



# [12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02829657.5

[45] 授权公告日 2007年2月28日

[11] 授权公告号 CN 1302281C

[22] 申请日 2002.10.4 [21] 申请号 02829657.5

[30] 优先权

[32] 2002.9.30 [33] KR [31] 2002/59612

[86] 国际申请 PCT/KR2002/001853 2002.10.4

[87] 国际公布 WO2004/029605 英 2004.4.8

[85] 进入国家阶段日期 2005.3.24

[73] 专利权人 因福皮亚有限公司

地址 韩国京畿道

[72] 发明人 裴柄宇 李宪权 李星东 金元东

宋汀植 刘珍雅

[56] 参考文献

US5000180 1991.3.19

DE4013593A1 1991.10.31

US5951836A 1999.9.14

JP11-248668A 1999.9.17

审查员 孙世新

[74] 专利代理机构 北京润平知识产权代理有限公司

代理人 周建秋

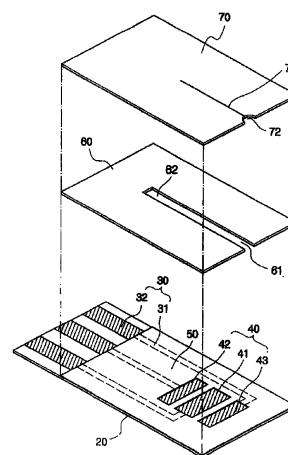
权利要求书 2 页 说明书 12 页 附图 7 页

[54] 发明名称

用于测定生物传感器上样品的反应结果的设备和方法

[57] 摘要

本发明公开了用于判断包括两个工作电极和一个参比电极的生物传感器的制造是否合格，并快速准确地确定生物样品中含有的特定成分的量的设备和方法。该方法包括如下步骤：连续地为各个工作电极提供电源电压；通过所提供的电源电压，连续地检测各个工作电极中的电流量；一段预定时间以后，再为两个工作电极提供电源电压，以再次检测各个工作电极中的电流量；从存储器中读取与所检测的电流量相对应的浓度，并根据所读取的浓度计算平均值；以及检查从存储器中读取的浓度是否在预定的临界范围内，以显示误差信息或计算得到的平均值。



1、一种利用包括两个工作电极和一个参比电极的生物传感器来测定样品的反应结果的方法，该方法包括以下步骤：

连续地为各个工作电极提供电源电压；

通过所提供的电源电压，连续地检测各个工作电极中的电流量；

再为两个工作电极提供电源电压，以再次检测各个工作电极中的电流量；

从存储器中读取与所检测的电流量相对应的浓度，并由所读取的浓度计算平均值；以及

检查从存储器中读取的浓度是否在预定的临界范围内，以显示误差信息或计算得到的平均值。

2、如权利要求 1 所述的利用包括两个工作电极和一个参比电极的生物传感器来测定样品的反应结果的方法，该方法进一步包括以下步骤：

通过测定从检测到第一工作电极中的电流量到检测到第二工作电极中的电流量之间的时间间隔，并通过测定所检测到的各个电流量，来判断是否产生误差；以及

显示所产生的误差。

3、一种利用包括两个工作电极和一个参比电极的生物传感器来测定样品的反应结果的设备，该设备包括：

一个或多个用于检测各个工作电极中的电流量并以电压值输出电流量的运算放大器，所述各个运算放大器的同相端连接到电压源，所述各个运算放大器的反相端连接到开关的一侧；

用于将所述生物传感器的参比电极接地的第二开关；

用于将所述生物传感器的一个工作电极接地的第三开关；

用于显示样品的反应结果和误差信息的显示器；以及

微处理器，所述微处理器控制所述开关为所述两个工作电极提供电源电压，检查样品是否到达所述电极，控制所述开关为所述两个工作电极再次提供电源电压，读取与所检测到的电压值相应的浓度，由所读取的浓度计算平均值，将该平均值与各个浓度进行比较，并且显示误差信息或计算得到的平均值。

## 用于测定生物传感器上样品的反应结果的设备和方法

### 技术领域

本发明涉及一种生物传感器装置。更具体地，本发明涉及用于判断包括两个工作电极和一个参比电极的生物传感器的制造是否合格，并快速准确地确定生物样品中含有的特定成分的量的设备和方法。

### 背景技术

一般地，生物传感器包含一个电绝缘基板，一个含有多个电极并使用丝网印刷方法形成在所述电绝缘基板上的电极系统，和一个含有亲水聚合物、氧化还原酶和电子受体并形成在所述电极系统上的酶促反应层。当将含有底物的样品液滴加到生物传感器的酶促反应层上时，酶促反应层溶解，使得底物与酶相互反应。结果，底物被氧化，然后电子受体被还原。这样的酶促反应结束以后，样品液中底物的浓度通过氧化电流测定，所述氧化电流通过电化学氧化该被还原的电子受体而获得。

已知葡萄糖传感器作为一种用于通过电化学方法确定生物样品中含有的特定物质的量的生物传感器。图1和2显示了该葡萄糖传感器的结构。

图1是传统的生物传感器的分解透视图，其中省略了反应层。图2是图1所示的生物传感器的纵向剖面图。

参照图1，将银膏丝网印刷到电绝缘基板1上，以在基板1上形成导线(lead)2和3。然后将含有树脂粘合剂的导电碳膏印刷到基板1上，以在基板1上形成一个操作电极4。该操作电极4与导线2接触。然后将电绝缘糊状物印刷到基板1上，以形成绝缘层6。绝缘层6覆盖了除操作电极4以外的所有部分，因此操作电极4的暴露面积维持不变。将含有树脂粘合剂的导电

