

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

G01N 35/00 (2006.01)

G01N 31/20 (2006.01)

G01N 33/48 (2006.01)



# [12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200610151350.3

[43] 公开日 2007年2月21日

[11] 公开号 CN 1916639A

[22] 申请日 2006.7.28

[21] 申请号 200610151350.3

[30] 优先权

[32] 2005. 7. 28 [33] US [31] 11/193704

[71] 申请人 生命扫描苏格兰有限公司

地址 英国因弗内斯

[72] 发明人 P·斯托特 G·利利 J·莫法特

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司  
代理人 刘华联

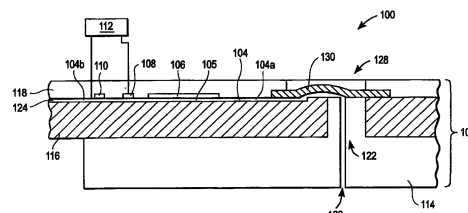
权利要求书2页 说明书17页 附图10页

[54] 发明名称

反馈控制微流系统的方法

[57] 摘要

一种反馈控制微流系统的方法，包括用微流系统的仪表测量微流系统的位置电极的电特征(如阻抗或电阻)。接着应用反馈控制器基于仪表所测量到的电特征来控制通过微流系统的体液样品的流动。



1. 一种反馈控制微流系统的方法，该方法包括：  
用微流系统的仪表测量微流系统至少一个位置电极的电特征，该微  
5 流系统包括：  
分析模块，具有  
至少一个用于接收并传输体液样品的微通道；  
至少一个用于测量体液样品中分析物的分析物传感器，至少一个分  
析物传感器的每一个都与微通道有效地连通；及  
10 至少一个位置电极，至少一个位置电极的每个都与至少一个微通道  
有效地连通；  
采样模块，设置使其从使用者身体的目标地点提取体液样品，并将  
该体液样品传送至至少一个微通道；  
仪表，设置使其测量至少一个位置电极的电特征，电特征取决于微  
15 通道中液体样品的位置，该微通道与至少一个位置电极有效地连通，该  
位置电极的电特征将被检测；及  
反馈控制器，适于基于仪表所测量到的电特征，来控制经过微流系  
统的体液样品的流动；及  
应用反馈控制器基于仪表所测量到的电特征来控制经过微流系统的  
20 体液样品的流动。
2. 根据权利要求 1 的方法，其中测量步骤测量至少一个位置电极的  
阻抗。
3. 根据权利要求 1 的方法，其中测量步骤测量至少一个位置电极的  
电阻。
- 25 4. 根据权利要求 1 的方法，其中应用步骤应用反馈控制器基于仪表  
所测量到的表示体液样品位置的电特征，来控制通过微流系统的体液样  
品的流动。
5. 根据权利要求 1 的方法，其中应用步骤应用反馈控制器基于仪表  
所测量到的表示体液样品流速的电特征，来控制通过微流系统的体液样  
30 品的流动。

6. 根据权利要求 1 的方法，其中应用步骤应用反馈控制器基于仪表所测量到的表示体液样品体积的电特征，来控制通过微流系统的体液样品的流动。

7. 根据权利要求 1 的方法，其中应用步骤应用反馈控制器通过设置  
5 采样模块的压力环为至少缩回状态和展开状态之一，来控制通过微流系统的体液样品的流动。

8. 根据权利要求 1 的方法，其中应用步骤应用反馈控制器通过设置分析模块的隔膜阀至少为变形状态和非变形状态之一，来控制通过微流系统的体液样品的流动。

9. 根据权利要求 1 的方法，其中体液样品是间质液 (ISF) 样品。  
10

10. 根据权利要求 1 的方法，其中测量步骤应用具有频率为大约 10Hz 至大约 100kHz 范围内的且电压波形相对于 0 伏特对称的电信号，来测量电特征。

11. 根据权利要求 1 的方法，其中反馈控制器基于方使用分析物传  
15 感器测量体液样品中的分析物的半连续阻止流动的测量，来控制经过微流系统的体液样品的流动。

## 反馈控制微流系统的方法

5 交叉引用

本申请是 2004 年 3 月 26 日申请的申请号为 No. 10/811446 的部分延续申请，其在此全文引入作为参考，并且我们根据 35. USC. 120，要求其的优先权。

10 技术领域

本发明通常涉及一种分析装置，具体地，涉及一种微流分析系统。

背景技术

15 在基于液体样品的分析装置中（即流体分析装置），为了获得可靠的分析结果，需要以高的准确度和精确度来控制所需的液体样品。对于使用少量液体样品如 10 毫微升至 10 毫升的“微流”分析装置来说，这样的控制是特别要保证的。在这样的微流分析装置中，液体样品被特别地在类似如 10 微米至 500 微米尺寸的微通道中存储并传输。

20 微通道中小体积液体样品的控制（如传输、位置检测、流速的确定和/或体积的确定）在包括间质流体（ISF）样品中成功确定葡萄糖浓度的各种分析过程中是必要的。例如，为了确保在分析开始之前，有足够的液体样品到达检测区域，要获得可靠的结果就需要了解液体样品的位置和/或体积。然而，在微流分析装置中，相对小尺寸的液体样品和微通道使得这种控制成问题。

25 在用于血糖监控的分析系统的情况下，连续或半连续的监控系统和方法是有利的，因为他们提高了对血糖浓度趋势、血糖浓度上食物及药物的影响和对使用者整体的血糖症控制的洞察力。连续或半连续葡萄糖监控系统的一个挑战就在于通常只有小体积的液体样品（如大约 250 毫微升的 ISF 液体样品）是用于测定葡萄糖浓度的。另外，以受控制的流  
30 速很难将小体积的液体从目标地点传输至体外的葡萄糖监控器，并且以

这样一种方式所汲取的液体的位置和总体体积是已知的。

### 附图说明

参照下文详细的说明性实施例的描述，更容易理解本发明的特征和  
5 优点，说明性实施例中利用了本发明的原理，并且其附图为：

图 1 是根据本发明典型实施例的微流分析系统的侧视横截面简视图；

图 2 是图 1 中微流分析系统的模制插头的简化透视图；

图 3 是图 1 中微流分析系统的微通道盘的简化顶视图；

图 4 是图 1 中微流分析系统的叠片层的简化仰视图；

10 图 5 是示出了用于提取体液样品并监控其中分析物的微流系统的简  
化框图，可以使用根据本发明微流分析系统的实施例；

图 6 是图 5 中取样模式被施加到使用者皮层时的简视图，用虚线箭  
头表示机械作用，用实线箭头表示 ISF 流或结合元件 228 时表示施加压  
力；

15 图 7 是用于根据本发明的微流分析系统的实施例中的位置电极、微  
通道、分析物传感器和仪表结构的简视图；

图 8A 是说明了在根据本发明的微流分析系统的实施例中将位置电极  
放到微通道中的方式的简化横截面示意图；

20 图 8B 是说明了在根据本发明的微流分析系统的实施例中，由绝缘  
层将位置电极与微通道隔开的方式的简化横截面示意图；

图 9 是用于根据本发明的微流分析系统的实施例中的另一个位置电  
极、微通道、分析物传感器和仪表结构的简视图，其说明了位置检测器  
与分析传感器电连接的方式；

25 图 10 是用于根据本发明的微流分析系统的实施例中的另一个位置电  
极、微通道、分析物传感器和仪表结构的简视图，其示出了使用 3 个位  
置电极的情况；

图 11 是用于根据本发明的微流分析系统的实施例中的位置电极、主  
微通道、分支微通道、分析物传感器和仪表结构的简视图；

30 图 12 是用于根据本发明的微流分析系统的实施例中的另一位置电  
极、主微通道、分支微通道、分析物传感器和仪表结构的简视图；

图 13 是用于根据本发明的微流分析系统的实施例中的位置电极、微通道和仪表结构的简视图;

图 14 是图 13 中一部分结构的等效电路的简视图;

图 15 是用于根据本发明的微流分析系统的实施例中的另一位置电极、微通道和仪表结构的简视图;

图 16 是图 15 中一部分结构的等效电路的简视图;

图 17 是用于根据本发明的微流分析系统的实施例中的另一位置电极、微通道和仪表结构的简视图;

图 18 是用于根据本发明的微流分析系统的实施例中的另一位置电极、微通道和仪表结构的简视图;

图 19 是图 18 中一部分结构的等效电路的简视图;

图 20 是用于根据本发明的微流分析系统的实施例中的再一个位置电极、微通道和仪表结构的简视图;

图 21 是输入端与推注数的关系曲线图; 及

图 22 是根据本发明典型实施例的微流系统反馈控制过程中阶段的流程图。

### 具体实施方式

图 1-4 示出了根据本发明的典型实施例的用于在液体样品中测定分析物 (如检测分析物和/或测量分析物的浓度) 的微流分析系统 100。

微流分析系统 100 包括分析模块 102、分析物传感器 106 和第一、第二位置电极 108 和 110, 分析模块 102 带有用于接收并传输液体样品 (如从使用者身体的皮肤组织目标位置提取的 ISF 样品) 的微通道 104; 分析物传感器 106 (例如电化学分析物传感器或光度的分析物传感器) 用于测量液体样品中的分析物 (如葡萄糖)。在图 1-4 的实施例中, 微通道 104 包括传感器之前的微通道部分 104a 和传感器之后的微通道部分 104b。微流分析系统 100 还包括传感器腔 105, 其中设置有分析物传感器 106。

