



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105247358 B

(45)授权公告日 2017. 11. 07

(21)申请号 201480015532.0

(22)申请日 2014.03.13

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 105247358 A

(43)申请公布日 2016.01.13

(30)优先权数据
61/801826 2013.03.15 US
61/792748 2013.03.15 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2015.09.14

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2014/054965 2014.03.13

(87)PCT国际申请的公布数据
W02014/140178 EN 2014.09.18

(73)专利权人 豪夫迈·罗氏有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72)发明人 T·A·贝蒂 S·E·卡彭特
潘铮铮 N·A·苏里奇

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公
司 72001

代理人 马红梅 刘春元

(51)Int.Cl.
G01N 27/327(2006.01)

审查员 吴爱坪

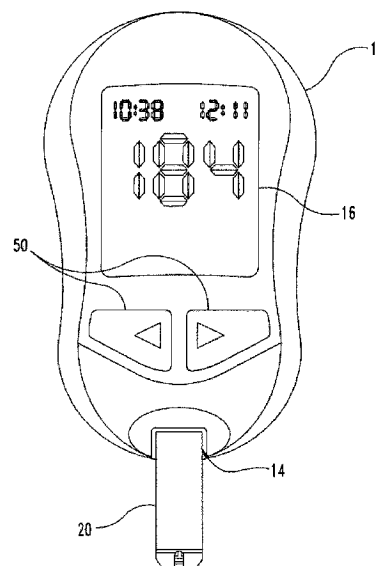
权利要求书2页 说明书21页 附图9页

(54)发明名称

利用具有脉冲式DC块的测试序列电化学测量分析物的方法及结合其的设备、装置和系统

(57)摘要

公开了用于测量液体样本中的分析物浓度的方法。这种方法进一步允许人们在提供分析物浓度之前校正和/或补偿混杂变量,例如血细胞比容(Hct)、温度或两者。所述测量方法使用从具有至少一个AC块和至少一个脉冲式DC块的测试序列获得的信息,其中脉冲式DC块包括至少一个恢复电位,并且其中在DC块期间保持电极系统的闭路条件。还公开了结合各种测量方法的设备、装置和系统。



1. 一种电化学测量液体样本中的分析物的方法,所述方法包括下述步骤:
向电化学生物传感器应用电测试序列,该生物传感器包括:
电极系统,
与电极系统电通信的试剂,和
被配置为与被提供给生物传感器的液体样本接触的容器,
其中液体样本与试剂形成液体接触,其中测试序列包括至少两个块,每个块被配置为产生对测试序列的响应信息,其中一个块为交流(AC)块且另一个块为直流(DC)块,其中DC块包括至少一个恢复电位,且其中在DC块期间保持电极系统的闭路条件;
测量来自对测试序列的响应的信息,其包括来自所述至少一个恢复电位的信息;和
使用该信息确定液体样本的分析物浓度,所述确定至少部分基于来自所述至少一个恢复电位的信息。
2. 根据权利要求1的方法,其中所述AC块被应用在所述DC块之前、在所述DC块之后或散布于所述DC块内。
3. 根据权利要求1的方法,其中所述AC块被应用在所述DC块之前。
4. 根据权利要求1至3中任一项的方法,其中所述AC块包括至少两个不同频率的多频激励波形。
5. 根据权利要求4的方法,其中所述AC块的频率为大约10kHz、大约20kHz、大约10kHz、大约2kHz和大约1kHz,并且其中每个频率被应用达大约0.5秒到大约1.5秒。
6. 根据权利要求1至3中任一项的方法,其中所述DC块包括脉冲式序列,该脉冲式序列在激励电位和所述至少一个恢复电位之间交替,并且其中所述确定包括:基于激励电流响应和恢复电流响应的信息确定有效电流;和基于所述有效电流确定分析物浓度。
7. 根据权利要求6的方法,其中所述脉冲式序列包括至少一个脉冲到大约十个脉冲,其中所述激励脉冲处于大约+450mV并且所述恢复脉冲处于大约0mV,并且其中每个脉冲被应用达大约50毫秒到大约500毫秒。
8. 根据权利要求7的方法,其中大约+450mV处的每个激励脉冲被应用达大约250毫秒并且大约0mV处的每个恢复脉冲被应用达大约500毫秒。
9. 根据权利要求6的方法,其中激励脉冲和恢复脉冲之间的斜坡速率被控制为处于预定范围内,并且其中所述斜坡速率从大约10mV/毫秒到大约50mV/毫秒。
10. 根据权利要求1至3中任一项的方法,其中对测试序列的响应的信息选自由电流响应、持续时间、形状和幅度构成的组。
11. 根据权利要求1至3中任一项的方法,进一步包括下述步骤:根据从所述恢复电位获得的信息来校正由至少一个混杂变量对分析物浓度的影响。
12. 根据权利要求11的方法,其中所述至少一个混杂变量选自由血细胞比容、温度和试剂厚度的变化构成的组。
13. 根据权利要求1至3中任一项的方法,其中测试序列进一步包括被应用在所述DC块之前的预调节电位。
14. 根据权利要求13的方法,其中所述预调节电位包括正DC脉冲。
15. 根据权利要求13的方法,其中所述预调节电位包括三角波形。
16. 根据权利要求1至3中任一项的方法,其中所述分析物浓度为葡萄糖浓度。

17. 根据权利要求1至3中任一项的方法,其中测试序列进一步包括第二DC块,所述第二DC块具有与第一DC块的波形不同的波形。

18. 根据权利要求17的方法,其中所述第二DC波形具有选自由三角激励、正弦激励和梯形激励构成的组的形状。

19. 一种电化学测量液体样本中的分析物的方法,所述方法包括下述步骤:

向电化学生物传感器应用电测试序列,该生物传感器包括:

电极系统,

与电极系统电通信的试剂,和

被配置为与被提供给生物传感器的液体样本接触的容器,

其中液体样本与试剂形成液体接触,其中测试序列包括被配置为产生对测试序列的响应信息的至少一个直流(DC),其中DC块包括至少一个恢复电位,并且其中在DC块期间保持电极系统的闭路条件;

测量来自对测试序列的响应的信息,其包括来自所述至少一个恢复电位的信息;和

使用该信息确定液体样本的分析物浓度,所述确定至少部分基于来自所述至少一个恢复电位的信息。

20. 根据权利要求19的方法,其中所述DC块包括大约一个脉冲到大约十个脉冲的脉冲式序列,其中激励脉冲处于大约+450mV并且所述至少一个恢复脉冲处于大约0mV,并且其中每个脉冲被应用达大约50毫秒到大约500毫秒。

21. 根据权利要求20的方法,其中大约+450mV处的每个激励脉冲被应用达大约250毫秒并且大约0mV处的每个恢复脉冲被应用达大约500毫秒,并且其中激励脉冲和恢复脉冲之间的斜坡速率被控制为处于预定范围内,并且其中所述斜坡速率从大约10mV/毫秒到大约50mV/毫秒。

22. 一种分析物浓度测量设备,被配置为实施根据权利要求1-21中任一项的方法。

23. 根据权利要求22的设备,其中所述设备为血糖仪。

24. 一种分析物浓度确定系统,被配置为实施根据权利要求1-21中任一项的方法。

25. 根据权利要求24的系统,其中所述系统为自监测血糖(SMBG)系统。

利用具有脉冲式DC块的测试序列电化学测量分析物的方法及结合其的设备、装置和系统

[0001] 对相关申请的交叉引用

[0002] 本专利申请要求享有2013年3月15日提交的美国临时专利申请No.61/792,748和61/801,826的优先权,其中每一个通过引用并入本文,如同以其全部内容阐述。

技术领域

[0003] 本公开一般地涉及数学和医学,并且更具体地,其涉及基于从具有至少一个脉冲式直流(DC)块的电测试序列获得的响应电流电化学测量液体样本中的分析物的方法。

背景技术

[0004] 可以从电化学测量液体样本(即,生物的或环境的)中的分析物实现明显的益处。例如,患有糖尿病的个体能够从测量葡萄糖中受益。心脏病的这些潜在危险群能够从测量其他分析物当中的胆固醇和甘油三酯中受益。这些仅是测量生物样本中的分析物的益处的几个例子。医学科学的进步标志了能够在液体样本中电化学分析的越来越多数目的分析物。

[0005] 电化学测量分析物(如葡萄糖)的当前方法的准确度会受到多种混杂变量的负面影响,这些混杂变量包括试剂厚度的变化、试剂的润湿、样本扩散的速率、血细胞比容(Hct)、温度、盐和其他混杂变量。这些混杂变量会引起例如与葡萄糖成比例的电流响应的观察到的幅度的增加或减小,从而导致与“真实”葡萄糖浓度的偏差。

[0006] 已知用于校正可归于测试样本的变化和生物传感器特性的错误的多种方法。一些方法设法实施对分析物测量的主动校正。例如,美国专利申请公开No.2009/0236237公开了生物传感器测量系统,其包括用于基于环境温度的测量、生物传感器自身的温度、或生物传感器附着到测量设备时与样本被提供到生物传感器时之间的时间来校正分析物测量的温度校正算法。在另一个示例中,美国专利No.7,407,811公开了用于测量血糖的系统和方法,其通过测量血液样本对AC激励的阻抗来校正温度、Hct和其他混杂变量的变化,并使用该阻抗(或阻抗导出的导纳和相位信息)来校正这种干扰物的影响。

[0007] 其他方法设法控制生物传感器的物理特性。例如,美国专利No.7,749,437公开了用于控制试剂厚度和均匀度的方法。

[0008] 还已经存在使用脉冲式信号实施电化学分析物测量的尝试。例如,Barker等公开了可以向测试电池应用交替极谱方波电位,并且恰在所应用的电压的每次变化之前测量出AC电流响应的振幅以检测金属离子的浓度。参见Barker等(1952) Int'l Congr. Anal. Chem. 77:685-696。Barker等还公开了他们的方法改善了双层电容电流的速率对A/C极谱仪的灵敏度的不期望的影响。

[0009] 另外,Gunasingham等公开了一种针对基于介体的酶电极的脉冲式安培计量检测方法,其向工作电极应用电位脉冲信号并测量电流响应。参见Gunasingham等(1990) J. Electroanal. Chem. 287:349-362。脉冲信号在基础电位和激励电位之间交替。公开了范

围从小于100毫秒到大于1秒的激励电位脉冲持续时间,并且在每个氧化电位脉冲的最后16.7毫秒期间发生了电流采样。也参见美国专利No.5,312,590,其公开了应用脉冲式激励序列,其在300-500毫秒的0V和50-60毫秒的150mV之间交替。

[0010] 另外,Champagne等公开了一种伏安法测量方法,其向电化学电池的电极上应用可变的电位信号以产生电化学反应,并测量所得到的电流响应。参见美国专利No.5,980,708。使用了方波形电位以驱动测试电池电极。在电流响应内的时间段上对正和负电流响应进行了积分,并且对积分电流进行了求和以计算电流测量。本文公开的脉冲式伏安法测量方法的示例使用了具有脉冲高度为30mV、阶跃高度为5mV、循环周期为100毫秒、脉冲宽度为40毫秒和采样时间为35毫秒的输入信号。Champagne等进一步公开了确保被应用到电极的方波信号的上升时间足够快以允许电流测量。

[0011] Wu等公开了使用门控安培计量脉冲序列,包括顺序激励电位和恢复的多个占空比。参见美国专利申请公开No.2008/0173552。激励电位向电化学电池提供恒定电压。在激励电位期间产生了电流响应并对其进行了测量。电流在恢复期间减小至少一半且优选地减小到零。减小的恢复电流通过开路条件而被提供到电化学电池。Wu等因此公开了优选的恢复基本上不同于应用零电位恢复,因为这些恢复在恢复期间提供了独立的扩散和分析物反应,而没有所应用的电位的影响,即使所应用的电位为零伏。

[0012] Wu公开了一种类似的门控安培计量测量方法,在其期间,电信号处于关闭状态中的恢复,该关闭状态包括当电信号不存在时的时间段,但不包括当电信号存在但基本上没有振幅时的时间段。参见美国专利申请公开No.2009/0145779。该关闭状态是通过使电路机械地、电气地或用其他方法成为开路来提供的。而且,Wu的美国专利申请公开No.2008/0179197公开了门控伏安法脉冲序列,包括顺序激励和恢复的多个占空比。激励向电化学电池提供了线性的、循环的或非循环的激励,在其期间,当所应用的电位随时间线性变化时,测量了响应电流。恢复也在开路条件中被提供给电化学电池。

[0013] 电流方法和系统因此在便利性方面提供了一些优点;然而,仍需要甚至在存在混杂变量的情况下也电化学测量液体样本中的分析物的新方法。

发明内容

[0014] 鉴于以上提到的缺陷,本公开描述了对液体样本(例如体液)中的分析物进行电化学测量的方法。所述方法基于下述发明构思:其包括使用从交流(AC)和/或DC响应导出的信息,每一个被设计为提供关于生物传感器和/或液体样本的方面的特定信息。例如,来自低振幅信号的AC块的诸如电流响应、形状和/或幅度之类的信息可以被用于校正混杂变量,例如Hct和/或温度,或确定生物传感器的条件以及其对于提供准确结果的适用性。可替换地,来自DC电位的块的诸如恢复电流响应、形状和/或幅度之类的信息可以被用于校正不仅Hct和/或温度,而且试剂的润湿和样本扩散。因此,当与测量液体样本中的分析物浓度(或值)的已知方法相比时,本发明构思提供了某些优点、效果、特征和目的。

[0015] 在一个方面,提供了一种电化学分析方法,用于测量、确定、计算或以其他方式预测已被应用到电化学生物传感器的液体样本中的分析物浓度。所述方法可以包括至少下述步骤:向液体样本提供至少一个DC块的测试序列,其中测试块被设计为引出关于样本和/或生物传感器的不同方面的特定信息,其中DC块包括至少一个激励电位和至少一个恢复电

位,并且其中在DC块期间保持电化学生物传感器的电极系统的闭路条件。

[0016] 在另一个方面,提供了一种电化学分析方法,用于测量、确定、计算或以其他方式预测已被应用到电化学生物传感器的液体样本中的分析物浓度。所述方法可以包括至少下述步骤:向液体样本提供至少一个AC块和至少一个DC块的测试序列,其中每个测试块被设计为引出关于样本和/或生物传感器的不同方面的特定信息。

[0017] 关于AC块,其可以是顺序地或并行地同时应用的低振幅信号的块。在一些情况下,AC块包括至少两个不同低振幅信号。例如,AC块可以包括诸如例如大约10kHz或大约20kHz后跟有大约1kHz或大约2kHz之类的两个(2)频率处的两个(2)段。在其他情况下,AC块包括多个低振幅信号。例如,AC块可以具有诸如例如大约10kHz、大约20kHz、大约10kHz、大约2kHz和大约1kHz之类的四个(4)频率处的五个(5)段。可替换地,AC块可以具有诸如例如大约20kHz、大约10kHz、大约2kHz和大约1kHz之类的四个(4)频率处的四个(4)段。可替换地,AC块可以具有同时应用在大约10kHz、大约20kHz、大约10kHz、大约2kHz和大约1kHz处的四个(4)频率。仍旧可替换地,AC块可以具有同时应用所期望的低振幅AC信号的多频激励波形。

[0018] 在一些情况下,AC块被应用达大约500毫秒至大约1.5秒。在其他情况下,AC块被应用达大约100毫秒至大约300毫秒。

[0019] 在一些情况下,仅一个AC块被应用在测试序列的开始处。然而,在其他情况下,可以采用附加的AC块,并且附加的AC块甚至可以散布于所述至少一个DC块。照此,AC块可以被应用在DC块之前、DC块之后、或散布于DC块内。

[0020] 尽管AC段可以被顺序地应用,但它们还可以被共同添加,并且组合的频率可以在有限的块中被同时应用,其中响应信息可以通过实施傅立叶变换而获得,以获得每个AC频率的相位和导纳振幅信息。

