

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

G01N 35/00

G01N 35/08

G01N 27/00



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200510063739.8

[43] 公开日 2005 年 9 月 28 日

[11] 公开号 CN 1673750A

[22] 申请日 2005.3.24

[21] 申请号 200510063739.8

[30] 优先权

[32] 2004. 3. 26 [33] US [31] 10/811446

[71] 申请人 生命扫描有限公司

地址 美国加利福尼亚州

[72] 发明人 S·博姆 J·I·罗杰斯

A·麦克奈拉格 J·莫法特

M·斯蒂恩 T·里奇特

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

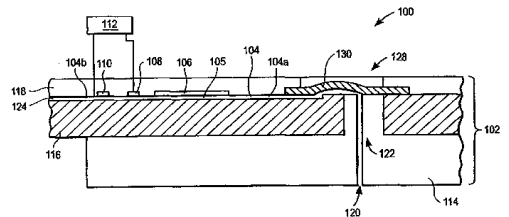
代理人 杨凯 张志醒

权利要求书 3 页 说明书 18 页 附图 11 页

[54] 发明名称 具有定位电极的微流体分析系统

[57] 摘要

一种用以监测液体样品(例如 ISF)中的分析物(例如葡萄糖)的微流体分析系统,该微流体分析系统包括分析模块,所述分析模块具有至少一个用以接收并输送液体样品的微通道、至少一个用以测量液体样品内的分析物的分析物传感器以及至少一个定位电极。分析物传感器和定位电极与微通道操作上耦合。该微流体分析系统还包括计量仪器,所述计量仪器配置成用来测量定位电极的电特性(例如,阻抗和电阻)。此外,测量的电特性取决于与被作电特性测量的定位电极操作上耦合的微通道内的液体样品的位置。



ISSN 1008-4274

1. 一种用以监测液体样品中的分析物的微流体分析系统，所述
5 微流体分析系统包括：

分析模块，所述分析模块包括：

至少一个微通道，用以接收并输送液体样品；

至少一个分析物传感器，用以测量液体样品内的分析物，
所述至少一个分析物传感器中的每个与一微通道操作上耦合；以及

10 至少一个定位电极，所述至少一定位电极中的每个与至少
一个微通道操作上耦合；以及

计量仪器，配置成用来测量所述至少一个定位电极的电特性，
所述电特性取决于与被作电特性测量的所述至少一个定位电极操作
上耦合的所述微通道内的液体样品的位置。

15 2. 如权利要求 1 所述的微流体分析系统，其中，还包括与所述
计量仪器操作上耦合的计时器。

3. 如权利要求 1 所述的微流体分析系统，其中，所述定位电极
与所述微通道操作上耦合，其方式是所述定位电极的表面暴露于所
述微通道。

20 4. 如权利要求 1 所述的微流体分析系统，其中，所述定位电极
与所述微通道操作上耦合，其方式是绝缘层将所述定位电极和所述
微通道隔开。

5. 如权利要求 1 所述的微流体分析系统，其中，所述至少一个
定位电极包括第一定位电极和第二定位电极，所述第一定位电极和
25 所述第二定位电极与第一微通道操作上耦合；以及

所述计量仪器配置成用来测量所述第一定位电极和所述第二定
位电极之间的电特性。

6. 如权利要求 5 所述的微流体分析系统，其中，所述分析物传

感器设置在所述第一定位电极和所述第二定位电极之间。

7. 如权利要求 5 所述的微流体分析系统，其中，所述第一定位电极和所述第二定位电极位于所述分析物传感器的下游。

8. 如权利要求 5 所述的微流体分析系统，其中，所述电特性至少是所述第一定位电极和第二定位电极之间的阻抗以及所述第一定位电极和第二定位电极之间的电阻这二者之一。

9. 如权利要求 1 所述的微流体分析系统，其中，所述至少一个定位电极与所述分析物传感器操作上耦合。

10. 如权利要求 5 所述的微流体分析系统，其中，还包括与所述第一微通道操作上耦合的第三定位电极，并且

其中所述计量仪器配置成用来测量所述第一定位电极、第二定位电极和第三定位电极中的任意两个电极之间的电特性。

11. 如权利要求 1 所述的微流体分析系统，其中，所述微通道包括至少一个主微通道和至少一个第一分支微通道和一个第二分支微通道。

12. 如权利要求 11 所述的微流体分析系统，其中，所述至少一定位电极包括至少一个位于所述主微通道内的定位电极、至少一个位于所述第一分支微通道内的定位电极和至少一个位于所述第二分支通道内的定位电极，并且

所述计量仪器测量位于所述主微通道内的定位电极与位于所述第一和第二分支微通道内的定位电极中的任一个电极之间的电特性。

13. 如权利要求 11 所述的微流体分析系统，其中，所述至少一定位电极包括至少两个位于所述第一分支微通道内的定位电极和至少两个位于所述第二分支微通道内的定位电极，并且

所述计量仪器测量位于所述第一分支微通道内的两个定位电极之间的和位于所述第二分支微通道的两个定位电极之间的电特性中之任一个。

14. 如权利要求 11 所述的微流体分析系统，其中，所述至少一个定位电极包括配置成交叉配置的第一定位电极和第二定位电极。

15. 如权利要求 11 所述的微流体分析系统，其中，所述至少一个定位电极为弯曲形定位电极。

5 16. 如权利要求 1 所述的微流体分析系统，其中，还包括一个旁通电极。

具有定位电极的微流体分析系统

5 技术领域

本发明一般地涉及一种分析装置，尤其涉及微流体分析系统。

背景技术

10 在基于液体样品的分析装置（即，流体分析装置）中，要求以高准确度和高精确度控制必要的液体样品，以便获得可靠的分析结果。对于使用小体积液体样品（例如，10 纳升到 10 微升）的“微流体”（microfluidic）分析装置尤其要保证这种控制。在这种微流体分析装置中，液体样品一般包含并输送在尺寸为例如 10 微米到 500 微米的数量级的微通道内。

15 微通道内的小体积液体样品的控制（例如，输送、位置检测、流速确定和/或体积确定）对于成功进行各种分析步骤是必要的，这些分析步骤包括确定组织液（ISF）样品内的葡萄糖浓度。例如，要获得可靠的结果可能需了解液体样品的位置，以确保液体样品在分析开始之前已经到达检测区域。然而，微流体分析装置中的液体样品和微通道的相对较小的尺寸会使这种控制成为问题。

20 在用于血糖监测的分析系统的环境中，连续或半连续的监测系统和方法的优点在于：它们增强了人们对血糖浓度趋势、食物和药品对血糖浓度的影响以及使用者的全身血糖（glycemic）控制的认知。连续或半连续的葡萄糖监测系统存在的问题是一般只有小体积的液体样品（例如，大约 250 纳升的 ISF 液体样品）可用于测量葡萄糖浓度。此外，以受控的流速并且通过可以获知提取液体的位置和总体积的方式将小体积液体从目标位置输送到体外葡萄糖监测器是困难的。

因而，本领域一直需要能够控制小体积液体样品并且还能够在上述问题的微流体分析系统。

发明内容

5 本发明实施例的微流体分析系统能够控制小体积液体样品并且以另一种方式缓解了上述问题。

10 本发明实施例的用以监测液体样品内（例如，ISF）的分析物（例如，葡萄糖）的微流体分析系统包括一个分析模块，其中包括：一个设有至少一个用以接收并输送液体样品的微通道；至少一个用以测量液体样品中的分析物的分析物传感器；以及至少一个定位电极。分析物传感器和定位电极与微通道操作上耦合。

15 微流体分析系统还包括一个配置成用来测量定位电极的电特性（例如，阻抗或电阻）的测量仪器。例如，该测量仪器可测量单个定位电极两端之间的电特性（例如，电阻）或测量两个电极之间的电特性（例如阻抗）。

此外，在本发明实施例的微流体分析系统的实施例中，测量的电特性取决于与进行电特性测量的定位电极操作上耦合的微通道内的液体样品的位置。例如，测量的阻抗的变化可取决于微通道内导电液体样品的前部相对一个或多个定位电极的位置。

20 由于本发明实施例的微流体分析装置包括测量电特性的测量仪器，该电特性取决于微通道内的液体样品的位置，这种测量能够准确地检测液体样品位置、确定液体样品流速和/或确定液体样品体积。

附图说明

25 通过参照随后的阐述了利用本发明原理的示范性实施例的详细描述和所附附图，将更好地理解本发明的特征和优点。

图 1 是本发明示范性实施例的微流体分析系统的简化横截面侧视图和示意表示。

图 2 是图 1 的微流体分析系统的模塑插塞的简化透视图。

图 3 是图 1 的微流体分析系统的微通道盘的简化俯视图。

图 4 是图 1 的微流体分析系统一薄层的简化仰视图。

5 图 5 是描述用来提取体液样品并监测其中分析物的系统的简化框图，本发明的若干微流体分析系统实施例使用该系统。

图 6 是正用于使用者皮层的图 5 的采样模块的简化示意图，虚线箭头表示机械相互作用，实线箭头表示 ISF 流或者当与成分 228 连接时表示施加的压力。

10 图 7 是一种用于本发明微流体分析系统实施例的定位电极、微通道、分析物传感器和测量仪器的配置的简化示意图。

图 8A 是显示本发明微流体分析系统的实施例中定位电极可暴露于微通道的方式的简化横截面示意图。

图 8B 是显示本发明微流体分析系统的实施例中由绝缘层将定位电极和微通道隔开的方式的简化横截面示意图。

15 图 9 是另一种用于本发明微流体分析系统实施例的定位电极、微通道、分析物传感器和测量仪器的配置的简化示意图，本图显示位置检测器可与分析物传感器电耦合的方式。

