



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104185682 A

(43) 申请公布日 2014. 12. 03

(21) 申请号 201380008523. 4

(22) 申请日 2013. 02. 06

(30) 优先权数据

13/367648 2012. 02. 07 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014. 08. 07

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/GB2013/050275 2013. 02. 06

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/117924 EN 2013. 08. 15

(71) 申请人 生命扫描苏格兰有限公司

地址 英国因弗内斯郡

(72) 发明人 N. 怀特黑德 S. 菲利普斯

D. 莫里斯 J. 麦克伊尔拉思

R. 麦克莱奥 L. 怀特 K. 坎贝尔

R. 达林 J. 麦克拉伦 R. 贝恩

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

代理人 赵胜宝 梁谋

(51) Int. Cl.

C12Q 1/00 (2006. 01)

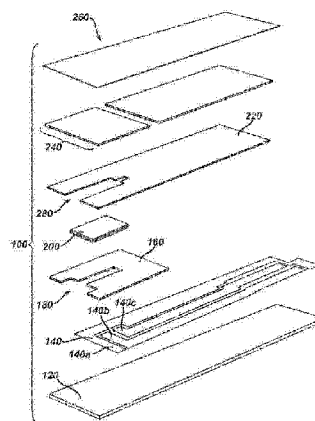
权利要求书2页 说明书4页 附图5页

(54) 发明名称

具有配置填充速率的试剂层的基于电化学的分析测试条

(57) 摘要

本发明公开了一种用于测定体液样品中的分析物的基于电化学的分析测试条(“EBAT”),所述基于电化学的分析测试条包括具有远端的电绝缘基底层和设置在所述电绝缘基底层上并且具有工作电极(“WE”)和反电极/参比电极(“C/RE”)的图案化导体层。所述EBAT还包括图案化绝缘层、酶试剂层和图案化间隔层,所述图案化绝缘层具有被配置成暴露WE暴露部分和C/RE暴露部分的电极暴露窗口。此外,所述图案化绝缘层和所述图案化间隔层限定样品接收腔室,所述样品接收腔室具有位于所述电绝缘基底层的远端处的样品接收开口并且延伸横跨所述WE暴露部分和所述C/RE暴露部分。此外,所述酶试剂层设置在所述工作电极和反电极/参比电极暴露部分上并且朝着所述样品接收开口延伸不超过400 μm。



1. 一种用于测定体液样品中的分析物的基于电化学的分析测试条,所述基于电化学的分析测试条包括:

具有远端的电绝缘基底层;

设置在所述电绝缘基底层上的图案化导体层,所述图案化导体层包括至少工作电极和反电极/参比电极;

具有电极暴露窗口的图案化绝缘层,所述电极暴露窗口被配置成暴露工作电极暴露部分和反电极/参比电极暴露部分;

酶试剂层;和

图案化间隔层,

其中所述图案化绝缘层和所述图案化间隔层限定样品接收腔室,所述样品接收腔室具有位于所述电绝缘基底层的远端处的样品接收开口并且延伸横跨所述工作电极暴露部分和所述反电极/参比电极暴露部分,并且

其中所述酶试剂层设置在所述工作电极暴露部分和所述反电极/参比电极暴露部分上,并且朝着所述样品接收开口延伸到所述工作电极暴露部分和所述反电极/参比电极暴露部分的最远端之外不超过 400 μ m。

2. 根据权利要求 1 所述的基于电化学的分析测试条,其中所述图案化间隔层由亲水材料形成。

3. 根据权利要求 1 所述的基于电化学的分析测试条,其中所述酶试剂层延伸的距离在 200 μ m 至 400 μ m 的范围内。

4. 根据权利要求 1 所述的基于电化学的分析测试条,其中所述图案化导体层包括第一工作电极、第二工作电极和反电极/参比电极。

5. 根据权利要求 1 所述的基于电化学的分析测试条,其中所述分析物为葡萄糖并且所述体液样品为血液。

6. 根据权利要求 1 所述的基于电化学的分析测试条,其中所述酶试剂层具有白垩纹理。

7. 根据权利要求 1 所述的基于电化学的分析测试条,其中所述酶试剂层包含二氧化硅。

8. 根据权利要求 7 所述的基于电化学的分析测试条,其中所述酶试剂层具有白垩纹理。

9. 根据权利要求 1 所述的基于电化学的分析测试条,还包括:

亲水层;和

顶层。

10. 根据权利要求 9 所述的基于电化学的分析测试条,其中所述图案化间隔层、亲水层和顶层被整合成单个部件。

11. 一种用于测定体液样品中的分析物的方法,所述方法包括:

将体液样品施用到基于电化学的分析测试条,使得所施用的体液样品填充所述基于电化学的分析测试条的样品接收腔室,所述基于电化学的分析测试条具有:

具有远端的电绝缘基底层;

设置在所述电绝缘基底层上的图案化导体层,所述图案化导体层包括至少工作电极和

反电极 / 参比电极 ;

具有电极暴露窗口的图案化绝缘层,所述电极暴露窗口被配置成暴露工作电极暴露部分和反电极 / 参比电极暴露部分 ;

酶试剂层 ;和

图案化间隔层,

其中所述图案化绝缘层和所述图案化间隔层限定所述样品接收腔室,所述样品接收腔室具有位于所述电绝缘基底层的远端处的样品接收开口并且延伸横跨所述工作电极暴露部分和所述反电极 / 参比电极暴露部分,并且

其中所述试剂层设置在所述工作电极暴露部分和所述反电极 / 参比电极暴露部分上,并且朝着所述样品接收开口延伸到所述工作电极暴露部分和所述反电极 / 参比电极暴露部分的最远端之外不超过 400 μm ;

测量所述基于电化学的分析测试条的电化学响应 ;以及

基于所测量的电化学响应来测定所述分析物。

12. 根据权利要求 11 所述的方法,其中所述体液样品为全血。

13. 根据权利要求 11 所述的方法,其中所述分析物为葡萄糖。

14. 根据权利要求 11 所述的方法,其中所述图案化间隔层由亲水材料形成。

15. 根据权利要求 11 所述的方法,其中所述酶试剂层延伸的距离在 200 μm 至 400 μm 的范围内。

16. 根据权利要求 11 所述的方法,其中所述图案化导体层包括第一工作电极、第二工作电极和反电极 / 参比电极。

17. 根据权利要求 11 所述的方法,其中所述酶试剂层具有白垩纹理。

18. 根据权利要求 11 所述的方法,其中所述酶试剂层包含二氧化硅。

19. 根据权利要求 18 所述的方法,其中所述酶试剂层具有白垩纹理。

20. 根据权利要求 11 所述的方法,其中所述基于电化学的分析测试条还包括 :

亲水层 ;和

顶层。

21. 根据权利要求 20 所述的方法,其中所述图案化间隔层、亲水层和顶层被整合成单个部件。

具有配置填充速率的试剂层的基于电化学的分析测试条

背景技术

[0001] 技术领域

[0002] 本发明整体涉及医疗装置,具体地讲,涉及分析测试条和相关方法。

[0003] 背景技术

[0004] 医学领域中特别关注流体样品中分析物的测定(如检测和/或浓度测量)。例如,可期望测定如尿液、血液、血浆或间质液等身体流体样品中葡萄糖、酮体、胆固醇、脂蛋白、甘油三酯、对乙酰氨基酚和/或HbA1c的浓度。可使用基于例如视觉、光度或电化学技术的分析测试条来实现这样的测定。常规基于电化学的分析测试条在例如美国专利No. 5,708,247和No. 6,284,125中有所描述,所述专利中的每一个据此全文以引用方式并入本文中。

附图说明

[0005] 结合在本文中并且构成本说明书的一部分的附图示出了本发明的优选实施例,并且与上面给出的一般描述和下面给出的详细描述一起用于说明本发明的特征,附图中:

[0006] 图1为根据本发明的实施例的基于电化学的分析测试条的简化分解图;

[0007] 图2为图1的基于电化学的分析测试条的简化半分解图;

[0008] 图3为图1的基于电化学的分析测试条的电绝缘基层、图案化导体层、图案化绝缘层、试剂层、图案化间隔层和亲水层的远端部分的简化底部轮廓图;

[0009] 图4为图1的基于电化学的分析测试条的图案化间隔层和亲水层的简化顶部轮廓图;

[0010] 图5A-图5C为图1的基于电化学的分析测试条的图案化间隔层、亲水层和顶层的简化顶视图;和

[0011] 图5D为根据本发明的在基于电化学的分析测试条装配之前整合成单个部件(即,工程顶部条带)的图5A-图5C的层的简化轮廓图;

[0012] 图6为根据本发明的实施例的基于电化学的分析测试条的填充速率(即,以毫秒表示的“计时”)相对酶延伸部的曲线图;和

[0013] 图7为示出根据本发明实施例的用于测定体液样品中的分析物的方法的各阶段的流程图。

[0014] 示例性实施例的具体实施方式

[0015] 应结合附图来阅读下面的具体实施方式,其中不同附图中的类似元件编号相同。各附图未必按比例绘制,仅出于说明的目的描绘示例性的实施例,并不意在限制本发明的范围。该具体实施方式以举例的方式而非限制性方式来说明本发明的原理。此说明将清楚地使得本领域技术人员能够制备和使用本发明,并且描述了本发明的多个实施例、改型、变型、替代形式和用途,包括目前据信是实施本发明的最佳模式。

