

圖 1

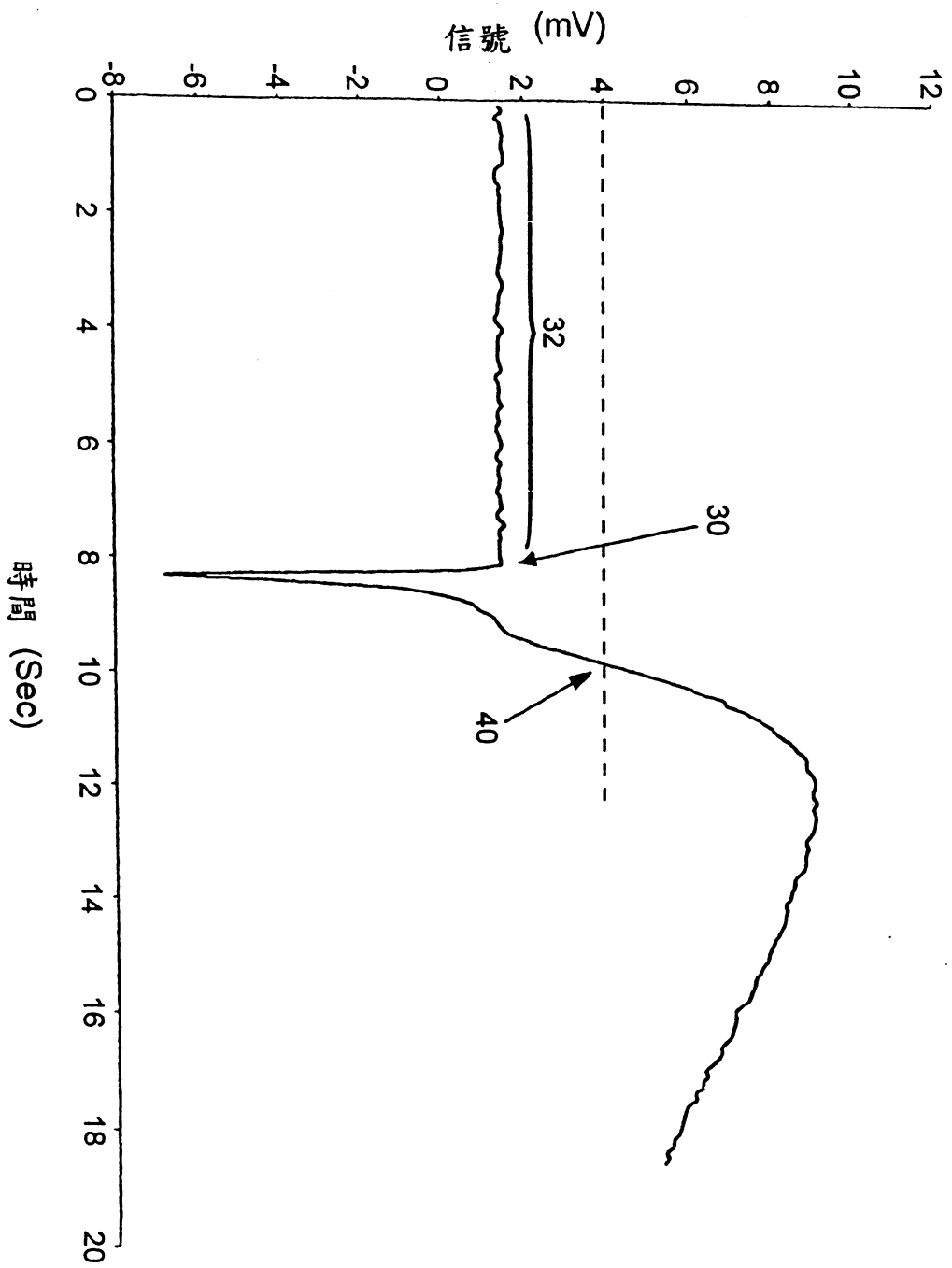


圖 2

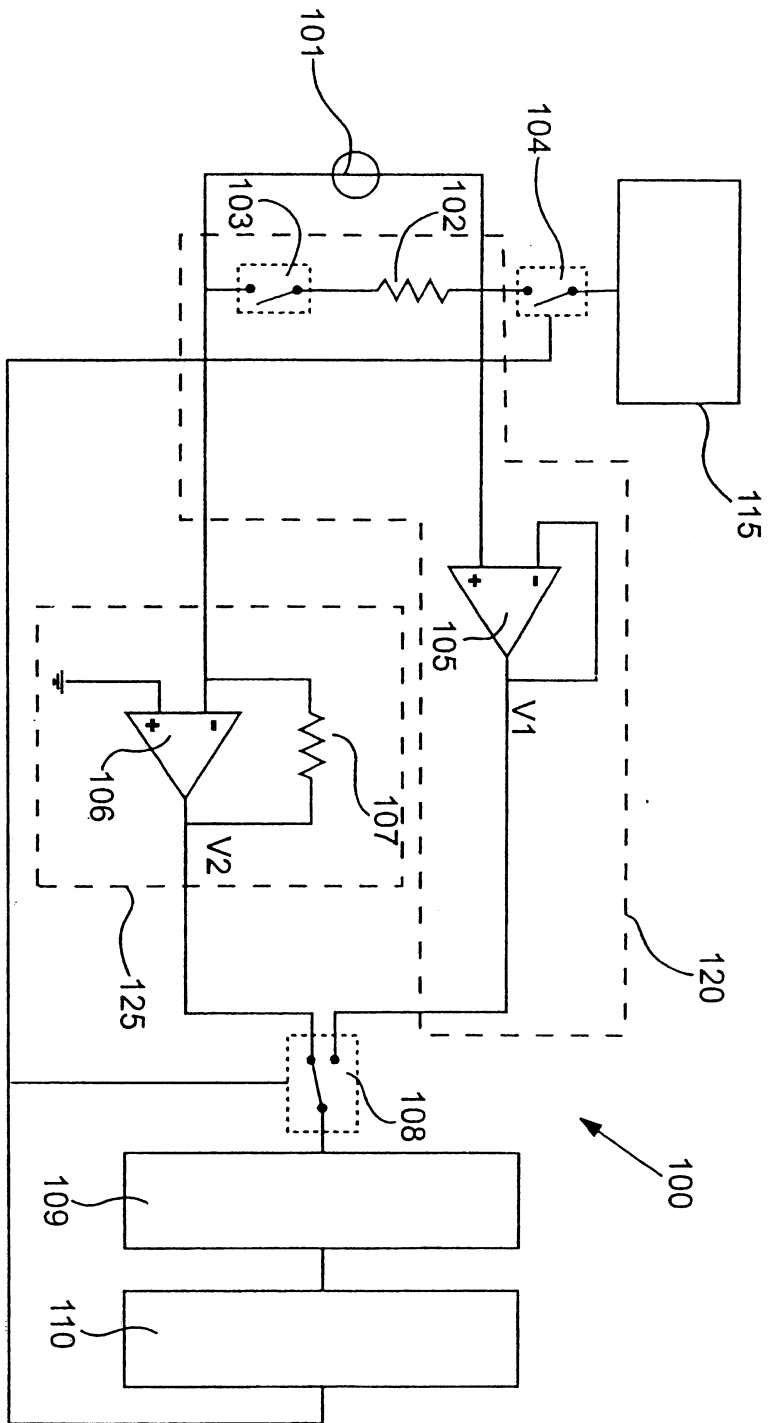
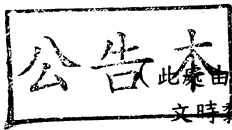


