



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103932718 B

(45) 授权公告日 2015. 12. 02

(21) 申请号 201310026915. 5

(22) 申请日 2013. 01. 17

(73) 专利权人 北京怡成生物电子技术股份有限公司

地址 100015 北京市朝阳区酒仙桥东路1号
M2号楼5层

专利权人 美国优西生物仪器公司

(72) 发明人 莫健伟 李元光 何伟 郭旻
杨轶颖

(51) Int. Cl.

A61B 5/157(2006. 01)

A61B 5/155(2006. 01)

A61B 5/145(2006. 01)

(56) 对比文件

EP 1790861 A1, 2007. 05. 30,

CN 101943673 A, 2011. 01. 12,

WO 2009/031312 A1, 2009. 03. 12,

CN 101132733 A, 2008. 02. 27,

WO 93/00043 A1, 1993. 01. 07,

US 2008/0269584 A1, 2008. 10. 30,

US 7666285 B1, 2010. 02. 23,

CN 1584575 A, 2005. 02. 23,

CN 101558992 A, 2009. 10. 21,

CN 102292020 A, 2011. 12. 21,

审查员 张玲玲

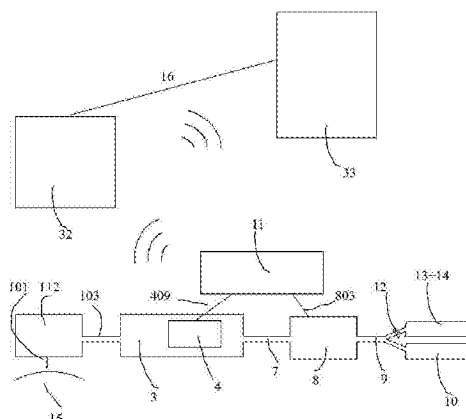
权利要求书3页 说明书13页 附图6页

(54) 发明名称

动态连续测定体液中分析物的便携式监测系统

(57) 摘要

本发明公开一种动态连续测定体液中分析物的便携式监测系统,其包括:贴身亚系统和紧凑型佩带式电子仪。贴身亚系统包括微针体液采样器、微流体生物芯片、微流体泵、贴身式电子仪、以及测试校准室和废液收集器;各个部分通过微导管依次相互连接贯通、组成一个完整流体通路。本发明的便携式监测系统具有更短的预热时间、更准确的结果,需要更少的校准点,取样时疼痛感降低、操作简单;本发明监测系统灵敏度高,特别是在低血糖范围。



1. 一种动态连续测定体液中分析物的便携式监测系统,其包括:

(1). 贴身亚系统,所述贴身亚系统包括通过微导管依次相互连接贯通、组成一个完整流体通路的以下各个部分:

1.1 微针体液采样器,其由微针、微针固定器、和微针固定贴士组成;当取样时,用手指力按压微针固定器,推动固定的微针刺入皮肤中,并且保留在皮肤中,由贴在皮肤上的微针固定贴士固定;刺入皮肤中微针,可以连续抽取体液;

1.2 微流体生物芯片,其由流通型微流体芯片和薄膜生物传感器组装而成;

1.2.1 流通型微流体芯片包括:流体入口,微孔,蛇形通道,检测室,微通道,和流体出口;各个部分依次相互连接贯通,组成一个完整流体通路;

1.2.2 薄膜生物传感器包括:工作电极,对电极,参比电极,用于将各个电极与微型芯片外仪器连接的接触垫,连接各个电极与接触垫的连线,用于插入仪器插口的凸出块,连接体液的穿透孔,具有与各个电极匹配的绝缘层图案开孔的电极绝缘层;

在检测室中以串联的形式、或并联的形式、或串联和并联的形式,嵌入一种或多种薄膜生物传感器,使得嵌入的薄膜生物传感器的表面总是与流经的体液接触,连续监测体液中的物质;

1.3 微流体泵,微流体泵可位于微针体液采样器与微流体生物芯片之间,或紧接在微流体生物芯片之后;提供可控的动力,将吸取的体液流过微流体生物芯片;

1.4 贴身式电子仪,通过传感器接口和微流体泵接口,分别与微流体生物芯片和微流体泵连接;当启动所述贴身式电子仪,驱动微流体泵和薄膜生物传感器,体液就会连续或间断地从植入的微针中抽取,流过流通型微流体芯片并与嵌入的薄膜生物传感器中的电极组接触,产生待测分析物的检测信号;

1.5 测试校准室和废液收集器,其中测试校准室固定设置在贴身亚系统内或者在校准时加入到贴身亚系统中;在测定体液中分析物时,体液进入废液收集器,校准时,体液进入测试校准室;测试校准室位于微针体液采样器与微流体生物芯片之间,或与废液收集器并行地紧接在微流体泵之后;

(2). 紧凑型佩带式电子仪和/或数据处理和传输终端设备,所述紧凑型佩带式电子仪或所述数据处理和传输终端设备直接实时、无线传输地接收贴身亚系统产生的待测分析物的检测或校准信号,然后进行数据的存储、分析处理、和显示分析物的生理结果;或者所述数据处理和传输终端设备通过无线或有线传输方式接收所述紧凑型佩带式电子仪的显示分析物的生理结果。

2. 根据权利要求1所述的便携式监测系统,其中:

所述微针固定器包括:在底部具有孔的凸起插头,在侧面的流体出口,微针固定器内的流体通道,和微针固定器主体;

所述微针固定贴士包括:微针固定贴士主体中的凹入插座,凹入插座中的孔,在凹入插座周围的凸缘,和贴在凸缘底部上的医用粘合剂;

所述微针固定器的凸起插头位于微针固定器的底部,所述凸起插头的底部孔用于容纳微针,微针密封地固定在凸起插头的底部孔中,并且伸出凸起插头;

所述微针在微针体中具有将所述微针固定器的流体出口与体液连通的孔;

所述微针固定贴士的孔和凹入插座分别与所述微针和所述微针固定器的凸起插头在

位置、尺寸和几何形状上匹配。

3. 根据权利要求 2 所述的便携式监测系统,其中所述微针固定器中凸起插头的底部具有多个孔,多个所述微针密封地固定在凸起插头的底部,所述微针固定贴土内凹入插座和多个孔分别与所述凸起插头和多个微针在位置、尺寸和几何形状上匹配。

4. 根据权利要求 2 所述的便携式监测系统,其中所述微针固定器中具有用于聚集来自多个微针的多个流体流动路径进入到一个路径中的通道。

5. 根据权利要求 2 所述的便携式监测系统,其中所述体液采样器面积小于 5cm^2 ,高度小于 10mm。

6. 根据权利要求 2 所述的便携式监测系统,所述微针伸出凸起插头的长度小于 10mm。

7. 根据权利要求 2 所述的便携式监测系统,其中所述微针伸出凸起插头的长度小于 5mm。

8. 根据权利要求 2 所述的便携式监测系统,其中所述微针穿入体内并留在体内进行长时间采样,对皮肤及皮下组织只有微创或几乎无创。

9. 根据权利要求 2 所述的便携式监测系统,其中所述微针固定贴土底面有带胶的宽边,用于将整个微针体液采样器固定在采样处皮肤表面,长时间采样。

10. 根据权利要求 2 所述的便携式监测系统,其中所述微针体液采样器固定在采样处皮肤表面,长时间采样。

11. 根据权利要求 1 所述的便携式监测系统,其中在流通型微流体芯片和薄膜生物传感器之间,放入具有与薄膜生物传感器匹配的图案开孔的薄层双面胶进行组装;或通过盖印方法转移与薄膜生物传感器图案匹配的液体胶进行组装;或通过超声焊接或激光焊接的方法组装流通型微流体芯片和薄膜生物传感器。

12. 根据权利要求 1 所述的便携式监测系统,其中微导管固定在流体入口和流体出口中,然后与连续监测体液中物质的分析系统中的微针体液采样器和微流体泵连接。

13. 根据权利要求 1 所述的便携式监测系统,其中流通型微流体芯片包括两个以上的检测室,在薄膜生物传感器中具有与检测室数量相匹配的工作电极。

14. 根据权利要求 1 所述的便携式监测系统,其中流通型微流体芯片的面积小于 5cm^2 ,高度小于 2mm。

15. 根据权利要求 1 所述的便携式监测系统,其中体液中物质是血糖、乳酸、氧气、pH 值、血细胞比容、和 / 或电解质。

16. 根据权利要求 15 所述的便携式监测系统,其中通过激光蚀刻的方法在塑料上加工制备用于测量血糖的流通型微流体芯片。

17. 根据权利要求 1 所述的便携式监测系统,其中工作电极是直径小于 1.5mm 的圆形单电极,或微电极阵列;制备工作电极的材料是 Pt、Pd、Rh、或 Ru。

18. 根据权利要求 1 所述的便携式监测系统,其中参比电极是尺寸小于 3mm^2 的环绕工作电极的环形带;制备参比电极的材料是 Ag 或 / 和 Ag/AgCl。

19. 根据权利要求 1 所述的便携式监测系统,其中对电极是尺寸小于 3mm^2 的环绕工作电极的环形带;制备对电极的材料是 Au、Pt、Pd、Rh、Ru、或 C。

20. 根据权利要求 1 所述的便携式监测系统,其中流通型微流体芯片的总体积小于 15 微升,在小于 15 分钟内,以连续或间歇的缓慢速率,更新所有在流通型微流体芯片内的流

体。

21. 根据权利要求 1 所述的便携式监测系统,其中薄膜生物传感器的电极使用多层的生物传感器膜,连续监测体液中的物质。

22. 根据权利要求 1 所述的便携式监测系统,以并联或串联方式,在同一个电极基板上集成排列的不同类型的工作电极,同时连续监测多种分析物。

23. 根据权利要求 1 所述的便携式监测系统,以并联或串联方式,在同一个电极基板上集成排列多个同类型的工作电极,同时连续监测一种分析物。

动态连续测定体液中分析物的便携式监测系统

技术领域

[0001] 本发明涉及临床样品监测系统,特别是涉及一种用于体液中物质实时检测的便携式监测系统。

背景技术

[0002] 血糖的自我监测系统(SMBG)例如血糖测试试纸条和血糖仪广泛地用于血糖的检测。现有的SMBG主要局限是:不便、不适,间歇性的信息,而且获得此信息取决于病人取血及测试的主动性;在最好的情况下,SMBG提供每天2、4、或最多10个数据点,这样测量最多次数达到10次。但糖尿病人的血糖变化是连续和不可预知的,在一天24小时的过程中,可高达六倍的变化!因此,SMBG的数据是不连续的,只提供一个估计的葡萄糖水平。但是,控制血糖涉及不断变化的系统。连续血糖监测(CGM)提供患者有关血糖水平随时间序列数据的实时信息,以及血糖变化的方向、速度和趋势。实时CGM的临床结果表明CGM显著地改善了糖尿病患者病情,如较低的HbA1c值,减少血糖波动和低血糖发作时间,减少超出低血糖和高血糖范围的持续时间,并且降低了与糖尿病并发症相关的风险,提高病人的生活质量。

