

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61B 5/00

A61B 5/15 A61B 10/00



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01822733.3

[43] 公开日 2004年5月26日

[11] 公开号 CN 1499949A

[22] 申请日 2001.12.19 [21] 申请号 01822733.3

[30] 优先权

[32] 2000.12.19 [33] GB [31] 0030929.4

[86] 国际申请 PCT/GB2001/005634 2001.12.19

[87] 国际公布 WO02/049507 英 2002.6.27

[85] 进入国家阶段日期 2003.8.19

[71] 申请人 因弗内斯医疗有限公司

地址 英国因弗内斯

[72] 发明人 M·斯蒂尼 T·里希特 J·阿伦

J·麦克阿莱尔

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

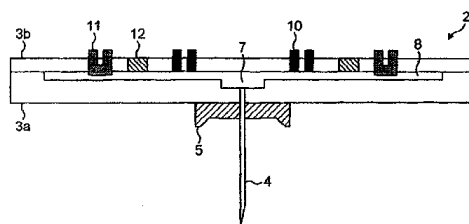
代理人 崔幼平 黄力行

权利要求书 16 页 说明书 29 页 附图 13 页

[54] 发明名称 分析物测量

[57] 摘要

一种皮肤贴片(2)形式的葡萄糖传感器,该传感器具有细微针(4),该细微针(4)无痛地刺入皮肤以抽出间质流体。间质流体传送到公共入口(7)。一系列微通道(8)设在皮肤贴片上。使用电渗透泵(10)和疏水性门(12)将抽到皮肤贴片上的流体在多个微通道(8)之间选择性地切换。每个微通道(8)都具有电化学检测器(11),以用于感测葡萄糖浓度。本发明还披露了具有一体的刺血针(83)的整体装置。



ISSN 1008-4274

1. 一种用于测量流体中分析物浓度的装置，所述装置包括一支撑元件和设在其上的多个用于测量所述浓度的分析物传感装置，其中所述装置还包括多个导管，以使得每个所述传感装置都具有一与其相连的导管，所述导管用于将所述流体引导到相应的传感装置。
2. 如权利要求 1 中所述的装置，其特征在于，其包括一最好为整体形成的刺入元件，所述刺入元件足够短以便于最多只刺破皮肤的皮层。
3. 如权利要求 1 或 2 中所述的装置，其特征在于，其包括至少一个用于将间质流体传送到一个或多个传感装置微通道的。
4. 如权利要求 1、2 或 3 中所述的装置，其特征在于，至少一些所述传感装置是相同的或用于测量相同的分析物。
5. 如权利要求 4 中所述的装置，所述装置被如此布置，即，在使用中，多个传感装置在不同的时间进行流体测量，以便于能够在一段时期内监测该流体中的分析物的浓度。
6. 一种用于测量流体中分析物浓度的装置，所述装置包括：一支撑元件、设在其上的用于测量所述浓度的分析物传感装置、以及与所述分析物传感装置流体连通的用于将所述流体传送到所述传感装置微通道的。
7. 如权利要求 6 中所述的装置，其特征在于，所述分析物传感装置包括一种或多种试剂，其用于与所述分析物起反应，从而给出可测量的输出结果。
8. 如权利要求 7 中所述的装置，其特征在于，所述试剂或所述试剂中的一种被设在微通道的壁上。
9. 一种用于测量流体中分析物浓度的装置，所述装置包括：一支撑元件和设在所述支撑元件上的用于穿过所述支撑元件传送所述流体的微通道，其中，用于与所述分析物起反应的一种或多种试剂被涂覆在微通道的壁上。
10. 如权利要求 9 中所述的装置，其特征在于，其包括用于测量分析物与试剂之间反应的输出结果的装置。
11. 如前述任何一项权利要求中所述的装置，其包括整体的流体抽取装置，所述流体抽取装置用于从人类或动物体液中抽取体液。

12. 一种用于测量流体中分析物浓度的装置, 所述装置包括: 一支撑元件、设在支撑元件上用于感测所述分析物的装置, 其中, 所述支撑元件还包括流体抽取装置, 所述流体抽取装置被布置成用于通过支撑元件上的导管将所述流体引导到所述分析物传感装置。
- 5 13. 如权利要求 12 中所述的装置, 其特征在于, 所述导管包括微通道。
14. 如权利要求 11、12 或 13 中所述的装置, 其特征在于, 所述流体抽取装置包括皮肤刺入元件。
15. 如权利要求 14 中所述的装置, 其特征在于, 所述皮肤刺入元件的长度是这样的, 即, 它只刺穿皮肤的皮层, 而不刺穿皮下层。
- 10 16. 如权利要求 15 中所述的装置, 其特征在于, 所述皮肤刺入元件适合于抽取间质流体。
17. 一种用于测量体液中分析物浓度的装置, 所述装置包括: 皮肤刺入元件、支撑元件以及微通道, 所述刺入元件应足够短以便于最多只
- 15 刺破皮肤的皮层而不刺入皮下层, 所述支撑元件包括分析物传感位置以及用于将所述体液从所述刺入元件引导到所述分析物传感位置的所述微通道。
18. 如权利要求 17 中所述的装置, 其特征在于, 所述皮肤刺入元件是与所述支撑层整体形成的。
- 20 19. 如权利要求 14 到 18 中任何一项所述的装置, 所述装置包括用于抽取间质流体的细微针。
20. 如前述任何一项权利要求所述的装置, 所述装置适合于测量葡萄糖浓度。
21. 如前述任何一项权利要求所述的装置, 所述装置包括分析物传感位置, 所述分析物传感位置包括介导的电流测量酶电极。
- 25 22. 如权利要求 21 中所述的装置, 所述装置适合于利用从葡萄糖氧化酶催化反应中置换的二茂铁-介导电子。
23. 如前述任何一项权利要求所述的装置, 所述装置包括多个分析物传感位置。
- 30 24. 如前述任何一项权利要求所述的装置, 所述装置被布置成用于直接测量分析物浓度。
25. 如前述任何一项权利要求所述的装置, 所述装置适合于被接附

在受检者的皮肤上，以便于测量受检者血液或间质流体中分析物的浓度。

26. 如权利要求 25 中所述的装置，其包括用于将所述装置附于皮肤上的装置。

5 27. 一种用于测量体液中给定分析物浓度的装置，所述装置包括：用于将所述装置附于受检者的皮肤上的装置以及多个传感装置，所述传感装置用于在一段时期期间形成多个所述浓度的测量结果。

28. 如前述任何一项权利要求所述的装置，所述装置被布置成在指定时间间隔时形成测量。

10 29. 如权利要求 28 中所述的装置，所述装置包括流动控制装置，所述流动控制装置用于形成到传感装置的流体流动。

30. 如权利要求 29 中所述的装置，其特征在于，所述流动控制装置包括设置在微通道中的疏水性门。

15 31. 如权利要求 30 中所述的装置，所述装置包括用于改变所述门的疏水性的装置。

32. 如权利要求 31 中所述的装置，所述装置包括涂覆有疏水性材料的亲水性基底材料，并且还包括用于暴露出所述亲水性基底材料的装置。

20 33. 如权利要求 30 中所述的装置，所述装置包括泵送装置，所述泵送装置被布置成用于向所述微通道中的流体施加足以打开所述疏水性门的压力。

34. 如前述任何一项权利要求所述的装置，所述装置包括多个分析物传感装置，所述装置被布置成用于循序地将流体引导到每个传感装置。

25 35. 如权利要求 34 中所述的装置，所述装置包括控制元件或适合于与控制元件通过接口相连，所述控制元件用于产生信号以控制所述流体流向传感装置的方向。

36. 如权利要求 35 中所述的装置，所述装置包括所述控制元件，所述控制元件被构形成以允许使用者指定何时完成测量结果。

30 37. 如权利要求 35 或 36 中所述的装置，所述装置包括色度转换装置。

38. 如权利要求 34 到 37 中任何一项所述的装置，所述装置包括公

共流体收集区，所述公共流体收集区被布置成在使用中与被测量的体液流体连通。

39. 如权利要求 38 中所述的装置，其特征在于，每个所述传感装置都与所述公共流体收集区选择性地流体连通。

5 40. 一种用于对流体中分析物浓度的进行多次测量的装置，所述装置包括：与被测量的流体之间流体连通的公共试样收集位置和用于测量所述浓度的多个传感装置。

41. 如权利要求 34 到 40 中任何一项所述的装置，所述装置包括用于形成基本连续的物质浓度测量的传感装置。

10 42. 一种用于测量流体中分析物浓度的装置，所述装置包括：基本连续地测量所述浓度的传感装置，以及用于执行至少一次校准测量的校准传感装置。

43. 如权利要求 42 中所述的装置，所述装置包括多个独立的传感装置以便于执行一系列的周期性校准测量。

15 44. 如权利要求 44 中所述的装置，其特征在于，所述连续性传感装置和校准传感装置被设在公共的基底元件上。

45. 如权利要求 44 中所述的装置，其特征在于，所述公共的基底元件包括用于附于使用者皮肤上的小贴片等。

20 46. 如权利要求 42 到 45 中任何一项所述的装置，所述装置包括与流体导管相连接的流动控制装置，所述流体导管用于将流体引导到校准传感装置。

47. 如权利要求 46 中所述的装置，其特征在于，所述流动控制装置包括电渗透泵装置。

25 48. 如权利要求 42 到 47 中任何一项所述的装置，所述装置适合于接附到使用者的皮肤上。

49. 如权利要求 42 到 48 中任何一项所述的装置，其特征在于，所述校准传感装置包括单独使用的传感器。

50. 如权利要求 42 到 49 中任何一项所述的装置，其特征在于，所述校准传感装置位于连续性传感装置的下游。

30 51. 如权利要求 42 到 50 中任何一项所述的装置，所述装置包括一个或多个用于将所测量的流体传送到传感装置的微通道。

52. 如前述任何一项权利要求中所述的适合于接附到使用者皮肤上

的装置，所述装置包括传输装置，所述传输装置用于将来自于使用者身体中的所述体液传送到装置的感测部分。

53. 如权利要求 52 中所述的装置，其特征在于，所述传输装置被布置成用于将流体传送到微通道的上游端。

5 54. 如权利要求 52 或 53 中所述的装置，其特征在于，所述传输装置包括针。

55. 如权利要求 54 中所述的装置，其特征在于，所述针为这样一种长度的细微针，即，它只刺入皮肤的皮层，而不刺入皮下层。

10 56. 如权利要求 54 或 55 中所述的装置，其特征在于，所述针包括位于其侧表面上的一孔。

57. 如权利要求 52 到 56 中任何一项所述的装置，其特征在于，所述传输装置为侵入或半侵入的，所述装置还包括用于向使用者的传输装置刺入区中的皮肤施压的装置。

15 58. 如前述任何一项权利要求所述的装置，所述装置包括用于显示所测量的分析物浓度的显示装置。

59. 如权利要求 58 中所述的装置，其特征在于，所述显示装置与装置的其余部分相分离并通过遥测技术接收来自于装置其余部分的数据。

20 60. 如前述任何一项权利要求所述的装置，所述装置包括用于根据测得的分析物浓度在装置上向使用者施加一种物质的装置。

61. 一种用于对使用者施加一种物质的装置，所述装置包括用于测量来自于所述使用者的体液中的分析物浓度的测量装置，所述测量装置包括多个分析物传感装置和至少一个导管，优选为一个微通道，用于将所述体液传送到至少一个传感装置；所述上部还包括用于根据分析物浓度
25 的测量结果向所述使用者施加所述物质的管理装置。

62. 如权利要求 61 中所述的装置，其特征在于，所述测量装置包括用于附于使用者皮肤上的自粘合贴片。

63. 如权利要求 61 或 62 中所述的装置，其特征在于，所述管理装置与
30 所述测量装置整体形成。

64. 如权利要求 63 中所述的装置，其特征在于，所述管理装置包括位于所述测量装置之上或之内的存储装置，以用于分配所述物质。

65. 如权利要求 64 中所述的装置，其特征在于，其还包括用于从

存储装置中去除所述物质的泵。

66. 如权利要求 65 中所述的装置，包括单独泵，所述单独泵用于将所述物质施加于使用者的身体以及用于将血液或间质流体抽出到用于形成分析物浓度测量结果的传感装置。

5 67. 如前述任何一项权利要求所述的装置，所述装置包括电渗透流动控制装置，所述电渗透流动控制装置包括多个驱动电极，所述驱动电极基本上被设在通道的一侧上。

68. 如权利要求 67 中所述的装置，其特征在于，所述驱动电极围绕通道的弓形壁圆周地延伸。

10 69. 如前述任何一项权利要求所述的装置，所述装置包括：主支撑元件和叠置于所述主支撑元件上的第二衬底，所述第二衬底层具有形成于其中的一个或多个电极。

70. 如权利要求 69 中所述的装置，其特征在于，所述第二衬底被布置成用于封闭设在主支撑元件上的通道。

15 71. 一种用于测量流体中分析物浓度的装置，所述装置包括：支撑元件，该支撑元件具有位于支撑元件的表面上的打开通道；以及叠置于所述支撑元件上以封闭所述通道的第二层。

72. 如权利要求 71 中所述的装置，其特征在于，所述通道为微通道。

20 73. 如权利要求 71 或 72 中所述的装置，包括整体的皮肤刺入元件，在其一侧上也装有一个开口。

74. 如权利要求 73 中所述的装置，其特征在于，所述皮肤刺入元件被如此布置，即，使得其上部被插入到皮肤中，而皮肤本身有效地形成一个壁。

25 75. 一种用于从人类或动物皮肤中获取流体的装置，所述装置包括具有至少一个纵向侧开口的皮肤刺入元件，而其它侧部被布置成当刺入元件被插入到皮肤中时，可有效地使得被刺入的皮肤用于保留所述元件的纵向侧。

30 76. 一种用于光学地测量分析物的装置，所述装置包括如前述任何一项权利要求所述的用于测量所述分析物的装置和包含光敏装置的独立测试仪表，其中，所述测量装置和所述测试仪表被如此布置，即，使得在使用中光敏装置沿测量装置的通道观察所述分析物。

77. 一种用于从化验中测量光的设备, 所述设备包括在使用中试样流体沿其吸入的延长导管部分和布置成用于对基本来自于所述导管部分的纵向轴的光线敏感的光敏装置。

5 78. 一种一次性皮肤贴片, 所述皮肤贴片包括在使用中试样流体沿其吸入的延长导管部分和所述导管部分上面的模压塑料透镜。

79. 一种用于与权利要求 78 中所述的一次性皮肤贴片结合使用的测试仪表, 所述测试仪表包括被如此布置的光敏元件, 即, 使得在使用中当将所述仪表放置于皮肤贴片上方时位于所述透镜上方。

10 80. 一种测量流体试样中的分析物量的方法, 所述方法包括以下步骤: 在微通道中提供具有传感器电极的电化学测量装置、向所述微通道中引入所述试样流体、以及测量经过所述电极的总电流以便于给出关于试样中所存在的分析物量的指示。

15 81. 一种用于测量流体试样中的分析物量的电化学装置, 所述装置包括设置于微通道中的传感器电极和用于测量经过所述电极的总电流以便于给出关于试样中所存在的分析物量的指示的装置。

82. 一种制造用于测量流体中物质浓度的装置的方法, 所述方法包括以下步骤: 在衬底材料中形成第一通道、至少部分地为所述通道装配导电体材料、以及形成第二通道以便于与所述第一通道相交, 从而在第二通道的各个相对侧上形成两个导电部分。

20 83. 一种制造用于测量流体中分析物浓度的装置的方法, 所述方法包括以下步骤: 提供支撑元件、在支撑元件的表面上形成开放式通道以及在所述支撑元件上层压第二层以便于封闭所述通道。

84. 一种用于从皮肤层中获得和分析体液试样的设备, 其包括:

支撑元件;

25 形成于所述支撑元件上的通道;