圖 3



此案由本局於收  
文時黏貼條碼

95-12-28

專利申請案第 91135497 號  
ROC Patent App. No. 91135497  
修正後無劃線之中文說明書及圖式附件(三)  
Amended Pages of Specification in Chinese - Encl.(III)  
(民國 95 年 12 月 28 日送呈)  
(Submitted on December 28, 2006)

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 91135497

※ 申請日期： 91-12-9      ※IPC 分類： G01N 27/26

## 一、發明名稱：

用來判斷一樣本在一電化學巢室內之存在和測量樣本之分析物濃度的方法、系統及套組

Method, system and kit for determining the presence of a sample within an electrochemical cell, and measuring analyte concentration in a sample

## 二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：美商來富肯公司

LIFESCAN, INC.

代表人：雷傑姆 / RIESENFELD, JAMES

住居所或營業所地址：美國加州密爾派塔市吉瑞大道 1000 號

1000 Gibraltar Drive, Milpitas, CA 95035, U.S.A.

國 籍：美國 / U.S.A.

## 三、發明人：(共 3 人)

姓 名：

1. 齊瑪爾 / Mahyar Z. KERMANI

2. 歐堤姆 / Timothy OHARA

3. 狄瑪理 / Maria TEODORCZYK

國 籍：美國 / U.S.A.

四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項第一款或第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

美國 US 日期：2001/12/10 案號：10/013,856

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

## 九、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明關於電化學檢驗範疇，特別是生物流體內之分析物濃度測量。更特定言之，本發明關於一種用來偵測一  
5 生物流體樣本或對照流體樣本對一電化學感測器之施加並開始分析物測量作業之定時的系統和方法。

### 【先前技術】

對於生物流體（例如血液或血液衍生物如血漿）內之  
10 分析物濃度判定在今日社會的重要性日益提高。此等檢驗在多樣應用和環境中有其用途，其中包含臨床實驗室測試、自宅測試等，而此等測試的結果對於眾多病況的診斷和管理扮演著極其重要的角色。一般有興趣的分析物包含糖尿病管理的葡萄糖、監測心血管狀況的膽固醇、及類似  
15 物。回應於對分析物濃度偵測之此種增強重要性，迄今已就臨床和宅內使用開發出許多分析物偵測協定和裝置。

有一類用於分析物偵測之方法為以電化學為基礎的方法。在此等方法中，將一欲受測試物質（例如一生物物質，通常成水性液體形式，如血液）之一樣本置入一在一由至少  
20 兩個電極（亦即一反電極/參考電極和一工作電極）建構之電化學巢室內的反應區內。一般而言，一氧化還原試劑系統存在於該反應區內。此一試劑系統包含至少一酵素和一介體。在許多實施例中，該氧化還原試劑系統之酵素成

分是特定將目標分析物氧化/還原一酵素或協同作用的複數種酵素。當樣本置入該電化學巢室內，目標分析物與酵素接觸並反應形成一可氧化（或可還原）的減活酵素。一介體所扮演的角色是與一可氧化（或可還原）酵素反應產生對應於目標分析物濃度之量的一完全活性酵素和一物質（亦即該減活酵素與介體之反應產物）。然後以電化學方式估計存在的可氧化（或可還原）物質質量並使其與存在於原始生物物質內之分析物量相互關聯。

上述電化學巢室常見是以一拋棄式測試條帶的形式使用，生物樣本要放到該條帶上且該條帶可收納在一藉以判斷電化學分析物濃度的計量器內。運用這些類型測試條帶（通常稱為生物感測器）及計量器之檢驗系統的實例可見於美國專利第 5,942,102 號、6,174,420 B1 號、和 6,179,979 B1 號案，該等專利以引用的方式併入本文中。這些系統得為以電量測定、電流測定或電位測定為特徵，端視系統對分析物濃度之判定是否分別涉及電荷、電流或電位測量。

在電化學分析物測量檢驗中，測量系統必須能夠偵測一放到一測試條帶上之樣本的存在方有可能開始分析物濃度測量測試。此外，重點在於樣本一與測試條帶之試劑系統接觸就要偵測到樣本的存在。此偵測之及時性對於要將目標分析物與試劑系統間之電化學反應擾亂可能性減至最小相當重要。擾亂（perturbation）是一因目標分析物與試劑系統介體和酵素組份之非常態且非預期的反應程序所導