[0016] 如本文所用,针对任何数值或范围的术语“约”或“大约”表示允许部件或多个构件的集合可以完成如本文所描述的其想要达到的目的的适当的尺寸公差。

[0017] 一般来讲,根据本发明的实施例的用于测定体液样品(例如,全血)中的分析物(例如,葡萄糖)的基于电化学的分析测试条包括具有远端的电绝缘基层和设置在电绝缘基层上并且具有工作电极和反电极/参比电极的图案化导体层。基于电化学的分析测试条还包括图案化绝缘层、试剂层和图案化间隔层,所述图案化绝缘层具有被配置成暴露工作电极暴露部分和反电极/参比电极暴露部分的电极暴露窗口。此外,图案化绝缘层和图案化间隔层限定样品接收腔室,所述样品接收腔室具有位于电绝缘基层的远端处的样品接收开口并且延伸横跨工作电极暴露部分和反电极/参比电极暴露部分。此外,试剂层设置在工作电极暴露部分和反电极/参比电极暴露部分上并且朝着样品接收开口延伸到工作电极暴露部分和反电极/参比电极暴露部分的最远端之外不超过 400 μm 。

[0018] 根据本发明的实施例的基于电化学的分析测试条的有益之处在于例如基于电化学的分析测试条的填充速率(如,体液样品从基于电化学的分析测试条的同一接收腔室中的一点行进到另一点的时间(在这种情况下,所述时间为流体在第一工作电极和第二工作电极之间行进所耗费的时间。通过电流增加至超出预定阈值来触发速率测量的起始时间和结束时间-在这种情况下阈值为 150nA),并且填充速率波动为有利地最优化的。填充速率的下降可降低在分析物测定期间产生与填充速率相关的误差信息的风险(误差风险与由测试仪对第一工作电极和第二工作电极的结束电流执行的精确度检查有关。如果分析测试条填充太慢,则第一工作电极和第二工作电极的结束电流可为显著不同的,由此导致错误 5 信息,即,5 秒之后的结束电流具有 >20% 差值)并且还可降低使用者在接收测定结果时经受的延迟。填充速率波动的下降可降低使用者对测试条与测试条之间的差异性的感知,所述差异性可引发问题或烦扰。

[0019] 图 1 为根据本发明的实施例的基于电化学的分析测试条的简化分解图。图 2 为图 1 的基于电化学的分析测试条的简化半分解图。图 3 为图 1 的基于电化学的分析测试条的电绝缘基层、图案化导体层、图案化绝缘层、试剂层、图案化间隔层和亲水层的远端部分的简化底部轮廓图。图 4 为图 1 的基于电化学的分析测试条的图案化间隔层和亲水层的简化顶部轮廓图。图 5A-图 5C 为图 1 的基于电化学的分析测试条的图案化间隔层、亲水层和顶层的简化顶视图。图 5D 为根据本发明的在基于电化学的分析测试条装配之前整合成单个部件(即,工程顶部条带)的图 5A-图 5C 的层的简化轮廓图。图 6 为根据本发明的实施例的基于电化学的分析测试条的填充速率(即,以毫秒表示的“计时”)相对酶延伸部的曲线图。

[0020] 参见图 1-6,用于测定体液样品(例如,全血样品)中的分析物(诸如,葡萄糖)的基于电化学的分析测试条 100 包括电绝缘基层 120、图案化导体层 140、其中具有电极暴露窗口 180 的图案化绝缘层 160、酶试剂层 200、图案化间隔层 220、亲水层 240 和顶层 260。

[0021] 基于电化学的分析测试条 100 的电绝缘基层 120、图案化导体层 140(其包括反电极/参比电极 140a、第一工作电极 140b 和第二工作电极 140c,具体地参见图 1 和图 3)、图案化绝缘层 160、酶试剂层 200、图案化间隔层 220、亲水层 240 和顶层 260 的布置和排列使得在基于电化学的分析测试条 100 内形成样品接收腔室 280。

[0022] 尽管仅为了解释的目的将基于电化学的分析测试条 100 示为包括三个电极,但包括本发明的实施例的基于电化学的分析测试条的实施例可包括任何合适数量的电极。

[0023] 反电极/参比电极 140a、第一工作电极 140b、第二工作电极 140c 可由任何合适的

材料形成,包括例如金、钯、铂、钨、钛钯合金和基于碳的导电材料。具体地参见图 3,图案化绝缘层 160 的电极暴露窗口 180 暴露反电极 / 参比电极 140a 的一部分、第一工作电极 140b 的一部分和第二工作电极 140c 的一部分(这些部分以虚线示于图 3 中)。在使用期间,将体液样品施用到基于电化学的分析测试条 100 并且转移到样品接收腔室 280,由此可操作地接触反电极 / 参比电极、第一工作电极和第二工作电极的暴露部分。