碳膏印刷到基板 1 上与导线 3 接触，从而形成一个环状的反向电极 5。随后，在含有操作电极和反向电极的电极系统上面或附近形成反应层。

沿着如图 1 标注的点划线，通过隔板 10 将具有反应层的电绝缘基板 1 和具有气孔 11 的盖子 9 彼此粘合起来，以制造生物传感器。在隔板 10 上形成狭缝 13，以在基板和盖子之间提供样品补给通道。参照具有上述结构的生物传感器的纵向剖面图，亲水聚合物层 7 设置在具有电极系统的电绝缘基板 1 上，含有酶和电子受体的反应层 8 与卵磷脂层 8a 以这种顺序设置在亲水聚合物层 7 上。

当生物样品与具有上述结构的生物传感器的进样口 12 接触时，生物样品充满了作为样品接收空间的狭缝 13，并且同时样品接收空间中的空气通过盖子 9 上形成的气孔 11 排出。

然而，由于气孔 11 形成在生物传感器的上部，因此当使用生物传感器时，因与气孔 11 频繁接触而造成的测量误差会使生物传感器在其操作方面处于不利。考虑到样品与反应层接触以后反应会立刻进行这个事实，不管样品的粘度如何，快速地将样品吸收是非常重要的。但是，在具有上述结构的生物传感器中，由于用于排气的气孔 11 被安置在进样通道的后侧，因此样品的快速吸收受到了限制。

样品的吸收受到限制，引起了生物传感器中的测量误差，所述生物传感器在检查样品是否完全加入后才开始进行测量。测量误差主要是由样品加入量不足、样品吸收缓慢和生物传感器制造时产生的误差引起的。在含有三个电极的生物传感器中，两个电极的大小必须尽可能相同，以使测量误差最小化。但是，由于传统测量设备不能检测出电极的大小是否相同并且不能显示生物传感器的制造是否合格，因此对于使用者存在这样的危险：使用者可能错误地判断生物传感器上样品的反应结果。

## 发明内容

因此，本发明是针对上述问题而提出的，本发明的一个目的是提供利用包括两个工作电极和一个参比电极的生物传感器来测定样品的反应结果的设备和方法。使用该设备和方法，可以快速准确地确定样品中含有的活性成分的量。

本发明的另外一个目的是提供用于测定生物传感器上样品的反应结果的设备和方法，该设备和方法可以显示生物传感器的制造是否合格，并能为使用者显示在生物传感器使用过程中产生的误差。

为了达到上述目的，提供了一种利用包括两个工作电极和一个参比电极的生物传感器来测定样品的反应结果的方法，该方法包括以下步骤：

连续地为各个工作电极提供电源电压；

通过提供的电源电压，连续地检测各个工作电极中流过的电流量；

一段预定时间以后，再为两个工作电极提供电源电压，以再次检测各个工作电极中流过的电流量；

从存储器中读取与检测的电流量相对应的浓度，并由这些浓度计算平均值；以及

检查从存储器中读取的浓度是否在预定的临界范围内，以显示误差信息或计算得到的平均值。

依据本发明的方法进一步包括以下步骤：

通过测定从检测到第一工作电极中流过的电流量到检测到第二工作电极中流过的电流量之间的时间间隔，并通过测定所检测的各个电流量，来判断是否产生误差；

显示所产生的误差。

## 附图说明

结合附图，通过以下详细的描述将更清楚地理解本发明的上述和其它目的、特点和其它优点，在附图中：

图 1 是传统的生物传感器的分解透视图，其中省略了反应层；

图 2 是图 1 所示的生物传感器的纵向剖面图；

图 3a 和 3b 分别是依据本发明的一个实施方式的生物传感器的顶视图和后视图；

图 4 是图 3a 和 3b 所示的生物传感器的分解透视图；

图 5 是图 3a 和 3b 所示的生物传感器的横截面图；

图 6 是依据本发明的一个实施方式表示用于测定生物传感器上样品的反应结果的设备的电路图；

图 7 是依据本发明的另外一个实施方式表示用于测定生物传感器上样品的反应结果的设备的电路图；

图 8 是依据本发明的实施方式表示用于测定生物传感器上样品的反应结果的方法的流程图。

## 具体实施方式

以下将结合附图，通过优选实施方式来更详细地解释本发明，因此本领域的普通技术人员可以很容易地实施本发明。

图 3a 和 3b 分别是与依据本发明的一个实施方式用于与测定样品反应结果的设备组合的生物传感器的顶视图和后视图。更明确地，图 3a 和 3b 分别是本申请人向韩国知识产权局递交的（申请号：2002-27971）名为“生物传感器”的申请中的生物传感器的顶视图和后视图。图 4 是图 3a 和 3b 所示的生物传感器的分解透视图，图 5 是图 3a 和 3b 所示的生物传感器的横截面图。

参照图 3a，显示了与依据本发明的一个实施方式用于与测定样品反应结

果的设备（所谓的“生物传感器装置”）组合的生物传感器 S。在生物传感器 S 的电绝缘基板 20 的一端形成有与电极个数对应的多个导线端子 31。如图 3b 所示，导线端子 31 通过各自的导电线 32 分别与在电绝缘基板 20 的另一端形成的电极 41、42 和 43 相连。如图 3a 所示，狭缝 71 形成在生物传感器 S 的盖子 70 上，并从形成在盖子 70 一端的弧形凹槽 72 朝电极 41、42 和 43 的方向至少延伸到电极 41、42 和 43 的上面。当通过毛细现象加入生物样品时，狭缝 71 充当气孔。

电绝缘基板 20 可以由非导电材料制成，如聚对苯二酸乙二酯、聚氯乙烯树脂、聚碳酸酯树脂等。含有导电线 32 和电线端子 31 的导线区域 30 可以依照普通的方法如丝网印刷形成。在电极 41、42 和 43 中，标记数字 41 表示参比电极，标记数字 42 和 43 表示工作电极。这些电极用于测定酶促反应层 80 中含有的电子受体在氧化还原过程中产生的电流量，下面将对此进行详细介绍。参比电极 41 安置在各个工作电极 42 和 43 之间。这样的电极安置使得可以测定参比电极 41 和各个工作电极 42、43 中的电流量。即，依据本发明实施方式的设备能够检测第一工作电极 43 与参比电极 41 之间的电流量以及第二工作电极 42 与参比电极 41 之间的电流量，判断在生物传感器的生产以及与底物的反应中是否有误差产生，从而更准确地量化得到生物样品中所含的底物的浓度。