20 图 10 是又一种用于本发明微流体分析系统实施例的定位电极、微通道、分析物传感器和测量仪器的配置的简化示意图，本图显示了使用三个定位电极。

图 11 是一种用于本发明微流体分析系统实施例的定位电极、主微通道、分支微通道、分析物传感器和测量仪器的配置的简化示意图。

25 图 12 是另一种用于本发明微流体分析系统实施例的定位电极、主微通道、分支微通道、分析物传感器和测量仪器的配置的简化示意图。

图 13 是一种用于本发明微流体分析系统实施例的定位电极、微通道和测量仪器的配置的简化示意图。

图 14 是图 13 的配置之一部分的等效电路的简化示意图。

图 15 是再一种用于本发明微流体分析系统实施例的定位电极、微通道和测量仪器的配置的简化示意图。

图 16 是图 15 的配置之一部分的等效电路的简化示意图。

5 图 17 是另一种用于本发明微流体分析系统实施例的定位电极、微通道和测量仪器的配置的简化示意图。

图 18 是又一种用于本发明微流体分析系统实施例的定位电极、微通道和测量仪器的配置的简化示意图。

图 19 是图 18 的配置之一部分的等效电路的简化示意图。

10 图 20 是再一种用于本发明微流体分析系统实施例的定位电极、微通道和测量仪器的配置的简化示意图。

图 21 是导纳对灌注数的曲线图。

具体实施方式

15 图 1-4 描述了本发明范例性实施例的用以确定液体样品中分析物（例如，检测分析物和/或测量分析物浓度）的微流体分析系统 100。

微流体分析系统 100 包括具有微通道 104 的分析模块 102，该微通道 104 用以接收并输送液体样品（例如，从真皮组织目标位置提取的 ISF 样品）；用以测量液体样品中的分析物（例如，葡萄糖）的分析物传感器 106（例如，电化学分析物传感器或光度分析物传感器）
20 以及第一和第二定位电极 108 和 110。在图 1-4 的实施例中，微通道 104 包括前传感器微通道部分 104a 和后传感器微通道部分 104b。微流体分析系统 100 还包括传感器腔 105，分析物传感器 106 设置在传感器腔 105 内。

25 微流体分析系统 100 还包括用以测量第一定位电极 108 和第二定位电极 110 之间阻抗的测量仪器 112，测量的阻抗取决于微通道 104 内液体样品（图 1-4 中未示出）的位置。

一般来说，本发明的实施例中，测量定位电极之间的阻抗或欧

姆电阻可通过在电极之间施加电压并测量结果形成的电流来实现。可在定位电极之间施加恒定电压或交流电压，并分别测量结果的直流电流（DC）或交流电流（AC）。然后，可使用结果得到的 DC 或 AC 电流计算阻抗或欧姆电阻。此外，本领域技术人员应该认识到测量阻抗可包括测量电阻电压降（即，欧姆或电压/电流形式的电阻[R]）以及测量电容（即，法拉或库仑/伏特形式的电容）。例如，在实际应用中，可通过在定位电极上施加交流电流并测量结果电流来测量阻抗。对于不同频率的交流电流，电阻效应或是电容效应在确定测量的阻抗中起主导作用。低频时，纯电容成分起主导作用，而高频时，纯电阻成分起主导作用。为了区分电阻成分和电容成分，可确定施加的交流电流和测量的结果电流之间的位相差。如果具有零位相偏移，则纯电阻成分起主导作用。如果位相偏移显示电流落后于电压，则电容成分占优势。因而，依据施加的交流电流的频率和定位电极的配置来确定是测量电阻还是测量电阻和电容的组合是有益的。

例如，在图 1-4 的实施例 1 中，可通过在第一定位电极 108 和第二定位电极 110 之间施加交流电压并测量结果交流电流，来进行阻抗测量。由于第一定位电极 108 和第二定位电极 110（连同第一和第二定位电极之间的微通道 104 内的任何物质[例如，空气或液体样品]以及防止定位电极和上述物质直接接触的任何层）是电容的一部分，测量的电流可用于计算阻抗。在第一和第二定位电极之间的微通道 104 内存在或不存在液体样品将影响测量的电流和阻抗。

加到第一和第二定位电极之间的交流电压的频率和振幅可预先确定，以便可通过测量电流的明显增加检测到第一和第二定位电极之间液体样品的存在。

对于阻抗或电阻的测量，例如在使用 ISF 液体样品和碳基或银基油墨的定位电极的情况下，施加电压的大小可在大约 10mV 到大约 2 伏的范围内。施加电压的范围的下限和上限取决于液体样品的

5 电解或电化学分解的起动 (onset)。例如, 在使用交流电压的情况下, 以一定的频率施加交流电压, 该频率所导致的由任何电化学反应产生的液体样品属性的净变化 (net change) 可以忽略。这种频率范围例如可从约 10Hz 到约 100KHz, 其电压波形关于 0 伏对称 (即, 交流电压的 RMS 值大约为 0)。

10 如图 1 中以简化方式描述的, 分析物传感器 106、第一定位电极 108 和第二定位电极 110 分别与微通道 104 操作上耦合。应该注意, 本发明实施例中所使用的定位电极可由本领域技术人员公知的任何适合的导电材料构成, 包括传统上用作分解电极材料的导电材料和尤其是适用于软性电路、光刻制造技术、网版印刷 (screen printing) 技术和柔性版印刷技术 (flexible-printing) 的公知导电材料。例如, 适合的导电材料包括碳、贵金属 (例如, 金、铂和钯)、贵金属合金、导电的电势形成 (potential-forming) 金属氧化物和金属盐。例如, 定位电极可由导电银基油墨 (例如, 商业上可获得的导电银基油墨 Electrodag 418 SS) 形成。

15 在图 1-4 的实施例中, 分析模块 102 还包括模塑插塞 114、微通道盘 116 和薄层 118 (分别在图 2、图 3 和图 4 中单独描述)。例如, 分析模块 102 可通过将微通道盘 116 与薄层 118 和模塑插塞 114 接合而构成。

20 模塑插塞 114 包括入口通道 120 和定位柱 122。微通道盘 116 配置成 (与薄层 118 一起) 来确定液体样品废物储存室 124 以及上述微通道 104 和传感器腔 105。此外, 微通道盘 116 包括定位孔 126 (例如, 参见图 3)。

25 薄层 118 包括进入孔 128、薄膜阀 130, 并且在图 1-4 的实施例中, 还包括上述分析物传感器 106 和第一及第二定位电极 108 和 110。

微通道 104 的垂直于液流方向的横截面尺寸 (即高和宽) 在大约 10 微米和大约 500 微米的范围内。在本发明实施例的微通道内处理的液体样品体积一般在大约 10 纳升到大约 10 微升的数量级。本

申请中，用词“处理”指对各种液体样品体积的输送，该液体样品体积包括（但不限于）从目标位置提取的分离液体样品体积（例如，在 50nl 到 250nl 范围内的分离体积）、分析物传感器所要求的最小液体样品体积（例如，50nl）以及在微流体分析系统的整个使用寿命内流过微通道的液体样品的总体积（例如，大约 10 微升的总体积）。

在微流体分析系统 100 的制造过程中，使用模塑插塞 114 的定位柱 122 确保模塑插塞 114 和微通道盘 116 足够对准。例如，这种定位必须确保分析物传感器 106 可操作地与传感器腔 105 对准，并且第一和第二定位电极 108 和 110 与后传感器微通道部分 104b 定位。

在制造过程中，可使用薄层 118 和/或微通道盘 116（未图示）所包括的定位部件或者通过光学校验方法，使薄层 118 与微通道盘 116 对准。

微通道盘 116 的定位孔 126 为半圆形并完全延伸通过微通道盘 116。如图 1 所示，定位柱 122 具有与定位孔 126 互补的形状和大小，从而使微通道盘 116 与模塑插塞 114 完全接合。定位孔 126 和定位柱 122 都使用半圆形有利于限制组合的模塑插塞 114 和微通道盘 116 的转动自由度。应当指出，也可使用除半圆性以外的其它形状。

虽然未在图 1-4 中示出，薄层 118 实际上还包括将分析物传感器 106 电连接到外部装置（例如，下面图 5 所述的本地控制器模块）并将第一和第二定位电极 108 和 110 连接到测量仪器 112 的电连接件。例如，这种电连接件可包括导电线（conductive trace）和电触垫（electrical contact pad）。

应该考虑到，液体样品（例如，ISF 样品）将通过适当的手段（例如，下面图 5 所述的采样模块）输送到入口通道 120。流过入口通道 120 的液体样品流由薄膜阀 130 控制。应该注意，除了薄膜阀以外，也可使用其它类型的阀，且这些阀是本领域技术人员所公知的。

在图 1 的实施例中，薄膜阀 130 是可变形的，由圆顶形（dome shape）弹性材料制成。当薄膜阀 130 处于未变形状态，液体样品可

流过薄膜阀 130 并注入到前传感器微通道部分 104a。然而，当薄膜阀 130 开始变形时（例如，通过进入孔 128 施加压力），薄膜阀 130 堵塞入口通道 120 而防止液体样品从该处流过。此外，薄膜阀 130 的进一步变形推动液体样品通过前传感器微通道部分 104a 并进入传
5 感器腔 105。经过薄膜阀 130 的液体样品的移动（即，从入口通道 120 到前传感器微通道部分 104a）可由加到变形薄膜阀 104a 的压力的
大小来控制。进入微通道 104 内的液体样品流速一般在大约每分钟 10 纳升到大约每分钟 1000 纳升的范围内。

