能にする。その結果、薬剤などの任意のレドックス活性の成分が、これらの電極で変換され、これらの電極を使用することによって測定を歪曲させる恐れがある。具体的に、これは、遷移金属元素に関する場合であり得る。さらに、電極付着および／または吸収作用など、不利な電極作用が生じる恐れがある。さらに、追加として、当該技術で知られる多くの電気的測定は、被覆された電極を使用することによって行われる。しかし、被覆された電極は、様々な多層容量を含み、複数の相転移を必然的に伴う。これらの多層セットアップによって誘導される高いキャパシタンスは、交流の電圧および／または電流を使用する測定など、多数の電気的測定を歪曲させる。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【００２８】

したがって、本発明の目的は、知られている方法および装置の上記に述べた短所および課題を克服する、体液中の分析物の濃度を決定するための方法および装置を提供することである。具体的に、実験室、病院および患者の自己検査（ＰＳＴ：patient self-testing）の用途中で容易に実行することができ、１つまたは複数の干渉物質またはかく乱物質の存在について分析物濃度を、信頼性をもって修正することが可能である方法および装置を開示しなければならない。

【課題を解決するための手段】

【００２９】

この問題は、体液中の少なくとも１つの分析物を検出するための、さらにまた独特の使用による、独立請求項の特徴を備える方法、検査要素および測定システムによって解決される。追加の実施形態は、切り離された形態で、またはいずれかの任意の組合せで実現することができ、従属請求項に列挙されている。

【００３０】

用語「有する（have）」、「含む（comprise）」または「含む（include）」またはそのいずれかの任意の文法的変化は、以下で使用するとき、非排他的な方法で使用される。したがって、これらの用語は、これらの用語によって導入される特徴に加えて、さらなる特徴がこの文脈で述べられる実在物に全く存在しない状況と、１つまたは複数のさらなる特徴が存在する状況との両方をいうことができる。例として、語句「ＡはＢを有する（have）」、「ＡはＢを含む（comprise）」および「ＡはＢを含む（include）」は、Ｂに加えて、他の要素がＡ中に全く存在しない状況（すなわちＡは、Ｂだけから排他的に構成される状況）と、Ｂに加えて、１つまたは複数のさらなる要素、すなわち要素Ｃ，要素ＣおよびＤ、または、さらなる要素などが、実在物Ａ中に存在する状況との両方をいうことができる。

【００３１】

本発明の第１の態様では、体液中の少なくとも１つの分析物を検出するための方法が開示される。本明細書で使用するとき、「検出すること」は、一般に、物質および／または対象物の存在の定性的および／または定量的な決定をいう。それゆえ、一般に、検出することは、物質の存在および／または濃度に関する情報の少なくとも１つのアイテムを得ることをいうことができる。好ましくは、体液中の分析物の濃度が決定される。

【００３２】

体液は、一般に、任意のタイプの体液から、好ましくは、血液、好ましくは全血と、間質液と、尿と、唾液とからなる群から選択することができる。追加的に、または代替として、他のタイプの体液を使用することができる。追加的に、または代替として、また、血液血漿または血液血清のようなさらに処理された体液を使用することができる。

【００３３】

分析物は、一般に、体液中に存在する可能性がある物質もしくは化合物または物質もしくは化合物の組合せとすることができる。分析物は、人間または動物の代謝の一部分である、または代謝に加わることができる物質とすることができる。具体的に、分析物は、代謝産物とすることができる。好ましくは、分析物は、グルコース、乳酸塩、トリグリセリド、ケトン、エタノール、総コレステロール、ＨＤＬコレステロール、ＬＤＬコレステロール、尿素、尿酸、クレアチン、ＧＯＴ、ＧＰＴ、ＧＧＴ、アンモニアからなる群から選択される。追加的に、または代替として、また、他の臨床上の化学的なパラメータまたは分析物は、アルカリホスファターゼ（ＡＬＰ）、クレアチンキナーゼ（ＣＫ）、アミラーゼ、膵アミラーゼ、（ガンマ）グルタミルトランスフェラーゼ（ＧＧＴ）、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ（ＧＯＴ）、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（ＧＰＴ）、ビリルビン、ヘモグロビン、カリウムのようなものである。追加的に、または代替として、分析物は、内因性および／または外因性の凝固経路で取り込まれる物質または物質の組合せとすることができる。一般に、分析物は、全血から決定することができるいずれかのタイプの臨床上のパラメータなど、臨床上の目的で興味をもつ可能性がある体液のいずれかのタイプの臨床上のパラメータとすることができる。本発明のさらなる実施形態を制限することなく、以下で、大部分において、全血中のグルコースの検出に言及する。

【００３４】

本方法は、次の方法ステップを含む。本方法ステップは、所与の順序で、すなわちａ）－ｂ）－ｃ）の順序で実施することができる。しかし、ｂ）－ａ）－ｃ）など、方法ステップの他の順序も実行可能である。さらに、方法ステップの１つまたは複数は、方法ステップａ）およびｂ）を少なくとも部分的に同時に実施することによって、および／または方法ステップｂ）およびｃ）を少なくとも部分的に同時に実施することによってなど、並行して、および／または適時に重なるやり方で実施することができる。さらに、方法ステップの１つまたは複数は、繰り返して実施することができる。さらに、列挙していない、追加の方法ステップが存在することができる。

【００３５】

方法ステップは、次の通りである。

ａ）光学的測定を実施するステップであって、少なくとも１つの検査化学物質を体液に接触させ、検査化学物質は、光学的検査化学物質であって、分析物の存在下で少なくとも１つの検出反応を生じるように適合され、体液および検査化学物質の少なくとも１つの、少なくとも１つの光学的に検出可能な特性が、検出反応によって変化し、少なくとも１つの光学的測定値が生成される、ステップ

ｂ）少なくとも１つのインピーダンス測定を実施するステップであって、少なくとも２つのインピーダンス測定用電極が使用され、少なくとも１つの交流電気信号が、インピーダンス測定用電極を介して体液に印加され、少なくとも１つの応答信号が記録され、少なくとも１つのインピーダンス測定値が生成される、ステップ

ｃ）少なくとも１つの評価ステップを実施するステップであって、評価ステップでは、少なくとも１つの評価アルゴリズムが使用され、光学的測定値およびインピーダンス測定

値が、体液中の分析物の濃度を検出するために使用される、ステップ

「光学的測定」は、本明細書で使用するとき、一般に、少なくとも１つの光学的な装置を使用する、および／または赤外線スペクトル範囲、可視スペクトル範囲および紫外線スペクトル範囲の少なくとも１つ中の光を使用する測定である。そこでは、少なくとも１つの光学的測定値、すなわち少なくとも１つの測定値、複数の測定値、または好ましくは測定カーブなど、一連の測定値が、生成される。

【００３６】

「検査化学物質」は、本明細書で使用するとき、分析物の存在下で少なくとも１つの検出反応を生じるように適合される任意の物質または物質の組合せをいう。検出反応は、体液および／または検査化学物質の少なくとも１つの光学的に検出可能な特性が検出反応によって変化するように適合される。もっとも好ましくは、光学的に検出可能な特性は、蛍光特性および／または燐光特性、および／または寛解の測定および／または色の測定など、反射測定によって決定することができる反射特性からなる群から選択される。それゆえ、検査化学物質は、光学的検査化学物質であるので、体液および／または検査化学物質の少なくとも１つの光学的に検出可能な特性が検出反応によって変化する。

【００３７】

検査化学物質は、光学的検査化学物質であり、一般に、当該技術で知られているような、およびたとえば上記に述べた先行技術文献の１つまたは複数中に開示されたようないずれかの任意の検査化学物質とすることができる。追加的に、または代替として、他のタイプの検査化学物質も使用することができる。いくつかの実施形態では、検査化学物質は、少なくとも１つの酵素を含む。特に、少なくとも１つの酵素は、グルコース脱水素酵素および／またはグルコース酸化酵素の少なくとも１つを含むことができる。追加的に、または代替として、１つまたは複数の補酵素および／または１つまたは複数のメディエータなど、他のタイプの検査化学物質および／または検査化学物質の成分を含むことができる。

【００３８】

また本発明内で使用することができる検査化学物質に関し、上記に開示した検査化学物質の１つまたは複数を参照されたい。したがって、例として、Ｊ．Ｈｏｅｎｅｓ他著「The Technology Behind Glucose Meters: Test Strips, Diabetes Technology & Therapeutics（グルコースメータの背景の技術：検査ストリップ、糖尿病技術＆治療学）Ｖｏｌ．１０、サプリメント１、２００８年、Ｓ－１０～Ｓ－２６」を参照されたい。好ましくは、１つまたは複数の光学的検査化学物質を用いることができる。

【００３９】

検出反応は、好ましくは、検出反応の過程および／または程度が体液中の分析物の濃度によって決まるように適合される。それゆえ、例として、少なくとも１つの光学的測定値の時間展開および／または測定値自体によって、体液中の分析物の濃度について測定を直接的または間接的に行うことができる。例示的な実施形態をさらに詳細に以下に与える。

【００４０】

「インピーダンス測定」は、本明細書で使用するとき、一般に、対象物またはシステムの交流電気信号に対する反応または応答を測定し、そして好ましくはある期間にわたって、および／またはスペクトル範囲または周波数の範囲にわたって記録され、そしてより好ましくは評価される、測定をいう。交流電気信号は、交流の電流信号および／または交流の電圧信号とすることができる、またはそれを含むことができる。好ましくは、交流電気信号は、いずれものＤＣ成分を含まない。用語「交流の」は、一般に、電気信号の振幅および／または位相が変化することをいう。したがって、電気信号は、パルス状信号および／または正弦波信号、および／またはパルス信号および／または正弦波信号の組合せとすることができる。もっとも好ましくは、交流電気信号は正弦波信号、すなわち振幅と、周波数および位相を有する正弦余因子とを有する少なくとも１つの成分を有する信号である。

【００４１】

少なくとも１つの応答信号は、一般に、交流電気信号の体液への印加に応答して記録さ

れる電気信号である。応答信号は、インピーダンス測定用電極自体および／または１つまたは複数の追加の電極など、いずれかの他の検出器を使用することによって記録することができる。少なくとも１つの応答信号は、好ましくは電気的な応答信号である。少なくとも１つの応答信号から、少なくとも１つのインピーダンス測定値が生成される。

【００４２】

したがって、方法ステップａ）およびｂ）では、少なくとも１つの光学的測定値および少なくとも１つのインピーダンス測定値が、それぞれ生成される。方法ステップａ）では、少なくとも１つの光学的測定値は、少なくとも１つの光学的に検出可能な特性を測定することによって導き出すことができ、その特性は、検出反応によって変化する。光学的測定値は、少なくとも１つの光学的に検出可能な特性のこの測定から導き出すことができる。この目的のために、光学的特性を測定し、それから少なくとも１つの光学的測定値を導き出すための多数の知られている方法および装置を参照されたい。例として、寛解カーブなど、光学的測定カーブの終値を光学的測定値として使用することができる。それゆえ、例として、欧州特許第０８２１２３４号および／または米国特許出願第２００２／０１４６８３５号Ａ１を参照されたい。これらの文献では、測定カーブを１つまたは複数の閾値と直接的または間接的に比較することによって、少なくとも１つの測定値を、測定カーブから導き出すための手段および方法が開示されている。それによって、検出反応の終点を決定することができる。追加的に、または代替として、１つまたは複数のフィッティングアルゴリズムが当該技術で知られており、測定カーブは、１つまたは複数のフィット関数を使用することによって分析することができる。一般に、光学的測定値は、任意の値をいい、その値は、直接的または間接的に、すなわち、直接的に少なくとも１つの光学的に検出可能な特性の光学的測定から、および／または少なくとも１つの評価アルゴリズムによって、検出反応の進み具合および／または程度を示す光学的測定から導き出すことができる。

【００４３】

同様に、少なくとも１つのインピーダンス測定値は、一般に、上記に述べたインピーダンス測定から直接的または間接的に導き出すことができる任意の値または値の組合せとすることができる、またはそれを含むことができる。例として、応答信号の位相または位相シフトは、また反応または反応信号と呼ぶことができ、記録することができる。追加的に、または代替として、応答信号の振幅および／または他のインピーダンスパラメータを使用することができる。さらなる例示的な実施形態を以下に与える。

【００４４】

少なくとも１つの評価ステップでは、少なくとも１つの評価アルゴリズムが使用され、少なくとも１つの光学的測定値および少なくとも１つのインピーダンス測定値が、体液中の分析物の濃度を決定するために使用される。「評価アルゴリズム」は、本明細書で使用するとき、任意のアルゴリズムまたはアルゴリズムの組合せをいい、その評価アルゴリズムは、１つまたは複数のアルゴリズムステップを含むことができ、そして光学的測定値およびインピーダンス測定値を使用して濃度を決定する。具体的に、評価アルゴリズムは、少なくとも１つの計算または計算アルゴリズムを伴う少なくとも１つのステップを含むことができる。したがって、例として、少なくとも１つの光学的測定値および少なくとも１つのインピーダンス測定値の両方を同じ方程式の入力変数として使用し、それによって体液中の分析物の濃度を計算する、１ステップのアルゴリズムを使用することができる。あるいは、光学的測定値を入力変数として使用することによって体液中の分析物の大まかな濃度または推定濃度を導き出すための方程式を使用する第１のステップなど、複数のステップが存在することができる。その後に、第２のアルゴリズムを使用することによって推定値の修正を実施することができ、そのアルゴリズムは、また、修正アルゴリズムと呼ぶことができ、および／または少なくとも１つの修正アルゴリズムを含むことができ、インピーダンス測定値が、修正アルゴリズムの入力変数またはパラメータとして使用される。さらに、複数ステップのアルゴリズムでは、またはアルゴリズムの組合せでは、少なくとも１つの第１のステップは、フェイルセーフのステップを含むことができ、それは、イン

ピーダンス測定値または光学的測定値の１つまたは両方を変数として使用して、フェイルセーフの結果を導き出す。さらに、少なくとも１つの第２のステップが、体液中の分析物の濃度の計算または決定を含むことができ、その第２のステップは、インピーダンス測定値または光学的測定値の１つまたは両方を使用し、したがって第１のステップおよび第２のステップの組合せでは、インピーダンス測定値および光学的測定値の両方が、アルゴリズム中で使用される。

【００４５】

やはり、追加的に、または代替として、他のタイプの複数ステップのアルゴリズムを使用することができる。それゆえ、例として、少なくとも１つのインピーダンス測定値を使用することによって、光学的測定値を評価し、この光学的測定値から分析物の濃度を導き出すための少なくとも１つの適切なアルゴリズムは、複数の評価アルゴリズムから選択することができる。様々な可能性が実行可能であり、当業者に知られるであろう。１ステップまたは複数ステップのアルゴリズムのこれらの可能性すべては、光学的測定値およびインピーダンス測定値が体液中の分析物の濃度を決定するために、評価ステップで使用されるということに言及されるとき、含まなければならない。

【００４６】

ステップｃ）では、体液の分析物の濃度は、体液中の少なくとも１つの干渉物質の濃度について修正される、修正された濃度とすることができる。用語「干渉物質」は、本明細書で使用するとき、一般に、分析物濃度の決定に対して影響を与える、および／またはそれを歪曲させる恐れがある任意の物質または物質の組合せをいう。それゆえ、具体的に、少なくとも１つの干渉物質は、検出反応自体の過程および／または範囲に影響を与える、および／または光学的測定および少なくとも１つの光学的測定値の決定と干渉する恐れがある物質または物質の組合せとすることができる。それゆえ、少なくとも１つの干渉物質は、検出反応のパートナーおよび／または触媒として検出反応自体に加わることができる、および／または干渉物質は、光学的測定に対して影響力を有することができる、すなわち光学的測定の間に測定される少なくとも１つの光学的に検出可能な特性に影響を及ぼす恐れがあり、したがって少なくとも１つの光学的測定値を歪曲させる恐れがある。

【００４７】

干渉物質は、薬物、消毒剤、レドックス反応性の物質、アスコロビン酸、過酸化物、グルタチオン、ナトリウム、体液中の粒子状成分、好ましくは体液中の少なくとも１つの細胞成分またはヘマトクリット値からなる群から選択することができる。もっとも好ましくは、ステップｃ）では、体液の分析物の濃度は、全血のヘマトクリットについて修正される、修正された濃度である。それゆえ、もっとも好ましくは、体液中の分析物の濃度は、全血中の修正されたグルコース濃度であり、それは、全血のヘマトクリットについて修正される。一般に、用語「ヘマトクリット」または「ヘマトクリット値」は、本明細書で使用するとき、体液内、特に全血内の細胞成分の含有量を示す、および／または定量化するパラメータをいうことができる。それゆえ、ヘマトクリットまたはヘマトクリット値は、測定から導き出されるパラメータなど、パラメータとすることができ、それは、体積含有率など、全血の容積内の細胞成分の含有量を示す。

【００４８】

追加的に、または代替として、上記に要点を述べたように、ステップｃ）中の評価アルゴリズムは、少なくとも１つのフェイルセーフのアルゴリズムを含むことができる。フェイルセーフのアルゴリズムは、本明細書で使用するとき、一般に、光学的測定値に基づき、および／またはインピーダンス測定値に基づきなど、体液中の分析物の不合理な濃度を提示することによってなど、体液の実際の状況を正しく表していない不合理な結果を防ぐ任意のアルゴリズムとすることができる。それゆえ、一般に、フェイルセーフのアルゴリズムは、評価ステップの失敗を防止する、またはこれらの失敗がそれほど起きないようにする任意のアルゴリズムとすることができる、またはそれを含むことができる。

【００４９】

例として、体液中の分析物の濃度の決定の失敗は、上記で論じた干渉物質の１つまたは

複数によって、および／または環境パラメータ、実験パラメータ、または試料パラメータの１つまたは複数など、１つまたは複数のパラメータによって起きる可能性がある。それゆえ、評価ステップの結果に影響を与える可能性がある、および失敗を生じさせる恐れがある少なくとも１つのパラメータは、体液の試料の温度と、体液中の分析物を検出するために使用される検査要素の温度と、体液中の分析物を検出するために使用される測定システムの温度と、体液中の分析物を検出するために使用される検査要素の検査化学物質および／または検査フィールドの濡れの程度と、毛細管要素の、具体的に、体液中の分析物を検出するための検査要素の毛細管要素の充填の程度と、毛細管要素の充填の速度など、体液中の分析物を検出するために使用される検査要素の検査化学物質および／または検査フィールドの濡れの速度と、毛細管要素の充填の中断など、体液の試料によって体液中の分析物を検出するために使用される検査要素の検査化学物質および／または検査フィールドの濡れの中断と、繰り返される試料の塗布など、体液中の分析物を検出するために使用される検査要素の検査化学物質および／または検査フィールドの不均一な濡れと、体液中の分析物を検出するために使用される検査要素の検査化学物質および／または検査フィールドの濡れのタイミングを特徴付けるパラメータとからなる群から選択することができる。

