



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105190299 B

(45)授权公告日 2018.04.20

(21)申请号 201480015526.5

(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 105190299 A

(43)申请公布日 2015.12.23

(30)优先权数据

61/801321 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/EP2014/054956 2014.03.13

(87)PCT国际申请的公布数据

W02014/140173 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 S·E·卡彭特 潘铮铮

(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 王传道

(51)Int.Cl.

G01N 27/327(2006.01)

(56)对比文件

CN 101504408 A, 2009.08.12,

CN 101896619 A, 2010.11.24,

US 2004200720 A1, 2004.10.14,

CN 101432620 A, 2009.05.13,

CN 101273266 A, 2008.09.24,

审查员 周洁

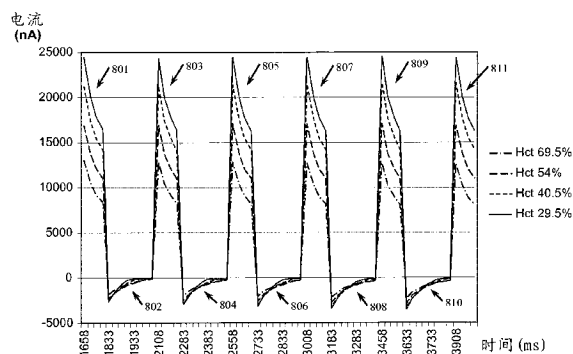
权利要求书3页 说明书22页 附图6页

(54)发明名称

电化学测量分析物的基于描述符的方法以及结合该方法的设备、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。该方法允许在提供分析物浓度前校正和/或补偿如血细胞比容、盐浓度和/或温度之类的混杂变量。所述测量方法使用来自具有至少一个DC块的测试序列的响应信息,其中DC块包括至少一个激励脉冲和至少一个恢复脉冲,并且其中在所述至少一个恢复脉冲期间保持电极系统的闭路条件。在激励和恢复脉冲中编码的信息用于构建脉冲内和跨脉冲描述符以校正/补偿血细胞比容、盐浓度和/或温度对分析物浓度的影响。还公开了变换电流响应数据的方法。进一步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,所述方法包括如下步骤:

向电化学生物传感器应用电测试序列,所述生物传感器包括:

电极系统,

与所述电极系统电通信的试剂,和

容器,被配置为接触被提供给所述生物传感器的液体样本,

其中液体样本与试剂形成液体接触,其中所述测试序列包括至少一个DC块,所述至少一个DC块包括至少一个激励电位脉冲和至少一个恢复电位脉冲,每个电位被配置为产生对所述测试序列的响应信息,且其中所述电极系统的闭路条件在所述至少一个DC块期间被保持;

测量来自所述测试序列的响应信息;和

构建对向所述测试序列的响应的幅度和形状特性进行编码的描述符;和

基于描述符确定液体样本的分析物浓度,

其中描述符编码激励电流响应信息和经变换的恢复电流响应信息的经变换的斜率信息和经变换的截距信息。

2. 根据权利要求1的方法,其中经变换的斜率信息和经变换的截距信息适合于x-y坐标系,且其中 $x=\ln(\text{时间})$ 且 $y=\ln(\text{电流})$ 。

3. 根据权利要求1或2的方法,其中确定分析物浓度步骤包括确定有效电流。

4. 根据权利要求3的方法,其中有效电流是根据以下方程来确定的:

$$I_{\text{eff}} = \sum_{i=1}^N (c_{i,m} * P_{i,m} + c_{i,b} * P_{i,b}),$$

其中 I_{eff} 标示有效电流,i标示电位脉冲的测试序列中的脉冲号,N标示测试序列中的脉冲的总数, $P_{i,m}$ 标示脉冲i内的两个电流测量点的斜率, $P_{i,b}$ 标示脉冲i内的两个电流测量点的截距,并且 $c_{i,m}$ 和 $c_{i,b}$ 标示加权常量。

5. 根据权利要求4的方法,其中 $N=9$,且脉冲 $i=1,3,5,7$ 和 9 包括激励电位。

6. 根据权利要求1或2的方法,其中分析物浓度是葡萄糖浓度并且液体样本是血液。

7. 根据权利要求6的方法,其中对于从20%至70%变化的样本血细胞比容,分析物浓度变化 $\pm 10\%$ 或更少。

8. 根据权利要求6的方法,其中对于从140mg/dL至180mg/dL变化的样本盐,分析物浓度变化 $\pm 10\%$ 或更少。

9. 根据权利要求6的方法,其中对于从6°C至44°C变化的样本温度,分析物浓度变化 $\pm 10\%$ 或更少。

10. 根据权利要求6的方法,其中对于从20%至70%变化的样本血细胞比容、从140mg/dL至180mg/dL变化的样本盐和从6°C至44°C变化的样本温度,分析物浓度变化 $\pm 10\%$ 或更少。

11. 根据权利要求1或2的方法,激励电流响应信息和恢复电流响应信息的幅度和形状由x-y空间中的点定义,其中 $x=\ln(\text{时间})$ 且 $y=\ln(\text{电流})$ 。

12. 根据权利要求1或2的方法,其中所述测试序列进一步包括交流电(AC)块。

13. 根据权利要求12的方法,其中分析物浓度是葡萄糖浓度,且其中葡萄糖浓度是根据以下方程来确定的:

$$\text{Predglu} = a_0 + (b_0 + \exp(b_1 + b_2 * I_{\text{eff}} + P_{\text{eff}} + Y_{\text{eff}})) * (I_{\text{eff}}),$$

其中 a_0 、 b_0 、 b_1 和 b_2 是常量， P_{eff} 是有效相位，并且 Y_{eff} 是有效导纳。

14. 根据权利要求13的方法，其中 P_{eff} 是根据以下方程来确定的：

$$P_{eff} = bp_2 * (p_{11} * \cos(\alpha) + p_{12} * \sin(\alpha)) + bp_3 * (-p_{11} * \sin(\alpha) + p_{12} * \cos(\alpha)),$$

其中 $\alpha = \arctan(1)$ ， p_{11} 是20kHz AC相位， p_{12} 是10kHz AC相位，且 bp_2 和 bp_3 是加权项。

15. 根据权利要求13的方法，其中 Y_{eff} 是根据以下方程来确定的：

$$Y_{eff} = by_2 * (y_{11} * \cos(\alpha) + y_{12} * \sin(\alpha)) + by_3 * (-y_{11} * \sin(\alpha) + y_{12} * \cos(\alpha)),$$

其中 $\alpha = \arctan(1)$ ， y_{11} 是20kHz AC导纳， y_{12} 是10kHz AC导纳，且 by_2 和 by_3 是加权项。

16. 一种被配置为执行权利要求1-15中任一项所述的方法的分析物浓度测量设备。

17. 根据权利要求16的设备，其中该设备是血糖仪。

18. 一种被配置为执行权利要求1-15中任一项所述的方法的分析物浓度确定系统。

19. 根据权利要求18的系统，其中该系统是自监测血糖(SMBG)系统。

20. 一种电化学测量液体样本中的分析物的方法，所述方法包括如下步骤：

向电化学生物传感器应用电测试序列，所述生物传感器包括：

电极系统，

与所述电极系统电通信的试剂，和

容器，被配置为接触被提供给所述生物传感器的液体样本，

其中液体样本与试剂形成液体接触，其中所述测试序列包括至少一个DC块，所述至少一个DC块包括至少一个激励电位脉冲和至少一个恢复电位脉冲，每个电位被配置为产生对所述测试序列的响应信息，且其中所述电极系统的闭路条件在所述至少一个DC块期间被保持；

测量来自所述测试序列的响应信息；和

至少部分基于经变换的激励电流响应信息和经变换的恢复电流响应信息确定分析物的分析物浓度，

其中确定分析物浓度步骤基于根据经变换的激励电流响应信息和经变换的恢复电流响应信息确定的有效电流。

21. 根据权利要求20的方法，进一步包括下述步骤：将激励电流响应信息和恢复电流响应信息从第一x-y空间变换到第二x-y空间，在第一x-y空间中 x =时间且 y =电流，在第二x-y空间中 $x = \ln(\text{时间})$ 且 $y = \ln(\text{电流})$ 。

22. 根据权利要求20或21的方法，其中确定分析物浓度步骤使用描述符，所述描述符编码经变换的激励电流响应信息和经变换的恢复电流响应信息的幅度和形状特性。

23. 根据权利要求20的方法，其中分析物浓度是所预测的葡萄糖浓度 $Predglu$ ，其是根据以下方程来确定的：

$$Predglu = a_0 + (b_0 + \exp(b_1 + b_2 * I_{eff} + P_{eff} + Y_{eff})) * (I_{eff}),$$

其中 a_0 、 b_0 、 b_1 和 b_2 是常量， P_{eff} 是有效相位并且 Y_{eff} 是有效导纳，其中 P_{eff} 是根据以下方程来确定的：

$$P_{eff} = bp_2 * (p_{11} * \cos(\alpha) + p_{12} * \sin(\alpha)) + bp_3 * (-p_{11} * \sin(\alpha) + p_{12} * \cos(\alpha)),$$

其中 $\alpha = \arctan(1)$ ， p_{11} 是20kHz AC相位， p_{12} 是10kHz AC相位，且 bp_2 和 bp_3 是加权项，且其中 Y_{eff} 是根据以下方程来确定的：

$$Y_{eff} = by_2 * (y_{11} * \cos(\alpha) + y_{12} * \sin(\alpha)) + by_3 * (-y_{11} * \sin(\alpha) + y_{12} * \cos(\alpha)),$$

其中 $\alpha = \arctan(1)$, y_{11} 是20kHz AC导纳, y_{12} 是10kHz AC导纳, 且 b_{y2} 和 b_{y3} 是加权项。