所述通道具有用于接收所述体液的入口;

分析物传感器, 所述分析物传感器承载于所述支撑元件上并被布置成用于感测所述通道中的所述流体的分析物;

流动控制器, 用于将所述通道中的流体流动作用到所述传感器上。

30 85. 依照权利要求 84 所述的设备, 还包括流体抽取元件, 所述流体抽取元件用于将来自于所述皮肤层的流体引导到所述入口。

86. 依照权利要求 85 所述的设备, 还包括位于所述流体抽取元件

与所述通道之间的流量限制器。

87. 依照权利要求 84 所述的设备, 还包括与所述通道流体连通的废料存储装置。

88. 依照权利要求 84 所述的设备, 其特征在于, 所述流动控制器
5 包括: 位于所述通道内的抑制所述体液流入所述通道中的流动抑制剂, 以及一允许所述抑制剂从所述通道中卸下以便于使得所述流体流入到所述通道中的接收器。

89. 依照权利要求 88 所述的设备, 其特征在于, 所述流动抑制剂是所述通道中抑制剂流体, 并且所述接收器包括用于选择性地从所述通道
10 中释放抑制剂流体的开关。

90. 依照权利要求 89 所述的设备, 其特征在于, 所述开关包括薄膜和可选择性地控制的电极, 所述薄膜阻断来自于通道中的抑制剂流体的通路, 所述电极用于去除所述薄膜。

91. 依照权利要求 90 所述的设备, 其特征在于, 将所述薄膜选定
15 为可由于所述电极的激励而至少部分地被破坏。

92. 依照权利要求 89 所述的设备, 其特征在于, 所述抑制剂流体为空气, 并且所述开关从所述通道中排出所述空气。

93. 依照权利要求 84 所述的设备, 其特征在于, 所述流动控制器包括一个疏水性门。

94. 依照权利要求 93 所述的设备, 其特征在于, 所述疏水性门包括所述通道的疏水性长度。
20

95. 依照权利要求 84 所述的设备, 其特征在于, 所述流动控制器包括设置于所述通道中的气泡, 其中所述通道具有一出口, 以允许所述气泡从所述通道中选择性地排出。

96. 依照权利要求 84 所述的设备, 其特征在于, 所述流动控制器
25 还包括用于促进流体流过所述流动控制器的泵送机构。

97. 依照权利要求 96 所述的设备, 其特征在于, 所述泵送机构为电渗透泵。

98. 依照权利要求 96 所述的设备, 其特征在于, 所述泵送机构可
30 由控制器自动地控制。

99. 依照权利要求 96 所述的设备, 其特征在于, 所述泵送机构可由使用者选择性地控制。

100. 依照权利要求 84 所述的设备, 其特征在于:

所述通道是多个通道中的一个, 每个所述通道都通过在支撑元件上形成限定壁而被形成于所述支撑元件上, 并且每个通道都具有用于接收所述体液的入口;

5 所述分析物传感器是多个分析物传感器中的一个, 所述每个分析物传感器都与所述多个通道中对应的一个相连。

101. 依照权利要求 100 所述的设备, 其特征在于, 所述控制器运转以便于所述体液在所述多个通道中的前一个中经过停留时间后, 将流动引导到所述多个通道中的下一个。

10 102. 依照权利要求 100 所述的设备, 其特征在于, 每个所述入口都与所述流体的共用源相连接。

103. 依照权利要求 100 所述的设备, 其特征在于, 所述多个通道和相关的传感器包括:

15 至少第一连续性传感器, 所述第一连续性传感器用于传感与所述连续性传感器相连接的所述通道中的流体中的分析物浓度; 以及

至少第一校准传感器, 所述第一校准传感器用于执行与所述校准传感器相连接的所述通道中的流体中的分析物浓度的至少一次校准测量。

20 104. 一种用于连续性取样和测量分析物的方法, 所述方法包括以下步骤:

将流体提取到公共收集口中;

沿通道将所述流体朝向分析物传感装置引导;

在流体上执行至少一次分析物测量;

25 在某一预定时期后将流体流动从一个通道切换到随后的至少另一个通道中; 以及

执行至少再一次分析物测量。

105. 依照权利要求 84 所述的设备, 还包括用于根据基于所述分析物传感器的传感而进行的测量向使用者施加一种物质的施加器。

30 106. 一种用于获得并分析来自于皮肤层的体液试样的设备, 所述设备包括:

支撑元件;

通过在所述支撑元件上形成通道限定壁而形成于所述支撑元件上

的通道;

所述通道具有用于接收所述体液的入口;

所述通道具有其容积小于 200 毫微公升的微小尺寸;

分析物传感器,所述分析物传感器承载于所述支撑元件上并被布置成传感所述通道中的所述流体中的分析物。

107. 依照权利要求 106 所述的设备,其特征在于,所述通道具有小于 10mm 的纵向尺寸。

108. 依照权利要求 106 所述的设备,其特征在于,所述通道具有小于 200 微米的横向尺寸。

109. 依照权利要求 108 所述的设备,其特征在于,所述横向尺寸大于 10 微米。

110. 依照权利要求 106 所述的设备,其特征在于,所述分析物传感器包括沉积在所述壁上的试剂,当所述流体处于所述通道中时,所述试剂用于与所述流体的分析物起反应。

111. 依照权利要求 106 所述的设备,还包括流体抽取元件,所述流体抽取元件用于将流体从所述皮肤层引导到所述入口。

112. 依照权利要求 111 所述的设备,其特征在于,所述流体抽取元件为用于只刺入到所述皮肤层的皮层中的刺入元件,并且所述流体抽取元件具有用于使流体从所述皮层流入到所述通道的所述入口处的流体通路。

113. 依照权利要求 112 所述的设备,包括多个所述流体抽取元件。

114. 依照权利要求 112 所述的设备,其特征在于,所述刺入元件为空心针,所述空心针具有的钻孔限定所述流体通路。

115. 依照权利要求 112 所述的设备,其特征在于,所述刺入元件为刺血针,所述刺血针具有限定所述流体通路的相对表面,并且其中所述流体通路朝向所述刺血针的外部打开。

116. 依照权利要求 111 所述的设备,其特征在于,所述流体抽取元件包括用于将流体从所述皮肤层以离子电渗方式传输到所述入口的装置。

117. 依照权利要求 111 所述的设备,其特征在于,所述流体抽取元件包括用于将流体从所述皮肤层以超声波的方式传输到所述入口的装置。

118. 依照权利要求 111 所述的设备, 其特征在于, 所述流体抽取元件包括用于将流体从所述皮肤层以辅助吸入的方式传输到所述入口的装置。

5 119. 依照权利要求 111 所述的设备, 还包括电场产生器, 所述电场产生器用于刺激皮肤层并促进流体流向所述入口。

120. 依照权利要求 119 所述的设备, 其特征在于, 所述流体抽取元件包括电极, 所述电极包括所述电场产生器的一部分。

121. 依照权利要求 86 所述的设备, 还包括流量控制器, 所述流量控制器用于将所述通道中的流体流动作用到所述传感器。

10 122. 依照权利要求 86 所述的设备, 其特征在于:

所述通道是多个通道中的一个, 每个所述通道都通过在支撑元件上形成限定壁而被形成于所述支撑元件上, 并且每个通道都具有用于接收所述体液的入口;

15 所述分析物传感器是多个分析物传感器中的一个, 所述每个分析物传感器都与所述多个通道中对应的一个相连。

123. 依照权利要求 101 所述的设备, 其特征在于, 每个所述入口都与所述流体的共用源相连接。

124. 依照权利要求 101 所述的设备, 其特征在于, 所述多个通道和相关的传感器包括:

20 至少第一连续性传感器, 所述第一连续性传感器用于传感与所述连续性传感器相连接的所述通道中的流体中的分析物浓度; 以及

至少第一校准传感器, 所述第一校准传感器用于执行与所述校准传感器相连接的所述通道中的流体中的分析物浓度的至少一次校准测量。

25 125. 依照权利要求 106 所述的设备, 其特征在于, 所述分析物传感器包括电化学传感器。

126. 依照权利要求 106 所述的设备, 其特征在于, 所述分析物传感器包括多个电极。

30 127. 依照权利要求 106 所述的设备, 其特征在于, 至少一个所述电极是沉积在所述通道中的导电性材料。

128. 依照权利要求 106 所述的设备, 其特征在于, 所述通道被形成于导电性材料中, 其中所述材料包括至少一个所述电极。

129. 依照权利要求 106 所述的设备, 其特征在于, 所述分析物传感器包括色度传感器。

130. 依照权利要求 106 所述的设备, 还包括用于根据基于所述分析物传感器的传感而进行的测量向使用者施加一种物质的施加器。

5 131. 一种用于获得并分析来自于皮肤层的体液试样的设备, 所述设备包括:

支撑元件;

通过在所述支撑元件上形成通道限定壁而形成于所述支撑元件上的通道;

10 所述通道具有用于接收所述体液的入口;

所述通道具有沉积在所述壁上的试剂, 当所述流体处于所述通道中时, 所述试剂用于与所述流体的分析物起反应。

132. 依照权利要求 131 所述的设备, 其特征在于, 所述通道具有小于 200 毫微公升的容积。

15 133. 依照权利要求 132 所述的设备, 其特征在于, 所述通道具有小于 10mm 的纵向尺寸。

134. 依照权利要求 132 所述的设备, 其特征在于, 所述通道具有小于 500 微米的横向尺寸。

20 135. 依照权利要求 134 所述的设备, 其特征在于, 所述横向尺寸小于 200 微米。

136. 依照权利要求 135 所述的设备, 其特征在于, 所述横向尺寸大于 10 微米。

137. 依照权利要求 131 所述的设备, 还包括流体抽取元件, 所述流体抽取元件用于将流体从所述皮肤层引导到所述入口。

25 138. 依照权利要求 137 所述的设备, 其特征在于, 所述流体抽取元件为用于只刺入到所述皮肤层的皮层中的刺入元件, 并且所述流体抽取元件具有用于使流体从所述皮层流入到所述通道的所述入口处的流体通路。

30 139. 依照权利要求 138 所述的设备, 其特征在于, 所述刺入元件为空心针, 所述空心针具有的钻孔限定所述流体通路。

140. 依照权利要求 138 所述的设备, 其特征在于, 所述刺入元件为刺血针, 所述刺血针具有限定所述流体通路的相对表面, 并且其中所

述流体通路朝向所述刺血针的外部打开。

141. 依照权利要求 131 所述的设备, 还包括流量控制器, 所述流量控制器用于将所述通道中的流体流动作用到所述通道中包含所述试剂的部分。

5 142. 依照权利要求 131 所述的设备, 其特征在于:

所述通道是多个通道中的一个, 每个所述通道都通过在支撑元件上形成限定壁而被形成于所述支撑元件上, 并且每个通道都具有用于接收所述体液的入口;

每个所述通道都在所述通道的限定壁上设有相应的试剂。

10 143. 依照权利要求 142 所述的设备, 其特征在于, 每个所述入口都与所述流体的共用源相连接。

144. 依照权利要求 142 所述的设备, 其特征在于, 所述多个通道包括:

15 至少第一连续性传感器, 所述第一连续性传感器用于传感与所述连续性传感器相连接的所述通道中的流体中的分析物浓度; 以及

至少第一校准传感器, 所述第一校准传感器用于执行与所述校准传感器相连接的所述通道中的流体中的分析物浓度的至少一次校准测量。

20 145. 一种用于获得并分析来自于皮肤层的体液试样的设备, 所述设备包括:

支撑元件;

通过在所述支撑元件上形成通道限定壁而形成于所述支撑元件上的通道;

所述通道具有用于接收所述体液的入口;

25 流体抽取元件, 所述流体抽取元件用于从所述皮肤层将流体引入到所述入口;

所述通道具有其容积小于 200 毫微公升的微小尺寸;

分析物传感器, 所述分析物传感器承载于所述支撑元件上并被布置成传感所述通道中的所述流体中的分析物。

30 146. 依照权利要求 145 所述的设备, 其特征在于, 所述通道具有小于 10mm 的纵向尺寸。

147. 依照权利要求 145 所述的设备, 其特征在于, 所述通道具有

小于 200 微米的横向尺寸。

148. 依照权利要求 147 所述的设备, 其特征在于, 所述横向尺寸小于 10 微米。

149. 依照权利要求 145 所述的设备, 其特征在于, 所述分析物传感器包括电化学传感器, 所述电化学传感器被布置成当所述流体位于所述通道中时与所述流体相接触。

150. 依照权利要求 145 所述的设备, 其特征在于, 所述流体抽取元件为用于只刺入到所述皮肤层的皮层中的刺入元件, 并且所述流体抽取元件具有用于使流体从所述皮层流入到所述通道的所述入口处的流体通路。

151. 依照权利要求 150 所述的设备, 其特征在于, 所述刺入元件为空心针, 所述空心针具有的钻孔限定所述流体通路。

152. 依照权利要求 150 所述的设备, 其特征在于, 所述刺入元件为刺血针, 所述刺血针具有限定所述流体通路的相对表面, 并且其中所述流体通路朝向所述刺血针的外部打开。

153. 依照权利要求 145 所述的设备, 还包括流量控制器, 所述流量控制器用于将所述通道中的流体流动作用到所述传感器中。

154. 依照权利要求 145 所述的设备, 其特征在于:

所述通道是多个通道中的一个, 每个所述通道都通过在支撑元件上形成限定壁而被形成于所述支撑元件上, 并且每个通道都具有用于接收所述体液的入口;

所述分析物传感器是多个分析物传感器中的一个, 所述每个分析物传感器都与所述多个通道中对应的一个相连。

155. 依照权利要求 154 所述的设备, 其特征在于, 每个所述入口都与所述流体的共用源相连接。

156. 依照权利要求 154 所述的设备, 其特征在于, 所述多个通道和相关的传感器包括:

至少第一连续性传感器, 所述第一连续性传感器用于传感与所述连续性传感器相连接的所述通道中的流体中的分析物浓度; 以及

至少第一校准传感器, 所述第一校准传感器用于执行与所述校准传感器相连接的所述通道中的流体中的分析物浓度的至少一次校准测量。

157. 依照权利要求 84 所述的设备, 还包括用于根据基于所述分析物传感器的传感而进行的测量向使用者施加一种物质的施加器。

158. 依照权利要求 84 所述的设备, 其特征在于, 所述分析物传感器包括光敏感元件, 所述光敏感元件被布置成对基本来自于所述通道的纵向轴的光线敏感。

159. 一种用于获得并分析来自于皮肤层的体液试样的设备, 所述设备包括:

支撑元件;

多个通道, 每个通道都通过在所述支撑元件上形成通道限定壁而形成于所述支撑元件上;

每个所述通道都具有用于接收所述体液的入口;

多个分析物传感器, 每个所述分析物传感器都与所述多个通道中相对于的一个相连, 每个所述分析物传感器承载于所述支撑元件上并被布置成传感所述多个通道的相应一个中的所述流体中的分析物。

160. 依照权利要求 159 所述的设备, 其特征在于, 所述通道具有其横向尺寸小于 500 微米的微小尺寸。

161. 依照权利要求 159 所述的设备, 其特征在于, 所述通道具有小于 200 毫微公升的容积。

162. 依照权利要求 161 所述的设备, 其特征在于, 所述通道具有小于 10mm 的纵向尺寸。

163. 依照权利要求 160 所述的设备, 其特征在于, 所述横向尺寸小于 200 微米。

164. 依照权利要求 163 所述的设备, 其特征在于, 所述横向尺寸大于 10 微米。

165. 依照权利要求 159 所述的设备, 其特征在于, 所述分析物传感器包括电化学传感器, 所述电化学传感器被布置成当所述流体位于所述通道中时与所述流体相接触。