【００５０】

少なくとも１つのフェイルセーフのアルゴリズムは、具体的に、光学的測定値またはインピーダンス測定値の１つまたは両方を少なくとも１つの閾値と比較するステップを含むことができる。それゆえ、例として、少なくとも１つのフェイルセーフのアルゴリズムは、光学的測定値および／またはインピーダンス測定値を、これらの測定値が所定の範囲の外にある、および／または上限値より高い、および／または下限値より低いことを示す１つまたは複数の範囲外閾値と比較するステップを含むことができる。１つまたは複数の閾値との比較は、測定値の１つまたは両方を少なくとも１つの閾値と直接比較することによってなど、直接比較とすることができる。追加的に、または代替として、測定値の１つまたは両方を１つまた複数の閾値と比較する前に、１つまたは両方の測定値は、１つまたは複数の二次値に変換することができる。それゆえ、例として、当業者に知られているように、たとえば上記に列挙した先行技術文献の１つまたは複数に開示されたように、インピーダンス測定値からヘマトクリットを導き出す目的のためになど、少なくとも１つのインピーダンス評価アルゴリズムによって、少なくとも１つのインピーダンス測定値から少なくとも１つの二次インピーダンス測定値を導き出すことができる。それゆえ、二次インピーダンス測定値は、ヘマトクリットとすることができ、それは、１つまたは複数の範囲外閾値となど、１つまたは複数の閾値レベルと比較することができる。同様に、追加的に、または代替として、特にインピーダンス測定値を使用することによって、次の事項の１つまたは複数は、１つまたは複数の二次インピーダンス測定値として決定することができ、そしてそれは、１つまたは複数の範囲外閾値、毛細管要素の充填の程度、検査化学物質および／または検査フィールドの濡れの程度、温度など、１つまたは複数の閾値レベルと比較することができる。追加的に、または代替として、特にインピーダンス測定値を使用することによって、および／またはインピーダンス測定用電極内に含まれる１つまたは複数の充填用電極を使用することによって、少なくとも１つの投薬パラメータを決定することができ、投薬パラメータは、検査要素の毛細管要素へなど、検査要素への試料塗布を記述する。少なくとも１つの投薬パラメータは、二次インピーダンス測定値として使用することができ、そして１つまたは複数の範囲外閾値など、１つまたは複数の閾値と比較することができる。少なくとも１つの投薬パラメータは、具体的に、短期間投薬を特徴付ける投薬パラメータ、間欠投薬を特徴付ける投薬パラメータ、分析測定が既に開始された後の第２の投薬などの倍量投薬を特徴付ける投薬パラメータからなる群から選択することができる。それゆえ、これらのパラメータの１つまたは複数に関し、許容可能な範囲を予め決定することができ、そしてフェイルセーフのステップは、モニタするパラメータの１つまたは複数がそれらの個別の許容可能な範囲内にあるのかどうかの問題に関する評価ステップを含むことができる。

【００５１】

少なくとも１つのフェイルセーフのステップを含む複数ステップの評価アルゴリズムでは、評価アルゴリズムおよび／または全体の方法は、もし失敗が検出された場合、停止させることができる。それゆえ、もしフェイルセーフのステップが、上記に列挙した干渉物質の１つまたは複数など、および／または上記に列挙したパラメータの１つまたは複数など、１つまたは複数の内因性または外因性のパラメータが範囲外である結果になった場合、失敗は、好ましくは自動的に認識することができ、そして評価ステップは、停止させることができる。本方法は、さらに詳細に以下で開示する測定システムを使用することによってなど、自動化されたやり方で全体的または部分的に実施することができ、そしてユーザには、任意選択で失敗のタイプに関する、および／または失敗の原因に関する情報を含めて、失敗が生じたことを通知することができる。それゆえ、例として、少なくとも１つの表示要素を有する、少なくとも１つの測定装置を設けることができ、その表示要素によって、ユーザには、視覚的になど、通知することができる。

【００５２】

評価ステップが、少なくとも１つのフェイルセーフのステップおよび少なくとも１つの決定ステップを含む複数ステップのアルゴリズムを含む場合、少なくとも１つの光学的測定値および少なくとも１つのインピーダンス測定値は、複数のステップにわたって分散して使用することができるので、インピーダンス測定値および光学的測定値は、異なるステップ中で使用することができる。あるいは、上記に要点を述べたように、少なくとも１つのインピーダンス測定値および少なくとも１つの光学的測定値は、１つおよび同じステップ中で使用することができる。

【００５３】

それゆえ、例として、少なくとも１つのインピーダンス測定値および／またはそれから導き出された少なくとも１つの二次測定値（以下では、後者は、インピーダンス測定値を使用するという意味によって含めなければならない）のみ、使用することができる。もし少なくとも１つのフェイルセーフのステップが、失敗が起きなかったことを示す肯定的な結果に終わった場合、光学的測定値だけを使用する、または光学的測定値とインピーダンス測定値の組合せを使用する、１つまたは複数のさらなるステップを実施することができる。

【００５４】

評価ステップ内で少なくとも１つのフェイルセーフのステップを使用する可能性を要約すると、ステップｃ）は、少なくとも１つのフェイルセーフのステップを含むことができ、フェイルセーフのステップでは、光学的測定値またはインピーダンス測定値の１つまたは両方が使用される。実施形態では、フェイルセーフのステップ中でインピーダンス測定値だけを使用することができる。フェイルセーフのステップは、光学的測定値またはインピーダンス測定値またはそれから導き出された１つまたは複数の二次測定値（すなわち光学的測定値、インピーダンス測定値または光学的測定値およびインピーダンス測定値の組合せから導き出される）の少なくとも１つを少なくとも１つの閾値と、具体的に、少なくとも１つの範囲外閾値と比較するステップを含むことができる。フェイルセーフのステップは、少なくとも１つのパラメータを少なくとも１つの閾値と、具体的に、干渉物質の濃度、具体的に、ヘマトクリットと、環境パラメータ、具体的に、周囲環境の温度と、実験のパラメータ、具体的に、毛細管要素の充填の程度および／または検査化学物質の濡れの程度と、試料パラメータ、具体的に、試料温度とからなる群から選択される少なくとも１つのパラメータと比較するステップをさらに含むことができる。これらのパラメータは、直接測定することができる、または光学的な測定値またはインピーダンス測定値の１つまたは両方から二次測定値として導き出すことができる。本方法は、もしフェイルセーフのステップ中で失敗が検出された場合、停止させることができる。

【００５５】

評価ステップが、少なくとも１つのフェイルセーフのステップを含む場合、フェイルセーフのステップは、体液中の分析物の濃度を導き出す前になど、さらなるステップを実施する前に、少なくとも部分的に実施することができる。追加的に、または代替として、少

なくとも１つのフェイルセーフのステップは、体液中の分析物の濃度を導き出すために全体的または部分的に同時に、および／または体液中の分析物の濃度を導き出した後になど、異なる時点で全体的または部分的に実施することができる。さらに、フェイルセーフのステップは、繰り返して、全体的または部分的に実施することができる。

【００５６】

少なくとも１つのフェイルセーフのステップが、少なくとも１つのインピーダンス測定を評価するステップを含む、すなわち、光学的測定値を使用せずに、インピーダンス測定値を使用するステップなど、少なくとも１つのインピーダンス測定値を使用するステップを含む場合、インピーダンス測定は、具体的に、充填または濡れのパラメータ、温度、ヘマトクリットまたはその組合せなど、失敗をそれについて検出する場合がある少なくとも１つのパラメータに適合させることができる。それゆえ、例として、少なくとも２つのインピーダンス測定用電極の形状は、フェイルセーフのステップに適合させることができる。例として、充填または濡れの制御を実施しなければならない場合、少なくとも２つのインピーダンス測定用電極は、具体的に、毛細管要素の端部でなど、完全な充填または不完全な充填を検出することができる位置に全体的または部分的に位置決めすることができる。少なくとも２つのインピーダンス測定用電極は、１つまたは複数のフェイルセーフのメカニズムを実施する、またはサポートするためになど、様々な目的のために適合される複数の電極を含むことができる。それゆえ、少なくとも２つのインピーダンス測定用電極は、失敗検出および／または他の目的のために１つまたは複数の電極ペアを含むことができる。例として、少なくとも１つの第１のペアは、検査要素の毛細管チャネルの入口になど、用量検出のために設けることができる。追加的に、または代替として、少なくとも１つの第２の電極ペアは、少なくとも１つの検査化学物質を含む検査フィールド内に、またはその近くになど、好ましくは分析物を検出するための少なくとも１つの検査化学物質の場所に、ヘマトクリット検出のためになど、１つまたは複数の干渉物質を検出するために設けることができる。やはり、追加的に、または代替として、少なくとも１つの第３の電極ペアは、温度の影響および／または伝導性の影響の測定のために設けることができ、第３の電極ペアは、また、好ましくは、少なくとも１つの検査化学物質を含む検査フィールド内に、またはそれの近くになど、分析物を検出するための少なくとも１つの検査化学物質の場所に位置決められる。さらに、追加的に、または代替として、少なくとも１つの第４の電極ペアは、試料が、少なくとも１つの検査化学物質を含む検査フィールドなど、検査化学物質を通過したのかどうかを検出することが可能な位置になど、濡れ制御のために設けることができる。例として、第４の電極ペアは、第４の電極ペアを使用することによって検査化学物質の濡れを検出することができるように、毛細管要素中で検査化学物質の下流に位置決めることができる。

【００５７】

上記に要点を述べたように、ステップｃ）の評価アルゴリズムは、単一ステップの評価アルゴリズムとすることができる、または複数のステップまたはサブステップを含むことができる。それゆえ、例として、ステップｃ）は、

ｃ．１）光学的測定値および第１の評価アルゴリズムを使用することによって、体液中の分析物の濃度の推定値を決定するサブステップと、

ｃ．２）推定値を使用し、そして少なくとも１つの修正アルゴリズムを使用することによって推定値を修正することによって、体液中の分析物の濃度の修正値を決定するサブステップであって、その修正アルゴリズムはインピーダンス測定値を使用する、サブステップとを含むことができる。

【００５８】

それゆえ、例として、分析物濃度の推定値は、少なくとも１つの光学的測定値と分析物濃度の間の既知の関係を使用することによって、決定することができる。これらの相関は、実験的に、分析的に、または半実験的に決定することができる。それゆえ、例として、第１の評価アルゴリズムは、上記で引用した先行技術文献中で開示されたアルゴリズムの１つまたは複数によって決定された終値など、検出反応の間に測定された寛解カーブの終

値と、グルコース濃度の間の既知の相関を含むことができる。ステップｃ．２）中で使用される修正アルゴリズムは、ヘマトクリットに対してなど、少なくとも１つの干渉物質の濃度に関して分析物の濃度の推定値を修正するためになど、インピーダンス測定値に対して修正する任意の修正アルゴリズムを含むことができる。それゆえ、ステップｃ．１）では、第１の評価アルゴリズムを使用することによって、全血中のグルコース濃度の推定値は、生成することができ、それは、ステップｃ．２）で、ヘマトクリットの実際の値に対して修正することができる。他の実施形態も実施可能である。

【００５９】

修正アルゴリズムは、たとえば、修正ファクタおよび／またはオフセットの適用を含むことができる。他の修正アルゴリズムも実行可能である。さらに、ヘマトクリットなど、インピーダンス測定値および／またはその決定された干渉物質濃度の関数として修正ファクタを示す修正カーブから導き出すことができる修正ファクタの適用など、他のタイプの修正を適用することができる。さらなる細部を以下に与える。

【００６０】

本発明のさらなる実施形態は、方法を実施するために使用される、または方法中に使用される測定セットアップに言及する。それゆえ、方法ステップａ）および方法ステップｂ）の両方のために、単一の検査要素を使用することができる。それゆえ、検査要素は、少なくとも１つの検査化学物質を含む少なくとも１つの検査フィールドなど、少なくとも１つの検査化学物質と、少なくとも２つのインピーダンス測定用電極との両方を含むことができる。

【００６１】

検査要素は、基板および基板に貼り付けられる少なくとも２つのインピーダンス測定用電極を含むことができる。検査要素は、基板の表面に貼り付けられる、および／または基板中に組み入れられるなど、基板に接続される少なくとも１つの検査フィールドをさらに含むことができ、検査フィールドは、少なくとも１つの検査化学物質を含む。その中に、１つの検査化学的性質を有する１つの単一検査フィールドを貼り付けることができる、および／または同じ検査化学的性質および／または異なるタイプの検査化学的性質を有する複数の検査フィールドを使用することができる。

【００６２】

検査フィールドは、インピーダンス測定用電極から空間的に分離することができる。それゆえ、検査フィールドは、インピーダンス測定用電極に接触することができない。例として、インピーダンス測定用電極は、基板の１つの領域中で基板に貼り付けることができる、ところが少なくとも１つの検査フィールドは、基板の異なる領域中で基板に貼り付けることができる。

【００６３】

検査要素は、追加として、少なくとも１つの塗布場所を含むことができ、体液の試料がそこに塗布される。その結果、少なくとも１つの塗布場所は、体液の試料を検査要素に塗布可能な場所とすることができる。それゆえ、上記で開示した方法中で、および／または以下でさらに詳細に開示するように、体液に言及するとき、体液の少なくとも１つの試料は、体液の代表的な量として、それゆえ体液自体として使用することができる。

【００６４】

１つまたは複数の塗布場所を設けることができる。具体的な実施形態では、少なくとも１つの塗布場所および／または検査要素は、体液の１つおよび同じ試料が、検査化学物質、および少なくとも２つのインピーダンス測定用電極の両方に供給されるように設計される。それゆえ、例として、検査要素は、少なくとも１つの毛細管要素を含むことができ、毛細管要素は、体液の試料または体液の試料の少なくとも一部を、塗布場所から検査化学物質およびインピーダンス測定用電極の少なくとも１つに、好ましくは検査化学物質およびインピーダンス測定用電極の両方に導くように適合させることができる。

【００６５】

さらなる実施形態は、インピーダンス測定用電極の材料に、または少なくとも２つのイ

ンピーダンス測定用電極の少なくとも１つの材料に言及する。それゆえ、好ましくは、少なくとも２つのインピーダンス測定用電極からの少なくとも１つのインピーダンス測定用電極は、アルミニウム、モリブデン、タングステン、タンタル、ニオブ、ジルコニウム、チタン、ルテニウム、ロジウム、イリジウム、パラジウム、白金、銀、金からなる群から選択される金属を含む。以下でさらに詳細に要点を述べるように、アルミニウムが、特に好ましい。さらに、追加的に、または代替として、モリブデン、タングステン、タンタル、ニオブ、ジルコニウム、チタンの群から選択される１つまたは複数の金属は、同様の利点をもって使用することができる。追加的に、または代替として、ルテニウム、ロジウム、イリジウム、パラジウム、白金、銀および金からなる群から選択される金属の１つまたは複数は、使用することはできるが、以下でさらに詳細に要点を述べるように、欠点がいくつかある。

【００６６】

好ましくはインピーダンス測定用電極の両方が、または３つ以上のインピーダンス測定用電極が設けられる場合、好ましくはインピーダンス測定用電極のすべてが、金属の名を挙げたリストから選択される金属を含む。もっとも好ましくは、アルミニウムが使用される。名を挙げられた金属は、純金属を使用することによってなど、純粋の形態で存在することができる。あるいは、名を挙げられた金属の１つまたは複数は、少なくとも１つの合金の形態で存在することができる。やはり、追加的に、または代替として、名を挙げられた金属の１つまたは複数は、酸化物の形態で使用することができる。名を挙げられた金属の１つまたは複数を含む他の化合物も適している。

【００６７】

インピーダンス測定用電極の１つまたは複数が、名を挙げられた金属、すなわちアルミニウム、モリブデン、タングステン、タンタル、ニオブ、ジルコニウム、チタン、ルテニウム、ロジウム、イリジウム、パラジウム、白金、銀および金の１つまたは複数を含む合金を含む場合、１つまたは複数の追加の元素、好ましくは金属が、合金中に添加成分として存在することができる。例として、次の群から選択される１つまたは複数の元素が、合金中に添加成分として存在することができる。

リチウム（Ｌｉ）、ナトリウム（Ｎａ）、カリウム（Ｋ）、
ベリリウム（Ｂｅ）、マグネシウム（Ｍｇ）、カルシウム（Ｃａ）、ストロンチウム（Ｓｒ）、スカンジウム（Ｓｃ）、イットリウム（Ｙ）、
チタン（Ｔｉ）、ジルコニウム（Ｚｒ）、ハフニウム（Ｈｆ）、
バナジウム（Ｖ）、ニオブ（Ｎｂ）、タンタル（Ｔａ）、
クロム（Ｃｒ）、モリブデン（Ｍｏ）、タングステン（Ｗ）、
マンガン（Ｍｎ）、レニウム（Ｒｅ）、
鉄（Ｆｅ）、ルテニウム（Ｒｕ）、コバルト（Ｃｏ）、ロジウム（Ｒｈ）、イリジウム（Ｉｒ）、
ニッケル（Ｎｉ）、パラジウム（Ｐｄ）、白金（Ｐｔ）、
銅（Ｃｕ）、銀（Ａｇ）、金（Ａｕ）、
亜鉛（Ｚｎ）、ホウ素（Ｂ）、インジウム（Ｉｎ）、
ケイ素（Ｓｉ）、ゲルマニウム（Ｇｅ）、
スズ（Ｓｎ）、鉛（Ｐｂ）、
アンチモン（Ｓｂ）、ビスマス（Ｂｉ）、
セレン（Ｓｅ）、テルル（Ｔｅ）、
ランタン（Ｌａ）、セリウム（Ｃｅ）、プラセオジム（Ｐｒ）、ネオジム（Ｎｄ）、サマリウム（Ｓｍ）、ユウロピウム（Ｅｕ）、ガドリニウム（Ｇｄ）、テルビウム（Ｔｂ）、ジスプロシウム（Ｄｙ）、ホルミウム（Ｈｏ）、エルビウム（Ｅｒ）、ツリウム（Ｔｍ）、イッテルビウム（Ｙｂ）、ルテチウム（Ｌｕ）

それゆえ、アルミニウム、モリブデン、タングステン、タンタル、ニオブ、ジルコニウム、チタン、ルテニウム、ロジウム、イリジウム、パラジウム、白金、銀、金からなる群から選択される１つまたは複数の金属に加えて、合金は、上記に述べた添加物の１つまた