24. 根据权利要求20或21的方法, 其中在小于75mg/dL的浓度处, 95%的分析物浓度落入参考值 ± 10 mg/dL内, 且其中在大于或等于75mg/dL的浓度处, 95%的分析物浓度落入参考值 $\pm 10\%$ 内。

25. 根据权利要求20或21的方法, 其中分析物浓度的归一化误差标准差(SDNE)为5%或更小。

26. 根据权利要求20或21的方法, 其中分析物浓度的总系统误差(TSE)为10%或更小。

27. 一种被配置为执行权利要求20-26中任一项所述的方法的分析物浓度测量设备。

28. 根据权利要求27的设备, 其中该设备是血糖仪。

29. 一种被配置为执行权利要求20-26中任一项所述的方法的分析物浓度确定系统。

30. 根据权利要求29的系统, 其中该系统是自监测血糖(SMBG)系统。

电化学测量分析物的基于描述符的方法以及结合该方法的设备、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.61/801,321的优先权,其通过引用并入本文,如同以其全部内容阐述。

技术领域

[0003] 本公开总体涉及数学和医学,并且更具体地,其涉及基于结合从电测试序列的AC和/或DC响应信息导出的跨脉冲和脉冲内描述符的算法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通过例如确定液体样本中的分析物浓度而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] 当前的方法和系统提供了关于便利性的一些优势;然而,仍需要即使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

[0007] 考虑到以上提到的劣势,本公开描述了对液体样本(如体液)中的分析物进行电化学测量的方法。该方法基于下述发明构思:其包括构建从由具有至少一个DC块的电测试序列获得的信息导出的脉冲内和跨脉冲描述符,其中所述至少一个DC块包括在闭路下至少一个激励电位和至少一个恢复电位的序列。例如,激励脉冲和/或恢复脉冲的信息(如电流响应、形状和/或幅度)可以用于确定Hct、盐浓度和/或温度对分析物浓度的影响。该信息能够被构建到描述符中以用在用于确定分析物浓度(如葡萄糖浓度)的算法中。因此,与测量液体样本中的分析物浓度(或值)的已知方法相比,本发明构思提供了某些优势、效果、特征和目的。

[0008] 在一个方面,提供了一种用于测量、确定、计算或以其他方式预测已被应用于电化学生物传感器的液体样本中的分析物浓度的电化学分析方法。该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Hct、盐浓度和/或温度影响的特定信息,其中DC块包括至少一个激励电位和至少一个恢复电位,且其中

在DC块期间保持生物传感器的电极系统的闭路条件。该方法还可以包括下述步骤：测量对测试序列的响应信息或从其获取响应信息。

[0009] 在一些情况下，所述至少一个DC块被脉冲地调节为连续、单极激励波形（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安培方法形成对照。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。DC块可以是闭路中在约0mV至约+450mV之间交替的电位处的从至少一（1）个脉冲到约十（10）个脉冲。每个DC脉冲可以被应用达约50msec至约500msec。此外，斜坡速率可以从约10mV/msec至约50mV/msec。

[0010] 在一些情况下，测试序列还可以包括至少一个AC块。在其他情况下，测试序列还可以包括第二DC块。在另外其他情况下，测试序列包括所述至少一个AC块和所述第二DC块二者。

[0011] 此外，该方法可以包括下述步骤：构建至少一个脉冲内描述符和/或至少一个跨脉冲描述符，该描述符基于对DC块的激励和/或恢复电位的响应电流以校正和/或补偿Hct、盐浓度和/或温度对分析物浓度的影响。该描述符编码对测试序列的电流响应的幅度和形状信息。

[0012] 有利地，通过使用和应用描述符，对于从约20%至约70%变化的样本Hct、从约140mg/dL至约180mg/dL变化的样本盐和/或从约6℃至约44℃变化的样本温度，分析物浓度变化仅±10%或更小。

[0013] 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基于描述符的测量方法。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、病毒和其他分析物以及其组合的分析物的浓度。在某些情况中，分析物是葡萄糖。

[0014] 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

[0015] 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：

[0016] 图1示出包括仪表和生物传感器的示例性分析物测试系统。

[0017] 图2示出了示例性分析物测量系统的简化电路图。

[0018] 图3是分析物测量系统的示例性测试序列的曲线图。

[0019] 图4是分析物测量系统对图3的测试序列的示例性响应的曲线图。

[0020] 图5是图示了图3的测试序列和图4的响应的部分的放大图。

[0021] 图6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。

[0022] 图7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。

[0023] 图8是图示了对于具有变化的温度和变化的Hct浓度的测试样本的恢复电流响应信息的曲线图。

[0024] 图9是图示了对于具有变化的温度和变化的Hct浓度的测试样本的激励电流响应信息的曲线图。

[0025] 图10是图示了示例性方法的流程图。

[0026] 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,意图在于覆盖落在如以上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。因此应当对以上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,本文所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

[0027] 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,该方法、设备、装置和系统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。

[0028] 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脑海里。因此,要理解的是,该方法、设备、装置和系统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用于限制的目的。

[0029] 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。尽管在该方法、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。

[0030] 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”。

[0031] 概述

[0032] 本文公开了使用从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。

[0033] 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方法(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;6254736;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。

[0034] 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。

[0035] 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。

[0036] 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 ELECTROCHEMICALLY MEASURING AN ANALYTE WITH A TEST SEQUENCE HAVING A PULSED DC BLOCK AS WELL AS DEVICES, APPARATUSES AND SYSTEMS INCORPORATING THE SAME”案卷号31519和31521;“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;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。

[0037] 分析物测量设备、装置和系统

[0038] 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。

[0039] 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。

[0040] 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。

[0041] 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。

[0042] 应当理解的是，仪表和生物传感器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。

[0043] 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。

[0044] 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。

[0045] 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。

[0046] 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。

[0047] 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。

[0048] 测量方法

[0049] 如以上指出的,本文所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DC块的测试序列的DC响应导出的信息,其中该块被设计为提供关于样本和/或生物传感器的方面的特定信息。

[0050] 该方法通常包括结合脉冲式DC序列向液体样本(如体液)应用AC块并且测量AC和DC电流响应。如图3-4所示,分别地,一条迹线图示了所应用的DC电位,且另一条迹线图示了AC和DC电流响应。在脉冲之间,所应用的DC电位可以被固定于约0mV,以提供恢复脉冲,从而使其为总体上连续、单极激励波形。这与来自规定在正DC脉冲之间使用开路的已知方法的测试序列形成对照,从而排除了收集并分析正脉冲之间的电流的可能性。

[0051] 如这里使用的,“恢复脉冲”意指约零电位脉冲,其被应用达在其中与感兴趣的分析物(例如,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更多正DC脉冲的后续询问之前返回到固定开始点。

[0052] 因此,测试序列通常包括低振幅AC信号的块后跟受控DC块。

[0053] 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。

[0054] 本领域技术人员理解到,AC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。

[0055] 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。

[0056] 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。

[0057] 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。

[0058] 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。

[0059] AC块可以被应用达大约500msec至大约1.5sec,大约600msec至大约1.25sec,大约700msec至大约1000msec,或大约800msec至大约900msec。可替换地,AC块可以被应用达大约500msec,大约600msec,大约700msec,大约800msec,大约900msec,大约1000msec,大约1.25sec或大约1.5sec。特别地,AC块可以被应用达大约100msec至大约300msec。

[0060] 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。

[0061] 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。

[0062] 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。

[0063] 关于DC块,其可以包括多个脉冲,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。在其他情况中,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。在另外其他情况中,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。

[0064] DC块典型地包括:恒定应用的电位差,该电位差在约0mV与约+450mV电位差之间交替;或者能够通过传统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的是,所应用的电位差的范围能够且将根据所使用的分析物和试剂化学性质而变化。由此,激励脉冲电位能够大于、小于或等于约+450mV。激励电位的示例包括但不限于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或1000mV。

[0065] 无论数目如何,每一个DC脉冲可以被应用达大约50msec至大约500msec,大约60msec至大约450msec,大约70msec至大约400msec,大约80msec至大约350msec,大约90msec至大约300msec,大约100msec至大约250msec,大约150msec至大约200msec,或大约175msec。可替换地,每一个脉冲可以被应用达大约50msec,大约60msec,大约70msec,大约80msec,大约90msec,大约100msec,大约125msec,大约150msec,大约175msec,大约200msec,大约225msec,大约250msec,大约275msec,大约300msec,大约325msec,大约350msec,大约375msec,大约400msec,大约425msec,大约450msec,大约475msec或大约500msec。特别地,+450mV处的每一个DC脉冲可以被应用达大约250msec,并且0mV处的每一个DC脉冲可以被应用达大约500msec。仍旧可替换地,每一个脉冲可以被应用达小于大约50msec或大于大约500msec。

[0066] 一般而言,每一个DC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。在一些情况中,每一个脉冲可以具有相同的斜坡速率。在其他情况中,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。在另外其他情况中,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/msec至大约75mV/msec或从大约10mV/msec至大约50mV/msec,

15mV/msec至大约25mV/msec,或大约20mV/msec。可替换地,斜坡速率可以为大约5mV/msec,大约10mV/msec,大约15mV/msec,大约20mV/msec,大约25mV/msec,大约30mV/msec,大约35mV/msec,大约40mV/msec,大约45mV/msec,大约50mV/msec,大约55mV/msec,大约60mV/msec,大约65mV/msec,大约70mV/msec或大约75mV/msec。特别地,斜坡速率可以从大约40mV/msec至大约50mV/msec。

[0067] 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。

[0068] AC和/或DC电流响应信息可以从测试序列收集并包括对AC和DC块的电流响应。在一些情况中,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。