[0021] 无论段、频率和它们的持续时间如何,AC电流响应信息可以在AC块期间的任何时间处获得(即测量)。在一些情况下,一系列AC电流响应测量可以在测试序列中较早地实施。在样本被应用后不久取得的测量将被扩散、温度和试剂可溶性影响。在其他情况下,AC测量可以在充足的样本已被应用之后足够的时间处获得,以允许响应稳定并避免第一秒中的瞬态响应。在又其他情况下,AC响应电流信息可以被获得高达约160,000/秒。

[0022] 在一些情况下,DC块为连续、单极性激励波形(即,贯穿闭路中的DC块应用并控制电位),这与在激励脉冲之间采用开路的一些脉冲式安培计量方法形成对照。同样地,能够收集连续的电流响应,从而允许使用更尖端的数字信号处理方法,例如噪声滤波和信号增强。

[0023] 在一些情况下,DC块包括被优化以检测分析物(如葡萄糖)的多个短持续时间激励脉冲和恢复脉冲,该优化涉及脉冲持续时间、激励脉冲和恢复脉冲之间的斜坡转变、在每个脉冲期间测量的电流响应的数目、以及在每个脉冲中何处进行电流响应测量。

[0024] 关于DC块,它可以包括在大约0mV到大约+450mV之间交替的电位处的至少一个(1)脉冲到大约十个(10)脉冲。在一些情况下,DC块可以为从大约0mV到大约+450mV的单个电位阶跃,其中电位被保持为使得可以检测到衰减的电流响应。即,DC块包括至少一个激励脉冲和至少一个恢复脉冲,其中脉冲在大约0mV到大约+450mV之间交替。

[0025] 无论脉冲的数目如何,每个DC脉冲可以被应用达大约50毫秒到大约500毫秒。可替

换地,大约+450mV处的每个DC脉冲可以被应用达大约250毫秒,并且大约0mV处的每个DC脉冲可以被应用达大约500毫秒。

[0026] 在一些情况下,激励脉冲和恢复脉冲是在电位之间使用斜坡而向上/向下的转变期间控制的。脉冲是以有效减轻电容性电流响应的预定速率控制的。通常地,相对于由近乎理想的电位转变提供的峰值电流,斜坡速率被选择为提供峰值电流的大约50%或更多的减小。例如,有效的斜坡速率可以从大约10mV/毫秒到大约50mV/毫秒。

[0027] 无论脉冲的数目、电位和它们的持续时间如何,DC电流响应信息可以在所述一个或多个DC块期间的任何时间处获得。而且,DC响应电流信息可以被获得高达大约160,000/秒。

[0028] 在一些情况下,使用仅一个DC块。在其他情况下,使用多个DC块。例如,第一DC块可以用于检测感兴趣的分析物,如葡萄糖,并且第二DC块可以用于提供关于混杂变量的信息。在一些情况下,第一DC块和第二DC块具有相同的斜坡速率。在其他情况下,第二DC块具有与第一DC块相比时不同的斜坡速率。而且,DC块可以为使用至少两个不同斜坡速率的波形。

[0029] 在一些情况下,第二DC块可以被用于检测分析物并因此确认来自第一DC块的结果。在其他情况下,其他DC块可以被用于测量样本中的其他电活性分析物,诸如酮。

[0030] 可替换地,DC块可以为慢斜坡双极性(SRBP)波形激励。在一些情况下,波形可以为三角激励,而在另一示例中,它可以为正弦或梯形激励。

[0031] 仍然可替换地,DC块可以为具有多个频率的波形,并可以被电气工程领域的技术人员描述为大振幅AC波形,与如上描述的低振幅AC块形成对照。

[0032] 鉴于前文,提供了结合电化学分析使用的设备、装置和系统,其合并了本文所公开的一个或多个测量方法。这些设备、装置和系统可以用于确定包括但不限于氨基酸、抗体、细菌、碳水化合物、药物、脂质、标记物、核酸、肽、蛋白质、毒素、病毒和其他分析物及其组合的分析物的浓度。在某些情况中,分析物是葡萄糖。

[0033] 本发明构思的这些和其他优点、效果、特征和目的将从随后的描述中变得更好理解。在该描述中,对形成其部分且其中通过图示而非限制的方式示出本发明构思的实施例的附图做出参考。

附图说明

[0034] 当考虑到以下详细描述时,除以上阐述的那些外的优点、效果、特征和目的将变得更加容易显而易见。这样的详细描述对以下附图做出参考,在附图中:

[0035] 图1示出包括仪表和生物传感器的示例性分析物测量系统。

[0036] 图2示出了示例性分析物测量系统的简化电路图。

[0037] 图3示出可由分析物测量设备、装置或系统采用的示例性测试序列。

[0038] 图4示出了分析物测量系统的示例性测试序列的曲线图。

[0039] 图5示出了分析物测量系统的示例性响应的曲线图。

[0040] 图6是图示了图4的测试序列和图5的响应的部分的放大图。

[0041] 图7A示出了可由分析物测量系统采用的另一示例性测试序列。图7B示出了可由分析物测量系统采用的更详细的示例性测试序列。

[0042] 图8是图示了对于具有变化的Hct浓度、恒定温度和恒定葡萄糖浓度的测试样本的

电流响应的曲线图。

[0043] 图9是图示了对于具有变化的温度、恒定Hct浓度和恒定葡萄糖浓度的测试样本的电流响应的曲线图。

[0044] 图10是图示了第一示例性测试序列的电流响应和电流响应增量的曲线图。

[0045] 图11是图示了第二示例性测试序列的电流响应和电流响应增量的曲线图。

[0046] 图12是图示了另一示例性测试信号和第三示例性测试信号的电流响应增量的曲线图。

[0047] 图13是图示了另一示例性测试信号的曲线图。

[0048] 图14是图示了对图13的第四示例性测试信号的电流响应和电流响应增量的曲线图。

[0049] 虽然本发明构思容许各种修改和可替换形式,但是在附图中通过示例的方式示出其示例性实施例并且在本文中对其进行详细描述。然而,应当理解的是,随后的示例性实施例的描述不意图将本发明构思限制到所公开的特定形式,而是相反,意图在于覆盖落在本文描述的实施例和以下权利要求所限定的其精神和范围内的所有优点、效果、特征和目的。因此应当对本文描述的实施例和以下权利要求做出参考以用于解释本发明构思的范围。照此,应当指出的是,本文描述的实施例可以具有在解决其他问题时有用的优点、效果、特征和目的。

具体实施方式

[0050] 现在将在下文中参考附图更加全面地描述方法、设备、装置和系统,在附图中示出本发明构思的一些但非全部实施例。实际上,本发明构思可以以许多不同的形式体现且不应解释为限于本文所阐述的实施例;而是,提供这些实施例使得本公开将满足适用的法律要求。

[0051] 同样地,本文所描述的方法、设备、装置和系统的许多修改和其他实施例将出现在受益于在前述描述和相关联的附图中呈现的教导的本公开所属领域的技术人员的海里。因此,要理解的是,本发明构思不限于所公开的具体实施例,并且修改和其他实施例意图被包括在随附权利要求的范围内。尽管本文采用具体术语,但是它们仅在一般且描述性的意义上使用而不适用于限制的目的。

[0052] 除非以其他方式限定,本文所使用的所有技术和科学术语具有与本公开所属领域技术人员通常所理解的相同含义。尽管在本方法、设备、装置和系统的实践或测试中可以使用类似于或等同于本文所描述的那些的任何方法和材料,但是本文描述优选方法和材料。

[0053] 而且,通过不定冠词“一”或“一个”对元件的引用不排除存在多于一个元件的可能性,除非上下文清楚地要求存在一个且仅一个元件。不定冠词“一”或“一个”因此通常意味着“至少一个”。

[0054] 概述

[0055] 本文公开了使用从AC和DC电流响应导出的信息来以可靠的方式提供分析物浓度的分析物测量方法。这些测量方法还可以用于减小诸如Hct、盐浓度、温度和/或试剂厚度的变化之类的混杂变量的影响,从而提供更“真实”的分析物浓度。

[0056] 本文所公开的测量方法很大程度上利用安培计量法;然而,设想到该方法可以与

其他电化学测量技术(例如库仑计量、电位计量或电压计量)一起使用。关于示例性电化学测量方法的附加细节被公开在例如美国专利号4,008,448;4,225,410;4,233,029;4,323,536;4,891,319;4,919,770;4,963,814;4,999,582;4,999,632;5,053,199;5,108,564;5,120,420;5,122,244;5,128,015;5,243,516;5,288,636;5,352,351;5,366,609;5,385,846;5,405,511;5,413,690;5,437,999;5,438,271;5,508,171;5,526,111;5,627,075;5,628,890;5,682,884;5,727,548;5,762,770;5,858,691;5,997,817;6,004,441;6,054,039;6,254,736;6,270,637;6,645,368;6,662,439;7,073,246;7,018,843;7,018,848;7,045,054;7,115,362;7,276,146;7,276,147;7,335,286;7,338,639;7,386,937;7,390,667;7,407,811;7,429,865;7,452,457;7,488,601;7,494,816;7,545,148;7,556,723;7,569,126;7,597,793;7,638,033;7,731,835;7,751,864;7,977,112;7,981,363;8,148,164;8,298,828;8,329,026;8,377,707;和8,420,404,以及RE36268,RE42560,RE42924和RE42953中。

[0057] 有利地,本文所描述的方法可以被合并到SMBG设备、装置和系统中以更精确和快速地报告分析物浓度,诸如葡萄糖浓度,特别是血液葡萄糖浓度。

[0058] 而且,这些测量方法可以是使用高级的基于微处理器的算法和过程实现的,其导致显著改进的系统性能。这些测量方法还提供了创建可实现改进的性能(诸如10/10性能)的算法的灵活性和许多方式。如本文所使用的,“10/10性能”意指:对于bG浓度 $>100\text{mg/dL}$,所测量的bG值在实际bG值的大约 $\pm 10\%$ 内,并且对于bG浓度 $<100\text{mg/dL}$,所测量的bG值在实际bG值的 $\pm 10\text{mg/dL}$ 内。

[0059] 关于在执行本文所公开的方法时可能有用的附加电化学测量方法的细节可以在以下共同申请且共同未决的专利申请中找到,名称为:“METHODS OF SCALING DATA USED TO CONSTRUCT BIOSENSOR ALGORITHMS AS WELL AS DEVICES, APPARATUSES AND SYSTEMS INCORPORATING THE SAME”,申请案卷号31518;“METHODS OF FAILSAFING ELECTROCHEMICAL MEASUREMENTS OF AN ANALYTE AS WELL AS DEVICES, APPARATUSES AND SYSTEMS INCORPORATING THE SAME”案卷号31520;“METHODS OF USING INFORMATION FROM RECOVERY PULSES IN ELECTROCHEMICAL ANALYTE MEASUREMENTS AS WELL AS DEVICES, APPARATUSES AND SYSTEMS INCORPORATING THE SAME”案卷号31522;“DESCRIPTOR-BASED METHODS OF ELECTROCHEMICALLY MEASURING AN ANALYTE AS WELL AS DEVICES, APPARATUSES AND SYSTEMS INCORPORATING THE SAME”案卷号31523;以及“METHODS OF DETECTING HIGH ANTIOXIDANT LEVELS DURING ELECTROCHEMICAL MEASUREMENTS AND FAILSAFING AN ANALYTE CONCENTRATION THEREFROM AS WELL AS DEVICES, APPARATUSES AND SYSTEMS INCORPORATING THE SAME”案卷号31524。

[0060] 分析物测量设备、装置和系统

[0061] 在描述本发明测量方法之前并且与其结合,图1示出包括诸如仪表表11之类的与电化学生物传感器20(也已知为测试元件)操作耦合的设备的示例性分析物测量系统。仪表11和生物传感器20可操作成确定被提供给生物传感器20的液体样本中的一个或多个分析物的浓度。在一些情况中,样本可以是体液样本,诸如例如全血、血浆、血清、尿液或唾液。在其他情况中,液体样本可以是要针对一个或多个电化学反应分析物的存在或浓度而测试的另一类型的样本,诸如水环境样本。

[0062] 在图1中,生物传感器20是被可移除地插入到仪表11的连接端子14中的单次使用测试条。在一些情况中,生物传感器20被配置为血液葡萄糖测试元件并包括用于电化学测量葡萄糖的特征和功能。在其他情况中,生物传感器20被配置成电化学测量一个或多个其他分析物,诸如例如氨基酸、抗体、细菌、碳水化合物、药物、脂质、标记物、核酸、肽、蛋白质、毒素、病毒和其他分析物。

[0063] 仪表11包括:用于向用户显示包括(一个或多个)分析物浓度或其他测试结果的各种类型的信息的电子显示器16;以及用于接收用户输入的用户接口50。仪表11还包括微控制器以及可操作成生成测试信号、将信号应用于生物传感器20并测量生物传感器20对测试信号的一个或多个响应的相关联的测试信号生成和测量电路(未示出)。在一些情况中,仪表11可以被配置为血液葡萄糖测量仪表并包括如在小册子“**Accu-Chek® Aviva Blood Glucose Meter Owner's Booklet**”(2007)中描述的**ACCU-CHEK® AVIVA®**仪表的特征和功能,其部分被公开在美国专利No.6,645,368中。在其他情况中,仪表11可以被配置成电化学测量诸如例如氨基酸、抗体、细菌、碳水化合物、药物、脂质、标记物、核酸、蛋白质、肽、毒素、病毒和其他分析物之类的一个或多个其他分析物。关于被配置为供电化学测量方法使用的示例性仪表的附加细节被公开在例如美国专利号4,720,372;4,963,814;4,999,582;4,999,632;5,243,516;5,282,950;5,366,609;5,371,687;5,379,214;5,405,511;5,438,271;5,594,906;6,134,504;6,144,922;6,413,213;6,425,863;6,635,167;6,645,368;6,787,109;6,927,749;6,945,955;7,208,119;7,291,107;7,347,973;7,569,126;7,601,299;7,638,095和8,431,408中。

[0064] 本领域技术人员理解到,本文所描述的测量方法可以被使用在其他测量设备、装置、系统和环境中,诸如例如医院测试系统、实验室测试系统和其他。

[0065] 应当理解的是,生物传感器和仪表可以包括附加于或替换于图1中所示的那些的附加和/或可替换的属性和特征。例如,生物传感器可以以具有基本上矩形形状的单次使用的一次性电化学测试条的形式存在。应当领会到,生物传感器可以包括不同形式,诸如例如不同配置、尺寸或形状的测试条、非条形测试元件、一次性测试元件、可再用测试元件、微阵列、片上实验室设备、生物芯片、生物盘、生物cd或其他测试元件。关于被配置为供电化学测量方法使用的示例性生物传感器的附加细节被公开在例如美国专利号5,694,932;5,762,770;5,948,695;5,975,153;5,997,817;6,001,239;6,025,203;6,162,639;6,245,215;6,271,045;6,319,719;6,406,672;6,413,395;6,428,664;6,447,657;6,451,264;6,455,324;6,488,828;6,506,575;6,540,890;6,562,210;6,582,573;6,592,815;6,627,057;6,638,772;6,755,949;6,767,440;6,780,296;6,780,651;6,814,843;6,814,844;6,858,433;6,866,758;7,008,799;7,063,774;7,238,534;7,473,398;7,476,827;7,479,211;7,510,643;7,727,467;7,780,827;7,820,451;7,867,369;7,892,849;8,180,423;8,298,401;8,329,026以及RE42560,RE42924和RE42953中。

[0066] 图2示出了包括生物传感器420的示例性分析物测量系统的简化电路图400,生物传感器420可操作地与仪表410耦合以提供生物传感器420与仪表410之间的电通信。生物传感器420包括测试电池421,其具有与组合的试剂和样本422接触的工作电极422和反电极423。工作电极422与仪表410的放大器414的负输入电通信。反电极423与仪表410的参考电位或者虚拟接地电通信。