は複数を含むことができる。追加的に、または代替として、１つまたは複数の他の金属性または非金属性の添加物が存在することができる。

【００６８】

好ましくは、インピーダンス測定用電極は、裸金属電極である。それゆえ、例として、インピーダンス測定用電極は、体液および／または分析物と化学反応を生じるように順応している、いずれものタイプの検査化学物質によってカバーされない。それゆえ、裸金属電極は、インピーダンス測定の間、体液に直接接触している。以下でさらに詳細に要点を述べるように、しかし、用語「裸」は、金属電極の金属の酸化物層が金属電極の表面に形成される可能性を除外してはならない。それゆえ、例として、天然の金属酸化物層は、アルミニウム表面上になど、多くの金属の表面上に形成される可能性がある。なお、追加の層が、意図的に金属電極に全く付け加えられておらず、かつ金属電極が、インピーダンス測定の間、いまだに体液に接触しているので、薄い酸化物層が個別の表面上に形成されるこれらの金属電極は、今もなお裸金属電極の意味内に含めなければならない。具体的に、金属電極が、アルミニウムまたはその合金を含む場合、個別の金属電極の表面上におけるアルミニウム酸化物の天然酸化物層の形成は、さらに裸金属電極の意味内に含めなければならない。

【００６９】

インピーダンス測定は、上記に要点を述べたように、正弦波信号の印加を伴うことができる。インピーダンス測定は、正弦波電圧のインピーダンス測定用電極への印加、そしてインピーダンス測定用電極を介する、好ましくは複数の周波数に関する応答信号としての電流の測定と、正弦波電流のインピーダンス測定用電極への印加、すなわちインピーダンス測定用電極を介し、そして電流を得るために必要な電圧の測定との少なくとも１つを伴うことができ、その電圧は、好ましくは複数の周波数に関して応答信号または応答信号の一部を形成する。それゆえ、一般に、インピーダンス測定は、電流－電圧－測定および／または電圧－電流－測定を含むことができる。適切なインピーダンス測定装置および／またはインピーダンス分析器が当該技術で知られており、市販されている。

【００７０】

好ましくは、インピーダンス測定は、周波数帯にわたってなど、複数の周波数に関して実施される。例として、１０Ｈｚ～１０００ｋＨｚの範囲中の、好ましくは１００Ｈｚ～４００ｋＨｚの範囲中の周波数を使用することができる。それゆえ、少なくとも１つのインピーダンス測定は、上記で述べた範囲内の周波数範囲など、周波数範囲にわたる少なくとも１つの応答信号のスペクトルおよび／または少なくとも１つのインピーダンス測定値の測定を伴うことができる。

【００７１】

インピーダンス測定は、一般に、１つまたは複数のインピーダンス測定値の測定を伴うことができ、その測定値は、インピーダンス測定の間に決定される試料の１つまたは複数のパラメータから導き出すことができる。インピーダンス測定が当該技術で広く知られているので、当業者は、本願で使用することができるインピーダンス測定値を直ちに認識する。例として、インピーダンス測定は、試料の次のパラメータの少なくとも１つの測定を伴うことができる、すなわち、伝導性、好ましくは複素電気伝導性と、アドミッタンスと、電流信号と電圧応答信号の間の位相シフトおよび／または電圧信号と電流応答信号の間の位相シフトなど、位相シフトと、誘電率と、インピーダンス、好ましくは複素インピーダンスと、実数部（アドミッタンスまたはインピーダンスに関する）と、虚数部（アドミッタンスまたはインピーダンスに関する）とである。

【００７２】

少なくとも１つのインピーダンス測定値は、上記に述べたパラメータの１つまたは複数から形成することができる、または、上記に述べたパラメータの１つまたは複数を含むことができる。追加的に、または代替として、少なくとも１つのインピーダンス測定値は、上記に述べたパラメータの１つまたは複数から導き出すことができる、少なくとも１つの二次値とすることができる。それゆえ、例として、後者のオプションについて、ヘマトク

リット値は、アドミッタンスおよび／または位相とヘマトクリット値の間の既知の関係を使用することによって、アドミッタンスおよび／または位相から導き出すことができる。この場合、アドミッタンスおよび／または位相および／またはそれから導き出されたヘマトクリット値は、少なくとも１つの修正アルゴリズム中でなど、少なくとも１つの評価アルゴリズム中で、ヘマトクリットの実際の値について全血中のグルコース濃度の推定値を修正するためになど、使用することができる。様々な他の実施形態も実施可能である。

【００７３】

本発明のさらなる態様では、体液中の少なくとも１つの分析物を検出するための検査要素を開示する。

検査要素は、本明細書で使用するとき、体液中の少なくとも１つの分析物を定性的および／または定量的に検出するために使用することができる任意の装置である。

【００７４】

検査要素は、

ａ）体液に接触させることができる少なくとも１つの検査化学物質であって、その検査化学物質は、光学的検査化学物質であって、分析物の存在下で少なくとも１つの検出反応を生じるように適合され、体液および検査化学物質の少なくとも１つの、少なくとも１つの光学的に検出可能なパラメータが、検出反応によって変化する、少なくとも１つの検査化学物質と、

ｂ）交流電気信号を体液に印加するように適合され、かつ少なくとも１つの応答信号を記録するように適合される、少なくとも２つのインピーダンス測定用電極とを含む。

【００７５】

検査要素は、少なくとも２つのインピーダンス測定用電極に電気的に接触するための１つまたは複数の接触パッドをさらに含むことができる。さらに、検査要素は、接触パッドから個別のインピーダンス測定用電極に繋がる接触リードなど、２つ以上の接触リードを含むことができる。

【００７６】

上記に要点を述べたように、少なくとも１つの検査化学物質は、好ましくは少なくとも１つの検査フィールドを形成する、および／または少なくとも１つの検査フィールドの一部になる。検査フィールドは、検査化学物質を含む１つの検出層だけを含む単一層のセットアップを含むことができる。あるいは、検査フィールドは、少なくとも２つの層の多層のセットアップを有することができ、少なくとも１つの検査化学物質を含む少なくとも１つの検出層は、光学的測定を向上させるために、１つまたは複数の広がり層および／または１つまたは複数の分離層、および／または白色バックグラウンドなど、光学的なバックグラウンドを設けるための１つまたは複数の顔料層など、１つまたは複数の追加の層と組み合わすことができる。このタイプの多層セットアップは、当該技術で知られている。それゆえ、例として、検査フィールドは、少なくとも１つの検出層、さらに少なくとも１つの分離層（たとえば、血球を分離するために）、および／または１つまたは複数の金属酸化物、好ましくはチタン二酸化物など、１つまたは複数の無機顔料層など、１つまたは複数の顔料層を含む光学的な層を含むことができる。

【００７７】

検査要素は、上記で開示した実施形態の１つまたは複数による、および／または以下でさらに詳細に開示する実施形態の１つまたは複数による方法で使用するように適合させることができる。

【００７８】

上記に要点を述べたように、少なくとも２つのインピーダンス測定用電極は、好ましくは、アルミニウム、モリブデン、タングステン、タンタル、ニオブ、ジルコニウム、チタン、ルテニウム、ロジウム、イリジウム、パラジウム、白金、銀、金からなる群から選択される金属を含むことができる。これらの金属の１つまたは複数は、純粋な形態で、および／または合金または酸化物として存在することができる。追加的に、または代替として、１つまたは複数の添加物が、特に合金の形態で存在することができる。さらなる細部に

関し、上記の電極材料の開示を参照されたい。好ましくは、インピーダンス測定用電極は、裸金属電極である。好ましくは、インピーダンス測定用電極は、インピーダンス測定の間、体液に直接接触している。

【００７９】

例として、少なくとも２つのインピーダンス測定用電極は、被覆されていないアルミニウムから作ることができる。体液に接触する可能性があるアルミニウムのすべての部分は、好ましくは試料のいずれもの電気活性の物質と反応しない。それゆえ、裸アルミニウム電極の場合、このタイプの電極は、一般に、これらの要件を満たす、というのは、裸アルミニウムは、一般に、自然に成長した絶縁酸化物層によってカバーされているからである。酸化物層によるアルミニウム表面の不動態化によって、血液試料またはその一部分など、電解質内のレドックス反応性の物質の酸化または還元が不可能になる、というのは、酸化物層は、少なくとも通常使用される電位の範囲内で、電子移動を広く防ぐからである。ＤＣ電圧など、十分な電圧が印加される場合、アノードに極性化された薄膜アルミニウム電極は、通常、完全に酸化され、その後電気伝導性が全く残されない。アルミニウム電極におけるインピーダンス測定は、通常、水溶液中において広い周波数範囲で電気活性の薬物によって影響を受けない。アルミニウム電極を使用するインピーダンス測定は、約１００Ｈｚの低周波数から約１００ｋＨｚのより高い値まで実施することができる。インピーダンススペクトルは、通常、全血試料の温度、ヘマトクリットおよび塩の濃度に対して選択的な感度を示す。

【００８０】

追加的に、または代替として、少なくとも２つのインピーダンス測定用電極は、全体的または部分的に構造化する、またはパターン形成することができる。それゆえ、例として、少なくとも２つのインピーダンス測定用電極は、上記に詳細に要点を述べたように、様々な目的のために、適切なパターン形成によって適合させることができる１つまたは複数の電極ペアを含むことができる。それゆえ、適切にパターン形成された次の電極ペアの１つまたは複数は、

検査要素の毛細管チャネルの入口にあるなど、用量検出のための少なくとも１つの第１のペア、

ヘマトクリット検出のためになど、好ましくは、少なくとも１つの検査化学物質を含む検査フィールド内に、またはその近くにあるなど、分析物を検出するための少なくとも１つの検査化学物質の場所にある、１つまたは複数の干渉物質を検出するための少なくとも１つの第２の電極ペア、

温度の影響および／または伝導性の影響の測定のための少なくとも１つの第３の電極ペアであって、その第３の電極ペアは、好ましくは、少なくとも１つの検査化学物質を含む検査フィールド内に、またはその近くにあるなど、分析物を検出するための少なくとも１つの検査化学物質の場所に位置決めされる、少なくとも１つの第３の電極ペア、

少なくとも１つの検査化学物質を含む検査フィールドなど、検査化学物質を試料が通過したのかどうかを検出することを可能にする位置にあるなど、濡れ制御のための少なくとも１つの第４の電極ペアであって、第４の電極ペアを使用することによって、検査化学物質の濡れを検出することができるように、毛細管要素中の検査化学物質の下流に位置決めされる第４の電極ペアなど、少なくとも１つの第４の電極ペアとして設けることができる。

【００８１】

ここでは、任意の術語体系「第１の」、「第２の」、「第３の」および「第４の」は、順位付けすることなく、かつ第１の電極ペアおよび第２の電極ペアを使用しないで第３の電極ペアおよび第４の電極ペアなど、これらの電極ペアの任意の組合せを使用する可能性を制限することなく、使用される。さらに、複数の電極パスが設けられた場合、電極ペアの２つ以上は、２つ以上の電極ペアによって共有される少なくとも１つの共通の電極を使用することによってなど、部分的に組み合わすことができる。

【００８２】

少なくとも１つのインピーダンス測定用電極が、複数の電極ペアを含む場合、電極ペアの形状および／または構造化および／またはパターン形成は、それらの個別の目的に適合させることができる。具体的に、少なくとも１つのインピーダンス測定用電極ペアの少なくとも１つのセル定数、または特インピーダンス測定用電極の複数の電極ペアの異なるセル定数は、それらの個別の目的に適合させることができる。当業者に一般に知られているように、電極ペアのなど、任意の伝導体のセル定数Ｚは、一般に、伝導体の抵抗Ｒと比導電率ρの間の相関、Ｒ＝ρ・Ｚを示す。様々なセル定数を有するマクロ電極構造上のマイクロ電極構造など、様々な目的に適合される電極のパターン形成の例示的な実施形態に関し、上記で論じたような国際公開特許第２００４／１１３９１０号Ａ１を参照されたい。それゆえ、アルミニウム電極など、著しく異なるセル定数を有する、インピーダンス測定用電極の異なる構造は、使用することができる。そのように、温度の作用は、広い周波数スペクトルにわたって、ヘマトクリットおよび塩化ナトリウムの干渉から、位相シフトおよびアドミッタンスの記録を効果的に分離することができる。

【００８３】

さらに、上記に要点を述べたように、少なくとも２つのインピーダンス測定用電極および／またはさらなる電極は、検査ストリップなどの検査要素の毛細管要素など、毛細管要素の充填プロセスをモニタするために使用することができる。それゆえ、例として、充填端部電極として、検査ストリップの充填の振る舞いを検出するために、任意選択の毛細管要素の下側縁部の中心に置くことができる（すなわち、毛細管要素中の検査化学物質の下流に位置決めされる）アルミニウム電極の特別な小型バー構造がある。インピーダンス電極と同じ電極を使用する場合、インピーダンスデータが毛細管の幅と無関係であるように、構造化を設計することができる。アルミニウムから作られる別の電極ペアは、毛細管に対して直交方向で毛細管の上側縁部に置くことができる（すなわち、毛細管要素中で検査化学物質の上流側に位置決めされる）。この電極ペアのインピーダンス測定は、用量検出信号として使用することができ、かつ温度、ヘマトクリットまたは塩化ナトリウムの影響を検出するために使用することができる。ここでは、塩化ナトリウムは、一般分類として、イオン強度によって一般に元に戻すことができる、というのは、ナトリウムイオンは、単にイオンの例であるからである。充填検出のために使用されるインピーダンス測定用電極は、試料の１つまたは複数のパラメータを検出するためになど、他の目的のために使用される検査化学物質および／または他のインピーダンス測定用電極が試料によって完全にカバーされることを保証するために、使用することができる。それによって、部分的にカバーされることを検出する、および／または避けることができる。体液の試料によって部分的にカバーされることは、インピーダンス測定用電極のセル定数を変化させる恐れがある、というのは試料区画内で伝導性表面を試料がカバーした部分が、セル定数の計算項の主成分であるからである。それゆえ、上記に要点を述べたように、インピーダンス測定用電極は、異なる目的のために、２つ以上の電極ペアを含むことができる。２つ以上の目的のための１つの電極ペアの共用は、一般に可能であるが、技術的な課題を引き起こす場合がある。なお、電極接点を互いに結合するために、かつ電極接点の全部の数を減少させるために、１つの電極ペア内でいくつかの目的を互いに結び付けることは、有利になることがあり得る。

【００８４】

検査要素は、一般に、当該技術で知られている検査要素フォーマットの１つまたは複数など、任意の形態またはフォーマットを有することができる。例として、検査要素は、検査ストリップ、検査テープ、検査ディスク、検査カートリッジからなる群から選択することができる。しかし、追加的に、または代替として、他のタイプの検査要素を使用することができる。

【００８５】

上記に要点を述べたように、検査要素は、好ましくは、少なくとも１つの基板および基板に貼り付けられる少なくとも２つのインピーダンス測定用電極を含むことができる。検査要素は、基板に接続される少なくとも１つの検査フィールドをさらに含むことができ、

検査フィールドは、検査化学物質を含む。検査フィールドは、基板の外側表面に貼り付けることができる、および／または、少なくとも１つの検査フィールドを基板の内部表面に貼り付けることによってなど、基板中に組み入れることができる。

【００８６】

基板は、単一層のセットアップを含むことができる、または多層のセットアップを含むことができる。それゆえ、基板は、紙材料、プラスチック材料、好ましくはホイル、金属およびセラミック材料の１つまたは複数を含むことができる。さらに、材料の組合せが実施可能である。基板は、積層板を使用することによってなど、多層セットアップを含むことができる。さらに、基板は、１つまたは複数の毛細管要素など、１つまたは複数の流体構造を含むことができる。この目的のために、２つ以上の基板を設けることができ、チャネルが、１つまたは複数のスペーサによって基板を隔てることによってなど、基板の間に配置される。追加的に、または代替として、１つまたは複数の毛細管スリットなど、１つまたは複数の開放毛細管チャネルを使用することによってなど、１つまたは複数の流体構造を基板の表面上に設けることができる。様々な実施形態が実施可能であり、一般に当該技術で知られている。

【００８７】

具体的な実施形態では、上記に要点を述べたように、検査フィールドは、インピーダンス測定用電極から空間的に分離される。それゆえ、好ましくは、インピーダンス測定用電極は、少なくとも１つの検査化学物質に接触していない。上記に要点を述べたように、インピーダンス測定用電極は、好ましくは、インピーダンス測定の間、体液に直接接触している裸金属電極である。

【００８８】

さらに上記で要点を述べたように、検査要素は、少なくとも１つの塗布場所を含むことができ、体液の試料をそこに塗布可能である。塗布場所は、少なくとも１つの検査化学物質および／または少なくとも２つのインピーダンス測定用電極に直接接触していることができる。あるいは、体液の試料を、塗布場所から検査化学物質およびインピーダンス測定用電極の１つまたは両方に移動させるために、１つまたは複数の移動要素を設けることができる。それゆえ、例として、検査要素は、少なくとも１つの毛細管要素を含むことができ、それは、体液の試料を、塗布場所から検査化学物質およびインピーダンス測定用電極の少なくとも１つ、好ましくは両方に導くように適合される。上記に要点を述べたように、少なくとも１つの毛細管要素は、閉じた毛細管、および毛細管スリットなど、開いた毛細管の少なくとも１つを含むことができる。

【００８９】

さらなる実施形態は、検査要素および少なくとも１つの光学的に検出可能な特性に言及する。それゆえ、上記に要点を述べたように、光学的特性は、一般に、検出反応によって変化する任意の光学的特性とすることができ、したがってその測定は、検出反応の進み具合、範囲またはステータスに関する情報の少なくとも１つのアイテムを提供することができる。もっとも好ましくは、少なくとも１つの光学的に検出可能な特性は、色、寛解など反射特性、および検査化学物質の蛍光からなる群から選択される。他の実施形態も実施可能である。

【００９０】

それゆえ、一般に、本発明による検査要素は、体液中の分析物の光学的な検出を実施するように適合される少なくとも２つのインピーダンス測定用電極および光学的検査化学物質の両方を含むハイブリッド検査要素とすることができる。好ましくは、検査要素は、光学的検査化学物質およびインピーダンス測定用電極の両方を含み、それによって１つおよび同じ検査ストリップを用いてインピーダンス測定および光学的測定を合わせた測定を可能にする、ハイブリッド検査ストリップである。

【００９１】

本発明のさらなる態様では、体液中の少なくとも１つの分析物を検出するための測定システムを開示する。測定システムは、本明細書で使用するとき、１つまたは複数の測定を

実施するように、具体的に、少なくとも１つの分析物を検出するように、より具体的に、少なくとも１つの分析物の濃度を測定するように適合される装置または複数の相互作用する装置の組合せである。測定システムは、単一装置として、または複数の相互作用する装置として具体化することができる。

【００９２】

測定システムは、

ｉ）上記で開示したような、または以下でさらに詳細に開示するような少なくとも１つの検査要素または複数の検査要素など、本発明による少なくとも１つの検査要素と、

ｉｉ）検査要素を使用するように適合される少なくとも１つの測定装置であって、その測定装置は、上記で開示した実施形態の１つまたは複数による方法、または以下でさらに詳細に開示する実施形態の１つまたは複数による方法など、本発明による方法を実施するように適合される、少なくとも１つの測定装置とを含む。