166. 依照权利要求 159 所述的设备, 还包括流体抽取元件, 所述流体抽取元件用于将流体从所述皮肤层引导到所述入口。

167. 依照权利要求 166 所述的设备, 其特征在于, 所述流体抽取元件为用于只刺入到所述皮肤层的皮层中的刺入元件, 并且所述流体抽取元件具有用于使流体从所述皮层流入到所述通道的所述入口处的流

体通路。

168. 依照权利要求 167 所述的设备, 其特征在于, 所述刺入元件为空心针, 所述空心针具有的钻孔限定所述流体通路。

5 169. 依照权利要求 167 所述的设备, 其特征在于, 所述刺入元件为刺血针, 所述刺血针具有限定所述流体通路的相对表面, 并且其中所述流体通路朝向所述刺血针的外部打开。

170. 依照权利要求 159 所述的设备, 其特征在于, 每个所述入口都与所述流体的共用源相连接。

10 171. 依照权利要求 159 所述的设备, 其特征在于, 所述多个通道和相关的传感器包括:

至少第一连续性传感器, 所述第一连续性传感器用于传感与所述连续性传感器相连接的所述通道中的流体中的分析物浓度; 以及

15 至少第一校准传感器, 所述第一校准传感器用于执行与所述校准传感器相连接的所述通道中的流体中的分析物浓度的至少一次校准测量。

172. 依照权利要求 159 所述的设备, 还包括用于根据基于所述分析物传感器的传感而进行的测量向使用者施加一种物质的施加器。

173. 一种用于制造用于测量液体中的物质浓度的装置的方法, 所述方法包括以下步骤:

20 在衬底材料中形成第一通道;
至少部分地为所述通道装配导电体材料;
以及形成第二通道以便于与所述第一通道相交。

174. 一种制造用于测量流体中分析物浓度的装置的方法, 所述方法包括以下步骤:

25 形成支撑元件;
在支撑元件的表面上形成开放式通道;
以及在所述支撑元件上层压第二层以便于封闭所述通道。

175. 依照权利要求 174 所述的设备, 其特征在于, 所述层压层包括被布置成与所述开放式通道相接触的电极。

30 176. 依照权利要求 175 所述的设备, 其特征在于, 所述电极是通过丝网印刷过程形成的。

分析物测量

发明背景

5 本发明涉及一种用于测量流体的某些性质和其中某些分析物浓度的设备和方法，所述流体通常为体液，但不限于体液。本发明的至少一些方面尤其涉及血液和其它体液（诸如皮肤（间质）和皮下流体）中的葡萄糖水平的测量。

近年来，在诊断装置研发方面存在这样两种明显的趋势：检查过程的简化和执行检查所需的试样容积的减少。检查方面的简化可允许由相对来说未经训练的人员在“非实验室环境”设定下执行分析。因此，例如，在具有标记抗体的侧向流动免疫测定形式下所形成的心脏标示测试可进行潜在心肌梗塞的早期估计。

在使得测试需要更小试样容积的研发方面的驱动力是减少患者的不适程度。这在家庭测试方面是重要的，例如，如果葡萄糖测试较少疼痛，那么使用者将更频繁地进行测试。现在已经充分证实，频繁监测其血糖的糖尿病患者实现了更好的血糖控制，因此避免了疾病的长期并发症。在这种考虑之下，多个公司已研发了需要逐渐减少的试样容积的测试设备，从而使得疼痛最小化。

20 在致力于降低使用所谓的最低限度侵入装置（例如，Integ 美国专利号5,746,217；5,820,570以及5,582,184）所引起的疼痛量方面已经作出了一些建议。令人不满的是，所述装置看来似乎不能提供用以作出可靠结果的充足的流体试样，因此至今还没有一种装置在商业上实现。

在葡萄糖测量的范围中，所谓的连续监测器也是已知的，由于它们提供了对于食品或药物的趋向、影响方面的了解和整个的血糖控制，因此这些连续监测器具有超越上述“快速刺入”装置的某些优点。然而该已知的装置也具有许多缺点，该缺点主要涉及：需要定期重新校准所述装置。这需要使用常规的试件执行定期的人工测试。由于为了使装置适当运转仍然依靠使用者进行活动，因此这可能会消除使用连续装置的许多优点。此外，装置的精确性趋向于在标度之间不可预见地漂移。定期的手指戳刺也是痛苦的。连续监测传感器的示例包括：国际专利申请 PCT/DE99/03126（2000年4月27日所公开的国际申请W000/22977）和国际

性专利申请 PCT/US99/16378 (2000 年 2 月 3 日所公开的国际申请 W000/04832)。

发明概述和目的

5 本发明的一个目的是提供一种改进的设备，从第一方面来看，本发明提供了一种用于测量流体中分析物浓度的装置，所述装置包括一个支撑元件、设在其上的用于测量所述浓度的分析物传感装置，以及微通道，所述微通道与所述分析物传感装置流体连通以便于将所述流体输送到所述传感装置。

10 因此可以看出，结合本发明，微通道被用于将试样流体输送到传感装置。

当用在本文中时，词语“微通道”是指具有任何适合形状的道路，其横向尺寸在 10-500 μm 之间。

15 出于多种原因在分析物传感装置中这样的微通道是有益的。由于这意味着更易于提供有效测试的充分容积，因此在体液测量的情况中试样的小容积是有益的。更重要的是，执行分析所需的流体容积是相当小的，而且由于低通道容积，微通道可随时在测量的高分辨率下可处理 10 和 500nL/min 的流速。根据所使用的传感装置的类型（电化学、光化学等等）可将分析物传感装置布置为任何适合的形状。分析物传感装置最好包括一种或多种与所述分析物起反应的试剂从而给出可测量的输出。这样的试剂可被布置在任何地方，但是试剂或至少试剂中的一种被设在微通道的壁上。由于这意味着无需额外的体积用于使得试样流体与试剂充分接触，因此该布置是有益的，即，接触区域是优选的。从第一方面来看，本发明提供了一种用于测量流体中分析物浓度的装置，所述装置包括：一个支撑元件和设在所述支撑元件上的用于穿过所述支撑元
25 件传送所述流体的微通道，其中，用于与所述分析物起反应的一种或多种试剂被涂覆在微通道的壁上。

这样的装置最好还包括用于传感分析物的装置 - 例如电化学检测器或光度检测器。

30 在上文中所提出的装置可用于测量任何适合流体中的任何适合的分析物。然而，从其各个方面来说，发现本发明尤其适用于人体或动物体液的 analysis 测量。当然，适合的体液试样可适用于该装置。然而该装

置最好与用于抽取流体的装置整体形成。最好该装置包括用于刺入皮肤的装置 - 在试样流体为血液或间质流体的情况下。该装置最好包括一个皮肤刺入元件，诸如空心针、实心刺血针等等。

结合上面所给出的实施例该装置可既用于收集试样流体又用于测量目标分析物的浓度 - 或者至少从给出输出结果，从所述输出结果中可测定浓度。从本发明的另一个方面来看，本发明提供了一种用于测量流体中分析物浓度的装置，所述装置包括：一个支撑元件、设在支撑元件上用于传感所述分析物的装置，其中，所述支撑元件还包括流体抽取装置，所述流体抽取装置被布置成用于通过支撑元件上的导管将所述流体引导到所述分析物传感装置。

因此，可以看出的是，结合本发明的该方面，流体抽取装置（优选为皮肤刺入装置，最好为针、刺血针等等）被设在用于测量分析物浓度的装置的支撑元件上。至少在优选实施例中，这使得可将皮肤刺入装置（例如，针）与支撑元件（例如，测试带）的组合制成为一次性的，从而可尽可能地卫生。该优选实施例要求使用者仅仅用针等刺入其皮肤，而后血液或间质流体可被自动地导入到测试元件上或测试元件中。在前述的Integ专利和国际专利申请PCT/US01/09673（2001年10月4日所公布的国际公开号WO 01/72220）中示出了用于抽取间质流体的装置。

在这样的实施例中组合的针/测试元件通常与独立的、非一次性的测量装置结合使用，所述测量装置用于例如通过分析物-试剂适当地起反应的输出结果而测量分析物浓度。

针、刺血针等等的尺寸可与具体应用相适应。实际上，任何用于抽取间质流体的机构都可与本发明结合使用。虽然将参照浅穿透针来描述本发明，但是本发明适用于用于获取体液的任何技术。

例如可使用其长度为几公分的标准皮下注射针。虽然该装置可用于从皮层和/或皮下层中采样间质流体或血液，然而在优选实施例中，刺入元件是这样一个长度，即，它主要只刺入皮肤的皮层。词语“主要为皮层”是指，虽然趋向于从皮层中采样，但是也不排除出现某些采样可能来自于皮下层的情况。皮层具有高密度的毛细血管，这有助于确保间质流体的分析物水平可靠地反应血液的分析物水平。

虽然不局限于分析间质流体（ISF），但是本发明最好用于获得并分析ISF。间质流体所提供的另一个益处在于，它并非如全血那样复杂，

因此不会出现例如血细胞比容波动。ISF还具有低粘稠度，并且比全血更适合于穿过微通道。微通道的低试样量要求也使得该装置更适合于使用间质流体。

5 也许更重要的是，由于与抽取血液时用标准针刺入的深度相比，皮层或皮下层的神经末梢的密度更低，因此这样的浅皮肤刺入（皮层或皮下层）大大减少了所经受的疼痛。甚至，至少在优选实施例中，通常很少感觉疼痛或感觉不到疼痛。这使得长时期和/或重复的皮肤刺入更加容易接受。

10 刺入装置的实际长度将取决于将其插入的角度。因此如果希望是较浅角度的话，长度可达到几毫米，例如，相当于7到10毫米。然而最好是基本垂直的插入，因此其长度小于2mm，最好小于1.5mm。在一些优选实施例中，约1.4mm的长度是合适的。然而对于某些应用来说0.5mm那么短的长度是优选的。

15 当然固定的测试元件可只有一个皮肤刺入元件，或者也可提供多个皮肤刺入元件。

刺入装置可包括足够短的标准针，如果必要的话可被缩短。更好的是，所述刺入元件包括细微针。此处所指的细微针是指其长度足以刺入人类皮肤的皮层而基本不刺入皮下层的针。这样一种针通常具有小于2mm的长度，其长度最好在0.4mm和1.6mm之间。

20 其外径最好小于0.5mm，更好的是在0.1mm和0.3mm之间。

刺入装置不必非与支撑元件整体形成，但最好是与之整体形成。关于该装置申请的上述说明以及此处所提及的本装置优选实施例的其它优点可提供一种简洁的一次性装置，所述装置在使用中可基本上无疼痛，并且使用者无需接触或甚至看见相关体液。

25 在一个优选实施例中，分析物为葡萄糖。

本发明的优选实施例使用基于试剂的测量。本领域普通技术人员可以采用许多不同的基于试剂的分析物测量，而本发明的原理在于发现更广泛的应用。例如可使用光化学技术 - 即荧光或发光的 - 或者电化学技术。

30 一个优选实施例包括分析物传感装置，所述分析物传感装置包括介导的电流测量酶电极。例如，从葡萄糖氧化酶催化反应中置换的二茂铁-介导电子是用于检测体液中葡萄糖水平的适合装置。其它酶，诸如乳

酸盐氧化酶或乳酸脱氢酶以及胆固醇氧化酶脱氢酶可分别用于测量乳酸盐和胆固醇水平。应该理解的是，上述电子转换导体是非限制性的示例，并且也可使用本领域公知的其它电子转换导体，例如铁氰化物（氰铁酸盐）、氧或呼吸链的组分（即，细胞色素）。

5 本发明最好包括分析物传感装置，所述分析物传感装置与测试仪表结合运转以给出测量结果。或者所述元件可包括合适的试剂或染料以执行与测试仪表中的感测装置相联系的比色试验。可以看出，由于传感机构的昂贵元件（诸如光敏装置、电路等等）可被放置于非一次性测试仪表中，因此这样的装置相当于一次性的测试装置。

10 可只提供一个分析物传感装置，但是最好提供多个分析物传感装置。

因此可以看出，结合本发明的一个方面，多个导管将待测量的流体引导到各个分析物传感装置。这意味着一个所述装置可作出多个流体测量结果。该传感装置可为不同的，以便于测量或测试流体中的不同分析物。然而它们最好是相同的或至少是用于测量相同分析物的。从本发明的另一个方面来看，本发明提供了一种用于测量流体中分析物浓度的装置，所述装置包括一个支撑元件和设在其上的多个用于测量所述浓度的分析物传感装置，其中所述装置还包括多个导管，以使得每个所述传感装置都具有一个与之相连的导管，所述导管用于将所述流体引导到各个传感装置。该装置（不管包括一个导管/分析物传感器还是包括多个导管/分析物传感器）可用于长时期内分析物浓度的连续测量。可进行定期测量，也就是，在一段时期内的不同时点进行流体“采样”，例如每30分钟一次。流体可连续流过装置或者可被例如疏水性门临时阻断。或者，传感器可为单次测量类型的，在测量之后装置被丢弃或者流体被转向到其它导管以执行另一次测量。完成一次测量循环所需的总时间或者测量之间所需的时间可以变化，并应取决于监测程度或相关分析物。通过使流体流从一个导管转向到另一个，多个导管能够在经过一段特定时间后从一个传感器切换到另一个传感器。切换能够在不中断流体抽取的情况下或者在无需重新校准传感器的情况下进行，人们已知传感器由于诸如电极积垢等因素而在一段时间后会漂移。

15
20
25
30

这样可以真正连续的方式进行分析物监测，并且使用者无需对该系统进行重新校准或者影响该系统。在使用带有单个微通道或者多个微通

道的装置的情况下，进行单次测量的优点是信号随时间的漂移不再是必须考虑的问题，因此可在分析物传感器中使用比较简单的试剂化学性质。例如，对于电化学检测系统，可仅在5秒或者更短的时间内获得结果。另外，这样的装置无需用于收集废弃流体的流体存储装置，这是由于废弃流体可被存储在微通道导管本身中。

原则上，装置内包含的传感器/导管的数量没有上限，但是可利用诸如分析物测量所需要的总时间长度或者装置的尺寸等因素来确定该上限。

尽管上述实施例描述了一种流过传感器，即，在流过检测装置的同时测量分析物，但是也可在流体处于静止状态的情况下进行测量。这可利用诸如用于在流体已经通过传感装置后临时阻止流体流过低通道的一个或者多个疏水性门等流动控制装置来实现。将流体体积与其余的流体试样隔离或者阻断能够对存在于试样的特定部分中的分析物的总量进行端点测定。

如上所述，传感装置可是电化学性质的或者非电化学性质的，例如，荧光或者化学发光的比色分析类型的。例如，在电化学测量的情况下，传感装置可包括一个涂酶电极，或者，在荧光比色分析的情况下，传感装置可包括适合的试剂染料。当然，应该理解的是，术语“传感装置”不是必需指的是一种能够提供最终读数的完整的组件，而是一种在支撑件上的能够产生一种例如可由单独的测试装置读取的以进行分析物浓度测量的输出的装置。

上述本发明的实施例所涉及的这样的装置可以一种类似于常规测试带，即，其中单个流体试样被放置在所述装置上并且被测量的模式被使用。

与本发明的前述方面一样，上述这种装置可用于测量任何适合的分析物浓度。在所用的这样情况下，分析物浓度可仅是所需监测试样流体的性质的间接指示。例如，可在试样中加入一种检测试剂（例如，一种酶底物或者一种抗原）以选择性地与流体中的某些蛋白质（例如酶或者抗体）结合或者反应。在这种情况下，添加的检测试剂或者酶-催化反应的产物包括分析物。因此，本发明所涉及的装置可用于测量这样的分析物，即，可以看出，这样的装置可用于测量体液试样中的酶活性或者测试体液中是否存在抗体或者特定抗原。