[0003] 目前,在CGM市场上的主导产品是植入皮下的针型电化学传感器,例如SEVEN® PLUS, Guardian® REAL-Time, FreeStyle Navigator®,可在体内工作数天,用完后,可由使用者更换。但是,它们必须多次定时例如2、6小时用SMBG检测的数据来校准,以得到所需的准确读数。

[0004] 植入皮下的针型电化学传感器具有以下缺陷:

[0005] ●每个单独的数据点缺乏准确性,必须多次用SMBG检测的数据来校准;

[0006] ●预热时间较长,一般大于2小时,而FreeStyle Navigator®为10小时,使得它们在初始化的预热期没有用,使得它们很难应用于医院急诊室和重症监护病房(ICU);

[0007] ●植入体内的传感器容易被体内物质迅速沉积/粘附在植入部位,由疤痕组织形成厚厚的胶囊,包裹植入的传感器,严重影响它的性能,特别是准确性;

[0008] ●校准时疼痛和不便;

[0009] ●植入传感器时涉及疼痛及不便的操作:植入13毫米长的传感器或用疼痛22号针导入,以困难的45度插入;不容易取出植入的传感器;

[0010] ●正常组织中的氧气浓度比生理血糖水平低约1个数量级,这会导致传感器响应的变化并降低响应线性的上限。

[0011] 另一个商用但不是普通消费产品的CGM是GlucoDay,应用微透析的原理,将有透析膜的一个约25mm长小导管手术植入皮下组织,通过透析液将体内的血糖带到体外,用位于体外的葡萄糖传感器测量透析液中的葡萄糖,并换算成体内的血糖浓度。这个系统的局限性:手术植入透析导管;插入点的局部组织损伤和炎症造成信号漂移;由于葡萄糖在体内组织和透析液之间的平衡需要时间,导致较长的滞后时间,而且这与透析液流量有关。

[0012] 另外的一些体外系统,将从体内抽取的血液的一小部分通过多个泵送到体外的葡萄糖传感器,进行血糖的测定;同时,将抽取的血液的绝大部分通过清洗装置清洗后送回体

内。这样的系统是非常复杂和危险的，并且价格昂贵，使它难以应用在必需快速设置或简陋的工作环境中，如家庭医疗保健或急诊室。

[0013] 针对上述问题，本发明提供一种动态连续测定体液中分析物的便携式监测系统，本发明的系统具有以下优点：

[0014] ●更短的预热时间，例如，使用未稀释体液的体外 CGM；

[0015] ●更准确的结果，例如，使用体外 CGM 传感器，没有植入体内的传感器问题；

[0016] ●需要更少的校准点，例如，使用体外 CGM，只需一点校准；

[0017] ●无痛，甚至可自动校准；

[0018] ●取样时疼痛感降低、操作简单，例如，取样时，使用方便的插入和取出的微针；

[0019] ●本发明根据具体的应用要求采集体液，然后按适当的流速连续或间歇地流过嵌入生物芯片的生物传感器，使其没有必要将提取液返回体内；

[0020] ●本发明使用快速响应的薄膜传感器，可嵌入在一个微型生物芯片的微流体流通线路中；

[0021] ●本发明监测系统灵敏度高，特别是在低血糖范围。

发明内容

[0022] 为了解决现有技术的上述不足，本发明目的是提供一种动态连续测定体液中分析物的便携式监测系统，所便携式监测系统的技术方案如下。

[0023] 一种动态连续测定体液中分析物的便携式监测系统，其包括：

[0024] (1). 贴身亚系统，所述贴身亚系统包括通过微导管依次相互连接贯通、组成一个完整流体通路的以下各个部分：

[0025] 1.1 微针体液采样器，其由微针、微针固定器、和微针固定贴土组成；当取样时，用手指力按压微针固定器，推动固定的微针刺入皮肤中，并且保留在皮肤中，由贴在皮肤上的微针固定贴土固定；刺入皮肤中微针，可以连续抽取体液；

[0026] 1.2 微流体生物芯片，其由流通型微流体芯片和薄膜生物传感器组装而成；

[0027] 1.2.1 流通型微流体芯片包括：流体入口，微孔，蛇形通道，检测室，微通道，和流体出口；各个部分依次相互连接贯通，组成一个完整流体通路；

[0028] 1.2.2 薄膜生物传感器包括：工作电极，对电极，参比电极，用于将多个电极与微型芯片外仪器连接的接触垫，连接电极与接触垫的连线，用于插入仪器插口的凸出块，连接体液的穿透孔，具有与电极匹配的绝缘层图案开孔的电极绝缘层；

[0029] 在检测室中以串联或并联 / 串联和并联形式，嵌入一种或多种薄膜生物传感器，使得嵌入的薄膜生物传感器的表面总是与流经的体液接触，连续监测体液中的物质；

[0030] 1.3 微流体泵，微流体泵可位于微针体液采样器与微流体生物芯片之间，或紧接在微流体生物芯片之后；提供可控的动力，将吸取的体液流过微流体生物芯片；

[0031] 1.4 贴身式电子仪，通过传感器接口和微流体泵接口，分别与微流体生物芯片和微流体泵连接；当启动所述贴身式电子仪，驱动微流体泵和薄膜生物传感器，体液就会连续或间断地从植入的微针中抽取，流过流通型微流体芯片并与嵌入的薄膜生物传感器中的电极组接触，产生待测分析物的检测信号；

[0032] 1.5 测试校准室和废液收集器，其中测试校准室固定设置在贴身亚系统内或者在

校准时加入到贴身亚系统中；在测定体液中分析物时，体液进入废液收集器，校准时，体液进入测试校准室；测试校准室位于微针体液采样器与微流体生物芯片之间，或与废液收集器并行地紧接在微流体泵之后；

[0033] (2). 紧凑型佩带式电子仪和 / 或数据处理和传输终端设备，所述紧凑型佩带式电子仪或所述数据处理和传输终端设备直接实时、无线传输地接收贴身亚系统产生的待测分析物的检测或校准信号，然后进行数据的存储、分析处理、和显示分析物的生理结果；或者所述数据处理和传输终端设备通过无线或有线传输方式接收所述紧凑型佩带式电子仪的显示分析物的生理结果。

[0034] 数据处理和传输终端设备可以进行数据的长期存储、结果的分析处理及显示。例如，一个月内血糖浓度随时间的变化图；超过血糖阈值的时间。另外，数据处理和传输终端设备可上传数据到互联网上加密的个人“云”中，与授权人分享，例如医生、家属、挚友，提供便捷、多方面、长期的个人健康信息，便于诊断、治疗、疾病管理。数据处理和传输终端设备可以是手机、电脑、或其它便携式设备。

[0035] 在一种实施方式中，所述微针固定器包括在底部具有孔的凸起插头，在侧面的流体出口，微针固定器内的流体通道，和微针固定器主体；所述微针固定贴士包括：微针固定贴士主体中的凹入插座，凹入插座中的孔，在凹入插座周围的凸缘，和贴在凸缘底部上的医用粘合剂；所述微针固定器的凸起插头位于微针固定器的底部，所述凸起插头的底部孔用于容纳微针，微针密封地固定在凸起插头的底部孔中，并且伸出凸起插头；所述微针在微针体中具有将所述微针固定器的流体出口与体液连通的孔；所述微针固定贴士的孔和凹入插座分别与所述微针和所述微针固定器的凸起插头在位置、尺寸和几何形状上匹配。

[0036] 在一种实施方式中，所述微针固定器中凸起插头的底部具有多个孔和多个所述微针密封地固定在插头的底部，所述固定贴士内凹入插座和多个孔分别与所述凸起插头和多个微针在位置、尺寸和几何形状上匹配。

[0037] 在一种实施方式中，在微针固定器中具有用于聚集来自多个微针的多个流体流动路径进入到一个路径中的通道。

[0038] 在一种实施方式中，体液采样器面积小于 5cm^2 ，高度小于 10mm。

[0039] 在一种实施方式中，所述微针的外径优选地小于 380um。

[0040] 在一种实施方式中，微针伸出凸起插头的长度通常小于 10mm，优选地小于 5mm，和更优选地小于 3mm；当微型体液采样器用于取样血糖样品时，微针伸出凸起插头的长度优选地小于 5mm。

[0041] 在一种实施方式中，通过调节伸出固定器插头的长度来控制微针植入体内深度，通过穿入皮肤中不同的深度来取样不同体液，例如可以取样组织液、血液、或者组织液和血液的混合物。

[0042] 在一种实施方式中，微针可以以不同角度插入体内，优选地角度为 90 度。

[0043] 在一种实施方式中，微针穿入体内并留在体内进行长时间采样，对皮肤及皮下组织只有微创或几乎无创，这样极大地减少了身体对进入体内微针的反应。

[0044] 在一种实施方式中，微针可以由任何生物兼容性并且有机械强度的材料制成，例如由不锈钢、钛及钛合金、硅及其化合物、钨合金、塑料、陶瓷等等制成；微针可以从市场上购买，例如皮下注射器针头、Kumetrix' s 硅微针等等。

[0045] 在一种实施方式中,微针固定器内的流体通道和在侧面的流体出口形状和大小可以根据需要进行选择,优选地是它们直径小于 400um ;流体通道长度小于 20mm。