[0024] 电绝缘基底层 120 可为本领域技术人员已知的任何合适的电绝缘基底层,包括例如尼龙基底、聚碳酸酯基底、聚酰亚胺基底、聚氯乙烯基底、聚乙烯基底、聚丙烯基底、聚对苯二甲酸乙二醇酯(PETG)基底、或聚酯基底。电绝缘基底层可具有任何合适的尺寸,包括例如约 5mm 的宽度尺寸、约 27mm 的长度尺寸和约 0.5mm 的厚度尺寸。

[0025] 电绝缘基底层 120 为分析测试条提供了易于操作的结构,并且还充当所施加(如,印刷或沉积)的后续层(如,图案化导体层)的底部。应该指出的是,根据本发明实施例的分析测试条中所采用的图案化导电层可采取任何适当的形状,并且可由任何合适的材料形成,所述材料包括(例如)金属材料 and 导电碳材料。

[0026] 图案化绝缘层 160 可例如由丝网漏印绝缘油墨形成。这样的丝网漏印绝缘油墨可以商品名“Insulayer”从 Ercon (Wareham, Massachusetts, U. S. A) 商购获得。

[0027] 图案化间隔层 220 可例如由丝网漏印压敏粘合剂形成,所述丝网漏印压敏粘合剂可从 ApolloAdhesives (Tamworth, Staffordshire, UK) 商购获得。在图 1 至 5C 的实施例中,图案化间隔层 220 限定样品接收腔室 280 的外壁。

[0028] 亲水层 240 可例如为具有亲水性质的透明膜,该亲水性质可促进基于电化学的分析测试条 100 由流体样品(例如全血样品)润湿和填充。此类透明膜可从例如 3M 公司 (Minneapolis, Minnesota, U. S. A) 商购获得。如果需要,可将图案化间隔层 220、亲水层 240 和顶层 260 整合成如图 5 中所示的单个部件 260'。此整合部件也称为工程顶部条带(ETT)并且可为例如限定样品接收腔室的侧面和顶部的预构造层合体。合适的亲水层可从例如 Coveme (SanLazzarodiSavena, Italy) 商购获得。

[0029] 酶试剂层 200 可包括任何合适的酶试剂,其中酶试剂的选择取决于待测的分析物。例如,如果血样中的葡萄糖待测定,则酶试剂层 200 可包括葡萄糖氧化酶或葡萄糖脱氢酶以及用于功能操作所必需的其他成分。酶试剂层 200 可包括例如葡萄糖氧化酶、柠檬酸三钠、柠檬酸、聚乙烯醇、羟乙基纤维素、亚铁氰化钾、消泡剂、热解法二氧化硅、PVPVA 和水。美国专利 No. 6, 241, 862 和 No. 6, 733, 655 中公开了关于酶试剂层的进一步的详细内容和基于电化学的分析测试条的大概描述,这些专利的内容全部以引用的方式并入本文。

[0030] 具体地参见图 3,酶试剂层 200 设置在第一工作电极和第二工作电极暴露部分和反电极 / 参比电极暴露部分上并且朝着样品接收开口的远端延伸到工作电极暴露部分和反电极 / 参比电极暴露部分的最远端之外不超过 400 μ m。换句话讲,酶试剂层在最远端电极上游延伸不超过 400 μ m。此距离由图 3 中标记为“A”的箭头界定。如上所述并且如通过图 6 的数据所示,将酶试剂层的延伸部限制为 $\leq 400 \mu$ m 提供出意想不到的慢填充速率和意想不到的低填充波动。

[0031] 图 6 为根据本发明的实施例的基于电化学的分析测试条的填充速率(即,以毫秒表示的“计时”)相对酶延伸部的曲线图。利用全血体液样品和基于电化学的分析测试条来采集图 6 的数据,所述基于电化学的分析测试条具有 0.73 微升的样品接收腔室体积、

0.130mm 的样品接收腔室高度、3.77mm 的样品接收腔室长度和 1.50mm 的样品接收腔室主宽度。

[0032] 参见图 6, 显而易见的是, 就优化 (即, 降低) 填充速率和填充速率波动而言, 不超过 400 μm 的延伸部并且具体地讲 200 μm 至 400 μm 范围内的延伸部具有意想不到的有益效果。

[0033] 已经确定的是, 就优化填充速率和填充波动而言, 当酶试剂层在体液样品施用到基于电化学的分析测试条之前为相对亲水的和 / 或具有白垩纹理 (即, 具有粉状纹理) 时, 根据本发明的实施例的基于电化学的分析测试条为尤其有利的。不受约束地假定, 白垩样酶试剂层在干扰体液流动的微观水平下对于电绝缘基底层具有弱粘附力。包含二氧化硅的酶试剂层可为相对亲水的和 / 或具有白垩纹理。因此, 当酶试剂层包含二氧化硅时, 根据本发明的实施例的基于电化学的分析测试条也为尤其有利的。