但是，所述装置最好用于直接测量分析物浓度，即，正在被监测的本身浓度。这样的一种测量的实例是血液中的葡萄糖，其浓度是糖尿病患者的重要参数。

5 在一个特别优选的实施例中，测量装置适于测量一种分析物的浓度，例如血液或者间质流体中的葡萄糖的浓度。在这样一个实施例中，该装置适合附于待测量的受检者的皮肤上。受检者可是一种动物，最好是人。

通过提供一种可附于受检者上的装置，可在一段的时间内重复进行受检者的血液或者间质流体中的物质浓度的测量。

10 这意味着，可大大减少对使用者造成的不便和不舒适，另外还意味着，可以规则的间隔和比所容许的更大的频率进行测试。在本发明的该优选应用中，利用其进行血糖监测的结果是增强对血糖控制的认识以及提供食物、药物的影响和一般趋势对葡萄糖水平的影响。另外，通过将该装置附于患者身上并且使该装置便于携带，能够使患者尽可能地生活
15 正常。还能够在不便于利用常规人工测试方法进行自监测时，例如在长时间锻炼或者睡觉时，进行连续测量。因此，该装置可包括能够在特定的分析物水平的情况下，例如在低血糖的情况下警告或者唤醒患者或者第三者的警报器或者发出警告的装置。

20 因此，该装置最好包括长度足以基本上穿透皮肤层的刺入元件，最好与支撑件成为一体。最好，这样的装置包括至少一个用于将间质流体输送到一个或者多个传感装置的微通道。

根据本发明的另一个方面，提供一种用于测量体液中的已知分析物的浓度的装置，该装置包括用于将该装置附于受检者皮肤上的装置和多个用于在一段时间内对所述浓度进行多次测量的传感装置。

25 可以看出，实际上，本发明的该方面提供一种可就地进行多次测量的装置，即无需使用者干涉。这所具有的明显的优势在于，消除了对可进行的测量的数量、频率和规律性的限制。在该装置中的每一个传感元件被设计成可在信号没有随着时间显著漂移的特定时间内使用的形式。在这里“显著”一词指的是，使测量结果不受一个临床不可接受的
30 量影响的可允许的漂移量。在这样一段时间后，接着将流体切换到一个新的传感器和重复该过程。该装置最好设有能够影响流体流到传感装置的流动控制装置。任何适合的流动控制方法可与相应的装置结合使用以

实现这样的控制方法。例如压电泵送、电动或者机械方法，诸如通过使气泡逸出或者打开阀沿着所选择的导管“解除堵塞”流动。

在某些实施例中，流动控制装置包括位于导管/微通道内的疏水性门。这里所述的疏水性门指的是在亲水性通道内的疏水性表面区域以使流体流动被中断。通过改变门的疏水性，即，增加疏水性区域的亲水性，接着可使流体沿着通道流动。可使用疏水性门控制流体在单个微通道内的流动或者可使用疏水性门将流动从一个微通道切换或者改向到另一个微通道。

或者，可保持该门的疏水性并且可施加较大的泵送力（例如由机械或者电渗泵提供的）以使流体突破疏水性门。

最好，该装置能够顺序地将流体引导到每一个传感装置。例如可通过仪器内的软件预先设定将流体引导到传感装置的时限，以便在经过预定的一段时间后切换流体。但是，最好该装置包括，或者适于与控制装置相连以对流体引导到传感装置进行控制。这样的控制最好是自动的。

但是，另外或者可替换的是，控制装置也可是这样的，即，当进行测量时能够让使用者指定。由于这能够根据实际需要进行测量，因此是具有优势的，例如在监测血糖的情况下，能够让使用者确定吃一种特定的小吃对血糖的影响或者确定在吃之前需要注射多少胰岛素或者使用者仅想进行检查以让人放心。这能够使该装置利用每一次测量的新鲜流体对受检者的体液进行周期性测量，从而有助于达到在一段时间内对所述物质的浓度进行监测的所需目的。

最好，在每一个微通道或者其它导管与相应的流动控制装置相关联的情况下，可利用适合的控制装置独立为每一个微通道寻址。这对于如何使用这样的装置提供了很大的灵活性。

最好，该装置包括与待测量体液流通的公共流体收集区域，例如，利用针，每一个传感装置最好以可选择的方式与所述公共收集区域流通。这样，根据本发明的另一个方面，提供一种能够对流体中的分析物浓度进行多次测量的装置，所述装置包括与待测量的流体流通的公共试样收集位置和多个用于测量所述浓度的传感装置。

在没有特别指明的情况下，可提供任何适合的导管以将待测量的流体输送到传感装置，但优选的布置包括这里所限定的微通道。另外，在多个分析物传感装置的范围内，微通道的提供使许多测试元件位置靠

近,从而能够使包括大量传感装置的装置被制做得较小。这对于装置的尺寸和重量是一种重要的考虑因素的应用是具有优势的,诸如当其附于使用者身体上时。

另外,由微通道的使用所带来的低试样体积的本身可理解的优点,5 本申请人已经认识到,这样一个小试样体积能够改变测试模式。特别是,已经认识到,很低的试样体积意味着,不是如在例如用于检测血液分析物,诸如葡萄糖的已知电化学装置中的进行通用反应率测量,在电子迁移作为一个时间的函数被测量以确定迁移率的情况下,而是可进行端点测试,其中试样体积中的分析物的总量被测量,从而基本上消耗所10 有的分析物。

应该理解的是,这比反应率测量更优越,这是由于后者易于受到干涉、温度和血球容量计波动(在使用血液的情况下)的影响。但是,这样15 一种测量方法对于已知的测量装置可能需要花费过长的时间,利用本发明所涉及的微通道能够提供大约几纳升的所需试样体积,这样一种测量通常可在大约几秒的时间内完成,从而使其变得实用。

根据本发明的另一个方面,提供一种用于测量在液体试样中的分析物量的方法,所述方法包括:提供一种电化学测量装置,所述电化学测量装置具有在微通道内的传感器电极;将所述试样液体引入到所述微通道中;以及测量所述电极通过的总电流以提供试样中的分析物的所述量20 的指示。

本发明的该方面还扩展到用于测量液体试样中的分析物量的电化学装置,所述电化学装置包括设置在微通道内的传感器电极和用于测量所述电极通过的总电流以在使用中提供试样中的分析物的所述量的指示的装置。

25 本发明还扩展到利用一种非电化学传感装置,例如比色分析的传感装置的等同布置。

可使用任何适合的用于将使用者的体液输送到所述装置的输送装置。最好可使用抽吸、超声或者离子电渗疗法的方法。但是,特别是,所述输送装置包括针。在特定优选实施例中,所述针是上述细微针。

30 所述针最好适于刺入所述皮肤。例如所述针的尖端区域最好是圆锥形。另外,所述尖端区域具有较小的横截面,宽度小于0.2毫米较好,最好宽度小于0.05毫米。

另外，所述针最好能够在插入皮肤后使其被堵塞的危险达到最小。例如，针孔可设置在针的侧面上，而不是如常规的设置于尖端处。针孔最好是凹入的，从而在刺入后避免与皮肤接触，从而避免可能出现的堵塞和/或受损。

- 5 所述针最好具有能够使试样流体在毛细作用力下被向上抽吸的孔。适合的针孔尺寸在21 - 30的范围内较好，最好为25。可使用任何适合的用于制造针的惰性和生物相容材料。

这样的惰性材料的实例包括但不限于不锈钢、金、铂和镀覆金属的塑料。

- 10 如上所述，最好使用一个或者多个细微针。

可通过在针刺部位周围的皮肤上施加压力来对上述方法进行补偿。可单纯地人工施加这样的压力，但最好该装置包括用于施加压力的装置，例如，外形适合的弹性装置。该装置可具有下面详细描述的和

- 15 US 09/877,514中披露了皮肤加压装置的实例。

因此，该优选实施例所涉及的装置最好包括用于显示待测量分析物，例如血糖的浓度的显示装置。这样的显示装置可与测量装置直接相连，但最好与该装置分离并且利用遥测接收来自于测量装置的数据。这种手段的优点在于，测量装置可以是很轻的，因此佩戴舒适。例如，该

20 测量装置可被佩戴在衣服下面但被放在口袋中的显示装置或者采用佩戴在使用者手臂上的表的形式显示装置监测，使用者无需弄乱衣服以对其进行观察。

- 25 另外或者可替换的是，该装置包括或者连接能够基于所测量的浓度为佩戴该装置的使用者提供一种物质的装置。这样，在前述监测血糖装置实例中，不仅是一种主动监测装置，本身无疑是实用的，这样一种装置可与胰岛素泵结合使用以使使用者的葡萄糖水平保持在所需的范围内。

- 30 胰岛素泵可是一种单独的装置或者可集成在分析物传感装置本身内。例如存在于所述仪器内的控制装置可根据该装置所测量的葡萄糖水平控制由胰岛素泵提供的胰岛素量。

通过有效地提供一种反馈回路，本发明的优选实施例可使糖尿病患者以最小的干涉保持对其葡萄糖水平的控制，即，仅更换诸如传感器/胰岛素片的消耗品。

5 另外，特别是在使用连续传感装置的情况下，与使用间歇式人工测试和供给胰岛素的情况相比，可以达到比较严格的所述葡萄糖水平的控制。

10 这样，根据本发明的另一个方面，提供一种用于为用户提供一种物质的设备，所述设备包括用于测量使用者体液中分析物浓度的测量装置，所述测量装置包括多个分析物传感装置和至少一个用于将所述体液输送到至少一个传感器的导管，最好是微通道；所述设备还包括能够根据所述浓度测量为用户提供所述物质的装置。

根据本发明的所有适合的方面，测量装置最好包括用于附于使用者皮肤上的装置，例如采用自贴合的片的形式。对于长时间使用，这可提供一种安全且舒适的布置并且可比较不引人注目的。

15 用于提供物质的装置可与测量装置完全分离或者与其成为一体。最好，这样一种整体式供给装置包括在所述测量装置上或者内的用于分配物质的存储装置。在一个特定实施例中，诸如胰岛素的物质被装在一个贴合片上的存储装置内。用于从这样的存储装置获得该物质的实际装置可包括任何适合的装置，诸如与一种流动控制装置，例如阀结合的一种20 加压供给装置。但是，最好，使用一种泵。在一个优选实施例中，可使用一个泵来为用户提供物质，诸如胰岛素以及抽出血液，最好是间质流体到传感装置以进行分析物浓度测量，例如葡萄糖。

25 因此，例如，合适的装置可包括粘合贴片，所述粘合贴片包括与一组微通道相连或流体连通的细微针（如文中所限定的）以及一个用于注射胰岛素的独立针。在一个优选实施例中，可使用单独泵（例如硅微型泵）从贴片上的存储装置中注射胰岛素并将葡萄糖传感装置上的间质流体抽到废料存储装置中。

30 本发明的一个实施例需要控制和/或数据处理装置，这通常包括电子装置，诸如集成电路等等。然后也需要电源。所述控制/处理装置最好为轻便式的。可将它（或它们）设在具有装置（例如粘合贴片）的整体包装中。或者，控制/处理装置和/或电源可被独立设置并通过电线或如上所述的无线遥测线路与测量装置相通。

电源可为电池或可为“可更新的”电源（诸如太阳能电池或由使用者的动作来激励的发电机）。当然也可使用这些电源的组合。

可使用任何适合的技术制造本发明所涉及的测量装置。通常可使用任何适合的微组装技术（诸如（但不局限于）压纹、等离子蚀刻或注射模塑法）制成所提供的微通道。

在一个优选实施例中，通过形成第一通道而将电极设置在流体通道的相对侧上，所述第一通道充满导电材料，并且形成用于传送测试流体的第二通道，所述第二通道穿过第一通道，从而在第二通道的各个相对侧中形成两个导电部分。

10 结合本发明所形成的导电部分可用作是电化学传感器装置。由于显微机械加工技术可用于制造可相对于彼此形成密封（允许其密集排列）的微通道，因此用于制造上述相交通道的显微机械加工技术是优选的。此外，由于该装置具有通过电渗透力操作的流动控制装置，因此驱动电极最好被彼此靠近地布置。这允许在不必施加高电压的情况下获得高电

15 场。所述驱动电极最好基本被设置在通道的一侧上。在一个实施例中，驱动电极围绕通道的壁延伸。

在上述方法的优选变型中，可在第二衬底上形成一个或多个电极，所述第二衬底随后被叠置于所述装置的主支撑元件上。将电极沉积在第二衬底上所使用的方法最好从印刷方法中选择，更好的是丝网印刷方

20 法。或者，也可使用化学或物理气相淀积技术。通常说来，本发明所有实施例所涉及的电极都可用任何合适的惰性物质（诸如碳、金、铂等）构成。依照一个实施例，使用丝网印刷将随意地涂覆有试剂的碳电极设在第二衬底上，而后所述第二衬底被层压在支撑元件上从而封闭通道，并且将两个金电极以彼此相邻的方式设置在叠置于支撑元件上的衬底

25 上形成电渗透泵。

如果提供第二衬底，最好将其布置成用于封闭设置在支撑元件上的通道。这可使用非常简单的装置方法，其中电极被形成于封闭通道中。

通常这样执行一个衬底到另一个衬底上的叠置，即，使得两层完全对齐，并且无需修整或剪切。然而，也可如下制造该装置，例如，通过

30 首先是层压布置，其后是剪切步骤，从而可将第二衬底修整为支撑元件的形状。可通过各种方法执行层压，诸如超声波、或热焊接或粘合，或者使用粘合剂。

依照一个实施例，支撑元件在其一端形成有整体针，而后第二衬底被叠置于支撑元件上形成一个通道，并使得刺入元件露出。依照另一个实施例，整体皮肤刺入元件被设置在一端上的开口处。刺入元件被如此布置，即，使得上部被插入到皮肤中，而皮肤本身有效地形成元件的壁，

5 从而它可用作是空心针。更好的是，通过形成这样的刺入元件而实现这一点，所述刺入元件具有远离开口侧逐渐变细的壁 - 例如，V形。因此从本发明的另一个方面来看，本发明提供了一种设备，所述设备用于获得并测量流体，所述设备包括具有至少一个纵向侧开口的皮肤刺入元件，另一侧可被如此布置，以使得当将刺入元件插入到皮肤中时被刺入的

10 的皮肤用于保留元件的纵向侧。

因此，从本发明的另一个方面来看，本发明提供了一种制造用于测量流体中分析物浓度的装置的方法，所述方法包括以下步骤：提供支撑元件、在支撑元件的表面上形成开放式通道以及在所述支撑元件上层压第二层以便于封闭所述通道。本发明还扩展为使用这样一种方法制成的

15 装置。

其中使用了光学测量技术，同时也可使用通常需要光敏装置的电化学测量技术。在一些情况中，还可需要光源，但并非所有情况中都需要光源，例如在化学发光测量中就不需要光源。任何所述光敏装置和/或光源都可与非一次性的测量装置（诸如，测试仪表）以整体的方式被提

20 供。依照本发明的一个实施例，它或它们被独立于装置的与试样流体相接触的部分（例如，皮肤贴片）布置。这意味着可将装置本身制成为一次性的，而相对昂贵的光敏装置和相关的电子例如可被设置在独立的测试仪表中。

在优选实施例中，测试装置包括用于选定从传感装置传输到光敏装置的光线的装置。在一个简单实施例中，所述装置包括透镜 - 例如作为测试装置的支撑元件的一部分整体模制而成。另外或者可如此布置所述装置，即，使得光敏装置沿导管（例如，试样流体沿其穿过的微通道）观察传感装置。换句话说，导管，最好是微通道用作是导光管。通过测量沿着微通道而不是传感微通道的光传导或光折射，可增加最小试样体

25 积的路径长度以及光学密度，从而使其测量更容易并且更精确。最好如此选择制成导管的材料，即，使得在相关频率时光处理量最大化。

30

本领域普通技术人员应该理解的是，上述装置在其增强信号方面是有利的，所述信号可从最小试样容积中测得，因此从本发明的另一个方面来看，本发明提供了一种装置，所述装置用于测量来自于分析物的光线，所述装置包括延长的导管部分和光敏装置，在使用中沿所述导管部分抽取试样流体，所述光敏装置被布置成用于对基本来自于所述导管部分纵向轴的光线敏感。