[0046] 在一种实施方式中,用于辅助微针进入并固定在体内的微针固定器插头可以使用任何合适的形状和大小,优选地为直径小于 8mm 的凸出的圆锥体。

[0047] 在一种实施方式中,微针固定器尺寸与固定微针的数量有关,当是单个微针时,微针固定器的面积优选地小于 3cm²。

[0048] 在一种实施方式中,微针固定器可以由可用于医疗设备的材料制成,例如由塑料、橡胶、金属、陶瓷等制成。塑料可以是 PE、PP、POM、PTFE、PES、PSU、PEEK、PC、PU、和医疗级 PVC 等等 ;橡胶可以是硅橡胶等等 ;金属可以是不锈钢、钛、钛合金、铝、铝合金等等。

[0049] 在一种实施方式中,微针固定器可机械加工或模具制造的方法进行制造。

[0050] 在一种实施方式中,微针固定贴土内用于辅助微针进入并固定在体内的凹入插座是直径小于 10mm 凹入的圆锥腔。

[0051] 在一种实施方式中,微针固定贴土尺寸与固定微针的数量有关,当是单个微针时,微针固定贴土的面积优选地小于 5cm²。

[0052] 在一种实施方式中,微针固定贴土底面有带胶的宽边,用于将整个体液采样器固定在采样处皮肤表面,长时间采样。

[0053] 在一种实施方式中,贴在凸缘底部上的医用粘合剂是创可贴式的胶。

[0054] 在一种实施方式中,微针固定贴土的材料是对皮肤无刺激的医用材料,例如塑料和橡胶,塑料可以是 PE、PTFE、PES、PU、医疗级 PVC 等等 ;橡胶可以是硅橡胶等等。

[0055] 在一种实施方式中,微针固定贴土可机械加工或模具制造的方法进行制造。

[0056] 在一种实施方式中,整个体液采样器固定在采样处皮肤表面,长时间采样。

[0057] 在一种实施方式中,微针固定器流体出口可以直接连接至微泵。

[0058] 在一种实施方式中,微针固定器流体出口可以通过生物芯片,然后连接至微泵。

[0059] 在一种实施方式中,在流通型微流体芯片和薄膜生物传感器之间,放入具有与薄膜生物传感器匹配的图案开孔的薄层双面胶进行组装 ;或通过盖印方法转移与薄膜生物传感器图案匹配的液体胶进行组装 ;或通过超声焊接或激光焊接的方法组装流通型微流体芯片和薄膜生物传感器。

[0060] 在一种实施方式中,微导管固定在流体入口和流体出口中,然后与连续监测液体中物质的分析系统中的体液采样器和微流泵连接,使连接通道的死体积最小。

[0061] 在一种实施方式中,流通型微流体芯片包括两个以上的检测室,在薄膜生物传感器中具有与检测室数量相匹配的工作电极 ;每个工作电极可以制备成不同的生物传感器,用于连续实时地检测多种不同的分析物。

[0062] 在一种实施方式中,流通型微流体芯片的面积小于 5cm²,高度小于 2mm。

[0063] 在一种实施方式中,微孔小于 400um ;当流速小于 10ul/min 流速,微孔小于 150um。

[0064] 在一种实施方式中,蛇形通道宽度小于 600um,长度小于 10mm。

[0065] 在一种实施方式中,体液中物质可以是血糖、乳酸、氧气、pH 值、血细胞比容、和 / 或电解质。

[0066] 在一种实施方式中,微导管直径小于 600um。微导管由可用于医疗设备的材料制成,诸如,塑料、橡胶、金属 ;塑料可以是 PE、PTFE、PES、PEEK、PU、或医疗级 PVC ;橡胶可以是

硅橡胶 ;金属可以是不锈钢或钛合金。微导管引导微流体导应去的地方诸如检测室,与芯片外部件诸如采样器和微流体泵连接。微导管可以是长方形或圆形 ;尺寸小于 3000um。

[0067] 在一种实施方式中,流通型微流体芯片可由用于微机械加工和生物兼容性的材料制成,例如,塑料、硅、玻璃、金属、或陶瓷,塑料可以是 PMMA、PAA、PS、PC、PE、PP、PET、或 PDMS,金属可以是不锈钢、或钛合金。

[0068] 在一种实施方式中,流通型微流体芯片可以通过激光蚀刻、化学蚀刻、等离子刻蚀、和 / 或模具制造的方法制备。激光蚀刻适合于上述所有的材料。可选用的激光 :CO₂激光 (10.6um),红外激光 (1064nm),绿激光 (532nm),UV 激光 (355nm);不同材料及不同的加工精度,选用不同的激光器来加工。化学蚀刻适合于金属、硅、和玻璃。模具制造适合于大量制造。

[0069] 在一种实施方式中,通过激光蚀刻的方法在塑料上加工制备用于测量血糖的流通型微流体芯片。

[0070] 在一种实施方式中,薄膜生物传感器的电极材料可以是 Au、Pt、Pd、Rh、Ru、Ag、Ni、C 等等。电极可以通过溅射法、化学气相沉积、等离子体气相沉积、或丝网印刷等方法进行制备。薄膜生物传感器的载体材料可以用塑料、硅、玻璃、陶瓷。塑料可以是 PI、PEI、PSE、PES、PVC、PET、或 PP。薄膜生物传感器中绝缘层材料可以是 PMMA、PI、PEI、SU8、SiO₂、或 Si₃N₄。

[0071] 在一种实施方式中,工作电极是直径小于 1.5mm 的圆形单电极,或微电极阵列 ;制备工作电极的材料可以是 Pt、Pd、Rh、或 Ru,优选地是 Rh。工作电极可以通过溅射法、化学气相沉积、等离子体气相沉积或电镀的方法制备。

[0072] 在一种实施方式中,参比电极是尺寸小于 3mm²的任何几何图形,优选地为环绕工作电极的环形带。制备参比电极的材料可以是 Ag 或 Ag/AgCl。参比电极可以通过溅射法、化学气相沉积、等离子体气相沉积或电镀的方法制备。当参比电极的材料为 Ag 时,是通过氧化将 Ag 转化成为 Ag/AgCl。例如,在 HCl 中,通过恒电流氧化 Ag 成为 Ag/AgCl。

[0073] 在一种实施方式中,对电极是尺寸小于 3mm²的任何几何图形,优选地为环绕工作电极的环形带。制备对电极的材料可以是 Au、Pt、Pd、Rh、Ru、或 C。

[0074] 在一种实施方式中,可以将多种生物敏感膜和其它不同功能膜固定在薄膜生物传感器工作电极上。在薄膜生物传感器上可以敏感膜、消除干扰的膜、扩散控制的膜或生物兼容性的膜。

[0075] 在一种实施方式中,敏感膜中可以含有用于血糖检测的葡萄糖氧化酶或葡萄糖脱氢酶,或用于乳酸检测的乳酸氧化酶或乳酸脱氢酶,牛血清白蛋白,全氟磺酸,纤维素 ;或包含介质,例如用于血糖检测的二甲基二茂铁。优选地是在工作电极上固定葡萄糖氧化酶,制成检测血糖的薄膜生物传感器。

[0076] 在一种实施方式中,消除干扰的膜可以是纤维素、全氟磺酸、聚碳酸酯、聚氨酯、或电聚合苯二胺。

[0077] 在一种实施方式中,扩散控制的膜可以是全氟磺酸、聚碳酸酯、聚氨酯、或聚四氟乙烯。

[0078] 在一种实施方式中,生物兼容性的膜可以是全氟磺酸、聚碳酸酯、聚氨酯、聚四氟乙烯、聚乙二醇、聚环氧乙烷、或肝素。

[0079] 在一种实施方式中,全氟磺酸、聚碳酸酯、聚氨酯、或聚四氟乙烯可以具有多重功能。

[0080] 在一种实施方式中,可以用温敏式分配器将一定体积例如小于 1 μ l 的膜溶液精准地放置在所需的位置并覆盖所需的区域,例如,只覆盖工作电极的表面,形成很薄的膜;或用电聚合方法插入所需的生物酶例如 GOx;或用浸涂方法固定非敏感膜的其它膜。

[0081] 在一种实施方式中,在组装流通型微流体芯片和生物薄膜传感器中,使用双面胶,双面胶可以是很薄的压敏胶,例如小于 350 μ m。在双面胶上加工有图案的开孔,让有些地方不要被胶覆盖;将有图案的双面胶按设计精确地置于在流通型微流体芯片和生物薄膜传感器之间。例如,让检测室/传感器、流通口不会被胶遮挡;并且,检测室/传感器、流通口定位放置;另外,可在通型微流体生物芯片和生物薄膜传感器上加其它设置,帮助定位组装。组装时,在通型微流体生物芯片和生物薄膜传感器之间加一定的压力或温度,固定。

[0082] 在一种实施方式中,在组装流通型微流体芯片和生物薄膜传感器中,使用适当粘度的 UV 胶,采用盖印(stamping)方法,将很薄有图案的 UV 胶精确地转移到流通型微流体芯片上设定的位置。将生物薄膜传感器按设计精确地盖在流通型微流体芯片上;例如,让检测室/传感器、流通口定位放置,可在通型微流体生物芯片和生物薄膜传感器加其它设置,帮助定位组装。组装时,加压、UV 光照固化 UV 胶,固定。

[0083] 在一种实施方式中,在组装流通型微流体芯片和生物薄膜传感器中,使用超声波焊接或激光焊接,该方法较适合于至少焊接的一面是塑料。将和生物薄膜传感器按设计精确地盖在流通型微流体芯片上。例如,让检测室/传感器、流通口定位放置,可在生物芯片和生物传感器加其它设置,帮助定位组装。组装时,加压,施加适合的超声波频率,固定。

[0084] 在一种实施方式中,微流体泵的面积小于 5 cm^2 ,高度小于 10mm,微小的尺寸,使其容易与监测系统的其它部件整合为一体;该泵死体积很小,容易快速更新采集的体液。结合生物芯片的微流体控流线路,控制流速,让体液按适当的流速流经系统,例如,流速小于 10 μ l/min,在一天 24 小时内采集的体液小于 14.4ml。另外,控制微流体泵,使采集的体液根据具体的应用要求,连续或间歇地流过嵌入生物芯片的生物传感器,以达到对不同时间点的体液,在对映时间点测定体液中分析物的信号,最终得到实时反映分析物浓度随时间变化的曲线。微流体泵可位于体液采样器与生物芯片之间,或紧接在生物芯片之后。