[0067] 仪表410包括微控制器411,其可操作以产生并在输出412处输出测试控制信号。测试控制信号驱动放大器413向放大器414的正输入输出测试电位。由于放大器414的正输入和负输入之间的虚拟短路,该测试电位也在放大器414的负输入处看到。存在于放大器414的负输入处的测试电位被提供给工作电极422。因此,由微控制器411输出的测试控制信号可操作以控制被应用到工作电极422的测试电位。在输出412处提供的测试控制信号和被提供到工作电极422的测试电位可以包括多个特征,如AC分量、预调节分量、以及包括激励电位和闭路恢复电位的DC脉冲序列,其示例下面进一步描述。

[0068] 被应用到工作电极422的测试电位产生电流响应450,电流响应450被提供给放大器414的负输入。放大器414被配置为I/V转换器并向微控制器411的输入460输出与电流响应450成比例的电压。微控制器411检测输入460处的电压,并通过将在输入460处看到的电压除以增益电阻器415的值来确定电流响应450。电流响应450可以包括对测试电位的响应,其包括AC分量、预调节分量、以及包括激励电位和闭路恢复电位的DC脉冲序列,其示例下面进一步描述。

[0069] 应该清楚的是,附加的示例性分析物测量系统可以包括附加于或可代替简化电路图400中所示的那些特征的多个特征。例如,微控制器411还可以可操作地连接到仪表410的其他部件,如一个或多个数字存储器、显示器和/或用户界面(例如以上结合图1图示和描述的那些)、以及与其相关联的控制器和驱动器电路。在图2中,输出412是连接到微控制器412内部的D/A转换器的模拟输出,并且输入460是连接到微控制器412内部的A/D转换器的模拟输入。在其他情况中,输出412可以是连接到外部D/A转换器的数字输出,并且输入460可以是连接到外部A/D转换器的数字输入。在图2中,测试电池421是两电极测试电池;然而,其他测试电池可以是三电极测试电池或其他电极系统。

[0070] 在图2中,可以向工作电极应用测试电位以在工作电极和反电极之间提供电位差。可替换地,除虚拟接地或参考电位外的测试电位可以被提供作为反电极,以在工作电极和反电极之间提供电位差。应该清楚的是,可操作以向与组合的样本和试剂接触的电极系统应用测试信号并测量对其的响应的前述的以及多种其他附加的和可替换的测试电池、电极和/或电路配置可以被使用。

[0071] 测量方法

[0072] 如以上指出的,本文所描述的测量方法基于下述发明构思:其包括使用从对具有至少一个AC块和/或至少一个DC块的测试序列的AC和/或DC电流响应导出的信息,每个块被设计为提供关于液体样本和/或生物传感器的方面的特定信息。

[0073] 该方法一般包括向液体样本(例如体液)应用低振幅信号的AC块连同具有受控制的脉冲式序列的DC块并且测量AC和DC电流响应。图3示出了示例性测试序列和对它的响应,可以结合SMBG和其他测试系统使用。测试序列因此包括低振幅信号的AC块后跟激励脉冲和恢复脉冲的受控制的DC块。

[0074] 关于AC块,其可以包括多个AC段,诸如例如从大约2段到大约10段,从大约3段到大约9段,从大约4段到大约8段,从大约5段到大约7段,或大约6段。在其他情况中,AC块可以包括大约2段,大约3段,大约4段,大约5段,大约6段,大约7段,大约8段,大约9段或大约10段。在另外其他情况中,AC块可以具有多于10段,也就是说,大约15段,大约20段,或大约25段。在又其他情况中,AC块可以包括1段,其中该段具有同时应用的多个低振幅AC信号。

[0075] 本领域技术人员理解到,AC块中的段的数目将受响应的复杂性、相关联的频率范围和可用于执行测量的时间限制。较高的频率一般要求高带宽电子器件和较快的采样,而较低的频率耗时更长且典型地更具噪声。段的最大数目因此将是这些参数、选择区分样本所需的最小计数和频率跨度以及感兴趣的环境和/或混杂因素的折衷。

[0076] 如本文所使用的,“大约”意指在诸如所规定的浓度、长度、分子量、pH、电位、时间帧、温度、电压或体积之类的一个或多个值的统计上有意义的范围内。这样的值或范围可以在一定量级内,典型地在给定值或范围的20%内,更典型地在10%内,并且甚至更典型地在5%内。由“大约”涵盖的可允许的变化将取决于处于研究之下的特定系统,并可以被本领域技术人员容易地领会。

[0077] AC块的每一个段中的每一个信号的频率可以从大约1kHz到大约20kHz,从大约2kHz到大约19kHz,从大约3kHz到大约18kHz,从大约4kHz到大约17kHz,从大约5kHz到大约16kHz,从大约6kHz到大约15kHz,从大约7kHz到大约14kHz,从大约8kHz到大约13kHz,从大约9kHz到大约12kHz,或从大约10kHz到大约11kHz。在其他情况中,AC块中的每一个段的频率可以为大约1kHz,大约2kHz,大约3kHz,大约4kHz,大约5kHz,大约6kHz,大约7kHz,大约8kHz,大约9kHz,大约10kHz,大约11kHz,大约12kHz,大约13kHz,大约14kHz,大约15kHz,大约16kHz,大约17kHz,大约18kHz,大约19kHz或大约20kHz。在另外其他情况中,AC块的每一个段中的每一个信号的频率可以大于20kHz,也就是说,大约30kHz,大约40kHz或大约50kHz。在一些情况中,一个或多个段可以具有相同的频率,而在其他情况中,每一个段具有与其他段不同的频率。然而,四个频率一般是适当的。所采用的确切频率可以通过测量系统时钟的最大频率的简单整数除法而容易地生成。

[0078] 然而,对于低廉、电池供电的手持仪器而言,针对AC块的段中的信号的最大频率限制可以高达大约100kHz。除此之外,对模拟带宽、采样率、存储和处理速度的日益增加的需求快速累加,而典型生物传感器响应的虚部随频率愈加变小。较低的频率具有较长的周期并花费较长时间来以相当的准确度进行采样。

[0079] AC块典型地包括至少两个不同低振幅信号。例如,AC块可以包括诸如例如大约10kHz或大约20kHz后跟有大约1kHz或大约2kHz之类的两个(2)频率处的两个(2)段。在其他情况中,AC块包括多个低振幅信号。例如,AC块可以具有诸如例如大约10kHz、大约20kHz、大约10kHz、大约2kHz和大约1kHz之类的四个(4)频率处的五个(5)段。可替换地,AC块可以具有诸如例如大约20kHz、大约10kHz、大约2kHz和大约1kHz之类的四个(4)频率处的四个(4)段。可替换地,AC块可以具有同时应用在大约10kHz、大约20kHz、大约10kHz、大约2kHz和大约1kHz处的四个(4)频率。仍旧可替换地,AC块可以具有同时应用所期望的低振幅AC信号的多频激励波形。AC频率可以被顺序地应用、或被组合和被同时应用并且经由傅里叶变换加以分析。

[0080] AC块可以被应用达大约500毫秒至大约1.5秒,大约600毫秒至大约1.25秒,大约700毫秒至大约1000毫秒,或大约800毫秒至大约900毫秒。可替换地,AC块可以被应用达大约500毫秒,大约600毫秒,大约700毫秒,大约800毫秒,大约900毫秒,大约1000毫秒,大约1.25秒或大约1.5秒。特别地,AC块可以被应用达大约100毫秒至大约300毫秒。

[0081] 然而,本领域技术人员理解到,AC段的数目、频率、持续时间和次序可以变化。

[0082] AC电流响应信息可以是在测试序列期间的任何时间处获得的。较低频率处的阻抗

结果可能受分析物浓度影响,如果在电化学电池被DC极化之后获得的话。在一些情况中,一系列AC电流响应测量可以是在测试序列中早期获得的。在液体样本被应用到生物传感器之后不久进行的测量将受扩散、温度和试剂可溶解性影响。在其他情况中,AC响应电流测量可以是在已经应用适宜的样本之后充足的时间处获得的以允许响应稳定化,并避免第一秒中的瞬态响应。同样地,响应电流测量可以在一个或多个频率处做出。由于其电容性性质,通过倍频程或十进制而分离的多个AC测量可以提供不同灵敏度或更容易的操纵。

[0083] 准确的测量可能在5kHz以上的频率处更困难,但可以提供对真实阻抗的增加的可见性。这里,使用了20kHz、10kHz、2kHz和1kHz处的频率。另外,在该序列中应用了这些频率以简化测量电子装置并允许较低的频率(较大的虚数阻抗)稳定较长时间。

[0084] 关于电化学测量方法中的示例性AC块的附加细节被公开在例如美国专利号7,338,639;7,390,667;7,407,811;7,417,811;7,452,457;7,488,601;7,494,816;7,597,793;7,638,033;7,751,864;7,977,112;7,981,363;8,148,164;8,298,828;8,377,707和8,420,404中。

[0085] 关于DC块,其典型地包括在大约0mV和预定正电位差之间交替的恒定应用电位差,或可通过传统DC电化学方法分析的其他缓慢时变的电位差。然而,本领域技术人员理解到,所应用电位差的范围可以且将取决于分析物和所使用的试剂化学作用而变化。

[0086] DC块可以包括多个脉冲,诸如例如从大约2个脉冲到大约10个脉冲,从大约3个脉冲到大约9个脉冲,从大约4个脉冲到大约8个脉冲,从大约5个脉冲到大约7个脉冲,或大约6个脉冲。在其他情况下,DC块可以包括大约2个脉冲,大约3个脉冲,大约4个脉冲,大约5个脉冲,大约6个脉冲,大约7个脉冲,大约8个脉冲,大约9个脉冲,或大约10个脉冲。在另外其他情况下,DC块可以具有多于10个脉冲,也就是说,大约15个脉冲,大约20个脉冲或大约25个脉冲。如本文所使用的,“脉冲”意指至少一个激励和/或一个恢复周期。然而,脉冲的数目典型地受针对测试序列的可用时间限制。较短持续时间从电极表面进一步探查,并增加对试剂厚度和扩散改性剂的灵敏度。

[0087] DC块中的每一个脉冲的电位可以从大约0mV到大约450mV,从大约10mV到大约425mV,从大约15mV到大约400mV,从大约20mV到大约375mV,从大约25mV到大约350mV,从大约30mV到大约325mV,从大约35mV到大约300mV,从大约40mV到大约275mV,从大约45mV到大约250mV,从大约50mV到大约225mV,从大约75mV到大约200mV,从大约100mV到大约175mV,或从大约125mV到大约150mV。在其他情况下,DC块中的每一个脉冲的电位可以为大约1mV,大约10mV,大约15mV,大约20mV,大约25mV,大约30mV,大约35mV,大约40mV,大约45mV,大约50mV,大约60mV,大约70mV,大约80mV,大约90mV,大约100mV,大约110mV,大约120mV,大约130mV,大约140mV,大约150mV,大约160mV,大约170mV,大约180mV,大约190mV,大约200mV,大约210mV,大约220mV,大约230mV,大约240mV,大约250mV,大约260mV,大约270mV,大约280mV,大约290mV,大约300mV,大约310mV,大约320mV,大约330mV,大约340mV,大约350mV,大约360mV,大约370mV,大约380mV,大约390mV,大约400mV,大约410mV,大约420mV,大约430mV,大约440mV,或大约450mV。在另外其他情况下,DC块的每一个脉冲的电位可以大于450mV,也就是说,大约475mV,大约500mV,大约525mV,大约550mV,大约575mV,大约600mV,大约625mV,大约650mV,大约675mV,大约700mV,大约725mV或大约750mV。在另外其他情况下,激励脉冲电位可以大于、小于或等于大约+450mV。在一些情况下,一个或多个脉冲可

以具有相同的电位,而在其他情况下,每一个脉冲具有与其他脉冲不同的电位。

[0088] 如以上指出的,所应用的DC电位在激励脉冲之间可以固定在大约0mV处以提供恢复脉冲,从而使其成为一般连续的单极性激励波形。这与来自已知技术的测试信号序列相对,该已知技术规定在正DC脉冲之间使用开路,从而排除收集和分析正脉冲之间的电流的可能性。

[0089] 无论数目如何,每一个DC脉冲可以被应用达大约50毫秒至大约500毫秒,大约60毫秒至大约450毫秒,大约70毫秒至大约400毫秒,大约80毫秒至大约350毫秒,大约90毫秒至大约300毫秒,大约100毫秒至大约250毫秒,大约150毫秒至大约200毫秒,或大约175毫秒。可替换地,每一个脉冲可以被应用达大约50毫秒,大约60毫秒,大约70毫秒,大约80毫秒,大约90毫秒,大约100毫秒,大约125毫秒,大约150毫秒,大约175毫秒,大约200毫秒,大约225毫秒,大约250毫秒,大约275毫秒,大约300毫秒,大约325毫秒,大约350毫秒,大约375毫秒,大约400毫秒,大约425毫秒,大约450毫秒,大约475毫秒或大约500毫秒。特别地,+450mV处的每一个DC脉冲可以被应用达大约250毫秒,并且0mV处的每一个DC脉冲可以被应用达大约500毫秒。仍旧可替换地,每一个脉冲可以被应用达小于大约50毫秒或大于大约500毫秒。持续时间应当足够长或者发作软成足以避免充电电流。无论如何,脉冲持续时间应当被应用得足够长以实现合理的50/60Hz噪声抑制。而且,脉冲之间的时间理想地足够长以允许电化学电池放电并返回到接近其预脉冲状态。另外,操作电位将取决于介体和测量系统。本文的示例演示了针对NA导出的氧化还原介体的原理证据。

[0090] 一般而言,每一个脉冲的斜坡速率被选择成提供相对于由接近理想的电位转变提供的峰值电流的峰值电流中的大约50%或更大的减小。在一些情况下,每一个脉冲可以具有相同的斜坡速率。在其他情况下,一些脉冲可以具有相同的斜坡速率并且其他脉冲可以具有不同的斜坡速率。在另外其他情况下,每一个脉冲具有其自身的斜坡速率。例如,有效斜坡速率可以从大约5mV/毫秒至大约75mV/毫秒或从大约10mV/毫秒至大约50mV/毫秒,15mV/毫秒至大约25mV/mse,或大约20mV/毫秒。可替换地,斜坡速率可以为大约5mV/毫秒,大约10mV/毫秒,大约15mV/毫秒,大约20mV/毫秒,大约25mV/毫秒,大约30mV/毫秒,大约35mV/毫秒,大约40mV/毫秒,大约45mV/毫秒,大约50mV/毫秒,大约55mV/毫秒,大约60mV/毫秒,大约65mV/毫秒,大约70mV/毫秒或大约75mV/毫秒。特别地,斜坡速率可以从大约40mV/毫秒至大约50mV/毫秒。

[0091] 为了确定对于给定氧化还原介体的激励电位,可以绘制在选定的工作电极/反电极(WE-CE)电位阶梯被应用后的固定时间(例如3.5秒)测量的电流。在任何情况下,本领域技术人员会努力在电流-电位平稳期上舒服地操作。然而,更高的电位并不总是更好的,因为它们能够引起可能不期望地贡献于感兴趣的分析物测量的其他(即,干扰)反应。

