

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6564109号
(P6564109)

(45) 発行日 令和1年8月21日(2019.8.21)

(24) 登録日 令和1年8月2日(2019.8.2)

(51) Int.Cl.	F I
GO 1 N 27/416 (2006.01)	GO 1 N 27/416 3 3 6 C
GO 1 N 27/26 (2006.01)	GO 1 N 27/416 3 3 8
	GO 1 N 27/26 3 7 1 A

請求項の数 16 (全 30 頁)

(21) 出願番号	特願2018-113480 (P2018-113480)	(73) 特許権者	591003013
(22) 出願日	平成30年6月14日 (2018. 6. 14)		エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー
(62) 分割の表示	特願2015-562147 (P2015-562147) の分割		F. HOFFMANN-LA ROCH E AKTIENGESELLSCHAFT
原出願日	平成26年3月13日 (2014. 3. 13)		スイス・シーエイチ-4070バーゼル・ グレンツァーヘルストラツセ124
(65) 公開番号	特開2018-138933 (P2018-138933A)	(74) 代理人	100099759
(43) 公開日	平成30年9月6日 (2018. 9. 6)		弁理士 青木 篤
審査請求日	平成30年6月22日 (2018. 6. 22)	(74) 代理人	100123582
(31) 優先権主張番号	61/794, 280		弁理士 三橋 真二
(32) 優先日	平成25年3月15日 (2013. 3. 15)	(74) 代理人	100117019
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		弁理士 渡辺 陽一
		(74) 代理人	100141977
			弁理士 中島 勝

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 バイオセンサ・アルゴリズムを構築に用いるスケーリング・データの方法ならびにデバイス、装置およびシステム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

ヘマトクリットを補償するために、関心の分析物を電気化学的分析する間に得られる電流測定データのスケーリングの方法であって、該方法は、

少なくとも1つのDCブロックに関連した低振幅信号の少なくともACブロックを含む体液サンプル・テスト・シーケンスに印加するステップであって、前記体液サンプルは、前記関心の分析物を含む、ステップと、

前記関心の分析物が反応することによって生じる電子活性種へのACおよびDC電流応答を測定するステップと、

AC電流応答情報から溶液抵抗 ($R_{solution}$) を決定するステップと、

分析物濃度へのヘマトクリットの影響を最小にする補償された電圧降下を得るために前記DC電流応答を $R_{solution}$ によって乗算することによって電流測定データをスケーリングするステップと、

のステップを含む、方法。

【請求項2】

前記ACブロックは、少なくとも2つの異なる周波数の多重周波数励起波形を含む、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

前記周波数は、およそ10kHz、およそ20kHz、およそ10kHz、およそ2kHz、および、およそ1kHzであり、各々は、およそ0.5秒から、およそ1.5秒の

間、印加される、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記少なくとも 1 つの DC ブロックは、およそ 0 mV からおよそ + 450 mV の間を変動する電位において、少なくとも 1 パルスから、およそ 10 パルスを含み、各々のパルスは、およそ 50 ミリ秒からおよそ 500 ミリ秒間、印加される、請求項 1 ないし 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5】

およそ + 450 mV において、各々の DC パルスは、およそ 250 ミリ秒間、印加され、およそ 0 mV において、各々の DC パルスは、およそ 500 ミリ秒間、印加される、請求項 4 に記載の方法。

10

【請求項 6】

前記 R_{solution} は、ナイキスト線図において低振幅 AC 信号のブロックに対する電流応答のインピーダンスをプロットすることによって得られる x インターセプトの直線近似から推定される、請求項 1 ないし 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7】

前記スケーリングされた電流測定データに基づいて、分析物濃度を推定するステップを更に含む請求項 1 ないし 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8】

前記分析物濃度は、グルコース濃度である、請求項 1 ないし 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

【請求項 9】

前記スケーリングは、ランドル (Randles) 回路モデルに基づく、請求項 1 ないし 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 10】

前記スケーリングは、ナイキスト線図における低振幅 AC 信号のブロックに対する電流応答のインピーダンスの値の傾斜、及び前記低振幅 AC 信号の複数の AC 周波数の原点に関する角度を使用する、請求項 1 ないし 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 11】

電流応答のインピーダンスの実部インピーダンスから R_{solution} を減算し、次に、各周波数に対する新しいインピーダンスの大きさを計算し、新しいインピーダンス値が温度に 関係する、を更に含む、請求項 6 に記載の方法。

30

【請求項 12】

前記新しいインピーダンスの大きさは、アドミタンス (Y) の大きさに変換され、実部および虚部アドミタンス値、および、対応する新しい角度が、計算される、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

請求項 1 ないし 12 のいずれか 1 項に記載の方法を実行するように構成された、分析物濃度測定デバイスであって、マイクロコントローラを含み、前記マイクロコントローラはバイオセンサと相互に作用してバイオセンサにおいて前記方法を実行する分析物濃度測定デバイス。

40

【請求項 14】

前記デバイスは、血糖値メーターである、請求項 13 に記載のデバイス。

【請求項 15】

請求項 1 ないし 12 のいずれか 1 項に記載の方法を実行するように構成された、分析物濃度を決定するシステムであって、テスト・メーター及び少なくとも一つのバイオセンサを備え、前記テスト・メーターは前記少なくとも一つのバイオセンサにおいて前記方法を実行するシステム。

【請求項 16】

前記システムは、自己モニタリング血糖 (SMBG) システムである、請求項 15 に記載のシステム。

50

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本願開示は、一般に、数学と医療に関連する。そして、より詳細には、それは、分析物濃度を提供する前に、ヘマトクリット（Hct）、温度、例えば、電極導電性、または、それらの組合せの原材料バリエーションなどの交絡変数を補正し、および/または、補償するための、体液分析測定データのスケーリングの方法に関する。

〔関連出願の相互参照〕

【0002】

本特許出願は、2013年3月15日に出願された米国仮特許出願番号第61/794280号の利益を主張するものである。その開示内容は、参照によって、その全体がここに組み込まれる。

10

【背景技術】**【0003】**

自己モニタリング血糖（SMBG）システム、臨床血糖モニタリング・システム、そして、研究室血糖モニタリング・システムなど、多くの分析物測定システムは、ブドウ糖などの分析物による反応によって生成される電子活性種の、電流測定の、電量測定の、電位差測定の、ボルタメトリの、または、他の電氣的測定、または、分析物マトリックスの直接の特性の測定に基づいている。これらの方法の組合せもまた、分析物濃度を計算するために採用することができる。

20

【0004】

SMBGシステムにおいて、電気化学的な測定が、典型的には、バイオセンサを携帯メーターに挿入し、そして、血液など流体サンプルのドロップを、定義済みの標本空間、乾燥化学試薬、および、電極のシステムを有するバイオセンサの上へ導入することによって実行される。サンプルを検出すると、次に、メーターは電氣的測定を実行し、数値計算アルゴリズムが、応答データを信頼できるブドウ糖濃度に変換する。

【0005】

例えば、単一電位、DCベース電流測定において、電位が、電気活性分析物を含む流体サンプルに印加され、そして、分析物が減少し、酸化するにつれて、電流がモニターされる。コトレル方程式によって記述されるように、結果として生じるDC電流は、時間減衰を示す。その減衰の傾きが減少して、時間に関して、変化の一定の率に近づくと、電流の大きさを、分析物を定量化するために使うことができる。

30

【0006】

その電流の減衰の大きさ、率および形状は、しかしながら、試薬の厚さ、試薬の濡れ、サンプル拡散の率、Hct、および、温度、ならびに、特定の干渉物質を含む多くの変数によって影響され得る。しかしながら、それらの変数に限定されるものではない。これらの干渉物質、または、交絡変数は、ブドウ糖などの分析物と比例している、観察されたDC電流の大きさにおいて、増加または減少を引き起こすことができる。それによって、「本当の」ブドウ糖濃度からの偏移を引き起こす。

【0007】

現在の方法およびシステムは、利便性に関して、いくつかの利点を提供する。しかしながら、交絡変数を補正することができる、さもなければ、補償することができる測定方法の必要性は残っている。

40

【発明の概要】**【0008】**

上で述べた不利な点の観点から、本願の開示は特定の交絡変数が、流体サンプルにおける分析物濃度を測る際に、持ち得る影響に対する補償または訂正の方法を記載する。それによって、「真の」分析物濃度を提供する。この方法は、分析物濃度を提供するアルゴリズムを使用する前に、交絡変数の影響を減らす方法で、より高い振幅応答（DC測定など）からデータをスケールするために交流（AC）応答から導出される情報を使用することを

50

含む、発明の概念に基づいている。したがって、流体サンプルにおける分析物濃度を測定する既知の方法と比較するとき、この発明の概念は、特定の利点、影響、特徴、そして、対象を提供する。

【0009】

1つの態様において、スケーリング方法が、電極導電性における変化を補償するか、補正するために、提供される。この方法は、バイオセンサの電極システムの少なくとも2つのループ抵抗を測定するステップと、少なくとも2つのループ抵抗の各々を、別々の定数で各々を割り算し、正規化するステップと、正規化ループ抵抗のそれ以下をわきに(すなわち、最小)分析物濃度を決定するためのアルゴリズムに、または、フェイルセーフに取り入れることによって、電流応答をスケーリングするステップと、のステップを含む。この方法は、また、ACブロックおよび、少なくとも1つのDCブロックを有するテスト・シーケンスを体液サンプルに印加するステップと、ACおよびDC電流応答を測定するステップと、のステップを含む。

10

【0010】

少なくとも2つのループ抵抗のうちの1つを、作用電極の導電トレースと関連した接点パッドから測定することができる。少なくとも2つのループ抵抗のもう1つは、対電極の導電トレースと関連した接点パッドから測定することができる。

【0011】

ループ抵抗を正規化するのに用いられる各々の定数は、バイオセンサの1つ以上のバッチ/ロットにおいて、それぞれのループ抵抗を測定することによって得られた所定の中央抵抗値でありえる。

20

【0012】

ACブロックに関して、それは、順次に、または、平行に同時に印加される低振幅信号のブロックでありえる。いくつかのインスタンスにおいては、ACブロックは、少なくとも2つの異なる低振幅信号を含む。例えば、ACブロックは、例えば、およそ10kHzまたはおよそ20kHz、続いて、およそ1kHzまたはおよそ2kHzなど2つの周波数において2つのセグメントを含むことができる。他のインスタンスにおいては、このACブロックは、複数の低振幅信号を含む。例えば、ACブロックは、例えば、およそ10kHz、およそ20kHz、およそ10kHz、およそ2kHz、および、およそ1kHzなどの4つの周波数において、5つのセグメントを持つことができる。代替的に、ACブロックは、例えば、およそ20kHz、およそ10kHz、およそ2kHz、および、およそ1kHzなどの4つの周波数において、4つのセグメントを有することができる。代替的に、ACブロックは、およそ10kHz、およそ20kHz、およそ10kHz、およそ2kHz、および、およそ1kHzにおいて、同時に印加される4つの周波数を持つことができる。さらに代替的に、ACブロックは、所望の低振幅AC信号を同時に印加する多重周波数励起波形を持つことができる。

30

【0013】

いくつかのインスタンスにおいては、ACブロックは、およそ500ミリ秒からおよそ1.5秒の間印加される。他のインスタンスにおいては、ACブロックは、およそ100ミリ秒およそ300ミリ秒の間印加される。

40

【0014】

DCブロックに関して、それは、およそ0mVから+450mVの間で交流する電位で、少なくとも1パルスから、およそ10パルスを含むことができる。いくつかのインスタンスにおいては、DCブロックは、およそ0mVから+450mVへの単一の電位ステップでありえる。ここで、この電位は、減衰する電流応答を検出できるように維持される。すなわち、DCブロックは、少なくとも1つの励起パルス、および、少なくとも1つの回復パルスを含む。ここで、パルスは、およそ0mVからおよそ+450mVの間で交流する。

【0015】

パルスの数にかかわらず、各々のDCパルスは、およそ50ミリ秒からおよそ500ミリ

50

秒まで印加されることができる。例えば、+450 mVにおける各々のDCパルスが、およそ250ミリ秒印加されることができ、そして、0 mVにおける各々のDCパルスが、およそ500ミリ秒間、印加されることができる。

【0016】

いくつかのインスタンスにおいては、ACブロックは、DCブロックの前に、DCブロックの後に、または、DCブロックの中で散らばって印加される。

【0017】

電極は、アルミニウム、カーボン、銅、金、酸化インジウム・スズ、パラジウム、プラチナ、チタン、または、それらのハイブリッドの導電層を含むことができる。

【0018】

このように、これらの正規化ループ抵抗は、分析物濃度の計算の間に、変動を補正することができるアルゴリズムの部分として、および/または、電極導電性における変動が所定の閾値を上回る場合に、分析物濃度の表示/報告を防止するデバイス・フェイルセーフをトリガーするため、の両方で、使用することができる。