[0085] 在一种实施方式中,废液收集器面积小于 5 cm^2 ,高度小于 10mm;内含超高吸水性材料,减少所需体积,例如 5 cm^2 的废液收集器可以吸收约 27ml 或更多的水。测试校准室可以直接固定在贴身亚系统内;或者可以根据需要在校准时才引入测试校准室,这样可以减小贴身亚系统的体积。在无需校准时,废液收集器的开关是打开的,同时测试校准室的开关是关闭的。按照设定的校准时间或具体需求,打开测试校准室的开关,同时关闭废液收集器的开关,使采集的体液流入测试校准室;校准完成后,立即打开废液收集器的开关同时关闭测试校准室的开关,因此校准时,无需另外取样,实现了无痛校准。在校准时,有手动校准和自动校准两种方式,在手动校准时,手动导入须校准分析物的检测条例如血糖试纸条;在自动校准时,自动地导入须校准分析物的检测条。例如,在手动校准时,使用小于 0.5mm 直径的导管,可将体液滴到血糖试纸条的检查部位;在自动校准时,可使用 Bayer BREEZE2 血糖测试盒类的试纸条组件。测试校准室可位于体液采样器与生物芯片之间,或与废液收集器并行地紧接在微流体泵之后。

[0086] 在一种实施方式中,贴身式电子仪控制传感器和微流体泵以及进行处理,通过无线传输将信号传输到佩戴式电子仪。贴身式电子仪可以由电池供电,与皮肤接触部分,应对皮肤无刺激、符合医用标准,并易于贴身放置。

[0087] 在一种实施方式中,紧凑型佩带式电子仪进行信号处理和储存,并无线或有线传输信号到数据处理和传输终端设备。紧凑型佩带式电子仪中可输入校准值,显示分析物的生理结果例如血糖的浓度;预测并显示分析物的变化趋势、方向和速率,超过设定阈值范围的报警;可以由电池供电。

[0088] 在本发明中使用微型体液采样器,其用手指力将单针或多针刺入到皮肤中,从身体中以合适流速抽取合适量的体液,结合微泵用于体液中分析物的连续监测,特别适合应用于体液中的血糖连续监测。本发明的体液采样器结构紧凑、容易使用;本发明的体液采样器在大气压力下使用,取样时,一方面死体积小、结果可靠和准确,另一方面时间延迟非常短,可以用于连续监测,并且取样后不需要将抽取的体液送回到身体中。

[0089] 在本发明的微型生物芯片中,检测室不同的尺寸和几何形状、位置及布局,可以用于并联或串联地嵌入各种尺寸和几何形状的薄膜生物传感器;检测室不同的尺寸和几何形状确保嵌入的生物传感器的表面总是与流经的体液接触。嵌入在微生物芯片中检测室的薄膜生物传感器能够同时连续/间歇地监测体液中的单种或多种分析物。

[0090] 本发明的流通型微流体芯片的各种几何形状和表面,允许体液在微流体生物芯片中流通顺利并且死体积最小,无气泡。微流体线路的各种尺寸和几何形状,允许系统以不同的速率采取不同量的体液,调整到适当的速率,就避免了采取大量的体液而将采取的体液送回体内的非常危险的情况。

[0091] 本发明的流通型微流体芯片具有不同的尺寸和几何形状的入口和出口通道,用于连接与微型生物芯片连接的器件例如采样器和微流泵,并让连接的死体积最小。本发明的流通型微流体芯片的总体积非常小,例如,小于 15 微升,这样允许在短的时间之内,例如小于 15 分钟,以连续或间歇的缓慢速率,更新所有在微型生物芯片内的流体。这样可以保证,每隔几分钟,每一次的测量数据都是来源于新鲜采取的体液中的检测分析物,而不是旧体液中的该分析物。

[0092] 在本发明的微型生物芯片中,嵌入在流通型的微生物芯片中薄膜生物传感器具有快的响应。薄膜生物传感器的电极是平面和毫米尺寸,可允许负载更多的酶和蛋白质在生物传感器表面,产生具有较大信号的更稳定的生物传感器。圆形的工作电极表面,可更精确和方便地将膜层固定在电极表面的限定范围内。用过氧化物催化剂例如铈做工作电极材料,可以增加检测信号密度和降低工作电位,减少/消除体液中共存的尿酸、对乙酰氨基酚、抗坏血酸等对于检测的干扰。使用不可浸出的过氧化催化剂例如铈,使得过氧化氢的测定,例如血糖、乳酸经各自氧化酶作用产生的过氧化氢,没有浸出物质,导致电极信号更稳定,适合于同时连续监测体液中多种物质。使用多层的生物传感器膜,可将干扰降至最低,延展检测的动态范围,提高生物传感器的使用寿命和生物相容性,适合于连续监测体液中的物质。

[0093] 本发明的微型生物芯片是体外生物传感器,一方面减少了传感器缺氧的问题,扩大了传感器动态响应范围;另一方面,无体内对植入传感器的响应,极大地减少了传感器性能衰减和信号漂移的问题,因此只需较少的校准点。

[0094] 说明书附图

[0095] 为了更清楚地说明本申请实施例中的技术方案,下面将对实施例中所需要使用的附图作简单地介绍,显而易见地,下面描述中的附图仅仅是本申请中记载的一些实施例,对于本领域普通技术人员来说,在不付出创造性劳动的前提下,还可以根据这些附图获得其它的附图。

[0096] 图 1 是动态连续测定体液中分析物的便携式监测系统原理图;

[0097] 图 2 是动态连续测定体液中分析物的监测系统贴身亚系统部件分解及展开示意图;

[0098] 图 3 是动态连续测定体液中分析物的监测系统贴身亚系统部件组装示意图;

[0099] 图 4 是动态连续测定体液中分析物的监测系统传感器信号校准示意图;

[0100] 图 5 是单微针微型体液采样器的拆分和组装结构示意图;

[0101] 图 6 是单微针微型体液采样器的拆分和组装结构示意图沿 A-A 和 B-B 线的剖视图;

[0102] 图 7 是多微针微型体液采样器的拆分和组装结构示意图;

[0103] 图 8 是多微针微型体液采样器的拆分和组装结构示意图沿 C-C 线的剖视图;

[0104] 图 9 是单个检测室的流通型微流体芯片示意图;

[0105] 图 10 是多个检测室的流通型微流体芯片示意图;

[0106] 图 11 是单个传感器的电极组及其展开示意图;

[0107] 图 12 是多个传感器的电极组及其展开示意图;

[0108] 图 13 是单检测室及单传感器的生物芯片组装及展开示意图;

[0109] 图 14 是多检测室及多传感器的生物芯片组装及展开示意图。

具体实施方式

[0110] 为了使本领域技术领域人员更好地理解本申请中的技术方案,下面将结合本申请实施例中的附图,对本申请实施例中的技术方案进行清楚、完整地描述,显然,所描述的实施例仅仅是本申请一部分实施例,而不是全部的实施例。基于本申请中的实施例,本领域普通技术人员在没有做出创造性劳动前提下所获得的所有其它实施例,都应当属于本申请保护的范围。

[0111] 实施例一动态连续测定体液中分析物的便携式监测系统

[0112] 1. 便携式监测系统

[0113] 参见图 1-3,动态连续测定体液中分析物的便携式监测系统用于连续监测体液中的各种分析物,例如血糖、乳酸、钠离子、钙离子、镁离子、氯离子、碳酸氢根离子以及体液中各种蛋白质等等。它由贴身亚系统 31、紧凑型佩带式电子仪 32 以及数据处理和传输终端设备 33 组成,数据处理和传输终端设备 33 可以是手机、电脑、或其它电子设备等等。

[0114] 当贴身亚系统 31 的微针置于皮肤 15 内,启动贴身式电子仪 11 来控制微流体泵 8 和薄膜生物传感器 4 后,该监测系统开始工作收集数据。收集到待分析物的实时数据后,实时将收集的数据无线传输到紧凑型佩带式电子仪 32 进行数据的存储、分析处理、显示分析物的生理结果,分析物的生理结果例如可以是血糖的浓度及变化趋势,并对超过设定阈值范围的结果向病人报警。然后可将结果无线或通过连线 16 有线传输给数据处理和传输终

端设备 33,进行数据的长期存储,结果的分析处理及显示。数据处理和传输终端设备 33 还可将有关数据和结果通过互联网上传到网上的个人“云”中,与病人的授权人分享例如如医生、家属、挚友,提供便捷、多方面、长期的个人健康信息,便于诊断、治疗、疾病追踪和管理。

[0115] 2. 贴身亚系统

[0116] 参见图 2-3,贴身亚系统 31 包括:体液采样器微针固定器 1 及固定的微针 101 和微针固定贴士 2,流通型微流体芯片 3 和薄膜生物传感器 4,微导管 7,微流体泵 8,分叉式微导管 9,废液收集器 10,贴身式电子仪 11 及分叉式微导管 9 的开关 12。

[0117] 当设计和选择贴身亚系统 31 的部件时,确保微针固定器 1 的流体出口微导管 103 与微流体生物芯片的流体入口 301 无缝匹配;流通型微流体芯片 3 的流体出口 307 与薄膜生物传感器 4 的流体出口 410 对齐,组装成生物芯片 6;微导管 7 的流体入口 701 与薄膜生物传感器 4 的流体出口 410 无缝匹配,同时微导管 7 的流体出口 702 与微流体泵 8 的流体入口 801 无缝匹配;分叉式微导管 9 的流体入口 901 与微流体泵 8 的流体出口 802 无缝匹配,同时分叉式微导管 9 的流体出口 903 与废液收集器 10 的流体入口无缝匹配。当组装贴身亚系统 31 时,将微导管流体出口 103 与流体入口 301,流体出口 410 与流体入口 701,流体出口 702 与流体入口 801,流体出口 802 与流体入口 901,流体出口 903 与废液收集器 10 的流体入口;用胶分别将每对匹配的出口与入口固定在一起,保证所有联接处联接死体积最小。亚系统 31 的各个部分依次相互连接贯通,组成一个完整流体通路。