在一个优选实施例中，一次性皮肤贴片上设有位于分析物传感装置之上的模制的塑料透镜。对应的测试仪表被设计成位于皮肤贴片之上，并且测试仪表包括光敏元件，当将所述仪表布置于皮肤贴片上时，所述光敏元件位于透镜之上。

附图说明

下面将结合附图，仅通过示例的方式，描述本发明的一些优选实施例，在附图中：

- 15 图1以皮肤贴片的形式沿横截面示出了本发明的第一实施例；
图2a示出了可选择的微通道布置；
图2b示出了多个通道/传感器布置；
图3示出了图1和图2中附于使用者皮肤的皮肤贴片的横截面图，其中控制器单元被附于皮肤贴片上；
20 图4示出了显示装置；
图5示出了本发明的另一个实施例，以横截面的方式示意性地示出了与针整体形成的皮肤贴片，所述针还用作电极；
图6a以平面图的方式示出了微通道和光化学传感器；
图6b以平面图的方式示出了微通道和电化学传感器；
25 图6c到图6e是图6b的微通道的横截面图，其中流体逐渐进入到所述通道中；
图8a以具有整体形成的刺入装置的独立使用装置的形式示出了本发明的另一个实施例；
图8b是使图8a的装置穿过使用者的皮肤的横截面图；
30 图8c和8d示出了与图8a中装置相似的装置的结构；
图8e是以透视图的方式所示出的刺入装置的一个可选择实施例；

图8f是以透视图的方式所示出的可选择刺入装置的另一个实施例;

图8g是沿图8f中的线X-X所截的图8f实施例的侧视图;

图8h是间质组织中的图8e的刺血针的横截面图;

5 图8i示出了整体形成的基底元件和刺血针,示出了出口和毛细管传感通道,但是为了清楚起见去除了上部层;

图12a是微通道的透视图;

10 图12b是微通道的特写、局部透视图;其中通过形成充有导电材料的第一通道以及形成用于传送测试流体的第二通道而将电极设在流道的相对侧上,所述第二通道穿过所述第一通道从而在第二通道的各个相对侧内形成两个导电部分。

图17a是沿透视方式所取得的芯片的优选实施例的顶视图,所述芯片用于抽取并分配流体试样,并且所述芯片具有弯曲形状的废弃物存储装置;

15 图17b是改进的图17a实施例的视图,示出了柱状的废弃物存储装置;

图18是沿透视方式所取得的图17a的芯片的底视图;

图19是图17a的芯片的测量通道的平面图;

图20a是图17a实施例的弯曲形状的废弃物存储装置的平面图;

20 图20b是图17b实施例的柱状的废弃物存储装置的平面图;以及
图21是图20a中所示的切换机构的平面图。

具体实施方式

A. 皮肤贴片-概述

25 开始参看图1,其中示出了适用于测量使用者的血糖水平的皮肤贴片2。皮肤贴片2是用双层的3a和3b制成的。

其中最下层3a是用合适的微预制的塑料(诸如聚酯、聚碳酸酯、聚苯乙烯、聚酰亚胺)或其它合适的适合尺寸的可微预制的聚合物制成的,以使得可较长时间地舒适地佩戴它,并且所述最下层3a在其下侧上
30 可随意地具有粘合剂,以便于将皮肤贴片牢牢地附于使用者的皮肤上。可选择的压力环(5)被设计成用于向皮肤表面施加压力以增强从患者体内流入到装置中的流体的流动。压力装置也可用与3a相同的材料整体

形成。视图是不按比例的，因此各种零件可具有不同于所示出的相对厚度尺寸。应该理解的是，图1仅是出于例证性的目的示出的，因此3a的下侧可为，例如，当包含压力装置时有助于将所述装置固定于皮肤上的任何形状的。因此本发明不局限于压力环，并且可使用其它类型的压力提取结构。刺入装置（4）（例如针、刺血针或插管）被附于最下层3a上，流体经过所述刺入装置（4）流入到形成于层3a上表面中的流体收集和分配口（7）中。层3a在其上表面上具有微预制的通道。该口（7）也是通过与微通道相同的微预制工艺形成的。

衬底层3b被层压于最下层上。所述衬底层3b最好用与最下层相同的材料制成。这可用于关闭微通道。微通道和刺入元件可选择性地被涂覆疏水材料和/或抗凝血剂（诸如附于内表面上的肝磷脂），以使得在使用过程中将不会扩散开。还示出了微通道系统8，所述微通道系统8与电化学检测器11和选择性的电渗透泵系统10以及疏水性门12相对应。每个电化学检测器12和电渗透泵系统10都通过导电迹线（未示出）与皮肤贴片边缘出的对应端子（未示出）电连接。在图1中还未示出流体存储装置。图2a示出了另一个实施例，其中疏水性门存在于传感器的任意一侧上。

参照图3，为了在皮肤贴片和显示单元103（见图3和图4）之间输送测量输出信号，控制器单元102与这些端子相接触从而在使用中形成电接触。

在图3中示出了皮肤贴片2的控制单元102。如可看出的，控制单元102位于皮肤贴片2的顶部上并以适合的方式（未示出）被紧固于皮肤贴片的上侧。所述控制单元用于控制流体泵送机构、疏水性门、流体切换装置以及分析物传感器。所述控制单元还装有可形成无线电频率通讯的装置，例如可装有助于数据传输和接收的仪表。所述控制单元还应确定何时已使用了全部的微通道/传感器并因此传送一个信号。所述控制单元还应具有用于检测装置的故障以及用于传送该信息的装置。

控制单元102最好是电池驱动的，并且能够向无线显示装置（图4）（例如无线电频率通讯装置）传送信号。

图2b示出了多通道布置，其中针4的近端与形成于皮肤贴片的衬底层3b中的流体收集和分配口（7）流体连通。从支管中发散开来的是18个微通道系统8。其中未示出流体切换装置。

B. 具有流量控制的微通道系统

在图6b中以更详细的方式示出了这样的一种微通道系统8。微通道608与来自于口607直接相通，其中来自于针4的流体流入到所述口607中。该口607的下游是一个电极系统，所述电极系统包括一对提供电渗透的惰性电极610。所述电极被形成于第二衬底层3b（为了清楚起见从图中省略了所述第二衬底层3b）上。然后将该第二衬底层层压在第一衬底层3b上，从而关闭微通道126并使得电极610与之相接触。所述电极610被彼此相邻地布置，一起形成一个电渗透泵系统。通过穿过所述电极施加电压差而产生了沿微通道608驱动流体的电场。

沿微通道608布置一个或多个疏水性门612，所述疏水性门612防止毛细管作用所引起的沿微通道的流体流动。疏水性门128的下游是电化学传感器611，所述电化学传感器611包括也形成于上部衬底层3b上的至少两个电极。与第一疏水性门相似的至少一个另一疏水性门被选择性地设置在传感器12的下游。该疏水性门用于止住越过电极的流体流动以允许分析物终点检测。本领域普通技术人员应该理解的是，疏水性门可用任何适合的材料形成，所述材料包括（但不局限于）：PTFE（聚四氟乙烯）、聚碳酸酯、聚异丁烯、PMMA（聚甲基丙烯酸甲酯）、乙酸十二烷基酯、硅橡胶、合成方式形成的八癸基硫醇、十二基硫醇，和/或八癸基三氯硅烷。

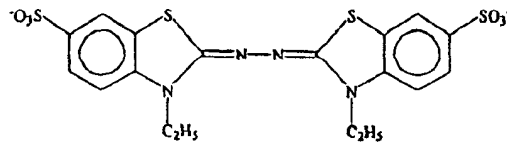
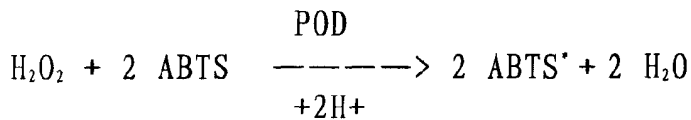
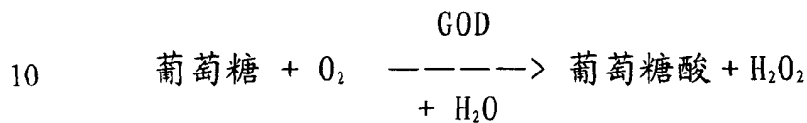
C. 皮肤贴片操作

下面将描述皮肤贴片2的操作。所述皮肤贴片被附于使用者的皮肤上，使得针4基本上刺入皮肤的皮层中。皮层流体被吸入到针4中并进入到所述装置的口7中。现在参照图6c，从图中可以看到流体136被吸入到微通道126中直到其流动被阻止的疏水性门128处。当需要进行测量时，控制器单元102以穿过两个电极的电压差的形式向电渗透泵610发出适当的信号。这使得流体136流过疏水性门128并越过分析物传感器611直到其到达第二（选择性的）门。一旦间质流体136与传感器12相接触，就可由分析物传感器执行测量。

控制器单元102装有控制装置或用于在一段预定时间后将间质流体的流动顺序地传动到每个微通道（8）的装置。一旦已执行了皮肤贴片2上的所有测试后，控制器单元102向显示装置103传输一个信号以告知使用者，即，应该丢弃该皮肤贴片2并附上一个新的皮肤贴片了。

D. 具有光化学传感的替代实施例

在图6a中示出了微通道126的替代形式。除用光化学传感器615代替电化学传感器611以外，该可选择的形式与图6b中所示的相似。该光学传感器包括一个反应室616，所述反应室616例如包含葡萄糖氧化酶 (GOD)、辣根过氧化酶 (POD) 以及无色染料 (染料分子的无色前体) (例如，2,2-连氨基-联-[3-乙基苯二氢噻唑-磺酸酯])。所述光学系统不局限于上述示例，并且可包括任何适合的酶染料组合。所发生的反应如下述：



15 衬底/ABTS的氧化形式

从以上叙述中将看出，染料随着试样中葡萄糖的量而改变颜色。为了测量这种改变，腔室129具有光学上透明的上表面。将其布置成与改进的控制单元 (未示出) 中的光学纤维的尖端相对齐，以使得所述光学纤维近似于在染料点上方2到3mm。所述光学纤维的另一端与光源和光敏二极管传感器进行光学接触，所述光敏二极管传感器对于变化的染料所发射的具体波长 (例如在ABTS的情况下为438nm) 的光敏感。因此吸收度给出了变化的染料量的测量以及所存在的葡萄糖量。

如上所述，流体中所存在的葡萄糖作为GOD (葡萄糖氧化酶) 的衬底，所述GOD将葡萄糖分解为glucono (糖原) - 1,5 - 内酯和过氧化氢。随后POD (辣根过氧化酶) 使用过氧化氢催化无色染料的氧化作用，导致随后被检测的有色染料的产生。本领域普通技术人员应该理解的是，可使用任何适合的无色染料代替2,2-连氨基-联-[3-乙基苯二氢噻

唑-磺酸酯], 例如, 四甲联苯胺-氯化物, 或者与3-二甲胺-安息香酸相接合的3-甲基-2-苯二氢噻唑-脞。

如前文中所描述的微通道使用电化学装置或比色分析装置检测葡萄糖。

- 5 普通技术人员应该理解的是, 也可使用其它的检测装置, 诸如红外线检测、滤波器光度计或Kromoscopy(彩色图象观察仪)。

F. 电极刺入元件

图5示意性地示出了本发明的另一个优选实施例。它与先前实施例具有相似的结构, 它具有空心针106, 所述空心针106例如为(但不局限于) 1.4mm长、0.3mm宽, 所述空心针106基本上可刺入使用者的皮肤113
10 的皮层。

然而在本实施例中所述针106还用作电极, 所述电极用于从皮肤中吸取流体。至少一个电极108被设置成与皮肤相接触。如图5中所示的, 所述针悬在正电位处。通过穿过电极106和108施加电压差, 沿着针106
15 和支管111产生了电场, 所述支管111刺激皮肤并增强从皮肤中流出的间质流体的灌注。

G. 刺入元件的替代结构

图8a到8d示出了本发明的另外两个实施例。与前述实施例相比, 这两个实施例都是适合于测量使用者血糖的单独使用的带。因此可以以与传统测试带相似的方式使用它们。然而它们与传统测试带的原则性差异
20 在于, 在它们的一端都具有一整体形成的刺血针119。

至于图8a中所示的装置115, 将看到, 装置115基本由其上附有或层压有第二层(未示出)的层116形成。最下层衬底层116包括: 模制的或模压的微通道118, 以及与该微通道的入口103邻近布置的整体形成的刺
25 血针119。在制造过程中, 可为微通道118涂覆合适的试剂, 诸如在葡萄糖检测情况下涂覆葡萄糖氧化酶, 可用任何传统方法涂覆所述试剂, 诸如印刷(例如丝网印刷或喷墨印刷), 或者在制造过程中进行喷涂。或者, 微通道可为无酶的, 试剂被设在位于最上层(117)下侧上的电极系统(121)上。

30 最上层117还可为可被附于下表面的传统的生物传感器测试带, 所述传统的生物传感器测试带可以以使得电极位于所形成的通道下侧上的方式被附于下表面上。该具体电极系统121包括三个电极221, 其中至

少一个被覆有酶和电子导体（诸如葡萄糖氧化酶和铁氰化物）以形成用于检测葡萄糖的工作电极，如本领域所公知的，其它两个电极为逆电极和参考电极。该电极系统可包括两个工作电极，所述两个工作电极用于比较每一次的电流并且测量血液或间质流体的通道充注速度。或者，
5 该电极系统可只包括两个电极，一个工作电极和一个逆/参考电极。在图1到图21中没有示出排气装置，因此空气可随着吸入到微通道中的流体排出。可在任何适宜的位置设置一个或多个出口。当已被插入到合适的测试仪表中时，相应的迹线321允许在该带的远端处与电极形成电连接。为此上层117可略微长于下层116以允许触及到迹线321。

10 应该特别注意的是，图8a中带115的刺血针119的横截面基本为V形并且朝向其尖端逐渐变细。这意味着当用刺血针119刺入使用者的皮肤123时，如图8b中所示的，V形的两侧压制皮肤123的一部分，迫使表皮形成封闭的通道124的剩余壁123。因此当将其插入到皮肤中时，开放的通道被有效地转换为封闭通道。在不必模制很细空心针的情况下，这允
15 许流体被吸入到由此形成的通道124中并进入到微通道118中。出于便于制造的目的，微通道118也可形成有V形的剖面，但这并非是必须的，如从图8c和8d的略微改进的实施例中可看出的，其中图8c和8d的改进实施例中微通道118'具有矩形的剖面。

在带115的使用过程中，使用者用刺血针119刺破其皮肤，而且通过
20 毛细管作用使得间质流体或血液流过由刺血针（119）和皮肤122所形成的通道124，进入到微通道118中，进而流到电化学检测器121上。

然后使用者抽出带115并将相对端插入到传统型式的测试仪表中，所述传统型式的测试仪表形成与三个导电迹线321的电连接。然而，所述仪表最好是刺入系统的组成部分，以便于使用者无需将所述带插入到
25 所述仪表中并自动装有测量结果。

图8e到图8h示出了用于刺入皮肤的体液充满层中的刺血针的可选择的实施例，这些实施例作为图8a和图8b的刺血针119的可选择的实施例。在图8e中，刺血针119a是整体形成的从装置115（在图8e中未示出，但是该装置115与图8a中的一样）处突出的尖锐突出部分，其中纵向毛细通道121a在刺血针119a的厚度方向上完全切透。在刺血针119a的尖锐远端125a处，刺血针119a具有通道121a的增大区域123a。该增大区域