微流分析系统 100 进一步包括用于测量第一位置电极 108 和第二位置电极 110 之间的阻抗的仪表 112, 其被测到的阻抗取决于微通道 104

中液体样品（在图 1-4 中未示出）的位置。

通常，在本发明实施例中测量两位置电极间的阻抗或欧姆电阻通过在两者间提供一个电压并测量引起的电流而完成。直流电压或交流电压都可以施加到两个位置电极之间，并分别测量引起的直流电流（DC）或交流电流（AC）。接着所得到的直流电流或交流电流可以用来计算阻抗或欧姆电阻。此外，测量阻抗可以包括测量欧姆电压降（即电阻[R]，以欧姆或电压/电流表示）和测量电容（即电容，以法拉或库仑/伏特表示），这对本领域的一个技术人员来说是公知的。实际上，可以通过如提供交流电流给位置电极并测量导致的电流来测量阻抗。在交流电流的不同频率上，在确定该测量的阻抗中，存在电阻效应或电容效应。在低频时纯电阻部分占上风，而在高频时纯电容部分占上风。为了区别电阻部分和电容分量，可以测定所施加的交流电流和由此测定所得到的电流之间的相位差。如果是零相移，则纯电阻分量占上风。如果相移指示电流延迟于电压，那么电容分量是主要的。因此，取决于所施加交流电流的频率和位置电极的结构，测量电阻或电阻与电容的组合是有利的。

在图 1-4 的实施例中，例如，通过在第一位置电极 108 和第二位置电极 110 之间提供交流电压并测量由此引起的交流电流，就能实现阻抗测量。由于第一位置电极 108 和第二位置电极 110 是电容器（与在第一位置电极和第二位置电极之间的微通道 104 中的任何物质[如空气或液体样品]，和可以使位置电极与物质不直接接触分开的任何层一起）的一部分，测定的电流可以用于计算阻抗。第一位置电极和第二位置电极间的微通道 104 中液体样品的有或无将影响测量到的电流和阻抗。

施加到第一和第二位置电极间的交流电压的频率和振幅可以预先确定，这样第一位置电极和第二位置电极之间液体样品的存在能够通过所测到的电流的显著增加来确定。

关于阻抗或电阻的测量，对于 ISF 液体样品及碳基或银基的墨质位置电极的环境，所施加电压的量级可以在如大约 10mV 至大约 2V 的范围内。所施加电压范围的上限和下限取决于液体样品的电解或电化学分解的起始点。在应用交流电压的情况下，例如所施加的交流电压可以在这样的频率下，该频率可以由于任意电化学反应导致液体样品属性中出现

可忽视的净变化。例如这样的频率范围可以是例如从大约 10Hz 至大约 100kHz，并具有关于 0 伏特对称的电压波形（即交流电压的均方根（RMS）值大约为零）。

如图 1 中的简单方式所示，分析物传感器 106、第一位置电极 108 和  
5 第二位置电极 110 每个都有效地与微通道 104 相连。还要注意，本发明实施例中所应用的位置电极还可以由本领域技术人员熟知的任何适合的导电材料形成，包括传统上用作分析电极材料的导体材料，特别是已知的适于用在柔性电路板、照相平版制造技术、丝网印刷技术和多功能印刷技术中的导体材料。适合的导电材料包括例如碳、贵金属（如金、  
10 铂和钯）、贵金属合金、传导电势形式的金属氧化物及金属盐。比如位置电极由导电银墨条如商业上可获得的导电银墨条 Electrodag 418 SS 形成。

在图 1-4 的实施例中，分析模块 102 进一步包括模制插头 114、微通道盘 116 和叠加层 118（分别在图 2、3 和 4 中示出）。分析模块 102  
15 可以例如由微通道盘 116 接合叠加层 118 和模制插头 114 构成。

模制插头 114 包括入口通道 120 和定位杆 122。设置微通道盘 116 来限定（与叠加层 118 一起）液体样品废弃贮存器 124，以及上文提到的微通道 104 和传感器腔 105。另外，微通道盘 116 包括定位孔 126（例如，见图 3）。

20 叠加层 118 包括检查孔 128、隔膜阀 130，以及在图 1-4 的实施例中，前文提到的分析物传感器 106 和第一位置电极 108、第二位置电极 110。

微通道 104 在垂直于液流方向上具有大约 10 微米至大约 500 微米范围内的横截面尺寸（即高和宽）。本发明实施例的微通道中所处理的典型液体样品体积相当于大约 10 毫微升至大约 10 毫升。在这方面，术语  
25 “处理”是关于各个液体样品体积的传输和控制，其包括但并不限于从目标位置提取的隔离液体样品体积（如在 50nl 至 250nl 范围内的隔离体积），分析物传感器所要求的最小液体样品体积（如 50nl），和在微流分析系统的使用寿命期间被引导通过微通道的液体样品的总体积（如大约 10 毫升的总体积）。  
30

在制造微流分析系统 100 的过程中，使用模制插头 114 的定位杆 122 以确保模制插头 114 和微通道盘 116 完全对准（即定位）。例如，这种对准必须确保分析物传感器 106 与传感器腔 105 可操作地对准，以及第一和第二位置电极 108 和 110 与传感器之后的微通道腔 104b 相对准。

5 在制造的过程中，使用包括在叠加层 118 和/或微通道盘 116（未示出）中的定位特征或通过光学确认，叠加层 118 可以与微通道盘 116 对准。

微通道盘 116 的定位孔 126 被示为具有半圆的形状并完全延伸通过微通道盘 116。定位杆 122 具有与定位孔 126 互补的形状和尺寸，如图 1 中所示，这样使微通道盘 116 牢固地与模制插头 114 连接。定位孔 126  
10 和定位杆 122 都使用半圆形有利地限制了模制插头 114 和微通道盘 116 组合的自由转动。还注意到除了半圆形之外的其它可选形状也是可以用的。

尽管在图 1-4 中没有示出，叠加层 118 包括电接线以把分析物传感器 106 电连接到外部装置（如下面参照图 5 描述的本地控制器模块），  
15 并把第一和第二位置电极 108 和 110 连接到仪表 112 上。这种电接线可以包括比如导线和电接触垫。

考虑通过合适的装置如下面根据图 5 所描述的样品模块将液体样品（如 ISF 样品）传输到入口通道 120。通过入口通道 120 的液体样品的流动由隔膜阀 130 控制。应该注意的是，除了隔膜阀之外，其它类型的  
20 阀都可以使用，并且这是本领域的技术人员所熟知的。

在图 1 的实施例中，隔膜阀 130 是可变形的并由弹性材料制成圆盖状。当隔膜阀 130 处于未变形状态时，液体样品可以流过隔膜阀 130 并注满传感器之前的微通道部分 104a。然而，当隔膜阀 130 首先变形的时  
候（如通过检查孔 128 施加的压力），其堵塞入口通道 120 并防止液体  
25 样品从中流过。另外，隔膜阀 130 进一步的变形推动液体样品通过传感器之前的微通道部分 104a 进入到传感器腔 105 中。液体样品通过隔膜阀 130 的运动（即从入口通道 120 至传感器之前的微通道部分 104a）可以通过隔膜阀 130 变形中所施加的压力来控制。进入到微通道 104 中的典型液体样品流速在大约 10 毫微升每分钟至大约 1000 毫微升每分  
30 钟的范围内。

第一位置电极 108 和第二位置电极 110 与仪表 112 一起被用于确定在微通道 104 中的液体样品的位置，液体样品的流速和/或提取的液体样品的体积以助于控制隔膜阀 130 的凹陷。例如，一旦测定液体样品的位置，经过的时间以及微通道体积的信息就能被用来计算出液体样品的流速和/或体积。因此，通常本领域的技术人员可以意识到，仪表 112 所测量到的位置电极的电属性（如阻抗及电阻）指示的是液体样品的位置、液体样品的流速和液体样品的体积。

此外，仪表 112 可以选择包括集成的反馈控制器（如包括合适的微处理器和/或其他电子电路的反馈控制器），其被设置以提供反馈控制环，该反馈控制环基于微通道 104 中液体样品的流速、位置或体积将隔膜阀 130 安置在变形或未变形状态。换句话说，这样的反馈控制环用于堵塞（关闭）或开启入口通道 120，以使液体样品从此流过或不流过。一旦告知本公开内容，本领域的技术人员能够容易地确定合适的反馈控制器，用于提供这样的反馈控制环。

使用反馈控制器具有这样的好处，其能够收集执行分析物的精确测量所要求的最小量的液体样品，并通过这样做，在改变样品条件时使测量时间最短。

为了例如确定最少量的液体样品已进入到分析模块 102 以启动分析物检测，确定液体样品的位置是有利的。为了在整个预定时间阶段以便于半连续地阻止流动测量（即液体样品流短暂停止时的测量并导致每单位时间预定的测量次数[典型地是在每小时测量 4 至 10 次的范围内]，而不是连续测量）的方式控制隔膜阀 130，测定进入到微流分析系统 100 的液体样品流速和/或液体样品总量也是有利的。另外，确定液体样品的流速和液体样品的总量能使得传感器滞后补偿。此外，分析物传感器 106 可以对流速敏感。因此，使用第一位置电极和第二位置电极与仪表 112 一起允许系统 100 在延长的时间期间如大约 8 小时中更精确地测定分析物。如上文所述，隔膜阀 130 可以由反馈控制器控制，以方便前面提到的半连续地阻止流动测量。

在图 1-4 的实施例中，分析物传感器 106 设置在传感器腔 105 中。分析物传感器 106 可以是本领域的技术人员所知晓的任何适合的传感

器。在所感兴趣的分析物是葡萄糖的情况下，分析物传感器 106 可以是电化学葡萄糖传感器，其测量与葡萄糖浓度成比例的电流。更确切地，分析物传感器 106 可以是例如电化学葡萄糖传感器，其测量阻断流动条件下（即在测量过程中流速为 0 或接近 0）的电流，并且葡萄糖被吸收到传感器腔 105 中。可以用在本发明的实施例中的分析物传感器的示例包括但不限制于，基于电化学的和基于光度的分析物传感器。基于电化学的分析物传感器包括例如测量电流的分析物传感器、测量电势的分析物传感器和测量电量的分析物传感器。基于光度的分析物传感器例如包括传送分析物传感器、反射分析物传感器、色度分析物传感器、荧光分析物传感器、散射分析物传感器和吸收分析物传感器。