[0069] 作为发明构思的一部分,已经认识到,恢复响应包括唯一的信息内容,特别是关于Hct、盐浓度和温度。此外,该信息提供了值并能够用于进一步改善SMBG设备、装置和系统的准确度和性能。

[0070] 返回到图3,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。

[0071] 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。

[0072] 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。本文公开的示例性方法利用关于Hct、温度和通过激励和/或恢复电流响应内和跨激励和/或恢复电流响应的差异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。

[0073] 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频率的数目、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DC块内散布AC频率,诸如在如图3所示且下文更详细讨论的示例性测试中。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。

[0074] 图3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技术确定的那样。

[0075] 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。

[0076] 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段和频率。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。

[0077] 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200–600msec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包括在大约时间=0秒处开始应用达大约500msec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包括二循环三角电位波,其包括大约2V/s的斜坡速率。

[0078] 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。

[0079] 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3所示,脉冲之间的斜坡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。

[0080] 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3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130msec。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。

[0081] 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3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280msec,在该持续时间期间,电极系统被保持在闭路条件。

[0082] 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0mV的脉冲部分和小于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。

[0083] 图4示出了由测试电池响应于图3的测试序列500而产生的电流响应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3描述的那些)而执行。在一些情况下,响应分量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,响应分量610包括前述和/或其他分量的组合。

[0084] 在响应分量610之后,响应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。

[0085] 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。

[0086] 图5更详细地示出了图3-4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45V/sec)斜坡变化至激励电位523。可替换地,斜坡电位可以被控制成具有小于约50V/sec的、处于约40V/sec至约50V/sec之间的或处于约40V/sec至约45V/sec之间的斜坡速率。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。

[0087] 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100msec测量时段内实现激励电位523之后大约30msec开始测量平均电流。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5中,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。在其他情况中,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。

[0088] 因此,电流响应(如电流响应621-632)编码唯一的时序信息,其关于样本葡萄糖浓度、样本Hct、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技术的多个意料不到的优势,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,同时血细胞比容和温度被系统地改变。

[0089] 图6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,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。

[0090] 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。

[0091] 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。

[0092] 相比之下,图7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。

[0093] 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。

[0094] 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。

[0095] 根据该研究,现在将描述多种分析物浓度测量方法,其使用“描述符”来编码对激励电位和闭路恢复电位(诸如,以上在例如图3-5中描述的那些电位)的短持续时间脉冲序列的激励电流响应和闭路恢复电流响应的幅度和形状信息。描述符表示用于编码关于分析物浓度的信息以及关于混杂变量的系统性变化(如样本Hct、样本温度、样本盐、化学动力学、扩散和其他混杂变量的变化)的信息的方式。这样的信息可以被包含在对短持续时间激励和恢复脉冲的电流响应的幅度和形状内,例如,以上结合图6-7图示和描述的那样。使用描述符的分析物浓度确定提供了针对对混杂变量的影响的不敏感性的唯一且意料不到的补偿。

[0096] 这里描述的描述符包括(1)脉冲内描述符和(2)跨脉冲描述符。如这里所使用的,一个或多个“脉冲内描述符”意指使用对连续DC波形中的个体脉冲(激励或恢复)的电流响应内的一个或多个所观察到的测量而确定的数值量,用于描述电流响应的固有性质。脉冲内描述符的两个示例包括电流响应内的平均电流值以及相同脉冲(例如,电流响应内的第一个和最后一个测量电流值)期间在时间上分离的两个不同电流响应之间的幅度差。脉冲内描述符的其他示例包括但不限于:来自电流响应内的任何两个测量点的斜率和截距,该两个测量点例如是最初两个点、最后两个点、第一个点和最后一个点、和电流响应内的其他点集合;来自使用相对或绝对时间值的电流响应的多指数拟合的振幅和时间常量;所有电流测量之和,和脉冲内的那些电流的累积斜率和截距,电流响应的某个部分与水平或垂直轴之间的角度;以及从电流响应的某个部分推算出的值。

[0097] 如这里所使用的,一个或多个“跨脉冲描述符”意指作为时间的函数而编码对两个或更多个脉冲的电流响应的进展或发展的信息的数值量。跨脉冲描述符可以编码对顺序脉冲的电流响应或被介入的脉冲或时间分离的脉冲的信息。跨脉冲描述符的示例包括针对对两个或更多个脉冲的电流响应的点或点集合的幅度和/或斜率差,例如,激励脉冲中的最后一个电流值与相邻恢复脉冲中的第一个电流值之间的幅度差,以及恢复脉冲中的最后一个点与接下来的激励脉冲中的第一个点之间的幅度差。跨脉冲描述符的其他示例包括但不限于来自所有脉冲、仅正脉冲、仅恢复脉冲或其他组合的电流响应,例如来自通过分别来自所有正脉冲或负脉冲的第一个或最后一个电流值的曲线拟合的斜率、截距和/或参数值。

[0098] 描述符还可以结合涉及电流响应信息的变换的方法而使用。作为时间的函数的电流与分析物浓度之间的关系的理想模型由科特雷尔方程给出,该方程提供 $I = nFAc_0(D/\pi t)^{-1/2}$,其中 I 是以安培为单位的电流, n 是用于还原/氧化给定分析物的一个分子的电子的数目, F 是法拉第常量(96,485C/mol), A 是以 cm^2 为单位的平面电极的面积, c_0 是以 mol/cm^3 为单位的分析物的初始浓度, D 是以 cm^2/s 为单位的分析物的扩散系数,并且 t 是以秒为单位的时间。科特雷尔方程的简化形式是 $i = kt^{-1/2}$,其中对于给定系统, k 是常量 n 、 F 、 A 、 c_0 和 D 的集合。科特雷尔方程典型地用于分析电流相对于时间 $t^{-1/2}$ 的曲线图。对于理想科特雷尔表现,所得到的斜率是线性的,但对于很多真实世界分析物测量系统,情况不是这样。

[0099] 如以上所描述的,对电流响应的幅度和形状信息(如斜率、截距和曲率信息)进行编码的描述符能够用于执行分析物浓度确定。发明人已经开发出能够被用在科特雷尔表现为非线性的系统中的数据变换方法。某些变换利用经转换的 $\ln$ - $\ln$ 空间中的斜率、线性和/

或曲率的描述符。附加示例包括针对两个或更多个电流测量的最佳拟合线的斜率和截距、针对脉冲内的范围的电流平均值的斜率和截距、和其他类型的斜率和截距描述符。

[0100] 图8是针对经转换的坐标系中的四个样本1001、1002、1003和1004的对恢复脉冲528的电流响应的曲线图,其中 $x = \ln(\text{时间})$ 且 $y = \ln(\text{电流})$,时间是从脉冲528的开始处测量的,并且电流是在脉冲528期间在多个点处测量的。样本1101的葡萄糖浓度是550mg/dL, Hct浓度是70%,且温度为25℃。样本1102的葡萄糖浓度是550mg/dL, Hct浓度是31%,且温度为25℃。样本1103的葡萄糖浓度是550mg/dL, Hct浓度是42%,且温度为44℃。样本1104的葡萄糖浓度是550mg/dL, Hct浓度是42%,且温度为6℃。

[0101] 对于恢复脉冲528,样本1101、1102、1103和1104示出了 $\ln(\text{电流})$ 与 $\ln(\text{时间})$ 之间的非线性关系,其包括关于在给定葡萄糖浓度下的样本温度和样本Hct的信息。例如,存在电流响应1101和1102的分离和顺序的系统性改变,随着样本Hct改变且样本温度保持恒定而导致交叉。此外,当血细胞比容水平恒定且温度发生变化时,对于样本1103和样本1104,存在由最后两个电流测量定义的斜率和截距的系统性差异。这里公开的描述符可以用于编码这些系统性关系的信息并执行补偿除其他混杂变量以外样本血细胞比容和样本温度的变化的分析物浓度确定。

[0102] 图9是针对在经变换的坐标系中绘制的样本1101、1102、1103和1104的对激励脉冲529的电流响应的曲线图,其中 $x = \ln(\text{时间})$ 且 $y = \ln(\text{电流})$,时间是从脉冲529的开始处测量的,并且电流是在脉冲529期间在多个点处测量的。对于激励脉冲529,样本1101、1102、1103和1104示出了 $\ln(\text{电流})$ 与 $\ln(\text{时间})$ 之间的线性关系,并且在脉冲529期间,电流响应的相对顺序保持恒定。通过样本1101和1102的比较,能够看出Hct变化的影响。通过样本1103和1104的比较,能够看出温度变化的影响且该影响大于由于血细胞比容变化而引起的影响。这里公开的描述符可以用于编码这些系统性关系的信息并执行补偿除其他混杂变量以外样本Hct和样本温度的变化的分析物浓度确定。

[0103] 这里公开的描述符和/或数据变换方法可以用于确定被提供给包括电极系统的测试电池的血液样本中的葡萄糖浓度。图10图示了示例性葡萄糖浓度确定过程1200,其可以是使用包括仪表和电化学生物传感器的分析物测量系统(诸如,本文描述的那些系统)执行的。

[0104] 过程1200开始于操作1210,其中仪表操作地与电化学生物传感器耦合。过程1200继续到操作1212,其中向生物传感器提供样本并使该样本接触试剂以提供包括与组合的样本和试剂电通信的电极系统的测试电池。然后过程1200继续到操作1214,其中由仪表执行样本充足性确定。如果作出了肯定的样本充足性确定,则过程1200继续到操作1216并发起测试信号和响应测量操作。如果没有作出肯定的样本充足性确定,则操作1214重复并可以可选地在预定数目的尝试之后或者在预定时间已经消逝之后或者基于其他准则而超时或终止。