[0034] 基于电化学的分析测试条 100 可通过下述方式制造, 例如: 在电绝缘基底层 120 上顺序排列地形成图案化导体层 140、图案化绝缘层 160、酶试剂层 200、图案化间隔层 220、亲水层 240 和顶层 260。可使用本领域技术人员已知的任何合适技术来实现这种顺序排列形成, 所述技术包括例如丝网印刷、照相平板印刷、凹版印刷、化学气相沉积和条带层合技术。

[0035] 图 7 为示出根据本发明实施例的用于测定体液样品中的分析物 (例如, 葡萄糖) 的方法 600 的各阶段的流程图。在方法 600 的步骤 610 处, 将体液样品施用到基于电化学的分析测试条, 使得施用的体液样品填充基于电化学的分析测试条的样品接收腔室。用于步骤 610 中的基于电化学的分析测试条具有含远端的电绝缘基底层并且还具有设置在电绝缘层上的图案化导体层 (具有工作电极和反电极 / 参比电极)。基于电化学的分析测试条还具有图案化绝缘层、酶试剂层和图案化间隔层, 所述图案化绝缘层具有被配置成暴露工作电极暴露部分和反电极 / 参比电极暴露部分的电极暴露窗口。此外, 图案化绝缘层和图案化间隔层限定样品接收腔室, 所述样品接收腔室具有位于电绝缘基底层的远端处的样品接收开口并且延伸横跨工作电极暴露部分和反电极 / 参比电极暴露部分。此外, 酶试剂层设置在工作电极暴露部分和反电极 / 参比电极暴露部分上并且朝着样品接收开口延伸到工作电极暴露部分和反电极 / 参比电极暴露部分的最远端之外不超过 400 μm 。换句话说, 酶试剂层在基于电化学的分析测试条的电极上游延伸不超过 400 μm , 如此前参照图 3 所述。

[0036] 方法 600 还包括测量基于电化学的分析测试条的电化学响应 (参见图 7 的步骤 620), 以及在步骤 630 处基于测量的电化学响应来测定分析物。测量和测定步骤 (即, 步骤 620 和步骤 630) 可根据需要利用合适的相关测试仪来执行。

[0037] 一旦获悉本公开, 本领域技术人员就将认识到, 可容易地对方法 600 进行改进, 以结合根据本发明的实施例和本文所述的基于电化学的分析测试条的任何技术、有益效果和特性。

[0038] 虽然本文显示和描述了本发明的优选实施例, 但是对本领域技术人员显而易见的是, 这样的实施例仅以举例的方式提供。本领域技术人员现将不偏离本发明而想到多种变化、改变和替代方案。应理解的是, 本文描述的本发明实施例的多种替代形式可用于本发明的实施。确定认为, 以下权利要求书限定本发明的范围, 从而覆盖落入这些权利要求的范围内的设备和方法以及它们的等同物。