按照本发明的生物传感器的实施方式，为了在相同的电化学条件下测定参比电极 41 和各个工作电极 42、43 中的电流量，各个工作电极 42 和 43 必须具有相同的电阻和面积，而且参比电极 41 与各个工作电极 42 和 43 之间的间隔必须相等。另外，参比电极 41 的面积优选为工作电极 42 和 43 的 1.5 倍以上。由于参比电极 41 与各个工作电极 42 和 43 中产生的电流量与电极的反应面积成比例，因此参比电极 41 的较大的面积能够减少参比电极 41 与各个工作电极 42 和 43 之间的测量误差。参比电极 41 与各个工作电极 42 和

43 共同称为“电极系统 40”。该电极系统 40 可以使用导电碳油墨通过丝网印刷方法形成。

为了使电极 41、42 和 43 绝缘，将绝缘材料部分地涂覆在电极 41、42 和 43 的除了其上部的其它部分，以形成如图 5 所示的绝缘层 50。用于丝网印刷的非导电油墨或用于绝缘的油墨可以用作绝缘材料。酶促反应层 80 形成在电极 41、42 和 43 的暴露部分以及绝缘层 50 上。酶促反应层 80 包括与加入的生物样品反应的酶，以及电子受体。

酶促反应层 80 必须包含与被检测的底物反应的酶。即，酶促反应层 80 能够根据生物传感器的不同应用而包含不同的酶。下面的表 1 表示了酶和底物的示例。如表 1 所示，当生物传感器是葡萄糖传感器时，酶促反应层 80 包含葡萄糖氧化酶。当将血样作为生物样品加入到传感器的酶促反应层 80 中时，血液中的葡萄糖被葡萄糖氧化酶氧化，然后葡萄糖氧化酶被还原。在这里，酶促反应层 80 中含有的电子受体将葡萄糖氧化酶氧化，然后自身被还原。被还原的电子受体在施加有恒定电压的电极表面失去电子，然后重新被电化学氧化。由于血样中葡萄糖的浓度与电子受体被氧化时产生的电流量成比例，因此血样中葡萄糖的浓度可以通过测定流过导线端子 31 的电流量来测定。

表 1

底物	酶
葡萄糖	葡萄糖氧化酶
胆固醇	胆固醇酯酶、胆固醇氧化酶、过氧化物酶
肌氨酸酐	肌氨酸酐酶、肌氨酸酶、肌氨酸氧化酶
乳酸酯	乳酸酯氧化酶

另一方面，按照本发明实施方式的生物传感器 S，具有用于形成样品接收空间的进样口 61 的隔板 60 形成在酶促反应层 80 上，并如图 4 所示夹在

基板 20 与盖子 70 之间。当盖子 70 和隔板 60 彼此粘合时，为了在盖子 70 和酶促反应层 80 之间形成样品接收空间 62，隔板 60 必须高于形成在基板 20 上的酶促反应层 80。隔板 60 可以由树脂制成。在本发明的实施方式中，将由树脂制成的双面胶用作隔板 60。

按照本发明实施方式的生物传感器 S，盖子 70 与隔板 60 粘合。此时，为了排出存在于隔板 60 与盖子 70 之间的样品接收空间 62 中的空气，在盖子 70 上形成狭缝 71。为了将生物样品稳定地加入到上述电极 42 中，狭缝 71 至少延伸到电极 41、42 和 43 的上方一段预定的长度。

在如图 5 所示的生物传感器 S 中，隔板 60 粘合在绝缘层 50 的上侧。然而，隔板 60 可以直接粘合到基板 20，而不粘合到绝缘层 50。

以下，将描述用于测定具有上述结构的生物传感器上样品的反应结果的设备的结构和操作。

图 6 依据本发明的一个实施方式表示用于测定生物传感器上样品的反应结果的设备的电路，图 7 依据本发明的另外一个实施方式表示用于测定生物传感器上样品的反应结果的设备的电路。

参照图 6，依据本发明的一个实施方式的用于测定生物传感器上样品的反应结果的设备包括用作电流-电压转换器的运算放大器 OP1 和 OP2、开关 SW1-SW4、微处理器 100 和显示器 200。

DC(直流电)电压电源连接到各个运算放大器 OP1 和 OP2 的同相端(+), 第一开关 SW1 和第四开关 SW4 的一边分别连接到各个运算放大器 OP1 和 OP2 的反相端(-)。设置开关 SW1 和 SW4 的另一边，使其连接到导线端子 31，所述导线端子 31 连接到与依据本发明实施方式的设备相结合的生物传感器的第一工作电极 43 和第二工作电极 42。运算放大器 OP1 和 OP2 为工作电极 43 和 42 提供电源电压，通过提供的电源电压来检测各个工作电极中的电流量，并以电压值输出电流量。

另一方面，与测定设备组合的生物传感器的参比电极 41 通过第二开关 SW2 接地，并且连接到与测定设备结合的生物传感器的第二工作电极 42 的导线端子 31 通过第三开关 SW3 接地。开关 SW1-SW4 是如下所述的由微处理器 100 控制的通/断型开关。开关 SW1-SW4 用于连接或切断电路的电流通路。