[0105] 操作1216执行测试序列和响应测量操作,在此期间,测试序列由仪表产生并被提供给测试电池的电极系统,并且由仪表对测试电池的响应信号进行测量。在一些情况下,操作1216产生测试序列500并将其提供给电极系统,并测量对应的响应600。响应600的测量可以包括响应分量610的测量和电流响应621-632的测量。在电流响应621-632中的每一个期间进行多个电流测量,并且所测量到的电流信息被存储在存储器中。应当理解的是,在其他

情况下,操作1216产生并提供包括DC脉冲序列的其他测试信号,该DC脉冲序列具有激励电位脉冲和恢复电位脉冲以及分别对应的激励电流响应和恢复电流响应(其可包括上文描述的变量和可替换物)以及其他数目、幅度和持续时间的激励电位脉冲和恢复电位脉冲。然后过程1200继续到操作1218,其中微控制器和/或其他处理电路处理所存储的电流测量信息以确定葡萄糖浓度。

[0106] 操作1218基于包括对应于激励电位脉冲的电流响应信息和对应于恢复脉冲的电流响应信息的所存储的电流测量信息来确定葡萄糖浓度。在一些情况下,操作1218利用对x-y坐标系中的电流响应内的最后两个电流测量点的斜率和截距进行编码的描述符,其中x=ln(时间)且y=ln(电流),并且其中针对每个脉冲(激励和恢复)相对于所识别的开始点而测量时间,以根据方程1确定有效DC电流:

$$[0107] \quad I_{\text{eff}} = \sum_{i=1}^{i=N} (c_{i,m} * P_{i,m} + c_{i,b} * P_{i,b})$$

[0108] 在方程1中, I_{eff} 标示有效DC电流,i标示激励电位脉冲和恢复电位脉冲的脉冲序列中的脉冲号,N标示序列中的脉冲(包括激励和恢复脉冲二者)的总数, $P_{i,m}$ 是标示x-y坐标系中的脉冲内的最后两个电流测量点的斜率的描述符,其中x=ln(时间)且y=ln(电流), $P_{i,b}$ 是标示x-y坐标系中的脉冲内的最后两个电流测量点的截距的描述符,其中x=ln(时间)且y=ln(电流), $c_{i,m}$ 标示斜率加权常量, $c_{i,b}$ 标示截距加权常量。可以使用多种优化技术(例如从SAS Institute可用的SAS软件包中可用的那些优化技术)来凭经验确定加权常量。

[0109] 应当理解的是,脉冲和相关电流响应的数目可以变化。在这里的一些示例中,脉冲的数目是N=9。然而,其他形式能够使用不同数目的脉冲。此外,应当理解的是,测试序列中并非所有脉冲都需要被用在分析物浓度确定中,例如其中脉冲的数目N=9,并且可以使用包括十一个脉冲的脉冲序列(诸如,以上结合图3公开的脉冲序列),并且可以不利用针对脉冲10和11的电流响应信息。在其他情况下,可以使用来自对测试信号中的所有脉冲的电流响应的信息。

[0110] 操作1218使用有效电流 I_{eff} 以及AC电流响应信息以根据方程2确定所预测的葡萄糖浓度:

$$[0111] \quad \text{Predglu} = a_0 + (b_0 + \exp(b_1 + b_2 * I_{\text{eff}} + P_{\text{eff}} + V_{\text{eff}})) * (I_{\text{eff}})$$

[0112] 在方程2中, P_{eff} 是AC电流响应的有效相位, V_{eff} 是AC电流响应的有效导纳,并且 a_0 、 b_0 、 b_1 和 b_2 是通过已知优化技术而确定的常量。相位项 P_{eff} 是根据方程3来确定的:

$$[0113] \quad P_{\text{eff}} = bp_2 * (p_{11} * \cos(\alpha) + p_{12} * \sin(\alpha)) + bp_3 * (-p_{11} * \sin(\alpha) + p_{12} * \cos(\alpha))$$

[0114] 在方程3中, $\alpha = \arctan(I)$, p_{11} 是20kHz AC电流响应相位, p_{12} 是10kHz AC电流响应相位,并且 bp_2 和 bp_3 是可由各种优化技术确定的优化的加权系数。导纳项 V_{eff} 是根据方程4来定义的:

$$[0115] \quad V_{\text{eff}} = by_2 * (y_{11} * \cos(\alpha) + y_{12} * \sin(\alpha)) + by_3 * (-y_{11} * \sin(\alpha) + y_{12} * \cos(\alpha))$$

[0116] 在方程4中, $\alpha = \arctan(I)$,并且 y_{11} 是20kHz AC导纳, y_{12} 是10kHz AC导纳,并且 by_2 和 by_3 是可由各种优化技术确定的优化的加权系数。

[0117] 操作1218可以使用可替换的方法来确定所预测的葡萄糖浓度,例如,根据由方程5描述的关系:

[0118] $Predglu = a_0 + a_1 * I_{eff} + \exp(b_0 + P_{eff} + Y_{eff}) * I_{eff}$ 。

[0119] 在方程5中, P_{eff} 是AC电流响应的有效相位, Y_{eff} 是AC电流响应的有效导纳, 并且 a_0 、 a_1 和 b_0 是常量。可以使用如以上所描述的基本上相同的技术来确定 P_{eff} 和 Y_{eff} 。

[0120] 应当理解的是, 以上结合操作1218描述的描述符、变换和确定是方法的非限制性示例, 通过该方法, 可以使用对应于包括激励电位脉冲的DC脉冲序列的电流响应中包括的信息和针对恢复脉冲的电流响应信息来确定分析物浓度。结合发明构思的可替换方法可以利用根据本文公开的原理和示例的多种附加或可替换描述符和/或数据变换。

[0121] 发明人开发了并以实验方式证实了能够通过本文公开的方法实现很多意料不到的性能特性。关于结合图10描述的一般方法, 多种这类性能特性被证实。示例性性能特性包括10/10性能, 其中使用多个测试元件执行的低于5%的葡萄糖确定包括了在高葡萄糖水平(如在75mg/dL处或以上的那些葡萄糖水平)处大于±10%的误差和/或在低葡萄糖水平(如在75mg/dL以下的那些葡萄糖水平)处±10mg/dL的误差。

[0122] 因此, 某些示例性方法包括针对样本温度的变化、样本Hct的变化和/或样本盐的变化的10/10性能。一些方法包括针对样本Hct的变化50%的10/10性能, 例如从20%-70% Hct的变化。其他方法包括针对样本温度的变化50°C的10/10性能, 例如从6°C到44°C的变化。其他方法包括针对样本盐的变化40mg/dL的10/10性能, 例如, 样本盐从140mg/dL到180mg/dL的变化。其他方法包括针对上述温度、Hct和/或盐变化的组合的10/10性能。

[0123] 进一步的示例性性能特性包括但不限于测量偏差、归一化误差(“NE”)归一化误差的标准差(“SDNE”)、总系统误差(“TSE”)及其组合。在一个示例性证实研究中, 补偿样本Hct从约20%至约70%且样本温度从约6°C至约44°C的协同变化的10/10性能演示了下表1中总结的性能特性。

[0124] 表1

[0125]	10/10 温度 失效	10/10 血细 胞比容失效	标称处的偏差	NE	SDNE	TSE
	0	0	1.79	0.22	5.67	9.55

[0126] 另一个示例性性能特性包括针对试剂膜厚度的变化的偏差、SDNE和TSE特性。在示例性证实研究中, 利用毛细管血针对在至多两个不同通道(O和M)上产生的测试元件的三个辊执行了三轮测试。针对辊1、2和3的所测量的干燥试剂膜厚度是4.64、4.08和5.10μm, 其对应于标称、-12%、+10%。该研究的性能特性被总结在下表2中。

[0127] 表2

[0128]

辊	通道	N	平均偏差	SDNE	TSE
1	M	477	-0.30	4.11	8.52
1	O	233	-1.68	4.22	10.12
1	M&O	710	-0.75	4.20	9.14
2	O	236	6.17	5.49	17.15
3	M	234	-6.32	4.39	15.10

[0129] 该研究演示了对于毛细管血而言可忽略的偏差(-0.75), 即便分析物浓度技术没

有利用毛细管血加以训练。该研究还演示了针对辊1的全部两个通道的低平均偏差,即便利用来自仅通道M的条对算法进行了训练。该研究进一步演示对涂覆重量变化的不敏感性,由于在较低的涂覆重量时平均偏差是约+6%,而在较高涂覆重量时平均偏差是约-6%。

[0130] 在另一个示例性证实研究中,从辊1对测试元件执行了三轮测试。该研究考虑了测试中的研究到研究的变化,并演示了在下表3中总结的结果。

[0131] 表3

[0132]

辊	通道	N	平均偏差	SDNE	TSE
1	M	238	0.06	3.85	7.76
1	O	239	0.05	4.09	8.23
1	M&O	477	0.06	3.97	7.99

[0133] 进一步的示例性证实研究测试了测试元件的十个不同批次,其中三个批次被用在分析物浓度确定技术的验证中。该研究演示了在下表4中总结的批次到批次鲁棒性结果。

[0134] 表4

辊	通道	N	平均偏差	SDNE	TSE
2	M&O	480	-0.73	4.44	9.61
3	M&O	479	2.31	3.78	9.88
4	M&O	478	2.44	4.33	11.10
2	M	240	0.57	4.54	9.66
2	O	240	-2.04	3.93	9.9
3	M	240	2.68	3.55	9.78
3	O	239	1.94	3.97	9.89
4	M	240	1.91	4.05	10.02
4	O	238	2.98	4.53	12.04

[0137] 另一个示例性性能特性包括对各种葡萄糖浓度和血细胞比容水平处的剂量抖动(如双剂量或延迟剂量)的补偿。示例性剂量抖动证实研究被进行,并演示了在下表5中总结的结果。

[0138] 表5

[0139]