【0019】

別の態様において、関心の分析物のための体液分析の間に、低いか高いHctを補償するか、補正するために、スケールリング方法が提供される。この方法は、少なくとも1つのDCブロックに関連したACブロックを、体液に印加するステップと、ACおよびDC電流応答を測定するステップと、ACブロック信号および電流応答から溶液抵抗 (R_{soluti} $tion$) を計算するステップと、推定された分析物濃度の上でHctの影響を最小にする補償された電圧降下を得るためにDC電流応答を R_{soluti} on によって乗算するステップと、のステップを含むことができる。

【0020】

ACブロックに関して、それは、順次に、または、平行に同時に印加される複数の低振幅信号でありえる。いくつかのインスタンスにおいては、ACブロックは、少なくとも2つの異なる低振幅信号を含む。例えば、ACブロックは、例えば、およそ10 kHz、または、およそ20 kHz、続いて、およそ1 kHzまたはおよそ2 kHzなどの2つの周波数において2つのセグメントを含むことができる。代替的に、ACブロックは、例えば、およそ10 kHz、およそ20 kHz、およそ10 kHz、およそ2 kHz、および、およそ1 kHzなどの4つの周波数において、5つのセグメントを持つことができる。代替的に、ACブロックは、例えば、およそ20 kHz、およそ10 kHz、およそ2 kHz、および、およそ1 kHzなどの4つの周波数において、4つのセグメントを持つことができる。代替的に、ACブロックは、およそ10 kHz、およそ20 kHz、およそ10 kHz、およそ2 kHz、および、およそ1 kHzにおいて同時に印加される4つの周波数を持つことができる。さらに代替的に、ACブロックは、所望の低振幅AC信号を同時に印加する多重周波数励起波形を有することができる。

【0021】

いくつかのインスタンスにおいては、ACブロックは、およそ500ミリ秒からおよそ1.5秒の間印加される。他のインスタンスにおいては、ACブロックは、およそ100ミリ秒からおよそ300ミリ秒の間印加される。

【0022】

DCブロックに関して、それは、およそ0 mVから+450 mVの間で交流する電位で、少なくとも1パルスから、およそ10パルスを含むことができる。いくつかのインスタンスにおいては、DCブロックは、およそ0 mVから+450 mVへの単一の電位ステップである。ここで、この電位は、減衰する電流応答を検出できるように維持される。すなわち、DCブロックは、少なくとも1つの励起パルス、および、少なくとも1つの回復パルスを含む。ここで、パルスは、およそ0 mVからおよそ+450 mVの間で交流する。

【0023】

パルスの数にかかわらず、各々のDCパルスは、およそ50ミリ秒からおよそ500ミリ

10

20

30

40

50

秒までの間印加されることができる。特に、およそ + 450 mV における各々の DC パルスは、およそ 250 ミリ秒間印加されることができ、そして、およそ 0 mV における各々の DC パルスは、およそ 500 ミリ秒間印加されることができる。

【0024】

いくつかのインスタンスにおいては、AC ブロックが、DC ブロックの前に、DC ブロックの後に、または、DC ブロックの中で散らばって印加される。

【0025】

この方法は、また、Hct 補償された電圧を、それによって推定された分析物濃度を提供するように取り入れるアルゴリズムを構築するステップを含むことができる。

【0026】

別の態様において、関心の分析物のための体液分析の間に、Hct および / または温度を補償するためのスケールリング方法が提供される。この方法は、少なくとも 1 つの DC ブロックに関連した AC ブロックを、体液に印加するステップと、AC および DC 電流応答を測定するステップと、AC 信号および応答のうちの少なくとも 1 つから、アドミタンス (Y) を計算するステップと、DC 電流そして、それゆえに、分析物濃度について Hct や温度の影響を最小にする補償された電流を得るために、DC 電流応答をアドミタンス (Y) によって割り算するステップとステップを含む。

【0027】

AC ブロックに関して、それは、順次に、または、平行に同時に印加される複数の低振幅信号でありえる。いくつかのインスタンスにおいては、AC ブロックは、少なくとも 2 つの異なる低振幅信号を含む。例えば、AC ブロックは、例えば、およそ 10 kHz、あるいは、およそ 20 kHz、続いて、およそ 1 kHz またはおよそ 2 kHz などの 2 つの周波数において 2 つのセグメントを含むことができる。代替的に、AC ブロックは、例えば、およそ 10 kHz、およそ 20 kHz、およそ 10 kHz、およそ 2 kHz、および、およそ 1 kHz などの 4 つの周波数において、5 つのセグメントを持つことができる。代替的に、AC ブロックは、例えば、およそ 20 kHz、およそ 10 kHz、およそ 2 kHz、および、およそ 1 kHz などの 4 つの周波数において、4 つのセグメントを持つことができる。代替的に、AC ブロックは、およそ 10 kHz、およそ 20 kHz、およそ 10 kHz、およそ 2 kHz、および、およそ 1 kHz において同時に印加される 4 つの周波数を持つことができる。更に代替的に、AC ブロックは、所望の低振幅 AC 信号を同時に印加する多重周波数励起波形を持つことができる。

【0028】

いくつかのインスタンスにおいては、AC ブロックは、およそ 500 ミリ秒からおよそ 1.5 秒の間印加される。他のインスタンスにおいては、AC ブロックは、およそ 100 ミリ秒からおよそ 300 ミリ秒の間印加される。

【0029】

DC ブロックに関して、それは、およそ 0 mV から + 450 mV の間で交流する電位で、少なくとも 1 パルスから、およそ 10 パルスを含むことができる。いくつかのインスタンスにおいては、DC ブロックは、およそ 0 mV から + 450 mV への単一の電位ステップでありえる。ここで、この電位は、減衰する電流応答を検出できるように維持される。すなわち、DC ブロックは、少なくとも 1 つの励起パルス、および、少なくとも 1 つの回復パルスを含む。ここで、パルスは、およそ 0 mV からおよそ + 450 mV の間で交流する。

【0030】

パルスの数にかかわらず、各々の DC パルスは、およそ 50 ミリ秒からおよそ 500 ミリ秒間、印加される。例えば、+ 450 mV における各々の DC パルスは、およそ 250 ミリ秒間印加されることができ、そして、0 mV における各々の DC パルスは、およそ 500 ミリ秒間印加されることができる。

【0031】

いくつかのインスタンスにおいては、AC ブロックが、DC ブロックの前に、DC ブロッ

10

20

30

40

50

クの後、または、DCブロックの中で散らばって印加される。

【0032】

いくつかのインスタンスにおいては、アドミタンス (Y) は、 20 kHz (Y_{20}) で計算される。

【0033】

この方法は、また、推定された分析物濃度を提供するために Hct および / または温度補償された電流を取り込むアルゴリズムを構築するステップを含むことができる。

【0034】

別の態様において、関心の分析物のための体液分析の間に、 Hct および / または温度を補償するための関連したスケーリング方法が提供される。この方法は、少なくとも1つのDCブロックに関連したACブロックを、体液に印加するステップと、ACおよびDC電流応答を測定するステップと、AC信号および応答のうちの少なくとも1つから、その最適パワーに対するアドミタンス (Y) を計算するステップと、DC電流そして、それゆえに、分析物濃度について Hct や温度の影響を最小にする補償された電流を得るために、DC電流応答をパワー・アドミタンス (Y) によって割り算するステップと、のステップを含む。

【0035】

ACブロックに関して、それは、順次に、または、平行に同時に印加される複数の低振幅信号でありえる。いくつかのインスタンスにおいては、ACブロックは、少なくとも2つの異なる低振幅信号を含む。例えば、ACブロックは、例えば、およそ 10 kHz 、あるいは、およそ 20 kHz 、続いて、およそ 1 kHz またはおよそ 2 kHz などの2つの周波数において2つのセグメントを含むことができる。代替的に、ACブロックは、例えば、およそ 10 kHz 、およそ 20 kHz 、およそ 10 kHz 、およそ 2 kHz 、および、およそ 1 kHz などの4つの周波数において、5つのセグメントを持つことができる。代替的に、ACブロックは、例えば、およそ 20 kHz 、およそ 10 kHz 、およそ 2 kHz 、および、およそ 1 kHz などの4つの周波数において、4つのセグメントを持つことができる。代替的に、ACブロックは、 10 kHz くらいで、およそ 20 kHz 、およそ 10 kHz 、およそ 2 kHz 、および、およそ 1 kHz 4つの同時に印加される周波数を持つことができる。さらに代替的に、ACブロックは、所望の低振幅AC信号を同時に印加する多重周波数励起波形を有することができる。

【0036】

いくつかのインスタンスにおいては、ACブロックは、およそ 500 ミリ秒からおよそ 1.5 秒の間印加される。他のインスタンスにおいては、ACブロックは、およそ 100 ミリ秒からおよそ 300 ミリ秒の間印加される。

【0037】

DCブロックに関して、それは、およそ 0 mV から $+450\text{ mV}$ の間で交流する電位で、少なくとも1パルスから、およそ 10 パルスを含むことができる。いくつかのインスタンスにおいては、DCブロックは、およそ 0 mV から $+450\text{ mV}$ への単一の電位ステップでありえる。ここで、この電位は、減衰する電流応答を検出できるように維持される。すなわち、DCブロックは、少なくとも1つの励起パルス、および、少なくとも1つの回復パルスを含む。ここで、パルスは、およそ 0 mV からおよそ $+450\text{ mV}$ の間で交流する。

【0038】

パルスの数にかかわらず、各々のDCパルスは、およそ 50 ミリ秒からおよそ 500 ミリ秒間、印加される。例えば、 $+450\text{ mV}$ において、各々のDCパルスは、およそ 250 ミリ秒間、印加され、そして、 0 mV において、各々のDCパルスは、およそ 500 ミリ秒間、印加される。

【0039】

いくつかのインスタンスにおいては、ACブロックが、DCブロックの前に、DCブロックの後、または、DCブロックの中で散らばって印加される。

10

20

30

40

50

【0040】

この方法は、また、推定された分析物濃度を提供するためにHctおよび/または温度補償された電圧を取り込むアルゴリズムを構築するのステップを含むことができる。

【0041】

前述した観点から、ここに開示されるスケーリング方法の1つ以上を組み込む体液分析に関連して使用されるデバイス、装置およびシステムが、提供される。これらのデバイス、装置およびシステムは、アミノ酸、抗体、バクテリア、炭水化物、薬、脂質、マーカ、核酸、ペプチド、タンパク質、毒物、ウイルスおよび、他の分析物を、それらの組合せと並んで含む分析物の濃度を決定するのに使用することができる。しかしながら、それらに限られるものではない。あるインスタンスにおいて、分析物は、ブドウ糖である。

10

【0042】

これらや他の利点、影響、特徴および、発明の概念の対象物が、下の記載から、よりよく理解される。その記載において、添付の図面に対する参照が行われる。それは、本願発明の概念の実施形態の部分形成する。そこでは、本願発明の概念の実施形態を図示するが、本願発明の概念の制限を行うものではない。

【図面の簡単な説明】

【0043】

上に記載したものの以外の利点、効果、特徴および目的は、下記の詳しい説明を考慮すると、すぐに明らかになる。そのような詳しい説明は、以下の図面を参照してなされる。ここで、

20

【図1】図1は、メーターおよびバイオセンサを含む例示的な分析物測定システムを示す。

【図2】図2は、流体サンプルにおける分析物濃度を電気化学的に決定するための例示的なバイオセンサ電極システムの平面図を示す。

【図3A】図3A-Cは、分析物テスト・デバイス、装置またはシステムで使用されることができる例示的なテスト信号を示す。

【図3B】図3A-Cは、分析物テスト・デバイス、装置またはシステムで使用されることができる例示的なテスト信号を示す。

【図3C】図3A-Cは、分析物テスト・デバイス、装置またはシステムで使用されることができる例示的なテスト信号を示す。

30

【図4】図4は、例示的なスケーリング方法を示す。

【図5A】図5A-Cは、図4の例示的なスケーリング・プロセスに関連して実行されたAC周波数分析の結果を示すグラフである。

【図5B】図5A-Cは、図4の例示的なスケーリング・プロセスに関連して実行されたAC周波数分析の結果を示すグラフである。

【図5C】図5A-Cは、図4の例示的なスケーリング・プロセスに関連して実行されたAC周波数分析の結果を示すグラフである。

【図6A】図6A-Fは、図4の例示的なスケーリング・プロセスに関連して実行されたACおよびDCデータ上の $R_{solution}$ スケーリングの影響を示すグラフである。

【図6B】図6A-Fは、図4の例示的なスケーリング・プロセスに関連して実行されたACおよびDCデータ上の $R_{solution}$ スケーリングの影響を示すグラフである。