123a在刺血针119a的厚度方向上也完全切透。在其近端127a处，毛细通道与图8a的装置115的微通道118相连接。

5 如从图8h中清楚看出的，图8e的实施例允许流体从刺血针119a的相对侧进入到毛细通道121a，并且其中皮肤壁与刺血针119a的壁配合以限定出封闭的通道121a。然后流体可积聚在合并区域123a中并且从合并区域123a中流入到毛细通道121a中以及从皮肤直接流入到毛细通道121a中以便于通到微通道118中。

10 在图8f的实施例中，示出了与图8e的刺血针相似的刺血针119b的结构，但是图8f的刺血针119b不包括大的合并区域123a。合并区域123a的省去可允许通向刺血针119b的更窄的横向尺寸。

15 除使用模制件制造所述装置以外，还可用导电材料冲压成基底元件116和刺血针119、119a、119b。在此类情况中，基底元件可为电极。可如上所述用金属冲压成导电性的基底元件和刺血针，或者可用任何其它可接受的方式（例如，光化学蚀刻金属。虽然可用不锈钢制成导电性的基底元件，但是也可为其镀上第二层金属（比如金、铂或银）。该导电性的基底元件也可用作逆电极。

20 图8i示出了整体形成的基底元件和刺血针，所述整体形成的基底元件和刺血针最好是用一片金属薄板冲压而成的。所述金属最好为（但不局限于）可选择地涂覆有贵金属（诸如金或银）的不锈钢。在底图还示出了微通道84，其中第二层（诸如测试带）可被附于所述微通道84上。其意图是，图8i中所示出的这样一种装置应该被并入到刺血针击发装置中，从而该装置可被击发到皮肤中。此外各个装置可被装载和储存在一个盒子中，所述盒子包括分别单独密封的小袋。这样一种盒子也可被储存在刺血针击发装置中。

25 冲压的刺入元件具有矩形出口81，所述矩形出口81还用作一种毛细管堵塞，所述毛细管堵塞可确保，一旦刺血针83将流体吸收到感测区82中以后，流体流动就会被阻断。所述出口可为任何适合的尺寸或形状的。

J. 优选实施例的详细描述

30 1. 取样组件

现在参照图17a到图21，将结合本发明的最优选实施例以体外连续监测系统的方式描述本发明。

体外连续监测系统由若干主要子系统组成，所述主要子系统包括：试样抽取、试样流体分配以及电化学检测。如以下将更全面描述的，体液试样可从皮肤中被抽取出来并且被引导到用于葡萄糖浓度的电化学测定装置的通道中。

- 5 在经过了预定时期后，体液被引入另一个、先前未使用过的通道中。该程序避免了错误结果，否则会弄脏的电极或变性剂酶中产生错误结果。由于流体重新定向进入其中的通道中没有充满试样溶液或任何其它流体，因此该通道中的电化学系统将不会显示老化效应。

体外连续监测系统的一次性的部分在文中被称为芯片。图17a、17b
10 分别示出了这样一种芯片400、400a的实施例。在图17a、17b的实施例中，每个芯片400、400a都具有例如（但不局限于）12个带有切换机构404、404a和废料存储装置406、406a的测量通道402、402a。下面将结合仅限于对芯片400的初始描述来描述芯片400、400a实施例中的差异。应该明白的是，除以下将描述的以外，芯片400a与芯片400是一样的。
15 相同的元件用相同的附图标记表示，其中只是另外在其后附以字母“a”以便于区分实施例。

芯片400具有用于使（如将要描述的）电极和控制器（未示出）相连接的边缘连接器401。控制器可包含：逻辑电路、存储器和处理器，所述处理器用于控制芯片400的电子仪器并随意地显示任何输出（例
20 如，图3中控制器102的功能和操作）。

最好由控制器通过无线电频率将测量结果传送一个遥控装置，所述遥控装置允许使用者看到所述结果并且随意地与监测系统的控制器相通信或通过接口连接。

取样芯片400从皮肤中抽取体液。在该优选实施例中，芯片400基本
25 从患者的皮层中抽取间质流体（ISF）。参照图18，芯片400包括适合的插管或针410、用以对皮肤增压的弹簧承载毂412以及用于将芯片400固定于皮肤上的装置414（诸如粘合剂）。在美国专利No. 6, 203, 504和5, 746, 217中示出了具有针和弹簧承载毂的取样组件。应该理解的是前面所描述的是一个优选实施例。任何用于获取体液试样的技术都可与本
30 发明的技术结合使用。

由于毂412所施加的压力导致体液进入针410中并如以上参照图1a、1b和图2中所述的在微通道402中行进。针410将体液排出到图19中

清楚示出的公共分配凹部416中。分配凹部416与微通道402流体连通。在所示的实施例（具有所描述的12通道尺寸）中，分配凹部416的形状和容积最好为直径为1mm，深度为100 μ m的圆盘状空间。这些尺寸和形状可根据各个通道的尺寸、数量和流速改变。图中所未示出的分配凹部416与接地电极或参考电极420之间的微通道402的一部分在尺寸上可受到限制以降低流速变化性，从而控制流速。

可将用于从流体试样中去除不必要的气泡的装置设置在该装置中。所述装置可包括布置于针和公共存储装置之间的过滤器。

2. 葡萄糖的连续电化学检测

10 该电化学检测系统由图19中清楚示出的电极系统组成。所述电极系统包括至少一个工作电极418（作为非限制性的示例，比如金的或碳的）以及一个参考电极420（例如银的/或氯化银的）。参考电极420是圆形的以用作每个通道402的公共电极，从而减少所需要的接触点的数量。每个通道402都具有独特的专用工作电极418。另外，可加入一个逆电极（未示出）。电极418、420被布置成与通道402中的流体相接触。如先前所描述的，通道402是以衬底层中的开放通道的形式形成的。电极418、420被丝网印刷在叠加的层压层上，所述叠加的层压层还用于密封通道402。工作电极材料取决于所使用的酶墨水（enzyme ink）。例如，可在用于碳工作电极氧化还原介导系统与用于金或铂电极的氧气介导系统之间进行区分。

20 虽然将描述一种特定的电化学系统，但是应该理解的是，所述描述是例证性的，并且任何适合的系统都可使用。

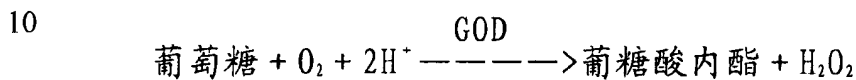
在氧化还原系统的情况中，金属有机化合物复合体（所述金属有机化合物复合体与构成墨水体的聚合物相连接）用作是导体和酶的电子受体。由氧化还原介导体直接或由电子跳跃机构将电子从氧化还原中心传送到工作电极。在工作电极处，在介导体可与新循环中的酶蛋白起化学反应之前，介导体被最终再循环到其原始氧化还原状态。以下所述适合于该检测方法：来自于黑曲霉（GOD EC 1.1.3.4）中的葡糖氧化酶和由葡糖脱氢酶（GDH EC 1.1.99.17）而定的PQQ。

30 酶墨水是交联的亲水胶，所述亲水胶允许试样流体渗透但却限制酶的移动，从而将其固定于电极上。由于酶的浓度具有在传感器的总反应之上的效果，因此这是酶墨水的一项重要特性。用氧化还原介导体也可

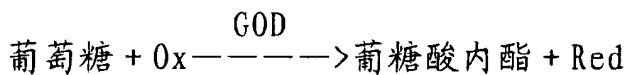
实现相同的效果，但是由于其较小分子量，不能用与酶相同的方式俘获所述氧化还原介导体。因此，在该优选实施例中，最好将氧化还原介导体分子与大分子（诸如酶、蛋白质）相连接，或直接与墨水材料的聚合物相连接。在氧气介导系统中，情况更为简单。酶墨水只需包含作为活性组分的酶，氧气本身被溶解在试样流体中并在与葡萄糖相同的情况下从试样流中被传送到传感器中。

在葡萄糖测定情况中，氧气介导系统可基于酶的能力而形成有GOD（葡萄糖氧化酶），以便于从氧气和葡萄糖中形成过氧化氢。

氧介导的：



氧化还原介导的：

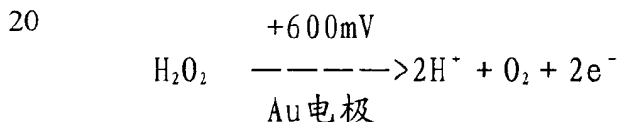


15 Ox=被氧化的介导体，例如 $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ 、p-苯醌、Ferrocinium

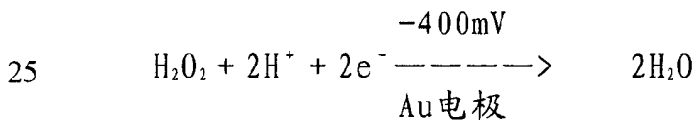
Red = 被还原的介导体，例如 $\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ 、对苯二酚、二茂铁

过氧化氢是非常活性的分子，可将其作为介导体而为酶将电子传送到电极表面。

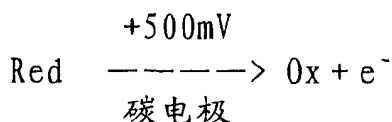
过氧化氢在金上的氧化作用：



过氧化氢在金上的还原作用：



由于在过氧化氢的还原期间存在的负极化贵金属电极上的直接氧气还原的可能性，因此出于分析的目的通常只使用过氧化氢的氧化作用。然而，过氧化氢的还原将扩展使用更节省成本的电极材料（诸如除金、铂以外的银或钯）的可能性。与我们所需要的用于过氧化氢的氧化或还原的贵金属电极相比较，碳电极可用于氧化还原介导体的氧化作用。



5 在该优选实施例中，使用丝网印刷技术将电极沉积在膜（诸如约10到200 μm ，最好为30到75 μm 的聚苯乙烯或聚碳酸酯）上。在该印刷步骤之后为工作电极涂覆包含有酶的墨水，并且在该示例中为碳工作电极涂覆包含有酶和介导体的墨水。

10 可用与电极材料所使用的相同的印刷方法执行该涂覆步骤。因此可在具有不同印刷头的一个机器中或在连续网上的不同位置进行生产。在美国专利申请系列号为No. 09/537599的“制造一次性电化学传感器的连续性工艺”中描述了这样的工艺。

3. 体外连续性监测的流控元件

15 图19中示出了一个测量通道402的示意图。通道402从针410和分配凹部416处伸出并贯穿包含电极418、420的主通道402（其尺寸例如为200 μm \times 100 μm ）。

20 如先前所述的，通道402的流动限制部分，即，小截面部分（例如为30 μm \times 30 μm ）可被设置在分配凹部416与公共电极420之间。在体液抽取过程中，这种流动限制部使得不同的流速变得相同。这些流速差异是由于抽取过程中变化的生理情况而产生的。通常，可在取样期间的初期观察到比末期的抽取速度高的流速。薄的毛细管可抵消该状态。

电极418、420不是芯片400的注塑基板的部分。而是在一个独立的层压步骤中将电极418、420放置在U形开口的顶部或芯片400基板的矩形通道402上。

25 废料存储装置406从测量通道402处伸出。在试样溶液由通道402中的电化学传感器估价以后，废料存储装置406储存试样溶液。废料存储装置406的尺寸限定了一个通道理论上可使用的时间量。在存储装置406被填满之后，控制器可启动下一个通道以继续进行患者体液内的葡萄糖检测。

30 存储装置406大到足以支持两个小时的测量是非常重要的。这样，具有12个通道402的一个芯片400就可持续工作24到28小时，这可允许患者方便地换上一个新的芯片（例如，在其每日早晨常规测试期间）。然而，如本领域普通技术人员可明白的，大于5 μL 的存储装置406（足以

支持两个小时以上的流速为30nL/min的流动)可允许更长的运行时间。这样,整个芯片400可持续工作一天以上。装置中的通道数量是非限制性的,并且可根据测量技术、监测期的长短以及装置的尺寸而改变,并且可超过100个。

5 图20a、20b示出了废料存储装置406、406a的两个不同的典型实施例。废料存储装置406是通道402的弯曲形状的延伸部分。虽然易于制造,但是与废料存储装置406a的结构相比,由于更弱的毛细管作用力导致这种结构也可在系统中形成高背压,并且废料存储装置406的结构也不节省空间。

10 与弯曲形状的存储装置406相比较,柱状填充存储装置406a所具有的优点在于,其尺寸和12通道芯片400a的一体化。可将其制造成比存储装置406更深,同时产生更高的毛细管作用力以便于从通道402a中吸取所抽取并评价的试样流体。大体上,与废料存储装置406的设计中只有一个具有相同横截面的毛细管相比,废料通道406a像是多个其横截面为
15 例如 $400\mu\text{m} \times 400\mu\text{m}$ 的毛细管。柱状的形状不局限于简单的方形。可将其形成为圆形、五角形、六角形、八角形的等等。至于柱区域中的流动特性,所示出的六角形的柱是最优选的方式。通道和存储装置的尺寸和几何形状可改变。

可在模制工序下生产芯片400的基板,所述模制工序对于小特征和
20 结构来说是最优的。各种广泛的塑料(例如,聚苯乙烯、聚碳酸酯、聚异丁烯酸甲脂、聚酯等等)可用作芯片400的基板。优选的聚酯为聚碳酸酯。这些材料允许随后的激光修整度以产生次级微结构或毫微结构(例如,在微通道中可形成任何期望的图案或其它修饰)。聚苯乙烯在层压工艺中显示出更优越的特性。因此聚碳酸酯可用作下层,而聚苯乙烯
25 可用作上层。

芯片400本身由三个主要部分组成:a)具有如上所述所有流控元件的芯片基板;b)以丝网印刷方式印刷在聚合物箔层上的电化学检测系统;以及c)具有抽取针的取样轂。在前面的段落中已描述了这些元件。

常规层压工艺使用涂覆有压敏或热熔性胶粘剂的箔层以便于将箔
30 层连接于衬底上或另一个箔层上。这样的标准程序在与所述装置相接合的方面可能存在问题。首先,需要适合于印刷程序的箔层。由于印刷设备中存在的问题导致难以带有任何压敏胶粘剂。对于涂覆有热熔性胶粘

剂的箔层可解决这样的问题，其中其胶粘剂仅在高温下变粘（例如，80℃）。用该系统相当容易使得用于印刷电极和其它结构的墨水沉积，但是在层压步骤期间可能出现的问题。在高温下胶合层充分变为液态，结果造成所印刷的结构形状松散并且伸展和变形。这样的变形不仅是电极在装饰性方面的问题，而且还改变了电极表面（所述电极表面直接与响应信号成比例）以及材料的内阻力和电催化特性。

除前述问题以外，在胶合层进入和堵塞通道或使之畸形方面还存在其它问题。对于上述芯片来说，最有利的工艺是将预印刷的箔层粘合于芯片基板上的无粘合剂的热粘合工艺。可在高温下使用冲压工具或热滚压机进行该结合。其温度接近于聚合物的玻璃态转化温度（ T_g ），因此聚合物的低分子量部分将变得可流动并且有些粘，而聚合物的分子量部分则依然支撑箔层或膜的完整性。聚合物的低分子量部分将使得两片（基板和带有电极的箔层）粘合在一起，而且它将遵循所印刷电极的形状，所述电极的厚度可在 $5\mu\text{m}$ 和 $30\mu\text{m}$ 之间。因此，在基板与印刷区域之间不可能出现泄漏。使用同样的热塑性聚合物可实现理想的粘合，诸如将聚苯乙烯粘合在聚苯乙烯上或将聚碳酸酯粘合在聚碳酸酯上。然而，也可将具有合适的状态和温度/压力组合的聚碳酸酯粘合在聚苯乙烯上。但是硬-塑料（duro-plastic）（非热塑性）材料不适用于这样的工艺。