[0092] 在一些情况下,测试序列包括单个DC块,而在其他情况下,测试序列包括两个或更多DC块。

[0093] 示例性DC块可以在大约0mV和大约+450mV之间交替(即,脉冲发生)(在双安培计量模式中)。

[0094] 像AC块那样,本领域技术人员理解到,DC脉冲的数目、电位、持续时间和次序可以变化。

[0095] 在该方法中,AC和/或DC响应电流信息可以在大约2,000/秒至大约200,000/秒,在

大约3,000/秒至大约190,000/秒,在大约4,000/秒至大约180,000/秒,在大约5,000/秒至大约170,000,在大约6,000/秒至大约160,000/秒,在大约7,000/秒至大约150,000/秒,在大约8,000/秒至大约140,000/秒,在大约9,000/秒至大约130,000/秒,在大约10,000/秒至大约120,000/秒,在大约15,000/秒至大约110,000/秒,在大约20,000/秒至大约100,000/秒,在大约30,000/秒至大约90,000/秒,在大约40,000/秒至大约80,000/秒,在大约50,000/秒至大约70,000/秒,或大约60,000/秒处获得(即测量或记录)。在一些情况下,AC和/或DC响应电流信息可以在大约100/秒至大约200/秒,在大约200/秒至大约300/秒,在大约300/秒至大约400/秒,在大约400/秒至大约500/秒,在大约500/秒至大约600/秒,在大约600/秒至大约700/秒,在大约700/秒至大约800/秒,在大约800/秒至大约900/秒,在大约1,000/秒至大约1,500/秒,在大约1,500/秒至大约2,000/秒,在大约2,000/秒至大约2,500/秒,在大约2,500/秒至大约3,000/秒,在大约3,000/秒至大约3,500/秒,在大约3,500/秒至大约4,000/秒,在大约4,000/秒至大约4,500/秒,在大约4,500/秒至大约5,000/秒,在大约5,000/秒至大约5,500/秒,在大约5,500/秒至大约6,000/秒,在大约6,000/秒至大约6,500/秒,在大约6,500至大约7,000/秒,在大约7,000/秒至大约7,500/秒,在大约7,500/秒至大约8,000/秒,在大约8,000/秒至大约8,500/秒,在大约8,500至大约9,000/秒,在大约9,000/秒至大约9,500/秒,在大约9,500/秒至大约10,000/秒,在大约10,000/秒至大约20,000/秒,在大约20,000/秒至大约30,000/秒,在大约30,000/秒至大约40,000/秒,在大约40,000/秒至大约50,000/秒,在大约50,000/秒至大约60,000/秒,在大约60,000/秒至大约70,000/秒,在大约70,000/秒至大约80,000/秒,在大约80,000/秒至大约90,000/秒,在大约90,000/秒至大约100,000/秒,在大约100,000/秒至大约110,000/秒,在大约110,000/秒至大约120,000/秒,在大约120,000/秒至大约130,000/秒,在大约130,000/秒至大约140,000/秒,在大约140,000/秒至大约150,000/秒,在大约150,000/秒至大约160,000/秒,在大约160,000/秒至大约170,000/秒,在大约170,000/秒至大约180,000/秒,在大约180,000/秒至大约190,000/秒,或大约200,000/秒处获得。在其他情况下,AC和/或DC响应电流信息可以在高达大约100/秒,大约200/秒,大约300/秒,大约400/秒,大约500/秒,600/秒,大约700/秒,大约800/秒,大约900/秒,大约1,000/秒,大约1,250/秒,大约1,500/秒,大约1,750/秒,大约2,000/秒,大约2,225/秒,大约2,500/秒,大约2,750/秒,大约3,000/秒,大约3,250/秒,大约3,500/秒,大约3,750/秒,大约4,000/秒,大约4,250/秒,大约4,500/秒,大约4,750/秒,大约5,000/秒,大约5,250/秒,大约5,500/秒,大约5,750/秒,大约6,000/秒,大约6,250/秒,大约6,500,大约7,000/秒,大约7,250/秒,大约7,500/秒,大约7,750/秒,大约8,000/秒,大约8,250/秒,大约8,500/秒,大约8,750,大约9,000/秒,大约9,250/秒,大约9,500/秒,大约9,750/秒,大约10,000/秒,大约15,000/秒,大约20,000/秒,大约25,000/秒,大约30,000/秒,大约35,000/秒,大约40,000/秒,大约45,000/秒,大约50,000/秒,大约55,000/秒,大约60,000/秒,大约65,000/秒,大约70,000/秒,大约75,000/秒,大约80,000/秒,大约85,000/秒,大约90,000/秒,大约95,000/秒,大约100,000/秒,大约105,000/秒,大约110,000/秒,大约115,000/秒,大约120,000/秒,大约125,000/秒,大约130,000/秒,大约135,000/秒,大约140,000/秒,大约145,000/秒,大约150,000/秒,大约155,000/秒,大约160,000/秒,大约165,000/秒,大约170,000/秒,大约175,000/秒,大约180,000/秒,大约185,000/秒,大约190,000/秒,大约195,000,或大约200,000/秒处获得。在又其他情况下,

AC和/或DC响应电流信息可以在大于200,000/秒处获得。

[0096] 一并考虑,所述至少一个AC块和所述至少一个DC块涵盖了被应用到样本的测试序列。如图3中所示,因此,示例性测试序列可以包括:(1)不同频率处的多个AC段的AC块;和(2)被类似短持续时间(例如大约50-500毫秒)恢复脉冲分离的短持续时间(例如大约50-500毫秒)约450mV脉冲的DC块,在该类似短持续时间恢复脉冲期间,闭路约0mV恢复电位被应用。

[0097] 换句话说,因此,示例性测试序列可以包括可按任何顺序执行的三个(3)块。第一AC块可以在液体样本在生物传感器上被检测到并确认之后开始。初始的第一秒为10kHz小振幅AC波形,以监测试剂溶解的动力学和反应动力学。接着是四个(4)150毫秒AC段,分别为20kHz、10kHz、2kHz和1kHz。第二块可以为一系列DC脉冲,其中正应用电位差具有足够的振幅和持续时间以感应扩散限制电流。这些脉冲与较小电位差交错,该较小电位差不具有足够的振幅以感应扩散限制电流且足够长以允许电池返回接近其预脉冲状态。第三块也可以为一系列DC脉冲,例如SRBP。

[0098] 电流响应信息从测试序列收集并包括对AC和DC块的电流响应。在一些情况下,电流响应信息可以以供DC和AC测量简化系统设计的A/D采样率收集,该系统设计包括用于AC和DC测量的单个共享信号路径。共有的数字音频采样率范围包括但不限于从大约44.1kHz到大约192kHz。该范围中的A/D转换器可容易地从多种商用半导体供应商得到。

[0099] 去往AC块的电流响应信息可以被用于确定阻抗、导纳和相位值或其他复数参数,如在下文中进一步详细描述。同样地,去往DC块的电流信息可以被用于确定分析物浓度或其他复数参数,如在下文中进一步详细描述。

[0100] 如图4-5中所示,一条迹线图示了所应用的DC电位,且另一条迹线分别图示了AC和DC电流响应。如以上提到的,所应用的DC电位在脉冲之间可以被固定在大约0mV处以提供恢复脉冲,由此使它成为一般连续激励波形。这与来自已知技术的测试序列形成对照,该已知技术规定了在正DC脉冲之间使用开路,由此排除了收集和分析正激励脉冲之间的电流的可能性。如本文所使用的,“恢复脉冲”意指被应用达充分长的恢复周期的约零电位脉冲,在该恢复周期中,与感兴趣的分析物(例如葡萄糖)的电化学反应被“关闭”,由此允许系统在针对另一个更加正DC脉冲的后续询问之前返回到固定开始点。

[0101] 作为发明构思的一部分,已经认识到,DC块中的恢复响应包括唯一的信息内容,特别是关于Hct和温度。此外,该信息提供了值并能够用于进一步改善SMBG设备、装置和系统的准确性和性能。

[0102] 返回到图4,对脉冲式DC块的响应编码Hct和温度信息以及关于其他重要过程的实时信息,如试剂的润湿、相对于试剂的分离和样本扩散、稳定葡萄糖传输梯度的建立和与可还原分析物相关联的动力学。所图示的DC块提供了关于时间的这些过程的短的独特的选通(strobing)。每个正DC脉冲产生独特的电流签名,其由于其时间位置而并非精确地像其他签名那样。

[0103] 重要的是,每个闭路恢复电位脉冲提供在其中与葡萄糖的电化学反应被切断的适当长恢复周期,从而允许系统在针对另一正脉冲的后续询问之前返回到公共开始点。

[0104] 正如来自关于葡萄糖、Hct和温度(以及以上指出的其他生物传感器过程)的正DC脉冲编码信息的电流衰减的形状那样,恢复脉冲的形状也是唯一的。每一个恢复脉冲产生

具有同样对描述双安培计量系统如何返回到给定参考状态的独特的时序信息进行编码的增长率的负电流响应。恢复脉冲期间的电流增长率并不简单地与相邻正DC脉冲相关联的电流衰减的镜像,因为葡萄糖反应已经通过选择不能发起和维持与葡萄糖的电化学反应的电位幅度而被切断。本文公开的示例性测量方法使用关于Hct、温度和通过恢复电流响应而编码的其他混杂变量的唯一信息内容来改进SMBG设备、装置和系统的准确度和性能。

[0105] 应该清楚的是,在附加实施例中,接近零和非零的正和负电位幅度也可以被用作恢复脉冲,并且,所有脉冲的幅度、持续时间和形状可以与所说明的示例性实施例的不同。还应该清楚的是,本文公开的示例性实施例不限制可使用的AC信号的数目、它们的时间位置或它们的振幅/频率。其也不限制测试序列的脉冲式DC块内散布AC信号,诸如在如图4中所示且下文更详细讨论的示例性测试信号中。另外,本文公开的示例性实施例不限制DC脉冲的数目、长度或幅度。

[0106] 图4示出了可被提供至电化学测试电池的电极系统的示例性测试序列500。曲线图的垂直轴501表示工作电极电位,以伏(V)为单位。应当理解的是,工作电极电位可以指代被应用于工作电极的电位或指代工作电极和另一电极(如反电极或参考电极,而不管电位或测试信号被应用于的一个或多个电极)之间的电位差。曲线图的水平轴502表示时间,以秒为单位。测试序列500被应用在时间=0秒处或之后,时间=0秒为在测试电池中存在足够样本的时间,如可以使用样本充足性检测电极和信号或通过其他方法确定的那样。

[0107] 测试序列500以信号分量510(或块)开始,信号分量510可以包括一个或多个AC段、预调节测试段或它们的组合。信号分量510还可以包括孵育(incubation)信号分量,其被选择以不驱动电化学反应但允许反应动力学的试剂水合和进展。这样的孵育分量可以包括例如开路条件、0mV电位、基本上0mV平均电位、或非零伏电位,诸如小于驱动感兴趣的特定反应所需的电位的非零电位。

[0108] 在一些情况下,信号分量510包括被提供给电化学测试电池的电极系统的一个或多个AC序列和频率。例如,信号分量510的AC段包括从大约时间=0秒到大约时间=1.2秒应用的10kHz段、从大约时间=1.2秒到大约时间=1.3秒应用的20kHz段、从大约时间=1.3秒到大约时间=1.4秒应用的10kHz段、从大约时间=1.4秒到大约时间=1.5秒应用的2kHz段、和从大约时间1.5秒到大约时间=1.6秒应用的1kHz段。可替换地,信号分量510的AC段和频率包括被应用达大约1.5秒的10kHz信号、接着是被应用达大约0.2秒的20kHz信号、接着是被应用达大约0.2秒的10kHz信号、接着是被应用达大约0.2秒的2kHz信号、接着是被应用达大约0.2秒1kHz信号。

[0109] 如以上指出的,信号分量510可以包括一个或多个预调节信号。在一些情况下,信号分量510包括在大约时间=0秒处开始应用达大约200-600毫秒且具有大约100mV或更大的振幅的正DC预调节脉冲。在其他情况中,信号分量510可以包括在大约时间=0秒处开始应用达大约500毫秒且具有大约450mV的振幅的正DC预调节脉冲。在另外其他情况下,信号分量510可以包括二循环三角电位波形,其包括大约2mV/毫秒的斜坡速率。

[0110] 由此,信号分量510可以包括一个或多个AC段以及预调节信号分量的组合。在一些情况下,信号分量510包括一个或多个AC信号分量后跟一个或多个预调节信号分量。在其他情况中,信号分量510包括一个或多个预调节信号分量后跟一个或多个AC信号分量。

[0111] 在信号分量510之后,向电极系统应用脉冲式DC序列520(或块)。脉冲序列520以工

作电极电位斜坡上升到脉冲521的激励电位开始。从脉冲521,工作电极电位斜坡下降到脉冲522的恢复电位。从电位522,工作电极电位顺序地斜坡上升和下降到脉冲523-532的电位。如图4中所示,脉冲之间的斜坡速率被控制成以有效减轻电容性电流响应的预定速率发生。在一些情况下,相对于由基本上为方波的激励提供的峰值电流(其中信号上升时间由驱动电路的原生特性确定,而不是根据预定目标速率或范围而有意地控制),斜坡速率被选择以提供峰值电流的50%或更大的减小。

[0112] 脉冲521,523,525,527,529和531是斜坡速率控制的激励电位脉冲的示例,其向电化学测试电池提供激励电位,所提供的激励电位有效驱动测试电池中的电化学反应并产生相关的法拉第电流响应,该法拉第电流响应可以与电容性充电电流响应和可归于多个混杂变量的其他电流响应信息卷积。也如图4中所示,激励电位脉冲在工作电极和反电极之间提供大约为450mV的电位差,持续时间为大约130毫秒。所示的激励电位被选择以驱动特定分析物反应,其在这种情况下为葡萄糖的酶促反应。应该理解的是,激励电位脉冲的幅度和持续时间可以根据所使用的介体的特定激活电位或驱动感兴趣的特定反应所需的电位而变化。

[0113] 脉冲522,524,526,528,530和532是闭路恢复电位脉冲的示例,其向电化学测试电池的工作电极提供电位,在该电位期间,测试电池的闭路条件被保持以控制测试电池对电流放电和更快地将测试电池条件回复到基本上公共的开始点以用于针对激励电位脉冲的后续询问。闭路恢复电位脉冲也可以是以与激励电位脉冲相同或相似的方式斜坡速率控制的。如图4中所示,恢复电位脉冲在工作电极和反电极之间提供大约0mV的电位差,其持续时间为大约280毫秒,在该持续时间期间,电极系统被保持在闭路条件。

[0114] 在一些情况下,由闭路恢复脉冲提供的DC电位的幅度和其持续时间可以根据低于其时测试电池就可向着预激励状态恢复的电位和提供期望响应所需的时间而变化。因此,一些实施例可以包括下述恢复电位脉冲:其具有小于给定介体的激活电位的非零电位。一些情况包括下述恢复电位脉冲:其具有小于驱动感兴趣的特定反应所需的电位的非零电位。其他情况包括下述恢复电位脉冲:其具有小于指定试剂系统的最小氧化还原电位的非零电位。另外其他情况包括下述恢复电位脉冲:其具有大约0mV的平均电位,但其具有大于大约0mV的脉冲部分和小于大约0mV的部分。另外其他情况包括下述恢复电位脉冲:其具有根据任何前述非零电位的平均电位,但其具有大于非零平均值的部分和小于非零平均值的部分。

[0115] 图5示出了由测试电池响应于图4的测试信号500而产生的响应信号600。曲线图600的垂直轴601表示工作电极电流,以 μA 为单位。曲线图600的水平轴602表示时间,以秒为单位。电流响应600以响应分量610开始,响应分量610包括对信号分量510的响应。在一些情况下,响应分量610包括AC电流响应,从其中可以确定阻抗、导纳和相位角。这样的测量可以针对一个或多个AC块段或分量(诸如以上结合图4描述的那些)而执行。在一些情况下,信号分量610包括预调节信号分量,但没有AC段且没有响应分量610的测量被执行。在其他情况下,信号分量610包括前述和/或其他分量的组合。

[0116] 在响应分量610之后,响应信号600包括以指数形式衰减的激励电流响应621,623,625,627,629和631的序列,其分别响应于激励脉冲521,523,525,527,529和531而产生。激励电流响应621,623,625,627,629和631包括:法拉第电流响应分量,其关于测试电池中的

电化学反应;以及电容性充电电流响应,其关于电容性电极充电和可归于多个混杂变量的电流响应信息。电流响应622,624,626,628,630和632包括恢复电流响应,其关于当被保持在闭路条件时应用恢复电位和可归于多个混杂变量的电流响应信息的测试电池的放电。