40

【図6C】図6A-Fは、図4の例示的なスケーリング・プロセスに関連して実行されたACおよびDCデータ上の $R_{solution}$ スケーリングの影響を示すグラフである。

【図6D】図6A-Fは、図4の例示的なスケーリング・プロセスに関連して実行されたACおよびDCデータ上の $R_{solution}$ スケーリングの影響を示すグラフである。

【図6E】図6A-Fは、図4の例示的なスケーリング・プロセスに関連して実行されたACおよびDCデータ上の $R_{solution}$ スケーリングの影響を示すグラフである。

【図6F】図6A-Fは、図4の例示的なスケーリング・プロセスに関連して実行されたACおよびDCデータ上の $R_{solution}$ スケーリングの影響を示すグラフである。

【図7】図7は、DC電流測定(DC1124)と、アドミタンス(Y_{20})との間での

50

関係を示すグラフである。

【図 8】図 8 は、位相角 () と、アドミタンス (Y_{20}) との間での関係を示すグラフである。

【図 9】図 9 は、スケーリングされた DC およびパワー項との間でのピアソン相関関係を示すグラフである。

【図 10】図 10 は、スケーリングされた DC およびパワー項との間でのピアソン相関関係を示すグラフである。

【図 11】図 11 は、電極導電性における変化に対して R_{20} スケーリングの利益を示す 2 つのグラフである。

【0044】

本願発明の概念は、種々の修正と代替の形式に影響されやすいが、その例示的な実施形態は、図面の中で例として示され、ここに、詳細に記載される。しかしながら、以下に続く例示的な実施形態の記載は、発明の概念を開示された特定の形に制限することを意図するものではないことが理解されなければならない。それとは逆に、その意図は、ここに記述される実施形態および請求項によって定義されるように、その要旨および範囲に入るすべての利点、効果、特徴と目的をカバーしようとするものである。したがって、発明の概念の範囲を解釈するために、ここに記述される実施形態、以下の請求項に対する参照がなされなければならない。このように、ここに記述される実施形態は、他の問題を解決するのに役立つ利点、効果、特徴と目標を有することができることに留意する必要がある。

【発明を実施するための形態】

【0045】

この方法、デバイス、装置およびシステムは、次に、以下に、添付の図面を参照して、より十分に記述される。本願発明の概念の実施形態が、すべてではないが、いくつかは示される。実際に、発明のコンセプトは、多くの異なる形で具体化することができ、そして、ここで述べる実施形態に制限するものと解釈されてはならない。むしろ、これらの例示的な実施形態は、この開示が適用可能な法的要求を満たすように提供される。

【0046】

同様に、多くの修正、そして、ここに記述される方法、デバイス、装置およびシステムの他の実施形態は、前述の記載および関連する図面に提示された教示に利益を有する、本願開示に関係する当業者には思い浮かぶであろう。したがって、本願発明の概念は、開示された特定の実施形態に制限されるものではないこと、そして、修正や他の実施形態が、本願に添付された特許請求の範囲の中に含まれることを意図するものであることが理解されるべきである。特定の用語がここにおいて使用されるが、それらは、一般的、説明的な意味においてのみ使用されており、制限の目的のためではない。

【0047】

とくに、他のように定義されない限り、ここで使用されるすべての技術的、科学的な用語は、本願開示が属する技術領域における当業者に共通に理解されるものと同じの意味を持つ。ここに記述されるものと同様であるか等しいいかなる方法および材料は、本願の方法、デバイス、装置およびシステムの実施またはテストにおいて使用することができるけれども、好適な方法および材料が、ここに、記述される。

【0048】

さらに、不定冠詞「a」または「an」による要素への参照は、文脈が、1つであって、1つの要素のみであることを明らかに要求しない限り、複数の要素が存在するという可能性を排除しない。不定冠詞「a」または「an」は、したがって、通常、「すくなくとも1つ」を意味する。

【0049】

[概要]

【0050】

分析物濃度の上の交絡変数の影響を減らす方法において、DC 応答データをスケーリングするために、AC 電位から導出される応答情報を使用するスケーリング方法が、ここに開

10

20

30

40

50

示される。したがって、これらのスケーリング方法は、観察されたDC電流応答におけるHctや温度などの交絡変数の影響を減らすために使うことができる。- アルゴリズムを作成する前に。同様に、スケーリング方法も、電極導電性における変化、特に、電極システムの電極の間での原材料と不均質の抵抗における変化によって引き起こされる変化の影響を減らすために、使用することができる。

【0051】

有利なことに、ここに開示されるスケーリング方法は、より正確で信頼できる分析物濃度測定、および、電流法 (ampereometry) を含む種々の電気化学的な測定方法の使用の間のフェイルセーフを与えるアルゴリズムにおいて使用することができる。フェイルセーフが引き起こされるならば、分析物濃度測定デバイス、装置、または、システムは、不正確な分析物濃度よりはむしろ、エラーコードまたはエラーメッセージを提出するように構成することができる。例えば、フェイルセーフは、「バイオセンサにおいて、導電層エラーが検出され、したがって、分析物濃度を報告することができない。」などの直接のメッセージ送信を含むことができる。これは、ヘルスケア専門家または利用者が、原因を決定するようにフォローアップし、そして、この問題がない適切なデバイスまたはバイオセンサを見つける結果となることができる。

【0052】

このスケーリング方法は、また、ボルタンメトリー、あるいは、電量測定 (coulometric)、電位差測定 (potentiometric)、または、ボルタメトリーの測定データの分析など他の電気化学方法の前に適用されることことができる。ここで、電流 (または、この場合、スケーリングされた/補償された電流) は、合計され、印加された電位、または、一連の電位パルスの期間に収集されたチャージ (Q) を産出する。例示的な電気化学測定方法に関するさらなる詳細が、例えば、米国特許第4,008,448号、第4,225,410号、第4,233,029号、第4,323,536号、第4,891,319号、第4,919,770号、第4,963,814号、第4,999,582号、第4,999,632号、第5,053,199号、第5,108,564号、第5,120,420号、第5,122,244号、第5,128,015号、第5,243,516号、第5,288,636号、第5,352,351号、第5,366,609号、第5,385,846号、第5,405,511号、第5,413,690号、第5,437,999号、第5,438,271号、第5,508,171号、第5,526,111号、第5,627,075号、第5,628,890号、第5,682,884号、第5,727,548号、第5,762,770号、第5,858,691号、第5,997,817号、第6,004,441号、第6,054,039号、第6254736号、第6,270,637号、第6,645,368号、第6,662,439号、第7,073,246号、第7,018,843号、第7,018,848号、第7,045,054号、第7,115,362号、第7,276,146号、第7,276,147号、第7,335,286号、第7,338,639号、第7,386,937号、第7,390,667号、第7,407,811号、第7,429,865号、第7,452,457号、第7,488,601号、第7,494,816号、第7,545,148号、第7,556,723号、第7,569,126号、第7,597,793号、第7,638,033号、第7,731,835号、第7,751,864号、第7,977,112号、第7,981,363号、第8,148,164号、第8,298,828号、第8,329,026号、第8,377,707号、および、第8,420,404号、ならびに、米国再発行特許第36268号、第42560号、第42924号、および、第42953号などの中で開示される。

【0053】

有利なことに、ここに記述される方法は、ブドウ糖濃度などの報告された分析物濃度の上でのHctや温度の影響を減らすために、SMBGデバイス、装置およびシステムに組み込むことができる。同様に、ここに記述される他の方法を、報告された分析物濃度の上での電気伝導体または他の原材料の変化の影響を減らすために、SMBGデバイス、装置お

10

20

30

40

50

よびシステムに組み込むことができる。

【0054】

さらに、これらのスケーリング方法は、先進のマイクロプロセッサ・ベース・アルゴリズム、および、システム性能を劇的に向上する結果となるプロセスを使用してインプリメントすることができる。これらの方法は、また、10/10パフォーマンスなどのパフォーマンス向上を達成することができるアルゴリズムをつくる方法の柔軟性と数を提供する。ここに使われるように、「10/10パフォーマンス」は、測定されたbG値が、bG濃度 > 100 mg/dL に対して実際のbG値のおよそ±10%内にあり、bG濃度 < 100 mg/dL に対して実際のbG値のおよそ±10 mg/dLにあることを意味する。

【0055】

ここに開示される方法を実行するのに役立つことができる追加的な電気化学的な測定方法に関する詳細は、「パルスDCブロックを有するテスト・シーケンスで分析物を電気化学的に測定する方法およびデバイス、装置とそれらを組み込むシステム」ドケット番号第31519号および第31521号、「分析物の電気化学的な測定をフェイルセーフにする方法およびデバイス、装置とそれらを組み込むシステム」ドケット番号第31520号、「電気化学的な分析物測定において回復パルスからの情報を使用する方法およびデバイス、装置とそれらを組み込むシステム」ドケット番号第31522号、「分析物を電気化学的に測定するディスクリプタ・ベースの方法およびデバイス、装置とそれらを組み込むシステム」ドケット番号第31523号、および、「電気化学的測定の間高い酸化防止剤濃度を検出し、それから分析物濃度をフェイルセーフにする方法およびデバイス、装置とそれらを組み込むシステム」ドケット番号第31524号と題された出願中の特許出願の中に見ることができる。

【0056】

[分析物測定デバイス、装置およびシステム]

【0057】

本願発明の測定方法を記述する前に、そして、それに関連して、図1は、電気化学的なバイオセンサ20に有効に結合するテスト・メーター11(テスト要素としても知られる)などのデバイスを含む例示的な分析物測定システムを示す。メーター11およびバイオセンサ20は、バイオセンサ20に提供される1つ以上の流体サンプルの分析物の濃度を決定するように操作可能である。いくつかのインスタンスにおいては、そのサンプルは、例えば、全血、血漿、血清、尿または唾液など体液サンプルであることができる。他のインスタンスにおいては、流体サンプルは、水性環境サンプルなどの1つ以上の電気化学的に反応性分析物の存在または濃度に対して検査される別のタイプのサンプルであることができる。

【0058】

図1において、バイオセンサ20は、メーター11の接続端子14に取り外し可能に挿入される単一回使用テスト・ストリップである。いくつかのインスタンスにおいては、バイオセンサ20は、血糖テスト要素として構成され、ブドウ糖を電気化学的に測定する特徴と機能性を含む。他のインスタンスにおいては、バイオセンサ20は、例えば、アミノ酸、抗体、バクテリア、炭水化物、薬、脂質、マーカ、核酸、ペプチド、タンパク質、毒素、ウイルス、および、他の分析物など1つ以上の他の分析物を電気化学的に測定するように構成される。

【0059】

メーター11は、ユーザーに、分析物濃度または他の試験結果を含む種々の情報を示すのに用いられる電子ディスプレイ16、および、ユーザー入力を受信するためのユーザ・インタフェース50を含む。メーター11は、信号をバイオセンサ20に印加し、バイオセンサ20に対して1つ以上の応答を測定するために、テスト信号を生成するために操作可能であるマイクロコントローラおよび関連テスト信号生成測定回路(図示せず)を更にも含む。いくつかのインスタンスにおいて、メーター11は、血糖測定メーターとして構成することができる。小冊子「アキュチェックアビバ(登録商標)血糖測定メーター・オーナー

10

20

30

40

50

のブックレット」(2007)で解説されるように、アキュチェックアビバ(登録商標)メーターの特徴および機能を含む。その一部分が、米国特許第645368号に開示されている。他のインスタンスにおいて、メーター11は、例えば、アミノ酸、抗体、バクテリア、炭水化物、薬、脂質、マーカ、核酸、タンパク質、ペプチド、毒素、ウイルス、および、他の分析物などの1つ以上の他の分析物を電気化学的に測定するように構成することができる。電気化学的な測定方法の用途に構成された例示的なメーターに関するさらなる詳細が、例えば、米国特許第4,720,372号、第4,963,814号、第4,999,582号、第4,999,632号、第5,243,516号、第5,282,950号、第5,366,609号、第5,371,687号、第5,379,214号、第5,405,511号、第5,438,271号、第5,594,906号、第6,134,504号、第6,144,922号、第6,413,213号、第6,425,863号、第6,635,167号、第6,645,368号、第6,787,109号、第6,927,749号、第6,945,955号、第7,208,119号、第7,291,107号、第7,347,973号、第7,569,126号、第7,601,299号、第7,638,095号、および、第8,431,408号、などの中で開示される。

10

【0060】

当業者は、ここに記述されるスケーリング方法は、他の測定デバイス、装置、システム、そして、例えば、病院テスト・システム、研究所テスト・システム、および、その他の環境において、使用することができることを理解する。