分析物传感器 106 已测定液体样品中的分析物之后，液体样品被传送到传感器之后的微通道部分 104b。

本领域的技术人员将认识到，根据本发明的实施例的分析物监测系统还可以用作比如各种装置中的副系统。例如，本发明的实施例可以用作图 5 中所示微流系统 200 的分析模块。微流系统 20 被设置得用于提取体液样品（如 ISF 样品）并检测其中的分析物（如葡萄糖）。系统 200 包括一次性的药筒 212（被包围在虚线盒中）、本地控制器模块 214 和遥控器模块 216。应该注意到在图 5 中，箭头表示液体样品和电信号的传输方向，作为适当情况的指令。

在系统 200 中，一次性的药筒 212 包括用于从人体（B，例如使用者的皮肤层）提取体液样品（即 ISF 样品）的采样模块 218，及用于测量体液中分析物（即葡萄糖）的分析模块 200。采样模块 218 可以是本领域技术人员知晓的任何合适的采样模块，同时分析模块 220 可以是根据本发明实施例的微流分析系统。在国际申请 PCT/GB01/05634（2002 年 6 月 27 日公开的 WO 02/49507 A1）和美国专利申请 No. 10/653023 中描述了合适的采样模块示例，并且后者在此被全文引为参考。然而，在系统 200 中，由于采样模块 218 是一次性药筒 212 的元件，因此其被设置成一次性的。

如图 6 中所示，系统 200 的采样模块 218 是 ISF 采样模块，其包括穿刺组件 222，其用于穿透身体 B 的目标地点（TS）并提取 ISF 样品，

发射机构 224 和至少一个压力环 228。采样模块 218 适于将连续或半连续的 ISF 流提供至分析模块 220，用于监测（如浓度测量）ISF 样品中的分析物（如葡萄糖）。

在系统 200 使用的过程中，穿刺组件 222 通过发射机构 224 的操作插入到目标地点（即穿刺目标地点）。为了从使用者皮肤层提取 ISF 样品，穿刺组件 222 能插入的最大插入深度范围在例如 1.5mm 至 3mm 的范围内。另外，穿刺组件 222 可以被设置得以连续或半连续的方式来优化提取 ISF 样品。在这点上，穿刺组件 222 可以包括例如带有弯曲顶端的 25 标准尺寸、薄壁不锈钢针（图 5 和 6 中未示出），其中尖端弯曲的支点设置在针尖和针脚之间。在美国专利申请 No.10/185605（2003 年 3 月 27 日公开的 US2003/0060784 A1）中描述了一种适合用于穿刺组件中的针。此外，关于系统 200 的进一步零部件在美国专利申请 No.10/718818 中有描述。

一旦穿刺组件 222 已经穿透目标地点 TS，就采用压力环 228 在靠近目标地点处（图 6 中向下指的箭头表示）施加压力（即施加力）至使用者的皮肤层。这样的压力用于在目标地点的附近产生皮下间质流（ISF）压力梯度。该皮下 ISF 压力梯度引导 ISF 流通过穿刺组件 222 和采样模块 218 至分析模块 220（如图 6 中弯曲并向上指的箭头所示）。

如上文所述，当压力环 228 在邻近目标地点处向使用者皮肤层施加压力时，可以说压力环 228 处于“展开”状态。此外，当压力环 228 不在靠近目标地点处向使用者皮肤层施加压力的时候，可以说压力环 228 处于“缩回”状态，尽管穿刺组件仍可以留存于使用者的皮肤层中。在这种缩回状态中，通过穿刺组件 222 的液流被有效地阻止。

因此，将压力环 228 设置在展开或缩回状态能用于控制（如启动、停止或其它调整）液体样品（如 ISF 样品）流经采样模块 218 并流入分析模块 220 的流动。将压力环 228 设置在展开和/或缩回状态，可以通过反馈控制器来完成，这种反馈控制器适于基于仪表所测量到的电特征（如阻抗或电阻）控制经过微流系统的体液流。因此，这样的反馈控制器能够用来如方便半连续阻止流动的测量。

在图 1-4 中的实施例中，这样设置第一位置电极 108 和第二位置电

极 110 及仪表 112, 使得第一位置电极和第二位置电极都相对于微通道 104 处在分析物传感器 106 的“下游”。然而, 其他适合的结构也可应用。例如, 图 7 是用于根据本发明的微流分析系统的实施例的位置电极、微通道、分析物传感器和仪表结构 300 的简化示意图。结构 300 包括第一位置电极 302、第二位置电极 304、电阻抗仪表 306、计时器 308、微通道 310 和分析物传感器 312。在图 7 的结构中, 波浪线表示微通道 310 中的液体样品 (如 ISF、血液、尿、血浆、血清、缓冲剂或试剂液体样品)。

结构 300 能用于测定微通道 310 中液体样品的位置或流速。在图 7 的结构中, 分析物传感器 312 被设置在第一位置电极 302 和第二位置电极 304 之间。电阻抗仪表 306 适于测量第一位置电极 302 和第二位置电极 304 之间的电阻抗。这种测量例如可以通过应用电压源以在第一位置电极 302 和第二位置电极 304 之间施加连续或交流电压来完成, 这样就能测量由微通道 310 中的液体样品形成的导电路径导致的、处于第一位置电极 302 和第二位置电极 304 之间的阻抗, 同时产生表示液体样品存在的信号。

此外, 由于第一位置电极和第二位置电极之间液体样品的存在, 当电阻抗仪表 306 测量到阻抗变化的时候, 信号被发送到计时器 308, 以标记液体第一次出现在第一位置电极和第二位置电极之间的时间。当测量到的阻抗指示液体样品已经到达第二位置电极的时候, 另一个信号被发送到计时器 308。液体样品第一次出现在第一位置电极和第二位置电极之间时与液体样品到达第二位置电极时的时间差可以被用于确定液体样品的流速 (给出了第一位置电极和第二位置电极之间微通道 310 的体积信息)。此外, 液体样品流速和/或液体样品的位置信息可以被用于确定液体样品的总体积。另外, 表示液体样品到达第二位置电极 304 的时间点的信号还能被发送至本地控制器模块中 (如图 5 中的本地控制器模块 214), 以用来确定隔膜阀 130 的适当变形状态和/或用来确定采样模块压力环的缩回或展开状态。因此, 如此处所描述的, 这样的本地控制器模块可选择地包括反馈控制器。

在实施分析测量之前, 希望收集预确定的最小体积的 ISF 液体样品。

这种预确定的最小体积例如可以在大约 25 毫微升至大约 500 毫微升的范围内，并最好可以在大约 100 毫微升至大约 250 毫微升的范围内。在这点上，采样模块压力环（如图 5 中的压力环 228）可以被设置在展开状态一持续时间，这样收集预确定体积的液体。一旦第一位置电极 302 5 和第二位置电极 304 指示已经收集到预确定体积的液体，本地控制器模块 214 中的反馈控制器就被用于设置压力环为缩回状态，这从根本上阻止了通过采样模块的液流。还将注意到在确定的生物学条件下，即使压力环 228 在缩回的状态，液体仍可通过采样模块流动。然而，这样的流动在量级上是相对可忽略的，并且典型的范围例如是从 0 毫微升每分钟 10 至 50 毫微升每分钟。如果希望的话，反馈控制器可以被用于随后设置压力环为展开状态，这样重新启动液体样品流动。

在本发明的可选实施例中，第一位置电极 302 和第二位置电极 304 可以被用于测量流速而不是体积。在这种情况下，本地控制器模块 214 能使用基于流速展开或缩回压力环的反馈控制器。

15 图 8A 是示出了根据本发明的微流分析系统的实施例中，位置电极与微通道有效连通的方式的横截面简视图。图 8A 示出了微通道 350（横截面）、微通道盘 352、位置电极 354、叠加层 356 和仪表 358。在图 8A 的结构中，位置电极 354 与微通道 350 有效连通，这样位置电极 354 的表面 360 暴露于微通道 350 中的液体样品（由图 8A 中的波浪线表示）。

20 在图 8A 所示的实施例（和本发明的其它实施例）中，微通道盘 352 和叠加层 356 都是由电绝缘材料如聚合绝缘材料（如聚苯乙烯、硅质橡胶、聚甲基丙烯酸甲酯 PMMA、聚碳酸酯或 PEEK）和非聚合绝缘材料如玻璃制成的。

25 图 8B 是示出了根据本发明的微流分析系统的实施例中，位置电极与微通道有效连通的另一种方式的横截面简视图（采用与图 8A 相同的附图标记）。图 8B 示出了微通道 350（横截面）、微通道盘 352、位置电极 354、叠加层 356 和仪表 358。在图 8B 的结构中，位置电极 354 有效地与微通道 350 连通，但通过绝缘层即叠加层 356 的一部分与微通道 350 隔开。图 8B 中所示方式的好处在于微通道 350 中的液体样品和位置电 30 极 354 之间没有直接接触，从而不会发生由位置电极 354 引起的液体样

品的电解或电化学分解。

图 9 是根据本发明的微流分析系统的实施例中所使用的另一微通道、分析物传感器和位置电极结构 400 的简视图。结构 400 包括第一位置电极 402、第二位置电极 404、电阻抗仪表 406、计时器 408、微通道 410 和分析物传感器 412。在图 9 的结构中，波浪线表示微通道 410 中的液体样品（如 ISF、血液、尿、血浆、血清、缓冲剂或试剂液体样品）。

在图 9 的结构中，第一位置电极 402 和分析物传感器 412 都有效地与本地控制器模块 214 相连通。在这种方式中，第一位置电极能充当位置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物传感器）。此外，还将注意到电阻抗仪表 406 和计时器 408 可以结合到本地控制器模块 214 中。

图 9 中结构的优点在于降低了复杂性，这是通过将第一位置电极既用作位置电极又用作分析物传感器 412 的参考电极来实现的。在图 9 的结构中，第一位置电极 402 例如可以由这种材料制成，其能在第一位置电极和液体样品之间产生稳定的电势能。在液体样品是 ISF 液体样品的情况下，第一位置电极可由氯化银形成（Ag/AgCl）。

图 10 是根据本发明的微流分析系统的实施例中所使用的另一个位置电极、微通道、分析物传感器和仪表结构 450 的简视图。结构 450 包括第一位置电极 452、第二位置电极 454 和第三位置电极 456、分析物传感器 458、电阻抗仪表 460、计时器 462 和微通道 464。电阻抗仪表 460 被设置用来测量第一、第二和第三位置电极中任意两个间的电阻抗。