依据本发明的实施方式，微处理器 100 控制用于测定生物传感器上样品的反应结果的设备的整个操作。例如，微处理器 100 控制开关 SW1-SW4 从而为两个工作电极 42 和 43 提供电源电压，然后检查样品是否到达电极。另外，微处理器 100 控制开关 SW1-SW4 从而在一段培养期之后为两个工作电极 42 和 43 再次提供电源电压，读取与检测到的电压值相应的浓度，由浓度计算出平均值，将平均值与各个浓度相比较，然后显示误差信息或平均值。用于控制上述过程的程序数据存储在存储器中，所述存储器包含在微处理器 100 中。该存储器还包括一个表格，与从工作电极 42 和 43 中检测到的与电压值相对应的浓度映射 (map) 在该表格中。此外，微处理器 100 包括用于将从运算放大器 OP1 和 OP2 输出的模拟电压值转换成数字数据的 A/D 转换器。

最后，显示器 200 显示在微处理器 100 的控制下得到的数据。依据本发明实施方式的设备还包括一个用户界面 (未示出)，该用户界面包括多个按钮。

如图 6 所示，用于测定生物传感器上样品的反应结果的设备包括两个运算放大器，但是如图 7 所示，依据本发明的设备可以只包含一个运算放大器 OP3。

在图 7 所示的设备中，DC 电压源连接到运算放大器 OP3 的同相端 (+)，第一开关 SW1 和第四开关 SW4 的一侧连接到反相端 (-) 以与生物传感器的第一工作电极 43 和第二工作电极 42 相连接。另一方面，与测定设备组合

的生物传感器的参比电极 41 通过第二开关 SW2 连接到地线，连接到与测定设备结合的生物传感器的第二工作电极 42 的导线端子 31 通过第三开关 SW3 连接到地线。开关 SW1-SW4 由微处理器 100 控制通/断。

以下，将参考图 8 来更详细地描述如图 6 所示的测定设备的操作。图 8 是依据本发明的实施方式表示用于测定生物传感器上样品的反应结果的方法的流程图。

参考图 8，首先，使用者将样品液，如血液与生物传感器的弧形凹槽 72 接触，然后将传感器插入到测定设备的插槽中。在这个步骤中，微处理器 100 检查生物传感器是否完全插入（步骤 300）。当生物传感器插入到测定设备中以使插入通道中的开关短路时，输入电源电压将降至 0 伏，通过此现象来进行检查。另外，可以像普通的测定设备一样以识别电极的接地为基础进行检查。

同样地，当生物传感器插入到测定设备中时，微处理器 100 转换成检测样品反应结果的模式，然后为第一工作电极提供电源电压（步骤 310）。为了提供电源电压，接通开关 1 和 2（SW1，SW2），并且维持开关 3 和 4（SW3，SW4）断开。

当样品通过生物传感器的第一工作电极 43 到达参比电极时，两个电极 41 和 43 之间通过酶促反应层 80 中的反应产生电流。第一工作电极 43 中的电流通过连接到运算放大器 OP1 的输出端和反相端（-）的电阻 R1 转换为电压。将转换的电压输入到微处理器 100，然后优选地将其转换为数字数据。因此，微处理器 100 能够检测转换成数字数据的电压值，即第一工作电极 43 中的电流量（步骤 320）。检测第一工作电极 43 中的电流量以后，微处理器 100 开始计时直到检测到第二工作电极 42 中的电流时的时间间隔。所计的时间间隔用来判断样品是否可靠地加入。

在微处理器 100 检测到第一工作电极 43 中的电流量并开始计时以后，

微处理器 100 为第二工作电极 42 提供电源电压（步骤 330）。为了向第二工作电极提供电源电压，将开关 2 和 4（SW2，SW4）接通，并将开关 1 和 3（SW1 和 SW3）断开。为第二工作电极 42 提供电源电压是为了检查样品是否确定到达第二工作电极 42。因此，为了检查样品是否到达第二工作电极 42，可以断开开关 2 和 4（SW2，SW4），并接通开关 1 和 3（SW1，SW3）。在这个步骤中，第二工作电极 42 作为参比电极。

如上所述，在为第二工作电极 42 提供电源电压之后，微处理器 100 检测第二工作电极中的电流量（步骤 340）。当检测到第二工作电极 42 中的电流量时，将得到从检测到第一工作电极 43 中的电流量到检测到第二工作电极 42 中的电流量之间的所计时间值（即各个工作电极 43 和 42 中的反应时间）。然后检查该值是否在预定的临界范围之内（步骤 350）。通过检查，微处理器 100 能够判断在样品的加入过程中是否产生了误差（步骤 360）。另外，微处理器 100 检测工作电极 43 和 42 中的电流量（步骤 350）以判断电极的制造是否合格。例如，如果一个电极的面积过大，则过大的电极与其它电极中的电流量的差值将变大。因此，微处理器 100 可以简单地通过比较工作电极 43 和 42 中的电流量来判断生物传感器的制造是否合格。

通过检查反应时间和各个工作电极 43 和 42 中检测的电流量，如果判断出在样品的加入或工作电极的制造过程中产生了误差，则微处理器 100 将显示该误差（步骤 430）。反之，如果判断出样品的加入和工作电极的制造正常（步骤 360），则微处理器 100 将维持所有开关 1、2、3 和 4 在一段预定的培养时间内处于断开状态。提供培养时间以保证电极中的反应是均一的。然而，培养时间并非必需的。另外，为了快速测定，可以接通开关 1、2 和 4 并断开开关 3。

一段预定时间（或培养时间）之后，微处理器 100 继续为第一工作电极 43 和第二工作电极 42 提供电源电压（步骤 370）。然后微处理器 100 分别检

测第一工作电极 43 和参比电极 41，以及第二工作电极 42 和参比电极 41 中的电流量（步骤 380）。利用开关控制来为各个工作电极提供电源电压并检测各个工作电极中的电流量是必需的。

在微处理器 100 在开关 1、2 和 4 接通的情况下检测到第一工作电极 43 和第二工作电极 42 中的电流量之后，微处理器 100 将在内部存储器中读取与检测的电流量对应的浓度（步骤 390）。严格来讲，检测的电流量表明从运算放大器 OP1 和 OP2 输出的电压值。然后，微处理器 100 根据在内部存储器中读取的浓度计算平均值（步骤 400）。