第一和第二定位电极 108 和 110 连同测量仪器 112 可用于确定
10 微通道 104 内的液体样品位置、液体样品流速和/或提取的液体样品的
体积，以帮助控制薄膜阀 130 的下压变形。确定液体样品位置是
有利的，为的是确认最小数量的液体样品已经采集到分析模块 102
并开始分析物确定的时间。确定液体样品的流速和/或已经进入微流
15 体分析系统 100 的液体样品总量是有利的，为的是通过如下方式控
制薄膜阀 130，该方式能便于在预定的时间间隔进行半连续止流测量
（即，对液体样品流的测量暂时中止并在每单位时间内进行预定次
数的测量而不是连续测量[一般是每小时 4-10 次测量]）。而且，确
定液体样品流速和液体样品总量能够进行传感器延迟补偿。此外，
分析物传感器 106 可能对流速敏感。因而，使用第一、第二定位电
20 极和测量仪器 112 使得系统 100 能够在较长时间间隔（例如，大约 8
小时）内更准确地确定分析物。

在图 1-4 的实施例中，分析物检测器 106 设置在检测器腔 105 内。
分析物检测器 106 可为本领域技术人员公知的任何适合的传感器。
在所关心的分析物是葡萄糖的情况下，分析物传感器 106 可为测量
25 正比于葡萄糖浓度的电流的电化学葡萄糖传感器。更具体地，例如
分析物传感器 106 可为在止流条件下（即，测量过程中流速为零或
近似为零）且在葡萄糖在传感器腔 105 内被消耗的情况下测量电流
的电化学葡萄糖传感器。可用于本发明实施例的分析物传感器的实

例包括（但不限于）基于电化学的分析物传感器和基于光度的分析物传感器。基于电化学的分析物传感器例如包括电流的、电位的和电量分析物的传感器。基于光度的分析物传感器例如包括透射的、反射的、比色的、荧光的、散射的和吸收分析物的传感器。

5 液体样品中的分析物经分析物传感器 106 确定之后，该液体样品便被输送到后传感器微通道部分 104b。

10 本领域技术人员应该认识到，例如，本发明实施例的分析物监测系统可用作各种装置的子系统。例如，本发明的实施例可用作图 5 所述的系统 200 的分析模块。系统 200 配置成用来提取体液样品（例如，ISF 样品）并监测其中的分析物（例如，葡萄糖）。系统 200 包括一次性的卡盒 212（包围在虚线框内）、本地控制器模块 214 和远程控制器模块 216。

15 在系统 200 中，一次性卡盒 212 包括用于从身体（B，例如使用者的皮层）提取体液样品（即，ISF 样品）的采样模块 218 以及用于测量体液内分析物（即，葡萄糖）的分析模块 200。采样模块 218 可为本领域技术人员公知的任何适合的采样模块，同时分析模块 220 可为依据本发明实施例的微流体分析系统。适合的采样模块的实例在国际申请 PCT/GB01/05634(2002 年 6 月 27 日公开的 WO02/49507) 和美国专利申请 No.10/653,023 中进行了描述，本申请通过参照而全面包括了上述专利申请。然而，在系统 200 中，由于采样模块 218 是一次性卡盒 212 的部件，因而采样模块 218 作为一次性的部件配置。

25 如图 6 所示，系统 200 的采样模块 218 是 ISF 采样模块，这种采样模块包括用于穿透身体 B 的目标位置（TS）并提取 ISF 样品的穿透部件 222、激励机构 224 以及至少一个压力环 228。采样模块 218 适用于向分析模块 220 提供连续或半连续的 ISF 流，以对 ISF 样品内的分析物（例如，葡萄糖）进行监测（例如，浓度测量）。

 在系统 200 的使用过程中，穿透部件 222 通过激励机构 224 的

操作插入到目标位置（即，穿透该目标位置）。例如，对于从使用者的皮层提取 ISF 样品，穿透部件 222 可插入的最大插入深度在从 1.5mm 到 3mm 范围内。此外，穿透部件 222 可为优化以连续或半连续方式对 ISF 样品的提取而加以配置。在这一方面，例如穿透部件 222 可包括带有弯尖的规格为 25 的薄壁不锈钢针头，其中针尖弯曲的支点（fulcrum）设置在针尖和针尾之间。在美国专利申请 No.10/185,605（2003 年 3 月 27 日公开的 US2003/0060784）描述了适用于穿透部件的针头。此外，在美国专利申请 No.10/718,818 中描述了关于系统 200 的更多细节。

在图 1-4 的实施例中，对第一和第二定位电极 108 和 110 以及测量仪器 112 配置成用来使第一和第二定位电极都在分析物传感器 106 相对微通道 104 的“下游”。然而，也可使用其它适合配置。例如，图 7 是一种用于本发明微流体分析系统的实施例的定位电极、微通道、分析物传感器和测量仪器的配置 300 的简化示意图。配置 300 包括第一定位电极 302、第二定位电极 304、电阻测量仪器 306、计时器 308、微通道 310 和分析物传感器 312。在图 7 的配置中，波浪线表示微通道 310 内的液体样品（例如，ISF、血液、尿液、血浆、血清、缓冲剂或试剂液体样品）。

配置 300 可用于确定微通道 310 内的液体样品的位置或流速。在图 7 的配置中，分析物传感器 312 位于第一定位电极 302 和第二定位电极 304 的中间。电阻测量仪器 306 适用于测量第一定位电极 302 和第二电极 304 之间的阻抗。例如，这种测量可通过以下方式实现：通过使用电压源在第一定位电极 302 和第二定位电极 304 之间施加连续或交变电压，以可测量由第一定位电极 302 和第二定位电极 304 之间的微通道 310 内由液体样品形成的通路产生的阻抗，产生指示该液体样品存在的信号。

此外，当阻抗测量仪器 306 测量到由于第一和第二定位电极之间存在的液体样品而产生的阻抗变化时，可将一信号发送到计时器

308, 以标记第一和第二定位电极之间第一次出现液体的时间。当测量的阻抗显示液体样品已经到达第二定位电极时, 可将另一信号发送到计时器 308。液体样品第一次出现在第一和第二定位电极之间时和液体到达第二定位电极时的时间差可用于确定液体样品的流速(已经知道第一和第二定位电极之间的微通道体积)。此外, 知道液体流速和/或液体样品的位置可用于确定液体样品的总体积。此外, 表示液体样品到达第二定位电极 304 的时间点的信号也可发送到本地控制器模块(例如, 图 5 的本地控制器模块 214), 用于确定薄膜阀 130 的正确变形状态。

10 图 8A 是显示在本发明微流体分析系统实施例中定位电极能够与微通道操作上耦合的一种方式的简化横截面示意图。图 8A 描述了微通道 350 (横截面)、微通道盘 352、定位电极 354、薄层 356 和测量仪器 358。在图 8A 的配置中, 定位电极 354 与微通道 350 操作上耦合, 使定位电极 354 的表面 360 暴露于微通道 350 内的液体样品
15 (在图 8A 中由波浪线描述)。

在图 8A 的实施例中(以及本发明的其它实施例中), 微通道盘 352 和薄层 356 由电绝缘材料制成, 例如, 聚合物绝缘材料(例如, 聚苯乙烯、硅胶、PMMA、聚碳酸酯或 PEEK)以及非聚合物绝缘材料(例如, 玻璃)。

20 图 8B 是显示在本发明微流体分析系统实施例中定位电极能够以另一种方式与微通道操作上耦合的的简化横截面示意图(使用与图 8 相同的附图标记)。图 8B 描述了微通道 350 (横截面)、微通道盘 352、定位电极 354、薄层 356 和测量仪器 358。在图 8B 的配置中, 定位电极 354 与微通道 350 操作上耦合, 但是经绝缘层(即, 薄层 356 的一部分)与微通道 350 隔开。图 8B 所述的方式的好处是微通道 350
25 内的液体样品与定位电极 354 之间不直接接触, 并且因而不会出现由于定位电极 354 产生的液体样品而电解或电化学分解的情况。

图 9 是另一种用于本发明的微流体分析系统实施例的微通道、

分析物传感器和定位电极的配置 400 的简化示意图。配置 400 包括第一定位电极 402、第二定位电极 404、电阻测量仪器 406、计时器 408、微通道 410 和分析物传感器 412。在图 9 的配置中，波浪线表示微通道 410 内的液体样品（例如，ISF、尿液、血浆、血清、缓冲剂或试剂液体样品）。

在图 9 的实施例中，第一定位电极 402 和分析物传感器 412 都与本地控制器模块 214 操作上耦合。通过这种方式，第一定位电极可同时作为定位电极和分析物传感器 412 的参考电极（假设分析物传感器 412 是基于电化学的分析传感器）。此外，应该注意，阻抗测量仪器 406 和计时器 408 可结合到本地控制器模块 214 内。

图 9 的配置的优点是通过将第一定位电极同时作为定位电极和分析物传感器 412 的参考电极而降低了复杂性。例如，在图 9 的配置中，第一定位电极 402 可由在第一定位电极和液体样品之间产生稳定电势的材料制成。在液体样品为 ISF 液体样品的情况下，第一定位电极可由氯化了的银（Ag/AgCl）形成。

图 10 是又一种用于本发明微流体分析系统实施例的定位电极、微通道、分析物传感器和测量仪器的配置 450 的简化示意图。配置 450 分别包括第一、第二和第三定位电极 452、454 和 456、分析物传感器 458、阻抗测量仪器 460、计时器 462 和微通道 464。阻抗测量仪器 460 配置成用来测量第一、第二和第三定位电极的任意两个电极之间的阻抗。

配置 450 与配置 300 和 400 的不同之处在于：配置 450 包括三个定位电极。包括三个定位电极这一特点，增强了精确检测微通道 464 内液体样品的位置和流速的能力。例如，使用两个定位电极能够检测单个灌注团（bolus）（即，包含在两个定位电极之间的微通道内的体积）。然而，使用三个（或更多）定位电极能够在液体样品依次通过三个（或更多）定位电极时检测多个灌注团。