【００９３】

検査要素を使用するために、すなわち検査要素を使用することによって少なくとも１つの光学的測定および少なくとも１つのインピーダンス測定を実施するために、測定システムは、１つまたは複数の適切な装置または構成要素を含むことができる。それゆえ、まず第一に、測定装置は、検査要素を受け入れるように適合される、少なくとも１つの検査要素リセプタクルを含むことができる。検査要素リセプタクルの幾何的形状および／または細部は、検査要素自体の特性によって決めることができる。それゆえ、検査要素が検査ストリップである場合、検査要素リセプタクルは、検査ストリップを受け入れるように適合される少なくとも１つのスロットを含むことができる。検査要素が検査テープを含む場合、検査要素リセプタクルは、テープマガジンを含むことができる。検査要素リセプタクルの他の実施形態は、検査ストリップの可能な実施形態の前述の細部を考慮すると、当業者に明らかになる。

【００９４】

測定装置は、少なくとも１つの光学的に検出可能な特性を測定するように、かつ少なくとも１つの光学的測定値を生成するように適合される、少なくとも１つの光学検出器をさらに含むことができる。それゆえ、例として、検出器は、検査化学物質を含む検査フィールドの少なくとも一部を照明するためになど、検査化学物質の少なくとも一部を照明するための少なくとも１つの光源を含むことができる。検出器は、検査化学物質から検出器に伝搬する光を検出するための少なくとも１つの感光性要素をさらに含むことができる。例として、光源は、発光ダイオード、レーザダイオード、別のタイプのレーザ、白熱灯または電球、または光を用いて検査化学物質の少なくとも一部を照明するためのいずれかの他のタイプの光源の１つまたは複数を含むことができる。追加的に、または代替として、検査化学物質を含む検査フィールドの少なくとも一部を照明するために、周辺光を使用することができる。ここでは、１つまたは複数の波長を有する光を使用することができる。それゆえ、光学的測定は、同じまたは異なるスペクトル特性を有する、１つまたは複数の光源を使用することによって、１つまたは複数の波長範囲で実施することができる。

【００９５】

感光性要素は、一般に、感光性要素の照明に応答して少なくとも１つの電気信号を生成するように適合される任意の要素を含むことができる。この電気信号は、電流信号および／または電圧信号とすることができ、またはそれを含むことができ、少なくとも１つの光学的測定値を生成するために直接的または間接的に使用することができる。それゆえ、少なくとも１つの感光性要素によって生成される少なくとも１つの電気信号は、少なくとも１つの光学的測定値として直接使用することができる、または少なくとも１つの光学的測定値に変換することができる。それゆえ、上記に要点を述べたように、複数の光学的測定値は、新しい光学的測定値として少なくとも１つの終値を導き出すために、評価することができる。他のオプションも使用可能である。

【００９６】

具体的な実施形態では、検出器は、光を用いて検査化学物質、好ましくは検査フィール

ドを照明することによって、および検査化学物質から反射された、および／または散乱した光を検出することによって、少なくとも１つの寛解測定を実施するように適合される。そこでは、可視スペクトル範囲、赤外線スペクトル範囲および紫外線スペクトル範囲の１つまたは複数中の光を使用することができる。当業者によく知られている寛解測定を実施することによって、検出反応の進み具合に従って起きる可能性がある、検査化学物質の色変化を検出することができる。

【００９７】

少なくとも１つの感光性要素は、任意の有機または無機の感光性要素、または感光性要素の任意の組合せを含むことができる。それゆえ、例として、１つまたは複数のフォトダイオードおよび／または１つまたは複数のＣＣＤまたはＣＭＯＳチップを使用することができる。他の感光性要素も使用可能である。

【００９８】

測定装置は、少なくとも１つのインピーダンス測定装置をさらに含むことができ、それは、インピーダンス測定用電極に接続可能であり、インピーダンス測定を実施するように適合される。インピーダンス測定装置を接続する目的のために、検査要素上の１つまたは複数の接触パッドに電気的に接触するための１つまたは複数の接触要素など、１つまたは複数の接触要素を設けることができ、接触パッドは、インピーダンス測定用電極に接続される。例として、測定装置は、１つまたは複数の接触ピンおよび／または接触スプリングおよび／または接触クランプを備えることができる。

【００９９】

インピーダンス測定装置は、一般に、当業者に知られている、インピーダンス測定を実施するように適合される任意の装置とすることができる、またはそれを含むことができる。インピーダンス測定装置は、少なくとも１つの交流電圧源であって、その交流電圧源は、インピーダンス測定用電極を介して、少なくとも１つの交流の電圧信号を体液に印加するように適合される、少なくとも１つの交流電圧源と、少なくとも１つの電流測定装置であって、その電流測定装置は、少なくとも１つのインピーダンス測定用電極を通じて少なくとも１つの電流を測定するように適合される、少なくとも１つの電流測定装置とを含むことができる。具体的な実施形態では、交流電圧源によって、交流電圧信号の振幅および位相の両方を調節することができる。その結果、好ましくは、電流測定装置は、振幅感知方法および位相感知方法の両方で、少なくとも１つの電流を測定するように適合させることができる。

【０１００】

交流電圧源は、複数の周波数で、好ましくは周波数範囲にわたって交流電圧信号を生成するように適合させることができる。それゆえ、一般に、好ましい周波数範囲に関し、上記に述べた周波数範囲を参照されたい。電流測定装置は、位相感知方法で電流を測定するように適合させることができる。

【０１０１】

追加的に、または代替として、上記に述べた電流－電圧－測定セットアップに対してインピーダンス測定装置は、電圧－電流－測定を実施するように適合させることができる。それゆえ、インピーダンス測定装置は、追加的に、または代替として、少なくとも１つの交流電流源であって、その電流源は、インピーダンス測定用電極の少なくとも１つを介して、好ましくは少なくとも２つのインピーダンス測定用電極を介して、体液を流れる少なくとも１つの交流電流を誘導するように適合される、少なくとも１つの交流電流源と、交流電流を誘導するために必要な少なくとも１つの電圧を測定するように適合される、少なくとも１つの電圧測定装置とを含むことができる。やはり、上記に述べた任意選択の交流電圧源と同様に、好ましくは、交流電流源は、交流電流の振幅および位相の両方を調節するように適合される。同様に、好ましくは、少なくとも１つの電圧測定装置は、好ましくは、振幅感知方法および位相感知方法で少なくとも１つの電圧を測定するように適合される。やはり、好ましくは、交流電流源は、複数の周波数で、好ましくは周波数範囲にわたって交流電流を誘導するように適合される。やはり、上記に列挙した好ましい周波数範囲

を参照されたい。

【０１０２】

上記に要点を述べたように、電圧測定装置は、好ましくは、位相感知方法で電圧を測定するように適合させることができる。それゆえ、例として、電圧は、少なくとも１つの測定抵抗器、好ましくはオーム抵抗が高い抵抗器によって記録することができる。追加的に、または代替として、増幅器を使用することができる。一般に、本発明中で使用することができる電圧源、電流源、電圧測定装置および電流測定装置は、当業者に知られており、好ましくはインピーダンス測定の分野で市販されている。

【０１０３】

測定システムは、少なくとも１つの評価ユニットをさらに含むことができる。評価ユニットは、少なくとも１つの評価アルゴリズムを実施することによって、少なくとも１つの光学的測定値および少なくとも１つのインピーダンス測定値を使用することによって体液中の分析物の濃度を決定するように適合させることができる。この目的のために、単一ユニットとして具体化することができる、または１つまたは複数の相互作用する構成要素を含むことができる少なくとも１つの評価ユニットは、１つまたは複数のデータ処理装置を含むことができる。１つまたは複数のデータ処理装置は、１つまたは複数のマイクロコンピュータおよび／または他のタイプのコンピュータとすることができる、またはそれを含むことができる。それゆえ、例として、マイクロプロセッサは、ハンドヘルド装置中に組み入れることができる。追加的に、または代替として、１つまたは複数のパーソナルコンピュータ、１つまたは複数のコンピュータネットワークまたは１つまたは複数の他のタイプのデータ処理装置など、外部データ処理装置を測定装置中に含めることができる。

【０１０４】

それゆえ、一般に、測定装置は、一体として扱うことができる単一構成要素装置として具体化することができる。あるいは、測定装置は、光学検出器およびインピーダンス測定装置を含む測定ユニットおよび少なくとも１つの評価ユニットおよび／またはその部品を含む少なくとも１つの評価装置など、独立に扱うことができる複数の構成要素を含むことができる。

【０１０５】

もっとも好ましくは、測定装置は、ハンドヘルド装置として、すなわちユーザが持ち運ぶことができる、そして好ましくはユーザのポケットに入れて運ぶことができる装置として具体化される。あるいは、しかし、測定装置は、卓上または他のタイプの固定された測定装置を使用することによってなど、異なる方法で具体化することができ、それは、分析実験室および／または病院でしばしば見ることができる。それゆえ、一般に、測定装置は、家庭でのモニタリングで使用するように適合させることができる、または病院および／または実験室で使用するように適合させることができる。

【０１０６】

本発明のさらなる態様では、少なくとも１つの干渉物質の少なくとも１つの濃度について、体液中の分析物の濃度の推定値を修正するためのインピーダンス測定の使用を開示する。それについての修正を実施することができる、潜在的な干渉物質に関し、本発明による上記に述べた方法および装置を参照されたい。インピーダンス測定のために、１つまたは複数のインピーダンス測定用電極を使用することができ、インピーダンス測定用電極の少なくとも１つは、アルミニウム、モリブデン、タングステン、タンタル、ニオブ、ジルコニウム、チタン、ルテニウム、ロジウム、イリジウム、パラジウム、白金、銀、金からなる群から選択される金属を含むことができる。これらの金属およびインピーダンス測定用電極の形態の潜在的な細部に関し、上記の開示を、特に潜在的な合金および／または添加物について参照されたい。

【０１０７】

さらに、分析物の濃度の推定値は、少なくとも１つの光学的検査化学物質の少なくとも１つの光学的に検出可能な特性の少なくとも１つの測定値を生成することによって、決定することができる。光学的検査化学物質は、分析物の存在下で少なくとも１つの検出反応

を生じ、それによって少なくとも１つの光学的に検出可能な特性を変化させるように適合させることができる。さらなる細部に関し、上記の開示を参照されたい。

【０１０８】

インピーダンス測定および分析物の濃度の推定値の決定は、好ましくは同じ検査要素を使用することによって実施することができる。それゆえ、上記に提示したような本発明による検査要素の開示を参照されたい。

【０１０９】

本発明のさらなる態様では、体液中でインピーダンス測定を実施する電極のための電極材料としての金属の使用について開示し、その金属は、アルミニウム、モリブデン、タングステン、タンタル、ニオブ、ジルコニウム、チタン、ルテニウム、ロジウム、イリジウム、パラジウム、白金、銀、金からなる群から選択される。やはり、この使用の任意選択の細部について、特に合金および／または添加物に関し、上記で開示したインピーダンス測定用電極を参照されたい。やはり、例として、金属は、純粋な形態で存在することができる、および／または金属合金中の金属として使用することができる、および／または化合物、好ましくは酸化物中で存在することができる。それゆえ、好ましくは、アルミニウムが、純粋な形態で、アルミニウム合金として、またはアルミニウム酸化物として使用される。もっとも好ましくは、使用の際、好ましくはインピーダンス測定を使用することによって、体液中の少なくとも１つの干渉物質の濃度が決定される。

【０１１０】

本発明による方法、検査要素、測定システムおよび使用が、知られている方法および装置を超える多数の利点をもたらす。それゆえ、上記に要点を述べたように、本発明を使用することによって、分析物濃度の決定に対して影響力を有する１つまたは複数の干渉物質の上記に述べた問題に対処することができる。具体的に、ヘマトクリットについて修正することができ、そのヘマトクリットは、様々な方法で血中グルコース濃度など、分析物濃度の決定に対して影響力を有することができる。それゆえ、ヘマトクリットは、検査化学物質の濡れ、反応性の成分の溶液の振る舞い、および検査化学物質から試料中への、またはその逆の拡散による成分の移送に影響を与える可能性がある。一般に、以下でさらに詳細に説明するように、ヘマトクリットが高い試料中では、染色が光学的な検出反応を通じてよりゆっくりと形成される。本発明は、１つまたは複数の干渉物質の濃度と無関係に、分析物濃度を確実に決定するための手段および方法を提供する。これは、単に、光学的測定がインピーダンス測定と組み合わされることによる。インピーダンス測定は、交流電圧および／または交流電流を使用することができ、インピーダンス測定結果は、干渉物質の存在および／または濃度に強く関係しており、分析物測定を修正するために使用することができる。それゆえ、インピーダンス測定は、伝導性の単純な測定を含むことができる。

【０１１１】

本発明によるハイブリッド検査ストリップは、光学的な検出検査ストリップと２つ以上のインピーダンス測定用電極の組合せとすることができる。分析物濃度は、光度測定によってなど、光学的測定によって決定することができ、レドックス反応性の薬剤など、１つまたは複数の干渉物質の影響は、排除する、および／または減少させることができる。

【０１１２】

２つ以上のインピーダンス測定用電極は、知られている毛細管要素と容易に組み合わすことができる。それゆえ、１つまたは複数の毛細管要素は、検査要素中に設けることができ、インピーダンス測定用電極は、インピーダンス測定用電極の１つのペアまたはインピーダンス測定用電極の複数のペアを備えることができ、毛細管要素の流れの方向に沿って配置することができる。さらに、これらのインピーダンス測定用電極および／または追加の電極を使用することによって、化学反応と検出を同期させるために、毛細管要素の充填をモニタすることができる。それゆえ、少なくとも２つのインピーダンス測定用電極、あるいは追加的に、または代替として、追加の電極は、本発明による方法および／または測定システムによる試料検出および／または充填検出のために使用することができる。

【０１１３】

少なくとも１つの光学的検査化学物質および少なくとも２つのインピーダンス測定用電極を有するハイブリッド検査要素を使用するハイブリッド技術は、さらに、製造に関する利点をもたらすことができる。それゆえ、検査化学物質は、基板上に広い線条で被覆することができ、それは、検査要素の全幅にわたって広がることができる。それによって、高スループットの製造の方法で高い費用効果をもたらすことができる。複数の検査ストリップは、同時に製造することができ、切断ロールなど、適切な切断器具を使用することによって切断することができる。校正努力を減少させることができる。さらに、電気化学的な検査要素と対照的に、インピーダンス測定用電極のコーティングが必要でない。それゆえ、被覆されないままとすることができる裸金属のインピーダンス測定用電極を使用することができる。その結果、乾燥プロセス中の電極層の縮みなど、製造への影響をなくすことができる。

【０１１４】

要約すると、高度な精度および干渉物質に対するロバスト性を有し、高精度の測定結果をもたらすことができる検査要素を使用することができる。製造を簡単化し、アルミニウムなど、非貴金属を使用する可能性によって、製造コストをさらに低下させることができる。少なくとも１つの検査化学物質を含む少なくとも１つの検査フィールドなど、少なくとも１つのパラメータに特有の光学的な層を適用することによって、ハイブリッド検査要素は、複数の異なるパラメータに対して容易に適合させることができる。

【０１１５】

さらに、インピーダンス測定自体は、少なくとも１つの毛細管要素の充填制御および／または少なくとも１つの検査化学物質の充填制御を実施するために使用することができる。上記に要点を述べたように、濡れ制御器は、フェイルセーフのステップの一部にすることができる、または独立ステップを形成することができる。

【０１１６】

それゆえ、体液中の分析物の濃度を決定するために使用される少なくとも１つのインピーダンス測定値を提供することに加えて、少なくとも２つのインピーダンス測定用電極は、さらに、本発明による方法および装置によって少なくとも１つの濡れ情報を提供するために使用することができ、濡れ情報は、検査要素、検査要素の毛細管要素、検査化学物質およびインピーダンス測定用電極の少なくとも１つの体液による濡れに関する情報の少なくとも１つのアイテムを含む。それゆえ、毛細管要素の少なくとも１つの充填情報を生成することができる。その結果、本発明による方法および測定システムは、インピーダンス測定および／または光学的測定と体液による検査要素の濡れを同期させるように適合させることができる。それによって、測定値の精度を高めることができる。

【０１１７】

さらに、上記に要点を述べたように、１つまたは複数のフェイルセーフのメカニズムを、本発明による方法および装置中に組み入れることができる。それゆえ、上記に非常に詳細に論じたように、少なくとも１つの評価ステップは、１つまたは複数のフェイルセーフのステップを含むことができる。それゆえ、例として、本発明による方法および／または測定システムは、

不完全な、および／またはゆっくりしすぎる濡れ、たとえば、少なくとも１つの毛細管要素の不完全な、またはゆっくりしすぎる充填、および／または少なくとも１つの検査フィールドなど、少なくとも１つの検査化学物質の不完全な、またはゆっくりしすぎる濡れと、

検査要素の様々な層の不完全な付着および／または接着剤の毛細管チャネル中への移動など、検査要素の製造または品質の問題と、

所定の温度範囲からの逸脱と、

欠陥がある検査要素と、

検査要素の形状の望ましくない変化および／またはインピーダンス測定用電極の少なくとも１つの電極ペアのセル定数の望ましくない変化との少なくとも１つを検出するように適合させることができる。