结构 450 与结构 300 和 400 的不同在于，在结构 450 中包括三个位置电极。包含三个位置电极能够提高精确检测微通道 464 中液体样品的位置和流速的能力。例如，使用两个位置电极能够完成对单次推注（bolus）（即容纳在两个位置电极之间的微通道中的体积）的检测。然而，使用三个（或多个）位置电极能够在液体样品顺序地流经这三个（或多个）位置电极时完成对多次推注的检测。

图 11 是根据本发明的微流分析系统的实施例中所使用的位置电极、微通道（由一个主微通道和两个分支微通道组成）、分析物传感器和仪表结构 500 的简视图。结构 500 包括由主微通道 502、第一分支微通道

504 和第二分支微通道 506 组成的微通道。结构 500 还包括第一位置电极 508 (与主微通道 502 有效地连通)、第二位置电极 510 (与第一分支微通道 504 有效地连通) 和第三位置电极 512 (与第二分支微通道 506 有效地连通)。

5 此外, 结构 500 包括第一分析物传感器 514 (与第一分支微通道 504 有效连通) 和第二分析物传感器 516 (与第二分支微通道 506 有效地连通)、仪表 518 和计时器 520。仪表 518 被设置得能测量第一位置电极与第二和第三位置电极中任一个之间的电特征 (如阻抗)。

10 可以想像结构 500 被用在这样的装置中, 其包括用于有选择地将液体样品从主微通道 502 引流到第一分支微通道 504 或第二分支微通道 506 的液体处理装置。这种液体处理装置的实例包括但不限于主动阀、从动阀、毛细管断路器、空气压壁垒和憎水块。

15 结构 500 可用于检测在第一分支微通道 504 (通过应用仪表 518 来测量第一位置电极 508 和第二位置电极 510 之间的电特征) 或第二分支微通道 506 (通过应用仪表 518 来测量第一位置电极 508 和第三位置电极 512 之间的电特征) 中的液体样品的位置。这种检测能被用来通过第一分析物传感器 514 或第二分析物传感器 516 来控制液体样品流动以及对液体样品中分析物的检测。

20 图 11 是根据本发明的微流分析系统的实施例中使用的另一位置电极、微通道 (由主微通道和两个分支微通道组成)、分析物传感器和仪表结构 550 的简视图。结构 550 包括由主微通道 552、第一分支微通道 554 和第二分支微通道 556 组成的微通道。结构 550 还包括第一和第二位置电极 558 和 560 (与第一分支微通道 554 有效地连通), 以及第三和第四位置电极 562 和 564 (与第二分支微通道 556 有效地连通)。

25 此外, 结构 550 包括第一分析物传感器 566 (与第一分支微通道 554 有效连通) 和第二分析物传感器 568 (与第二分支微通道 556 有效地连通)、仪表 570 和计时器 572。设置仪表 570 使其测量第一或第二位置电极与第三、第四位置电极之间的电特征 (如阻抗)。

30 可以想象结构 550 将被用在这样的装置中, 该装置包括用来有选择地将液体样品从主微通道 552 引导至第一分支微通道 554 或第二分支微

通道 556 的液体处理装置。这种液体处理装置的实例包括但不限于主动阀、从动阀、毛细管断路器、空气压壁垒和憎水块。

结构 550 可以被用于检测第一分支微通道 554 (通过应用仪表 570 来测量第一位置电极 558 和第二位置电极 560 之间的电特征) 或第二分支微通道 556 (通过应用仪表 570 来测量第三位置电极 562 和第四位置电极 564 之间的电特征) 中的液体样品的位置。这种检测可被用于通过第一分析物传感器 566 或第二分析物传感器 568 来控制液体样品流以及对液体样品中的分析物的测定。结构 550 的优点在于第一位置电极和第二位置电极 (以及第三位置电极和第四位置电极) 能够彼此相对靠近地定位, 以能够精确地测量其间相对高的电特征 (如相对高的阻抗)。

图 13 是根据本发明的微流分析系统的实施例中使用的位置电极、微通道和仪表结构 600 的简视图。图 14 是图 13 中结构 600 的一部分的等效电路的简视图。

结构 600 包括交叉结构中的第一位置电极 602 和第二位置电极 604。结构 600 还包括微通道 606 和仪表 608。第一位置电极 602 和第二位置电极 604 都具有多个电极部分, 这些电极部分被设置得相互间基本上平行并交替排列 (如如图 13 中所示的交替的“手指状”模式)。出于说明性的目的, 在图 13 中示出了第一位置电极 602 和第二位置电极 604 的四个电极部分 (分别是 602a 和 604a)。交替排列的电极部分也被称作“手指”。

本发明实施例的位置电极和其间的间隙可以是任何合适的尺寸。有利地, 交替排列的结构可以用这样的尺寸 (如图 13 中的尺寸  $W_g$  和  $W_e$ ), 该尺寸允许测量相对小的液体样品的电属性。

在结构 600 中, 每个“手指”都能单独具有如从大约 1 微米至大约 1500 微米范围的宽度  $W_e$ 。电极“手指”之间的间隔 ( $W_g$ ) 例如可以是大约 0.1 毫米至大约 15 毫米的范围内。位置电极的厚度足够支持期望的电流。典型的厚度例如是从大约 1 微米至大约 100 微米的范围内。

交替排列结构如结构 600 可以具有任意数量的“手指”, 其足以提供效用如提供与液体样品的接触并测量电特征。交替排列的结构例如可以具有 2 至大约 100 个“手指”。

结构 600 可以被用于检测流过微通道 606 的液体样品推注。这种推注具有微通道 606 的高、宽以及距离  $W_g$  所限定的预定体积（如 250 毫微升）。例如，如果微通道 606 的高度和宽度都约为 250 微米， $W_g$  约为 0.5 毫米和  $W_e$  约为 4 毫米，那么当位置电极 602 和位置电极 604 的任何一个手指之间没有液体样品分流的时候，第一电极 602 和第二电极 604 之间的电阻基本上是无穷大。然而，如果 ISF 液体样品分流（充满）第一位置电极的第一手指和第二位置电极的第一手指之间的微通道 606（图 13 中波浪线所指示的情况），测量的总电阻  $R_T$  降低至大约 37KOhm 的液体电阻  $R_1$ 。

10 应该注意到在结构 600 中，每个手指  $R_e$  的电阻以至少大约系数 10 远小于  $R_1$ 。当微通道 606 进一步充满液体样品的时候，在第一位置电极 602 和第二位置电极 604 之间测量到的总电阻  $R_T$  进一步降低。在所有测量到的总电阻  $R_T$  中的降低可以通过等式  $R_T = R_1/n$  来表征，其中  $n$  是液体样品“分流”的手指数量。当  $R_e$  远小于  $R_1$  的时候结构 600 是特别有用的。

15 在结构 600 中，微通道 606 被描述为一次通过（即进入到有效连通）一个电极手指 602a。然而，微通道 606 可以选择具有弯曲结构，以便微通道 606 经过每个电极手指 602a 多次。这种结构能够提高轻松解决相对小的液体样品体积问题（如液体样品体积小于 5nl）的能力。

20 图 15 是根据本发明的微流分析系统的实施例中使用的位置电极、微通道和仪表结构 650 的简视图。图 16 是图 15 中结构 600 的一部分的等效电路的简视图。

25 结构 650 包括具有 8 个“手指” 652a 的单个梳齿状位置电极 652、微通道 654 和仪表 656。电极手指 652a 用于限定其间的电极片，每个片都具有电阻  $R_e$ （如图 16 所示）。应该注意的是，图 16 的尺寸  $W_g$  和  $W_e$  可以与上文描述的结构 600 的尺寸相同。

30 当八个手指 652a 的任何两个之间的微通道 654 中没有液体样品的时候，测得的位置电极 652 的总电阻是每个电阻片  $R_e$  的电阻总合（即所有电阻元件的电阻总合）。然而，一旦液体样品开始填充任意两个手指 652a 之间的微通道 654，由于与  $R_e$  并联产生电阻  $R_1$ （见图 16），因此所测量

到的总电阻  $R_T$  降低。应该注意的是对于结构 650, 每个电极片  $R_e$  的电阻都比  $R_1$  大得多, 优选的是比  $R_1$  大系数 10 左右或更大。

图 17 是根据本发明的微流分析系统的实施例中使用的电极、微通道和仪表结构 700 的简视图。结构 700 包括单个蛇形的电极 702、  
5 微通道 704 和仪表 706。

应该注意的是图 16 中的尺寸  $W_g$  和  $W_e$  可与上文描述的结构 600 的尺寸相同。

图 18 是根据本发明的微流分析系统的实施例中所使用的电极、微通道和仪表结构 750 的简视图。图 19 是图 18 中结构 750 的一部分的  
10 等效电路的简视图。

结构 750 包括电极 752、微通道 754、旁路电极 756 和仪表 758。电极 752 是具有 8 个电极“手指” 752a 的单一梳齿状电极。电极手指 752a 用于限定其间的电极片, 每个电极片都具有电阻  $R_e$  (如图 18 中所示)。可以注意到图 18 的尺寸  $W_g$  和  $W_e$  可以与上文描述的结构 600  
15 的尺寸相同。

在没有任何液体样品时, 旁路电极 756 是电漂移的。然而, 当液体样品出现在两个连续电极手指 752a 之间的时候, 旁路电极 756 变为图 19 中所示电路的一个部件并由电阻  $R_b$  来表征。

假设  $R_b$  比  $R'_1$  (即电极手指和旁路电极之间的液体样品电阻) 小得多,  
20 那么流过旁路电极的电流比流过液体样品的更多。这样, 如图 19 中所示, 由于旁路电极 756 有效地降低了  $R_T$ , 由此当结构 750 与高阻值的液体样品一起使用的时候结构 750 是有利的。此外, 本公开一旦公报, 本领域的技术人员将认识到, 旁路电极可近似地在电极之间或在电极手指之间设置成各种电极结构 (例如图 7、9-13 和 17 中的结构), 以  
25 在出现相对高电阻的液体样品时减小测量到的总电阻。