如果计算的平均值超出了预定临界范围的 20% 以上（步骤 410），则可能在工作电极或底物的制造过程中产生了误差。此时，微处理器 100 显示误差（步骤 430）。但是，如果浓度与计算的平均值之间的差值在临界范围之内，则微处理器 100 显示计算的平均值（步骤 420）。

因此，依据本发明的设备能够检查样品是否确定到达两个工作电极，并通过检测培养时间前或后工作电极中的电流量来判断生物传感器的制造是否合格。

### 工业实用性

如上所述，根据本发明，通过检测两个电极和一个参比电极中的电流量并计算测定值的平均值，可以使生物传感器的测量误差最小化。另外，依据本发明的设备能够通过检测工作电极中的电流量来检查样品是否可靠到达两个工作电极，并将生物传感器使用过程中产生的误差显示给使用者。进而，由于依据本发明的设备能够通过检测工作电极中的电流量来检查生物传感器的制造是否合格，因此它能够防止由于制造不合格的生物传感器而使使用者错误地判断生物传感器上样品的反应结果。

虽然本发明给出了其优选的实施方式，但是只是为了说明的目的而并非

---

为了限制本发明的范围。可以理解的是，本领域的技术人员可以根据描述做出各种修改和变化。例如，虽然本申请人提交的名为“生物传感器”的申请在详细说明中作为例子，但是任何包括两个工作电极和一个参比电极的生物传感器都可以与依据本发明的设备相结合来测定生物传感器上样品的反应结果。因此，本发明的实际范围仅由所附的权利要求来限定。