致之電化學巢室試劑系統平衡改變。

擾亂對於電流測定樣本偵測方法論（習稱為“計時電流分析法”）特別會造成問題，此等方法論係運用於電化學分析物濃度判定方法內，最常見的是用在一分析物濃度之計時電流分析檢驗當中。在許多分析物濃度測量方法中，將一恆定電壓階躍函數施於測試條帶（亦即跨工作電極和參考電極），此在樣本施加於測試條帶之後導致一通過該測試條帶之電化學巢室的電流產生。此外加電壓的量級必須足以在巢室內觸發法拉第（Faradaic）或電容電流以提供快速樣本偵測。當因此外加電壓而產生之電流超過一預定閾值，系統（亦即計量器）將此時間“烙印”為分析物濃度測量相的開始時間，且因而開始在工作電極測量電流以判定目標分析物的濃度。氧化還原試劑系統與生物樣本間之電化學反應是在該系統已備便要精確地烙印或記下分析物濃度測量相的真正起始時間之前開始。因此，由此電化學反應產生之電流其中一些被當作樣本偵測相之一部分使用。是以最終測得電流並非該樣本之分析物濃度的一精確代表。易言之，在達到預定電流值之前（亦即在樣本偵測時間之前）的時間中，施加於巢室之電壓會“擾亂”目標分析物與試劑間之電化學反應。裝置響應時間越短且/或在達到必要電流閾值之前的外加電壓越高，一電化學反應的擾亂越嚴重，因而分析物濃度測量的精確度會越低。

計時電流分析法的另一個缺點為其對含有低濃度目標

分析物或高濃度紅血球或二者兼具之樣本更易於產生一不精確測量。由於在電壓施予電化學巢室之後產生的電流大致隨分析物濃度之降低（或隨血球比容水準之提高）而減小，樣本偵測時間越長就會使測得電流越不可能是分析物濃度之一精確代表。另一方面，設定一較低電流閾值水準很可能使系統更為敏感且因噪訊而假性觸發。

另一種習知樣本偵測方法揭示於美國專利第 6,193,873 B1 號，該專利以引用的方式併入本文中。該專利揭示一種計時電位分析法，其克服伴隨著計時電流分析之樣本偵測方法的擾亂問題。該計時電位分析法不施加一恆定電壓階躍函數而是對測試條帶施加一小幅恆定電流階躍函數。然後監測跨工作電極和參考電極的電壓。只有此電壓落到一特定閾電壓以下之時方為從施加一恆定電流切換成一恆定電壓模式所做的分析物測量。由於在此時點之後測得之合成電流有較大比例代表著分析物濃度，此方法遠比計時電流分析式樣本偵測判定法精確。

為了實行'873 號專利之方法，必須運用提供一做為對試劑測試條帶之恆定電流階躍函數供應用以進行樣本偵測相的電流源、且提供一用來進行該方法之分析物濃度測量相的電壓源二者的電子電路。因此，該電子電路更包含容許在樣本偵測相完成之精確時間從施加電流供應切換成施加電壓供應的必要組件。

因此，最好提出一種非常準確、迅速且立即地偵測到

一施加於一電化學測試條帶之樣本之存在的改良方法。若此一方法暨一施行該方法之系統不需要為了偵測一樣本在一測試條帶上之存在而施加一恆定電流或電壓階躍函數則更好。較佳來說，此一系統會比'873 號專利所述系統需要更少的電子組件。

## 【發明內容】

### 發明概述

本發明提出用來在一樣本施加於一生物感測器之後被動且自動地偵測該樣本之存在（“樣本偵測相”）、在偵測到該樣本之後立即開始測量該樣本之一目標特性（例如一或多個分析物的濃度）（“測量相”）的方法和系統。

如前文所述，習知樣本偵測方法涉及在生物樣本置入電化學巢室內之前施加一電輸入信號，此信號為一電壓階躍函數（搭配於計時電流分析術）或是一電流階躍函數（搭配於計時電位分析術）。不管是哪個方案，測量相要到因該電輸入信號之施加而產生之電信號（分別為一電流信號或一電壓信號）達到一閾值水準才會開始。

本發明人發現到能在不對電化學巢室施加一樣本偵測相電信號的條件下偵測到一樣本之存在且適時合宜地開始測量相。因此，本發明方法並未用到或涉及為了進行該樣本偵測相而從一外在來源送到電化學巢室之電信號施加。藉由本發明，此相僅只是由一樣本置入電化學巢室內、藉

此橋接電極間間隙且產生一信號（亦及一電壓信號）而被動地開始。另一種選擇，吾人得跨電極放置一電阻器並獲得一電流信號，代表著樣本存在於巢室內。在偵測到樣本的存在後，記下或記錄樣本偵測時間，且為了針對一選  
5 定特性測試該樣本自動地將一與測量有關的電信號（亦即一電壓信號）以遍及該電化學巢室的方式施加。在從樣本偵測起算已經過一段預定時間之後，測量合成電流響應。然後由此測得電流或其對時間之積分計算分析物濃度。

本發明方法提供明顯優於習知樣本偵測方法的好處。  
10 因為在測量相之前沒有外來電信號施加於樣本，本發明方法之樣本偵測相不會造成任何的樣本擾亂。因此，從測量相得到之合成輸出信號的值僅代表受測樣本之特性的量（例如容積、百分率等），一個遠比眾多習知方法所提供更準確的測量值。

本發明之另一優點為免於因受損的或錯置的電極而得到虛假或不準確的分析物測量。就前文所述習知分析物測量系統來說，測試條帶電極或計量器觸點之任何損壞（例如短路）皆可能自動地開始分析物測量檢驗，即使沒有樣本存在於巢室內亦如此。由於本發明並不涉及為進行樣本  
15 偵測而施加一外來電信號，一檢驗程序僅能在樣本溶液已置入生物感測器之電化學巢室內之後才開始。  
20

由於本發明方法比習知方法簡單，涉及較少步驟，進行本發明方法所必需之系統和組件的複雜度低於習知樣本

偵測方法。更特定言之，由於本發明方法並不要求為了樣本偵測相而施加一外來電壓或電流，本發明系統並不需要包含此等指定能量源，且因而比起習知系統較不複雜且涉及較少組件。本發明之系統包含可納入或一體整合於一用來收納一生物感測器（例如一讓生物溶液樣本容積放上之電化學測試條帶）以測量樣本之一選定特性（例如選定目標分析物的濃度）之計量器的電子電路和組件。如下文所將更詳細說明，電化學測試條帶包含一由至少二個電極（亦即一工作電極和一參考/反電極）組成且在該等電極之間定義出一用來接收生物樣本之反應區的電化學巢室。