图 20 是根据本发明的微流分析系统的实施例中所使用的电极、微通道和仪表结构 800 的简视图。结构 800 包括电极 802、微通道 804 和仪表 806。设置仪表 806 以当液体样品 (图 20 中波浪线所示) 通过微通道 804 时测量电极 802 连续改变的电特征。

30 实例

类似于图 13 中结构的交替排列结构通过应用磷酸盐缓冲液作为液体样品来检测。该结构的第一位置电极和第二位置电极使用丝网印刷技术由 Ag/AgCl 形成。另外，第一位置电极和第二位置电极由 4 毫米的间距  $W_g$  隔开。

5 具有 0.25MHz 频率、 $+/-0.1$  伏特的振幅及 0 伏 RMS 的电势波形被施加到第一位置电极和第二位置电极之间。基于得到的第一位置电极和第二位置电极之间的电流，计算测量到的总电阻  $R_T$  和测量到的总导纳(应该注意的是  $A_T = 1/R_T$ )。图 21 所示的为当液体样品推注连续通过该结构的每个电极手指的时候，所测量到的总导纳  $A_T$  线性增加。

10 图 21 示出了当导纳改变时所检测到的每个连续推注 (bolus)。因此，推注可以例如通过监测所测得的阻抗信号对时间的导数中的波峰来计算。

图 22 示出了用于微流系统的反馈控制方法 900 的阶段的流程图。如在步骤 910 中所述的，方法 900 包括用微流系统的仪表测量至少一个位置电极的电特征 (如阻抗或电阻)。本领域的技术人员将认识到，这种  
15 的微流系统可以是文中描述的任何合适的微流系统实施例，包括但不限于根据图 5 及相关附图所描述的实施例。

在步骤 920 中，反馈控制器被用于基于仪表所测量的电特征控制通过微流系统的体液样品的流动。如上文根据本发明的微流系统及微流分  
20 析系统的实施例所描述的，这种控制可以通过 (i) 将压力环设置在缩回状态或展开状态，或 (ii) 将隔膜阀设置在变形或不变形状态来完成。另外，该控制可以基于表示液体样品位置、流速和/或体积的电特征。此外，流动可以被控制以方便半连续阻止流动测量。

文中所描述的该发明的实施例的各种变形可以用于实现本发明，这  
25 是应该能理解的。其意味着下面的权利要求限定了本发明的范围，在这些权利要求范围内的方法和结构及其等效示例也被其覆盖。