[0118] 当使用该监测系统时,先将微针固定贴士 2 贴在皮肤取样部位 15,将凸起插头 102 放入凹入插座 202 中,并且保证伸出微针 101 在固定贴士 2 的孔处对准,然后用手指力按压固定器 1,推动固定的微针 101 穿刺进入皮肤中,并且保留在皮肤中,由贴在皮肤上的微针固定贴士 2 固定住。将生物芯片 6 的仪器插口的凸出块 409 插入贴身式电子仪 11 的传感器接口 1101,微流体泵 8 的仪器插口的凸出块 803 插入贴身式电子仪 11 的微流泵接口 1102,贴身式电子仪 11 就可控制微流体泵 8 和薄膜生物传感器 4。

[0119] 启动贴身式电子仪 11,驱动微流体泵 8 和薄膜生物传感器 4,体液就会连续或间断地从植入的微针 101 中抽取,通过流体出口 103,流体入口 301,流过生物芯片 6 并与嵌入的薄膜生物传感器 4 中的电极组接触,产生待测分析物的检测信号,然后通过流体出口 307、410,流经微导管 7,微流体泵 8,分叉式微导管 9,进入废液收集器 10。在绝大多数时间内,即非传感器信号校准时段,开关 12 关闭了体液进入滴管状的流体出口 902 的通道,体液最终都会进入含有超高吸水性材料的废液收集器 10,以极大地减少废液收集器 10 的体积。

[0120] 该贴身亚系统 31 可用于连续监测体液中的待测分析物,收集待测分析物的实时数据后,实时将收集的数据无线传输到紧凑型佩带式电子仪 32 进行数据的存储、分析处理、显示。

[0121] 3. 便携式监测系统校准

[0122] 参见图 4,测试校准室与废液收集器 10 平行,含有一次性使用的须校准分析物的测试条 13 和测试分析物的便携式仪表 14。当进行传感器信号校准时,先将一次性使用的须校准分析物的测试条 13 如血糖试纸条的仪表插口端 1302,插入该测试分析物的便携式仪表 14 如自我测试血糖仪的插口 1401;将测试条 13 的样品采样窗口 1301 正好置于滴管状的流体出口 902 的下方,以便流出流体出口 902 的体液正好滴在样品采样窗口 1301;开启便携式仪表 14,开关 12 关闭体液进入流体通道 903,不能进入废液收集器 10,让体液流经滴

管状的流体出口 902 滴在样品采样窗口 1301, 进行采样, 检测读数。读取便携式仪表 14 的该分析物实时读数, 将该读数立即输入紧凑型佩带式电子仪 32 中, 进行传感器的实时信号校准。校准完成后, 立即打开废液收集器的通道 903, 同时关闭体液进入滴管状的流体出口 902 开关, 让采集的体液进入废液收集器 10; 这样的校准方法无需刺穿皮肤另外取样, 做到无痛校准。

[0123] 实施例二微针微型体液采样器

[0124] 1. 单微针微型体液采样器

[0125] 参见图 5 和图 6, 体液采样器包括三个主要组件: 微针 101, 微针固定器 1, 和微针固定贴土 2。微针 101 在微针体中具有通道, 该通道具有能够将出口 103 与体液连通的孔。

[0126] 微针固定器 1 包括以下四个部分: 在底部具有孔的凸起插头 102, 在侧面的流体出口 103, 微针固定器 1 内的流体通道 104, 和微针固定器主体 105。凸起插头 102 位于微针固定器 1 的底部和在凸起插头 102 的底部孔用于容纳单微针 101。微针 101 密封地固定在凸起插头 102 的底部孔中, 并且以特定长度伸出凸起插头 102, 伸出凸起插头 102 的长度通常小于 10mm, 优选地小于 5mm, 和更优选地小于 3mm。流体通道 104 连接微针 101 和出口 103。

[0127] 微针固定贴土 2 包括以下四个部分: 在凹入插座 202 中的孔 201, 在微针固定贴土主体 204 中间的凹入插座 202, 在凹入插座 202 周围的凸缘 203, 和贴在凸缘 203 的底部上具有衬垫的医用粘合剂 205。孔 201 和凹入插座 202 两者分别与微针 101 和凸起插头 102 在位置、尺寸和几何形状上精确地匹配。

[0128] 当体液取样时, 用酒精清洁皮肤取样部位, 剥去医用粘合剂 205 的衬垫, 将凸缘 203 贴在皮肤取样部位; 将凸起插头 102 放入凹入插座 202 中, 并且保证伸出微针 101 在孔 201 处对准, 然后用手指力按压固定器主体 105, 推动固定的微针 101 通过孔 201 穿刺进入皮肤中, 并且保留在皮肤中, 由贴在皮肤上的微针固定贴土 2 固定住。刺入皮肤的深度由伸出微针 101 的长度控制, 和凸起插头 102 限制穿入深度以保证安全, 不管使用者的技能如何。可以通过穿入皮肤中不同的深度来取样不同体液, 例如可以取样组织液、血液、或者组织液和血液的混合物。

[0129] 根据特定应用需要, 流体出口 103 可以直接连接至微泵, 或者先通过其它装置, 例如生物芯片, 然后连接至微泵。当运行连接的微泵时, 体液连续或间断地从植入微针 101 中抽取, 流动通过流体通道 104 和流出出口 103, 进入到检测装置中用于连续监测体液中的分析物, 例如体液中的血糖、乳酸等等。

[0130] 当需要去除时, 用手指将整个微针固定器 1 和微针固定贴土 2 从皮肤拿开, 然后将其安全地丢弃。

[0131] 2. 多微针微型体液采样器

[0132] 参见图 7 和图 8, 单微针微型体液采样器和多微针微型体液采样器之间的主要区别是: 在微针固定器 1 中凸起插头 102 的底部的多个孔和多个微针 101 密封地固定插头 102 的底部。同时, 在固定贴土 2 内凹入插座 202 和多个孔 201 分别与凸起插头 102 和多个微针 101 在位置、尺寸和几何形状上精确地匹配。在微针固定器 1 中另外通道 106 用于聚集来自多个微针的多个流体流动路径进入到一个路径中, 连接到流体通道 104 和出口 103。

[0133] 当将凸起插头 102 放入到凹入插座 202 中时, 确保在推动凸起插头 102 进入到凹入插座 202 中时, 伸出的多个微针 101 精确地对准它们相应孔 201。

[0134] 多微针微型体液采样器的其它结构、运行和操作方式与单微针微型体液采样器基本相同,这里不重复地说明。

[0135] 实施例三微型生物芯片

[0136] 1. 具有单检测室和单传感器的微型生物芯片

[0137] 参见图 9、11 和 14,具有单检测室和单传感器的生物芯片 6 用于连续监测体液中的各种分析物,例如血糖、乳酸、钠离子、钙离子、镁离子、氯离子、碳酸氢根离子以及体液中各种蛋白质等等。它由流通型微流体芯片 3 和薄膜生物传感器 4 组装而成。它可以用于连续检测体液中的单个待分析物。

[0138] 1.1 流通型微流体芯片

[0139] 参见图 9,流通型微流体芯片 3 的微流体线路通常是由以下几个部分组成:流体入口 301,微孔 302,蛇形通道 303,检测室 310,微通道 306,和流体出口 307。流通型微流体芯片 3 的各个部分依次相互连接贯通,组成一个完整流体通路。上述各个部分都嵌入微流体生物芯片主体 3。

[0140] 上述各个部分根据不同需要可以具有不同的尺寸和形状,微孔 302 的不同大小的尺寸用于调节微流体的流动阻力和体外系统中的背压或阻力;蛇形通道 303 的不同的长度和曲率用于调节微流体的流动阻力和体外系统中的背压或阻力;检测室 310 不同的尺寸和几何形状、位置及布局,与放置嵌入检测室 310 的各种尺寸和几何形状的薄膜生物传感器相匹配。

[0141] 1.2 薄膜生物传感器

[0142] 参见图 11,薄膜生物传感器通常由以下几个部分组成:圆形的工作电极 401,环绕工作电极 401 的环带型对电极 405,参比电极 406,多个电极与仪器连接的接触垫 408,多条连接多个电极与多个接触垫的连线 407,用于插入仪器插口的凸出块 409,连接体液的穿透孔 410,电极的绝缘层 420,及与多个电极匹配的绝缘层图案开孔 421。所述组分都负载于薄膜生物传感器的主体 4 上。

[0143] 检测室 310 与嵌入的薄膜生物传感器的工作电极 401、对电极 405、参比电极 406 匹配,并确保嵌入的工作电极 401、对电极 405、参比电极 406 匹配的表面总是与流经的体液接触,确保连续监测体液中的各种物质。微流体生物芯片 3 的微流体线路的各个部分的各种几何形状和表面,还必须允许体液在微流体生物芯片 3 中流通顺利并且死体积最小,无气泡。微流体线路的各种尺寸和几何形状,结合微流泵,使系统以不同的速率采集不同量的体液;调整到适当的速率,可以避免采取大量的体液,因此不需要将采取的体液送回体内,避免了这种不利和非常危险的情况。

[0144] 薄膜生物传感器的性能决定于传感器工作电极上的膜。固定多种不同的生物敏感膜和其它不同功能膜在工作电极上,制成多种不同的生物传感器。例如,在 Rh 电极上固定葡萄糖氧化酶,可制成检测血糖的生物传感器;在电极上固定各种离子选择性膜,可以制成检测体液中离子浓度的离子电极;在电极上固定各种抗体,可以制成检测体液中各种蛋白质浓度的电极。通过控制固定膜的厚度,制成薄膜生物传感器 4,然后可与流通型微流体芯片 3 组装成生物芯片 6,用于连续监测体液中的分析物。

[0145] 1.3. 组装生物芯片

[0146] 参见图 13,将刻有流体通路的流通型微流体芯片 3 和固定了所需膜的薄膜生物传

感器 4 按设计对齐,并调整薄膜生物传感器 4,使生物传感膜层朝下。在流通型微流体芯片 3 和薄膜生物传感器 4 之间,放入带匹配的图案开孔的薄层双面胶 5,对齐;确保流体孔 307、501、410 对齐,同时开孔 502 正好位于检测室 310 上面。然后加压固定,得到组装的生物芯片 6。