[0117] 电流响应621-632包括:与感兴趣的分析物的浓度相关的信息,该分析物可以存在于被测试的液体样本中;以及与其卷积的混杂变量的附加信息。本文描述的该发明构思因此可以被合并到下述方法中:通过该方法,可以使用与电流响应621-631相关联的信息以通过补偿或降低对一个或多个混杂变量的灵敏度来以增强的准确度、精确度、可重复性和可靠性确定感兴趣的分析物的浓度。多个混杂变量可以影响分析物浓度确定,除其他外包括试剂膜厚度的变化、样本温度、样本Hct、试剂润湿和反应动力学。本公开演示了本文公开的方法可以用于执行分析物浓度确定,其补偿或展示出对这样的混杂变量的降低的灵敏度。

[0118] 图6更详细地示出了图4-5中所示的信号的部分700。闭路恢复电位522以速率控制的斜坡电位752(诸如例如,斜坡速率为大约45mV/毫秒)斜坡变化至激励电位523。其他实施例以有效减少电容性充电对电流响应的影响的贡献的不同速率控制脉冲之间的斜坡速率。

[0119] 斜坡电位752的斜坡速率有效减少电容性充电对电流响应762的影响,电流响应762响应于斜坡电位752和激励电位523而产生。在激励电位523开始以斜坡电位753斜坡下降到闭路恢复电位522的点处结束的大约100毫秒测量时段内实现激励电位523之后大约30毫秒开始测量电流。类似的电流测量可以针对激励电流响应621,625,627,629和631而进行。应该清楚的是,平均电流测量可以使用连续积分、离散积分、采样或其他取平均技术而执行。接续的电流测量可以用于构造有效的电流衰减曲线,从其中可以使用诸如科特雷尔(Cottrell)分析及其他之类的技术来计算分析物浓度。在图6中,斜坡电位752、斜坡电位753被控制成具有与斜坡电位752基本相同的斜坡速率。在其他情况下,斜坡电位753可以以不同速率控制,或可以被允许以系统定义的速率转变而无需主动控制。

[0120] 关于斜坡速率,在图6中可以看到,当电位被应用时,可以观察到高峰值响应(参见,随着电位斜坡上升到大约+450mV而弹射到曲线图上方的开启的初始电流响应762,以及随着电位斜坡下降到大约0mV时的电流响应)。为了保护测量仪表或系统的部件和/或防止与电化学反应的干扰,对初始观察到的电流响应和/或最后观察到的电流响应进行分流可能是必要的。当传感器电流可能超过最大可允许输入电流时,分流开关可以被闭合,以防止I-V放大器饱和。可替换地或另外地,排除电流响应的斜坡部分并使用来自测量窗口750的响应信息可能是必要的,如图6中所示。

[0121] 因此,电流响应(如电流响应621-632)编码唯一时序信息,其关于样本葡萄糖浓度、样本血细胞比容、样本温度、以及与过程相关的信息,诸如试剂的试剂润湿、相对于试剂的样本扩散和分离、稳定葡萄糖传输机制的建立、和与可还原分析物相关联的动力学。脉冲序列(如脉冲序列520)提供了关于时间的这些过程的短的独特的选通,并产生包括与样本葡萄糖浓度、样本Hct、样本温度和其他因素相关的唯一时序信息的电流响应。发明人已经通过实验演示了本文公开的方法的多个意料不到的优点,在这些实验中,脉冲序列(如脉冲序列520)被用于分析血糖的各种浓度,同时Hct和温度被系统地改变。

[0122] 图7A示出了另一示例性测试序列,具有:(1)AC块(被标记为ACBlock),包括多个低振幅信号;(2)DC块(被标记为DC Block 1),包括被0mV处的弛豫电位分离的短+450mV脉冲,其中介体没有被所应用的电位氧化;和(3)第二DC块(被标记为DC Block 2),包括两个不同

斜坡速率处的慢斜坡双极性电位 (SRBP)。更具体地且如图7B中所示,AC块包括四个(4)频率处不同的五个(5)段,即10kHz,20kHz,10kHz,2kHz和1kHz。对AC块的电流响应信息可以用于确定导纳和相位值或其他复数参数,如下文进一步详细描述。在一些情况下,分析物浓度确定(例如bG确定)是基于来自AC块的电流响应信息和来自DC块1的电流响应信息来执行的。然而,来自DC块2的电流响应信息可以用于构造葡萄糖防故障。

[0123] 图7A-B中所示的第二DC块产生于关于SRBP激励序列的研究。理论上,带有足够电位以引起电极上的介体的电化学反应的任何DC激励会产生可被用于定量地测量分析物(例如葡萄糖)的电流响应。该电流响应也会受变化的血细胞比容和温度水平影响。该研究评定了SRBP测试序列的值以确定附加的唯一信息是否可以被获得并被用于以结合激励脉冲信息而对恢复脉冲信息的使用可被用于改进性能的大致相同的方式改进分析物测量系统性能和/或能力。

[0124] 在所使用的频率处,图7B中的对第一AC块的电流响应不包含关于葡萄糖的信息,因为信号的振幅处于试剂-分析物系统的氧化还原电位以下,但它确实对关于Hct、温度和其他因素的信息进行编码,这可以用于校正从DC测试块导出的血糖(bG)读数。对DC块1的电流响应主要对应于例如对苯二胺(PDA;已知bG介体系统的一部分)的量,该量与存在的葡萄糖的量成比例。相比而言,对DC块2的电流响应提供了关于例如苯醌二亚胺(QDI;也是bG介体系统的一部分)以及PDA的水平定量信息。像DC块1那样,+450mV和-450mV处的电流响应与PDA相对应,且与存在的葡萄糖的量成比例。然而,在负向和正向应用电位斜坡期间,SRBP还使得能够在较低的中度应用电位处进行QDI的检测。

[0125] 图8示出了以上针对变化的Hct和恒定的温度而描述的对脉冲序列520的激励电流响应和恢复电流响应的示例性系统性变化的影响。图示了针对四个测试样本的电流响应序列,具有变化的Hct浓度大约29.5%、40.5%、54%和69.5%,恒定的葡萄糖浓度大约530mg/dL,以及恒定的温度大约25℃。对激励电位脉冲521,523,525,527,529和531的激励电流响应的幅度和衰减速率以关于时间基本上恒定的方式随样本Hct而变化。在每个Hct处,电流响应801,803,805,807,809和811针对脉冲序列520中的每个脉冲展现出基本上一致的幅度和衰减速率。在脉冲序列520的每个脉冲内,电流响应801,803,805,807,809和811的幅度以与Hct相反的关系变化。

[0126] 对恢复电位脉冲522,524,526,528,530和532的恢复电流响应的幅度和增长率也展现出可观察的关系。对闭路恢复电位脉冲522,524,526,528,530和532的恢复电流响应802,804,806,808和810针对每个Hct在每个脉冲内以及跨脉冲均具有可比较的开始幅度,但具有不同的增长率,从而造成电流响应交叉。随着Hct变化,电流响应802,804,806,808和810根据Hct而以不同速率增长。前面提到的电流响应特性和关系也在实验中演示,该实验使用了具有大约为33mg/dL的恒定葡萄糖浓度的样本,但在其他方面基本依照以上描述的那些。

[0127] 相比之下,图9示出了针对变化的温度、恒定的Hct和恒定的葡萄糖浓度的对脉冲序列520的电流响应的示例性系统性变化的影响。图示了针对五个测试样本的电流响应,具有变化的温度6.5℃、12.5℃、24.6℃、32.4℃和43.7℃,恒定Hct大约41%,以及恒定葡萄糖浓度大约535mg/dL。对脉冲521,523,525,527,529和531的正DC电位的电流响应示出了接续脉冲关于时间的相对减小。对于样本温度中的每一个,电流响应901,903,905,907,909和

911的幅度接续地跨脉冲而减小。另外,跨脉冲的减小的量根据样本温度而变化。

[0128] 对恢复电位脉冲522,524,526,528,530和532的恢复电流响应的幅度和增长率也展现出可观察的关系。对522,524,526,528,530和532的恢复电流响应示出了跨脉冲以及每个脉冲内基本上一致的幅度,具有独特排序的开始值和降低的增长率,但没有展现出交叉。前面提到的电流响应特性和关系也在实验中演示,该实验使用了具有大约为33mg/dL的恒定葡萄糖浓度,但在其他方面基本上依照以上描述的那些。

[0129] 根据该研究,现在将描述多个电流确定方法,其使用来自本文公开的激励电流响应和闭路恢复响应的信息,其补偿或提高了对样本温度、样本Hct或两者的变化的不灵敏度。根据某些方法,电流值是根据对脉冲式序列(例如本文描述的那些)的电流响应确定的,且被用于根据科特雷尔方程计算分析物浓度。

[0130] 在一个示例中,电流是基于一个激励电流响应和一个闭路恢复响应中的最后测量点的组合来确定的。相对于仅基于激励电流响应信息的电流确定,该电流确定补偿了并展现了对样本温度的变化和样本Hct的变化的降低的灵敏度。

[0131] 同样地,测量方法可以用于补偿或提高对试剂厚度的变化的不灵敏度,或提高分析物测量对试剂厚度的变化的不灵敏度。示例性方法在一系列实验中被演示,该实验的结果被示出在图10-14中。该实验针对变化的试剂膜厚度测量了对测试信号的工作电极电流响应,该测试信号包括与本文以上公开的脉冲类似的DC激励脉冲和闭路恢复脉冲的序列。

[0132] 图10示出了对DC脉冲序列的电流响应,其中工作电极电位在大约+450mV振幅和大约130毫秒持续时间的激励电位脉冲与大约0mV振幅和大约280毫秒持续时间的闭路恢复电位脉冲之间斜坡变化。电流响应测量在每个激励电位脉冲的最后100毫秒期间取得。电流响应1410-1416表示在被应用到测试元件的激励电位脉冲的最后100毫秒期间测量的平均电流,测试元件具有通过应用大约45g/m²的湿涂布重量而提供的大约4.4μm的试剂膜厚度。电流响应1420-1426表示在被应用到生物传感器的激励电位脉冲的最后100毫秒期间测量的平均电流,生物传感器具有通过应用大约5.5g/m²的湿涂布重量而提供的大约5.5μm的试剂膜厚度。

[0133] 图10进一步示出了电流增量(Δ) 1430-1460,其表示电流响应测量1410-1416与对应的电流测量1420-1426之间的百分比增量。如电流响应1434所示,大约5.2%的电流响应增量是在样本检测之后大约3.7秒处实现的。相比而言,在样本配剂量之前应用且在样本配剂量之后保持的大约450mV的恒定DC电位的对应电流响应增量在如样本检测之后5秒那样晚时保持处于大约8%以上。类似地,在样本配剂量之后大约3秒应用且在此后保持的大约450mV的阶梯DC电位的电流响应增量在如样本检测之后5秒那样晚时保持处于大约8%以上。

[0134] 图11示出了与图10的电流响应类似的对DC脉冲序列的电流响应,但针对的是在样本被检测到之后立即开始应用的十个(10)激励电位脉冲。电流响应1510-1519表示在被应用到测试元件的激励电位脉冲的最后100毫秒期间测量的平均电流,测试元件具有大约4.4μm的试剂膜厚度。电流响应1520-1529表示在被应用到测试元件的激励电位脉冲的最后100毫秒期间测量的平均电流,测试元件具有大约5.5μm的试剂膜厚度。电流增量1530-1539图示出:由于试剂膜厚度而引起的电流增量在初始时与图10的那些电流增量是可比较的,但在样本检测后大约3.7秒减小到大约3.9%。

[0135] 图12示出了下述测试序列:其中,大约450mV和持续时间大约500毫秒的预调节电位1610在样本检测时被应用到工作电极。在样本检测后大约1秒,DC脉冲序列1620被应用,其中工作电极电位在大约450mV振幅和大约130毫秒持续时间的激励电位脉冲与大约0mV振幅和大约280毫秒持续时间的闭路恢复电位脉冲之间斜坡变化。图12进一步示出了电流增量1630-1635,其指示针对大约4.4 μ m和5.5 μ m试剂膜厚度的在激励电位脉冲的最后100毫秒期间测量的平均电流之间的差。这里,在样本检测后大约3.7秒处实现了大约2%的电流响应增量。

[0136] 涉及与结合图12使用的预调节脉冲类似的预调节脉冲的进一步实验揭示了:具有与后续激励脉冲相同极性的脉冲有效减小试剂厚度的变化的电流测量增量。该实验还揭示了:这样的电流增量的减少随着预调节脉冲的幅度增加而增加。

[0137] 图13示出了下述测试序列:其中,两周期三角预调节波形171在电位-450mV和+450mV之间交替且持续时间大约为1800毫秒,并在大约样本检测时被应用到工作电极。在样本检测后大约200毫秒开始,应用了DC脉冲序列172,其中工作电极电位在振幅为大约+450mV且持续时间为大约130毫秒的激励电位脉冲与振幅为大约0mV且持续时间为大约280毫秒的闭路恢复电位脉冲之间斜坡变化。

[0138] 图14图示了与图13的测试序列相对应的电流响应和电流响应增量的曲线图。电流响应1710-1715表示在被应用到测试元件的激励电位脉冲的最后100毫秒期间测量的平均电流,测试元件具有大约4.4 μ m的试剂膜厚度。电流响应1720-1725表示在被应用到测试元件的激励电位脉冲的最后100毫秒期间测量的平均电流,测试元件具有大约5.5 μ m的试剂膜厚度。电流增量1730-1735图示出:由于干膜厚度而引起的电流增量在初始时比图10-11的那些电流增量低,并在样本检测后大约3.7秒减小到大约0.8%。

[0139] 所有的专利、专利申请、专利申请公开和这里所记载的其他公开通过引用并入本文,如同以其全部内容阐述。

[0140] 已经结合目前被视为最实际和优选的实施例的内容描述了本发明。然而,本发明已经通过说明的方式呈现而不意图限于所公开的实施例。因此,本领域技术人员将认识到,本发明意图涵盖如随附权利要求中阐述的本发明的精神和范围内的所有修改和可替换布置。以下描述所编号的实施例。

[0141] 1、一种电化学测量液体样本中的分析物的方法,所述方法包括下述步骤:

[0142] 向电化学生物传感器应用电测试序列,该生物传感器包括:

[0143] 电极系统,

[0144] 与电极系统电通信的试剂,和

[0145] 被配置为与被提供给生物传感器的液体样本接触的容器,

[0146] 其中液体样本与试剂形成液体接触,其中测试序列包括至少两个块,每个块被配置为产生对测试序列的响应信息,其中一个块为交流(AC)块且另一个块为直流(DC)块,其中DC块包括至少一个恢复电位,且其中在DC块期间保持电极系统的闭路条件;

[0147] 测量来自对测试序列的响应的信息,其包括来自所述至少一个恢复电位的信息;和

[0148] 使用该信息确定液体样本的分析物浓度,所述确定至少部分基于来自所述至少一个恢复电位的信息。

[0149] 2、根据实施例1的方法,其中所述AC块被应用在所述DC块之前、在所述DC块之后或散布于所述DC块内。

[0150] 3、根据实施例1的方法,其中所述AC块被应用在所述DC块之前。

[0151] 4、根据实施例1的方法,其中所述AC块包括至少两个不同频率的多频激励波形。

[0152] 5、根据实施例4的方法,其中所述AC块的频率为大约10kHz、大约20kHz、大约10kHz、大约2kHz和大约1kHz,并且其中每个频率被应用达大约0.5秒到大约1.5秒。

[0153] 6、根据实施例1的方法,其中所述DC块包括脉冲式序列,该脉冲式序列在激励电位和所述至少一个恢复电位之间交替,并且其中所述确定包括:基于激励电流响应和恢复电流响应的信息确定有效电流;和基于所述有效电流确定分析物浓度。

[0154] 7、根据实施例6的方法,其中所述脉冲式序列包括至少一个脉冲到大约十个脉冲,其中所述激励脉冲处于大约+450mV并且所述恢复脉冲处于大约0mV,并且其中每个脉冲被应用达大约50毫秒到大约500毫秒。