本發明亦提出包含納入用以施行本發明方法之本發明系統之測試條帶計量器的套組。

儘管本發明方法、系統和套組可用來偵測施加於用以測量各種特性（例如分析物濃度）之各類電化學巢室的不同類型生物樣本（例如血液、尿液、眼淚、唾液及類似物），其特別適合偵測施加於一用以判定葡萄糖濃度之測試條帶之電化學巢室的血液或血液分離物及類似物的樣本。

熟習此技藝者在閱讀過在下文更詳細說明之本發明方法和系統的細節之後會明瞭到本發明之上述暨其他目的、優點和特徵。

## 【實施方式】

### 較佳實施例詳細說明

本發明提出用來自動地偵測一施加於一生物感測器之樣本的存在（“樣本偵測相”）然後在樣本偵測之後立即開始測量該樣本之一目標特性（例如一或多個分析物的濃度）（“測量相”）的方法和系統。本發明方法之樣本偵測相是在一樣本施加於一生物感測器之後立即被動地進行，沒有一電壓階躍函數（搭配於計時電流分析術）或電流階躍函數（搭配於計時電位分析術）的施加。本發明系統包含用來進行這些步驟的電子電路。本發明亦提出包含一納入用以施行本發明方法之本發明系統之測試條帶計量器的套組。

在詳細說明本發明之前，要瞭解到本發明並不侷限於本說明書所提及之特定實施例，因為這些實施例理所當然可有變化。亦應瞭解到本文所用術語僅是為了說明這些特定實施例，並不希望以其為限制，因為本發明之範圍僅受到所附申請專利範圍限制。

在提出一數值範圍的情況中，要瞭解到除非前後文另有明述，本發明涵蓋在該範圍之上限與下限之間的每一區間內數值計至下限之單位的十分之一以及其他所述範圍或該所述範圍的區間內數值。此等較小範圍之上限和下限可能獨立地包含在較小範圍內亦屬於本發明，受所述範圍內之任何指定排他限制約束。在所述範圍包含此等限制其中之一或二者的情況中，本發明亦涵蓋排除此等內含限制之任二者的範圍。

除非另有定義，本說明書使用的所有技術性和科學性字詞的意義與熟習本發明所屬技藝者通常所瞭解的意義相同。雖然任何相似於或等效於本說明書所揭示之方法和材料亦能用於本發明之實施或測試，本說明書僅提及有限數量的範例方法和材料。

要注意到在本說明書及申請專利範圍中，單數表示法“一”或“該”（譯註：原文之“a”、“an”和“the”）若於前後文內未以其他方式明確指出則包含複數個對象。

本說明書提及的所有公告案皆以引用的方式併入本文中，以揭示並敘述與所引用之公告案有關的方法及/或材料。本說明書引用的公告案僅止於本申請案之申請日之前的內容。本說明書並無隻字片語能解釋為承認本發明不是早於本質為習知發明之該等公告案定名。此外，本說明書引用之該等公告案的日期可能不同於真實公告日期，真實日期可能需要個別確認。

以下詳細說明本發明。首先將說明一可搭配本發明使用且可受本發明方法應用之範例電化學生物感測器。以本發明暨本發明人之特殊發現為前提提出解釋，接著是本發明方法和系統之一詳細說明，以及本發明套組的說明。在以下說明中，本發明將以分析物濃度測量用途為背景做說明；然並非希望以此做為限制，且熟習此技藝者會理解到本發明系統和方法適用於生物物質之其他物理特性和化學特性的測量。

### 電化學生物感測器

本發明方法和系統可搭配一讓取樣生物材料置入或轉移入內之生物感測器（更特定言之為一以電化學巢室為基礎的生物感測器）使用。以電化學巢室為基礎的生物感測器的設計多變。此等設計當中運用於分析物濃度監測範疇的最常見設計包含測試條帶構造，例如美國專利第 6,193,873 號及共同待決美國專利申請案序號第 09/497,304 號；09/497,269 號；09/736,788 號和 09/746,116 號所揭示者，該等專利以引用的方式併入本文中。此等測試條帶係搭配為電化學測試設計之計量器（例如前引參考專利案所揭示者）使用。

測試條帶以外之電化學生物感測器亦可能適合搭配本發明使用。舉例來說，電化學巢室可有一圓柱形構造，其中一蕊心電極同軸地定位在一第二管狀電極內。此等電化學巢室構造可為成微型針之形式，且因此是與針結構為一體以就地（例如通常是在皮膚表面底下）進行測量或者是與一微型針結構有物理性或流體聯絡。此等微型針的實例揭示於 2001 年 6 月 12 日申請之共同待決美國專利申請案序號第 09/878,742 號和 09/879,106 號，該等專利以引用的方式併入本文中。以本發明書來說，本發明裝置將以搭配成測試條帶構造之電化學巢室使用做說明；然熟習此技藝者會理解到本發明裝置可搭配任何適當電化學巢室構造（包括微型針構造）使用。

所做的電化學測量類型可因檢驗之特定本質及電化學  
測試條帶所搭配使用之計量器而異，例如依檢驗是電量測  
定、電流測定或電位測定的而定。電化學巢室在一電量測  
定檢驗中會測量電荷、在一電流測定檢驗中會測量電流、  
5 且在一電位測定檢驗中會測量電位。以本說明書來說，將  
以電流測定檢驗為背景說明本發明；然本發明裝置可搭配  
任何類型之檢驗和電化學測量使用。

大體上來說，在任何構造中，一電化學巢室會包含至  
少二個電極（一工作電極和一參考/反電極）以一相向排列  
10 或一在相同平面內之並排排列相隔。在第一種排列中，該  
等電極是由一間隔薄層隔開，此定義出一反應區或反應室  
讓一生物樣本置入或轉移入內以進行分析物濃度測量。在  
並排構造中，該等電極是在一具有一既定厚度和容積的容  
室內。以要與目標分析物發生化學反應為條件選出之一或  
15 多個氧化還原試劑存在於該反應區或反應室內（亦即塗佈  
在該等電極之相向表面當中一或多個表面上）。此等氧化還  
原試劑通常包括至少一酵素和一介體。亦應了解到此等電  
化學巢室得具有二個或更多電極，亦即一個工作電極和一  
個反電極/參考電極、一個工作電極和一個反電極和一個參  
20 考電極、二個工作電極和一個反電極/參考電極等。視用途  
類型而定，有可能更期望在電化學巢室內有兩個以上的電  
極以容許用於一更精確電壓用途或者是用以測量一種以上  
的分析物。