[0147] 选择与流体入口 301 和出口 307 通道在尺寸和几何形状上匹配的合适微导管,用胶将选好的微导管分别固定在入口 301 和出口 307 上,然后与连续监测液体中物质的分析系统中的体液采样器和微流泵连接,并使连接通道的死体积最小。当生物芯片通过流体入口 301 与体液采样器,和通过流体出口 307 与微流泵连接后,启动微流泵,体液就会从体内经体液采样器通过流体入口 301、微孔 302、蛇形通道 303、检测室 310、微通道 306、和流体出口 307 流过微流体生物芯片 3,流经微流泵,进入废液收集器;在检测室 310 中体液与与薄膜生物传感器中的工作电极 401、对电极 405、参比电极 406 接触。

[0148] 2. 具有多检测室和多传感器的生物芯片

[0149] 参见图 10、12 和 14,具有多检测室以及多传感器的生物芯片 6 用于连续监测体液中的各种分析物,例如血糖、乳酸、钠离子、钙离子、镁离子、氯离子、碳酸氢根离子以及体液中各种蛋白质等等。它由流通型微流体芯片 3 和薄膜生物传感器 4 组装而成。它可以用于同时连续地检测体液中的多个待分析物。

[0150] 2.1 流通型微流体芯片

[0151] 参见图 10,流通型微流体芯片 3 的微流体线路由以下几个部分组成:流体入口 301,微孔 302,蛇形通道 303,检测室 310 和 311,微通道 304、305 和 306,以及流体出口 307。各个部分依次连接贯通。组成一个完整流体通路。上述各个部分都嵌入微流体生物芯片主体 3。

[0152] 2.2 薄膜生物传感器

[0153] 参见图 12,薄膜生物传感器 4 通常是由以下几个部分组成:4 个圆形的工作电极 401、402、403、404,对电极 405,参比电极 406,多个电极与仪器连接的接触垫 408,多条连接多个电极与多个接触垫的连线 407,用于插入仪器插口的凸出块 409,连接体液的穿透孔 410,电极的绝缘层 420,以及与多个电极匹配的绝缘层图案开孔 421。上述各个部分都负载于主体 4 上。

[0154] 具有多检测室和多传感器的生物芯片与具有单检测室和单传感器的微型生物芯片不同之处:有两个检测室 310、311;与之匹配的薄膜生物工作电极组 401-406 包括 4 个工作电极 401、402、403、和 404,其中工作电极 401、402 对应于检测室 310,工作电极 403、404 对应于检测室 311。2 个微通道 304 将体液分流入检测室 310 和 311;2 个微通道 305 将分流入检测室 310 和 311 的体液汇合在一起。

[0155] 在这 4 个不同的工作电极上可制备 4 个不同的生物工作电极,例如血糖、乳酸、氧气、pH 值生物传感器。工作电极 401、402 顺联地嵌入检测室 310,工作电极 403、404 顺联地嵌入检测室 311,同时工作电极 401、402 与工作电极 403、404 并联地置于生物芯片 6。因此,可同时接续地监测 4 种不同的分析物。并将可能有相互干扰的传感器并联置于不同的检测室中,避免了干扰。

[0156] 2.3 组装生物芯片

[0157] 参见图 14,将刻好的流通型微流体芯片 3 和固定了所需膜的薄膜生物传感器 4 按

设计对齐,并调整薄膜生物传感器 4,使生物传感膜层朝上。在流通型微流体芯片 3 和薄膜生物传感器 4 之间,放入带匹配的图案开孔的薄层双面胶 5,对齐;确保流体孔 307、501、410 很好地对齐,同时开孔 502 正好位于检测室 310 上面,开孔 503 正好位于检测室 311 上面。然后加压固定,就得到组装的生物芯片 6。

[0158] 选择与流体入口 301 和出口 307 通道在尺寸和几何形状上匹配的适合的微导管,用胶将选好的微导管分别固定在入口 301 和出口 307 上,然后与连接连续监测体液中的分析物系统中的体液采样器和微流泵,并使连接通道的死体积最小。当生物芯片通过流体入口 301 与体液采样器,及流体出口 307 与微流泵连接后,启动微流泵,体液就会从体内经体液采样器通过流体入口 301、微孔 302、蛇形通道 303、分流微通道 304,将体液分别导入检测室 310 和 311,在检测室中与薄膜生物工作电极 401-406 接触;然后汇集入微通道 305、微通道 306,和经过流体出口 307,流经微流泵,进入废液收集器。

[0159] 以上实施例示出了 2 个检测室及相应的 4 个工作电极的多检测室生物芯片结构;本领域技术人员将意识到到根据需要,本发明的生物芯片可以具有更多个检测室的生物芯片,用于检测体液中更多个物质。

[0160] 应该理解到披露的本发明不仅仅限于描述的特定的方法、方案和物质,因为这些均可变化。还应理解这里所用的术语仅仅是为了描述特定的实施方式方案的目的,而不是意欲限制本发明的范围,本发明的范围仅受限于所附的权利要求。

[0161] 本领域的技术人员还将认识到,或者能够确认使用不超过常规实验,在本文中所述的本发明的具体的实施方案的许多等价物。这些等价物也应包含在所附的权利要求中。