图 11 是一种用于本发明微流体分析系统实施例的定位电极、微

通道（包括一个主微通道和两个分支微通道）、分析物传感器以及测量仪器的配置 500 的简化示意框图。配置 500 包括一个微通道，该微通道包括主微通道 502、第一分支微通道 504 和第二分支微通道 506。配置 500 还包括第一定位电极 508（与主微通道 502 操作上耦合）、第二定位电极 510（与第一分支微通道 504 操作上耦合）以及第三定位电极 512（与第二分支微通道 506 操作上耦合）。

此外，配置 500 包括第一分析物传感器 514（与第一分支微通道 504 操作上耦合）、第二分析物传感器 516（与第二分支微通道 506 操作上耦合）、测量仪器 518 和计时器 520。测量仪器 518 配置成用来测量第一定位电极与第二定位电极和第三定位电极中任一电极之间的电特性（例如阻抗）。

可以想见，配置 500 将用于包括用以将来自主微通道 502 的液体样品选择性地导向到第一和第二分支微通道 504 和 506 中的任一通道的液体处理装置的装置中。这种液体处理装置的实例包括（但不限于）主动阀、被动阀、毛细管断路器（capillary break）、气压式阻断器（air pressure barrier）以及疏水性贴片（hydrophobic patch）。

配置 500 可用来检测第一分支微通道 504 内的液体样品（通过使用测量仪器 518 测量第一定位电极 508 和第二定位电极 510 之间的电特性）或第二分支微通道 506 内的液体样品（通过使用测量仪器 518 测量第一定位电极 508 和第三定位电极 512 之间的电特性）。这种检测可用于控制液体样品流，并通过第一分析物传感器 514 或第二分析物传感器 516 确定液体样品中的分析物。

图 12 是另一种用于本发明微流体分析系统实施例的定位电极、微通道（包括一个主微通道和两个分支微通道）、分析物传感器以及测量仪器的配置 550 的简化示意图。配置 550 包括一个微通道，该微通道包括主微通道 552、第一分支微通道 554 和第二分支微通道 556。配置 550 还包括第一和第二定位电极 558 和 560（与第一分支微通道 554 操作上耦合）以及第三和第四定位电极 562 和 564（与第

二分支微通道 556 操作上耦合)。

此外,配置 550 包括第一分析物传感器 566 (与第一分支微通道 554 操作上耦合)、第二分析物传感器 568 (与第二分支微通道 556 操作上耦合)、测量仪器 570 和计时器 572。测量仪器 570 配置成用来测量第一和第二定位电极之间或者第三和第四定位电极之间的电特性(例如,阻抗)。

可以想见,配置 550 将用于包括用以将来自主微通道 552 的液体样品选择性地导向到第一和第二分支微通道 554 和 556 中的任一通道液体处理装置的装置。这种液体处理装置的实例包括(但不限于)主动阀、被动阀、毛细管断路器(capillary break)、气压式阻断器(air pressure barrier)以及疏水性贴片(hydrophobic patch)。

配置 550 可用于检测第一分支微通道 554 内的液体样品(通过使用测量仪器 570 测量第一定位电极 558 和第二定位电极 560 之间的电特性)或第二分支微通道 556 内的液体样品(通过使用测量仪器 570 测量第三定位电极 562 和第四定位电极 564 之间的电特性)。这种检测可用于控制液体样品流并通过第一分析物传感器 566 或第二分析物传感器 568 确定液体样品中的分析物。配置 550 的好处在于第一和第二定位电极(以及第三和第四定位电极)可定位得比较靠近,以能够准确测量其间的相对较高的电特性(例如,相对较高的阻抗)。

图 13 一种用于本发明微流体分析系统实施例的定位电极、微通道以及测量仪器的配置 600。图 14 是图 13 的配置 600 之一部分的等效电路的简化示意图。

配置 600 包括处于交叉配置的第一定位电极 602 和第二定位电极 604。配置 600 还包括微通道 606 和测量仪器 608。第一和第二定位电极 602 和 604 分别具有多个基本彼此平行且交替连续的电极部分(例如,图 13 所示的交替的“指状”图案)。为了便于说明,图 13 中示出第一和第二定位电极 602 和 604 的四个电极部分(分别为

602a 和 604a)。互相交叉的电极部分也称为“指”。

本发明实施例的定位电极和其间的间隔可为任何适合的尺寸。这种配置的优点是：可使用具有可用于测量相对较小液体样品的电特性的尺寸（例如，图 13 尺寸 W_g 和 W_e ）的交叉配置。

5 例如，在配置 600 中，各“指”可独立具有从 1 微米到 1500 微米范围内的宽度 W_e 。例如，电极指间的间隔（ W_g ）可在 0.1 毫米到 15 毫米。定位电极的厚度足以支持所要求的电流。例如，示范性的厚度是在约 1 微米到约 100 微米的范围内。

10 如配置 600 这样的互相交叉配置可含有任意数量的足以提供使用（例如，与液体样品相接触并测量电特性）的“指”。例如，一个交叉配置可含有 2 到大约 100 个“指”。

15 配置 600 可应用来检测流过微通道 606 的液体样品灌注团。这些灌注团具有预定的体积（例如 250 纳升），该体积由微通道 606 的高和宽以及距离 W_g 限定。例如，如果微通道 606 的宽和高大约均是 250 微米、 W_e 大约是 0.5 毫米并且 W_g 大约 4 毫米，那么当没有液体样品桥接定位电极 602 和定位电极 604 的任何指时，第一电极 602 和第二电极 604 之间的电阻基本上为无穷大。然而，如果 ISF 液体样品桥接（注入）第一定位电极的第一指和第二定位电极的第一指之间的微通道时（图 13 中由波浪线描述的情况），测量的总电阻 R_T 减小到大约 37 千欧姆的液体电阻 R_l 。

20 应该注意，在配置 600 中，各指 R_e 的电阻小于 R_l 至少 10 倍。随着样品液体进一步注入微通道 606，测量的第一定位电极 602 和第二定位电极 604 之间的总电阻 R_T 进一步减小。测量的总电阻 R_T 的减小可由公式 $R_T = \frac{R_l}{n}$ 表征，式中 n = 由液体样品桥接的指数。当 R_e 远
25 小于 R_l 时，配置 600 特别有用。

在配置 600 内，微通道 606 被描述为通过（即进入与电极指 602a 操作上耦合）各电极指 602a 一次。然而，微通道 606 也可具有蜿蜒的配置，以使微通道 606 多次通过各电极指 602a。这种配置可增强

易解析相对较小液体样品体积（例如，小于 5nl 的液体样品体积）的能力。

图 15 是一种用于本发明微流体分析系统实施例的定位电极、微通道和测量仪器的配置 650 的简化示意图。图 16 是图 15 的配置 600 的一部分的等效电路的简化示意图。

配置 650 包括具有八个“指” 652a 的单个梳形定位电极 652、微通道 654 和测量仪器 656。如图 16 所示，电极指 652a 用于限定其间的电极段（electrode segment），各电极段的电阻为 R_e 。应该注意，图 16 的尺寸 W_e 和 W_g 可与上述的配置 600 的尺寸相同。

当在八个电极指 652a 的任意电极之间的微通道 654 内没有液体样品时，测量的定位电极 652 的总电阻为各电极段的电阻 R_e 之和（即，所有电极元件的电阻和）。然而，一旦液体样品开始注入任何电极指 652a 之间的微通道 654，由于产生与 R_e 并联的电阻 R_f ，测量的总电阻 R_T 下降（参见图 16）。应该注意，对于配置 650，各电极段的电阻 R_e 远大于电阻 R_f ，最好为 10 倍或更多。

图 17 是一种用于本发明微液体分析系统实施例的定位电极、微通道和测量仪器的配置 700 的简化示意图。配置 700 包括单个蜿蜒形定位电极 702、微通道 704 和测量仪器 706。

应该注意，图 16 的尺寸 W_g 和 W_e 可与前述的配置 600 相同。

图 18 是用于本发明微液体分析系统实施例的定位电极、微通道和测量仪器的配置 750 的简化示意图。图 19 是图 18 的配置 750 的一部分的等效电路的简化示意图。

配置 750 包括定位电极 752、微通道 754、旁通电极 756 和测量仪器 758。定位电极 752 是具有八个电极“指” 752a 的单个梳形定位电极 752a。电极指 752a 用于限定其间的电极段，各电极段具有电阻 R_e （如图 18 所示）。应该注意，图 18 的尺寸 W_g 和 W_e 可与前述的配置 600 相同。

当不存在任何液体样品时，旁通电极 756 是电气浮动的。然而，

当两个连续电极指 752a 之间存在液体样品时，旁通电极 752a 成为图 19 所示的电路的一部分，由电阻 R_b 表征。

假设 R_b 远小于 R_l' (即，电极指和旁通电极之间液体样品的电阻)，流过旁通电极的电流大于流过液体样品的电流。因而，如图 19 示意表示的，当与高电阻液体样品结合使用时配置 750 是有益的，
5 因为旁通电极 756 有效地减小了 R_T 。此外，一旦了解了本发明的揭示内容，本发明领域的技术人员可认识到，旁通电极可类似地设置在各种电极配置 (例如，图 7、图 9-13 和图 17 的配置) 的定位电极之间或电极指之间，以便在存在较高电阻液体样品的情况下，减小
10 测量的总电阻。

图 20 是一种用于本发明微液体分析系统实施例的定位电极、微通道和测量仪器的配置 800 的简化示意图。配置 800 包括定位电极 802、微通道 804 和测量仪器 806。测量仪器 806 配置成用来测量 (图 20 内波浪线所表示的) 液体样品通过微通道 802 时定位电极 802 的
15 电特性的连续变化。