一適於本發明之範例電化學測試條帶 10 繪於圖 1 分解圖。測試條帶 10 是由一底層 12 和一頂層 24 以一具有一定義一反應區 22 之切除段的間隔薄層 20 隔開而構成。一般而言，底層和頂層 12 和 24 係設計成長條矩形條帶的形式，其長度在約 2 至 6 公分的範圍內（通常是約 3 至 4 公分）、寬度在約 0.3 至 1.0 公分的範圍內（通常是約 0.5 至 0.7 公分）、厚度在約 0.2 至 1.2 公釐的範圍內（通常是約 0.38 至 0.64 公釐）。

底層 12 和 24 分別定義一由一已沈積（通常是濺鍍）一構成參考電極和工作電極 16 和 28 之導電材料的惰性支撐或背襯材料製成的基底 14 和 26。該惰性背襯材料通常是剛性材料且能對每一電極 16 和 28 提供結構性支撐並因而能對該電化學測試條帶整體提供結構性支撐。適合的此等材料包含塑膠（例如 PET、PETG、聚醯亞胺、聚碳酸酯、聚苯乙烯、聚酯），矽，陶瓷，玻璃，及類似物。該導電材料最好是一金屬，其中令人感興趣的金屬包括鈇、金、鉑、摻雜銻錫氧化物、不銹鋼、碳及類似物。舉例來說，可以一鈇塗層形成工作電極 16 而以一金塗層形成參考電極 28。

間隔層 20 定位或夾置於電極 16 和 28 之間。間隔層 20 的厚度一般是在約 1 至 500 微米的範圍內，且通常是約 50 至 150 微米。間隔層 20 可為任何便利材料所製，其他代表性的適合材料包含 PET、PETG、聚醯亞胺、聚碳酸酯及類似物。間隔層 20 的表面可經處理以便與相應電極 16 和 28

黏著並藉此維持電化學測試條帶 10 的結構。

間隔層 20 經切割以提供一具有任何適當形狀的反應區 22，其中包含圓形、方形、三角形、矩形、或不規則形狀的反應區。反應區 22 之頂部和底部係由電極 16,28 之相向表面定義，且由間隔層 20 定義反應區 22 的側壁。反應區的容積在至少約 0.1 至 10 微升的範圍內，通常是約 0.2 至 5.0 微升，更常見的是約 0.05 至 1.6 微升。

一氧化還原試劑系統（一般稱為一信號產生系統）存在於反應區 22 內、放在電極 16 之一端 18 附近，該系統提供與目標分析物發生化學交互作用之指定試劑組份以導出生物樣本內的分析物濃度。該氧化還原試劑系統或信號產生系統通常包含至少一酵素組份和一介體組份。在許多實施例中，該酵素組份包含一同使目標分析物氧化/還原的一或多個酵素。易言之，該氧化還原試劑系統之酵素組份係由單一個分析物氧化/還原酵素或是一同使目標分析物氧化/還原之二個或更多酵素的組合。令人感興趣之典型酵素包含氧化還原酶、水解酵素、轉移酶、脫氫酶、酯酶、及類似物；然存在於反應區內之指定酵素是取決於該電化學測試條帶所設計要偵測之特定分析物。舉例來說，在目標分析物是葡萄糖的情況中，適合的酵素包含葡萄糖氧化酶、葡萄糖脫氫酶〔 $\beta$ -二磷酸吡啶核苷酸基（NAD）或是 4,5-二羥基-4,5-二氧基-1H-吡咯并[2,3-f]喹啉-2,7,9-三羧酸基（PQQ）〕。在分析物是膽固醇的情況中，適合的酵素包含

膽固醇酯酶和膽固醇氧化酶。對於其他分析物，可能使用之酵素非侷限性包含脂蛋白脂肪酶、甘油激酶、3 磷酸甘油酯氧化酶、乳酸鹽氧化酶、乳酸鹽脫氫酶、丙酮酸鹽氧化酶、醇氧化酶、膽紅素氧化酶、尿酸酶、肌胺酸氧化酶、  
5 抗壞血酸鹽氧化酶、麩氨酸鹽氧化酶、過氧化物酶、及類似物。

該氧化還原試劑系統之第二組份為一介體組份，其由一或多個介體劑組成。在此技藝中有許多不同的介體劑為人所知且包含：鐵氰化物、吩嗪乙基硫酸酯、吩嗪硫酸二甲酯、  
10 苯二胺、1-甲氧基-吩嗪硫酸二甲酯、2,6-二甲基-1,4-苯并醌、2,5-二氯-1,4-苯并醌、吩噻嗪衍生物、吩噁嗪衍生物、金屬卟啉衍生物、酞青素衍生物、紫原 (viologen) 衍生物、二茂鐵衍生物、鐵雙吡啶基錯合物、鈦錯合物、及類似物。在葡萄糖是目標分析物且以葡萄糖氧化酶或葡萄糖脫氫酶做為酵素組份，則一特別適合的介體是鐵氰化物，此在下文本發明方法之說明中有更詳細的說明。可能  
15 出現在反應區內之其他試劑包含緩衝劑，例如檸檬酸鹽、檸檬酸鹽、磷酸鹽、“Good” 緩衝物及類似物。

該氧化還原試劑系統通常是以脫水形式存在。各組份之份量可有所變化，其中酵素組份的量通常在約 0.1% 至 20% 重量百分比範圍內。  
20

### 發明前提

如前所述，本發明人已發現能在不對一電化學巢室施加一樣本偵測相電信號的條件下偵測到一樣本在該電化學巢室內之存在並且適時合宜地開始測量相。此項發現係立基於本發明人判斷某些化學物質在當作電化學巢室內所用氧化還原試劑系統之介體組份且使其與所施加樣本產生電化學反應時會在不存在或沒有一自一外來能量源供予該巢室之一電信號施加的條件下產生一跨電化學巢室電極之電位差。