葡萄糖	HCT	剂量种类	平均预测	标准差	偏差
120	45	正常	135.22	3.65	0.00
120	45	抖动	138.24	4.18	2.23
120	70	正常	124.38	3.88	0.00
120	70	抖动	127.72	3.79	2.68
550	45	正常	578.03	3.35	0.00
550	45	抖动	593.94	3.37	2.75
550	70	正常	621.51	3.70	0.00
550	10	抖动	626.13	4.23	0.74

[0140] 还结合关于图10描述的描述符和方法以及附加的描述符对性能特性进行了证实。针对多种示例性描述符的性能特性被总结在下表6中。

[0141] 表6

[0142]

	描述符				
	图 10 的 LN 时间、 LN 电 流描述 符	样本线 性, R 的 补偿的 AC&DC	对温度 描述符 的 1/sqrt 时间	总电荷 (Q)设立 -Orig DC, Rs 修改的 Y	全部脉 冲转变 -Orig DC 电 流
失效 T 要求	0	0	0	0	0

[0143]	失效 Hct 要求	0	0	0	0	3
	SDNE 训练	4.7	3.7	3.7	8.0	6.5
	盐要求	通过	通过	通过	通过	通过
	第一轮平均偏差 CV	-0.7	-0.1	0.6	-0.6	-5.2
	第一轮 SDNE	4.2	4.7	4.7	4.9	4.3
	第二轮平均偏差 CV	0.1	0.1	1.6	-1.1	-5.8
	第二轮 SDNE	4.0	4.4	4.1	7.1	5.9
	第三轮平均偏差 CV	2.3	3.3	-3.1	-3.9	-3.1
	第三轮 SDNE	3.8	4.3	3.7	5.1	4.6
	副剂量偏差	0.6	3.2	2.4	0.8	1.4
	40 Glu 处的 5mg/dL 抗坏血酸偏差	8.4	24.5	17.0	1.8	0.3
	40 Glu 处的 15mg/dL 抗坏血酸偏差	34.2	59.5	53.4	18.1	-1.7

[0144] 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。

[0145] 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构思。然而,发明构思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,发明构思意图涵盖如随附权利要求中阐述的发明构思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。

[0146] 1. 一种电化学测量液体样本中的分析物的方法,所述方法包括如下步骤:

[0147] 向电化学生物传感器应用电测试序列,所述生物传感器包括:

[0148] 电极系统，

[0149] 与所述电极系统电通信的试剂，和

[0150] 容器，被配置为使被提供给所述生物传感器的液体样本与同试剂形成液体接触的液体样本相接触，其中所述测试序列包括至少一个DC块，所述至少一个DC块包括至少一个激励电位脉冲和至少一个恢复电位脉冲，每个电位被配置为产生对所述测试序列的响应信息，且其中所述电极系统的闭路条件在所述至少一个DC块期间被保持；

[0151] 测量来自所述测试序列的响应信息；和

[0152] 构建对向所述测试序列的响应的幅度和形状特性进行编码的描述符；和

[0153] 基于描述符确定液体样本的分析物浓度。

[0154] 2. 根据实施例1的方法，其中描述符编码激励电流响应信息和经变换的恢复电流响应信息的经变换的斜率信息和经变换的截距信息。

[0155] 3. 根据实施例2的方法，其中经变换的斜率信息和经变换的截距信息适合于x-y坐标系，且其中 $x = \ln(\text{时间})$ 且 $y = \ln(\text{电流})$ 。

[0156] 4. 根据实施例3的方法，其中确定分析物浓度步骤包括确定有效电流。

[0157] 5. 根据实施例4的方法，其中有效电流是根据以下方程来确定的：

$$[0158] \quad I_{\text{eff}} = \sum_{i=1}^{i=N} (c_{i,m} * P_{i,m} + c_{i,b} * P_{i,b}) ,$$

[0159] 其中 I_{eff} 标示有效电流， i 标示电位脉冲的测试序列中的脉冲号， N 标示测试序列中的脉冲的总数， $P_{i,m}$ 标示脉冲 i 内的两个电流测量点的斜率， $P_{i,b}$ 标示脉冲 i 内的两个电流测量点的截距，并且 $c_{i,m}$ 和 $c_{i,b}$ 标示加权常量。

[0160] 6. 根据实施例5的方法，其中 $N=9$ ，且脉冲 $i=1, 3, 5, 7$ 和 9 包括激励电位。

[0161] 7. 根据实施例5的方法，其中分析物浓度是葡萄糖浓度并且液体样本是血液。

[0162] 8. 根据实施例7的方法，其中对于从约20%至约70%变化的样本血细胞比容，分析物浓度变化 $\pm 10\%$ 或更少。

[0163] 9. 根据实施例7的方法，其中对于从约140mg/dL至约180mg/dL变化的样本盐，分析物浓度变化 $\pm 10\%$ 或更少。

[0164] 10. 根据实施例7的方法，其中对于从约6°C至约44°C变化的样本温度，分析物浓度变化 $\pm 10\%$ 或更少。

[0165] 11. 根据实施例7的方法，其中对于从约20%至约70%变化的样本血细胞比容、从约140mg/dL至约180mg/dL变化的样本盐和从约6°C至约44°C变化的样本温度，分析物浓度变化 $\pm 10\%$ 或更少。

[0166] 12. 根据实施例1的方法，激励电流响应信息和响应电流响应信息的幅度和形状由x-y空间中的点定义，其中 $x = \ln(\text{时间})$ 且 $y = \ln(\text{电流})$ 。

[0167] 13. 根据实施例1的方法，其中所述测试序列进一步包括交流电(AC)块。

[0168] 14. 根据实施例13的方法，其中分析物浓度是葡萄糖浓度，且其中葡萄糖浓度是根据以下方程来确定的：

$$[0169] \quad \text{Predglu} = a_0 + (b_0 + \exp(b_1 + b_2 * I_{\text{eff}} + P_{\text{eff}} + V_{\text{eff}})) * (I_{\text{eff}}) ,$$

[0170] 其中 a_0 、 b_0 、 b_1 和 b_2 是常量， P_{eff} 是有效相位，并且 Y_{eff} 是有效导纳。

[0171] 15. 根据实施例14的方法，其中 P_{eff} 是根据以下方程来确定的：

[0172] $P_{\text{eff}} = bp2 * (p11 * \cos(\alpha) + p12 * \sin(\alpha)) + bp3 * (-p11 * \sin(\alpha) + p12 * \cos(\alpha))$,

[0173] 其中, $\alpha = \arctan(1)$, $p11$ 是 20kHz AC 相位, $p12$ 是 10kHz AC 相位, 且 $bp2$ 和 $bp3$ 是加权项。

[0174] 16. 根据实施例 14 的方法, 其中 Y_{eff} 是根据以下方程来确定的:

[0175] $Y_{\text{eff}} = by2 * (y11 * \cos(\alpha) + y12 * \sin(\alpha)) + by3 * (-y11 * \sin(\alpha) + y12 * \cos(\alpha))$

[0176] 其中, $\alpha = \arctan(1)$, $y11$ 是 20kHz AC 导纳, $y12$ 是 10kHz AC 导纳, 且 $by2$ 和 $by3$ 是加权项。

[0177] 17. 一种被配置为执行实施例 1-16 中任一项所述的方法的分析物浓度测量设备。

[0178] 18. 根据权利要求 17 的设备, 其中该设备是血糖仪。

[0179] 19. 一种被配置为执行实施例 1-16 中任一项所述的方法的分析物浓度确定系统。

[0180] 20. 根据权利要求 19 的系统, 其中该系统是自监测血糖 (SMBG) 系统。

[0181] 21. 一种电化学测量液体样本中的分析物的方法, 所述方法包括如下步骤:

[0182] 向电化学生物传感器应用电测试序列, 所述生物传感器包括:

[0183] 电极系统,

[0184] 与所述电极系统电通信的试剂, 和

[0185] 容器, 被配置为使被提供给所述生物传感器的液体样本与同试剂形成液体接触的液体样本相接触, 其中所述测试序列包括至少一个 DC 块, 所述至少一个 DC 块包括至少一个激励电位脉冲和至少一个恢复电位脉冲, 每个电位被配置为产生对所述测试序列的响应信息, 且其中所述电极系统的闭路条件在所述至少一个 DC 块期间被保持;

[0186] 测量来自所述测试序列的响应信息; 和

[0187] 至少部分基于经变换的激励电流响应信息和经变换的恢复电流响应信息确定分析物的分析物浓度。

[0188] 22. 根据实施例 21 的方法, 进一步包括下述步骤: 将激励电流响应信息和恢复电流响应信息从第一 x - y 空间变换到第二 x - y 空间, 在第一 x - y 空间中 x = 时间且 y = 电流, 在第二 x - y 空间中 x = $\ln(\text{时间})$ 且 y = $\ln(\text{电流})$ 。

[0189] 23. 根据实施例 21 的方法, 其中确定分析物浓度步骤使用描述符, 所述描述符编码经变换的激励电流响应信息和经变换的恢复电流响应信息的幅度和形状特性。

[0190] 24. 根据实施例 21 的方法, 其中确定分析物浓度步骤基于根据经变换的激励电流响应信息和经变换的恢复电流响应信息确定的有效电流。

[0191] 25. 根据实施例 24 的方法, 其中分析物浓度是所预测的葡萄糖浓度 $Predglu$, 其是根据以下方程来确定的:

[0192] $Predglu = a0 + (b0 + \exp(b1 + b2 * I_{\text{eff}} + P_{\text{eff}} + Y_{\text{eff}})) * (I_{\text{eff}})$,

[0193] 其中 $a0$ 、 $b0$ 、 $b1$ 和 $b2$ 是常量, P_{eff} 是有效相位并且 Y_{eff} 是有效导纳, 其中 P_{eff} 是根据以下方程来确定的:

[0194] $P_{\text{eff}} = bp2 * (p11 * \cos(\alpha) + p12 * \sin(\alpha)) + bp3 * (-p11 * \sin(\alpha) + p12 * \cos(\alpha))$,

[0195] 其中 $\alpha = \arctan(1)$, $p11$ 是 20kHz AC 相位, $p12$ 是 10kHz AC 相位, 且 $bp2$ 和 $bp3$ 是加权项, 且其中 Y_{eff} 是根据以下方程来确定的:

[0196] $Y_{\text{eff}} = by2 * (y11 * \cos(\alpha) + y12 * \sin(\alpha)) + by3 * (-y11 * \sin(\alpha) + y12 * \cos(\alpha))$,

[0197] 其中 $\alpha = \arctan(1)$, $y11$ 是 20kHz AC 导纳, $y12$ 是 10kHz AC 导纳, 且 $by2$ 和 $by3$ 是加权

项。

[0198] 26. 根据实施例21的方法,其中在小于约75mg/dL的浓度处,95%的分析物浓度落入参考值 $\pm 10\text{mg/dl}$ 内,且其中在大于或等于约75mg/dL的浓度处,95%的分析物浓度落入参考值 $\pm 10\%$ 内。

[0199] 27. 根据实施例21的方法,其中分析物浓度的归一化误差标准差(SDNE)为5%或更小。

[0200] 28. 根据实施例21的方法,其中分析物浓度的总系统误差(TSE)为10%或更小。

[0201] 29. 一种被配置为执行实施例21-28中任一项所述的方法的分析物浓度测量设备。

[0202] 30. 根据实施例29的设备,其中该设备是血糖仪。

[0203] 31. 一种被配置为执行实施例21-28中任一项所述的方法的分析物浓度确定系统。

[0204] 32. 根据实施例31的系统,其中该系统是自监测血糖(SMBG)系统。