[0155] 8、根据实施例7的方法,其中大约+450mV处的每个激励脉冲被应用达大约250毫秒并且大约0mV处的每个恢复脉冲被应用达大约500毫秒。

[0156] 9、根据实施例6-8中任一项的方法,其中激励脉冲和恢复脉冲之间的斜坡速率被控制为处于预定范围内,并且其中所述斜坡速率从大约10mV/毫秒到大约50mV/毫秒。

[0157] 10、根据实施例1的方法,其中对测试序列的响应的信息选自由电流响应、持续时间、形状和幅度构成的组。

[0158] 11、根据实施例1的方法,进一步包括下述步骤:根据从所述恢复电位获得的信息来校正由至少一个混杂变量对分析物浓度的影响。

[0159] 12、根据实施例11的方法,其中所述至少一个混杂变量选自由血细胞比容、温度和试剂厚度的变化构成的组。

[0160] 13、根据实施例1的方法,其中测试序列进一步包括被应用在所述DC块之前的预调节电位。

[0161] 14、根据实施例13的方法,其中所述预调节电位包括正DC脉冲。

[0162] 15、根据实施例13的方法,其中所述预调节电位包括三角波形。

[0163] 16、根据实施例1的方法,其中所述分析物浓度为葡萄糖浓度。

[0164] 17、根据实施例1的方法,其中测试序列进一步包括第二DC块,所述第二DC块具有与第一DC块的波形不同的波形。

[0165] 18、根据实施例17的方法,其中所述第二DC波形具有选自由三角激励、正弦激励和梯形激励构成的组的形状。

[0166] 19、一种电化学测量液体样本中的分析物的方法,所述方法包括下述步骤:

[0167] 向电化学生物传感器应用电测试序列,该生物传感器包括:

[0168] 电极系统,

[0169] 与电极系统电通信的试剂,和

[0170] 被配置为与被提供给生物传感器的液体样本接触的容器,

[0171] 其中液体样本与试剂形成液体接触,其中测试序列包括被配置为产生对测试序列的响应信息的至少一个直流(DC),其中DC块包括至少一个恢复电位,并且其中在DC块期间保持电极系统的闭路条件;

[0172] 测量来自对测试序列的响应的信息,其包括来自所述至少一个恢复电位的信息;
和

[0173] 使用该信息确定液体样本的分析物浓度,所述确定至少部分基于来自所述至少一个恢复电位的信息。

[0174] 20、根据实施例19的方法,其中所述DC块包括大约一个脉冲到大约十个脉冲的脉冲式序列,其中激励脉冲处于大约+450mV并且所述至少一个恢复脉冲处于大约0mV,并且其中每个脉冲被应用达大约50毫秒到大约500毫秒。

[0175] 21、根据实施例20的方法,其中大约+450mV处的每个激励脉冲被应用达大约250毫秒并且大约0mV处的每个恢复脉冲被应用达大约500毫秒,并且其中激励脉冲和恢复脉冲之间的斜坡速率被控制为处于预定范围内,并且其中所述斜坡速率从大约10mV/毫秒到大约50mV/毫秒。