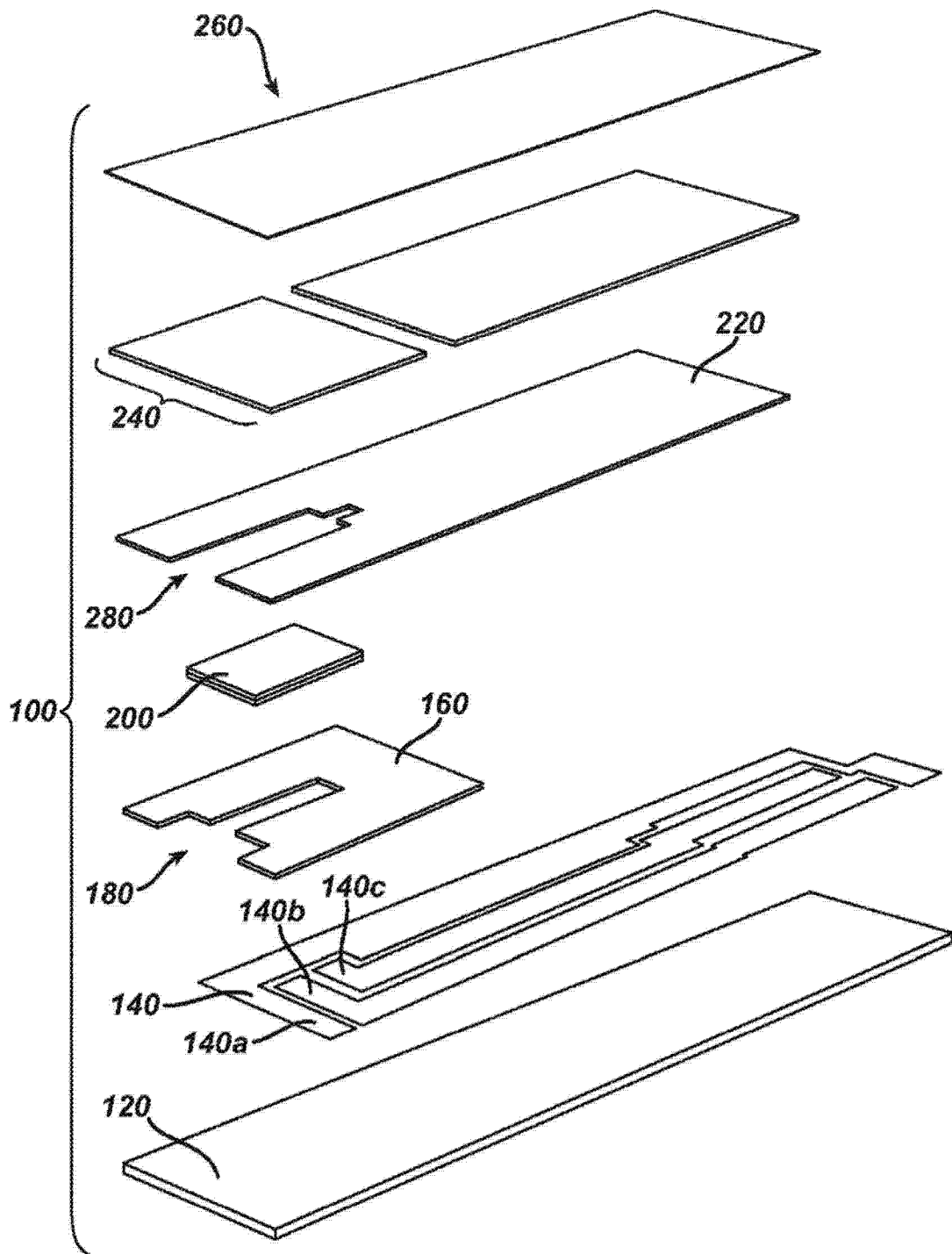


图 1

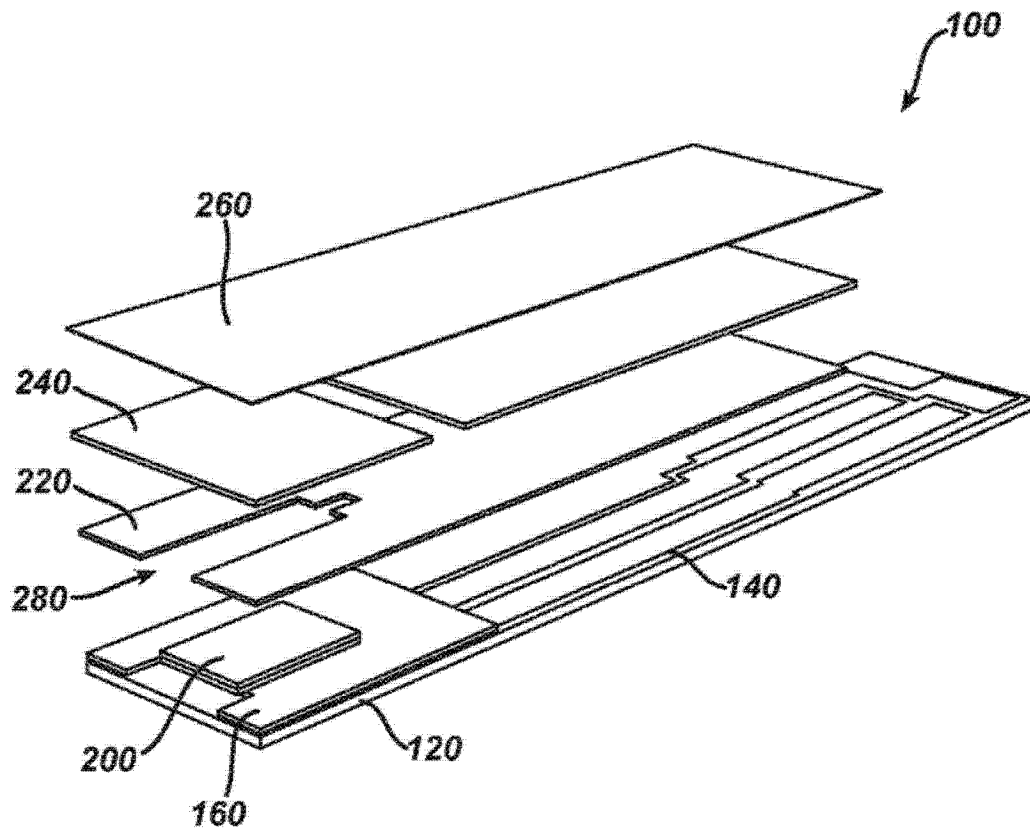


图 2

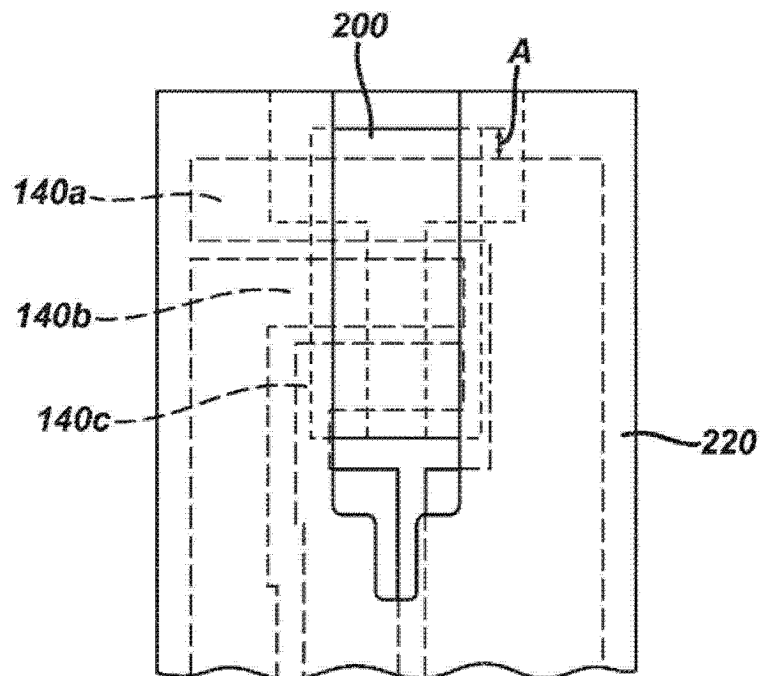


图 3