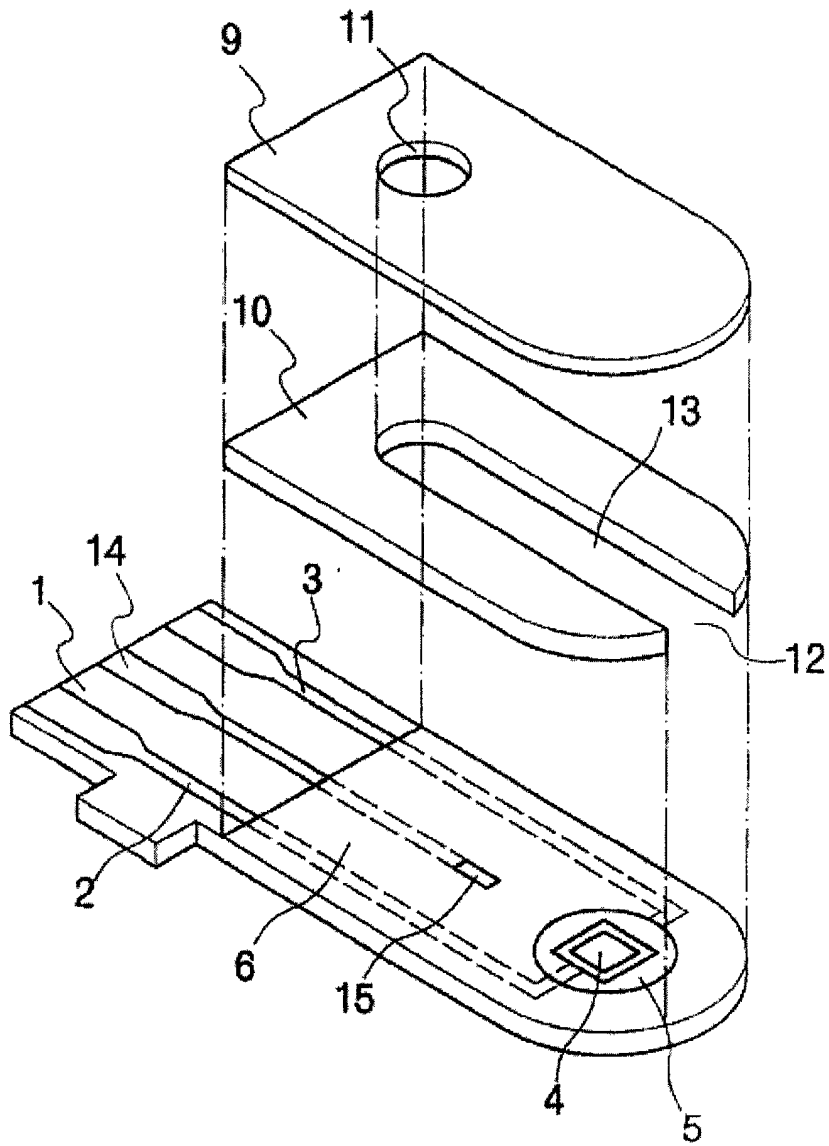


图 1

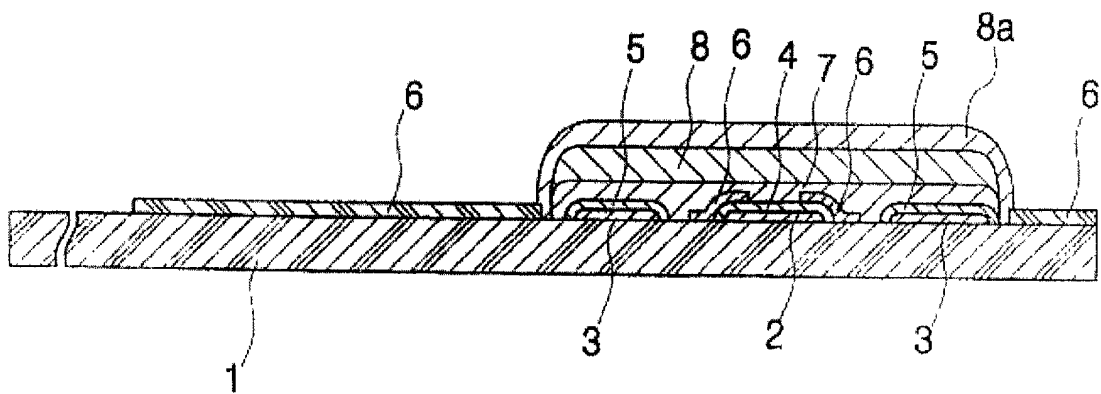


图 2

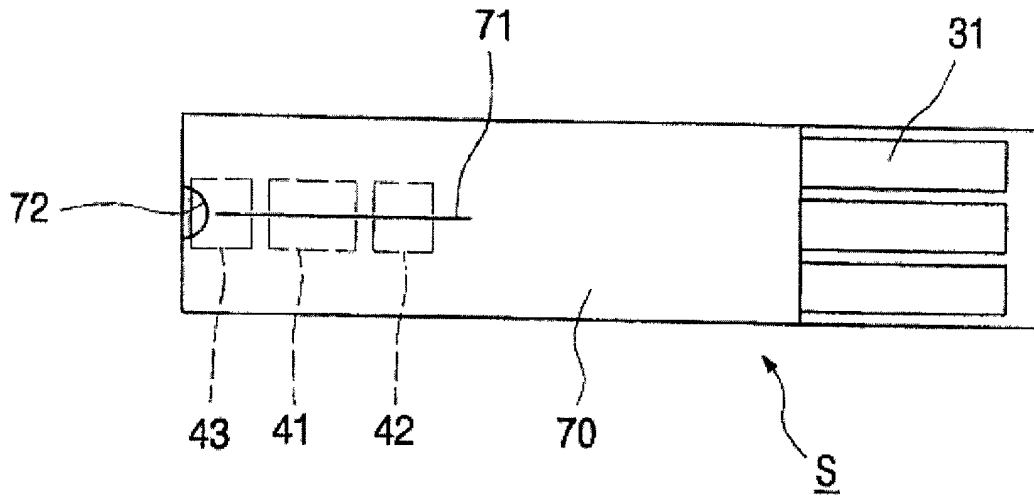


图 3a