[0176] 22、一种分析物浓度测量设备,被配置为实施根据实施例1-21中任一项的方法。

[0177] 23、根据实施例22的设备,其中所述设备为血糖仪。

[0178] 24、一种分析物浓度确定系统,被配置为实施根据实施例1-21中任一项的方法。

[0179] 25、根据权利要求24的系统,其中所述系统为自监测血糖(SMBG)系统。

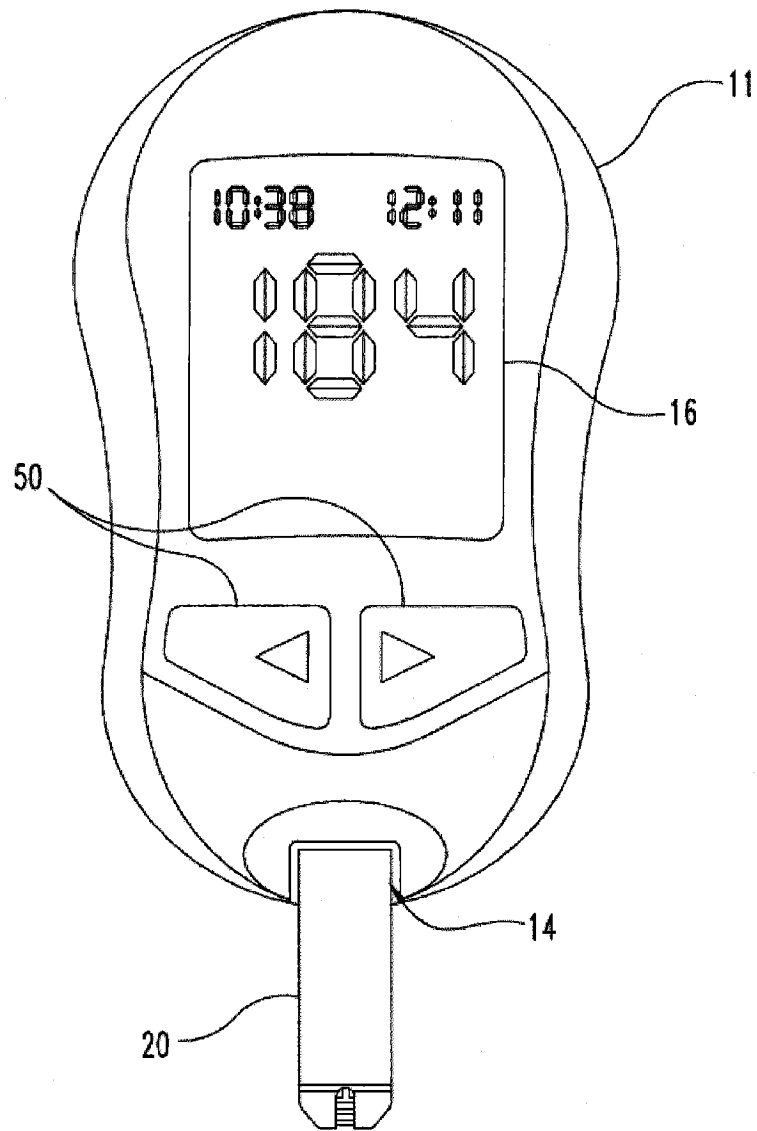


图1

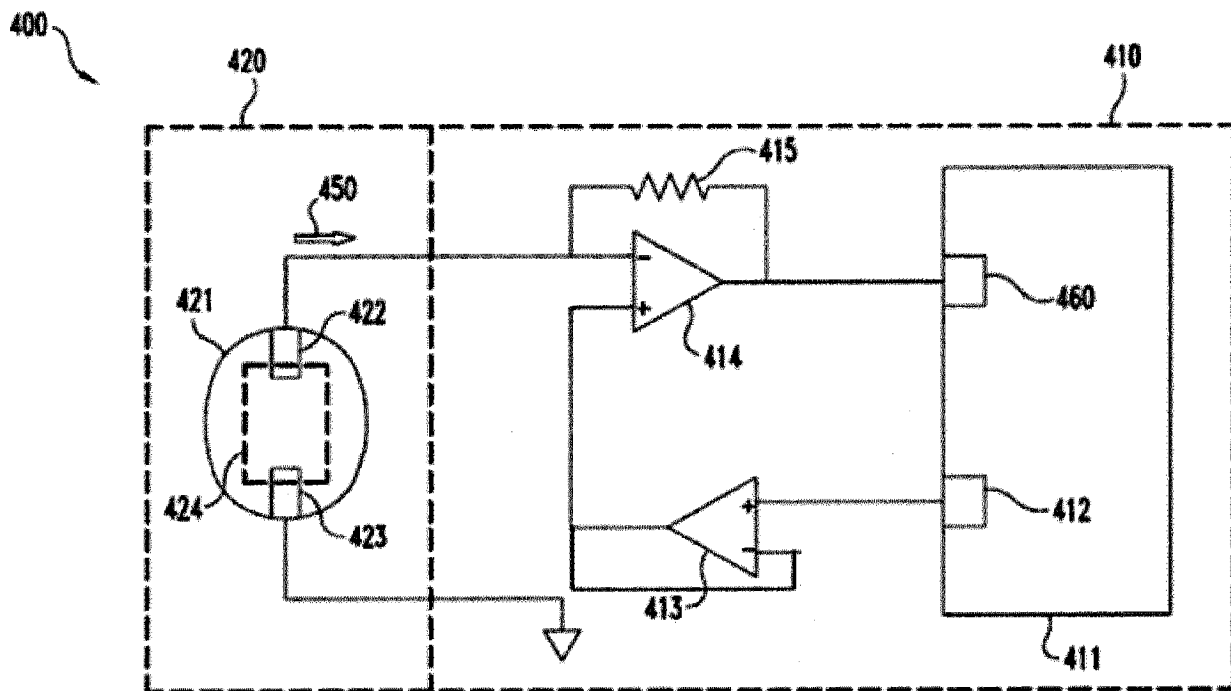


图2

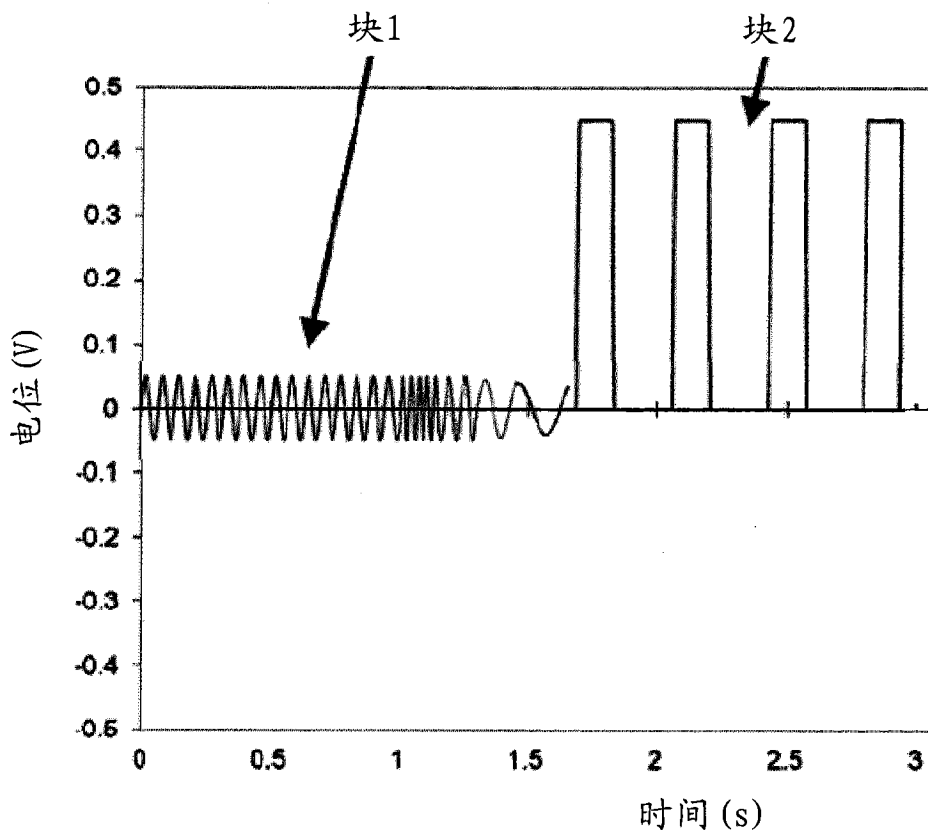


图3

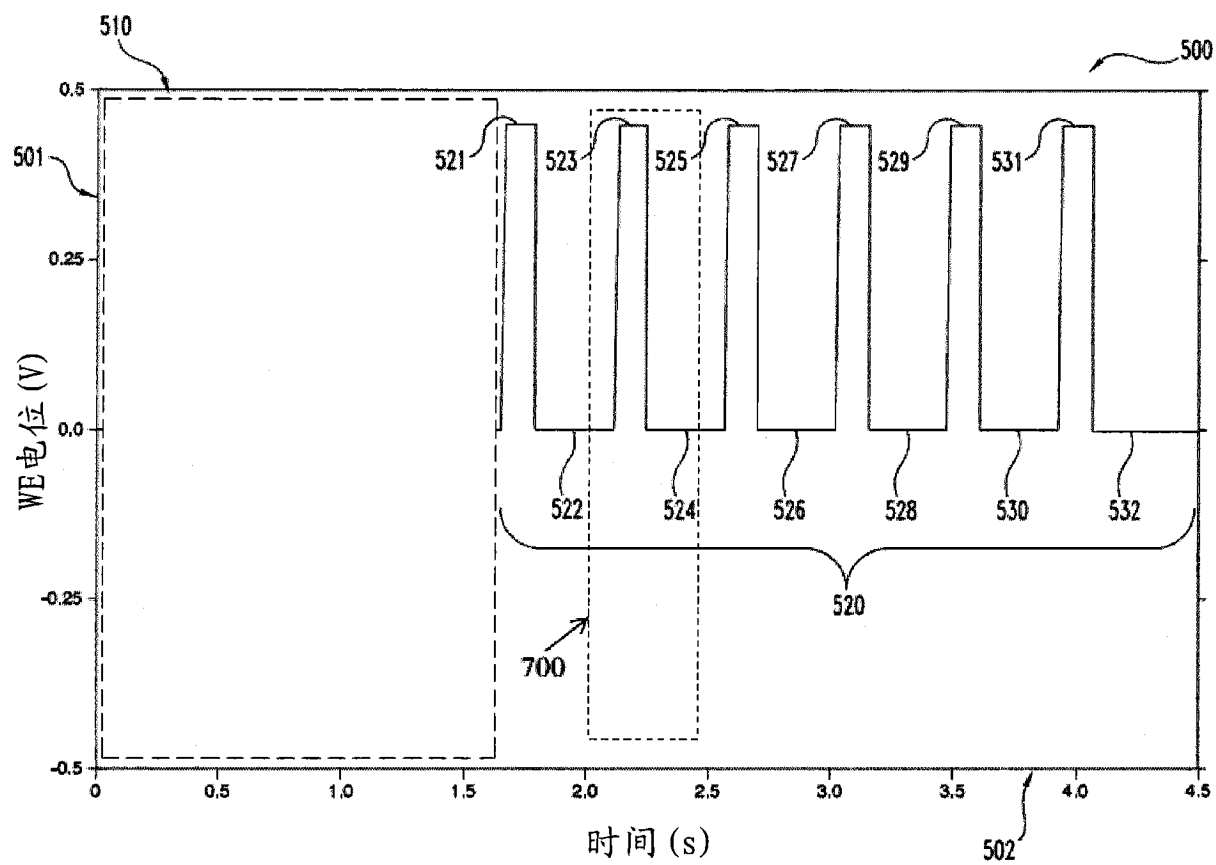


图4

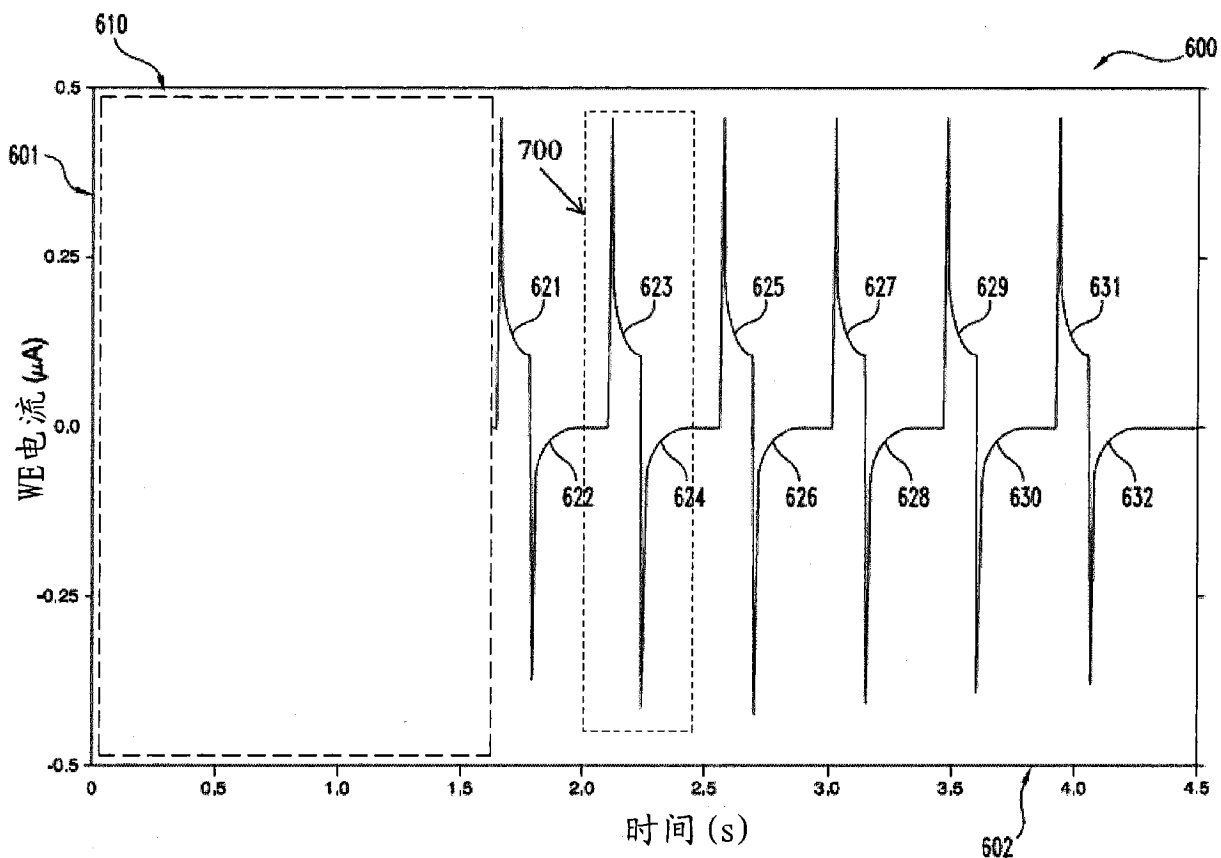


图5

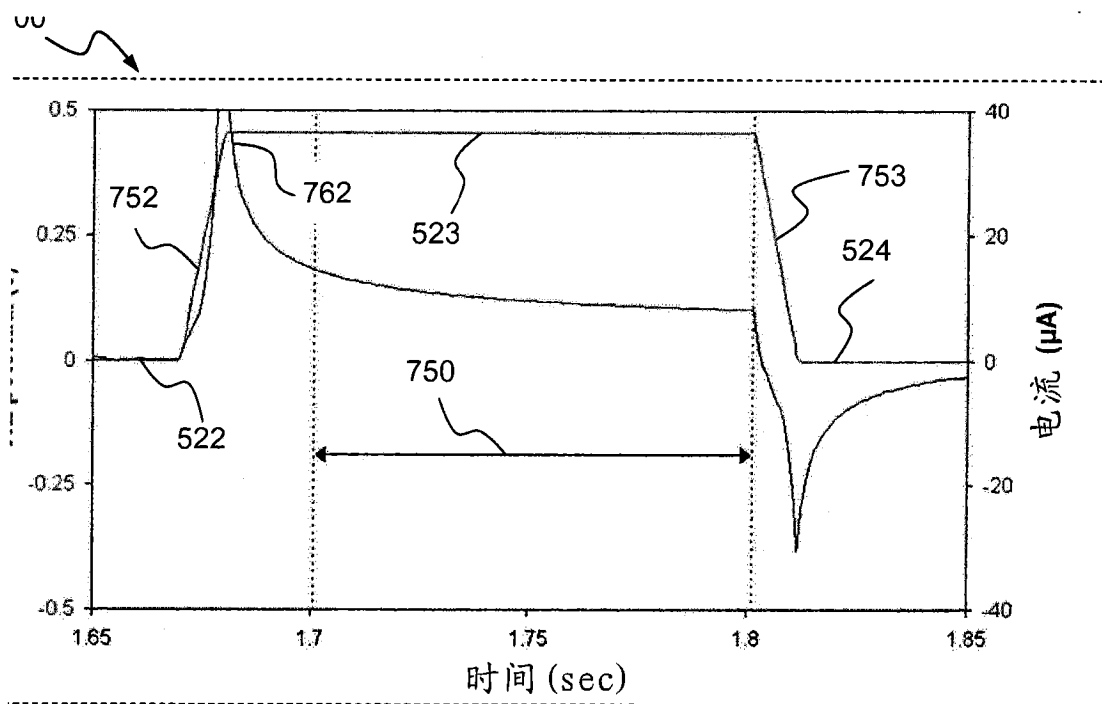