实例

通过使用磷酸盐缓冲溶液作为液体样品，对与图 13 类似的交叉配置进行了测试。该配置的第一和第二定位电极通过网版印刷技术由 Ag/AgCl 形成。此外，第一定位电极和第二定位电极的间隔的距离 W_g 为 4 毫米。
20

在第一和第二定位电极之间施加频率为 0.25MHz、振幅为 +/-0.1 伏并且 BMS 为 0 伏的电位波形。基于第一和第二定位电极之间的结果电流，计算测量的总电阻 R_T 和测量的总导纳 (应该注意， $A_T = 1/R_T$)。图 21 显示随连续的液体样品灌注团通过该配置的各电极指，
25 测量的总导纳线性增加。

图 21 显示以导纳变化形式，检测各连续灌注团。因而，例如通过监测测量的阻抗信号对时间的导数的波峰，可对灌注团进行计数。

应该理解，在实际操作本发明时，可使用这里所描述的本发明

实施例的各种替代方案。后附的权利要求限定本发明的范围，并且这些权利要求范围内的结构和及其等效物被这些权利要求所覆盖。

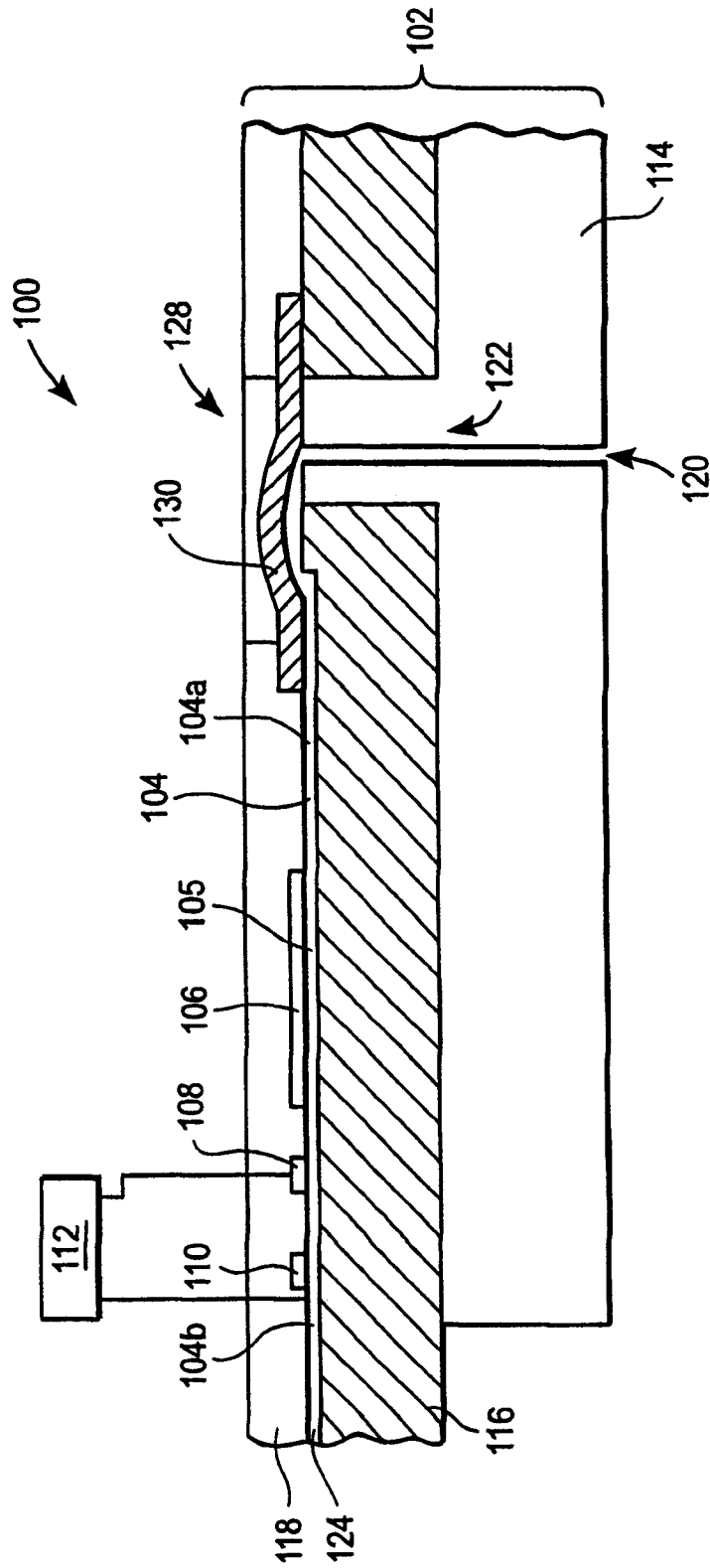


图 1

图 2

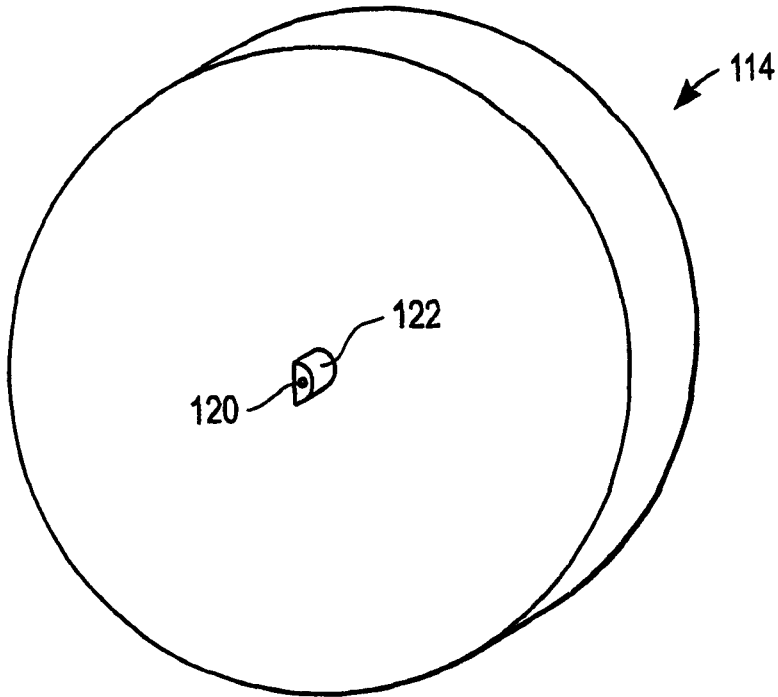


图 3

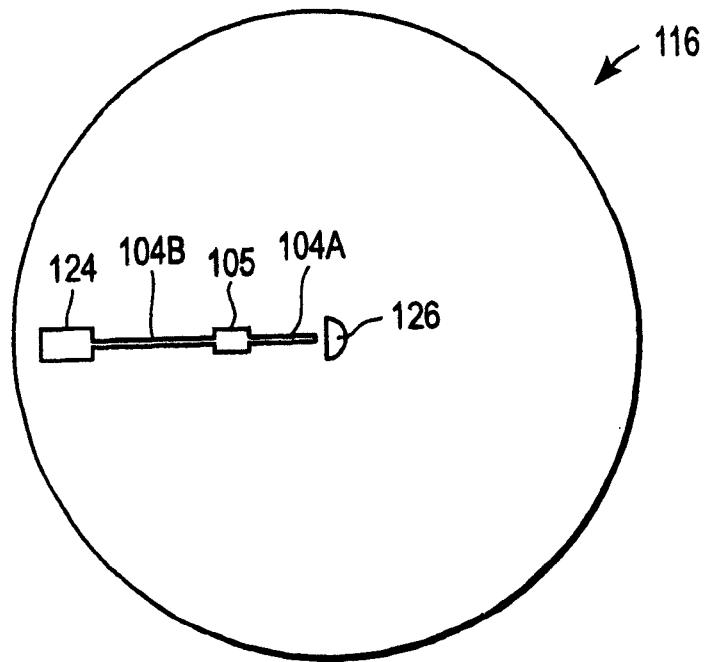


图 3

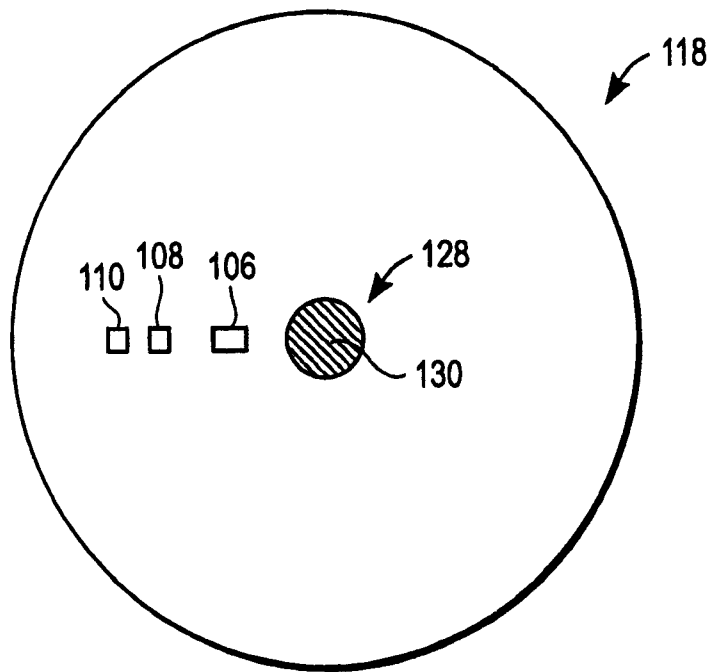
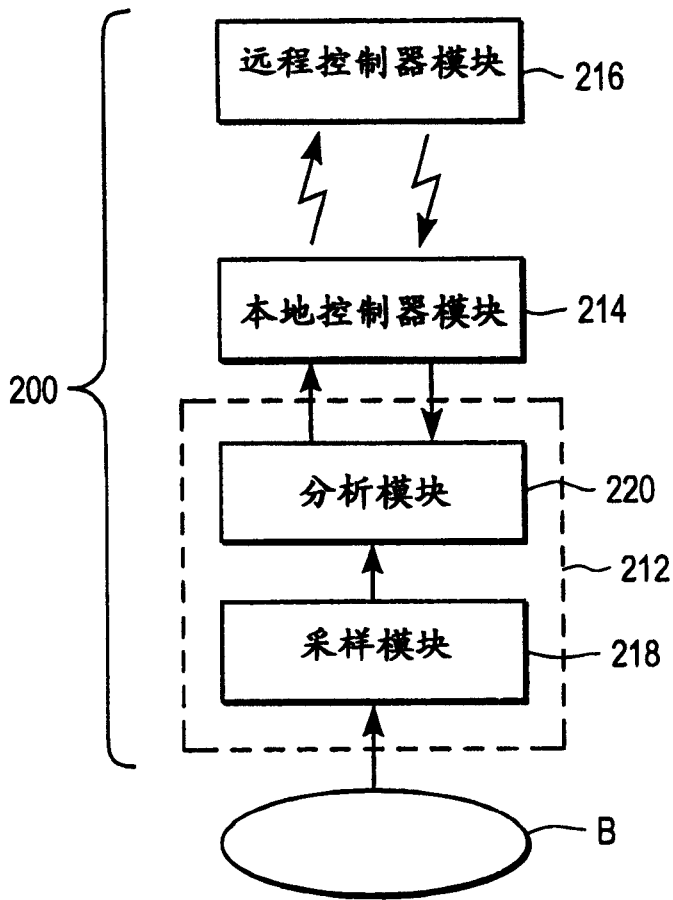