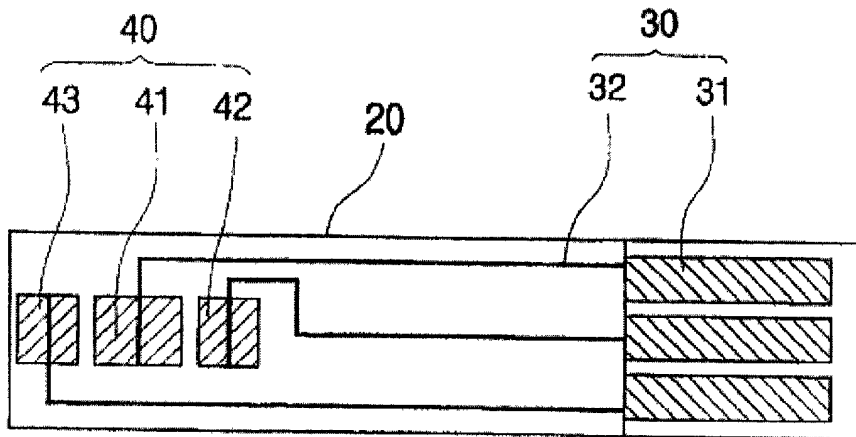


图 3b

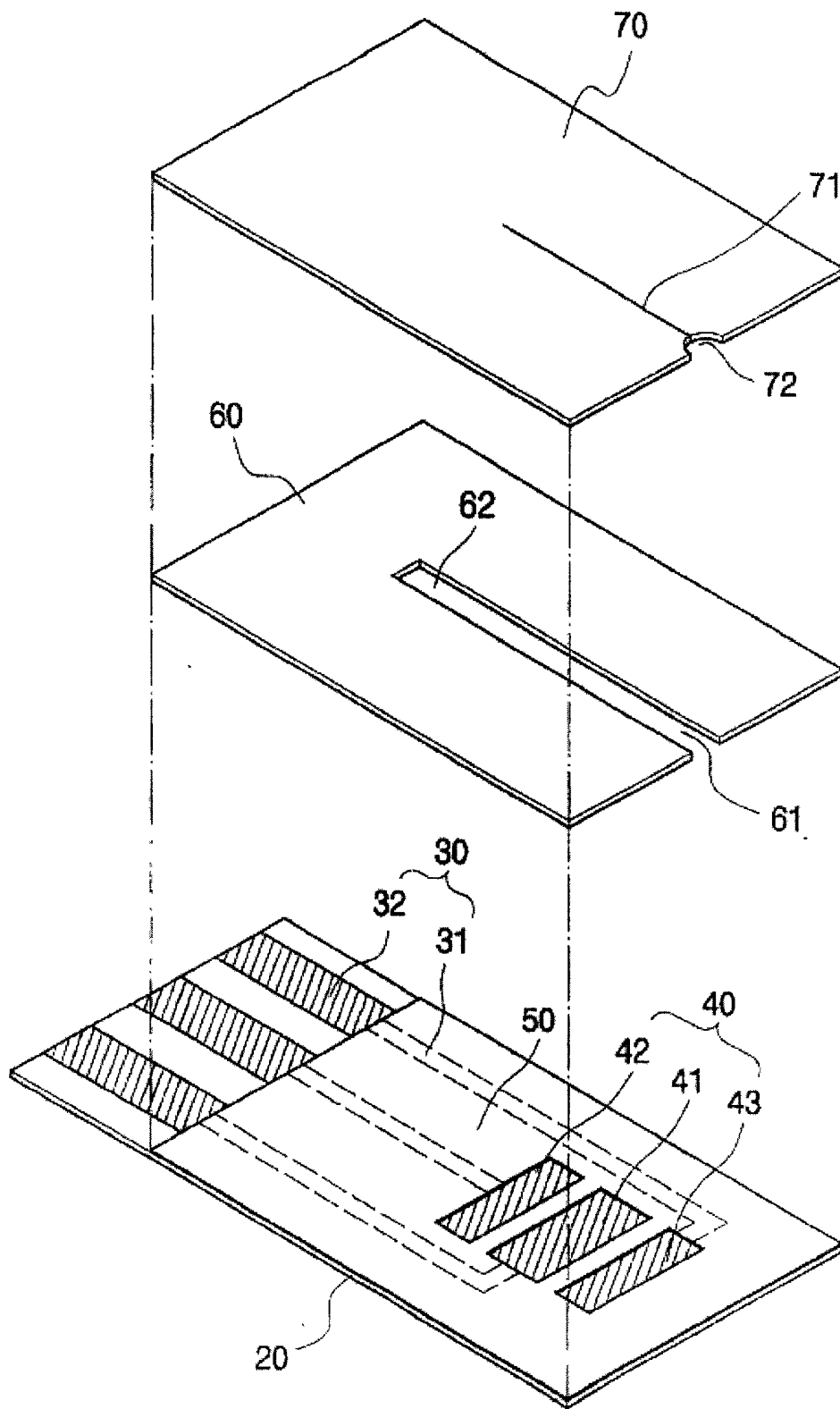


图 4

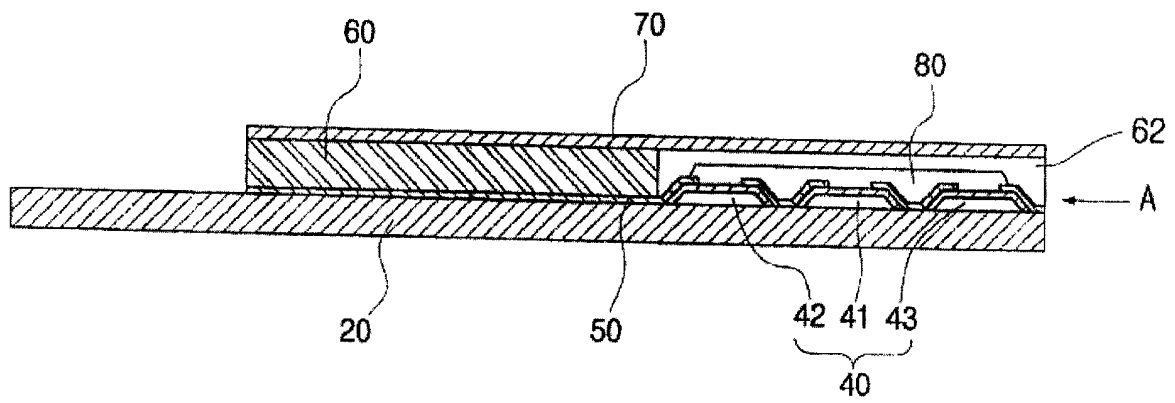