【０１１８】
フェイルセーフのステップのさらなる細部に関し、および１つまたは複数のパラメータの潜在的な範囲外の検出に関し、上記で与えたフェイルセーフのステップの開示を参照されたい。さらに、上記に述べた米国特許出願第２００７／０１０２２９２号Ａ１で開示されたようなフェイルセーフのメカニズムを参照されたい。これらのフェイルセーフのアルゴリズムは、また、本発明の文脈中で使用することができる。さらに、他のフェイルセーフのメカニズムも実行可能である。
【０１１９】
インピーダンス測定の結果は、たとえばヘマトクリットおよび／または温度によって影響される恐れがある。さらに、以下でさらに詳細に示すように、インピーダンス測定は、一般に、分析物自体の濃度によって影響されない。追加のインピーダンス測定情報を提供することによって、推定グルコース濃度など、分析物濃度の推定値を修正することができる、および／または評価アルゴリズムを適合させることができる。
【０１２０】
上記に要点を述べたように、インピーダンス測定用電極について、アルミニウムから作られる、またはアルミニウムを含む、および／または上記に列挙した他の金属の１つまたは複数から作られる電極を使用することができる。それによって、光学的な検出を同時に行い、かつ追加して総合的な電気伝導性の構造の利点を兼ね備える、費用効果的な検査要素を製造することができる。
【０１２１】
ハイブリッド検査要素のために、測光系で通常使用されるコーティング技術を適用することができる。これらの製造技術が、一般に、高スループットおよび低校正努力のために最適化されてきたので、製造コストは、一般に低下させることができる。
【０１２２】
ハイブリッド検査要素のために、電極は、好ましくは被覆されないままである。その結果、上記に要点を述べたように、乾燥プロセス中のホイルの縮みなど、コーティングの縮みは、防ぐことができる。
【０１２３】
さらに、光度検出など、光学的な検出、さらにまた、たとえばアルミニウム電極を使用するインピーダンス測定を含むハイブリッド検査ストリップは、上記に述べたｃＮＡＤ検査化学物質となど、当該技術で知られる１つまたは複数の検査化学物質と組み合わすことができる。アルミニウム電極およびｃＮＡＤ検査化学物質を有するハイブリッド検査ストリップは、アスコロビン酸および／またはグルタチオンなど、レドックス反応性の薬剤といずれもの干渉を示さない。不動態化酸化物層は、アルミニウム電極上に存在することができ、これらの電極の腐食に対する高い耐性をもたらすことができる。インピーダンス測定のために、したがって、インピーダンス測定用電極は、好ましくは被覆されない、そしていずれもの化学的なプロセスによっても被覆されない。これに反し、金の表面は、酸化物の形成に対して保護する必要がある。さらに、金またはパラジウムの電極ための製造プロセスとは対照的に、プラズマ洗浄による洗浄ステップが必要でない。
【０１２４】
また、ハイブリッド検査要素は、グルコース以外の分析物検出のために適用することができる。それゆえ、一般に、上記に要点を述べたように、光度検出を使用することによってなど、光学的検査化学物質を使用することによって検出可能な、いずれかのタイプの分析物を検出することができる。例として、ＴＧ、ＨＤＬおよびコレステロールの１つまたは複数など、脂質と、ＧＯＴ、ＧＰＴ、ガンマＧＴの１つまたは複数など、肝臓酵素と、ＨｂＡｌｃと、および／またはさらなる臨床上のパラメータとを検出することができる。検査要素の設計は、充填制御、ヘマトクリットのためのインピーダンス測定および／または温度制御を行うことによってなど、予想される使用に適合させることができる。
【０１２５】
検査要素は、一般に、上記に要点を述べたように、濡れ制御を行うことができる。濡れ

制御は、一般に、毛細管要素の充填の間に伝導性測定を使用することによって、および／または他のタイプの濡れ検出メカニズムを使用することによって、行うことができる。それによって、体液の試料の正しい塗布の容易な制御および／または毛細管要素の正しい充填に関する情報を提供することができる。

【０１２６】

具体的に、上記に述べたｃＮＡＤ検査化学物質を使用することによって、ロバスト性を高め、かつレドックス活性の物質の影響力を低くすることができる。酵素グルコース脱水素酵素、および共同因子ｃＮＡＤの安定性は、本発明によく適する。しかし、追加的に、または代替として、他のタイプの検査化学物質を代替えとして、または追加して使用することができる。

【０１２７】

また、上記で開示したような本発明は、免疫学的検査および免疫学的検査要素に適用することができる。それゆえ、例として、欧州特許第０１８６７９９号Ａ１およびその中で開示されている装置を参照されたい。このタイプの装置は、２つ以上のインピーダンス測定用電極を設け、インピーダンス応答信号を記録し、それによって少なくとも１つのインピーダンス測定値を生成することによってなど、上記で開示したようなインピーダンス測定セットアップを容易に備えることができる。免疫学的検査によって生成される光学的な値に加えて、インピーダンス測定値を使用することができ、それによって修正された免疫学的検査結果が導き出される。追加的に、または代替として、他のタイプの免疫学的検査要素、好ましくは光学的な検出のために適合される免疫学的検査要素を使用することができ、その検査要素は、本発明によって使用するために、２つ以上のインピーダンス測定用電極を備えることができる。そこでは、上記に要点を述べたように、光学的測定は、免疫学的検査要素を使用することによって、上記に開示したような方法ステップａ）に従って実施することができる。さらに、２つ以上のインピーダンス測定用電極は、上記で開示したような方法ステップｂ）に従って、少なくとも１つのインピーダンス測定を実施するために使用することができ、そして免疫学的検査を評価するための少なくとも１つの評価ステップは、ステップａ）で生成された光学的測定値およびステップｂ）で生成されたインピーダンス測定値の両方を使用することによって実施することができ、それによって免疫学的検査に関して興味ある少なくとも１つの分析物の濃度が決定される。具体的に、１つまたは複数の干渉物質に対する修正は、上記に要点を述べたように、実施することができる。

【０１２８】

インピーダンス測定は、少なくとも１つのアドミッタンスの測定を含むことができる。好ましくは、少なくとも１つのアドミッタンスのこの測定は、アルミニウム、アルミニウム合金またはアルミニウム酸化物を、インピーダンス測定用電極のための電極材料として使用することによって実施することができる。

【０１２９】

インピーダンス測定用電極のための適切な電極構造を設けるために、１つまたは複数の金属層など、電気伝導性材料の１つまたは複数の層を、プラスチック基板など、基板に貼り付けることができる。１つまたは複数の金属層は、好ましくは厚さを２０ｎｍから５００ｎｍに、より好ましくは厚さを５０ｎｍから１５０ｎｍにすることができる。それゆえ、例として、電極パターンは、直接的に、またはレーザ切断など、逆プロセスまたは他のパターン形成プロセスを使用することによって貼り付けることができる。交流の電流および／または電圧をインピーダンス測定用電極に印加することができる。インピーダンス測定用電極は、様々な、または異なる形状を有することができる。体液の試料は、電極を濡らすことができ、そして試料のヘマトクリットに依存してなど、たとえば干渉物質の濃度に依存して、異なる伝導性信号など、異なる応答信号を測定することができる。

【０１３０】

驚くべきことに、本発明内で実施される測定は、インピーダンス測定用電極、より具体的にアルミニウム電極が必ずしも検査化学によって被覆されることを必要としないことを

示している。それゆえ、例として、不動態化の均一な酸化物層が、電極材料の表面に存在することができ、インピーダンス測定の間において測定結果の高再現性、さらにまた低ノイズをもたらす。

【０１３１】

具体的に、アルミニウム電極は、１００Ｈｚから４００ｋＨｚなど、広い周波数範囲で使用することができる。それゆえ、ヘマトクリット（ＨＫＴ）の測定に加えて、ＨＫＴと、温度および／または試料の塩分含有量など、さらなる干渉との間の正確な区別を行うことができる。また、これらの他の干渉は、伝導性に対して影響力を有することができ、ヘマトクリットと同様に修正することができる。アルミニウム電極の使用は、インピーダンス測定がいずれものＤＣ成分の使用を伴わない場合、特に好ましい、というのは、交流電気信号だけが使用される場合、アルミニウムイオンの電気化学的な分解、移動、または電気化学的な酸化が防止されるからである。

【０１３２】

さらに、試料中に存在する可能性がある、薬剤など、レドックス活性の成分は、アルミニウム電極が使用されたとき、インピーダンス測定に対して著しい影響を示さないことが判明している。

【０１３３】

さらに、金属電極材料に加えて、追加的に、または代替として、他のタイプの電極材料を、インピーダンス測定用電極のために使用することができる。それゆえ、アルミニウムに加えて、半導体材料および／または半導体コーティング、さらにまた好ましくは１つまたは複数の不動態化層を有する金属および合金を使用することができる。

【０１３４】

上記に要点を述べたように、アルミニウムから作られる電極は、一般に、通常の金の電極と比較したときなど、どちらかといえば費用効果的である。アルミニウムは、物理蒸着法および／または化学蒸着法など、標準的な技法を使用することによって基板に貼り付けることができる。例として、電極は、フレキシブル基板上になど、基板上にスパッタすることができる。これらの技術は、食品のためになど、パッケージング技術で広く使用される。アルミニウムをパターン形成するために、レーザ切断など、単純な技法を使用することができる。

【０１３５】

アルミニウムは、ニッケルまたは銅のような金属と対照的に、環境要件から見て広く無害であることが知られている。さらに、アルミニウムは、金から作られる電極と同様に、ＡＣ測定方法のための電極材料として使用することができる。さらに、プラスチック材料、より好ましくはプラスチックホイルなど、通常の基板材料へのアルミニウム電極の付着力は、優れていることが知られており、アルミニウムは容易に接触することができる。

【０１３６】

さらに、上記に要点を述べたように、アルミニウム電極は、一般に、可逆的なレドックス成分の存在によって影響されない。それゆえ、不動態化Al_2O_3表面層が、不均一な電子移動を妨げることができる。それによって、薬剤など、試料中のレドックス活性の物質による干渉は、減少させる、または防ぐことさえできる。同じことが、タンタルなど、酸化物表面層を形成する他のタイプの金属にもいえる。追加的に、または代替として使用することができる他の電極材料のいくつかの利点および欠点は、以下でさらに詳細に説明する。

【０１３７】

不動態化酸化物層は、さらに、４～９のｐＨ範囲中でなど、特に腐食に対してアルミニウムを非常に安定にさせる。したがって、特にヘマトクリット測定のために、アルミニウムから作られる電極は、被覆しなくてもよく、かつ化学的に処理しなくてもよい。これに反し、金の表面は、酸化から保護する必要がある。その結果、上記に要点を述べたように、アルミニウム電極は、たとえば金と対照的に、使用前にプラズマ洗浄を使用することによってなど、必ずしも洗浄する必要がない。それゆえ、アルミニウム被覆ホイル材料など

、アルミニウムによって被覆された基板材料は、一般に、良好な長期安定性を示し、容易に保管することができる。

【０１３８】

本発明の発見物を要約すると、次の実施形態が好ましい。

実施形態１

体液中の少なくとも１つの分析物を検出するための方法において、

その方法は、

ａ）光学的測定を実施するステップであって、少なくとも１つの検査化学物質が体液に接触し、検査化学物質は、光学的検査化学物質であって、分析物の存在下で少なくとも１つの検出反応を生じるように適合され、体液および検査化学物質の少なくとも１つの、少なくとも１つの光学的に検出可能な特性が、検出反応によって変化し、少なくとも１つの光学的測定値が生成される、ステップと、

ｂ）少なくとも１つのインピーダンス測定を実施するステップであって、少なくとも２つのインピーダンス測定用電極が使用され、少なくとも１つの交流電気信号が、インピーダンス測定用電極を介して体液に印加され、少なくとも１つの応答信号が記録され、少なくとも１つのインピーダンス測定値が生成される、ステップと、

ｃ）少なくとも１つの評価ステップを実施するステップであって、評価ステップでは、少なくとも１つの評価アルゴリズムが使用され、光学的測定値およびインピーダンス測定値が、体液中の分析物の濃度を決定するために使用される、ステップとを含む、方法。

実施形態２

ステップｃ）は、少なくとも１つのフェイルセーフのステップを含み、

フェイルセーフのステップでは、光学的測定値またはインピーダンス測定値の１つまたは両方が使用される、実施形態１による方法。

実施形態３

フェイルセーフのステップは、光学的測定値またはインピーダンス測定値またはそれから導き出された１つまたは複数の二次測定値の少なくとも１つを、少なくとも１つの閾値と、特に少なくとも１つの範囲外閾値と比較するステップを含む、実施形態２による方法。

実施形態４

フェイルセーフのステップは、少なくとも１つのパラメータを、少なくとも１つの閾値、特に干渉物質濃度、特にヘマトクリットと、環境パラメータ、特に周囲環境の温度と、実験のパラメータ、特に毛細管要素の充填の程度および／または検査化学物質の濡れの程度と、試料パラメータ、特に試料温度とからなる群から選択される少なくとも１つのパラメータと比較するステップを含む、実施形態２乃至３のいずれか１つによる方法。

実施形態５

本方法は、フェイルセーフのステップ中で失敗が検出された場合、停止される、実施形態２乃至４のいずれか１つによる方法。

実施形態６

体液は、血液、好ましくは全血と、間質液と、尿と、唾液とからなる群から選択される、実施形態５による方法。

実施形態７

分析物は、グルコースと、乳酸塩と、トリグリセリドと、ケトンと、エタノールと、総コレステロールと、ＨＤＬコレステロールと、ＬＤＬコレステロールと、尿素と、尿酸と、クレアチンと、アンモニアと、アルカリホスファターゼ（ＡＬＰ）と、クレアチンキナーゼ（ＣＫ）と、アミラーゼと、膵アミラーゼと、（ガンマ）グルタミルトランスフェラーゼ（ＧＧＴ）と、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ（ＧＯＴ）と、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（ＧＰＴ）と、ビリルビンと、ヘモグロビンと、カリウムと、内因性および／または外因性の凝固経路中に含まれる物質または物質の組合せとからなる群から選択される、実施形態１乃至６の１つによる方法。

実施形態８

検査化学物質は、少なくとも１つの酵素を含む、実施形態１乃至７の１つによる方法。
実施形態９
ステップｃ）では、体液中の分析物の濃度は、体液中の少なくとも１つの干渉物質濃度について修正される、修正された濃度である、実施形態１乃至８の１つによる方法。
実施形態１０
干渉物質は、薬物と、消毒剤と、レドックス反応性の物質と、アスコロビン酸と、過酸化物と、グルタチオンと、体液中の粒子状成分、好ましくは体液中の少なくとも１つの細胞成分、およびより好ましくは、ヘマトクリットとからなる群から選択される、実施形態９による方法。
実施形態１１
ステップｃ）は、
ｃ．１）光学的測定値および第１の評価アルゴリズムを使用することによって、体液中の分析物の濃度の推定値を決定するサブステップと、
ｃ．２）推定値を使用し、そして少なくとも１つの修正アルゴリズムを使用することによって推定値を修正することによって、体液中の分析物の濃度の修正値を決定するサブステップであって、その修正アルゴリズムは、インピーダンス測定値を使用する、サブステップとを含む、実施形態１乃至１０の１つによる方法。
実施形態１２
単一検査要素が、方法ステップａ）および方法ステップｂ）の両方のために使用される、実施形態１乃至１１の１つによる方法。
実施形態１３
検査要素は、基板および基板に貼り付けられる少なくとも２つのインピーダンス測定用電極を含み、
検査要素は、基板に接続される少なくとも１つの検査フィールドをさらに含み、
検査フィールドは、検査化学物質を含む、実施形態１２による方法。
実施形態１４
検査フィールドは、インピーダンス測定用電極から空間的に分離される、実施形態１３による方法。
実施形態１５
検査要素は、少なくとも１つの塗布場所を含み、
体液の試料は、塗布場所に塗布される、実施形態１２乃至１４の１つによる方法。
実施形態１６
検査要素は、少なくとも１つの毛細管要素を含み、
毛細管要素は、体液の試料を、塗布場所から検査化学物質およびインピーダンス測定用電極の少なくとも１つに導くように適合される、実施形態１５による方法。
実施形態１７
少なくとも２つのインピーダンス測定用電極の少なくとも１つのインピーダンス測定用電極は、モリブデン、タングステン、タンタル、ニオブ、ジルコニウム、チタン、ルテニウム、ロジウム、イリジウム、パラジウム、白金、銀、金からなる群から選択される金属および好ましくはアルミニウムを含む、実施形態１乃至１６の１つによる方法。
実施形態１８
インピーダンス測定用電極は、裸金属電極である、実施形態１乃至１７の１つによる方法。
実施形態１９
インピーダンス測定用電極は、インピーダンス測定の間、体液に直接接触している、実施形態１乃至１８の１つによる方法。
実施形態２０
インピーダンス測定は、
正弦波電圧のインピーダンス測定用電極への印加、そしてインピーダンス測定用電極を通じた、好ましくは複数の周波数についての応答信号としての電流の測定と、

正弦波電流のインピーダンス測定用電極への印加、そして好ましくは複数の周波数についての応答信号として電流を得るために必要な電圧の測定との少なくとも１つを伴う、実施形態１乃至１９の１つによる方法。

実施形態２１

インピーダンス測定は、次の試料のパラメータ、すなわち、伝導性、好ましくは複素電気伝導性と、アドミッタンスと、位相シフトと、誘電率と、インピーダンス、好ましくは複素インピーダンスと、実数部、特にアドミッタンスおよび／またはインピーダンスと関係する実数部と、虚数部、特にアドミッタンスおよび／またはインピーダンスと関係する虚数部との少なくとも１つの測定を伴う、実施形態１乃至２０の１つによる方法。

実施形態２２

インピーダンス測定用電極および検査化学物質からなる群から選択される少なくとも１つの要素の濡れ制御が、インピーダンス測定用電極を使用することによって実施される、実施形態１乃至２１の１つによる方法。

実施形態２３

毛細管要素の充填が、少なくとも１つのインピーダンス測定値を使用することによってモニタされる、実施形態２２による方法。

実施形態２４

体液中の少なくとも１つの分析物を検出するための検査要素において、

その検査要素は、

ａ）体液に接触させることができる少なくとも１つの検査化学物質であって、その検査化学物質は、光学的検査化学物質であって、分析物の存在下で少なくとも１つの検出反応を生じるように適合され、体液および検査化学物質の少なくとも１つの、少なくとも１つの光学的に検出可能なパラメータが、検出反応によって変化する、少なくとも１つの検査化学物質と、

ｂ）交流電気信号を体液に印加するように適合され、かつ少なくとも１つの応答信号を記録するように適合される、少なくとも２つのインピーダンス測定用電極とを含む、検査要素。

実施形態２５

検査要素は、実施形態１乃至２３の１つによる方法で使用するように適合される、実施形態２４による検査要素。

実施形態２６

少なくとも２つのインピーダンス測定用電極の少なくとも１つのインピーダンス測定用電極は、モリブデン、タングステン、タンタル、ニオブ、ジルコニウム、チタン、ルテニウム、ロジウム、イリジウム、パラジウム、白金、銀、金からなる群から選択される金属および好ましくはアルミニウムを含む、実施形態２４乃至２５の１つによる検査要素。