20

【0061】

バイオセンサとメーターは、図1に示されるものに加えて、または、それらの代わりに、更なるおよび/または代替の属性と特徴を含むことができることが理解されるべきである。例えば、バイオセンサは、長方形の形状を有する単一回使用、使い捨て電気化学的テスト・ストリップの形であることができる。バイオセンサは、例えば、異なる構成、大きさ、または形状のテスト・ストリップ、非ストリップ・テスト要素、使い捨てのテスト要素、再使用可能テスト要素、マイクロ・アレイ、ラボ・オンチップ・デバイス、バイオ・チップ、バイオ・ディスク、バイオcds、または、他のテスト要素などの異なる形を含むことができることが理解される。

【0062】

図2は、基板110、および、基板110の上に提供される電気伝導性材料の配列を含む、例示的なバイオセンサ100のより詳細な図を示す。基板110は、テレフタル酸ポリエチレン(「PET」)でありえる。基板110は、また、例えば、ポリエステル類、または、他の重合、または、とりわけ熱可塑性材料など他の材料を含むことができる。基板110の上の導電性材料は、金または金の合金などの電極やコードパターンを規定するために基板の上で提供されることができる材料を含む。使用されることができる追加材料は、プラチナ、パラジウム、イリジウム、または、それらの合金を含む。しかし、それらに制限されるものではない。

30

【0063】

図2には、また、電気化学的流体サンプル解析システムに対して提供されるバイオセンサに役立つことができる導電性材料の例示的なパターンが示される。他の例示的なバイオセンサは、電気化学分析物測定を実行するのに有用な種々の他の導電性のパターンを含むことができる。典型的には、電気伝導性材料は、いくつかの電気伝導経路を提供するために基板110の上に配置される。図2の中で図示される配置など電気伝導性材料の特定の配置は、化学蒸着、レーザ・アブレーション、積層、スクリーン印刷、フォトリソグラフィ、そして、これらと他の技術の組合せを含む多くの技術を用いて提供することができる。1つの図示された電気伝導経路は、作用電極121、作用電極コンタクト・パッド123aおよび123b、そして、作用電極121および作用電極接点パッド123a、123bとの間に延び、電氣的に結合する導電トレース部分125aおよび125bを含む。

40

【0064】

50

図2の中で示される代替の電気伝導経路は、(デュアル・プロングを備えるように図示された)対電極120、対極コンタクト・パッド124aおよび124b、そして、対電極120と、対電極接点パッド124aおよび124bとの間に延び、電氣的に結合する導電トレース部分126aおよび126bを含む、

【0065】

図2の中で示される、さらなる電気伝導経路は、サンプル充分性電極131、サンプル充分性コンタクト・パッド135、および、サンプル充分性電極131とサンプル充分性接点パッド135との間に延び、電氣的に結合する導電トレース部分133を含む。別の図示された導電性の経路は、サンプル充分性電極132、サンプル充分性コンタクト・パッド136、そして、サンプル充分性電極132とサンプル充分性接点パッド136との間に延び、電氣的に結合する導電トレース部分134を含む。サンプル充分性電極131と132は、テスト要素100に提供されたテスト・サンプルの充分性を決定するためのいくつかの技術を実装するために使用することができる。

10

【0066】

バイオセンサ100を含むテスト動作の間、作用電極コンタクト・パッド123aおよび123bは、メーターの作用電極端子に結合することができ、対電極コンタクト・パッド124aおよび124bは、メーターの対電極端子に結合することができ、そして、サンプル充分性接点パッド135と136は、メーターのそれぞれのサンプル検出端末に結合することができる。分析されるべき流体サンプルは、たとえば、流体サンプルをサンプル・チャンバーに導入することによってバイオセンサ100に提供されることができる。メーターとバイオセンサ100は、例えば、パッド135と136とを利用して充填検知およびサンプル充分性検知機能を実行するために、および、血糖濃度測定または検知、あるいは、他の分析物のなど電気化学的な分析機能を実行するために、作用電極接点パッド123aと123bとの間、あるいは、対極コンタクト・パッド124aと124bとの間で予期される電気特性のためのテストによって導電性の経路の完全性を検証することなどフェイルセーフまたはエラーチェック機能を実行するためにテスト要素のメーターに対するアライメントをチェックするために使用することができる。

20

【0067】

電気化学的な測定方法の用途に構成された例示的なバイオセンサに関するさらなる詳細が、例えば、米国特許第5,694,932号、第5,762,770号、第5,948,695号、第5,975,153号、第5,997,817号、第6,001,239号、第6,025,203号、第6,162,639号、第6,245,215号、第6,271,045号、第6,319,719号、第6,406,672号、第6,413,395号、第6,428,664号、第6,447,657号、第6,451,264号、第6,455,324号、第6,488,828号、第6,506,575号、第6,540,890号、第6,562,210号、第6,582,573号、第6,592,815号、第6,627,057号、第6,638,772号、第6,755,949号、第6,767,440号、第6,780,296号、第6,780,651号、第6,814,843号、第6,814,844号、第6,858,433号、第6,866,758号、第7,008,799号、第7,063,774号、第7,238,534号、第7,473,398号、第7,476,827号、第7,479,211号、第7,510,643号、第7,727,467号、第7,780,827号、第7,820,451号、第7,867,369号、第7,892,849号、第8,180,423号、第8,298,401号、第8,329,026号、ならびに、米国再発行特許第42560号、第42924号、および、第42953号などの中で開示される。

30

40

【0068】

[スケーリング方法]

【0069】

上記したように、ここに記述されるスケーリング方法は、分析物濃度を提供するディスクリプタとアルゴリズムを構築する前に交絡変数の影響を減衰し、最小にし、あるいは、減

50

らすような態様で電流測定データをスケーリングするAC信号と電流応答から導出された情報を使用することを含む発明の概念に基づいている。具体的には、これらのスケーリング方法は、Hctや温度などの交絡変数、および、報告された分析物濃度の上での電気伝導体原材料のバリエーションを補償または補正するために、AC電流応答から導出された情報を使用する。

【0070】

これらの方法に共通するいくつかのステップは、DCブロックに関連して低振幅信号のACブロックを、体液のような流体サンプルに適用され、それに対する電流の応答を測定する。図3A - 図3Cは、SMBGおよび他のテスト・システムと関連して使用することができる例示的なテスト・シーケンスを示す。図3A - 図3Bに図示されるように、このテスト・シーケンスは、ACおよび/またはDC電位の1つ以上のブロックを含むことができる。例えば、このテスト・シーケンスは、(1)異なる周波数における複数のセグメントのACブロックおよび、(2)同様に短い期間(例えば、およそ50 - 500ミリ秒)の回復パルスにより分離される+450 - mVのパルスの短い期間(例えば、およそ50 - 500ミリ秒)のDCブロックなどの、制御されたDCブロックが続く、低振幅信号のACブロックを含むことができる。その間、およそ0mVの回復電位の閉回路が適用される。

10

【0071】

ACブロックに関して、それは、例えば、およそ2つのセグメントからおよそ10のセグメント、およそ3つのセグメントからおよそ9つのセグメント、およそ4つのセグメントからおよそ8つのセグメント、およそ5つのセグメントからおよそ7つのセグメント、または、およそ6つのセグメントの複数のACセグメントを含むことができる。他のインスタンスにおいては、ACブロックは、およそ2つのセグメント、およそ3つのセグメント、およそ4つのセグメント、およそ5つのセグメント、およそ6つのセグメント、およそ7つのセグメント、およそ8つのセグメント、およそ9つのセグメント、または、およそ10のセグメントを含むことができる。さらに他のインスタンスにおいて、ACブロックは、10以上のセグメント、すなわち、およそ15のセグメント、およそ20のセグメント、または、およそ25のセグメントを有することができる。さらに他のインスタンスにおいては、ACブロックは、1つのセグメントを含むことができ、ここで、このセグメントは、複数の低周波AC信号を同時に印加しておく。

20

30

【0072】

当業者は、ACセグメントの数は、応答の複雑さ、関連する周波数範囲および、測定を実行するために利用可能な時間によって制限されることを理解する。より高い周波数は、一般に、高帯域エレクトロニクス、および、より速いサンプリングを必要とする。しかるに、低い周波数は、より長くかかり、そして、典型的には、よりノイズが多い。したがって、セグメントの最大数は、これらのパラメータ、最小限のカウントを選ぶこと、および、対象の、サンプルおよび環境および/または交絡ファクタを識別するのに必要な周波数スパンを考慮したものである。

【0073】

ここに使われるように、「およそ(about)」は、述べられた濃度、長さ、分子量、pH、電位、時間フレーム、温度、電圧、または、ボリュームなどの値の統計学的に意味がある範囲の中であることを意味する。そのような値または範囲は、大きさのオーダが、典型的には、所定の値のまたは範囲の20%以内、より典型的には10%以内、そして、さらにより典型的には5%以内にあることであり得る。「およそ(about)」によって含まれる許容されるバリエーションは、検討中の特定のシステムに依存し、当業者には、すぐに理解される。

40

【0074】

このACブロックの各々のセグメントの各々の信号の周波数は、およそ1kHzからおよそ20kHzまで、およそ2kHzからおよそ19kHzまで、およそ3kHzからおよそ18kHzまで、およそ4kHzからおよそ17kHzまで、およそ5kHzからおよ

50

そ16kHzまで、およそ6kHzからおよそ15kHzまで、およそ7kHzからおよそ14kHzまで、およそ8kHzからおよそ13kHzまで、およそ9kHzからおよそ12kHzまで、または、およそ10kHzからおよそ11kHzまで、であることができる。他のインスタンスにおいては、ACブロックの各々のセグメントの周波数は、およそ1kHz、およそ2kHz、およそ3kHz、およそ4kHz、およそ5kHz、およそ6kHz、およそ7kHz、およそ8kHz、およそ9kHz、およそ10kHz、およそ11kHz、およそ12kHz、およそ13kHz、およそ14kHz、およそ15kHz、およそ16kHz、およそ17kHz、およそ18kHz、およそ19kHz、または、およそ20kHzでありえる。さらに他のインスタンスにおいては、ACブロックの各々のセグメントの各々の信号の周波数は、20kHzより大きい、すなわち、およそ30kHz、およそ40kHz、または、およそ50kHzことがあることがありえる。いくつかのインスタンスにおいては、そのセグメントの1つ以上が、同じ周波数を持つことができ、しかるに、他のインスタンスにおいては、各々のセグメントが、他のセグメントから異なる周波数を持つ。4つの周波数は、しかしながら、一般的に、十分である。使用される正確な周波数は、測定システムクロックの最大周波数の簡単な整数の割り算によってすぐに生成することができる。

10

【0075】

ACブロックのセグメントにおける信号の最大周波数制限は、しかしながら、安価で、電池駆動のハンドヘルド器具に対して、およそ100kHzまでであり得る。それを越えると、アナログ帯域幅、サンプリング・レート、ストレージ、および、処理スピードに対する要求の増加が、急速に加算される。一方、典型的なバイオセンサ応答の虚部が、周波数でますますより小さくなる。低い周波数は、より長い期間を有し、そして、比較的正確にサンプルするのにより長い時間をかける。

20

【0076】

ACブロックは、典型的には、少なくとも2つの異なる低振幅信号を含む。例えば、ACブロックは、例えば、およそ10kHzまたはおよそ20kHz、続いて、およそ1kHzまたはおよそ2kHzの2つの周波数においての2つのセグメントを含むことができる。他のインスタンスにおいては、このACブロックは、複数の低振幅信号を含む。例えば、ACブロックは、例えば、およそ10kHz、およそ20kHz、およそ10kHz、およそ2kHz、そして、およそ1kHzの4つの周波数において、5つのセグメントを持つことができる。代替的に、ACブロックは、例えば、およそ20kHz、およそ10kHz、およそ2kHz、そして、およそ1kHzの4つの周波数において、4つのセグメントを持つことができる。代替的に、ACブロックは、およそ10kHz、およそ20kHz、およそ10kHz、およそ2kHz、そして、およそ1kHzにおいて、4つの同時に印加される周波数を持つことができる。さらに代替的に、ACブロックは、所望の低振幅AC信号を同時に印加する多重周波数励起波形を有することができる。AC周波数は、順次印加される、または、結合されて、同時に印加され、そして、フーリエ変換を介して分析されることができる。

30

【0077】

低振幅のAC信号のブロックが、およそ500ミリ秒からおよそ1.5秒、およそ600ミリ秒からおよそ1.25秒、およそ700ミリ秒からおよそ1000ミリ秒、または、およそ800ミリ秒からおよそ900ミリ秒の間印加されることができる。代替的に、低振幅のAC信号のブロックが、およそ500ミリ秒、およそ600ミリ秒、およそ700ミリ秒、およそ800ミリ秒、およそ900ミリ秒、およそ1000ミリ秒、およそ1.25のsecまたは、およそ1.5秒間、印加されることができる特に、低振幅のAC信号のブロックが、およそ100ミリ秒からおよそ300ミリ秒の間印加されることができる