此一電位差是因為氧化還原試劑系統〔更特定言之為氧化還原試劑系統之可氧化介體組份（例如用於葡萄糖濃度判定之鐵氰化物）〕在電極之不對稱沈積（或更常見的是僅在電極其中之一上的試劑系統沈積）而產生。在任一情況中，試劑系統或可氧化介體組份在一個電極（例如工作電極）上的濃度是大於在另一個電極（例如參考/反電極）上的濃度。試劑系統與樣本溶液間之化學反應產生相當份量的還原介體（例如以鐵氰化物做為氧化介體時的亞鐵氰化物），其在短時間規模下是一相當小的量。就是電極間之氧化還原試劑系統不對稱濃度產生一跨電極電位差。如此產生之電位差的值與氧化介體濃度對還原介體濃度之比率（例如鐵氰化物對亞鐵氰化物濃度比）成正比。此種關係由一般稱為能斯特方程式（Nernst Equation）的下式表示：

$$E = \frac{RT}{nF} \ln \frac{[O]_1 [R]_2}{[O]_2 [R]_1}$$

其中  $E$  為跨電極產生之電位差； $R$  為通用氣體常數  
( $8.31441 \text{ VCmol}^{-1}\text{K}^{-1}$ )； $T$  為電化學巢室內的溫度； $n$  為  
氧化還原反應中涉及的電子數量； $F$  為法拉第 (Faraday)  
常數 ( $96,485 \text{ C/mole}$ )； $[O]_1$  和  $[O]_2$  分別是在工作電極和參  
5 考/反電極之氧化介體的濃度；且  $[R]_1$  和  $[R]_2$  分別是在工作  
電極和參考/反電極之還原介體的濃度。藉由規劃出一將樣  
本偵測閾電壓設定為所產生電位差之預期值的系統，本發  
明方法之測量相得以在偵測到此閾電壓之後立即開始。此  
閾電壓通常在約 3 至 6 毫伏特的範圍內。亦應了解到可使  
10 用一組以上的氧化還原對以協助產生一更大電壓。在此架  
構中，每一氧化還原對必須離散地沈積在自己對應的電極  
上。另一種選擇，若使用如  $\text{Ag}$ ,  $\text{Ag/AgCl}$ ,  $\text{Zn}$ ,  $\text{Ni}$ , 或  $\text{Cu}$  等之  
材料則可以電極材料本身用作氧化還原對。

本發明可利用多樣介體運用於許多用途，例如用於許  
15 多類型之分析物的濃度測量。適合搭配本發明用於測量一  
樣本內之葡萄糖濃度的介體非侷限性包含鐵氰化物、二茂  
鐵、鈎和鐵錯合物。

### 本發明方法

20 因此，基於以上前提，本發明人已判斷出能不對一  
電化學巢室施加一樣本偵測相電信號的條件下偵測到一樣  
本在該電化學巢室內之存在並且適時合宜地開始測量相。  
是以本發明方法並未用到或涉及為了進行樣本偵測相而對

電化學巢室施加一電信號。藉由本發明，此相完全是由一樣本放入電化學巢室內而被動地開始。

5 今參照圖 2 以一利用一有作用地置入一前述類型計量器內之電化學測試條帶對一生物樣本進行之分析物濃度測量為背景說明本發明方法的步驟。要施行本發明方法時，提供在電化學巢室內具有一氧化還原試劑系統之分析物濃度測量用測試條帶，其中該試劑系統如前文所述包括一具有在與一樣本發生電化學反應之後於該電化學巢室內產生一電位差之化學特性的介體組份（例如鐵氰化物）。

10 在施行本發明方法時，取得一生物樣本〔例如一血液樣本或一對照溶液（用來查證測試系統的正確性或找出問題）〕且在沒有一外加電信號的狀態下放置、沈積或轉移至測試條帶巢室內。將樣本置入測試條帶內的作業可由首先將測試條帶插入測試計量器內然後對測試條帶施加樣本  
15 （“就計量器施配”）的方式完成。

圖 2 之箭頭 30 所示之處即為本發明方法之樣本偵測相藉以開始的樣本施加於測試條帶電化學巢室。該樣本的作用為橋接工作電極與參考/反電極間的間隙。由於此間隙原本是乾的，在濕樣本施加之前僅有可忽略的電流在該等電極之間流動。由此可忽略樣本施加前電流產生的合成電壓是因運算放大器 106 之偏移而有，且通常在約-2 毫伏特至  
20 +2 毫伏特的範圍內，如圖 2 之括號 32 所指示。因此，該濕樣本於電極間形成一導電通路，從而造成一跨電極電位

差。監測此跨電極電位差或電壓，且在偵測到此監測電壓已提高至一預定閾電壓以上時〔稱為樣本偵測時間（如圖 2 之箭頭 40 所指）〕，立即進行分析物濃度測量。一般而言，此預定閾電壓是在約 3 至 6 毫伏特的範圍內。因此，本發明方法提供一種非常精確地判定受測樣本碰觸測試條帶之時點使得測量工作的持續時間可精確計時的方法。該電壓信號之第一衍生物亦為樣本施加於巢室時有多快產生電壓的一個指標且得用於樣本施加偵測。

測量相之開始（如圖 2 之箭頭 40 所指）涉及一由一在測試條帶以外之電壓源施加的預定測試電壓電平。一般而言，此測試電壓在約 0 至 600 毫伏特的範圍內。然後測量從電化學巢室產生之合成電流做成一時間函數。在一段預定時間之後，判定測得電流之值為目標分析物之濃度的代表。此預定時間通常在約 3 至 40 秒的範圍內，更常見的是在約 4 至 20 秒的範圍內。另一種選擇，代表性電流值可為一在該預定時間期間以預定時距取得之複數個合成電流測量值的平均值。再一種選擇，可把連續測得電流對一段預定時間取積分。不管是用上述電流測量協定中任一者，在樣本是血液且目標分析物是葡萄糖時，此段預定時間大體上來說至少大約 3 秒。此持續時間大致提供充分時間讓試劑溶解且讓介體還原已可測量的量。然後利用測得電流值（不管是單一不連續的測量值、複數個測量值的平均或是一連續積分測量值）推導或計算出分析物濃度。