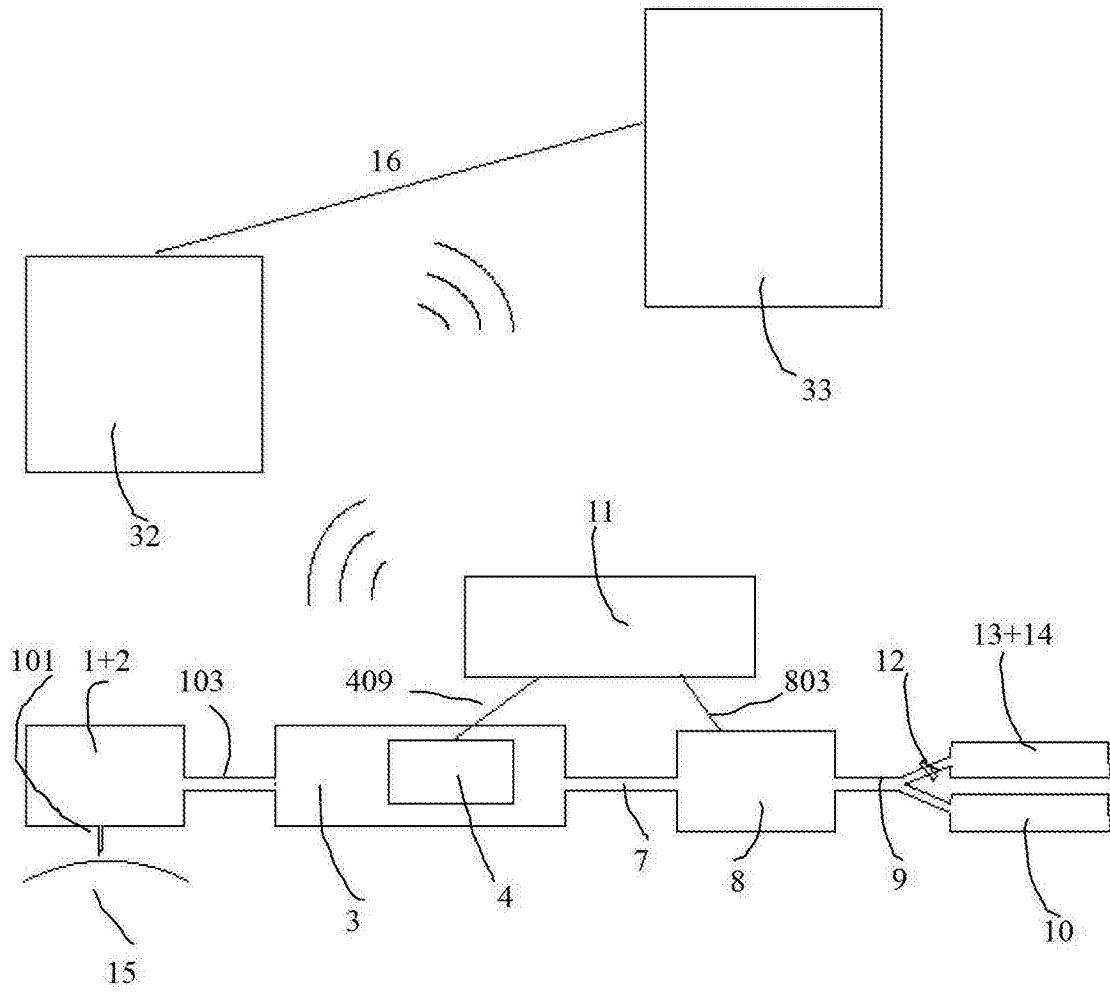


图 1

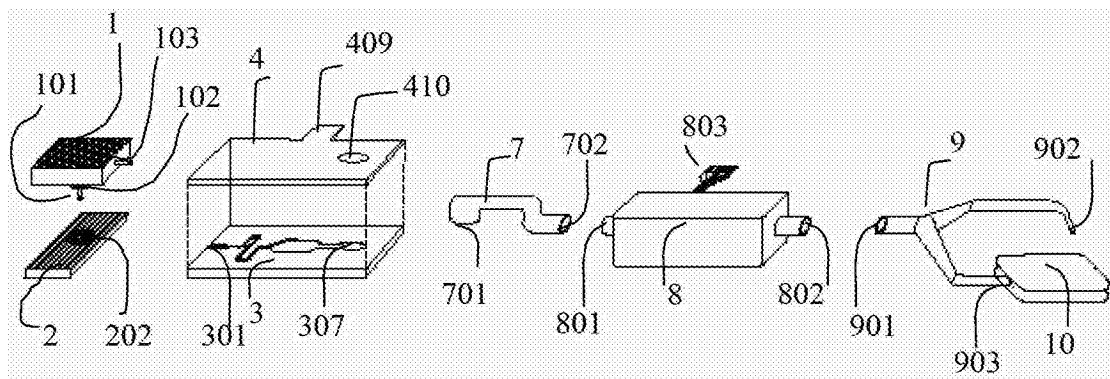


图 2

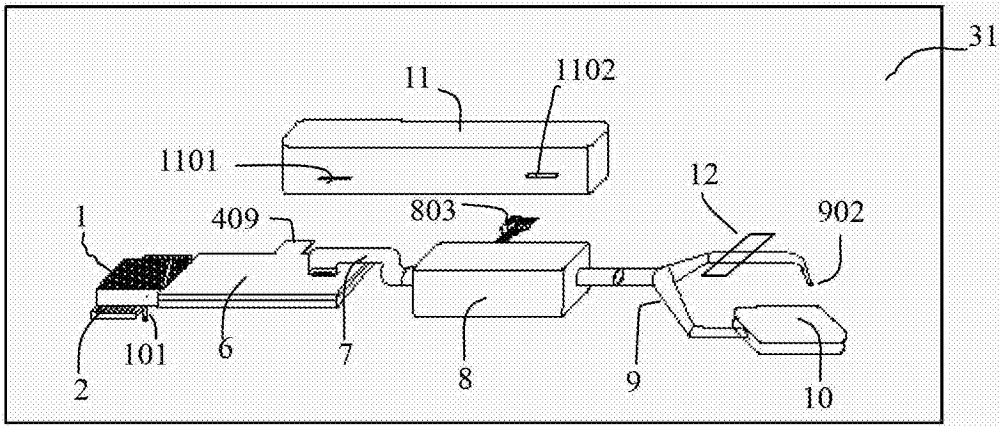


图 3

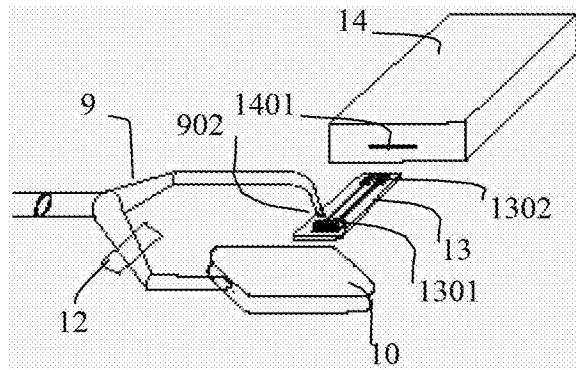


图 4

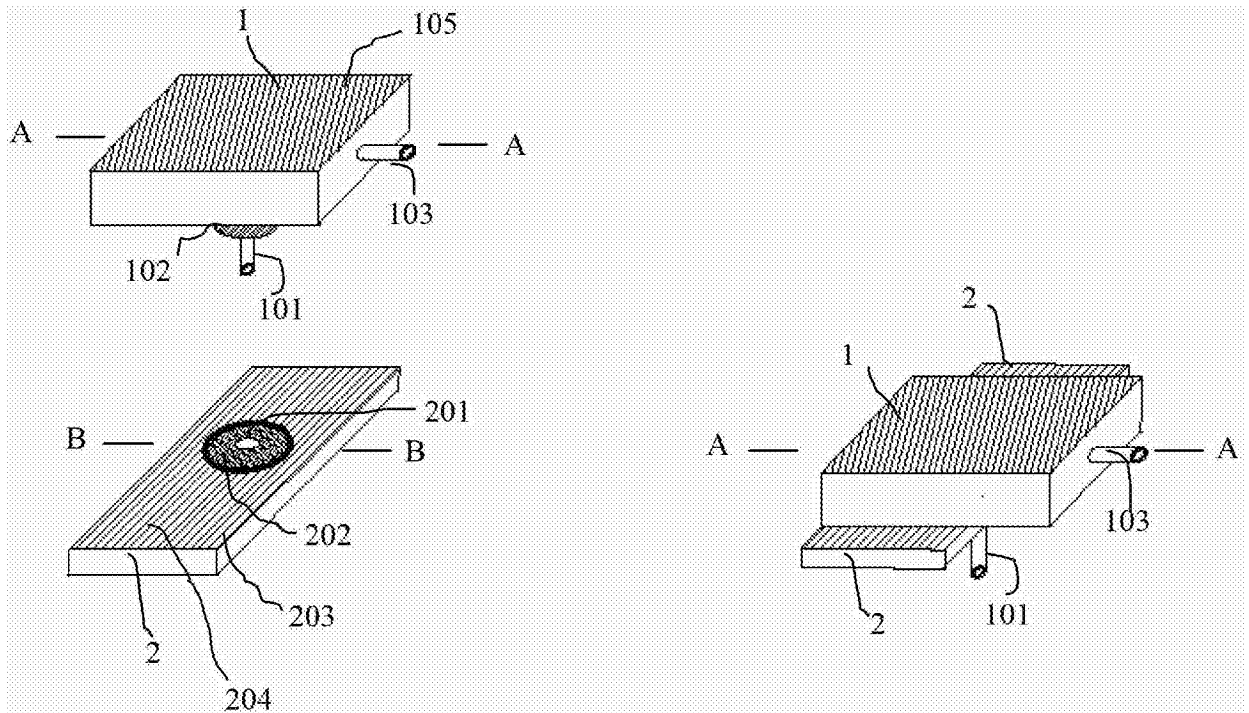


图 5

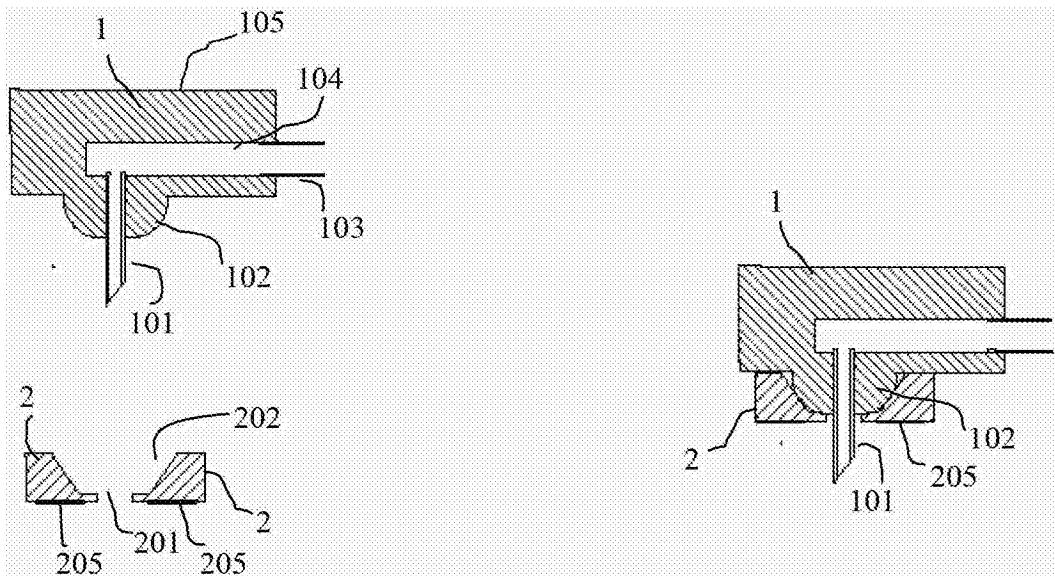


图 6

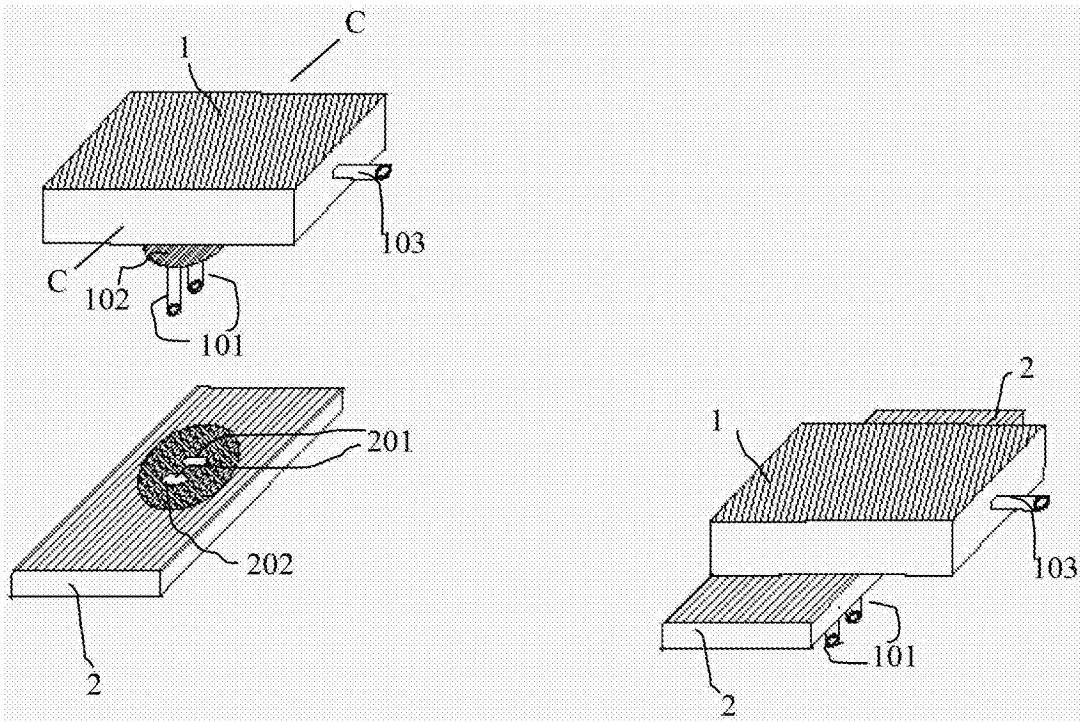


图 7