图 4

图 5



ISF 流
(至分析模块 200)

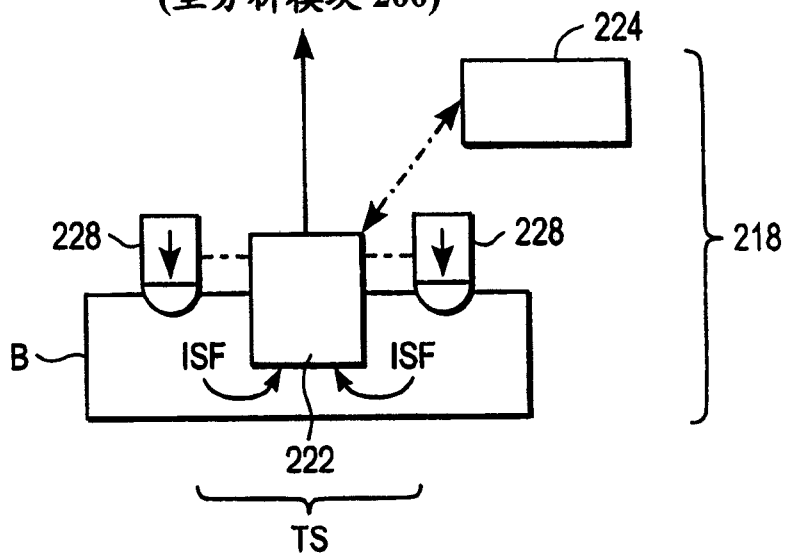


图 6

图 7

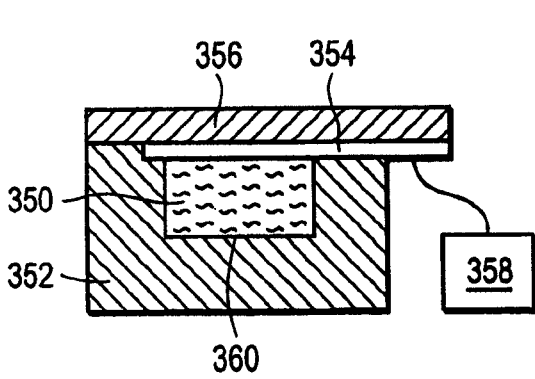
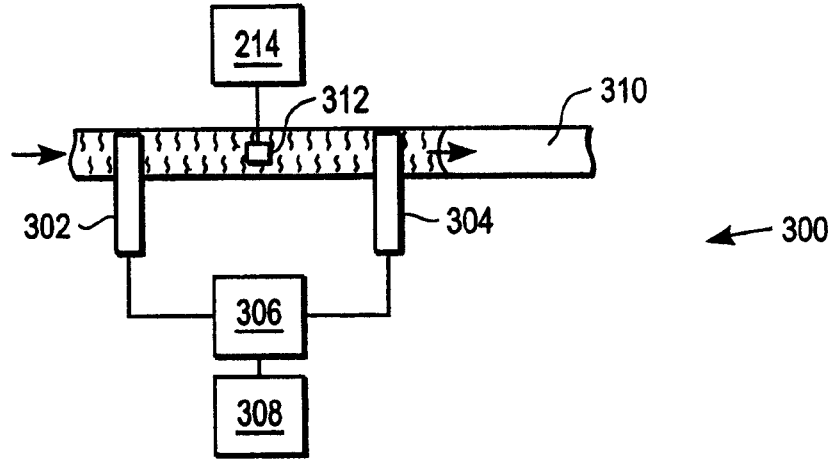


图 8A

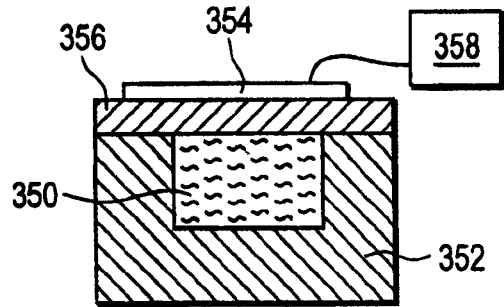


图 8B

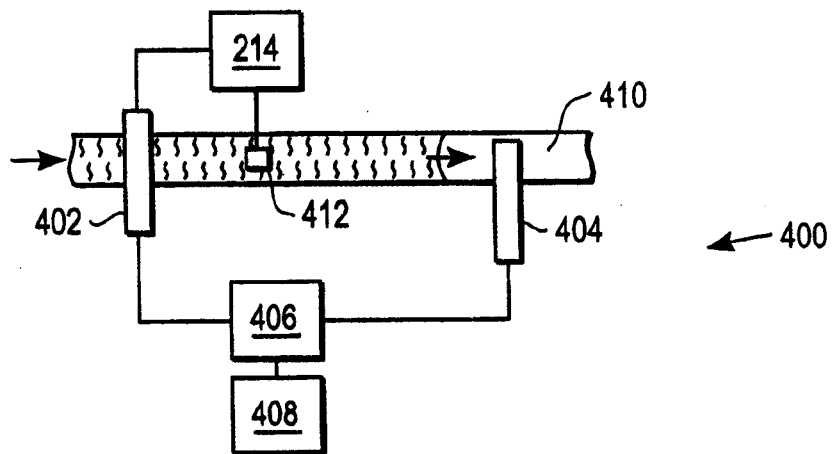


图 9

图 10

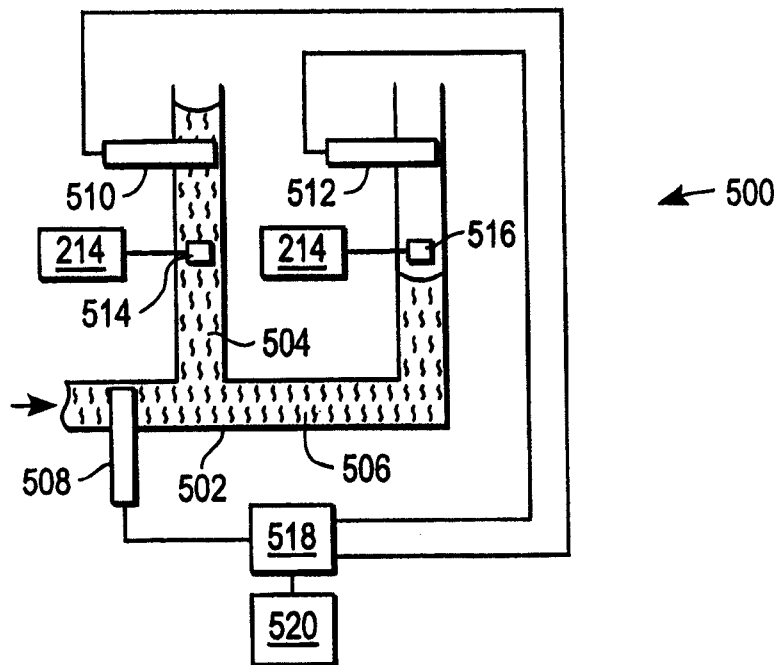
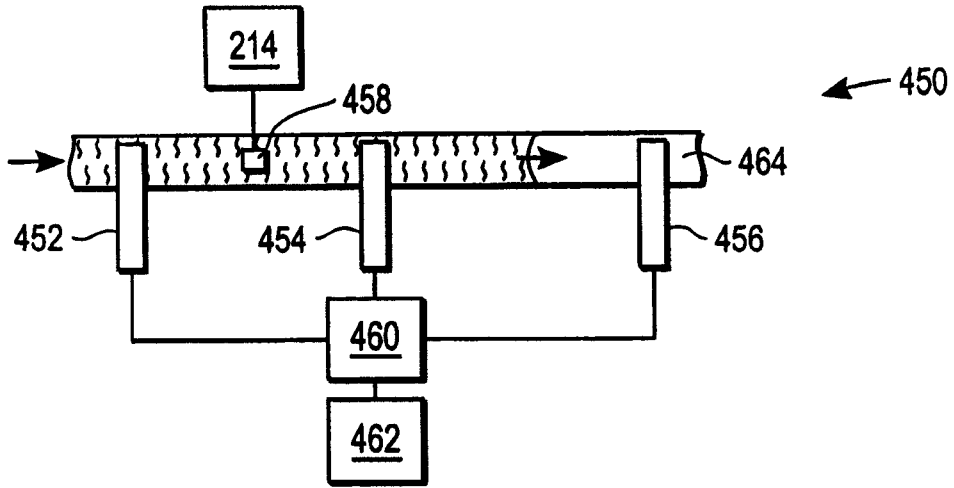