图6

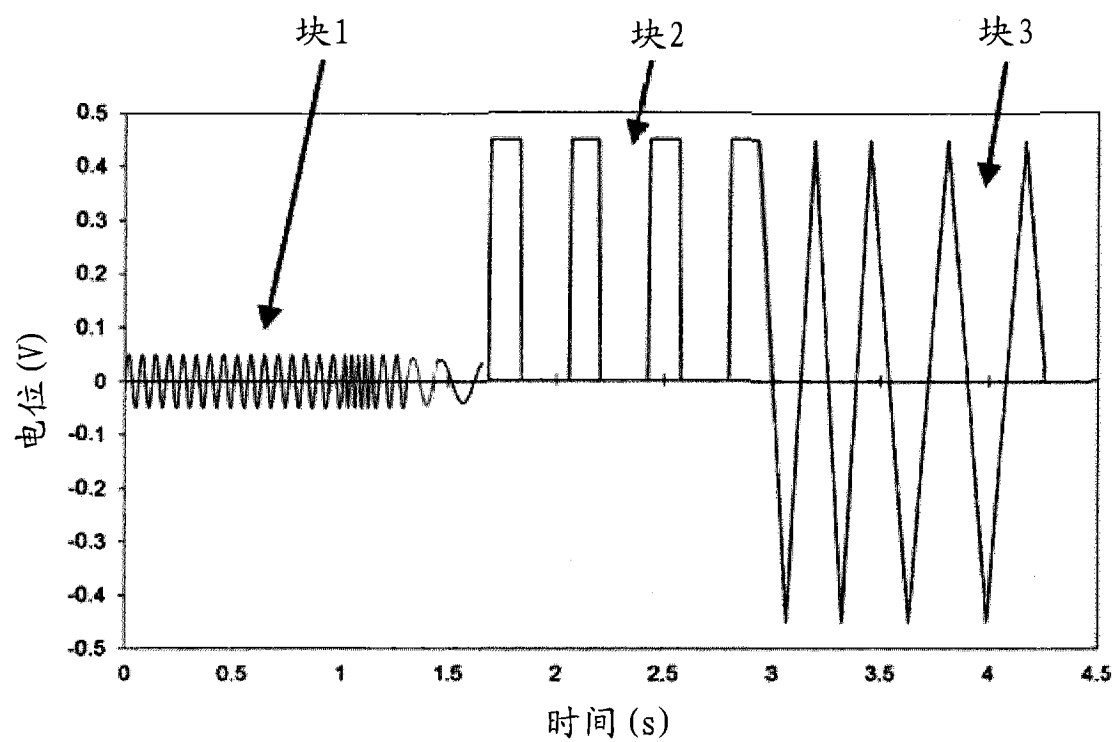


图7A

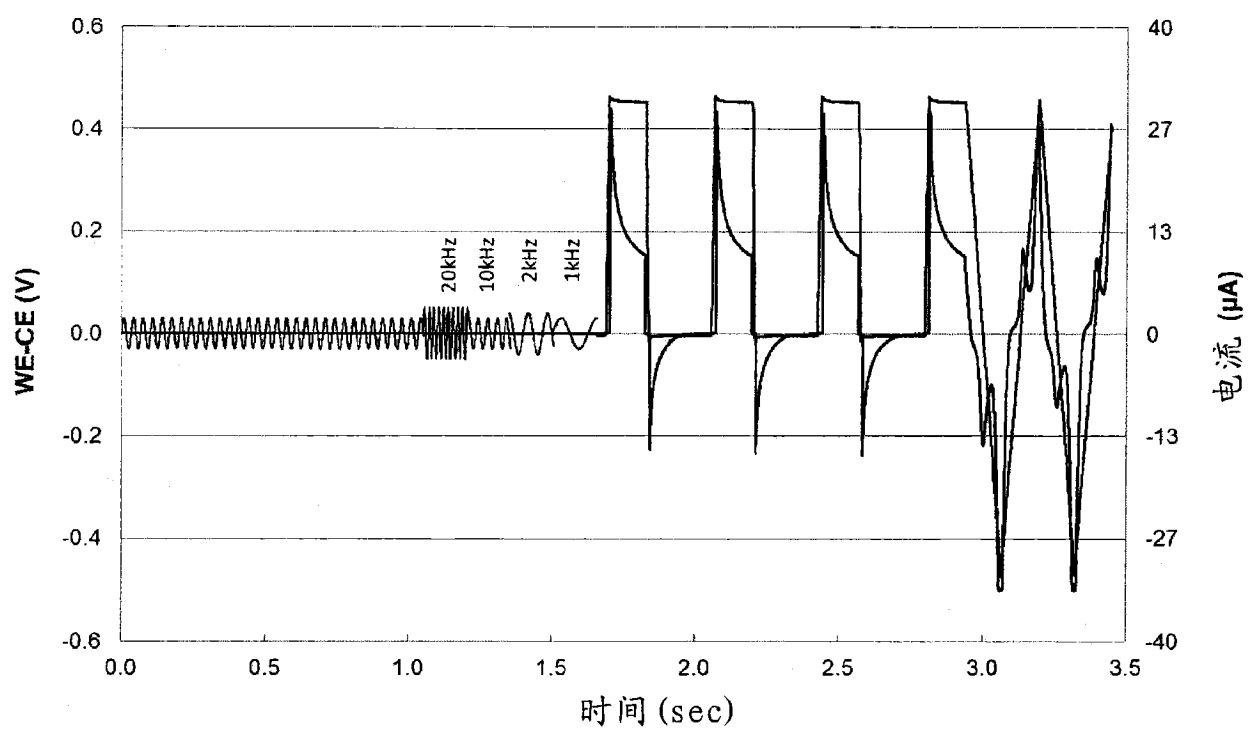


图7B

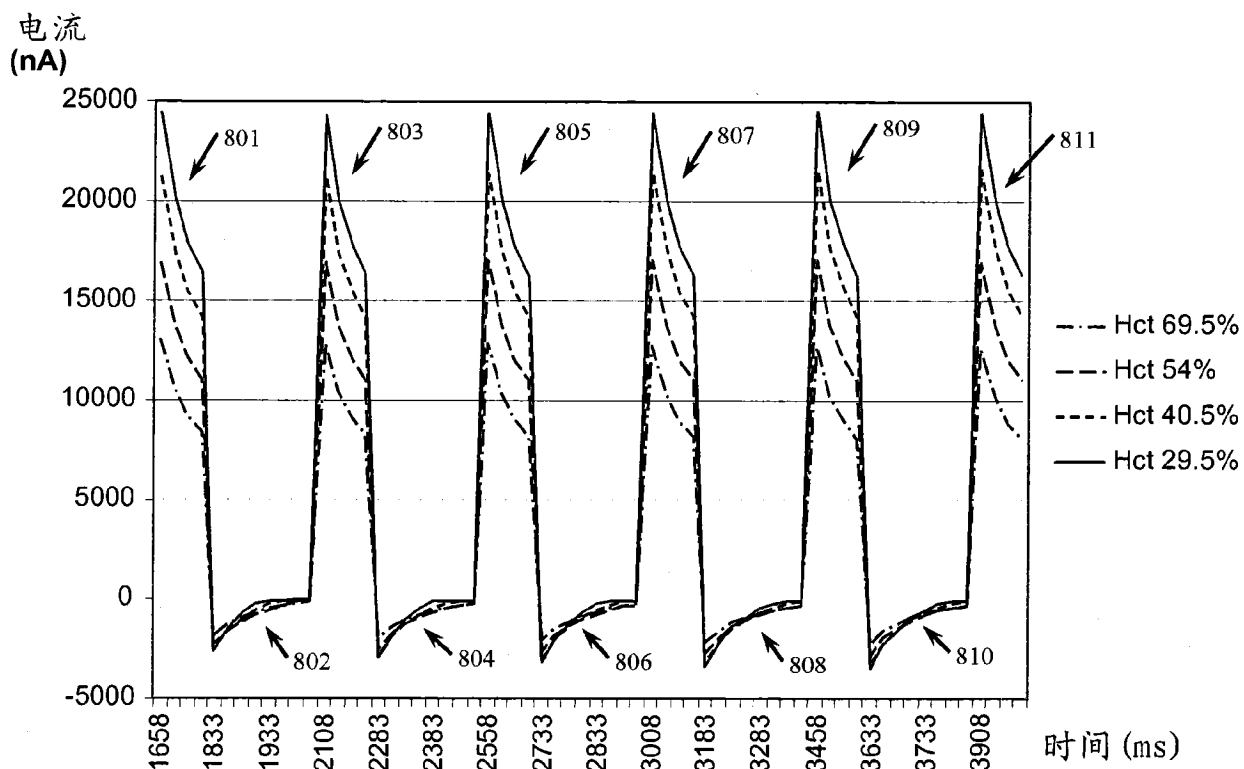


图8

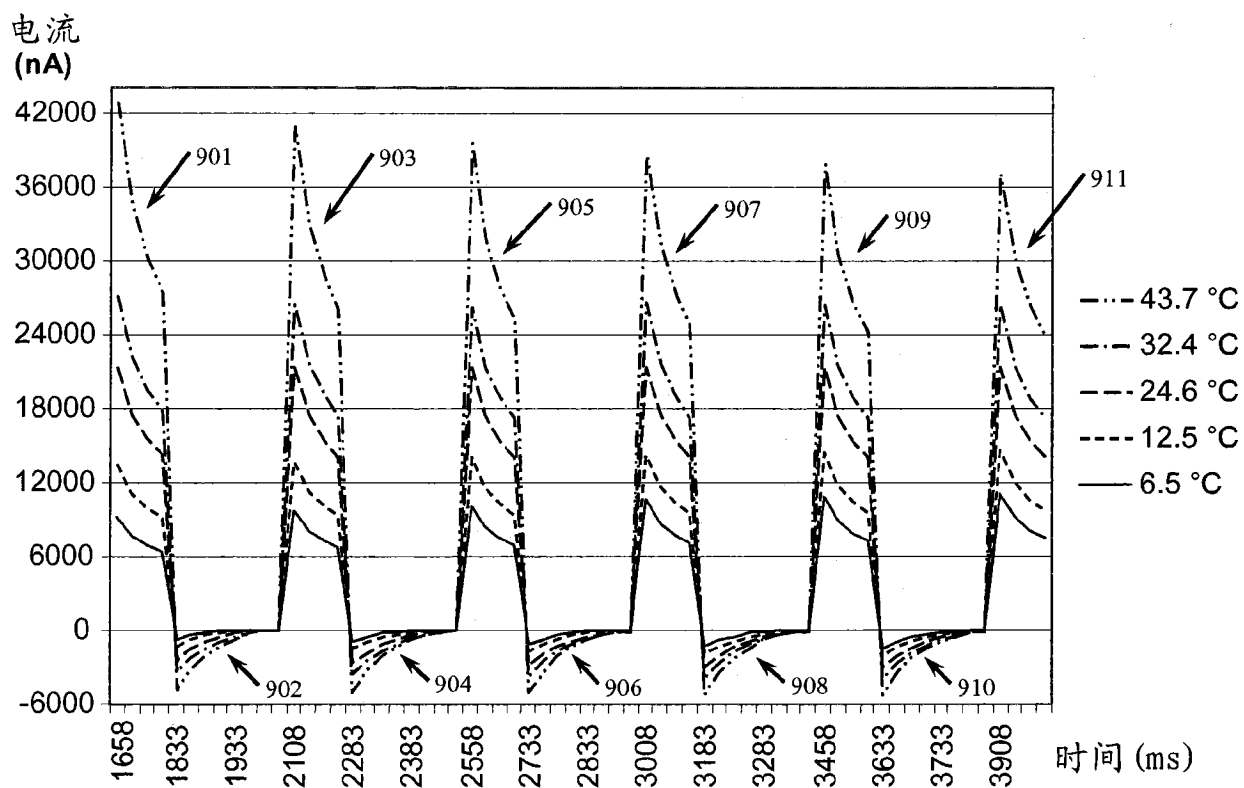


图9

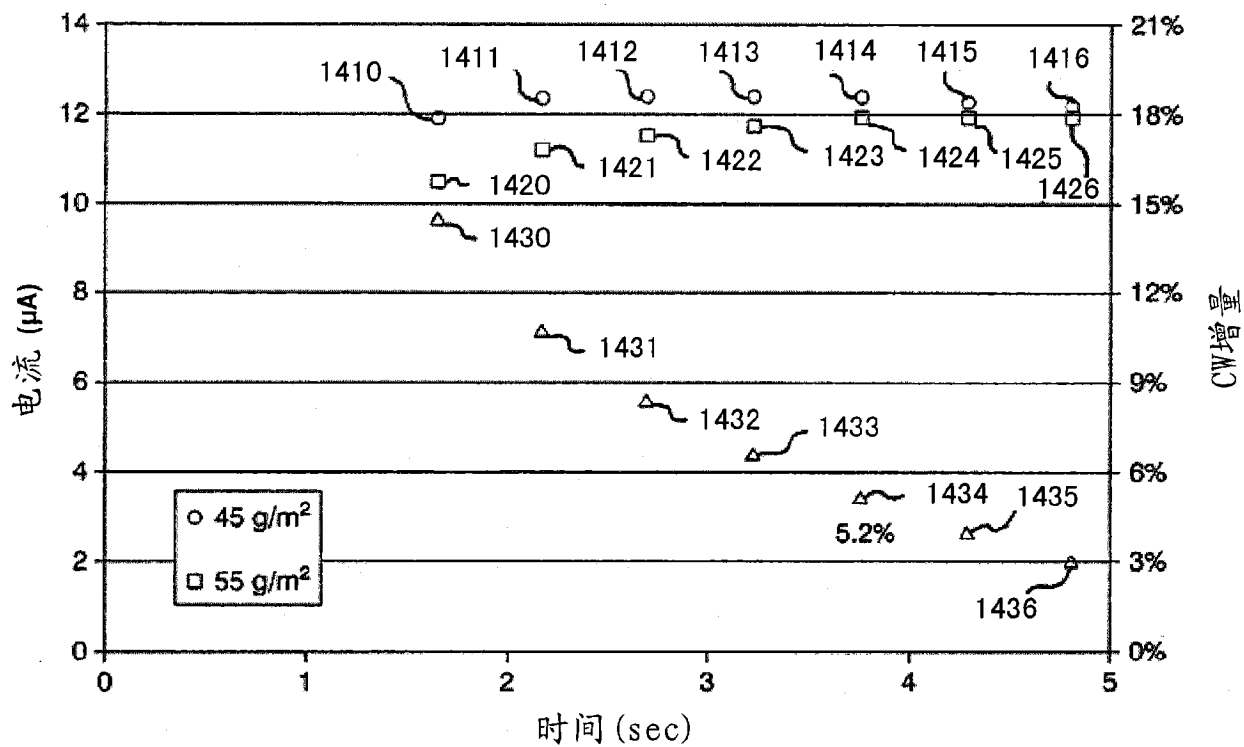


图10

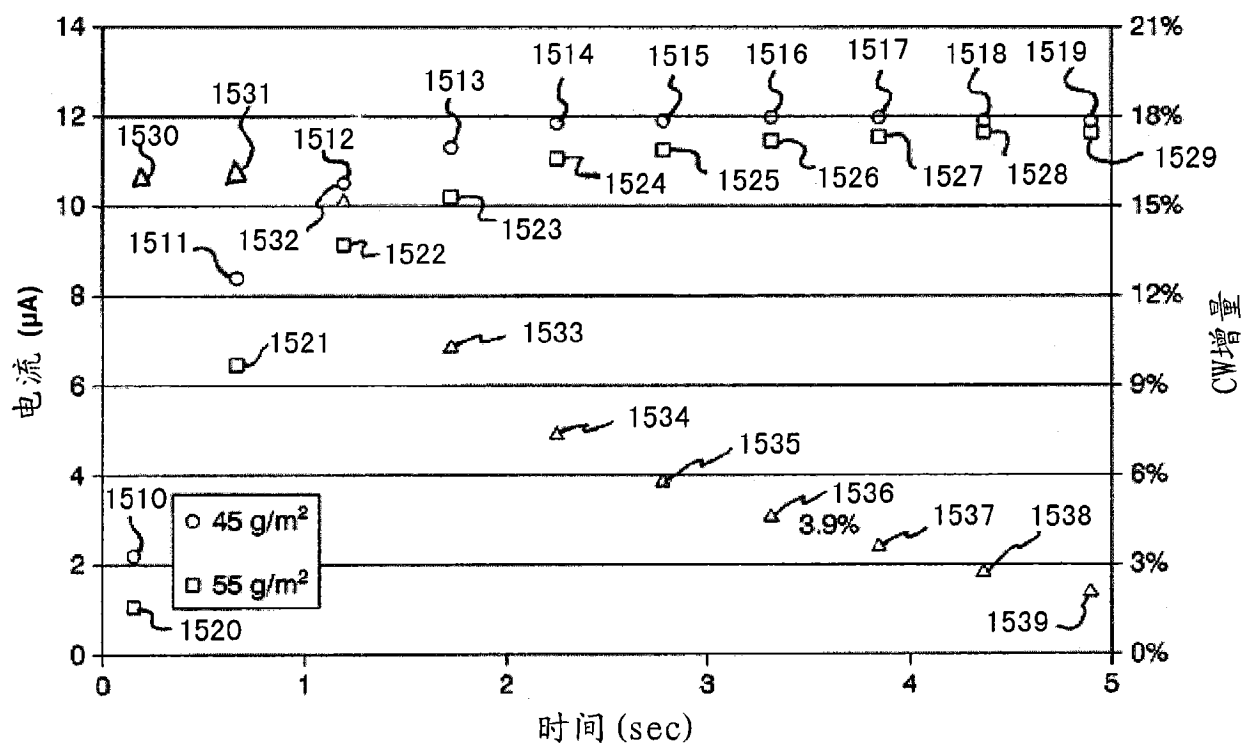


图11

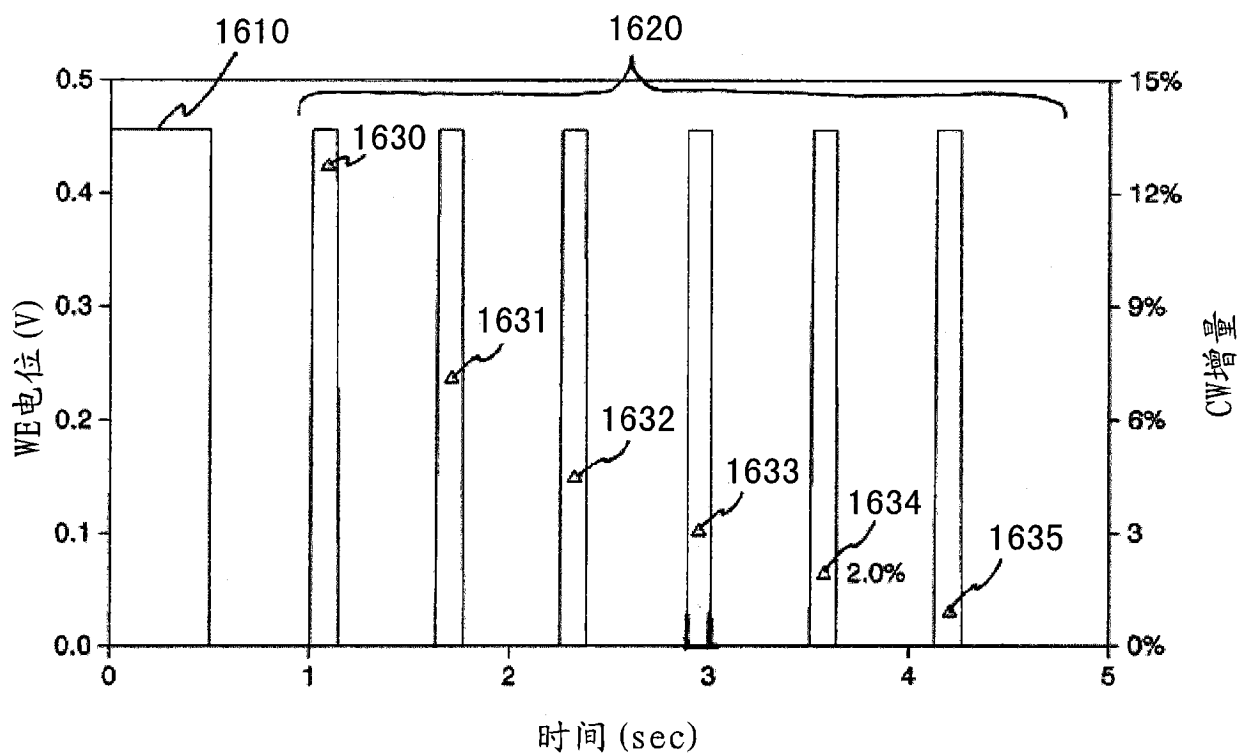


图12

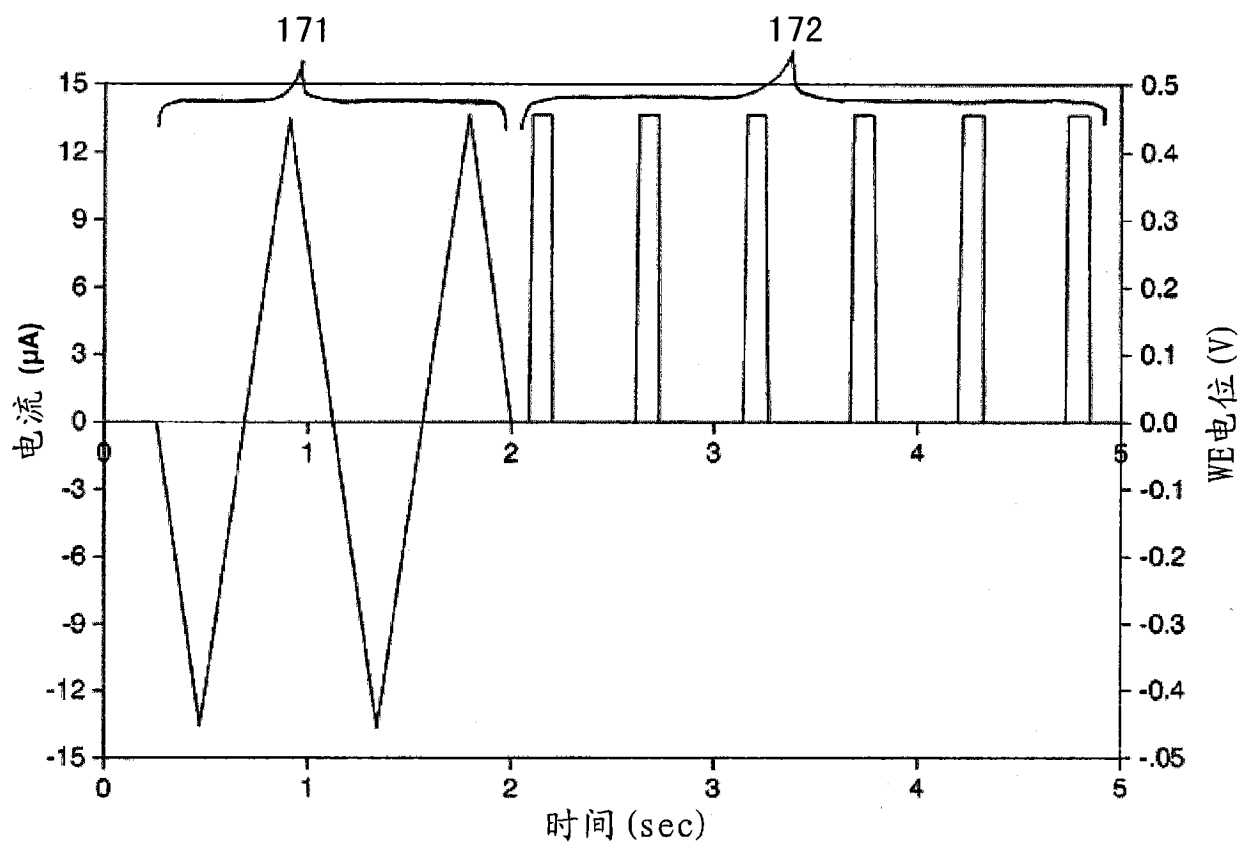


图13

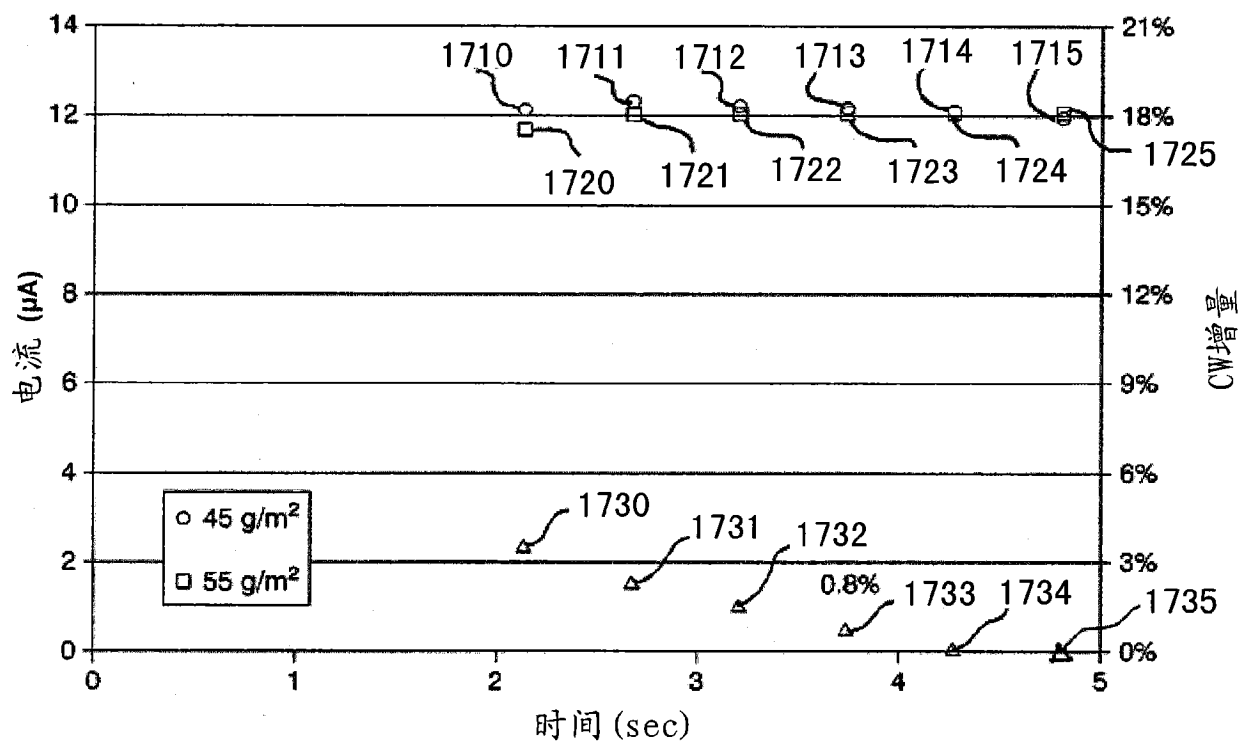


图14