40

【0078】

当業者は、しかしながら、数、周波数、期間、そして、ACセグメントの順序は、変化し得ることを理解する。

50

【0079】

AC電流応答情報を、テスト・シーケンスの間のいつでも得ることができる。低い周波数におけるインピーダンス結果は、電気化学的なセルがDC分極した後に得られる場合、分析物濃度によって影響され得る。いくつかのインスタンスにおいて、一連のAC電流応答測定が、テスト・シーケンスの初期に得られることができる。流体サンプルがバイオセンサに適用された直後にされる測定は、拡散、温度および、試薬可溶性によって、影響される。他のインスタンスにおいては、AC応答電流測定は、応答が安定し、最初の1秒の過渡応答を避けることができるように、十分なサンプルが印加されたあと、十分な時間において得ることができる。同様に、応答電流測定は、1つ以上の周波数において、行うことができる。それらの容量的な特性のために、周波数オクターブまたはディケードにより分離された複数のAC測定は、異なる感度またはより簡単な操作を提供することができる。

10

【0080】

電気化学的な測定方法における例示的なACブロックに関するさらなる詳細が、例えば、米国特許第7,338,639号、第7,390,667号、第7,407,811号、第7,417,811号、第7,452,457号、第7,488,601号、第7,494,816号、第7,597,793号、第7,638,033号、第7,751,864号、第7,977,112号、第7,981,363号、第8,148,164号、第8,298,828号、第8,377,707号、および、第8,420,404号などの中で開示される。

【0081】

DCブロックに関して、それは、例えば、およそ2つのパルスからおよそ10のパルスまで、およそ3つのパルスからおよそ9つのパルスまで、およそ4つのパルスからおよそ8つのパルスまで、およそ5つのパルスからおよそ7つのパルスまで、または、およそ6つのパルスの複数のパルスを含むことができる。他のインスタンスにおいては、DCブロックは、およそ2つのパルス、およそ3つのパルス、およそ4つのパルス、およそ5つのパルス、およそ6つのパルス、およそ7つのパルス、およそ8つのパルス、およそ9つのパルス、または、およそ10のパルスを含むことができる。さらに他のインスタンスにおいて、DCブロックは、10以上のパルス、すなわち、およそ15のパルス、およそ20のパルス、または、およそ25のパルスを有することができる。ここに使われるように、「パルス(pulse)」は、少なくとも1つの励起および1つの回復期間を意味する。

20

30

【0082】

DCブロックは、典型的には、およそ0mVおよび+450mV電位差の間で、交流する定常的に印加される電位差、または、従来DC電気化学的な方法によって分析することができる他のよりゆっくり変化する電位差を含む。当業者は、しかしながら、応用電位差の範囲は、使用される分析物と試薬化学によって異なることができ、また、そうなることを理解する。このように、励起パルス電位は、+450mVより大きく、より小さく、または、等しくなることができる。励起電位の例は、50mV、75mV、100mV、125mV、150mV、175mV、200mV、225mV、250mV、275mV、300mV、325mV、350mV、375mV、400mV、425mV、450mV、475mV、500mV、525mV、550mV、575mV、600mV、625mV、650mV、675mV、700mV、725mV、750mV、775mV、800mV、825mV、850mV、875mV、900mV、925mV、950mV、975mVまたは、1000mVを含む。しかし、それらに制限されるものではない。

40

【0083】

その数に関係なく、各々のDCパルスは、およそ50ミリ秒からおよそ500ミリ秒まで、およそ60ミリ秒からおよそ450ミリ秒まで、およそ70ミリ秒からおよそ400ミリ秒まで、およそ80ミリ秒からおよそ350ミリ秒まで、およそ90ミリ秒からおよそ300ミリ秒まで、およそ100ミリ秒からおよそ250ミリ秒まで、およそ150ミリ秒からおよそ200ミリ秒まで、または、およそ175ミリ秒の間印加されることができ

50

る代替的に、各々のパルスは、およそ50ミリ秒、およそ60ミリ秒、およそ70ミリ秒、およそ80ミリ秒、およそ90ミリ秒、およそ100ミリ秒、およそ125ミリ秒、およそ150ミリ秒、およそ175ミリ秒、およそ200ミリ秒、およそ225ミリ秒、およそ250ミリ秒、およそ275ミリ秒、およそ300ミリ秒、およそ325ミリ秒、およそ350ミリ秒、およそ375ミリ秒、およそ400ミリ秒、およそ425ミリ秒、およそ450ミリ秒、およそ475ミリ秒または、およそ500ミリ秒の間印加されることができ、特に、+450mVにおける各々のDCパルスは、およそ250ミリ秒間印加されることができ、そして、0mVにおける各々のDCパルスが、およそ500ミリ秒間印加されることができる。さらに、代替的に、各々のパルスは、およそ50ミリ秒より少ない間、または、500ミリ秒より多くの間印加されることができる。

10

【0084】

一般的に、各々のDCパルスの傾斜率は、ほとんど理想的なポテンシャル移行によって提供されるピーク電流と比較して、ピーク電流においておよそ50%あるいはそれ以上の縮小を提供するように選択される。いくつかのインスタンスにおいては、各々のパルスは、同じ傾斜率を持つことができる。他のインスタンスにおいては、いくつかのパルスは、同じ傾斜率を持つことができ、他のパルスは、異なる傾斜率を持つことができる。さらに他のインスタンスにおいて、各々のパルスは、それ自身の傾斜率を持つ。例えば、有効な傾斜率は、およそ5mV/ミリ秒からおよそ75mV/ミリ秒までまたは、およそ10mV/ミリ秒からおよそ50mV/ミリ秒まで、15mV/ミリ秒からおよそ25mV/ミリ秒、または、およそ20mV/ミリ秒であることができる。代替的に、傾斜率は、およそ5mV/ミリ秒、およそ10mV/ミリ秒、およそ15mV/ミリ秒、およそ20mV/ミリ秒、およそ25mV/ミリ秒、およそ30mV/ミリ秒、およそ35mV/ミリ秒、およそ40mV/ミリ秒、およそ45mV/ミリ秒、およそ50mV/ミリ秒、およそ55mV/ミリ秒、およそ60mV/ミリ秒、およそ65mV/ミリ秒、およそ70mV/ミリ秒、または、およそ75mV/ミリ秒でありえる。特に、その傾斜率は、およそ40mV/ミリ秒からおよそ50mV/ミリ秒までであることができる。

20

【0085】

ACブロックのように、当業者は、数、電位、期間、そして、DCパルスの順序は、変化し得ることを理解する。

【0086】

ACおよび/またはDC電流応答情報は、テスト・シーケンスから収集され、そして、ACおよびDCブロックに対する電流応答を含む。いくつかのインスタンスにおいては、電流応答情報は、ACおよびDC測定に対する単一共用信号経路を含むシステム設計を単純化するためにDCおよびAC測定に対するA/Dサンプリング・レートにおいて収集することができる。共通デジタル・オーディオ・サンプリングレート範囲は、およそ44.1kHzからおよそ192kHzまでを含む。しかし、それらに制限されるものではない。この範囲におけるA/D変換器は、種々の商業的な半導体供給元からすぐに利用できる。

30

【0087】

より詳細なテスト・シーケンスが、図3Cの中で示される。ここで、1つのトレースは、印加されたDC電位を図示し、他のトレースは、それぞれ、ACおよびDC電流応答を図示する。この例において、印加されたDC電位は、回復パルスを提供するために、パルスの間で、およそ0mVに固定することができる。このように、それを、一般に、連続的励起波形にする。これは、正のDCパルスの間で開放回路の使用を定め、それによって、正のパルス間の電流を収集し分析することの可能性を排除する既知の技術からのテスト・シーケンスと対照的である。

40

【0088】

ここに使われるように、「回復パルス」は、関心分析物（例えば、ブドウ糖の電気化学反応が無くなり、それによって、システムが、別の正のDCパルスの後続する問合せの前に固定された出発点に戻るのを可能にする、十分に長い回復期の間印加されるゼロ電位パルス（例えば、およそ-10mVからおよそ+10mV）を意味する。

50

【0089】

第1の例示的なスケールリング方法（すなわち、「 $R_{s o l u t i o n}$ 」法）において、高周波、低振幅AC電流応答は、古典的なランドルズ回路モデルによって $R_{s o l u t i o n}$ を決定するのに使用することができる。これは、次に、DC電流応答をスケールするのに使用することができる。 $R_{s o l u t i o n}$ スケールリングは、高いおよび低いHctレベルの影響を減らす。この方法は、また、変換されたデータを、アルゴリズムを一次形式で構築するのに使用することを可能にし、アルゴリズム複雑性を単純化する可能性を上げる。

【0090】

図4は、ナイキスト・プロットを使用するAC応答情報の分析に基づく第1のスケールリング方法の例を示す。図3Cに関連して先に述べたAC測定は、線形に近い複素インピーダンス(Z)値を生成する。しかしながら、顕著な x インターセプトが存在する。古典的なランドルズ回路モデルを仮定すると、このスケールリング方法は、 $R_{s o l u t i o n}$ の推定として4つの線形フィッティングからの x インターセプト（外挿した実インピーダンス）を使用する。これは、サンプルのHctと塩分含有量に強く影響される。

10

【0091】

各々のサンプルに対する計算された $R_{s o l u t i o n}$ は、次に、補償されたACおよびDC値をつくるために、使用することができる。例えば、DC電流応答値(nA の単位で)は、補償された電圧降下(mV の単位で)を得るために、 $R_{s o l u t i o n}$ により直接、乗算することができる。これは、温度の作用と並んでブドウ糖を残して、DC信号の上でHctの影響を大いに最小化する。

20

【0092】

ACブロックに対する、フィッティングしたインピーダンス値のスロープ、または角度（原点に関して）は、また、サンプルの説明である。そのようなAC情報は、 $R_{s o l u t i o n}$ を実際の実インピーダンスから減算することによって計算することができる。そして、次に、各周波数に対する新しいインピーダンスの大きさを計算する。インピーダンスの大きさは、アドミタンス(Y)大きさに、そして、実および虚アドミタンス値に変換することができる。対応する新規の角度を、つぎに、計算することができる。

【0093】

このAC情報は、また、サンプルの特性であり、種々のアルゴリズムを生成するために、 $R_{s o l u t i o n}$ スケールされた/補償されたDCの値と結合することができる。興味深いことには、これらのスケールされた/補償されたアドミタンスの値は、ブドウ糖およびHct作用から独立しており、主として、温度を記述する。

30

【0094】

第2の例示的な方法（すなわち、「ファクタ」スケールリング方法）において、AC電流応答は、DC信号へのHctや温度の影響を相殺するか、大部分を除去するために、DC電流応答のスケールリング・ファクタとして使用することができる。これらは、ブドウ糖値を予測する主要な要因である。

【0095】

ファクタ・スケールリング方法に関連している、第3の例示的な方法（すなわち、「パワー」スケールリング方法）において、スケールリングを微調整するために、パワーをAC電流応答に印加することができる。

40

【0096】

第4の例示的な方法に（すなわち、「 $R_{c o n d u c t o r}$ 」スケールリング方法）において、バイオセンサの電極システムからの少なくとも2つのループ抵抗を、測定することができ、そして、次に、ループ抵抗の各々を、それ自身の定数で、それぞれ、割り算することによって正規化することができる。正規化ループ抵抗の最も低いものが、つぎに、分析物濃度アルゴリズムまたはフェイルセーフ計算に取り入れることができる。各々の定数は、テスト・バッチまたはロットから測定されたループ抵抗のそれぞれのメディアンをとることによって、得ることができる。

50

【 0 0 9 7 】

R c o n d u c t o r スケーリング方法は、例えば、原材料および製造変動、製造後に起こり得るかき傷または亀裂、そして、コンタクト抵抗の変化などから結果として生じる電極システムにおける不均一性の抵抗を考慮する。

【 0 0 9 8 】

本願発明のコンセプトは、以下の非限定的な例の考慮によってより完全に理解される。説明のために提供されるものであり、制限をするものではない。

【 0 0 9 9 】

[例 1 : R s o l u t i o n スケーリング方法]

【 0 1 0 0 】

この例は、図 5 A - C に示されるように、第 1 の例示的なスケーリング方法の結果を示す。これらは、ブドウ糖、H c t および温度が、システムティックに共変動する実験デザインで生成されたグリコール化された静脈血液サンプルの大きなデータセットに対するナイキスト・プロットを表す。このデータセットは、また、3 つの異なる塩分レベルにおける、スパイク・プラズマ・サンプルを含んでいた。これらの結果は、塩分の異なる濃度を含むノミナル・スパイク・プラズマ・サンプルと結合された共変動するブドウ糖、H c t および温度レベルを有するグリコール化された静脈血液サンプルの大きなデータセットからのものである。