图 11

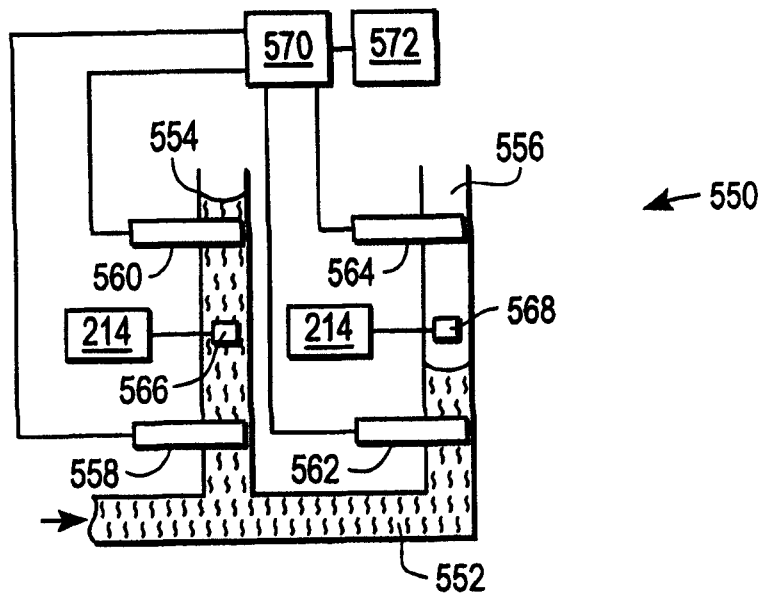


图 12

图 13

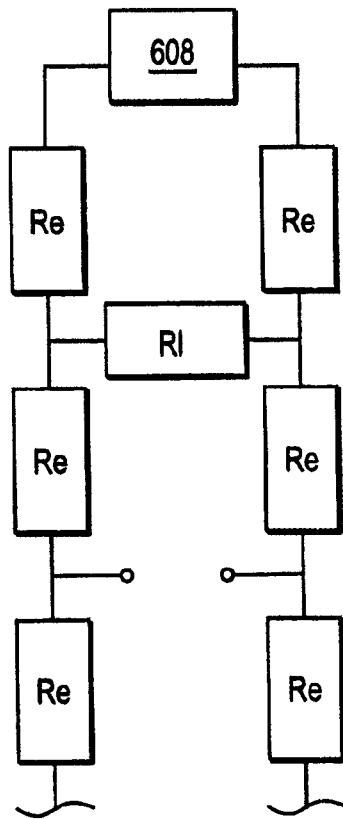
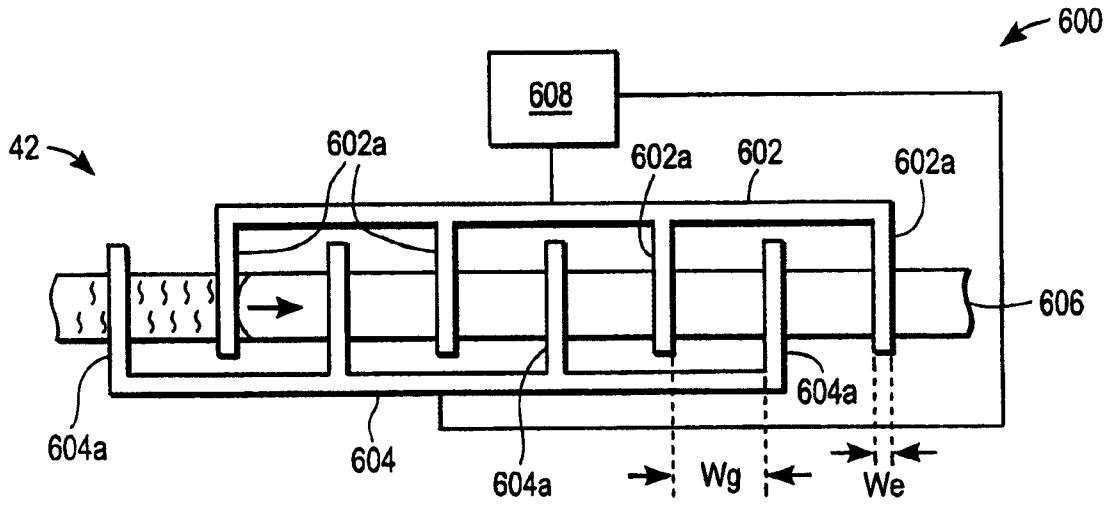


图 14

图 15

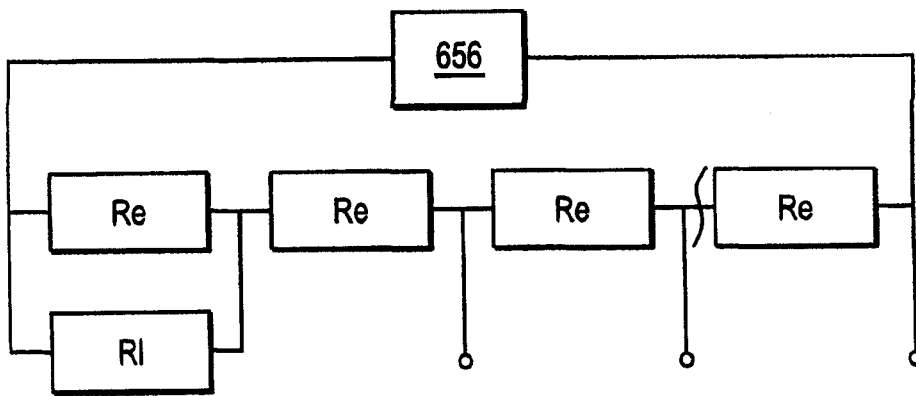
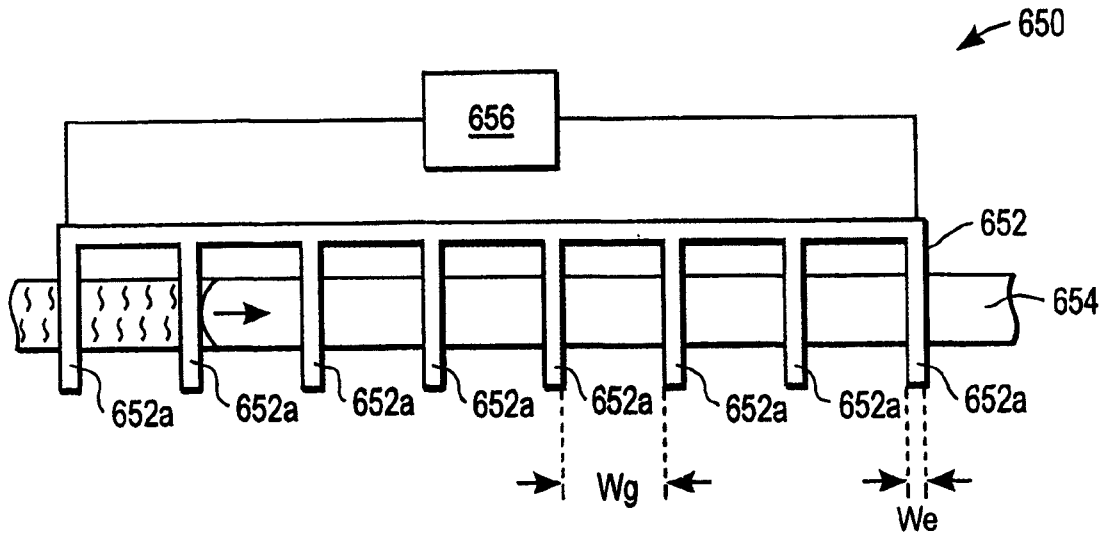