### 施行本發明的系統

如前所述，本發明亦包含用以執行本發明方法的系統。此等系統包含預期中要與一讓受測取樣溶液置入之生物感測器（例如一前文所述拋棄式測試條帶）搭配使用且  
5 電子耦接的電子組件及/或電路。更常見之情況，此電子電路是納入一設計用來接收且有作用地接合此測試條帶且用來測量電化學巢室內持有之一生物樣本的一或多個物理或化學特性（例如一分析物濃度）的計量器或其他自動化裝置。此電子電路可包括離散電子組件及/或具有多重電子元  
10 件之積體電路，例如一 ASIC（指定用途積體電路）及/或半導體裝置，例如一經適當程式化以從電化學巢室收到之某些信號或資料輸入為基礎執行本發明方法之某些步驟或工作並儲存和記錄資料（靜態和動態兼具）的微處理器。在某些實施例中，本發明之系統包含此電子電路和此一自動  
15 化測量裝置或計量器，其中該電子電路在結構性和機能性方面完全與該自動化測量裝置整合在一起。

圖 3 為一適合施行本發明方法之本發明系統或電子電路 100 之實施例的簡圖。此實施例僅為範例說明且不對得以施行本發明方法的方式造成限制。電路 100 設計為可與  
20 一測試條帶 101 電連接，且整體而言包含一電壓源 115，一樣本偵測子電路 120，一分析物濃度測量子電路（更明確地說為一電流電壓轉換器 125），開關 104 和 108，一類比數位轉換器 109 和一微處理器 110。熟習此技藝者會理解到有

其他電路排列和組件適合執行本發明方法的步驟。

在進行本發明方法時，電路 100 以電子方式耦接於一測試條帶 101。剛開始時，樣本偵測子電路 120 之開關 103 處於一閉位置，開關 104 處於一開位置且開關 108 處於“上”位置。因此，樣本偵測子電路 120 有作用地與測試條帶 101 電連接，且子電路 120 之電阻器 102 跨測試條帶 101 之電極放置。電阻器 102 防止在一樣本施加於測試條帶 101 之前因環境噪訊而造成假性觸發。子電路 120 之樣本偵測緩衝器（包含運算放大器 105）監測跨條帶電極的瞬態電壓（ $V_1$ ）。瞬態電壓  $V_1$  經由開關 108 提供到類比數位轉換器 109 並在此轉換成一數位信號然後傳送到微處理器 110。微處理器 110 連續地以  $V_1$  之數位值與一儲存在其記憶體內之預定電壓做比較。此預定電壓為與介體氧化還原對組份之濃度（亦即前文所述之氧化/還原介體濃度比率，例如鐵氰化物/亞鐵氰化物濃度比率）成正比之樣本偵測閾電壓的代表。

在微處理器 110 偵測到所產生電位差或電壓  $V_1$  已到達樣本偵測閾電壓的時間點，微處理器 110 記錄此時間，將其標示為定義分析物濃度測量相  $t=0$  的樣本偵測時間。在此樣本偵測時間，微處理器 110 亦發出控制信號使開關 103 打開、使開關 104 關閉且使開關 108 移到“下”位置。因此，電阻器 102 和子電路 120 脫離與測試條帶 101 之連接，且電壓源 115 有作用地連接於測試條帶 101，藉此跨測試條帶 101 之電極施加期望或預定的測試電壓。由測試條帶巢

室產生之電信號（例如電流信號）由包含運算放大器 106 和電阻器 107 的測量子電路 125 偵測，該子電路的用處是將偵測到的電流轉換成一代表樣本內目標分析物之濃度的電壓信號（ $V_2$ ）。此電壓信號  $V_2$  通過開關 108 由類比數位轉換器 109 轉換成一數位信號。然後由微處理器 110 接收此數位值再從測得電流信號推導或計算出目標分析物的濃度。然後可將此分析物濃度值發送至一顯示單元（圖中未示）。

除了先前提到的優點，本發明具有防止非蓄意觸發系統電路並開始分析物測量相的固有防護能力，從而避免做出假的分析物測量。由於樣本的電阻率並非偵測樣本施加的一項標準，被動性負載不會意外觸發電路而進行本發明方法的測量相。此外，若測試條帶之化學物已經受損或並不適合，例如氧化還原試劑系統中遺失可氧化介體組份，則對測試條帶施加樣本溶液並不會產生必要的化學反應，因而無法發展出一跨巢室電極的電壓，且因而無法觸發電路。又，一旦電化學巢室已裝滿一樣本且達到平衡，亦即在兩電極之氧化介體濃度相同，則無法產生跨巢室的電位差，從而免除再次觸發電路的危險。再者，若樣本溶液不含有氧化還原試劑系統所設計指定之分析物則此系統不會進行一測量測試。這是因為本發明使用一氧化態介體且其僅在有分析物和酵素存在的條件下轉變成還原態。兩種氧化還原介體狀態之不對稱分佈的存在驅使一測得電壓產生。

### 套組

本發明亦提出用以施行本發明方法之套組。本發明套組包括一包含如前所述之電子電路的本發明系統，或是如前所述成一計量器或其他自動化儀器形式用來被動地偵測一生物樣本對一電化學巢室之施加以精確地開始分析物濃度測量程序。

該套組更可包含依據本發明方法利用本發明系統以成一測試條帶或微型針或類似形式的電化學巢室偵測裝在電化學巢室內的外加樣本或材料的指令。此等指令可為印在一基板上，例如紙張或塑膠上等等。因此，此等指令可能以一包裝嵌入物存在於套組內，做為該套組之容器或其組件的標籤（亦即伴隨著包裝物或內包裝物）等等。在其他實施例中，該等指令係以存在於一合適的可用電腦讀取儲存媒體（例如 CD-ROM、軟碟片等）之一電子儲存資料檔案的形式存在。

從以上說明內容明顯可知本發明方法和系統的特徵克服電化學分析物濃度分析範疇中之樣本偵測習知技術的缺點，且提供一些優點，其中非侷限性包含減輕樣本擾亂的危險、簡化進行樣本偵測所需組件、防止測試程序意外觸發的防護措施、及提供一非常精確地開始分析物濃度測量程序之定時的方式。此外，此樣本容積判定並不受血液葡萄糖濃度、血液比容水準、血液提供者、測試溫度、及常見存在於血液樣本內的干擾物濃度的變化影響。因此，本

