

血糖试纸电化学过程建模

Lifescan Scotland Ltd. 使用多物理场仿真来进行产品设计和优化

作者: GARY DAGASTINE

自 我监测血糖水平对于糖尿病的有效控制至关重要, 所以每一天, 全球的糖尿病患者都需要完成一个共同的程序: 将自己的一滴血放在试纸上, 并插入血糖仪来测量自己的血糖水平。

但他们中很少有人注意到这个用于自我监测的不起眼的小小塑料试纸实际上是一个精心设计的传感器。它不仅必须满足精确、易用、易加工和低廉等商业目标, 而且还需满足对医疗产品日益严格的法规标准。

Lifescan Scotland Ltd. 为全球市场设计和制造血糖监测工具包。Lifescan Scotland 位于因弗内斯, 该公司隶属于 Johnson & Johnson 集团, 主要从事糖尿病领域的研发和设备制造, 在该领域处于国际领先地位。

该公司的产品包括广受欢迎的 OneTouch® 品牌血糖监测系统 and 与之配合的专用试纸, 以及糖尿病管理系统、监控方案和采血设备 (见图 1)。

Lifescan Scotland 的研究人员已经使用 COMSOL Multiphysics 有近三年时间, 用于现有和新型生物传感器的分析和设计。

复杂的电化学传感器如何工作

Lifescan Scotland 的试纸包含一个塑料衬底、两个碳基电极 (分别称为工作电极和反电极)、一个薄薄的干试剂层和一个放置血液的毛细管区域。

从原理上讲, 血液与干试剂混合并发生水合, 进而发生酶催化反应并生成一种新物质。该产物的数量与血液中的血糖量成正比。

然后, 将试纸插入血糖仪时, 这个电池驱动的设备会使试纸的工作电极极化。这会启动

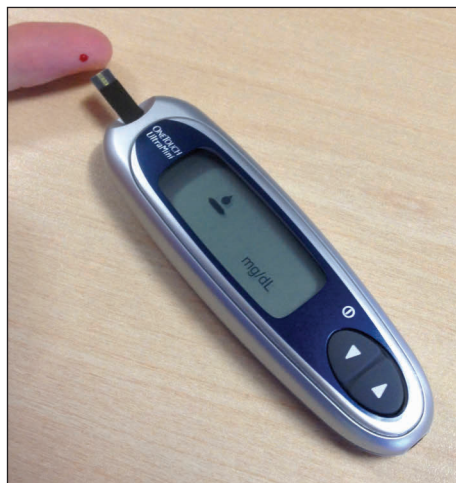


图 1: 使用 OneTouch® 试纸和血糖仪进行检测。

一个氧化反应过程, 产生一个瞬态电信号, 其强度与氧化产物的数量成正比。最后, 血糖仪会通过一个算法将信号强度转换为数值, 供用户查看。

超越分析解决方案

过去, Lifescan Scotland 的研究人员依赖分析方法来进行产品设计。“我们使用简化的几何、试剂和边界条件假设来求解偏微分方程 (PDE)”, 高级研究员 Stephen Mackintosh 说, “研究员 Manuel Alvarez-Icaza、Steve Blythe 和 Marco Cardosi 建立了许多早期的测试模型。我们后来的工作对这些模型进行了扩展, 使之包含多种化学物质、化学反应和整个电化学过程。”

但是, 虽然这种方法确实打造出了可以涵盖主要变量的通用解决方案, 但它并非最佳产品设计方案, 因为简化过程忽略了很多关键的化学反应细节。

“我们的目标是开发出能够更快产生结果的试纸, 以降低生产成本和提高精度, 从而满足越来越高的市场要求”, Mackintosh 说, “当使用局部或复杂的几何模型来描述该系统时, 数值模型比实际的样品设备更有效。”

“刚开始时, 我们通过求解偏微分方程来仿真这一复杂过程。它们可以非常快速地计算多种物质反应, 并且效果很好, 但是仍然缺少对一些电化学反应的考虑, 并且其底层代码很难维护,” 他说。

底层物理方程非常复杂, 通常在描述物质扩散的 Fick 定律时, 需要耦合基于 Michaelis-Menten 方程的酶催化反应动力学方程和 Butler-Volmer 表达式, 来分析依赖于浓度变化和血糖仪电源的电势变化。

物质扩散是非常重要的考虑因素。“我们的模型中存在许多扩散物质, 葡萄糖只是其中一种”, Mackintosh 说, “棘手的是, 它们的扩散系数可能会因不同血样的属性而发生微妙而复杂的变化 (见图 2)。”

“因此, 我们必须考虑诸多因素, 例如, 生成产物的浓度、酶-基底反应的特性限制速率、电流密度、氧化物质的浓度以及温度。使用旧式的分析方法, 这是不可能精确实现的。” 他说。

多物理场方法提供的优势

COMSOL Multiphysics 帮助数学家 Mackintosh 开发了功能强大的分析模型。“研发部门中的其他科学家对这些模型提供了宝贵的科学背景知识, 特别是科研人员 Jamie Rodgers, 他的电化学专业知识是非常宝贵的。” Mackintosh 说。