图 16

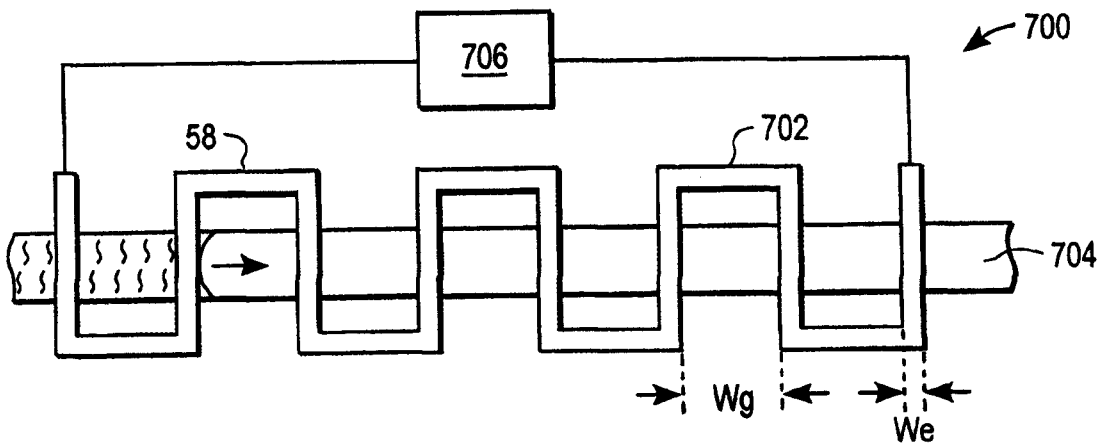


图 17

图 18

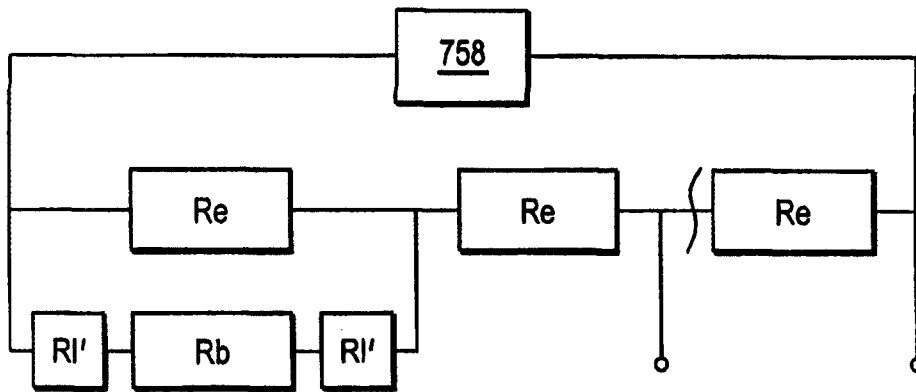
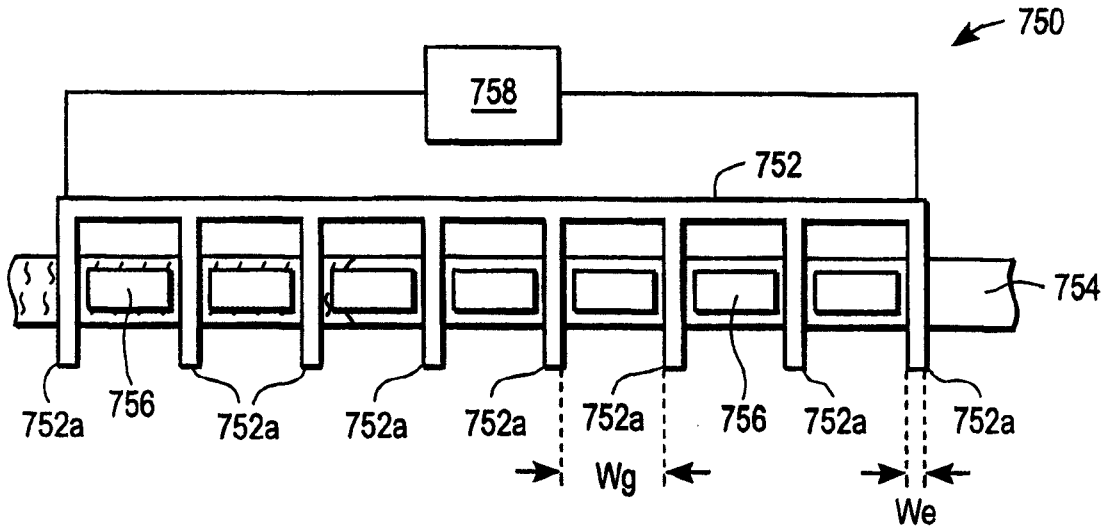


图 19

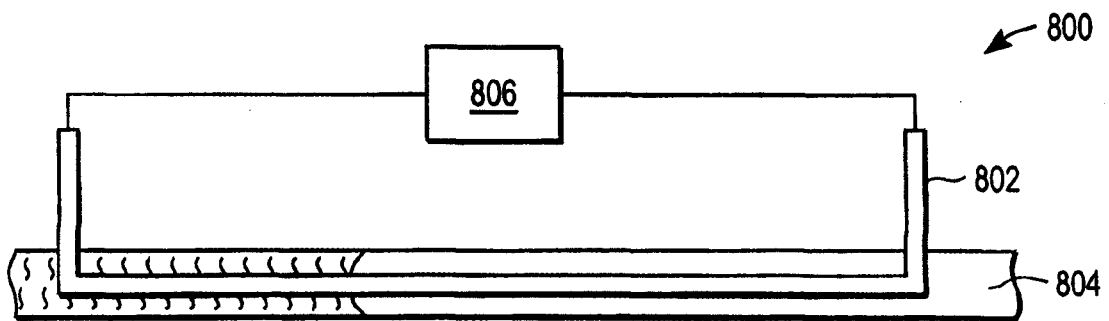


图 20

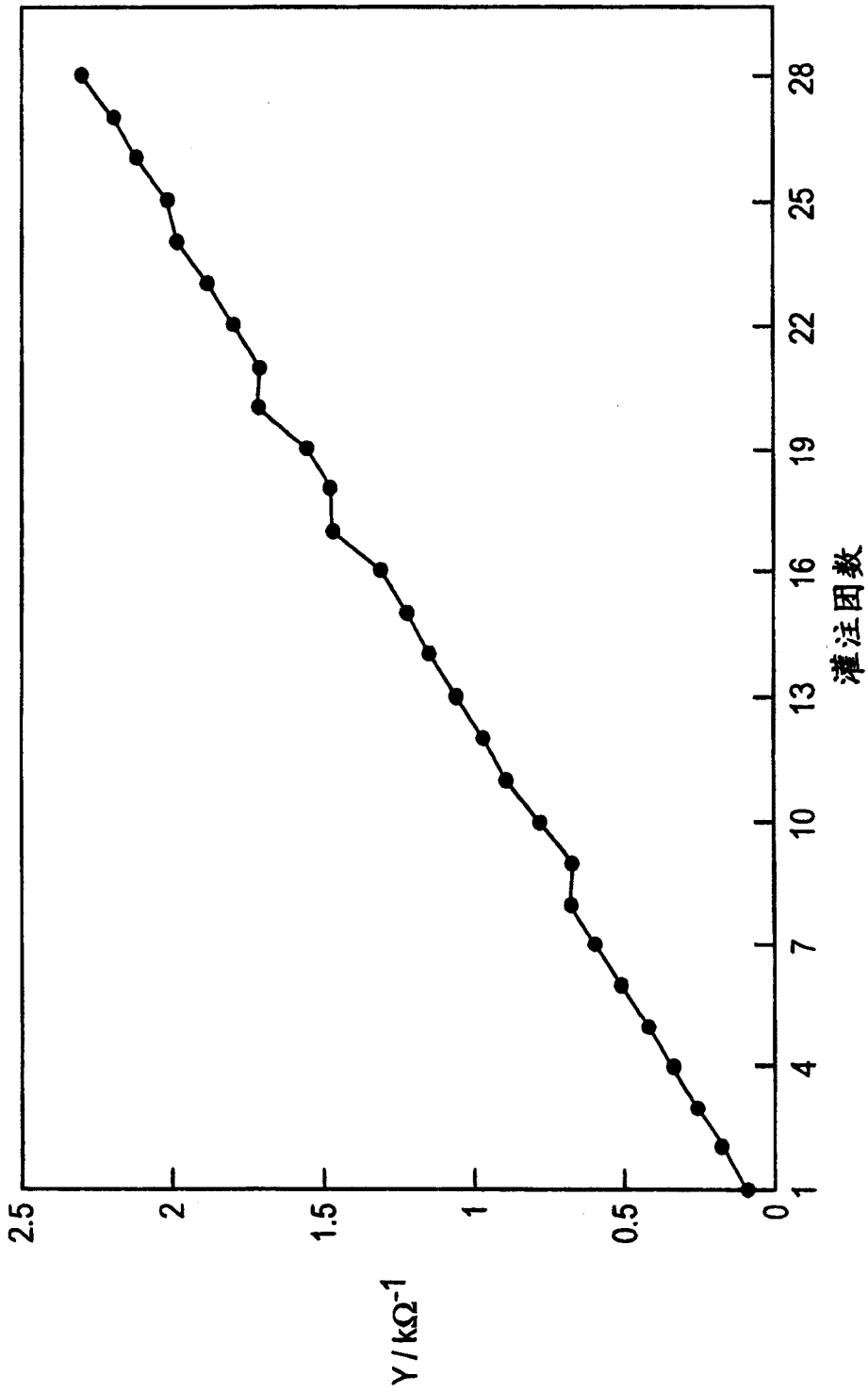


图 21

专利名称(译)	具有定位电极的微流体分析系统		
公开(公告)号	CN1673750A	公开(公告)日	2005-09-28
申请号	CN200510063739.8	申请日	2005-03-24
[标]申请(专利权)人(译)	生命扫描有限公司		
申请(专利权)人(译)	生命扫描有限公司		
当前申请(专利权)人(译)	生命扫描有限公司		
[标]发明人	S博姆 JI罗杰斯 A麦克奈拉格 J莫法特 M斯蒂恩 T里奇特		
发明人	S·博姆 J·I·罗杰斯 A·麦克奈拉格 J·莫法特 M·斯蒂恩 T·里奇特		
IPC分类号	G01N27/416 A61B5/00 B01L3/00 G01N27/06 G01N33/487 G01N37/00 G01N35/00 G01N35/08 G01N27/00		
CPC分类号	B01L2300/0816 B01L2400/0409 B01L2300/0806 B01L2300/0645 A61B5/14532 B01L2200/143 G01N27/3271 B01L3/502715 G01F1/708 G01F22/00		
代理人(译)	杨凯		
优先权	10/811446 2004-03-26 US		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

一种用以监测液体样品(例如ISF)中的分析物(例如葡萄糖)的微流体分析系统, 该微流体分析系统包括分析模块, 所述分析模块具有至少一个用以接收并输送液体样品的微通道、至少一个用以测量液体样品内的分析物的分析物传感器以及至少一个定位电极。分析物传感器和定位电极与微通道操作上耦合。该微流体分析系统还包括计量仪器, 所述计量仪器配置成用来测量定位电极的电特性(例如, 阻抗和电阻)。此外, 测量的电特性取决于与被作电特性测量的定位电极操作上耦合的微通道内的液体样品的位置。