実施形態２７

インピーダンス測定用電極は、裸金属電極である、実施形態２４乃至２６の１つによる検査要素。

実施形態２８

インピーダンス測定用電極は、インピーダンス測定の間、体液に直接接触している、実施形態２４乃至２７の１つによる検査要素。

実施形態２９

検査要素は、検査ストリップ、検査テープ、検査ディスクからなる群から選択される、実施形態２４乃至２８の１つによる検査要素。

実施形態３０

検査要素は、少なくとも１つの基板および基板に貼り付けられる少なくとも２つのインピーダンス測定用電極を含み、

検査要素は、基板に接続される少なくとも１つの検査フィールドをさらに含み、

検査フィールドは、検査化学物質を含む、実施形態２４乃至２９の１つによる検査要素。

実施形態３１
検査フィールドは、インピーダンス測定用電極から空間的に分離される、実施形態３０による検査要素。
実施形態３２
検査要素は、少なくとも１つの塗布場所を含み、
体液の試料は、塗布場所に塗布可能である、実施形態２４乃至３１の１つによる検査要素。
実施形態３３
検査要素は、少なくとも１つの毛細管要素をさらに含み、
毛細管要素は、体液の試料を、塗布場所から検査化学物質およびインピーダンス測定用電極の少なくとも１つに導くように適合される、実施形態３２による検査要素。
実施形態３４
少なくとも１つの光学的に検出可能な特性は、検査化学物質の色と、検査化学物質の反射特性、好ましくは検査化学物質を含む検査フィールドの寛解と、検査化学物質の蛍光とからなる群から選択される、実施形態２４乃至３３の１つによる検査要素。
実施形態３５
体液中の少なくとも１つの分析物を検出するための測定システムにおいて、
その測定システムは、
ｉ）実施形態２４乃至３４の１つによる少なくとも１つの検査要素と、
ｉｉ）検査要素を使用するように適合される少なくとも１つの測定装置とを含み、
測定装置は、実施形態１乃至２３の１つによる方法を実施するように適合される、測定システム。
実施形態３６
測定装置は、検査要素を受け入れるように適合される少なくとも１つの検査要素リセプタクルを含む、実施形態３５による測定システム。
実施形態３７
測定装置は、少なくとも１つの光学検出器を含み、
光学検出器は、少なくとも１つの光学的に検出可能な特性を測定し、かつ少なくとも１つの光学的測定値を生成するように適合される、実施形態３５乃至３６の１つによる測定システム。
実施形態３８
光学検出器は、検査化学物質の少なくとも一部を照明するための少なくとも１つの光源を含み、
光学検出器は、検査化学物質から光学検出器に伝搬する光を検出するための少なくとも１つの感光性要素をさらに含む、実施形態３７による測定システム。
実施形態３９
測定装置は、少なくとも１つのインピーダンス測定装置をさらに含み、
インピーダンス測定装置は、インピーダンス測定用電極に接続可能であり、
インピーダンス測定装置は、インピーダンス測定を実施するように適合される、実施形態３５乃至３８の１つによる測定システム。
実施形態４０
インピーダンス測定装置は、
少なくとも１つの交流電圧源であって、その交流電圧源は、インピーダンス測定用電極を介して少なくとも１つの交流電圧信号を体液に印加するように適合される、少なくとも１つの交流電圧源と、
少なくとも１つの電流測定装置であって、その電流測定装置は、インピーダンス測定用電極の少なくとも１つを通じて少なくとも１つの電流を測定するように適合される、少なくとも１つの電流測定装置とを含む、実施形態３９による測定システム。
実施形態４１
交流電圧源は、複数の周波数で交流電圧信号を生成するように適合される、実施形態４

０による測定システム。
実施形態４２
電流測定装置は、位相感知方法で電流を測定するように適合される、実施形態４０乃至４１の１つによる測定システム。
実施形態４３
インピーダンス測定装置は、
少なくとも１つの交流電流源であって、その交流電流源は、インピーダンス測定用電極を介して体液を流れる少なくとも１つの交流電流を誘導するように適合される、少なくとも１つの交流電流源と、
少なくとも１つの電圧測定装置であって、その電圧測定装置は、交流電流を誘導するのに必要な少なくとも１つの電圧を測定するように適合される、少なくとも１つの電圧測定装置とを含む、実施形態３９乃至４２の１つによる測定システム。
実施形態４４
交流電流源は、複数の周波数で交流電流を誘導するように適合される、実施形態４３による測定システム。
実施形態４５
電圧測定装置は、位相感知方法で電圧を測定するように適合される、実施形態４３乃至４４の１つによる測定システム。
実施形態４６
測定装置は、少なくとも１つの評価ユニットをさらに含み、
評価ユニットは、少なくとも１つの光学的測定値および少なくとも１つのインピーダンス測定値を使用することによって、少なくとも１つの評価アルゴリズムを実施することによって、体液中の分析物の濃度を決定するように適合される、実施形態３５乃至４５の１つによる測定システム。
実施形態４７
評価ユニットは、少なくとも１つのデータ処理装置を含む、実施形態４６による測定システム。
実施形態４８
評価ユニットは、少なくとも１つのインピーダンス測定値を使用することによって、検査化学物質、インピーダンス測定用電極および毛細管要素の少なくとも１つの濡れを検出するようにさらに適合される、実施形態４６乃至４７の１つによる測定システム。
実施形態４９
評価装置は、少なくとも１つの毛細管要素の充填をモニタするように適合される、実施形態４８による測定システム。
実施形態５０
体液中でインピーダンス測定を実施するための電極のための電極材料としてのアルミニウムの使用。
実施形態５１
体液中の少なくとも１つの干渉物質の濃度が、インピーダンス測定によって決定される、実施形態５０による使用。
実施形態５２
電極は、純粋な形態、合金として、および酸化物としての１つの形でアルミニウムを含む、実施形態５０乃至５１の１つによる使用。
【０１３９】
本発明のさらなる任意選択の特徴および実施形態は、より詳細に、次の好ましい実施形態の記述中で、好ましくは従属請求項と併せて開示する。そこでは、個別の任意選択の特徴は、当業者が理解するように、孤立したやり方で、さらにまたいずれかの任意の実行可能な組合せで実現することができる。本発明の範囲は、好ましい実施形態によって制限されない。実施形態は、図中に概略的に描かれている。そこでは、これらの図中の同一の参照番号は、同一または機能的に同等の要素を示す。

【図面の簡単な説明】
【０１４０】
【図１】本発明による測定システム、検査ストリップおよび測定装置の例示的な実施形態の横断面図である。
【図２】異なるヘマトクリットに関する代表的な光学的グルコース測定の光学的測定カーブを示す図である。
【図３】ヘマトクリットＨＫＴに対する位相Φの依存性を示す図である。
【図４】代表的な光学的測定カーブに対する毛細管要素の充填の影響を示す図である。
【図５】毛細管要素の充填時間に対するヘマトクリットＨＫＴの影響を示す図である。
【図６Ａ】図６Ａは、様々なグルコース含有量について金のインピーダンス測定用電極に関する代表的なアドミッタンススペクトルを示す図である。
【図６Ｂ】図６Ｂは、様々なグルコース含有量についてアルミニウムのインピーダンス測定用電極に関する代表的なアドミッタンススペクトルを示す図である。
【図７】図３と同様に、インピーダンス測定用電極の電極材料としてアルミニウムを使用するインピーダンス測定に関し、位相Φに対するヘマトクリットＨＫＴの影響を示す図である。
【図８Ａ】図８Ａは、ＮａＣｌの様々な濃度について金のインピーダンス測定用電極に関するアドミッタンススペクトルを示す図である。
【図８Ｂ】図８Ｂは、ＮａＣｌの様々な濃度についてアルミニウムのインピーダンス測定用電極に関するアドミッタンススペクトルを示す図である。
【図９Ａ】図９Ａは、様々な温度について金のインピーダンス測定用電極に関するアドミッタンススペクトルを示す図である。
【図９Ｂ】図９Ｂは、様々な温度についてアルミニウムのインピーダンス測定用電極に関するアドミッタンススペクトルを示す図である。
【図１０】毛細管要素の充填および充填時間の検出の間のアドミッタンスの時間展開を示す図である。
【図１１】濡れ検出のために、特に毛細管要素の充填検出のために使用することができる、インピーダンス測定用電極の電極セットアップを示す図である。
【図１２】本発明による検査要素１１４の実施形態の分解組立図である。
【図１３】実際のヘマトクリット値について修正される、全血中のグルコース濃度の修正値を決定する例示的な実施形態を示す図である。
【図１４】検査要素の代替のセットアップを示す図である。
【発明を実施するための形態】
【０１４１】
図１に、体液１１２中の少なくとも１つの分析物を検出するための測定システム１１０の非常に簡単化された概略の横断面図が描かれている。測定システム１１０は、この好ましい実施形態では、検査ストリップとして具体化された検査要素１１４を含む。測定システム１１０は、少なくとも１つの測定装置１１６をさらに含む。測定装置１１６は、検査要素１１４を受け入れるための検査要素リセプタクル１１７を含む。
【０１４２】
検査要素１１４は、この実施形態では、少なくとも１つの検査化学物質１２０をその中に有する少なくとも１つの検査フィールド１１８を含むことができる。検査フィールド１１８は、この具体的な実施形態では、１つまたは複数のスペーサ１２４によって互いに隔てられた複数の層を含む基板１２２に貼り付けられる。それによって、検査要素１１４内に毛細管要素１２６が形成され、それは、体液１１２の試料を、塗布場所から検査フィールド１１８に移送することを可能にする。検査フィールド１１８は、毛細管要素１２６を経由して体液１１２に接触することができる。さらに、毛細管要素１２６の内部には、少なくとも２つのインピーダンス測定用電極１３０が設けられ、それは、接触リード（図１に図示せず）および接触パッド１３２を介して接触することができる。
【０１４３】

検査化学物質１２０は、検出反応によって少なくとも１つの光学的に検出可能な特性を変化させるように適合される。この少なくとも１つの光学的に検出可能な特性は、少なくとも１つの検出窓１３４を通して少なくとも１つの光学検出器１３６によって観測する、および／または測定もしくはモニタすることができる。光学検出器１３６は、検査フィールド１１８を照明するために、少なくとも１つの発光ダイオードおよび／またはいずれかの他のタイプの光源など、少なくとも１つの光源１３８を含むことができ、そして反射光および／または検査フィールド１１８によって放射された光など、検査フィールド１１８から光学検出器１３６に伝搬する光を検出するために、少なくとも１つの感光性要素１４０を含むことができる。

【０１４４】

測定装置１１６は、少なくとも２つのインピーダンス測定用電極１３０と相互作用することができる少なくとも１つのインピーダンス測定装置１４２をさらに含む。それゆえ、測定装置１１６は、接触パッド１３２に電気的に接触することができる、１つまたは複数の接触ピンおよび／または接触スプリングなど、１つまたは複数の接触要素１４４を含むことができる。さらに、インピーダンス測定装置１４２は、交流電流源および／または交流電圧源など、交流電源１４６を含むことができる。さらに、インピーダンス測定装置１４２は、電流測定装置および／または電圧測定装置の１つまたは複数など、１つまたは複数の測定装置１４８を含むことができる。交流電源１４６および測定装置１４８は、図１にシンボルで描かれている。

【０１４５】

図１に描くように測定装置１１６は、少なくとも１つの評価ユニット１５０をさらに含むことができる。評価ユニットは、光学検出器１３６によって提供されるような、および／または光学検出器１３６によって提供された少なくとも１つの信号から導き出されるような少なくとも１つの光学的測定値と、インピーダンス測定装置１４２によって提供されるような、および／またはインピーダンス測定装置１４２によって提供された少なくとも１つの信号から導き出されるような少なくとも１つのインピーダンス測定値とを使用するように、かつ光学的測定値およびインピーダンス測定値を使用することによって少なくとも１つの評価アルゴリズムを実施するように適合させることができる。それゆえ、以下でさらに詳細に要点を述べるように、評価ユニット１５０は、好ましくは、体液１１２中の分析物濃度の少なくとも１つの修正値をもたらすように適合され、その修正値は、ヘマトクリットについて修正されるなど、体液１１２中の少なくとも１つの干渉物質の濃度について修正される。

【０１４６】

測定装置１１６は、ディスプレイ１５２および／または１つまたは複数の制御要素１５４の１つまたは複数など、１つまたは複数のユーザインターフェースをさらに含むことができる。さらに、１つまたは複数の有線および／または１つまたは複数の無線の電子インターフェース１５６を設けることができる。さらに、測定装置１１６は、１つまたは複数の電源を含むことができる。それゆえ、１つまたは複数のバッテリおよび／または蓄電池など、１つまたは複数の組込み式電源を設けることができる。追加的に、または代替として、プラグおよび／またはケーブルを介してなど、外部電源を設けることができる。電源は、図１に描いていない。

【０１４７】

測定装置１１６が好ましくは測定装置１１６のすべての構成要素をケーシング１５８内に含むハンドヘルド装置である図１に描くような測定システム１１０は、本発明による測定システム１１０の単に１つの例示的な実施形態であることに留意しなければならない。それゆえ、測定装置１１６がハンドヘルド装置によって形成される実施形態に加えて、固定された測定装置１１６を使用することができる。さらに、１つの単一構成要素だけを有する測定装置１１６を使用する代わりに、複数の相互作用する構成要素からなる測定装置１１６を使用することができる。

【０１４８】

図２に、パーセントで与えられる一連の寛解値Ｒからなる代表的な光学的測定カーブを秒で与えられる時間ｔの関数として描く。測定カーブは、３つの異なるヘマトクリット値、すなわちＨＫＴ＝２０容量％、ＨＫＴ＝４３容量％およびＨＫＴ＝５４容量％について提示されている。ＨＫＴは、電気伝導性を使用することによって独立に測定された。示すデータは、標準の１ｍｇのグルコース量に対する、光学的な検出試薬としてｃａｒｂａ－ＮＡＤ（ｃＮＡＤ）を使用した寛解測定（波長＝３６０ｎｍ）の結果である。

【０１４９】

図２の測定値は、測定カーブがＨＫＴによって著しく影響されていることをはっきりと示す。それゆえ、試料のヘマトクリットが低ければ低いほど、このカーブの初期勾配が負側により大きいことによって示されるように、酵素による検出反応がより速く進展する。

【０１５０】

図３では、異なるヘマトクリットを有する様々な血液試料について、インピーダンス測定が示されている。そこでは、位相角度Φが、容量％で与えられるヘマトクリットＨＫＴの関数として、パーセントで与えられている。見て分かるように、インピーダンス測定は、ＨＫＴとの相関が強い。それゆえ、適切な評価アルゴリズムを使用することによって、光学的な信号は、インピーダンス測定信号を使用すると修正することができる。それによって、光学的な検査要素に関して、より正確な測定結果を得ることができる。

【０１５１】

それゆえ、例として、図２の光学的測定カーブの終値を決定し、そしてそれを光学的測定値として使用することができる。この目的のために、図２の光学的測定カーブの勾配は、１つまたは複数の閾値と比較することができる。この方法の例示的な実施形態について、上記で引用した先行技術文献を参照されたい。それゆえ、例として、測定カーブの終値は、一度光学的測定カーブの勾配（または勾配の絶対値）が２％より低くなると、決定することができる。この点での測定カーブの寛解値は、光学的測定値として使用することができる、および／または光学的測定値はそれから導き出すことができる。それゆえ、終値および終値とグルコース濃度との既知の相関を使用することによって、グルコース濃度を導き出すことができ、それは、推定グルコース濃度である。図３の測定から導き出されたヘマトクリットを使用すると、追加の修正アルゴリズムは、たとえば、適切な既知の修正ファクタを推定グルコース濃度に適用することによって、推定値に適用することができる。それゆえ、位相および／またはアドミッタンスなど、１つまたは複数のインピーダンス測定値を使用すると、さらに修正ファクタとインピーダンス測定値の間の少なくとも１つの既知の相関を使用すると、適切な修正ファクタを選択することができる。それゆえ、例として、体液の試料の実際のヘマトクリット値に適切な修正ファクタを選択することができ、そしてそれを推定グルコース濃度に適用することができる。それによって、修正されたグルコース濃度を導き出すことができる。

【０１５２】

ヘマトクリットと同様に、インピーダンス測定によって、温度の影響を決定することができ、そしてそれは、光度検出の温度修正のために使用することができる。それゆえ、測定装置内の温度センサの使用とは対照的に、体液の試料に関連した、測定場所での実際の温度を決定することができる。それによって、測定装置の実際の温度と、測定場所での体液の試料の間のずれを考慮することができる。

【０１５３】

さらに、上記に要点を述べたように、ヘマトクリットについて、および／または実際の温度について修正することなど、１つまたは複数の干渉物質の存在および／または濃度について光学的測定を修正することに加えて、毛細管要素１２６の充填の制御など、検査要素１１４の濡れ制御を実施することができる。また、この濡れ制御は、伝導性測定を介して実施することができる。その結果、インピーダンス測定用電極１３０の適切な形状および／または検査要素１１４中に任意選択で設けることができる追加の濡れまたは充填の電極を介して、検査化学物質１２０および／または検査フィールド１１８の濡れを検出することができる。それゆえ、通常、正確な光学的測定のために、検査フィールド１１８の完

全な濡れ、特に迅速で効率的な濡れが望ましい。図４に、図２に提示した寛解カーブと同様の寛解カーブが、体液１１２の試料による毛細管要素１２６の異なる濡れ状態および／または異なる充填について与えられている。「Ａ」で示すカーブは、毛細管要素１２６の完全で適切な充填を使用することによって検出された寛解カーブを表し、カーブＢが、不完全な充填状態で検出された。これらの測定を実施するために、同じ試料が、濡れの振る舞いが良好な毛細管を有する検査要素１１４（カーブＡ）、および濡れの振る舞いが不完全な、すなわち濡れ特性が不適切な毛細管を有する検査要素１１４に塗布された。両方の検査要素では、毛細管が完全に充填された後、測定が開始された。

【０１５４】

カーブＡおよびＢでは、充填が不完全な検査要素の場合、酵素による反応が、測定の開始前に開始されていた。この例は、検査フィールド１１８の濡れの制御が必須であり得て、かつ毛細管の充填時間をモニタすることができることをはっきりと示す。

【０１５５】

図５では、充填時間Ｔ（秒で与えられる、ｓ）が、容量％で与えられるヘマトクリットＨＫＴの関数として、上記で論じた２つの異なるタイプの毛細管について描かれている。それゆえ、やはり、カーブＡは、濡れ特性が良好な毛細管を示し、一方カーブＢは、濡れ特性が不適切な毛細管を表す。インピーダンス測定を介する適切な充填制御を使用することによって、検出反応は、光学的測定と同期させることができる。

【０１５６】

さらなる好ましい実施形態は、インピーダンス測定用電極１３０のための電極材料として、表面酸化物層を形成するアルミニウムまたは他の材料の好ましい使用に言及する。それゆえ、図６Ａおよび６Ｂに、アドミッタンススペクトルが、金のインピーダンス測定用電極１３０について（図６Ａ）、およびアルミニウムのインピーダンス測定用電極１３０について（図６Ｂ）描かれている。そこでは、Ｙで示し、ジーメンスＳ（１Ｓ＝１Ａ／Ｖ＝l／Ω）の単位で与えられるアドミッタンスが対数で縦軸に示され、交流電気信号の周波数Ｆが、また対数で横軸に提示されている。

【０１５７】

アドミッタンススペクトルは、全血中のグルコースの様々な濃度について与えられている。それゆえ、図６Ａを見て分かるように、全血中の０、３０００、９０００、１２０００、３００００および６００００ｍｇ／ｃｍ^3（ｍｇ／ｄｌ）のグルコースについて、アドミッタンススペクトルが与えられている。これらの個別のグルコース濃度に加えて、グルコース脱水素酵素、ｃａｒｂａ－ＮＡＤ（ｃＮＡＤ）およびフェナジニウムメディエータ（グルコース決定を妨げる恐れがある例示的かつ可逆的なレドックスメディエータ物質として）を含む試薬が試料に加えられている。たとえカーブがこの場合決定されない恐れがあるとしても、同じ濃度が図６Ｂで使用されている。