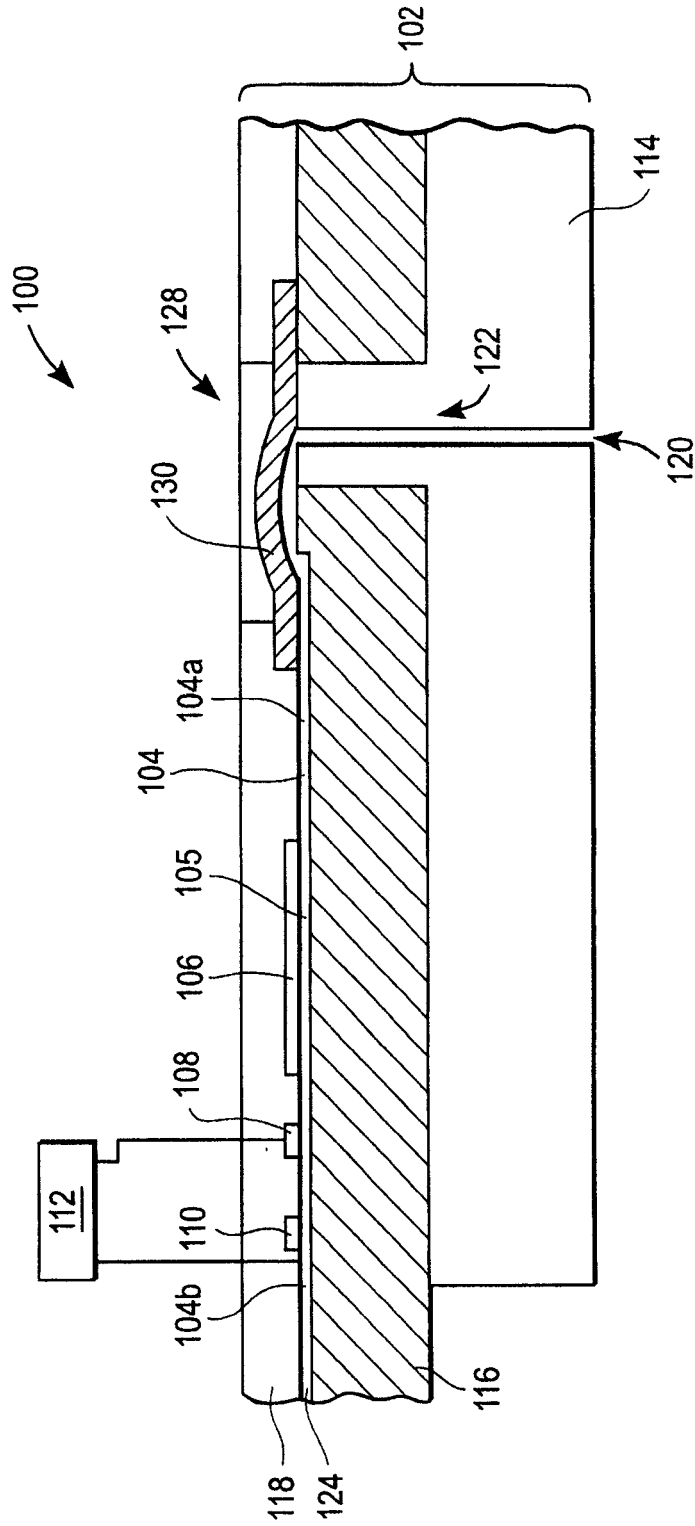


图 1

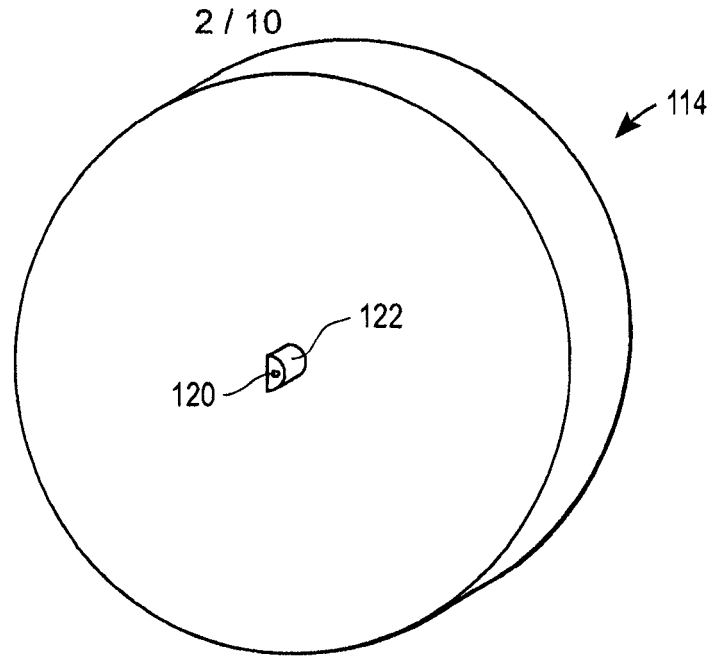


图 2

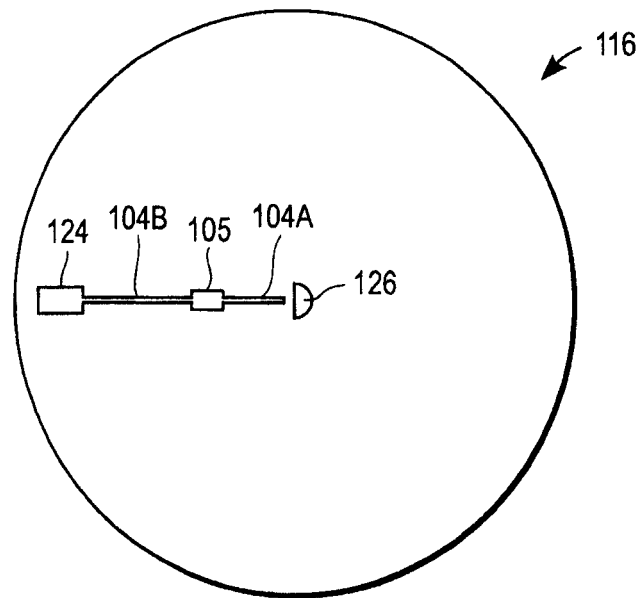


图 3

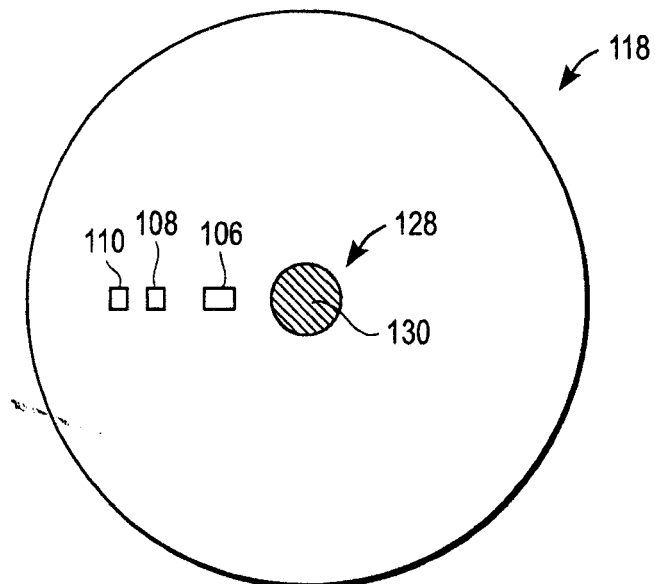


图 4

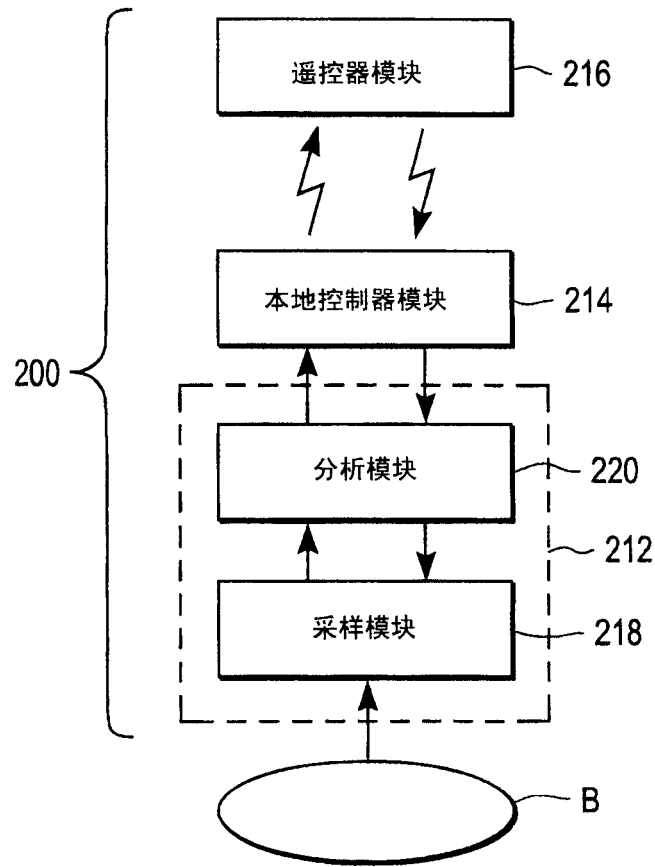


图 5

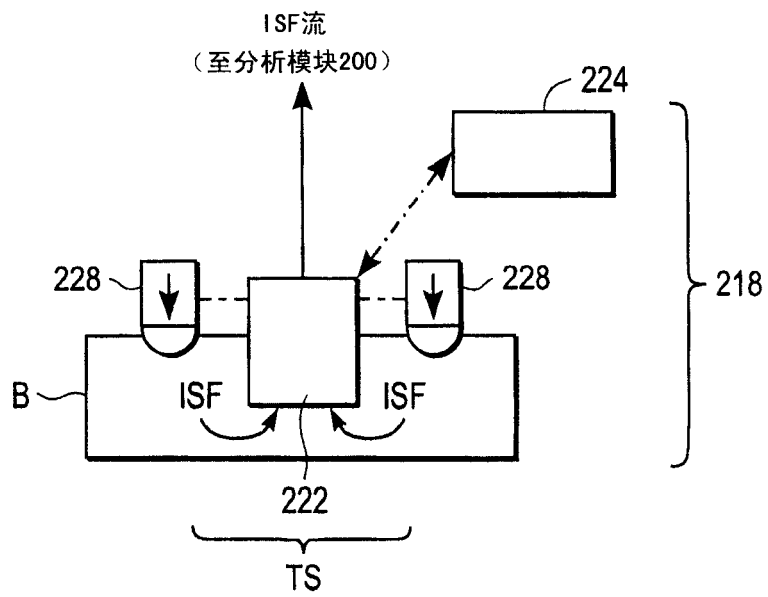


图 6

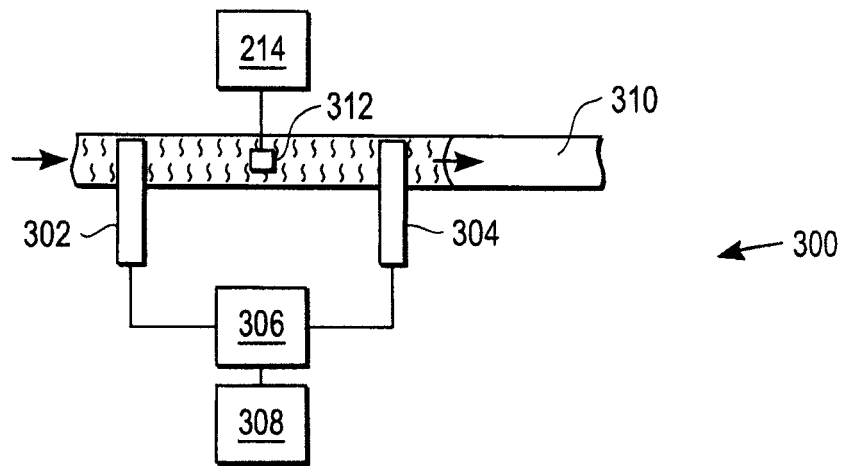


图 7

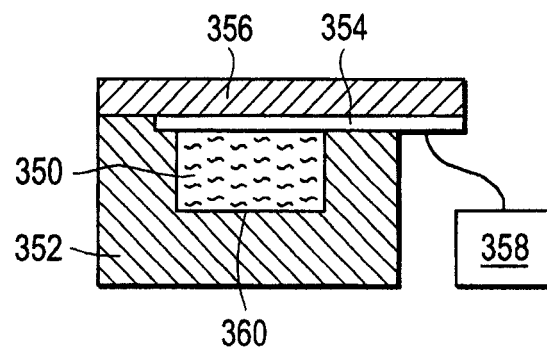


图 8A

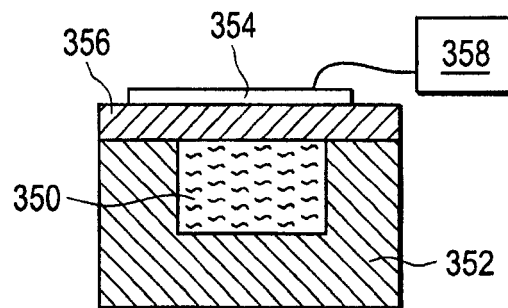


图 8B

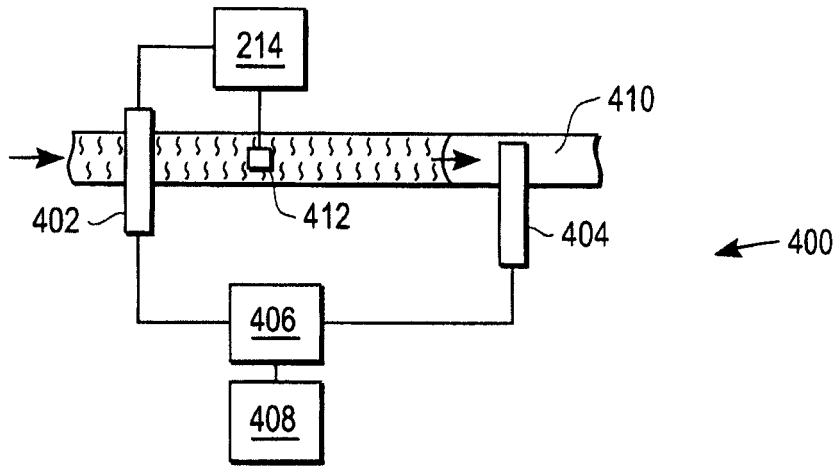


图 9

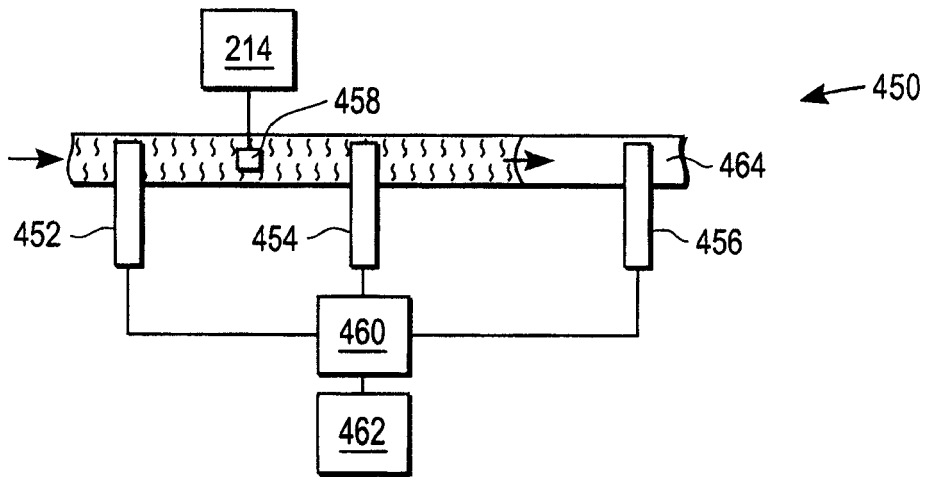


图 10

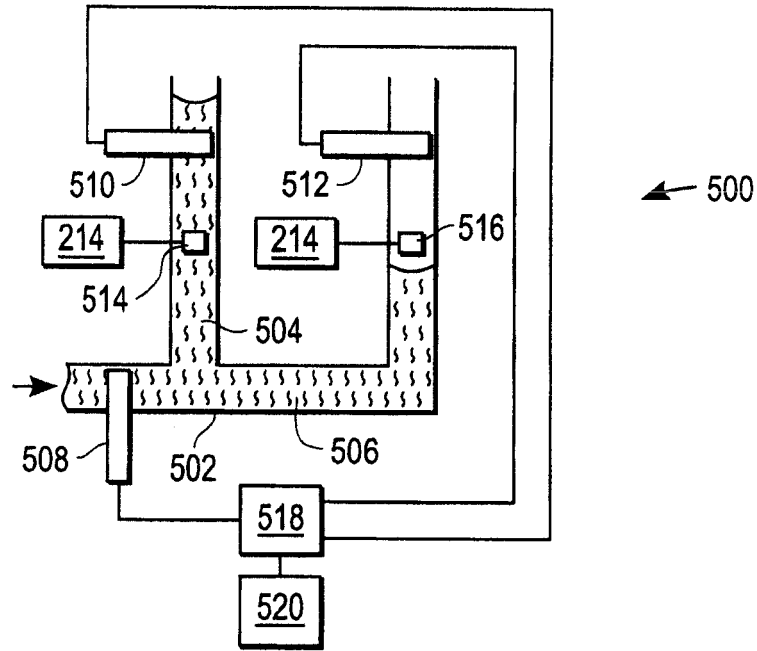


图 11

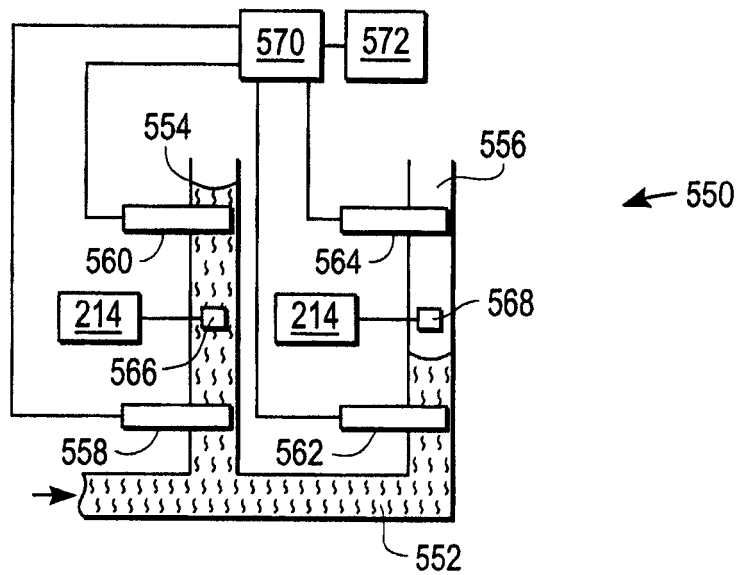