10

【 0 1 0 1 】

図 5 a は、スペクトル・オーダーにおける複素 A C 応答を示す。そして、低いものから高いものへと H c t レベルを表す。応答の 1 つのセットは、異なる塩分濃度を有するプラズマ・サンプルに対応する。上述の図 4 に示された方法を使用して、R s o l u t i o n の推定が、各々のサンプルに対して得られ、そして、次に、実インピーダンスの観察された値の各々から引き算された。

20

【 0 1 0 2 】

R s o l u t i o n 補償の結果が、図 5 B - 図 5 C のプロットにおいて、示される。両方のプロットが、同一の値を有するが、しかしながら、図 5 B のプロットは、H c t によるスペクトル・オーダーのものであり、図 5 C のプロットは、温度によるスペクトル・オーダーのものである。図 5 B は、残りの H c t ソーティングの証拠を表すが、サンプルの全ては、上のプロットにおけるものと、はるかに同様に見える。これとは対照的に、図 5 C のプロットは、温度が、より支配的なファクタであることを示す。興味深いことには、ブドウ糖情報は、図 5 A - 図 5 C のプロットによってコード化されていない。

30

【 0 1 0 3 】

第 1 の例示的なスケーリング方法の結果が、また、図 6 A - 図 6 F に示される。図 6 A - 図 6 B のプロットは、各々の周波数において測定されたアドミタンス (Y) の値は、それぞれ、H c t および温度の両方に依存していることを示す。図 6 B の中で、高いアドミタンスの値を有するデータ・ポイントのクラスは、高い塩分レベルを有するプラズマ・サンプルに対応することに留意する。R s o l u t i o n により補償の影響が、明らかに、低い方と中央のプロットにおいて見られ、新しいアドミタンス値が、H c t および温度の機能として、それぞれ、示される。

40

【 0 1 0 4 】

図 6 D のプロットは、4 つの測定された周波数のいずれにおいても、新規のアドミタンス値のトレンドを示していない。図 6 E のプロットは、温度との直接関係を示し、そして、また、周波数によって、新規のアドミタンス値の精度が、大いに改善されることを示す。また、塩分含有サンプルに対する新規のアドミタンス値は、他の周囲サンプルとより同様である。

【 0 1 0 5 】

D C 測定データの R s o l u t i o n スケーリングの影響を評価するために、そのデータセットは、ブドウ糖レベルの低下する順序に、次に、H c t レベルの低下する順序に、そして、次に、温度の低下する順序に、ソートされた。図 6 C のプロットは、ソートされた

50

データセットの各々のサンプルに対してプロットされた（印加された電位シーケンスにおける最後のパルスから）単一の測定されたDC電流値を示す。このプロットの最後の3つのレベルは、異なる塩分濃度を有するスパイク・プラズマ・サンプルに対応する。

【0106】

グリコール化された静脈血液サンプルに対して、DC電流のソートされたプロットから、データに存在する、6つのブドウ糖濃度レベルと5つのHctレベルを検出することが可能である。各々のブドウ糖レベルの中で、最高（第1の）Hctレベルは、より低いDC電流値を含む、そして、最低（最後の）Hctレベルは、より高いDC値を含むことに留意する。これとは対照的に、DC電流値のResolution スケーリング/補償の影響は、図6Fのプロットにおいて、すぐに見ることができる。特に、各々のブドウ糖レベルの中のHctレベル（「スパイク」）は、すべてのHctレベルにわたってはるかに類似している大きさを有する。

10

【0107】

[例2：ファクタ・スケーリング方法]

【0108】

第2の例示的なスケーリング方法は、20kHzにおいてアドミタンスを使用しているDC電流測定の直接スケーリングに基づいている。図7は、所定のDC電流値と、20kHz (Y_{20}) において測定されたアドミタンスとの関係を示す。上記したように、測定された Y_{20} は、Hctレベルと温度との両方に依存している。Hctと温度との影響のために、所定のDCの大きさは、複数のブドウ糖レベルに対応することができる。したがって、例示的な第2のスケーリング方法は、同じサンプルに対する選択されたDC電流値と対応する Y_{20} との間で形成される新規の角度、 θ を掲載することに基づいている。 θ の値は、次の方程式によって計算される。 $\theta = \arctan(DC / Y_{20})$ 。

20

【0109】

第2の例示的なスケーリング方法は、 θ が、図8に見られるように、 Y_{20} に、「直交」している状況を生じる。それによって、新しい変数において、Hctと温度との影響を最小にしようとする。この影響は、最小にされる。 θ 、 Y_{20} 、および、ブドウ糖レベルにより生成された表面は、図7において、図8におけるよりもスムーズであるからである。

【0110】

[例3：「パワー」スケーリング方法]

30

【0111】

第3のスケーリング方法は、最適化されたパワーまで上げられる Y_{20} によるDC電流値のスケーリングに基づいている。ここで、このパワー項は、典型的には、0から10にわたる。このスケーリング方法は、次の方程式にしたがって、実行することができる。スケーリングされた $DC = DC / Y_{20}$ 最適化パワー。

【0112】

このアプローチの背後にある正当性は、DCと Y_{20} との両方が、Hctと温度とに依存しており、一方、DCだけが、テスト・サンプルにおけるブドウ糖濃度に依存していることである。DC電流を Y_{20} とスケーリングすることによって、特定のパワーと調整され、Hct - および温度 - 依存性は、したがって、DCから取り除くことができ、一方、ブドウ糖依存性は、依然、維持される。

40

【0113】

パワー項は、図9 - 図10において図示されるように、ピアソン相関スコアを通して最適化される。パワーは、0と10の間で繰り返された。DC3533（サンプル充分性後3.533秒において測定されたDC電流）が、この方法をデモをする際に使用された。各々の選ばれたパワーにおいて、スケーリングされたDC電流と、関心対象の3つの変数、Hct（T ar h c tで示される）、温度（条件__Tとして示される）、および、ブドウ糖濃度（r e f g l u __P Lとして示される）のうちの1つとの間でピアソン相関関係が計算された。例えば、パワーが2に近づくと、スケールされたDC電流とT ar h c t との間のピアソン相関スコアは、ゼロに近いことが観察できる。

50

【 0 1 1 4 】

[例 4 : R c o n d u c t o r スケーリング方法]

【 0 1 1 5 】

第 4 のスケーリング方法は、バイオセンサ電極システムの少なくとも 2 つのループ抵抗を測定し、そして、導電層の厚さの変動を含む電極導電性変化を補正および / または補償するために、ループ抵抗の各々を正規化することに基づいている。このアプローチの背後にある正当性は、ループ抵抗は異なることができ、また、異なること、不均質な変化は、分析物濃度に影響し得ることである。

【 0 1 1 6 】

もう一度、図 2 を参照すると、電極システムは、テスト・メーター・コンタクト・パッド、電氣的に導電性のトレース部分を含む任意数の異なる電極を含むことができる。そして、それによって、抵抗ループを形成する。例えば、1 つの図示された電気伝導経路は、作用電極 1 2 1、作用電極コンタクト・パッド 1 2 3 a と 1 2 3 B、および、作用電極 1 2 1 および作用電極接点パッド 1 2 3 a、1 2 3 b との間に延び、電氣的に結合する導電トレース部分 1 2 5 a と 1 2 5 b を含むことができる。別の電気伝導経路は、(デュアル・プロングを備えるように図示された) 対電極 1 2 0、対極コンタクト・パッド 1 2 4 a と 1 2 4 b、および、対電極 1 2 0 と、対電極接点パッド 1 2 4 a および 1 2 4 b との間に延び、電氣的に結合する導電トレース部分 1 2 6 a と 1 2 6 b を含む。

【 0 1 1 7 】

図 1 1 は、およそ 1 2 0 m g / d L のブドウ糖濃度を有するサンプルから得られた DC ブロック測定に対する R c o n d u c t o r スケーリングを用いるものと、用いないものとのパフォーマンスの違いを示す。上部のパネルは、異なる誘電率を有する材料の 1 3 の異なるロットからの結果を示す。ここで、計算された分析物濃度は顕著に変化する。下部のパネルでは、R c o n d u c t o r が適用され、そして、変化はかなり減らされた。図 1 1 において、y 軸は、参照ブドウ糖濃度へのバイアスであり、そして、x 軸は、バイオセンサの個々のロットである。

【 0 1 1 8 】

特許、特許出願、特許出願の出版物のすべて、および、他のここに引用した出版物は、ここに、参照により、まるで完全に述べられたように組み込まれる。本願発明の概念は、現在、最も実地的であると考えられること、および、好適な実施形態はと関連して記述された。しかしながら、発明のコンセプトは、説明するために提示されたものであり、開示された実施形態に限定することを意図するものではない。したがって、当業者は、発明の概念は、すべての修正、そして、添付の請求項に記載したように本願発明の概念の要旨および範囲の中の代替的な構成にわたることを意図することを理解する。番号づけされた実施形態が、以下に提示される。

1 . 電極導電性における変動を補償するために関心の分析物を電気化学的分析する間に得られる電流測定データのスケーリングの方法であって、該方法は、電気化学的なバイオセンサにおいて、電氣的テスト・シーケンスを体液サンプルに印加するステップであって、該バイオセンサは、電極システムと、該電極システムとの電気通信における試薬と、および、前記バイオセンサに提供される前記体液サンプルと接触するように構成されるレセプタクルと、を備え、前記テスト・シーケンスは、低振幅信号の少なくとも 1 つの AC ブロックと、少なくとも 1 つの DC ブロックと、を備え、前記体液サンプルは、前記関心の分析物を含む、ステップと、前記関心の分析物を示す電子活性種への AC および DC 電流応答を測定するステップと、バイオセンサの電極システムの少なくとも 2 つのループ抵抗を測定するステップであって、第 1 のループ抵抗は、作用電極のトレースに結びついた 2 つの接点パッドの間で測定され、第 2 のループ抵抗は、対電極のトレースに結びついた 2 つの接点パッドの間で測定される、ステップと、前記少なくとも 2 つのループ抵抗 (R c o n d u c t o r) を、正規化ループ抵抗を得るために、第 1 の定数により第 1 のループ抵抗を分割し、第 2 の定数により第 2 のループ抵抗を分割することによって、正規化するステップと、最も低い正規化ループ抵抗を分析物濃度またはフェイルセーフ計算を決定す

10

20

30

40

50

るためのアルゴリズムに取り込むことによって、電流測定データをスケールリングするステップと、のステップを含む、方法。

2. 前記ACブロックは、少なくとも2つの異なる周波数の多重周波数励起波形を含む、実施形態1の方法。

3. 前記周波数は、およそ10kHz、およそ20kHz、およそ10kHz、およそ2kHz、および、およそ1kHzであり、各々は、およそ0.5秒から、およそ1.5秒の間、印加される、実施形態2の方法。

4. 前記少なくとも1つのDCブロックは、およそ0mVからおよそ+450mVの間を変動する電位において、少なくとも1パルスから、およそ10パルスを含み、各々のパルスは、およそ50ミリ秒からおよそ500ミリ秒間、印加される、実施形態1の方法。

5. およそ+450mVにおいて、各々のDCパルスは、およそ250ミリ秒間、印加され、およそ0mVにおいて、各々のDCパルスは、およそ500ミリ秒間、印加される、実施形態4の方法。

6. 前記第1の定数および前記第2の定数は、所定の中央抵抗値である、実施形態1の方法。

7. スケールリングされた電流測定データに基づいて分析物濃度を推定するステップを更に含む実施形態1の方法。

8. `R_c o n d u c t o r`をフェイルセーフ・アルゴリズムにパラメータとして取り込むフェイルセーフを提供するステップであって、前記フェイルセーフは、電極導電性の変動が所定の閾値を越えるならば、分析物濃度を報告または表示することを防ぐ、ステップを更に含む実施形態1の方法。

9. 前記分析物濃度は、グルコース濃度である、実施形態1の方法。

10. 電極導電性の変動は、前記電極システムの中の伝導性の層の厚さにおける変動、前記電極システムの中のスクラッチ、前記電極システムの中の欠陥、および、バイオセンサ接点パッドとメーター接点との間の接触抵抗変動からなるグループから選択される、実施形態1の方法。