20 4. 通道切换机构

在预定时期之后，切换机构404可允许换掉使用过的电化系统。通常，由于蛋白质或其它物质沉降或沉积在电极表面上而导致电化系统易于结垢。

过去，已研发出许多不同的系统来克服这个问题。这样一种系统的典型示例为滴汞电极，其中汞提供电极表面，但是每秒汞滴都被更换。因此，该系统永远不会经受固态电极的连续性结垢程序。电极表面的更新是最有效的而且对于避免结垢来说具有更惊人的效果。然而，相同的原理适用于所有当前的一次性诊断葡萄糖的带，其中其测试带在较短的工作时间（取决于所述装置，通常为5到15秒）后将被处理掉。

30 不同的策略在于，用半渗透膜保护电极，所述半渗透膜允许分析物穿过电极但不允许大蛋白质（或红细胞）穿过电极。在典型氧电极中使用该原理。

芯片400使用以下构思的混合形式：不同通道中的多个电极以及由可丝网印刷的膜保护的电极（见德国专利DE10052066.9和相关的国际专利申请PCT/EP01/12073）。在污垢在产品上显示出明显的效果之前以及在控制器切换到下一个通道之前，这可使得以及传感器电极运行几个小时。

图21示出了切换机构404的示意图，在测量一开始时，所有的通道402都充满空气并且由于气体背压导致从公共分配凹部416中进入到通道402中的流体被阻塞。切换系统404包括与电化学检测器电极418、420相隔开的电极422。切换电极404允许箔（诸如聚苯乙烯424叠加在井（well）426上）上非常小区域的局部加热。除了流体流动被箔层424正常阻塞之外，井426与存储装置406的端部流体连通。由于该阻塞，空气不能从通道402中逸出，并且来自于公共分配凹部416中的流体也不能流入通道402中。在加热箔层的情况下，该阻塞被解除，从而允许流体进入到通道中。

随着大约1/1000安培范围内的小电流的施加，叠加的电极422中点（即，井（well）426上叠置的箔层424）处的温度快速地升至箔层的玻璃态转化温度（ T_g ）以上，并且伴随箔层424构成疏水性井426之上的开口这样一种结果，所述开口允许通道402和存储装置406中的空气排出到井426中。此时，通道402中的气压减轻了，而且流体可从公共分配凹部416中流动并进入到通道402中。

井426的疏水性可防止试样流体流入到井426中并由于激励电极404而从膜中所形成的开口中泄出。在废料存储装置406完全充满之后，控制器通过激发其切换电极422而打开随后的通道402，以便于使得空气从通道402中逸出并使得随后的通道402充满体液。应该理解的是，也可使用用于在通道之间切换和控制流体流动的其它方法，而且本发明不局限于上述方法。

5. 流速检测

为了保证安全操作，控制器最好确定：废料存储装置406是已充满还是依然在以恒定的速度填充；或者针410是否已从患者的皮层中移去以及连续的试样流是否已停止。为了实现这一点，可在存储装置的顶部和底部为废料存储装置406装配两个电极（未示出）。在不与试样流体电接触的情况下，这些电极可测定容量方面的变化，同时结构中的空气

与试样流体缓慢地交换。容量改变的速度与试样流体的流速正好成比例，从而允许对于进行中的提取的封闭监测。

6. 半连续监测的替代形式

前述实施例的一种替代形式是不连续葡萄糖值的预定测量。对于该
5 实施例来说，废料存储装置刚好大到足以取代例如12通道的针和区域组件的无用容积，而不是可取代更多数量通道（例如72和144通道）的针和区域组件的无用容积。这些结构将支持12小时或24小时的测量程序，其中每10分钟具有一次不连续葡萄糖的测定。该半连续方法的优点在于，由于随着时间的过去试剂进入流体试样中的移动不再成为问题这样
10 的事实，因此它不必使用交联的水凝胶。因此，可使用诸如US5708247中所披露的传统的酶墨水。

本领域普通技术人员应该理解的是，虽然在文中更详细地描述了本发明原理下的某些可能实施例，但是对于这些可能性来说还存在许多不同的变化和改进。例如，本发明所涉及的装置可测量除体液中以外的其
15 它分析物的浓度。