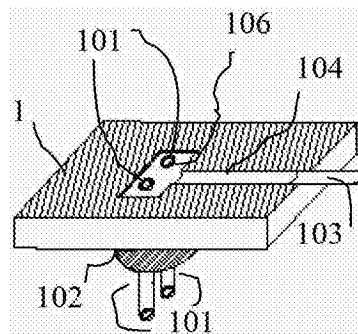


图 8

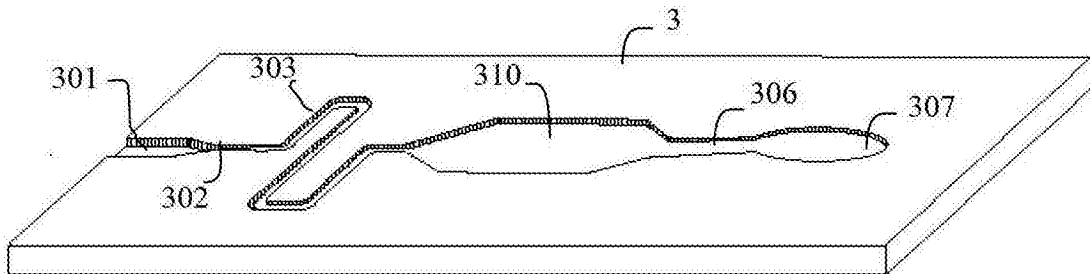


图 9

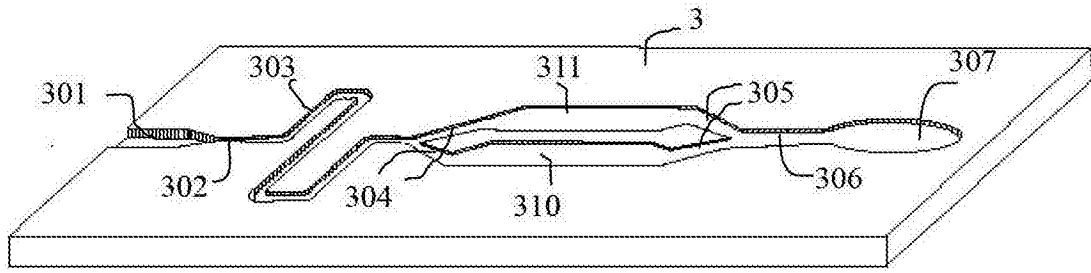


图 10

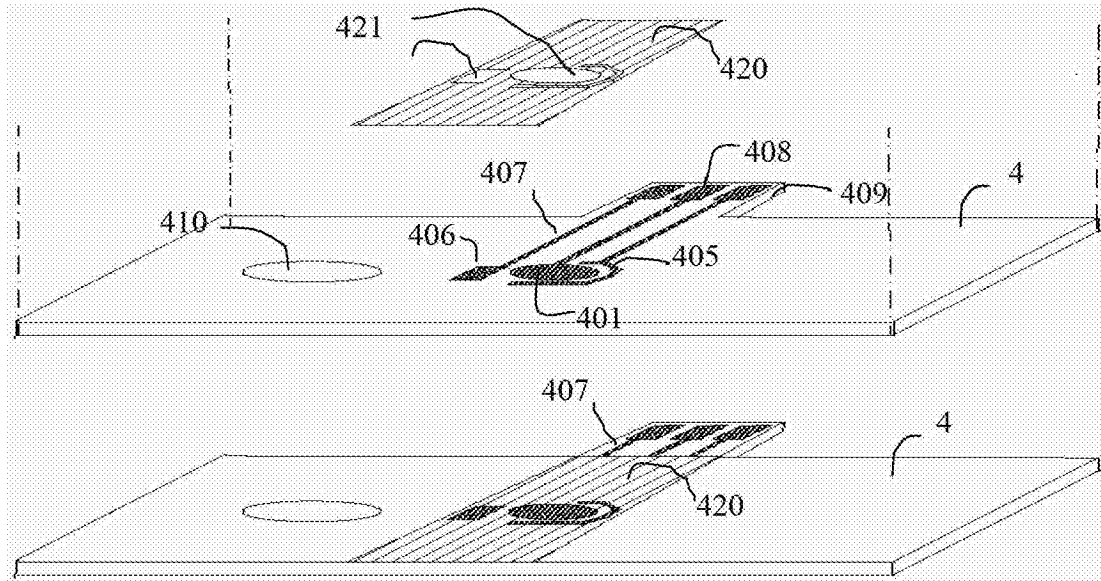


图 11

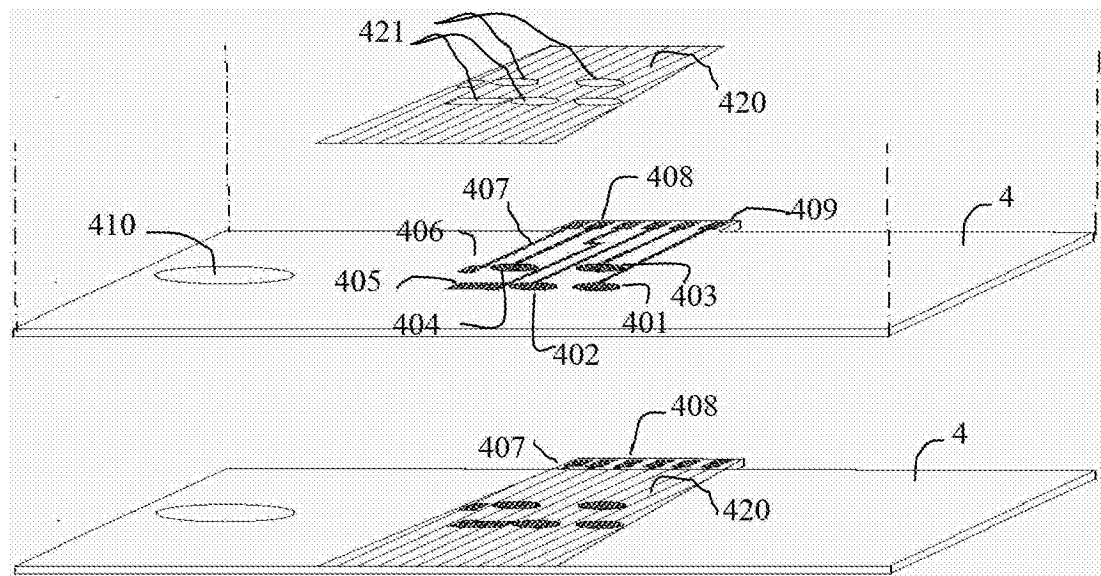


图 12

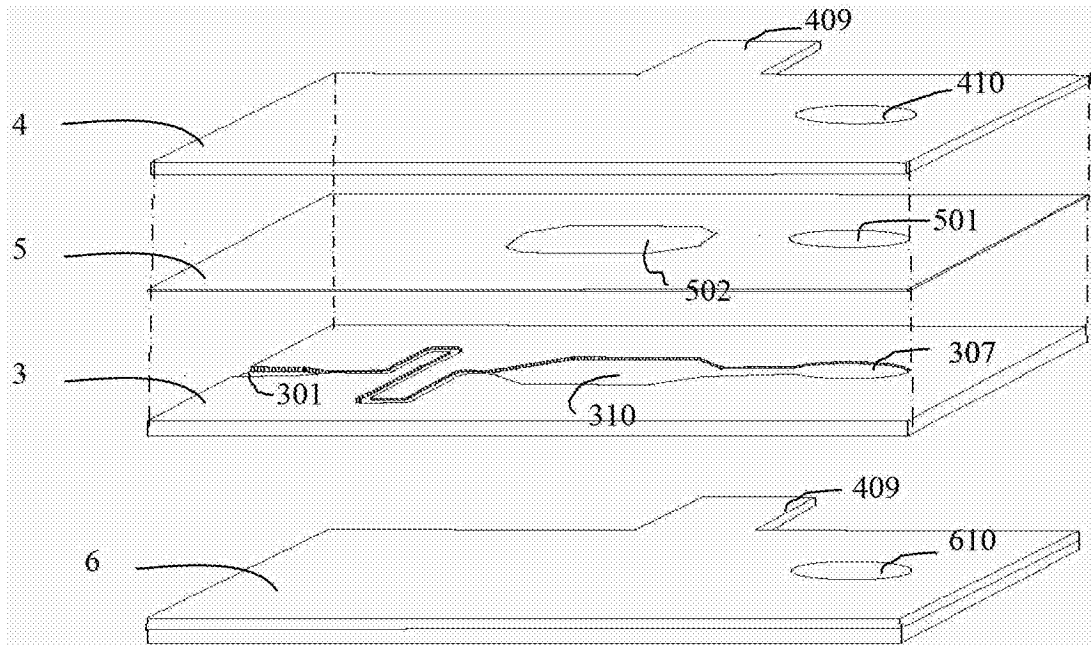


图 13

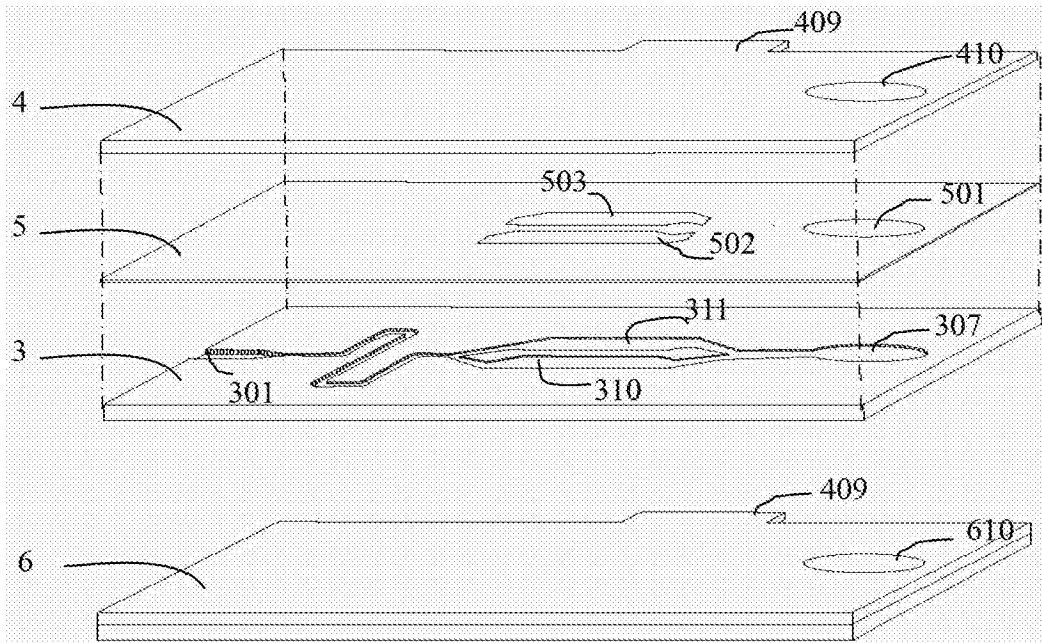


图 14