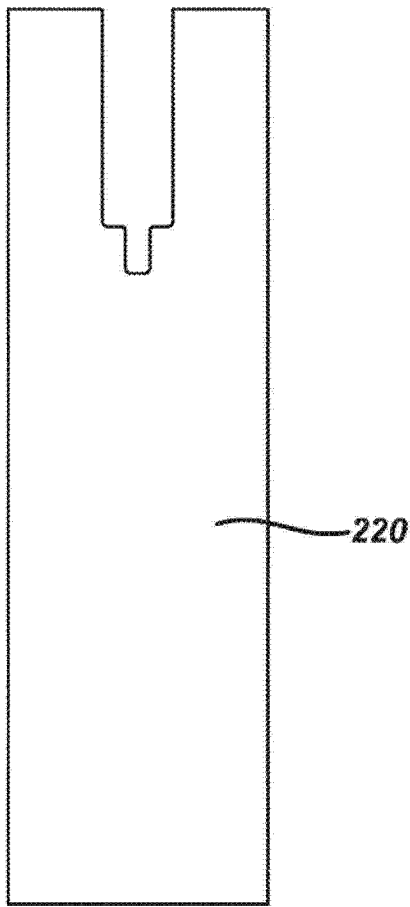


图 4

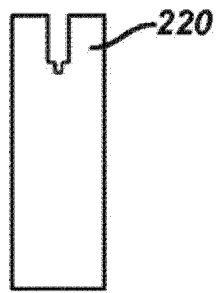


图 5A

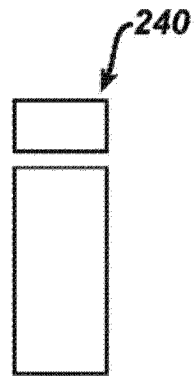


图 5B

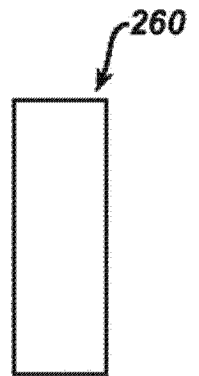