發明對生物樣本施加偵測和分析物濃度測量的範疇有顯著貢獻。

5 本發明是以吾人認為最實用且最佳的實施例呈現並做說明。然應了解到可以此為起點做出在本發明範圍內的差異，且熟習此技藝者在閱讀過本說明書之後會想出明顯的修改。

10 本說明書所揭示之方法和系統皆視為是說明範例而非約束性的。預期中將在所揭示概念之等效內容之意義和範圍內的修改（例如熟習相關技藝者所會輕易想到的）涵蓋於所附申請專利範圍的範圍以內。

### 【圖式簡單說明】

圖 1 為一搭配本發明使用之電化學測試條帶的分解圖。

15 圖 2 為一就本發明方法之跨電化學測試條帶電壓對時間曲線圖。

圖 3 為一用以施行本發明方法有作用地耦接於一電化學生物感測器之本發明系統的電子電路的簡圖。

### 【主要元件符號說明】

20

代表符號	名稱
10	電化學測試條帶
12	底層

14	基底
16	工作電極
18	工作電極一端
20	間隔薄層
22	反應區
24	頂層
26	基底
28	參考電極
100	電子電路
101	測試條帶
102	電阻器
103	開關
104	開關
105	運算放大器
106	運算放大器
107	電阻器
108	開關
109	類比數位轉換器
110	微處理器
115	電壓源
120	樣本偵測子電路
125	電流電壓轉換器

### 五、中文發明摘要：

本發明提出用來在一樣本施加於一生物感測器之後被動且自動地偵測該樣本之存在（“樣本偵測相”）、在偵測到該樣本之後立即確認樣本偵測時間然後開始測量該樣本之一目標特性（例如一或多個分析物的濃度）（“測量相”）的方法和系統。本發明方法和系統並未用到或涉及為了進行該樣本偵測相而從一外在來源送到電化學巢室之電信號施加，因此其複雜度較低且涉及較少的步驟和組件。

### 10 六、英文發明摘要：

The present invention provides methods and systems for passively and automatically detecting the presence of a sample (the “sample detection phase”) upon application of the sample to a biosensor, identifying the sample detection time and then initiating the measurement of a targeted characteristic, e.g., the concentration of one or more analytes, of the sample (the “measurement phase”), immediately upon sample detection. The subject methods and systems do not employ or involve the application of an electrical signal from an external source to the electrochemical cell for purposes of performing the sample detection phase and are, thus, less complicated and involve fewer steps and components.

## 十、申請專利範圍：

1. 一種用來判斷一樣本在一電化學巢室內之存在的方法，其包括以下步驟：

在沒有一施加於該電化學巢室之外來信號的條件下將該樣本施加於該電化學巢室；

在不對該電化學巢室施加一外來信號的條件下於該電化學巢室內產生一電位差；且

監測該電位差。

2. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該電化學巢室包括二個電極，且該產生一電位差步驟包括在該電化學巢室內提供一信號產生系統，其中該信號產生系統是不對稱地沈積在該等電極上。

3. 如申請專利範圍第 2 項之方法，其中將該樣本施加於該電化學巢室之該步驟包括使該信號產生系統與該樣本接觸，其中在該電化學巢室內發生一電化學反應。

4. 如申請專利範圍第 3 項之方法，其中該電化學巢室包括二個電極且該信號產生系統包括一酵素組份和一介體組份，其中產生一電位差之該步驟包括以下步驟：

將該信號產生系統不對稱地沈積在該等電極上；

使該酵素組份和該介體組份溶解於該樣本內，其中該信號產生系統釋出一濃度足以在無一外來電位源施加的條件下於該等電極之間產生一電位差的物質。

5. 一種用來測量一施加於一電化學巢室之樣本之一分析物之濃度的方法，其包括以下步驟：

依據如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之方法

判定一樣本在該電化學巢室內的存在；

藉由記下該電位差何時提高至一預定閾電壓以上的方式判定一樣本偵測時間；

對該電化學巢室施加一預定測試電壓；

5 於施加該預定測試電壓後一預定時間測量該施加之預定測試電壓之一電氣響應；且

利用該測得電氣響應計算該分析物濃度。

6. 一種測量一樣本之一分析物濃度的方法，其包括以下步驟：

10 提供一電化學巢室，其包括一包含一選擇為與該分析物反應之酵素組份及一選擇為與該酵素組份反應之可還原/可氧化介體組份的信號產生系統；

監測跨該電化學巢室之電位差；

15 將該樣本施加於該電化學巢室，其中該分析物導致該酵素組份和該可還原/可氧化介體組份溶解並因而釋出一氧化/還原介體組份；

藉由記下該電位差何時落到一預定閾電壓以下的方式判定一樣本偵測時間；

對該電化學巢室施加一預定測試電壓；

20 於施加該預定測試電壓後一預定時間測量響應於該施加之預定測試電壓的電流；且

利用該測得電流計算該分析物濃度。

7. 一種用來測量一已施加於一電化學巢室之一工作電極與參考/反電極間成電氣聯絡狀態之樣本內之分析物濃度的系統，其包括：

25

用來將該等電極隔離於一來自於該電化學巢室以外之一來源之電信號施加的構件；

用來監測一跨該等電極之電位差的構件；

5 用來判定該電位差何時落至一預定閾電壓以下以標示樣本偵測的構件；

用來響應於樣本偵測對該樣本施加一預定測試電壓的構件；

用來測量一對該施加之預定測試電壓之合成電氣響應的構件；及

10 用來利用該測得電氣響應計算該分析物濃度的構件。

8. 如申請專利範圍第 7 項之系統，其中該系統為一規劃為用來有作用地接收該電化學巢室的計量器。

15 9. 如申請專利範圍第 7 項之系統，其中該電化學巢室規劃為在一測試條帶之內。

10. 如申請專利範圍第 7 項之系統，其中該電化學巢室規劃為在一微型針內。

11. 一種用來測量一欲施加於一電化學測試條帶之生物樣本之分析物濃度的套組，其包括：

20 一個如申請專利範圍第 7 至 10 項中任一項之系統，其規劃為要接收該測試條帶且測量該分析物濃度；及

使用該系統測量該生物樣本內之分析物濃度的指令。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(2)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

5	30	箭頭
	32	括號
	40	箭頭

10

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無

15