图 5

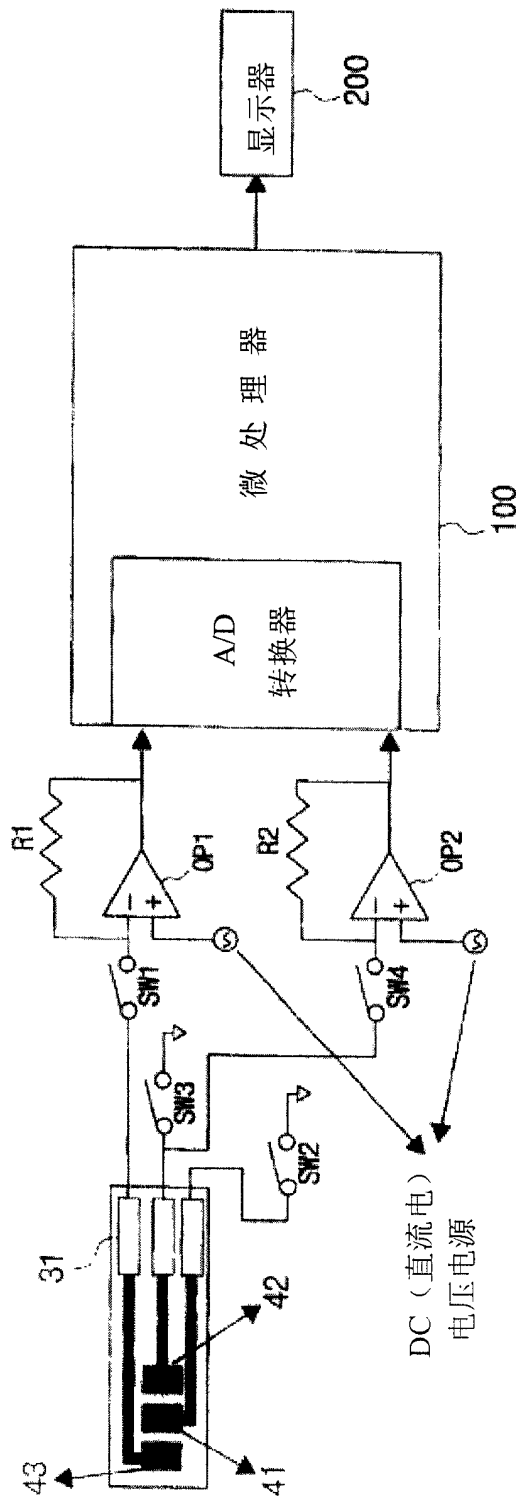


图6

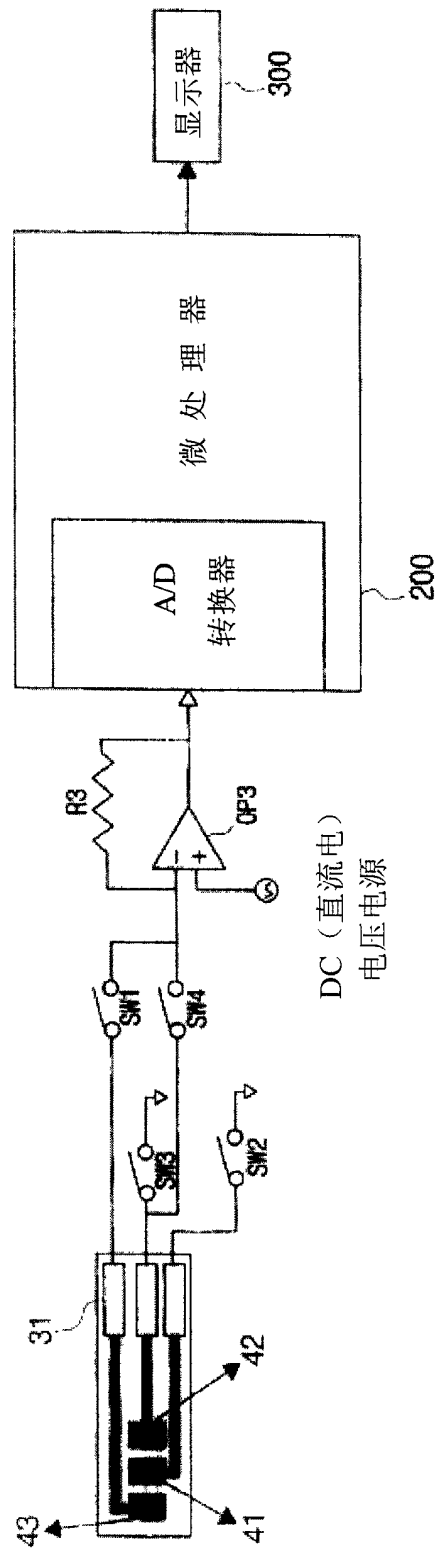


图7

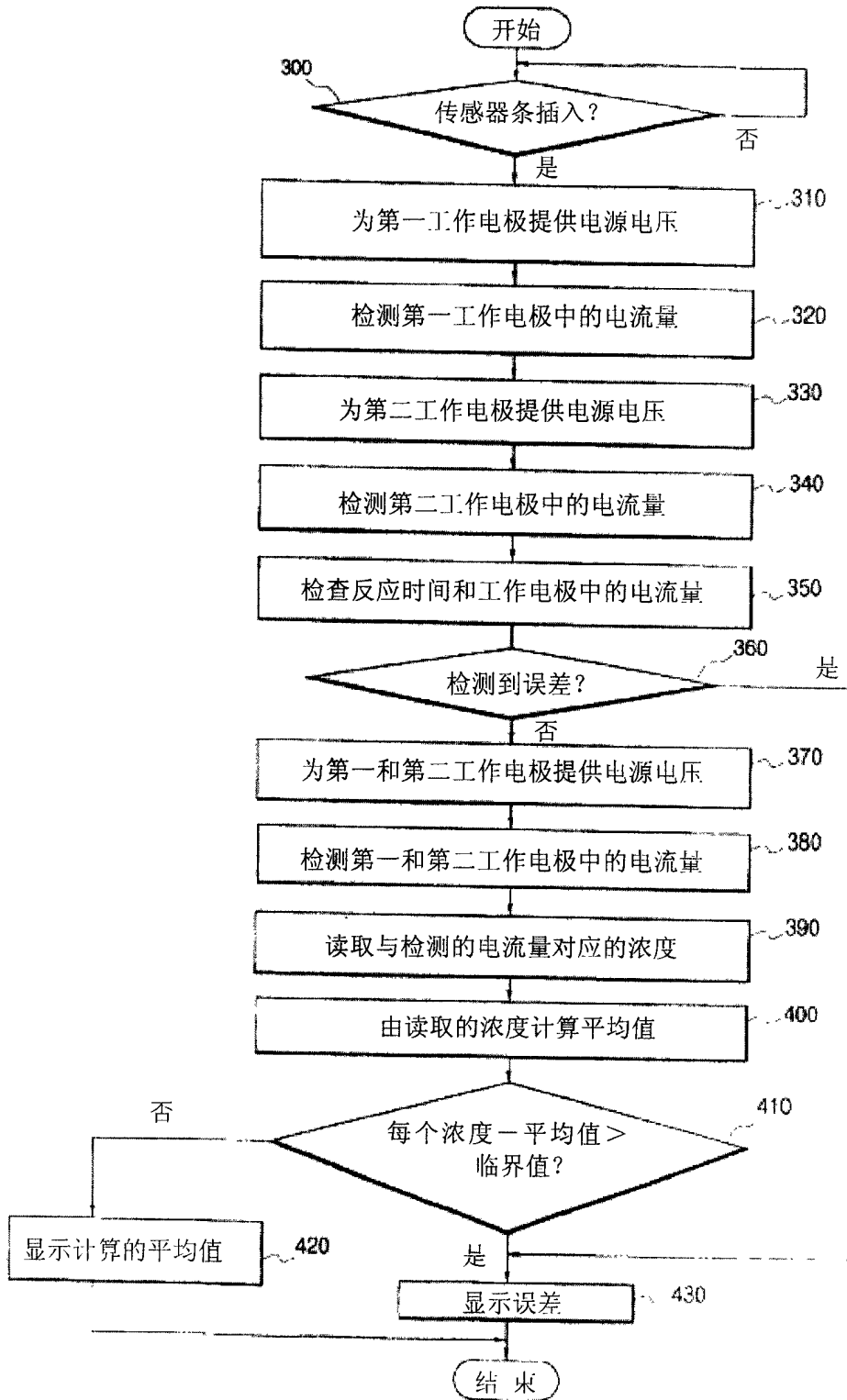


图 8