图 12

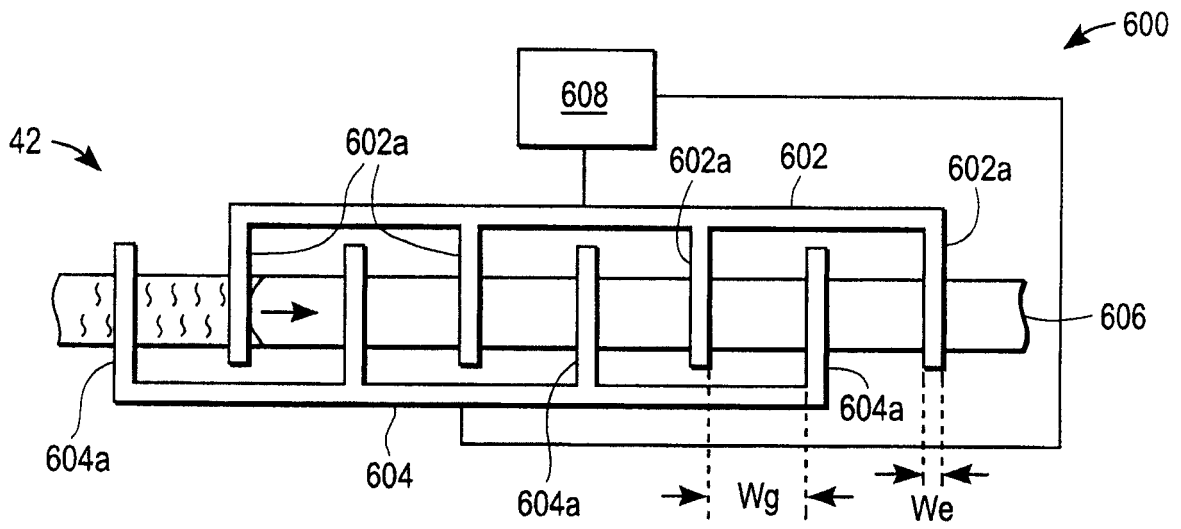


图 13

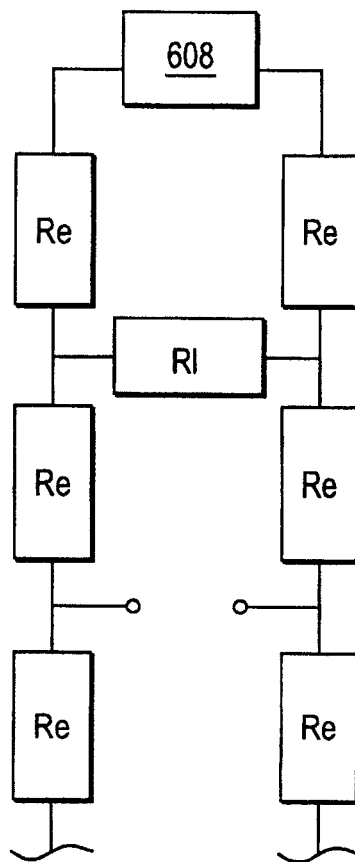


图 14

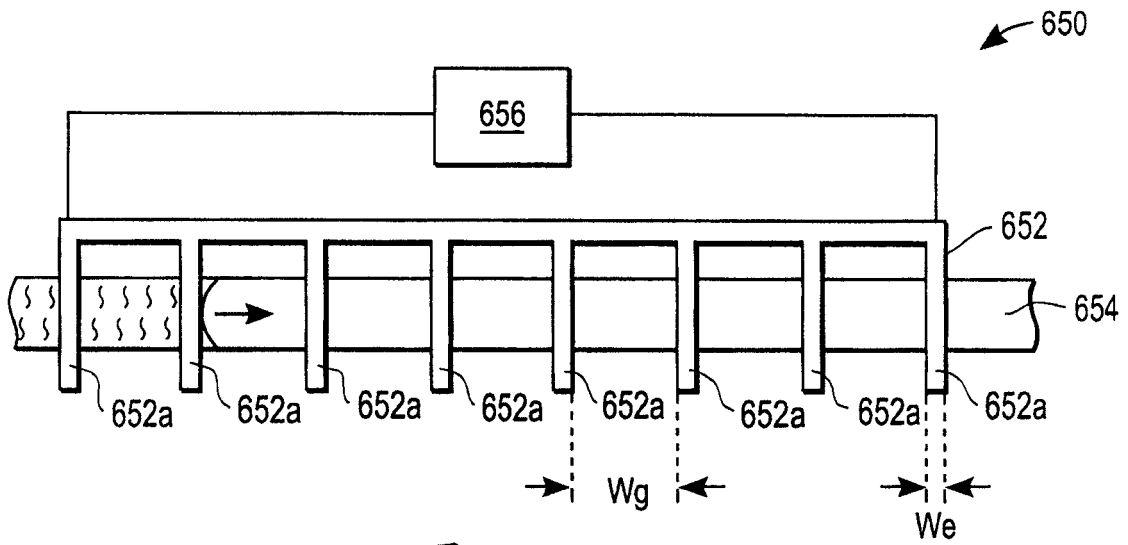


图 15

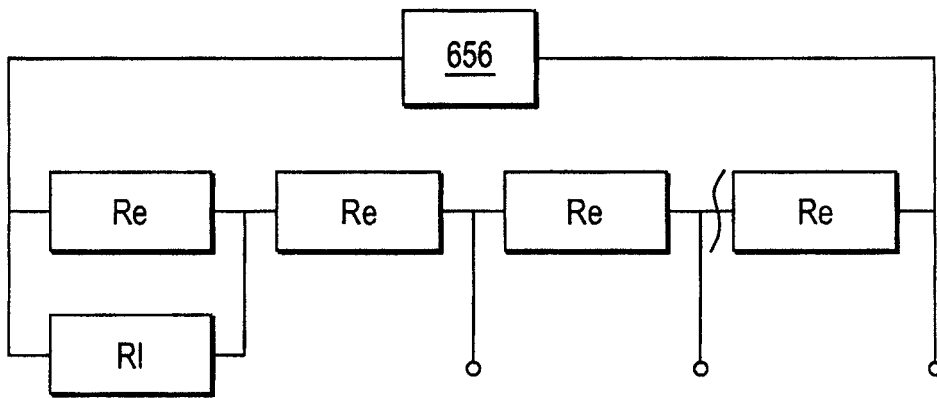


图 16

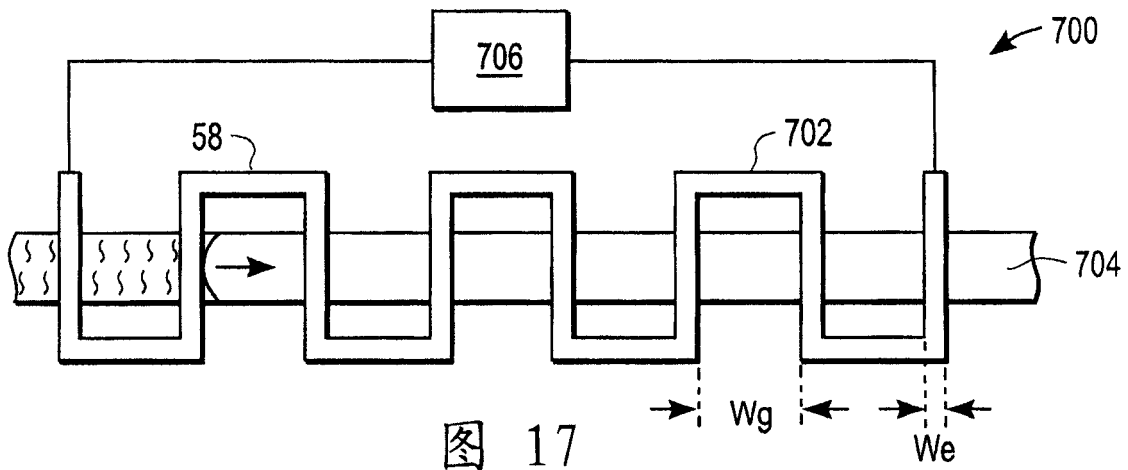


图 17

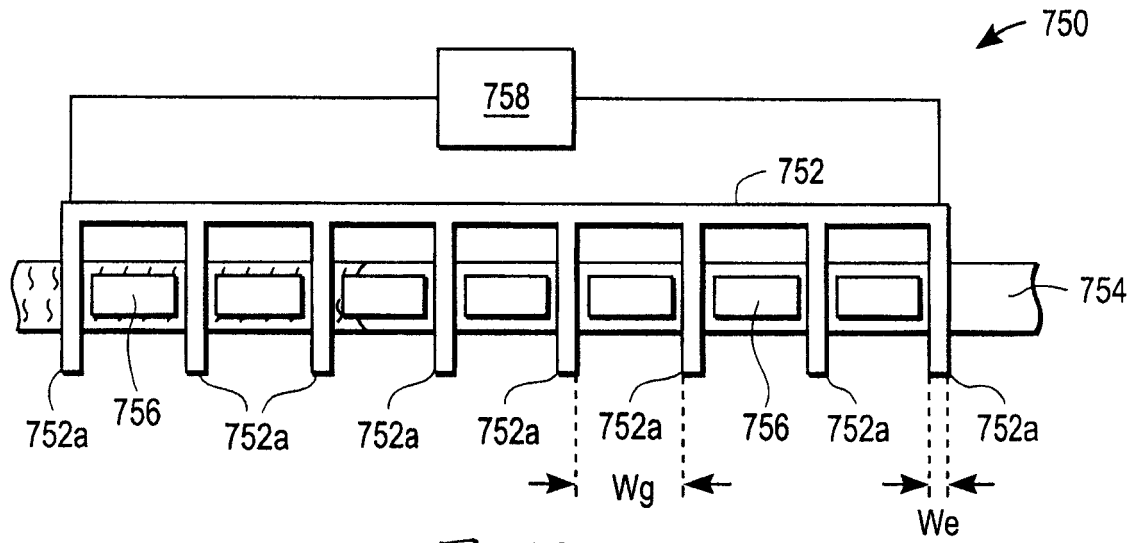


图 18

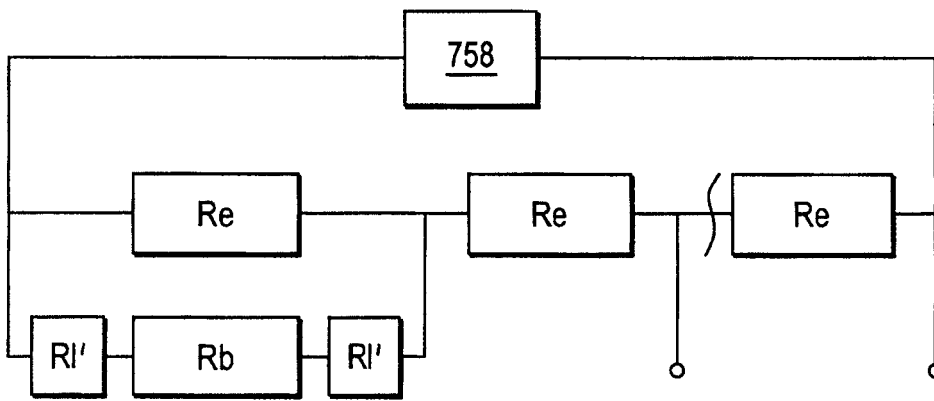


图 19

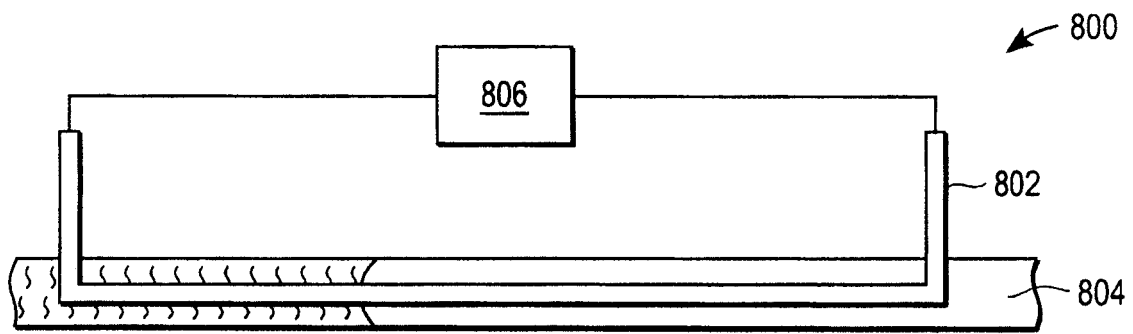


图 20

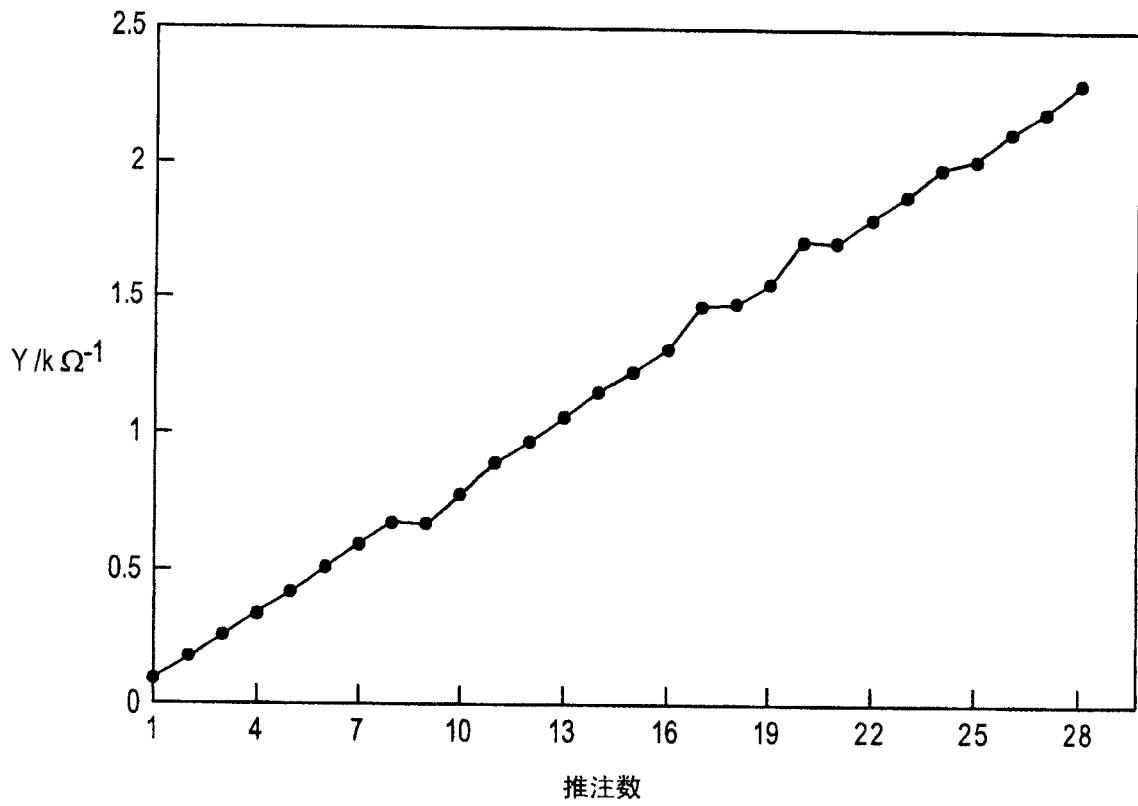


图 21

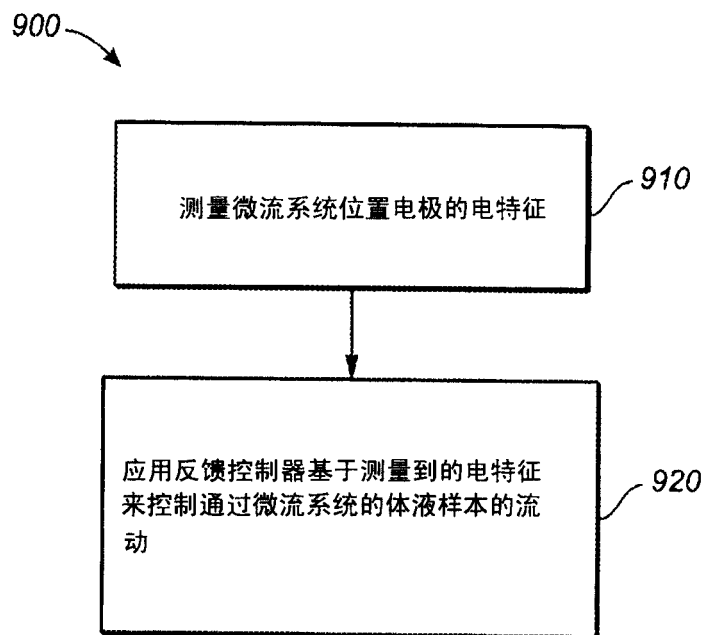


图 22

专利名称(译)	反馈控制微流系统的方法		
公开(公告)号	<a href="#">CN1916639A</a>	公开(公告)日	2007-02-21
申请号	CN200610151350.3	申请日	2006-07-28
[标]申请(专利权)人(译)	生命扫描苏格兰有限公司		
申请(专利权)人(译)	生命扫描苏格兰有限公司		
当前申请(专利权)人(译)	生命扫描苏格兰有限公司		
[标]发明人	P斯托特 G利利 J莫法特		
发明人	P·斯托特 G·利利 J·莫法特		
IPC分类号	G01N35/00 G01N31/20 G01N33/48 G01N27/416 A61B5/00 B01L3/00 G01N27/06 G01N33/487 G01N37/00		
CPC分类号	A61B5/14514 B01L3/5027 A61B5/14532 B01L2400/0638 B01L2400/0409 B01L2300/0816 B01L2300/0645 B01L2200/143 B01L3/502715 B01L3/502738 B01L2300/0803 G01N27/3271 Y10T436/12 B01L2300/0806		
代理人(译)	刘华联		
优先权	11/193704 2005-07-28 US		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a> <a href="#">SIPO</a>		

摘要(译)

一种反馈控制微流系统的方法，包括用微流系统的仪表测量微流系统的位置电极的电特征(如阻抗或电阻)。接着应用反馈控制器基于仪表所测量到的电特征来控制通过微流系统的体液样品的流动。