【０１５８】

図６Ａの測定は、検査ストリップの金の電極を使用することによって実施した。測定は、グルコースの検出に使用することができるような、可逆的なレドックスメディエータの酸化形態と還元形態の濃度比に対するアドミッタンスの著しい依存性を示す。このレドックスメディエータは、グルコース測定の前に患者に与えられ、電気化学的に活性である、すなわち作用電極で酸化される、または還元されることができる薬剤とすることができる。

【０１５９】

グルコース濃度が高ければ高いほど、メディエータは、より多く還元されることができる。その結果、メディエータの還元形態および酸化形態の両方が存在する。図６Ａを見て分かるように、金のインピーダンス測定用電極におけるアドミッタンススペクトルに対するグルコース濃度の影響は、むしろ高い。これに反して、図６Ｂのスペクトルでは、アルミニウムのインピーダンス測定用電極を使用すると、アドミッタンススペクトルは、実際のグルコース濃度によって影響されず、そしてグルコース濃度の全範囲にわたっておおよそ同一である。

【０１６０】
アルミニウム電極をさらに試験するために、図７では、図３の測定と同様に、アルミニウムのインピーダンス測定用電極が、１ｋＨｚ～１００ｋＨｚの範囲中で位相スペクトルを生成するために使用された。試料材料として、全血が使用され、試料中には異なるヘマトクリット値が含まれていた。
【０１６１】
図７では、様々な周波数についてアドミッタンス分光法によって決定される、位相の様々な測定点が、個別の試料のＨＫＴに応じて描かれている。線形の依存性を、直ちに認識することができる。
【０１６２】
さらなる評価に関する例として、周波数ｆ＝１７．８ｋＨｚが選択された。やはり、被覆されていないアルミニウムのインピーダンス測定用電極が使用され、それは、非常に高い精度でＨＫＴの測定を可能にした。
【０１６３】
ヘマトクリットおよび／または他の干渉物質を決定するために、様々なインピーダンス測定値を使用することができる。それゆえ、例として、次のインピーダンス測定値、すなわちアドミッタンスと、位相シフトΦと、インピーダンスの実数部（Ｒｉ）と、インピーダンスの虚数部（Ｉｍ）との１つまたは複数を使用することができる。そこでは、明らかに、アドミッタンス（Ｙ）および位相シフト（Φ）は、実数部および虚数部から数学的に計算することができる。
【０１６４】
【数１】

$$|Y| = \sqrt{[Re^2(Y) + Im^2(Y)]} \qquad (1)$$

【０１６５】
Φ＝ａｒｃｔａｎ［Ｉｍ（Ｙ）／Ｒｅ（Ｙ）］　　（２）
しかし、提案する実施形態は、インピーダンス測定から引き出すことができる１つまたは複数の追加のパラメータまたは測定値によって置き換えることができる、および／またはそれによって完成させることができる、１つまたは複数の追加のパラメータまたは測定値によって置き換えることができる、および／またはそれによって完成させることができることに留意しなければならない。
【０１６６】
さらに、測定は、ヘマトクリット値が異なる試料の測定と同様に、試料の他の組成物の濃度を変えて実施された。それゆえ、図８Ａおよび８Ｂに、アドミッタンススペクトルは、図６Ａおよび６Ｂに対応するプロットで、交流電気信号の周波数ｆの関数として与えられている。この場合、塩（ＮａＣｌ）の濃度が異なる試料が使用された。やはり、図８Ａは、金のインピーダンス測定用電極についての測定を示し、一方図８Ｂは、アルミニウムのインピーダンス測定用電極を使用した測定を示す。測定は、温度が２２℃で、ヘマトクリット値が４３容量％であり、ＮａＣｌ濃度が１１５、１４３および１９５ミリモルで行われた。
【０１６７】
分かるように、電極材料、すなわちＡｕおよびＡｌの両方は、不活性の非レドックス活性組成物の濃度変化のこの場合、同様に振る舞う。
さらに、異なる温度を考慮した測定が実施された。これらの測定は、図８Ａおよび８Ｂと同様の仕方で、図９Ａおよび９Ｂに示す。やはり、図９Ａは、インピーダンス測定用電極材料として金を使用したインピーダンス測定を示し、一方図９Ｂは、インピーダンス測定用電極材料としてアルミニウムを使用したインピーダンス測定を示す。周波数スペクトルは、異なる環境温度、１２℃、２２℃および３７℃で取られた。分かるように、両方の電極材料を使用することができる。さらに、分かるように、アドミッタンススペクトルは、温度に関する情報を導き出すために使用することができ、それゆえ、温度修正を行うた

めに使用することができる。通常の温度測定と対照的に、インピーダンス測定値を使用すると、光学的検出のその場所での温度および／または試料自体の温度を検出することができ、それは、通常の温度センサによって測定される大気温度からずれる可能性がある。

【０１６８】

さらに、上記で論じたように、濡れ制御、特に少なくとも１つの毛細管要素の充填制御は、アドミッタンス測定用電極１３０および／または追加の充填制御または濡れの電極を使用することによって実施することができる。この目的のために、やはり、アルミニウム電極が好ましい。

【０１６９】

図１０に、毛細管要素の充填の間の時間ｔの関数として、アドミッタンス値を描く。この目的のために、図１１に描くような、毛細管要素１２６およびその上に配置された複数のインピーダンス測定用電極１３０を備える基板１２２を有するセットアップが使用された。インピーダンス測定用電極１３０は、接触パッド１３２を介して接触することができる。

【０１７０】

図１０のアドミッタンスの時間展開から分かるように、伝導性およびアドミッタンスは、アルミニウム電極が試料によって濡れたとき、著しく増加する。この原理は、毛細管要素１２６の濡れおよび／または充填を検出する、かつ制御するために使用することができる。複数の電極、すなわちインピーダンス測定用電極１３０および／または追加の電極が検査要素１１４中に設けられる場合、測定のこの原理によって毛細管要素１２６の充填および／またはいずれかの他のタイプの濡れを検出することができる。濡れ制御は、毛細管要素１２６の充填を制御するために、フェイルセーフのメカニズムとして使用することができる。

【０１７１】

図１２に、検査要素１１４の例示的な実施形態が、組立分解図で描かれている。検査要素１１４は、フレキシブルなプラスチック基板など、基板１２２を含む。例として、ポリカーボネートおよび／またはポリエステルホイルを使用することができる。基板１２２上には、複数のインピーダンス測定用電極１３０が描かれ、それは、また、検査要素１１４内の毛細管要素１２６のために、濡れ制御、特に充填制御の目的で全体的または部分的に使用することができる。

【０１７２】

検査要素１１４は、検査フィールド１１８をさらに含み、それは、次いで少なくとも１つの検査化学物質１２０を含む。さらに、１つまたは複数のカバーホイル１６０を含むことができ、それは、特に検査フィールド１１８の領域中で、全体的または部分的に透明とすることができる。また、カバーホイル１６０は、少なくとも１つの基板１２２の一部と見なすことができる。

【０１７３】

さらに、検査要素１１４は、インピーダンス測定用電極を搭載する底基板１２２と上部カバーホイル１６０の間に挿入される１つまたは複数のスペーサ１２４を含む。それゆえ、底基板１２２は、スペーサ１２４およびカバーホイル１６０と組み合わせて毛細管要素１２６を形成する。毛細管要素１２６の前方側には、１つまたは複数の塗布位置１２８を設けることができ、毛細管要素１２６の充填を開始させるために、体液１１２の試料（図示せず）をその塗布位置で毛細管要素１２６に塗布することができる。インピーダンス測定用電極１３０の接触パッド１３２を使用すると、毛細管要素１２６の濡れ制御、特に充填制御および／または上記に述べたインピーダンス測定の両方を実施することができる。光学的測定は、透明のカバーホイル１６０を通して、および／または検査フィールド１１８の背後から実施することができる。さらなる細部については、図１の上記に述べた記述を参照されたい。

【０１７４】

図１２は、検査要素１１４の１つの潜在的な実施形態を簡単に開示していることに留意

しなければならない。他の実施形態も実施可能である。それゆえ、図１２の実施形態では、２つの対応する基板１２２が設けられており、下側基板１２２（底基板）がインピーダンス測定用電極１３０を備え、上部基板１２２が検査化学物質１２０を備える。それゆえ、底基板１２２は、電極基板または電極ホイルとして働き、一方上部基板または複数の上部基板１２２は、カバーホイルおよび／または検査化学物質ホイルとして働くことができる。他の実施形態も実施可能である。それゆえ、検査化学物質１２０およびインピーダンス測定用電極１３０は、１つおよび同じ基板上に、および／または異なる底基板上に設けることができる。

【０１７５】

図１３に、体液１１２中の分析物の濃度の修正値を決定するための修正メカニズムを設ける例示的な実施形態を概略的に描く。この例示的な実施形態では、パーセントで与えられる相対的な寛解（ｒＲ）の測定カーブが、秒（ｓ）で与えられる時間ｔの関数として描かれている。測定カーブは、２５％、３５％、４５％、５５％および６５％の異なるヘマトクリット（ＨＫＴ）値（ＨＫＴ２５、ＨＫＴ３５、ＨＫＴ４５、ＨＫＴ５５およびＨＫＴ６５によってそれぞれ示す）について、および異なるグルコース濃度、この場合は３０００ｍｇ／ｃｍ^3（ｍｇ／ｄｌ）、２６０００ｍｇ／ｃｍ^3（ｍｇ／ｄｌ）および５５０００ｍｇ／ｃｍ^3（ｍｇ／ｄｌ）について与えられている。

【０１７６】

図から分かるように、測定カーブは、干渉物質濃度に、この場合はＨＫＴおよび分析物の濃度に、この場合はグルコースに強く依存している。例として、光学的測定値は、測定カーブから導き出すことができ、それは、例として、測定の開始（ｔ＝０ｓ）後４秒に取られた測定値である。校正カーブとして提供することができる、これらの測定カーブから、グルコース濃度の推定値を導き出すことができる。別のステップでは、これらの推定値は、ヘマトクリットＨＫＴに従って、適切な修正ファクタによって修正することができる。それゆえ、たとえば、図３および／または図７と関連して上記で開示した方法を使用すると、ヘマトクリットＨＫＴは、インピーダンス測定を実施することによって決定することができる。図１３の校正カーブを使用し、かつ推定グルコース濃度を使用すると、グルコース濃度の修正値を導き出すために、適切な修正ファクタを推定グルコース濃度に適用することができる。これは、表１に示す。

【０１７７】

【表１】

４秒の読み時間

ヘマトクリット	２６０００mg／cm3 グルコース 寛解	寛解差	修正	５５０００mg／cm3 グルコース 寛解	寛解差	修正
25	68	4.2	6%	51.3	3.7	7%
35	69.5	2.7	4%	53	2	4%
45	72.2	0	0%	55	0	0%
55	76	-3.8	-5%	59.5	-4.5	-8%
65	81.2	-9	-12%	67.3	-12.3	-22%

【０１７８】

表１：様々なヘマトクリット値に関する推定グルコース濃度の適切な修正ファクタの例。修正は、「標準の」ヘマトクリット値である４５％に関連して決定される。修正ファクタは、（寛解$_{ＨＫＴ４５}$－寛解）／寛解$_{ＨＫＴ４５}$として計算される。

【０１７９】

それゆえ、修正されたグルコース濃度を導き出すために、ＨＫＴは、適切なインピーダンス測定によって導き出すことができる。さらに、測定の開始の後の所定の、または決定可能な時点での測定値および／または終点値を使用することによってなど、光学的測定値を導き出すことができる。

【０１８０】
この測定値を使用することによって導き出される推定グルコース濃度および／または測定値自体は、表１に要約したように、適切な修正ファクタを適用することによってなど、適切な修正アルゴリズムを使用することによって修正することができる。例として、２６０００ｍｇ／ｃｍ^3（ｍｇ／ｄｌ）のグルコース濃度および２５％のヘマトクリットの場合、＋６％の修正ファクタを適用することができる（ＨＫＴが「正常な」４５％である試料について測定されたグルコース濃度と比較して）。
【０１８１】
上記に述べた例示的な実施形態は、インピーダンス測定用電極１３０の１つまたは複数のための電極材料としてのアルミニウムの使用に広く関連する。しかし、上記に要点を述べたように、追加的に、または代替として、１つまたは複数の他の材料を使用することができる。それゆえ、好ましくは、インピーダンス測定用電極１３０の少なくとも１つは、アルミニウム、モリブデン、タングステン、タンタル、ニオブ、ジルコニウムおよびチタンからなる群から選択される１つまたは複数の金属を含む。追加的に、または代替として、それほど好ましくはないにしても、ルテニウム、ロジウム、イリジウム、パラジウム、白金、銀および金からなる群から選択される少なくとも１つの金属を含むことができる。
【０１８２】
さらに、上記に要点を述べたように、合金が、インピーダンス測定用電極１３０の１つまたは複数のために使用される場合、金属性および／または非金属性の特性の１つまたは複数の添加物が、合金中に存在することができる。使用することができる潜在的な添加物は、次の概観で列挙される、すなわち、リチウム（Ｌｉ）、ナトリウム（Ｎａ）、カリウム（Ｋ）、ベリリウム（Ｂｅ）、マグネシウム（Ｍｇ）、カルシウム（Ｃａ）、ストロンチウム（Ｓｒ）、スカンジウム（Ｓｃ）、イットリウム（Ｙ）、チタン（Ｔｉ）、ジルコニウム（Ｚｒ）、ハフニウム（Ｈｆ）、バナジウム（Ｖ）、ニオブ（Ｎｂ）、タンタル（Ｔａ）、クロム（Ｃｒ）、モリブデン（Ｍｏ）、タングステン（Ｗ）、マンガン（Ｍｎ）、レニウム（Ｒｅ）、鉄（Ｆｅ）、ルテニウム（Ｒｕ）、コバルト（Ｃｏ）、ロジウム（Ｒｈ）、イリジウム（Ｉｒ）、ニッケル（Ｎｉ）、パラジウム（Ｐｄ）、白金（Ｐｔ）、銅（Ｃｕ）、銀（Ａｇ）、金（Ａｕ）、亜鉛（Ｚｎ）、ホウ素（Ｂ）、インジウム（Ｉｎ）、ケイ素（Ｓｉ）、ゲルマニウム（Ｇｅ）、スズ（Ｓｎ）、鉛（Ｐｂ）、アンチモン（Ｓｂ）、ビスマス（Ｂｉ）、セレン（Ｓｅ）、テルル（Ｔｅ）、ランタン（Ｌａ）、セリウム（Ｃｅ）、プラセオジム（Ｐｒ）、ネオジム（Ｎｄ）、サマリウム（Ｓｍ）、ユウロピウム（Ｅｕ）、ガドリニウム（Ｇｄ）、テルビウム（Ｔｂ）、ジスプロシウム（Ｄｙ）、ホルミウム（Ｈｏ）、エルビウム（Ｅｒ）、ツリウム（Ｔｍ）、イッテルビウム（Ｙｂ）、ルテチウム（Ｌｕ）である。
【０１８３】
図１４に、検査要素１１４のさらなる実施形態を平面図で示す。図１１および１２に示す実施形態と同様に、検査要素は、毛細管要素１２６を形成するように、スペーサ１２４によって部分的にカバーされた基板１２２を含む。カバーホイルは、図１２に示す実施形態と同様に、追加されて存在することができるが、しかし図１４に図示していない。
【０１８４】
検査要素１１４は、少なくとも１つの検査化学物質１２０を含む検査フィールド１１８をさら含む。検査フィールド１１８によってカバーされた毛細管要素１２６内の領域を検査ゾーン１６１として画定することができる。検査フィールド１１８は、例として、基板１２２またはカバーホイル１６０の１つまたは両方に貼り付けることができる。
【０１８５】
検査要素１１４は、接触リード１６２を介して電気的に接触することができる複数のインピーダンス測定用電極１３０をさらに含む。さらに、接触パッドが、図１１および１２に示すセットアップ中のように存在することができるが、それは、図１４の概略図面に示していない。
【０１８６】

図１４のセットアップ中のインピーダンス測定用電極１３０は、１つまたは複数のフェイルセーフのステップ中でなど、１つまたは複数のフェイルセーフの測定を実施するための測定を含む、様々なタイプの測定に適合させることができる。

【０１８７】

それゆえ、図１４に示す例示的な実施形態では、測定用電極１３０の第１のペア１６４が、毛細管要素１２６の塗布開口部１６６の近くに存在することができる。この第１のペア１６４は、特に用量検出に適合させることができる。第１のペア１６４が、塗布開口部１６６への試料用量によってカバーされたとき、第１のペア１６４の電極の間の高められた伝導性を測定することができる。それによって、検査シーケンスは、好ましくは自動的に開始させることができる。

【０１８８】

さらに、インピーダンス測定用電極１３０は、特に検査フィールド１１８内に測定用電極１３０の第２のペア１６８を含むことができる。第２のペア１６８は、特にマクロバー電極のペアとすることができる。第２のペア１６８は、特にヘマトクリット検出のために使用することができる。第２のペア１６８の電極は、検査フィールド１１８内でできるだけ遠く離して隔置することができる。この距離を長くすることによって、第２のペア１６８のセットアップは、特に毛細管の高さおよびヘマトクリットに敏感になることができる、というのは、第２のペア１６８の電極の間の距離が長いことによって、血球のかなりの量を電極の間に蓄積することができるからである。

【０１８９】

さらに、インピーダンス測定用電極１３０は、検査フィールド１１８内に位置決めされたインピーダンス測定用電極１３０の第３のペア１７０を含むことができ、それは、特に温度および／または伝導性に敏感になることができ、ヘマトクリットなど、他の影響にはそれほど敏感になり得ない。それゆえ、例として、第３のペア１７０は、２つの相互嵌合する櫛状電極の構造など、相互嵌合するマイクロ電極を含むことができる。毛細管の摺動壁が密に交互に交差することによって、これらの相互嵌合するマイクロ電極は、特に毛細管の幅に敏感になることができ、それゆえ、温度および／または伝導性に敏感になることができ、そしてヘマトクリットまたは他の干渉物質にはそれほど敏感になり得ない。それらの相互嵌合するマイクロ電極は、インピーダンスに対するヘマトクリットの影響とほとんど無関係である温度の影響を査定するために使用することができる、というのは、櫛状電極のフィンガの間のギャップがより小さいので血球密度のインピーダンスに対する影響を減少させるからである。