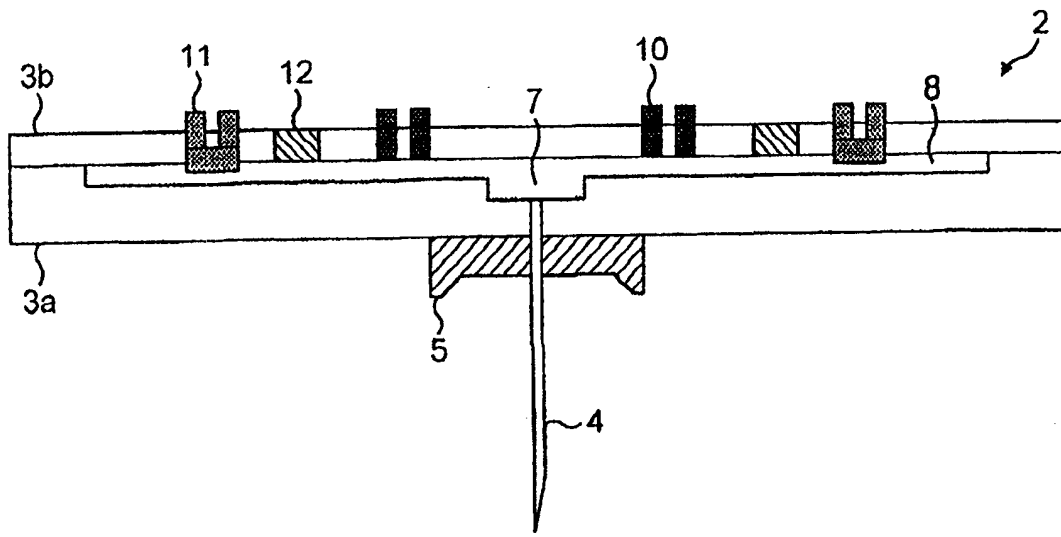


图 1

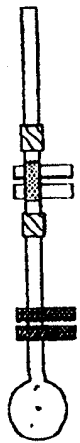


图 2a

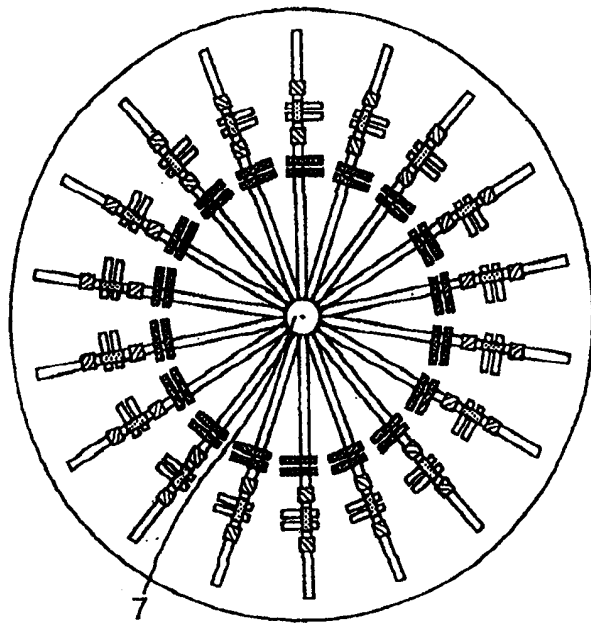


图 2b

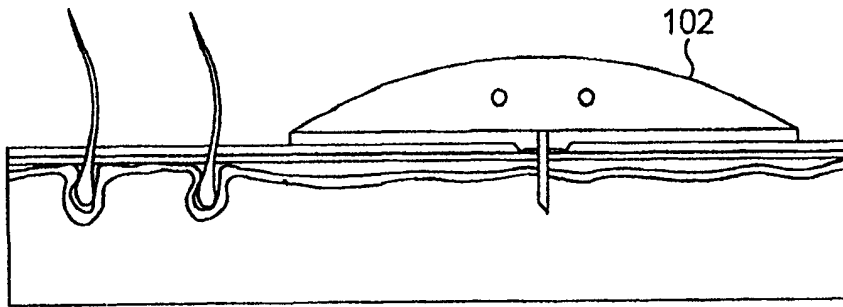


图 3

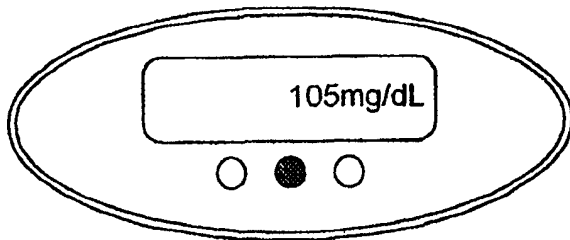


图 4

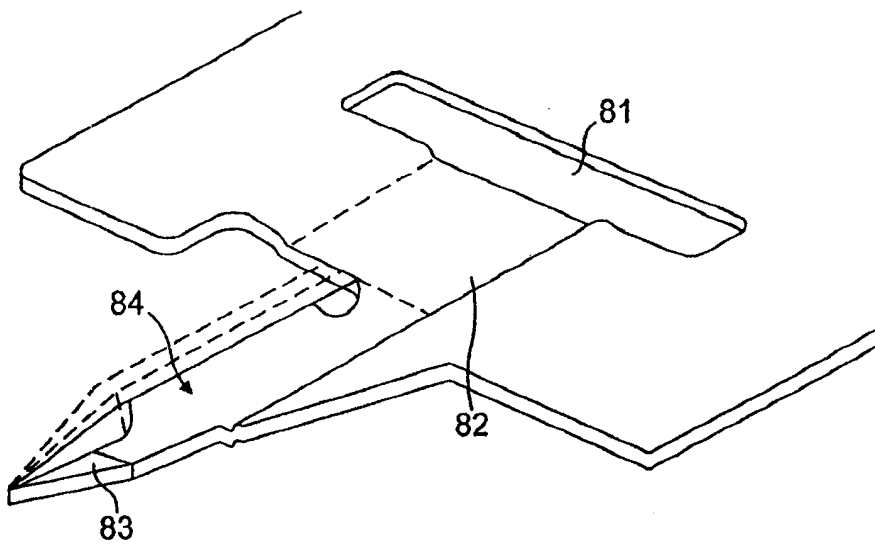


图 8i

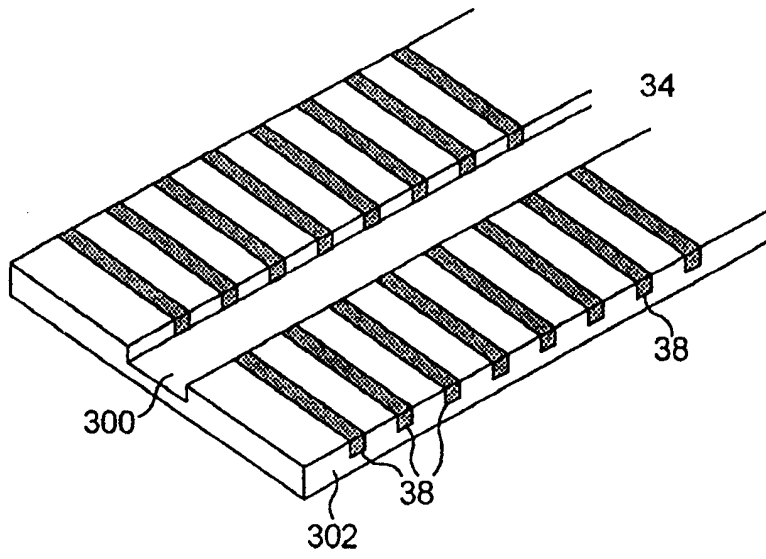


图 12a

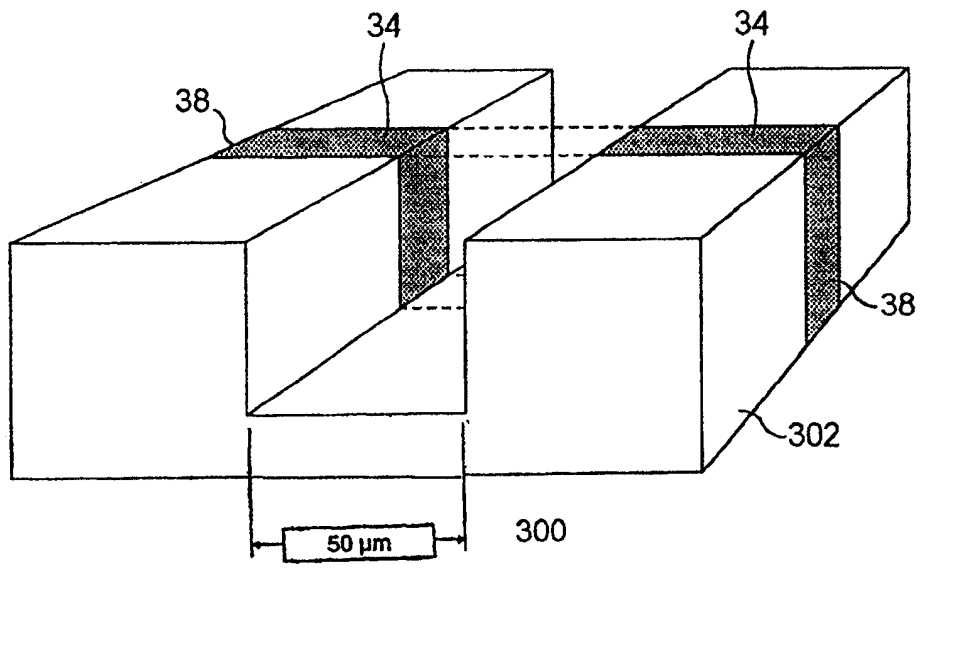


图 12b

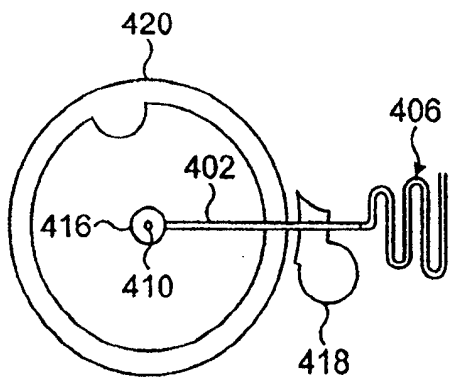


图 19

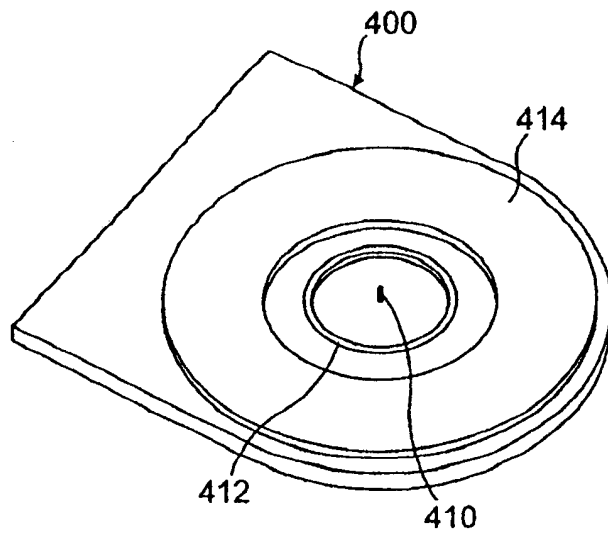


图 18

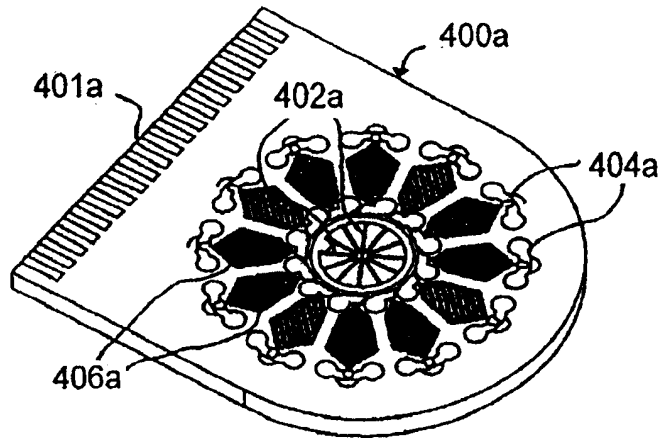


图 17b

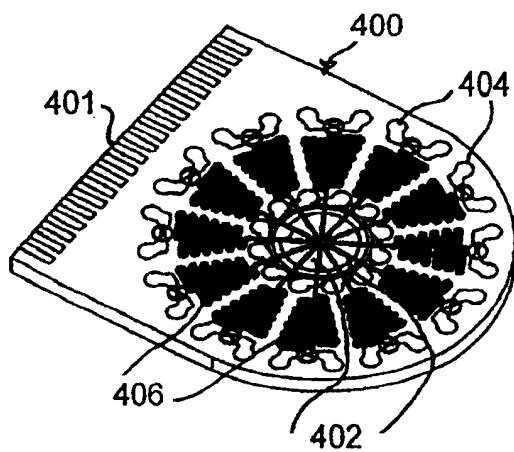


图 17a

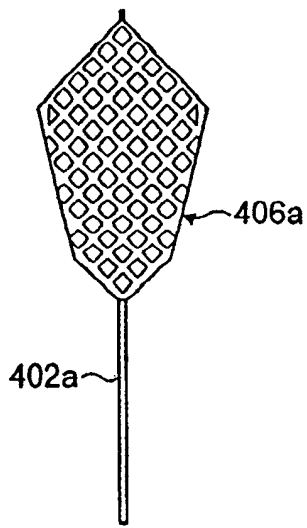


图 20b

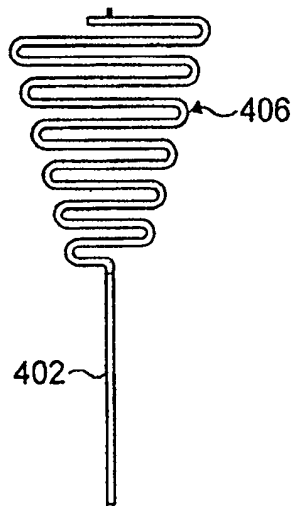


图 20a

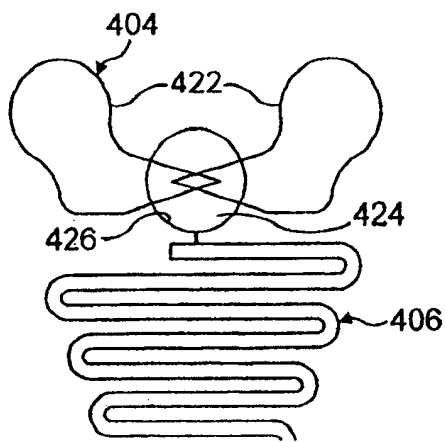


图 21

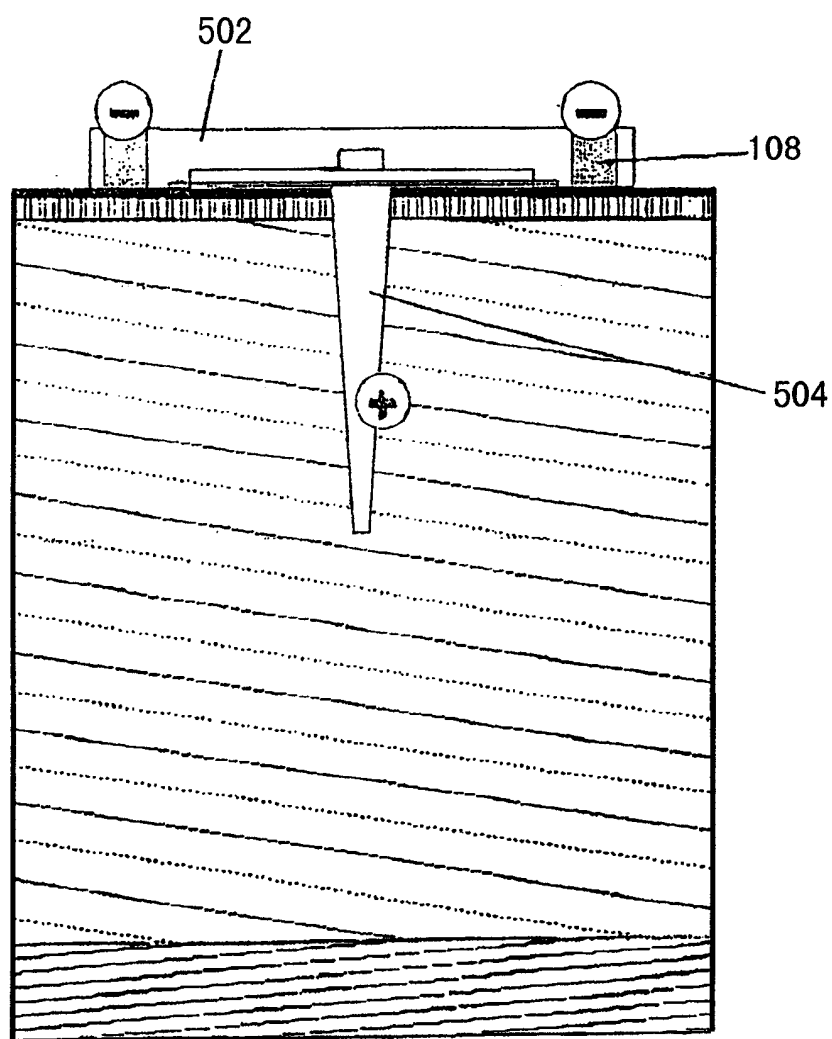


图 5

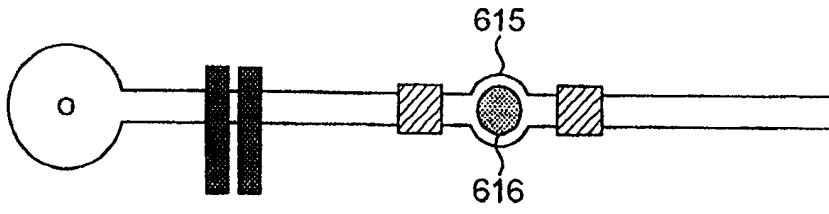


图 6a

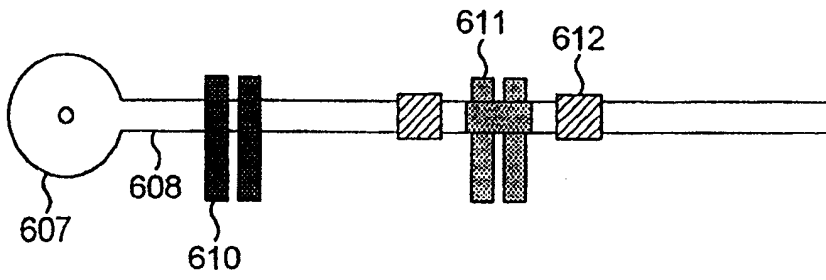


图 6b

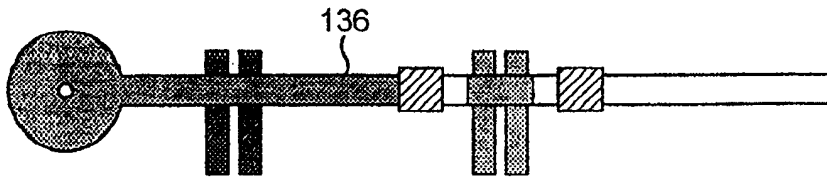


图 6c

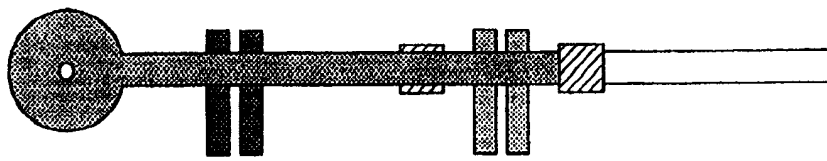


图 6d

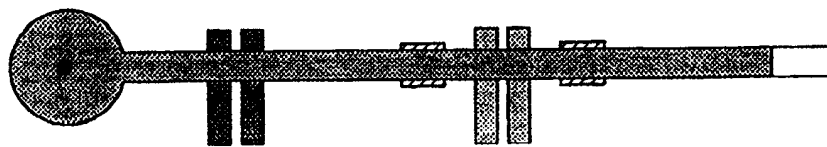


图 6e

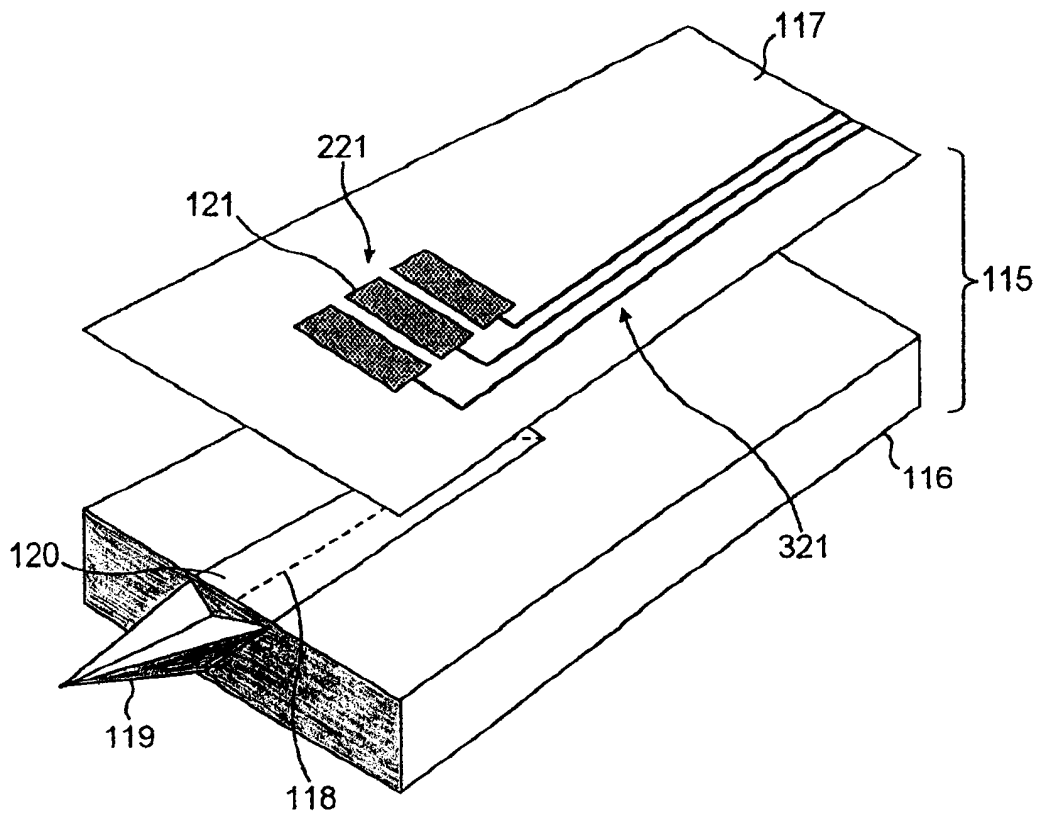


图 8a

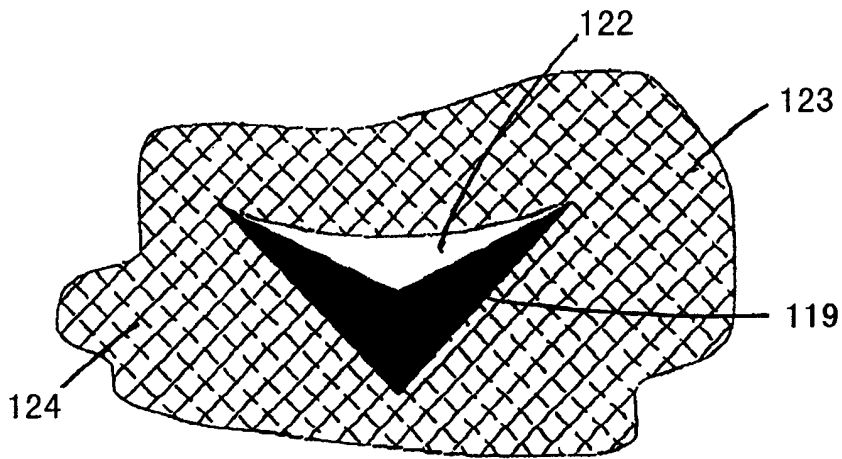


图 8b

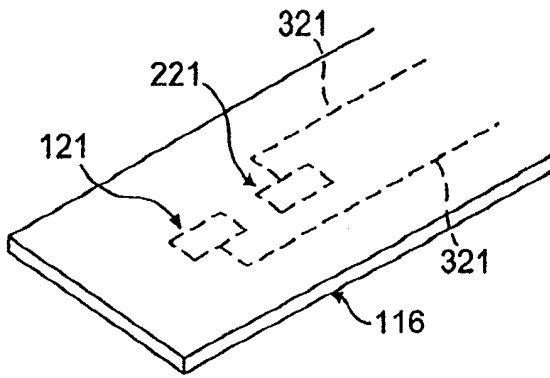


图 8c

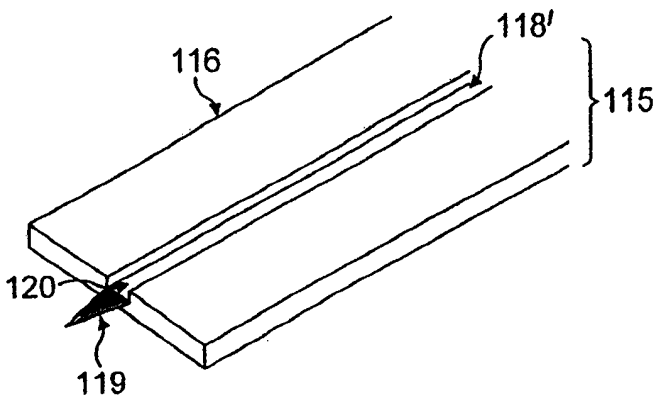


图 8d

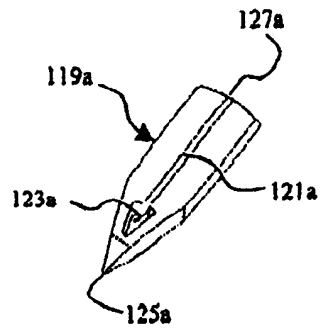


图 8e

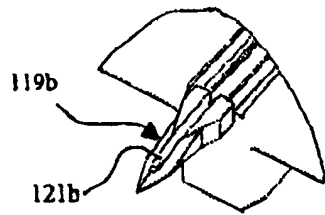


图 8f

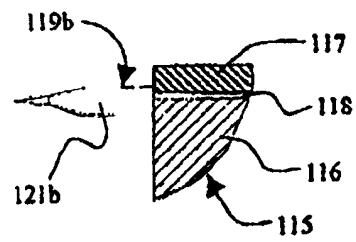


图 8g

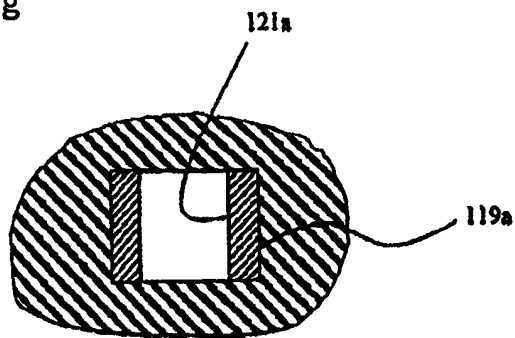


图 8h