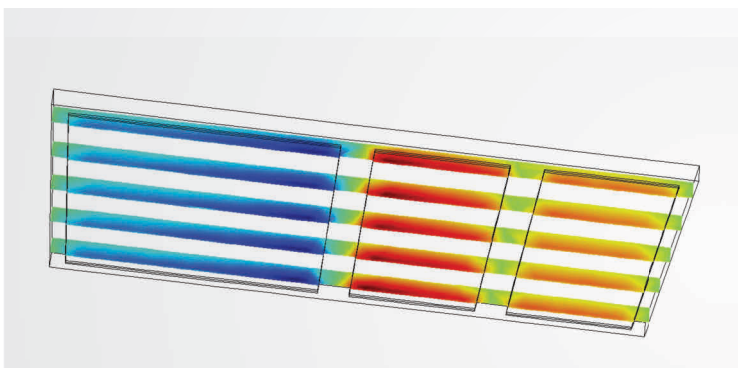


图 2：三维切面显示了在工作电极和反电极作用下，试纸腔室中血液物质的浓度扩散。

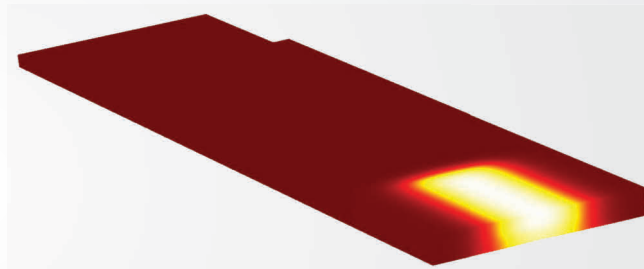


图 3：滴到试纸上的血滴的热量耗散研究（图中显示了温度分布）。

COMSOL Multiphysics 具有很多应用模块。Mackintosh 和建模与仿真团队最常使用的模块是传热模块（用以研究温度分布，见图 3）和电池与燃料电池模块（用以方便设计详细的电化学反应）。同时，这些模块可以轻松地耦合到 COMSOL Multiphysics 中其他应用模块：稀物质传递（用以研究物质扩散）和 PDE 接口（用以研究用户定义的边界条件）。

亲水性特征。

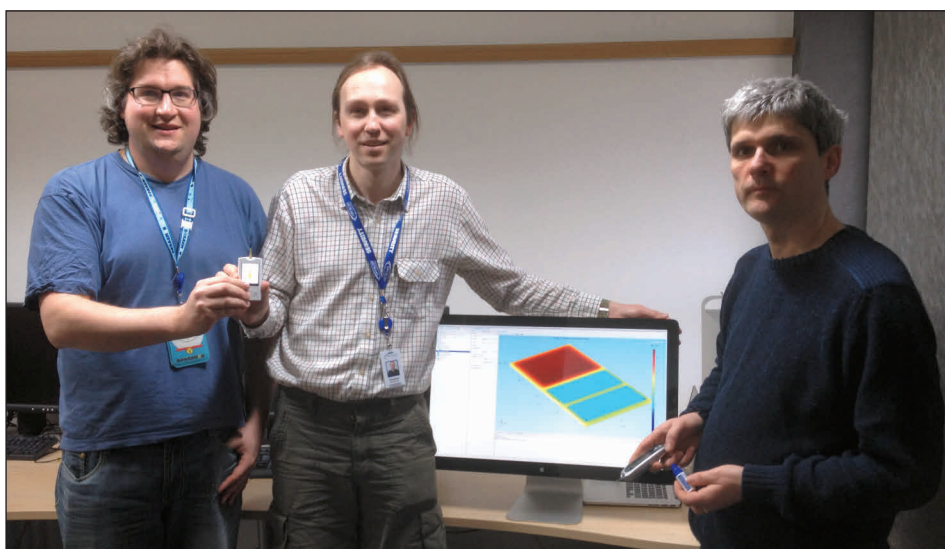
由于这项工作的成功，COMSOL Multiphysics 的使用扩大到了整个因弗内斯实验室，高级算法工程师 Adam Craggs 正在带头部署所需的 IT 配套设施。为了让没有建模经验的用户也可以利用这些功能强大的工具，Craggs 通过 LiveLink™ for MATLAB® 创建专用的图形化操

开发更好的产品

Mackintosh 说，COMSOL Multiphysics 帮助他们在仪器化学和几何方面实现了成本的高效优化。具体应用包括，分析物质浓度与电信号的周期、强度的对应关系，以及精确的浓度梯度，这让他们可以更深入地了解激励信号在不同设计模型中的具体影响，他说。

“我们使用 COMSOL Multiphysics 来帮助开发和完善一系列血糖传感器，使我们可以对备选腔室几何、试剂成分进行基于模型快速原型设计，”他说，“事实上，我们根据模型的一些输出，确定了产品灵敏度与制备参数的关系，可以协助未来的产品开发。”

“我们的仿真结果与使用现有系统和原型的实验工作高度一致”，Mackintosh 说，“当然，此类模型还不能直接决定市场上医疗设备的安全性或有效性，但它们是设计和优化未来产品的一个有用的工具。”



Lifescan Scotland 研发组的成员。从左起为 Adam Craggs（高级算法工程师）、Stephen Mackintosh（高级研究员）和科研人员 Jamie Rodgers。

该团队通过软件自带的物理控制网格来自动生成网格，并在每个电极—电解质边界附近添加局部的细化网格。Mackintosh 说他们同时在考虑使用微流体模块来扩展他们的模型，以研究诸如所分析的血液样品在腔室中的

作界面 (GUI)。

同时，在计算方面，Craggs 通过实施 Apple Mac Pro® 计算机架构，利用 COMSOL 客户端/服务器模式的优点来分担运行模型的负载，从而更快地解决大型问题。