图 5C

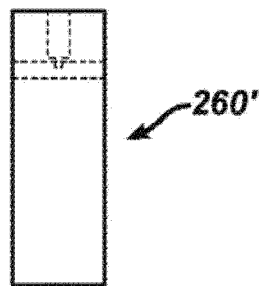


图 5D

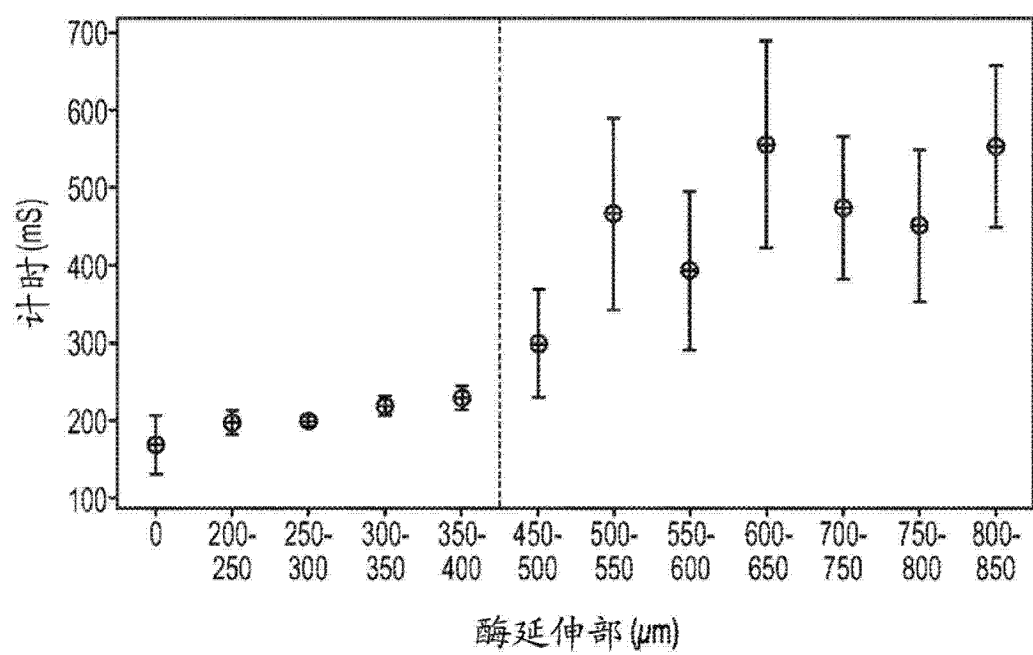


图 6

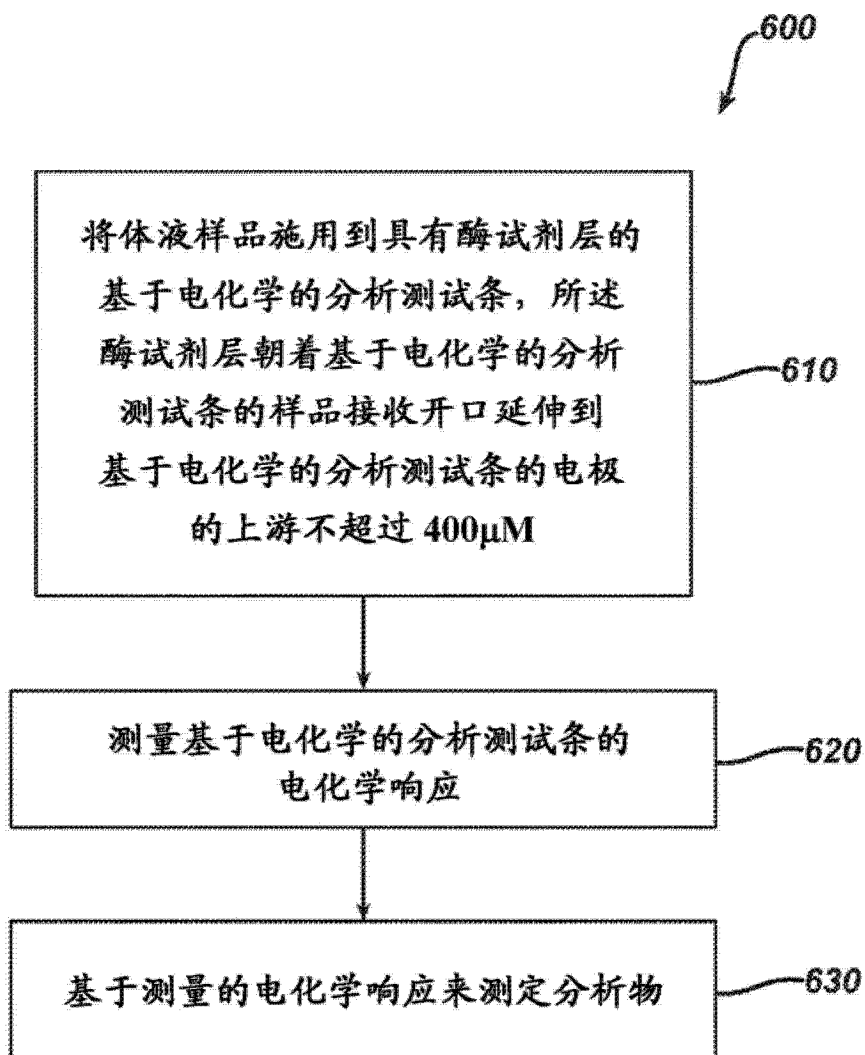


图 7