11. 実施形態1ないし10のいずれか1つの実施形態の方法を実行するように構成された、分析物濃度測定デバイス。

12. 前記デバイスは、血糖値メーターである、実施形態11のデバイス。

13. 実施形態1ないし10のいずれか1つの実施形態の方法を実行するように構成された、分析物濃度を決定するシステム。

14. 前記システムは、自己モニタリング血糖(SMBG)システムである、実施形態13のシステム。

15. ヘマトクリットを補償するために、関心の分析物を電気化学的分析する間に得られる電流測定データのスケールリングの方法であって、該方法は、少なくとも1つのDCブロックに関連した低振幅信号の少なくともACブロックを含む体液サンプル・テスト・シーケンスに印加するステップであって、関心対象の前記体液サンプルは、前記分析物を備える、ステップと、前記関心の分析物を示す電子活性種へのACおよびDC電流応答を測定するステップと、AC電流応答情報から溶液抵抗(`R_s o l u t i o n`)を決定するステップと、分析物濃度へのヘマトクリットの影響を最小にする補償された電圧降下を得るために前記DC電流応答を`R_s o l u t i o n`によって乗算することによって電流測定データをスケールリングするステップと、のステップを含む、方法。

16. 前記ACブロックは、少なくとも2つの異なる周波数の多重周波数励起波形を含む、実施形態15の方法。

17. 前記周波数は、およそ10kHz、およそ20kHz、およそ10kHz、およそ2kHz、および、およそ1kHzであり、各々は、およそ0.5秒から、およそ1.5秒の間、印加される、実施形態16の方法。

18. 前記少なくとも1つのDCブロックは、およそ0mVからおよそ+450mVの間を変動する電位において、少なくとも1パルスから、およそ10パルスを含み、各々のパルスは、およそ50ミリ秒からおよそ500ミリ秒間、印加される、実施形態15の方

10

20

30

40

50

法。

19．およそ + 450 mV において、各々の DC パルスは、およそ 250 ミリ秒間、印加され、およそ 0 mV において、各々の DC パルスは、およそ 500 ミリ秒間、印加される、実施形態 18 の方法。

20．前記 $R_{s o l u t i o n}$ は、ナイキスト線図において低振幅 AC 信号のブロックに対する電流応答のインピーダンスをプロットすることによって得られる \times インターセプトの直線近似から推定される、実施形態 15 の方法。

21．前記スケールリングされた電流測定データに基づいた、分析物濃度を推定するステップを更に含む実施形態 15 の方法。

22．前記分析物濃度は、グルコース濃度である、実施形態 15 の方法。

23．前記スケールリングは、ランドル (R a n d i e s) 回路モデルに基づく、実施形態 15 の方法。

24．前記スケールリングは、フィットしたインピーダンスの値の傾斜、および、複数の AC 周波数の原点に関する角度を使用する、実施形態 15 の方法。

25．前記決定するステップは、前記スケールリングされた電流測定データの 1 つ以上のディスクリプタを利用する、実施形態 15 ないし 24 のいずれか 1 つの実施形態。

26．前記ディスクリプタは、実際の実部インピーダンスから $R_{s o l u t i o n}$ を減算し、次に、各周波数に対する新しいインピーダンスの大きさを計算することによって、計算される、実施形態 25 の方法。

27．前記新しいインピーダンスの大きさは、アドミタンス (Y) の大きさに変換され、実部および虚部アドミタンス値、および、対応する新しい角度が、計算される、実施形態 26 の方法。

28．実施形態 15 ないし 27 のいずれか 1 つの実施形態を実行するように構成された、分析物濃度測定デバイス。

29．前記デバイスは、血糖値メーターである、実施形態 28 のデバイス。

30．実施形態 15 ないし 27 のいずれか 1 つの実施形態を実行するように構成された、分析物濃度を決定するシステム。

31．前記システムは、自己モニタリング血糖 (S M B G) システムである、実施形態 30 のシステム。

32．ヘマトクリットおよび/または温度を補償するために、関心の分析物を電気化学的分析する間に得られる電流測定データのスケールリングの方法であって、該方法は、低振幅信号の AC ブロックおよび少なくとも 1 つの DC ブロックを含む体液サンプル・テスト・シーケンスに印加するステップであって、前記体液サンプルは、前記関心の分析物を含む、ステップと、前記関心の分析物を示す電子活性種への AC および DC 電流応答を測定するステップと、分析物濃度への H c t および/または温度の影響を最小にする補償された電圧を得るために、前記 AC 電流応答の少なくとも 1 つからにおける ??? アドミタンスを計算し、次に、前記 DC 電流応答を該アドミタンスによって除算することによって、電流測定データをスケールリングするステップと、のステップを含む、方法。

33．前記 AC ブロックは、少なくとも 2 つの異なる周波数の多重周波数励起波形を含む、実施形態 32 の方法。

34．前記周波数は、およそ 10 k H z、およそ 20 k H z、およそ 10 k H z、およそ 2 k H z、および、およそ 1 k H z であり、各々は、およそ 0.5 秒から、およそ 1.5 秒の間、印加される、実施形態 33 の方法。

35．前記少なくとも 1 つの DC ブロックは、およそ 0 mV からおよそ + 450 mV の間を変動する電位において、少なくとも 1 パルスから、およそ 10 パルスを含み、各々のパルスは、およそ 50 ミリ秒からおよそ 500 ミリ秒間、印加される、実施形態 32 の方法。

36．およそ + 450 mV において、各々の DC パルスは、およそ 250 ミリ秒間、印加され、およそ 0 mV において、各々の DC パルスは、およそ 500 ミリ秒間、印加される、実施形態 35 の方法。

10

20

30

40

50

37. 前記スケールリング・ステップは、所定のAC周波数において、選択されたDC電流値と対応するアドミタンスとの間で形成される新しい角度()を計算することを含み、
 の値は、方程式、 $\theta = \arctan(DC/Y_{\text{所定のAC周波数}})$ 、によって計算され、ここで、前記所定のAC周波数は20kHzである、実施形態32の方法。

38. 前記スケールリングされた電流測定データに基づいた、分析物濃度を推定するステップを更に含む実施形態32の方法。

39. 前記分析物濃度は、グルコース濃度である、実施形態32の方法。

40. 実施形態32ないし39のいずれか1つの実施形態の方法を実行するように構成された、分析物濃度測定デバイス。

41. 前記デバイスは、血糖値メーターである、実施形態40のデバイス。

42. 実施形態32ないし39のいずれか1つの実施形態の方法を実行するように構成された、分析物濃度を決定するシステム。

43. 前記システムは、自己モニタリング血糖(SMBG)システムである、実施形態42のシステム。

44. ヘマトクリットおよび/または温度を補償するために、関心の分析物を電気化学的分析する間に得られる電流測定データのスケールリングの方法であって、該方法は、低振幅信号のACブロック少なくとも1つのDCブロックと、を含む体液サンプル・テスト・シーケンスに印加するステップであって、前記体液サンプルは、前記関心の分析物を含む、ステップと、前記関心対象の分析物を示す電子活性種へのACおよびDC電流応答を測定するステップと、分析物濃度へのHctおよび/または温度の影響を最小にする補償された電圧を得るために、AC電流応答の少なくとも1つからアドミタンス(Y)によりDC電流応答を上げることによって、電流測定データをスケールリングするステップと、のステップを含む、方法。

45. 前記ACブロックは、少なくとも2つの異なる周波数の多重周波数励起波形を含む、実施形態44の方法。

46. 前記周波数は、およそ10kHz、およそ20kHz、およそ10kHz、およそ2kHz、および、およそ1kHzであり、各々は、およそ0.5秒から、およそ1.5秒の間、印加される、実施形態45の方法。

47. 前記少なくとも1つのDCブロックは、およそ0mVからおよそ+450mVの間を変動する電位において、少なくとも1パルスから、およそ10パルスを含み、各々のパルスは、およそ50ミリ秒からおよそ500ミリ秒間、印加される、実施形態44の方法。

48. およそ+450mVにおいて、各々のDCパルスは、およそ250ミリ秒間、印加され、およそ0mVにおいて、各々のDCパルスは、およそ500ミリ秒間、印加される、実施形態47の方法。

49. スケールリングは、スケールリングされた $DC = DC / Y^{OP}$ 、の方程式にしたがって実行され、スケールリングされたDCは、前記スケールリングされたDC値であり、DCは、シールドされていないDC値であり、Yは、アドミタンスであり、OPは、最適化されたパワーである、実施形態44の方法。