【０１９０】

さらに、インピーダンス測定用電極１３０は、インピーダンス測定用電極１３０の第４のペア１７２を含むことができる。上記に要点を述べたように、電極ペア１６４、１６８、１７０または１７２の２つ以上は、１つまたは複数の共通電極を共用することができる。それゆえ、図１４に示すように、第４のペア１７２は、第２のペア１６８の下流の電極を共用することができる。第４のペア１７２は、特に濡れ制御または充填検出に適合させることができ、そして検査フィールド１１８をカバーする検査ゾーンの完全な充填を検出するように適合させることができる。第４のペア１７２は、特に、毛細管要素１２６の濡れ制御および／または充填検出の目的のために、第１のペア１６４との組合せで働くことができる。それゆえ、図１４に、４つの充填レベルが、点線で象徴的に描かれており、参照番号１７４、１７６、１７８、１８０によって示されている。第１の充填レベル１７４は、第１の電極ペア１６４による用量検出が開始される充填レベルを示す。第２の充填レベル１７６は、検査フィールド１１８によって画定された検査ゾーンに到達した充填レベルを示す。第３の充填レベル１７８は、検査ゾーンの端部に到達した充填レベルを示す。第４の充填レベル１８０は、充填が、完全である、または測定するのに少なくとも十分である充填レベルを示す。

【０１９１】

それゆえ、図１４に示す電極セットアップを使用することによって、投薬および／また

は濡れおよび／または充填の制御に関連するフェイルセーフのメカニズム、および／または温度および／または伝導性および／またはヘマトクリットに関連するフェイルセーフのメカニズムなど、様々なフェイルセーフのメカニズムを実現することができる。

【０１９２】

測定されるインピーダンスは、毛細管（高さ、幅）の形状に敏感であり、それは、製造公差によって変わり得る。異なるように構造化される電極ペアの使用によって、異なる干渉の影響をより良く分離することができ、したがって補償する、および／または測定することができる。

【０１９３】

用量および充填の電極ペア１６４、１７２は、検査ゾーン中に位置付けられた電極ペア１６８、１７０が試料によって完全にカバーされることを保証するために、特に使用することができる。毛細管入口にある第１のペア１６４の用量電極は、第１の用量を検出し、かつ制御される検査シーケンスを開始させるために使用することができる。各セルが少なくとも１つの電極ペアおよび液体を保持する囲繞用検査チャンバを含む個別のセルの幾何学的ファクタ（表面、距離、配列、毛細管の幅および高さ）は、上記に要点を述べたように、セルのセル定数の一因になる。

【符号の説明】

【０１９４】

１１０　測定システム
１１２　体液
１１４　検査要素
１１６　測定装置
１１７　検査要素リセプタクル
１１８　検査フィールド
１２０　検査化学物質
１２２　基板
１２４　スペーサ
１２６　毛細管要素
１２８　塗布場所
１３０　インピーダンス測定用電極
１３２　接触パッド
１３４　検出窓
１３６　光学検出器
１３８　光源
１４０　感光性要素
１４２　インピーダンス測定装置
１４４　接触要素
１４６　交流電源
１４８　測定装置
１５０　評価ユニット
１５２　ディスプレイ
１５４　制御要素
１５６　電子インターフェース
１５８　ケーシング
１６０　カバーホイル
１６１　検査ゾーン
１６２　接触リード
１６４　インピーダンス測定用電極の第１のペア
１６６　塗布開口部
１６８　インピーダンス測定用電極の第２のペア

１７０　インピーダンス測定用電極の第３のペア
１７２　インピーダンス測定用電極の第４のペア
１７４　第１の充填レベル
１７６　第２の充填レベル
１７８　第３の充填レベル
１８０　第４の充填レベル

【図１】

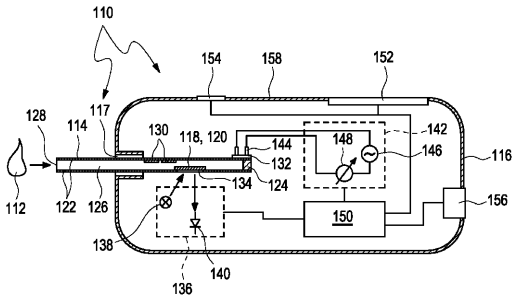


Fig. 1

【図２】

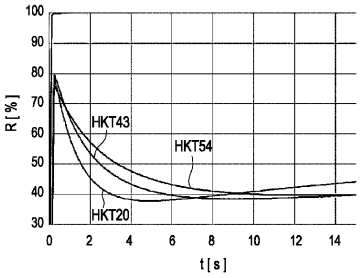
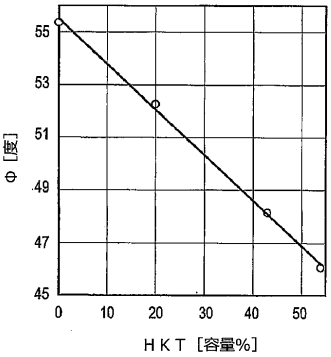


Fig. 2

【図３】



【図４】

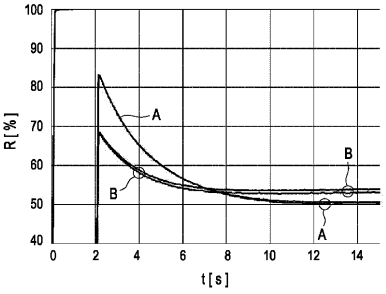
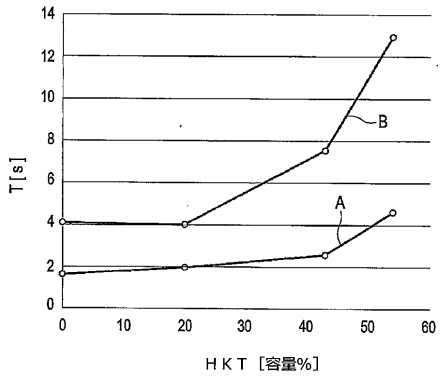
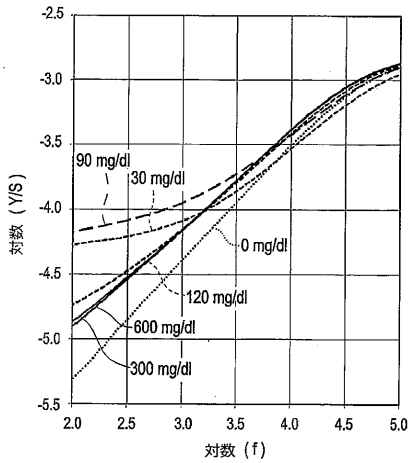


Fig. 4

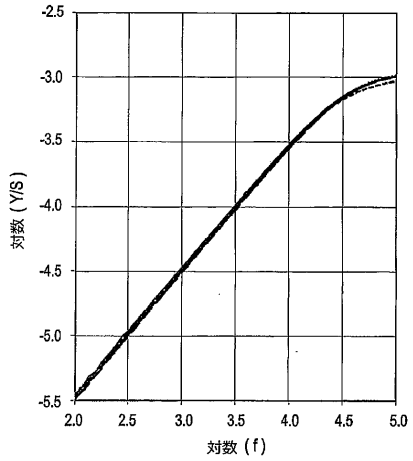
【図５】


14
12
10
8
6
4
2
0
T [s]
B
A
0
10
20
30
40
50
60
ＨＫＴ［容量%］

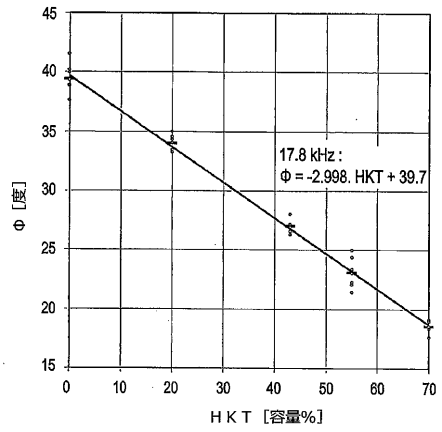
【図６Ａ】


-2.5
-3.0
-3.5
-4.0
-4.5
-5.0
-5.5
対数（Y/S）
90 mg/dl
30 mg/dl
0 mg/dl
120 mg/dl
600 mg/dl
300 mg/dl
2.0
2.5
3.0
3.5
4.0
4.5
5.0
対数（f）

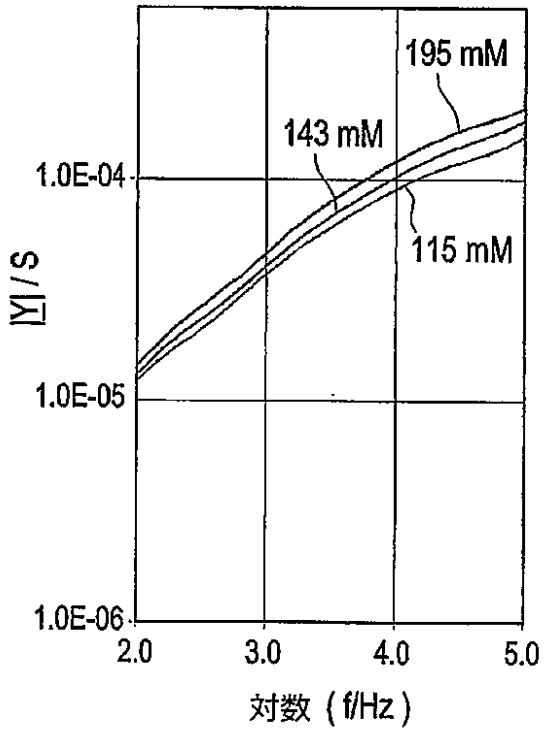
【図６Ｂ】


-2.5
-3.0
-3.5
-4.0
-4.5
-5.0
-5.5
対数（Y/S）
2.0
2.5
3.0
3.5
4.0
4.5
5.0
対数（f）

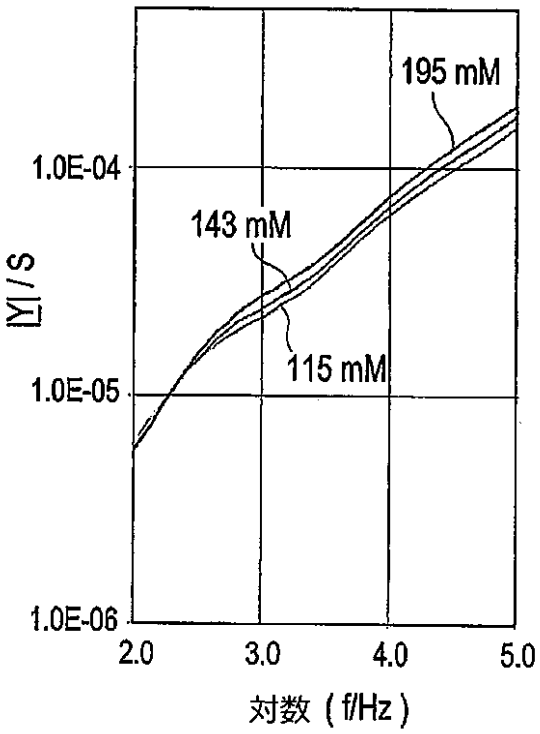
【図７】


45
40
35
30
25
20
15
Φ［度］
17.8 kHz：
Φ = -2.998. HKT + 39.7
0
10
20
30
40
50
60
70
ＨＫＴ［容量%］

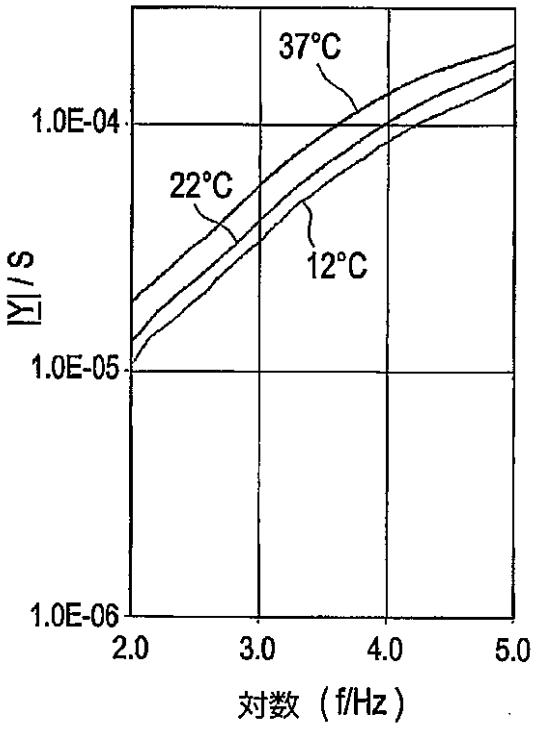
【図８Ａ】



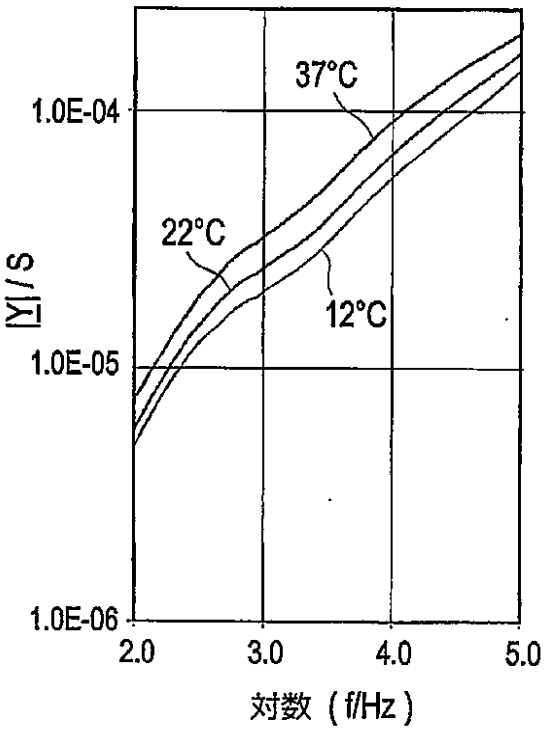
【図８Ｂ】



【図９Ａ】



【図９Ｂ】



【図１０】

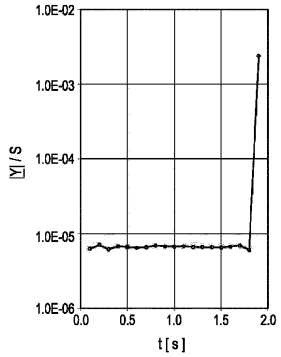


Fig. 10

【図１１】

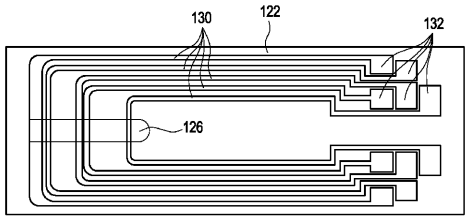


Fig. 11

【図１２】

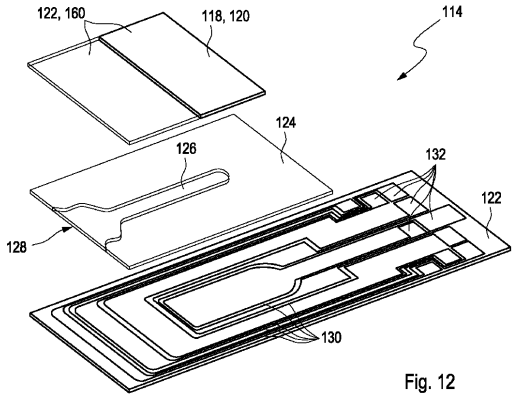


Fig. 12

【図１３】

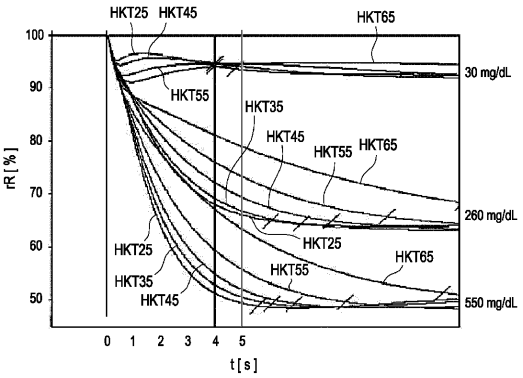


Fig. 13

【図１４】

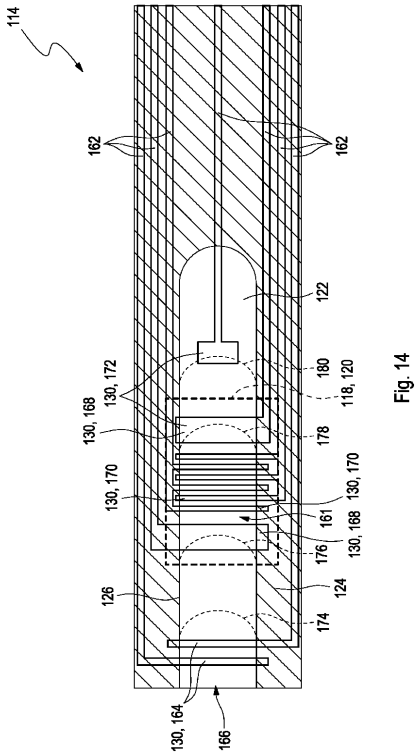


Fig. 14

フロントページの続き

(74)代理人　100147991
　　弁理士　鳥居　健一
(72)発明者　バウアーーエスピンドラ，クラウス・アンドレアス
　　ドイツ国　６８３０５　マンハイム，ランガー・シュラグ　１２９
(72)発明者　ホルン，カリナ
　　ドイツ国　６８６４７　ビブリス，フランケンシュトラーセ　５
(72)発明者　マルクアント，ミヒャエル
　　ドイツ国　６８３０９　マンハイム，イーダーデーメル・リング　８４
(72)発明者　ノルトマイヤー，クリスティン
　　ドイツ国　６８３０５　マンハイム，ケッテラーヴェーク　６
(72)発明者　ウンクリグ，フォルカー
　　ドイツ国　６８５２６　ラーデンブルク，シュタールビュールリング　２７

審査官　伊藤　裕美

(56)参考文献　国際公開第２０１３／０３６４９３（WO，Ａ１）
　　特開２０１０－０７８６１４（ＪＰ，Ａ）
　　国際公開第２００７／０４９６１１（WO，Ａ１）
　　特表平０８－５０１１５３（ＪＰ，Ａ）
　　国際公開第２０１２／０１０４５４（WO，Ａ１）
　　特表２０１４－５２９４８１（ＪＰ，Ａ）
　　特表２００７－５３１８７７（ＪＰ，Ａ）
　　米国特許出願公開第２０１２／０３２９１４４（ＵＳ，Ａ１）
　　米国特許出願公開第２０１１／０１５５５９０（ＵＳ，Ａ１）
　　米国特許出願公開第２０１３／０２１７０５４（ＵＳ，Ａ１）
　　特表２０１３－５２０６７２（ＪＰ，Ａ）
　　特開２００３－１８５６１５（ＪＰ，Ａ）
　　特表２００９－５１４６１９（ＪＰ，Ａ）
　　特表平０８－５０８０９４（ＪＰ，Ａ）
　　米国特許出願公開第２００７／０１０２２９２（ＵＳ，Ａ１）
　　特表２００５－５３４９３８（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
　　Ｇ０１Ｎ　２１／００　－　２１／８３
　　Ｇ０１Ｎ　３３／４８　－　３３／９８
　　Ｇ０１Ｎ　２７／００　－　２７／４９