50. アドミタンス(Y)は、20kHzの印加電位に対応し、パワー期間は、0から10にわたる、実施形態49の方法。

51. 前記スケールリングされた電流測定データに基づいた、分析物濃度を推定するステップを更に含む実施形態44の方法。

52. 前記分析物濃度は、グルコース濃度である、実施形態44の方法。

53. 実施形態44ないし52のいずれか1つの実施形態の方法を実行するように構成された、分析物濃度測定デバイス。

54. 前記デバイスは、血糖値メーターである、実施形態53の方法。

55. 実施形態44ないし52のいずれか1つの実施形態の方法を実行するように構成された、分析物濃度を決定するシステム。

56. 前記システムは、自己モニタリング血糖(SMBG)システムである、実施形態

10

20

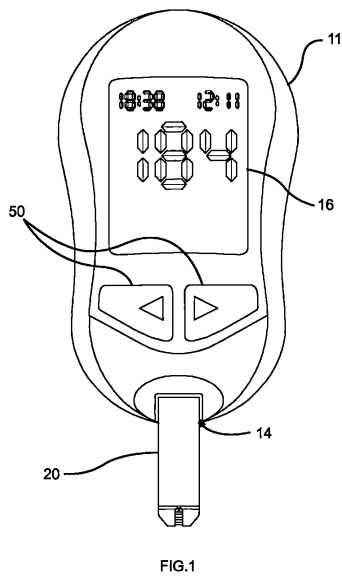
30

40

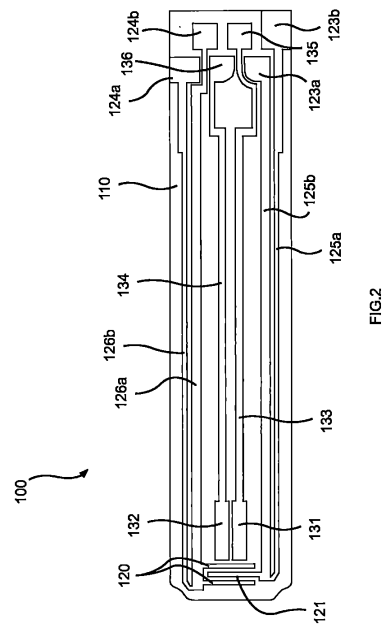
50

5 5 のシステム。

【 図 1 】



【 図 2 】



【図3A】

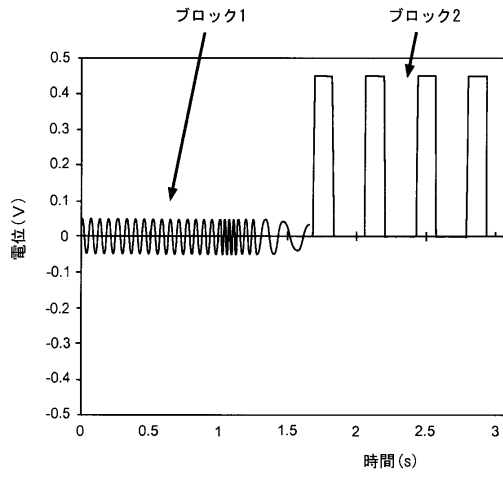


FIG. 3A

【図3B】

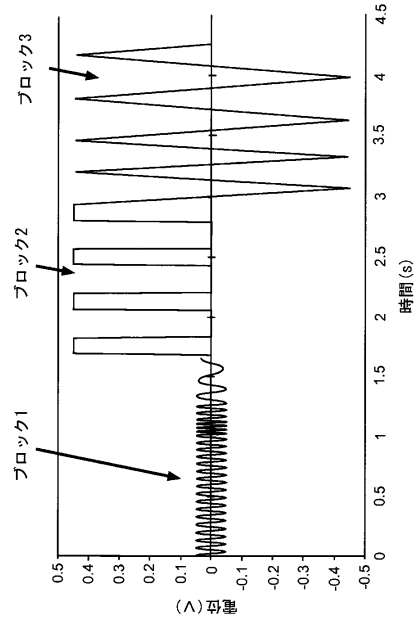


FIG. 3B

【図3C】

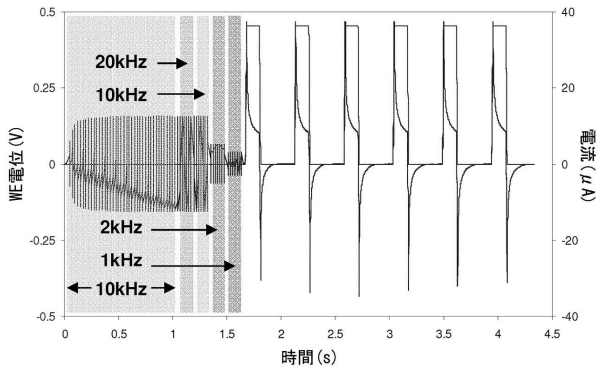


FIG. 3C

【図4】

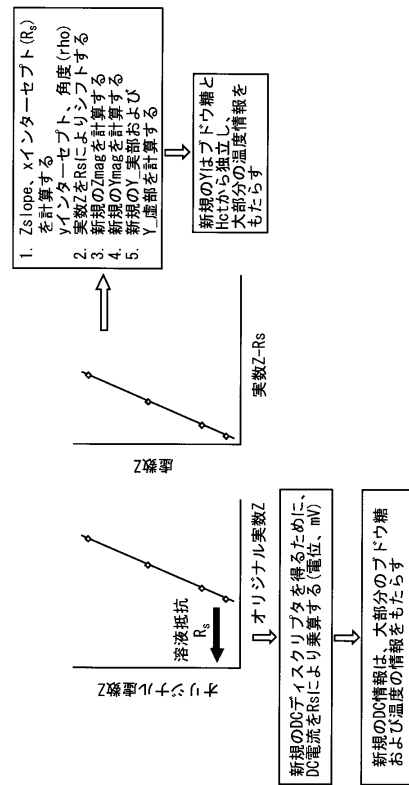
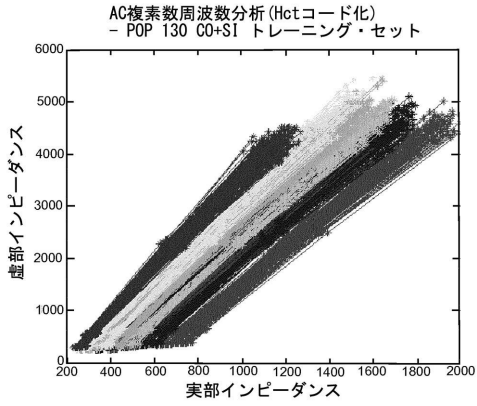
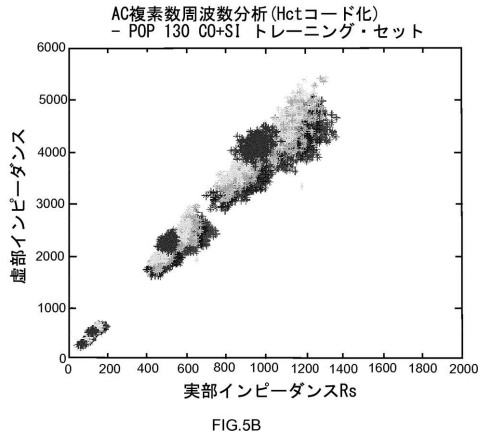


FIG. 4

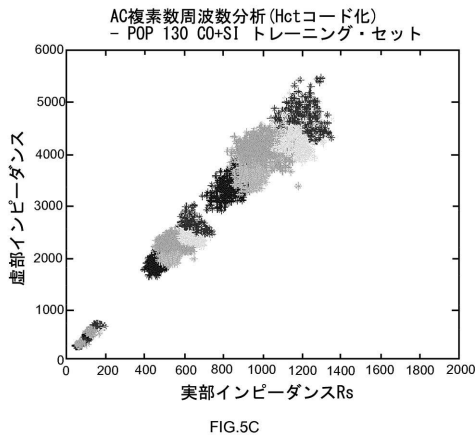
【 図 5 A 】



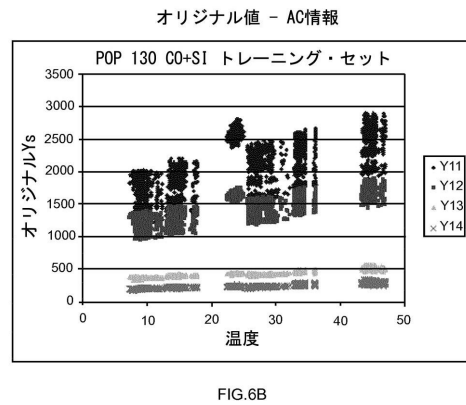
【 図 5 B 】



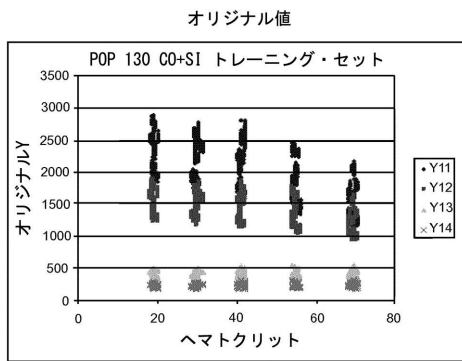
【 図 5 C 】



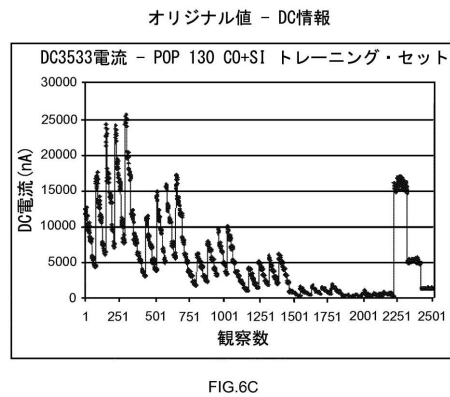
【 図 6 B 】



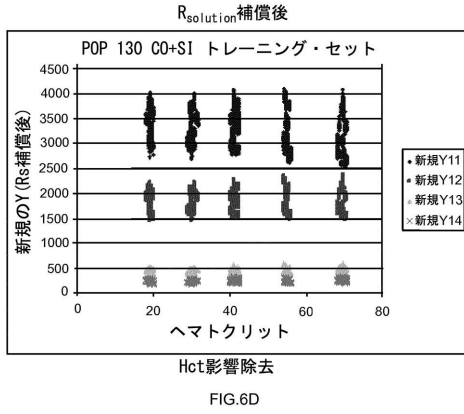
【 図 6 A 】



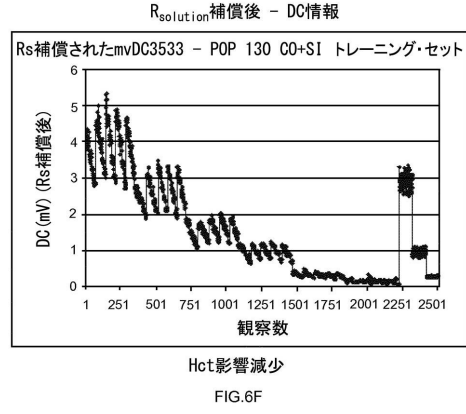
【 図 6 C 】



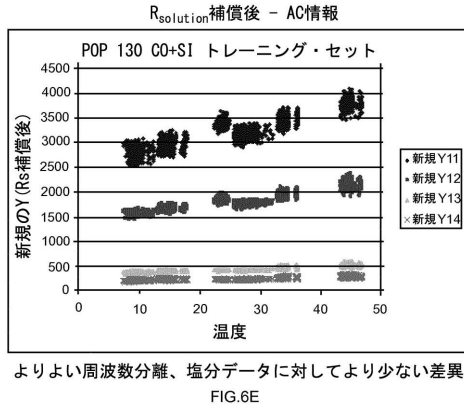
【図 6 D】



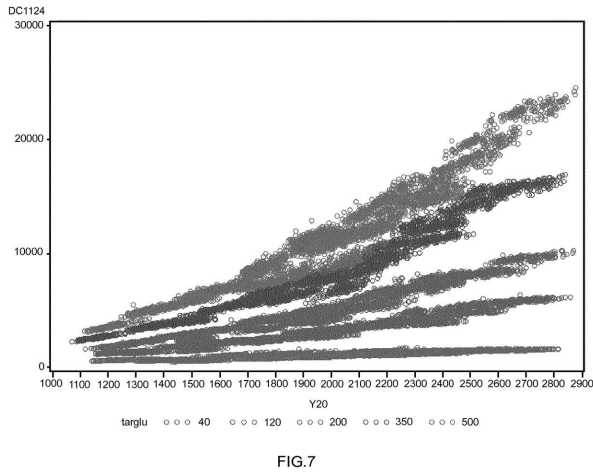
【図 6 F】



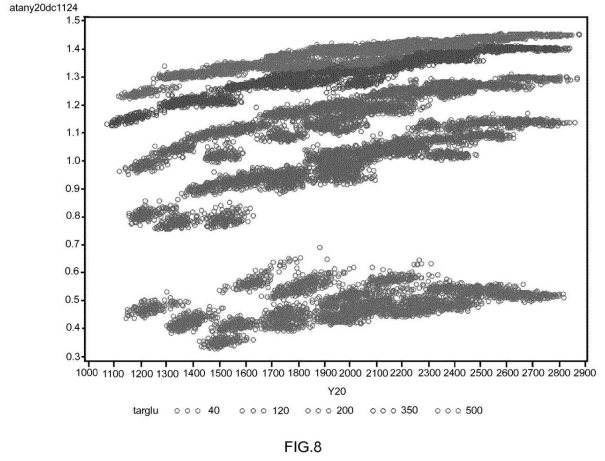
【図 6 E】



【図 7】



【図 8】



【 図 9 】

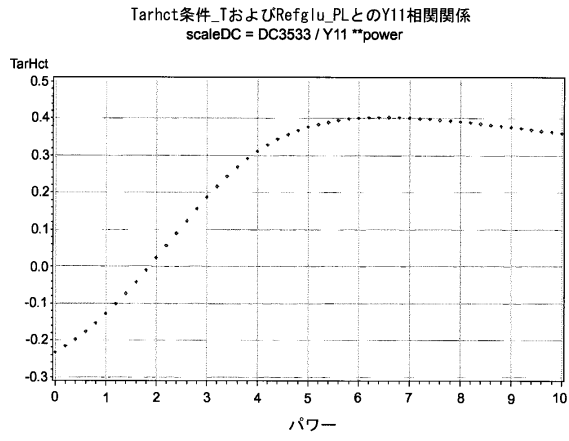


FIG.9

【 図 10 】

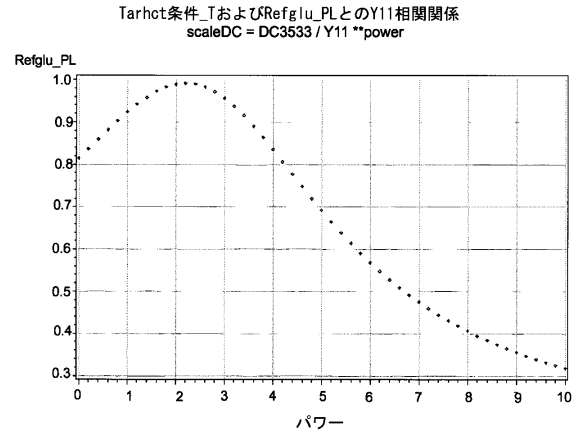


FIG.10

【 図 11 】

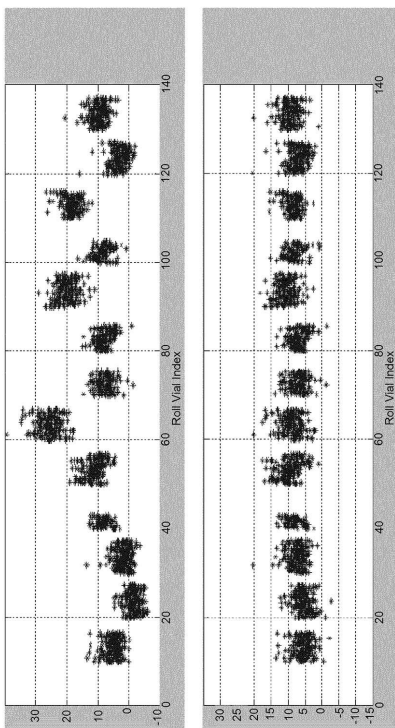


FIG. 11

フロントページの続き

(74)代理人 100150810

弁理士 武居 良太郎

(72)発明者 ハーベイ バック

アメリカ合衆国, インディアナ 46256, インディアナポリス, ベイ ブルック ドライブ
8147

(72)発明者 スコット イー.カーペンター

アメリカ合衆国, インディアナ 46064, ペンドルトン, ウェスト ステート ロード 38
6915

(72)発明者 パン ジュヨン ジュヨン

アメリカ合衆国, インディアナ 46037, フィッシャーズ, レジストーン サークル 11
857

(72)発明者 レナ バルバード - ベンチュラ

アメリカ合衆国, インディアナ 46033, カメル, ヘイゼル フォスター 2932

審査官 黒田 浩一

(56)参考文献 特開平03-099254(JP, A)

特表2007-524826(JP, A)

特表2009-524805(JP, A)

国際公開第2011/079938(WO, A2)

米国特許出願公開第2011/0162978(US, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G01N 27/26 - 27/49

G01N 33/48 - 33/98