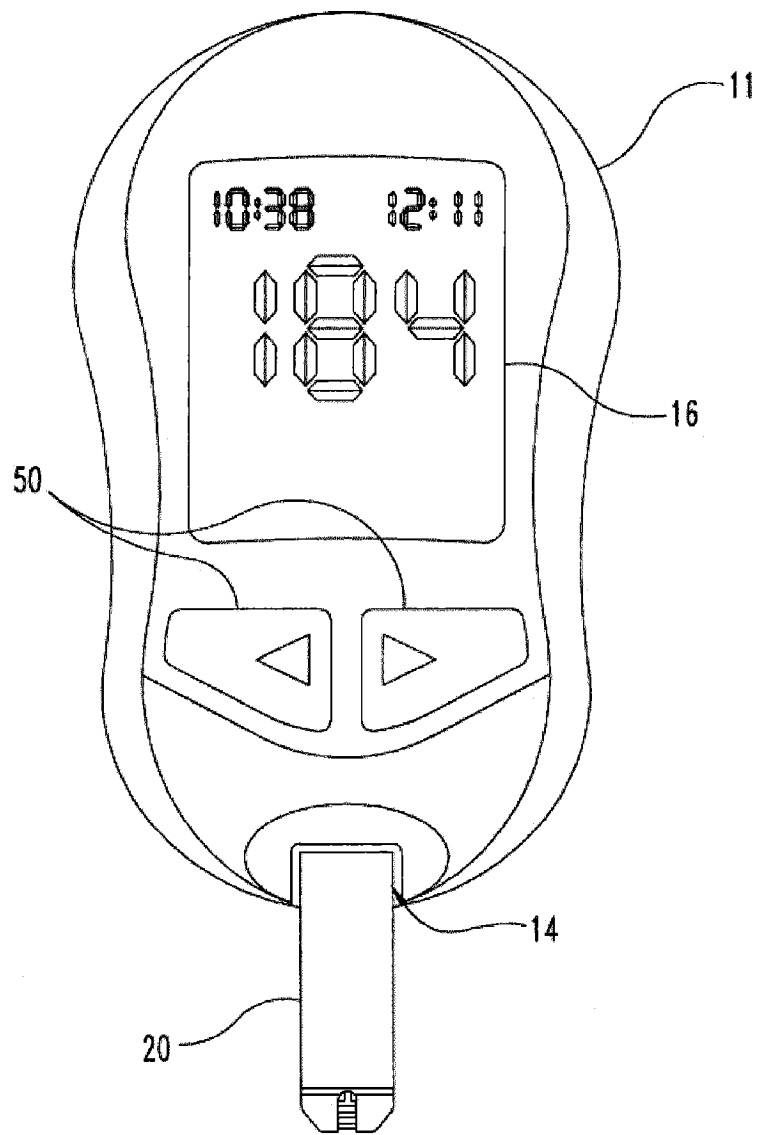


图1

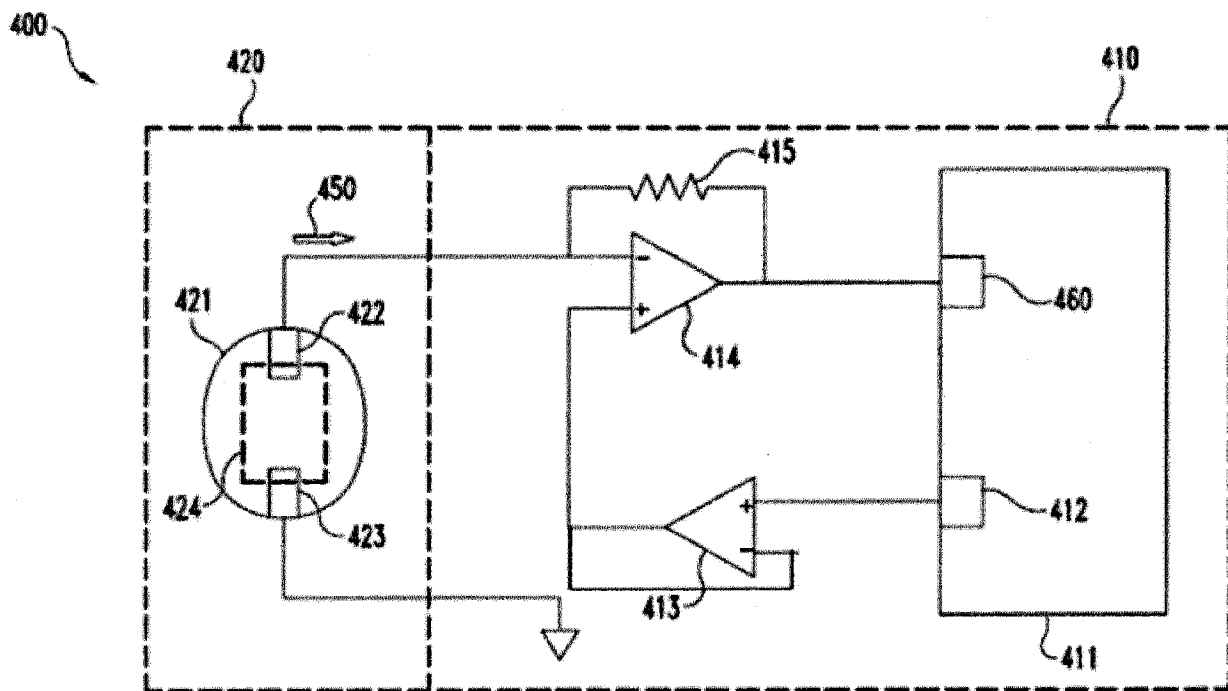


图2

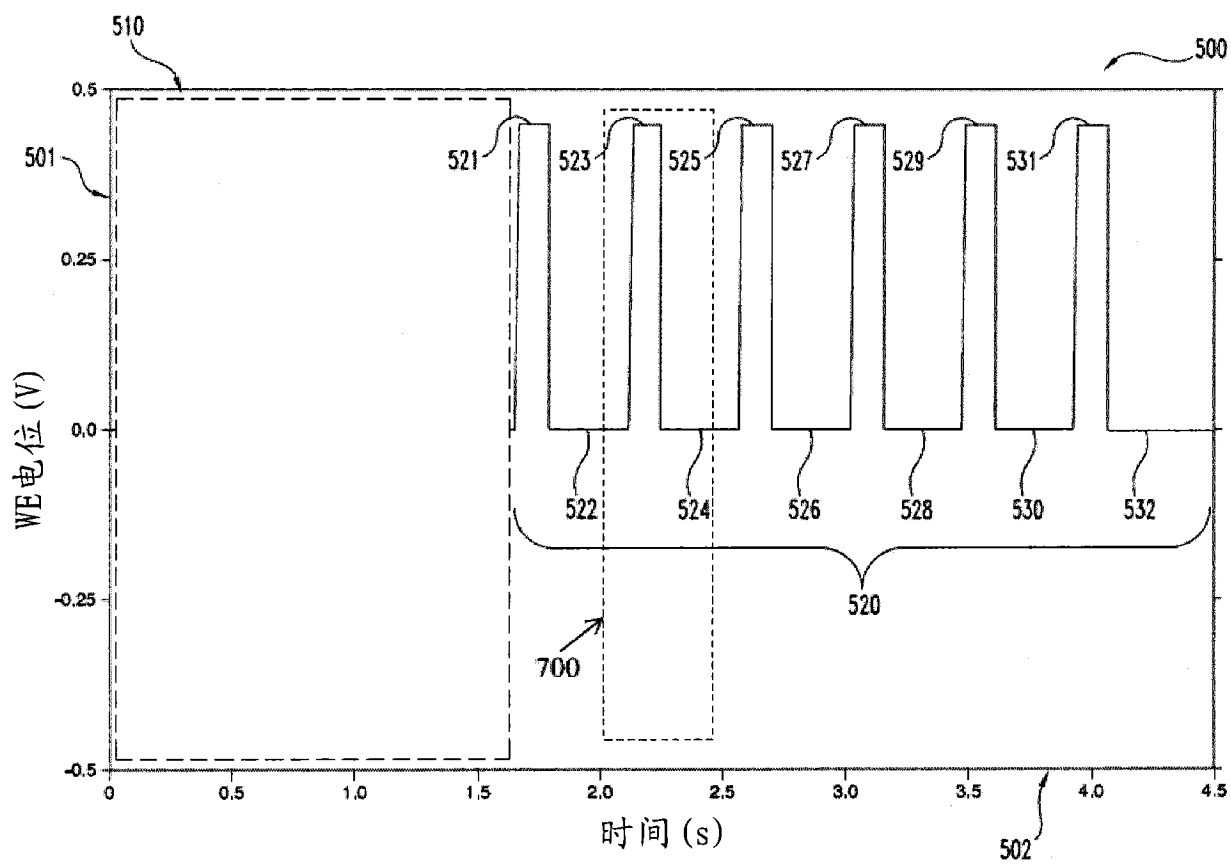


图3

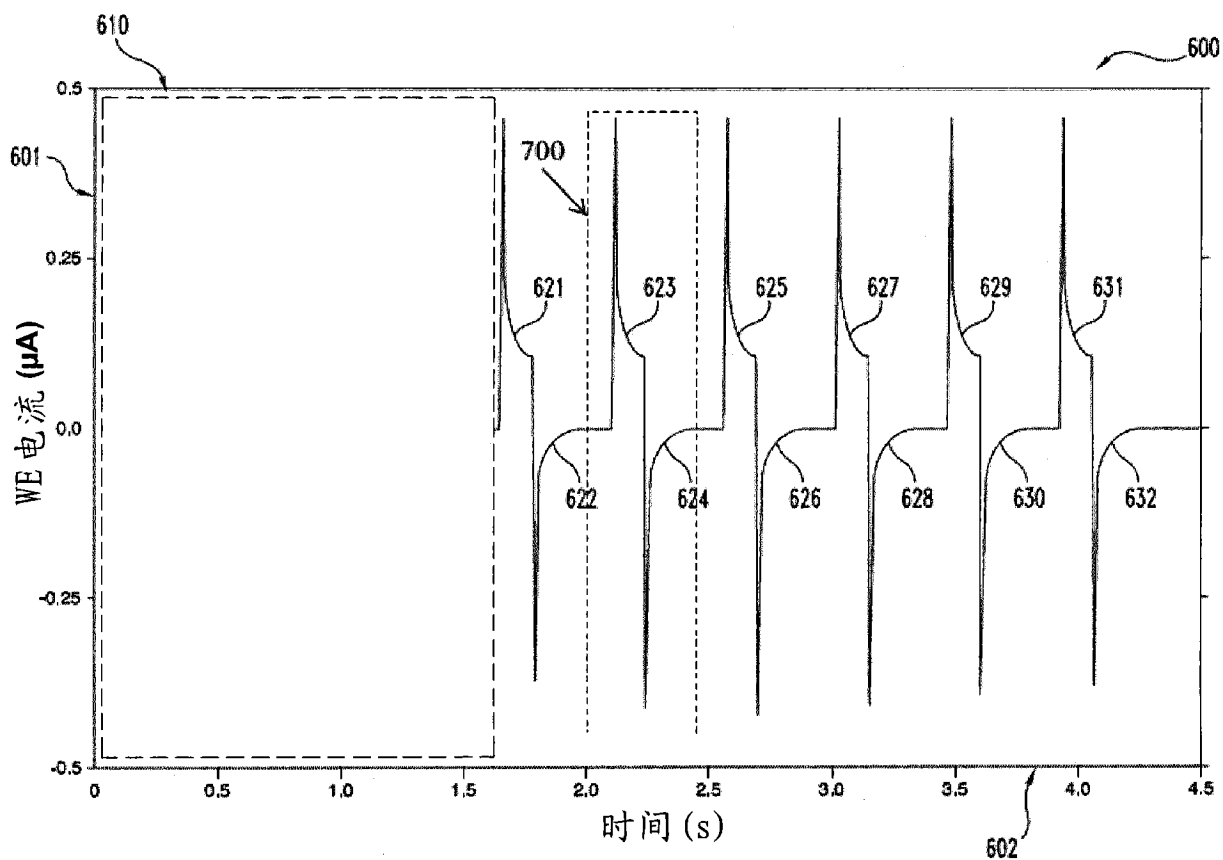


图4

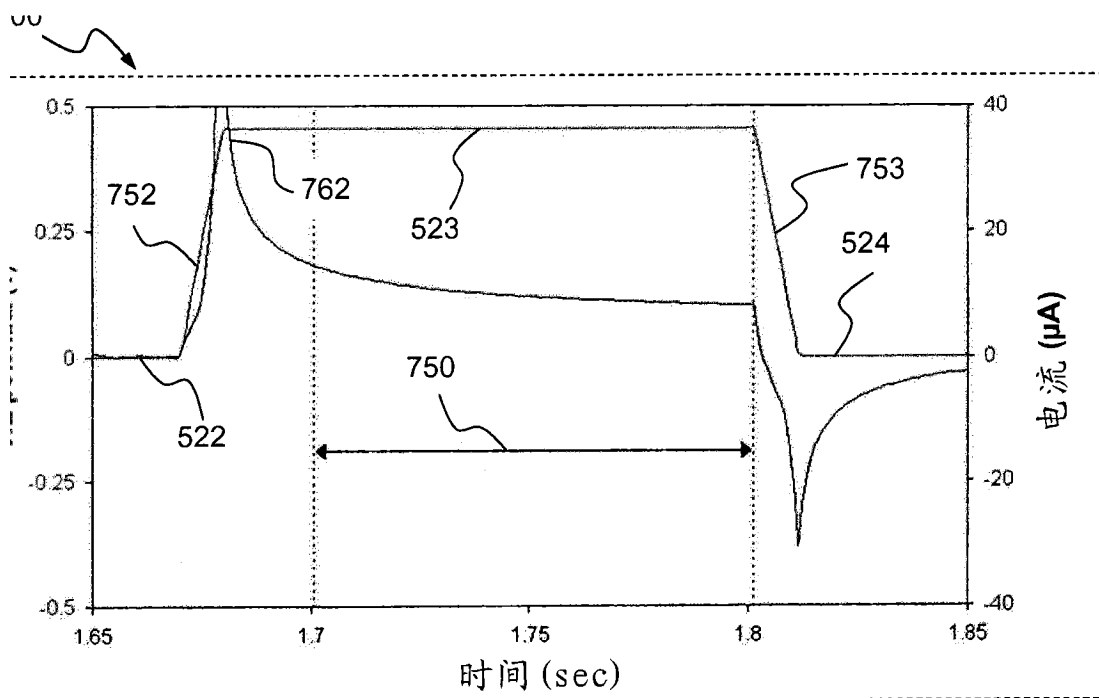


图5

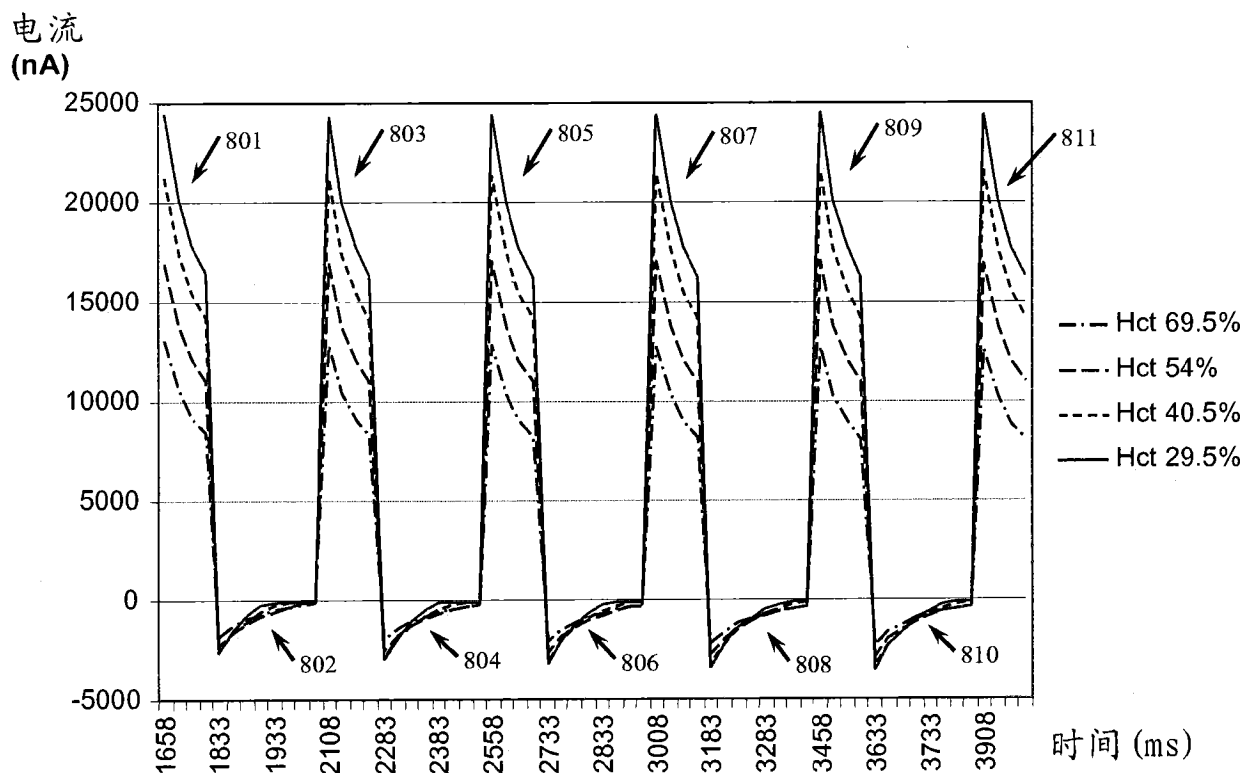


图6

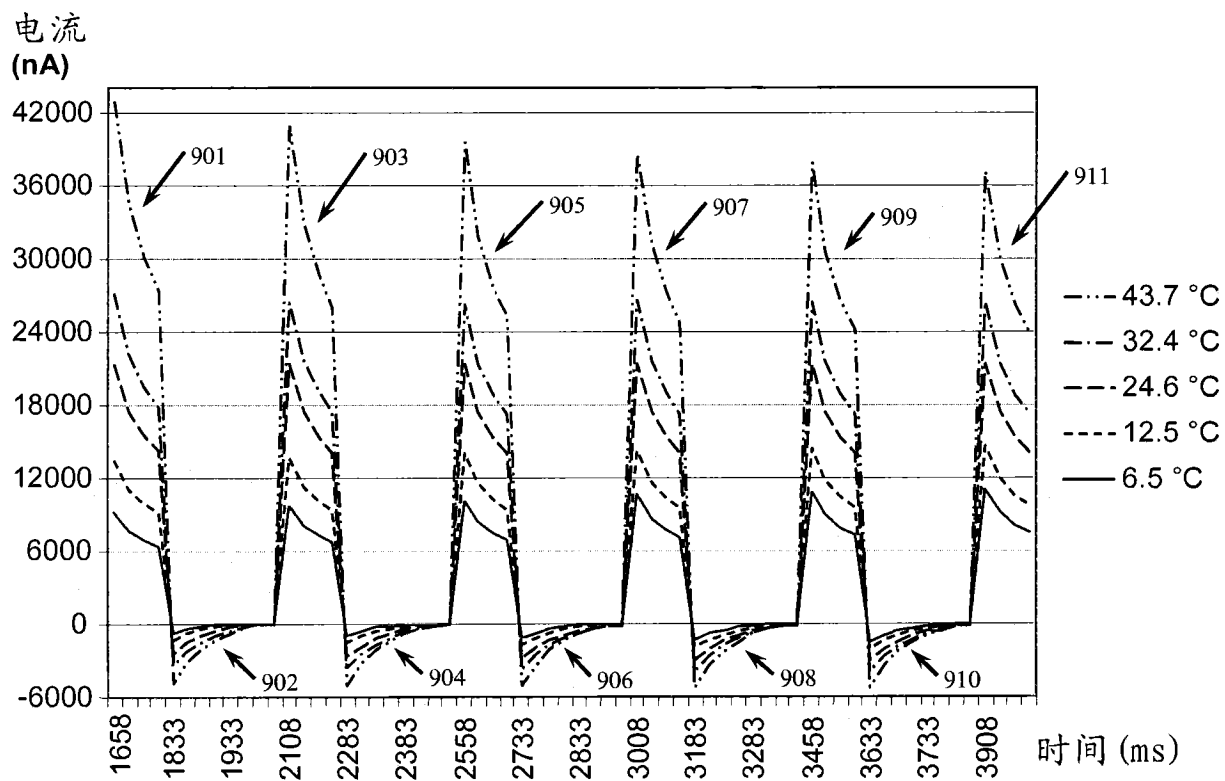


图7

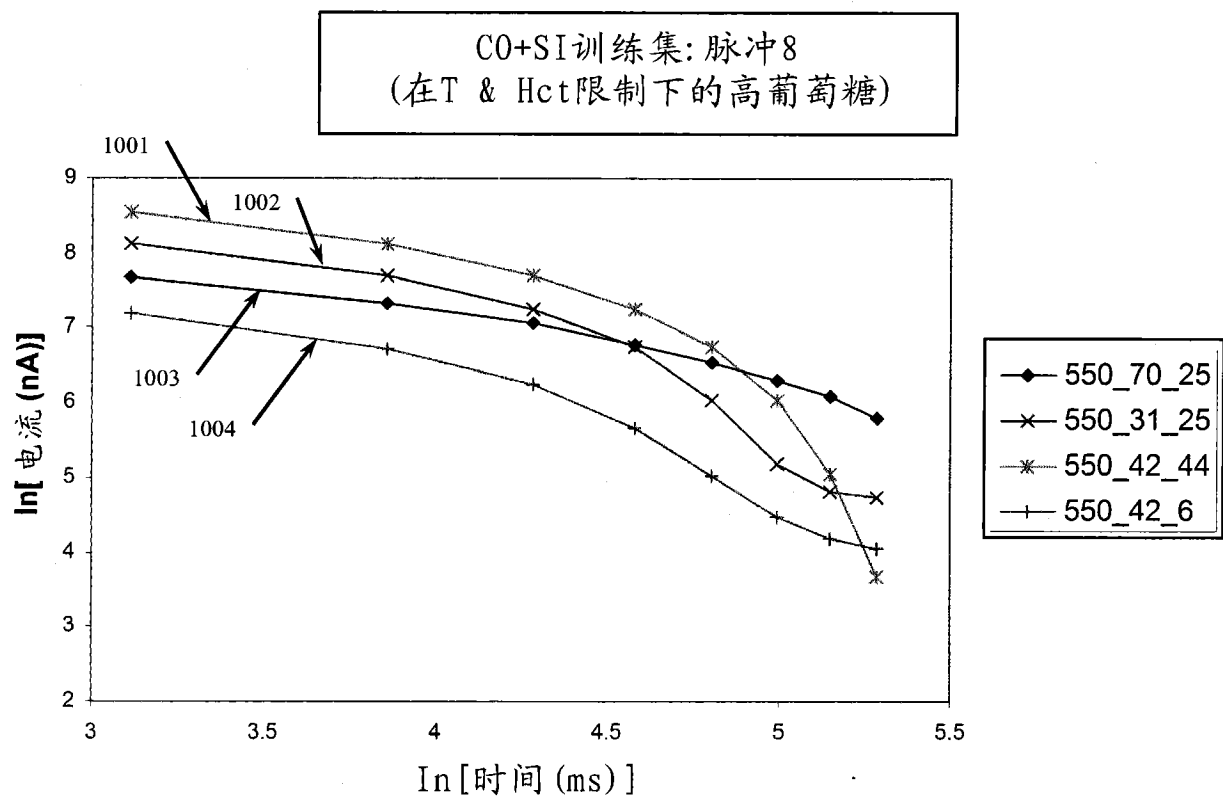


图8

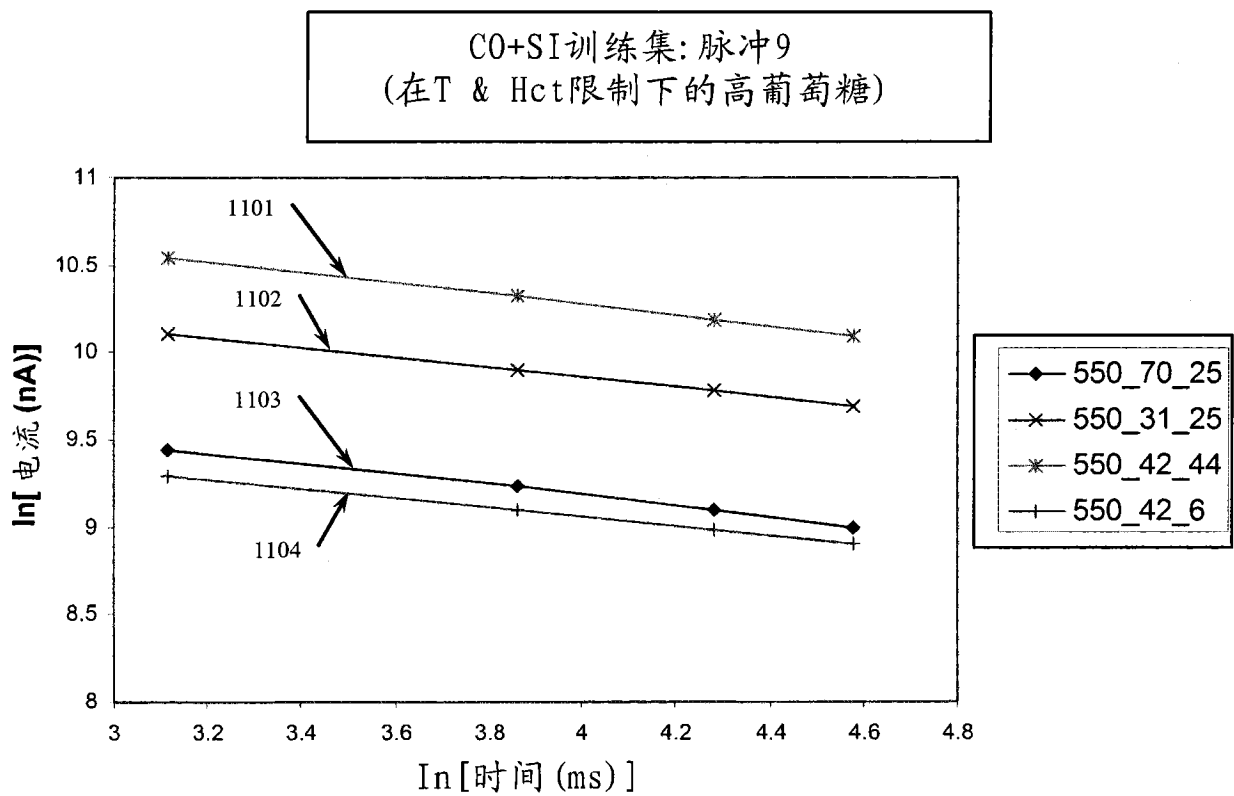


图9

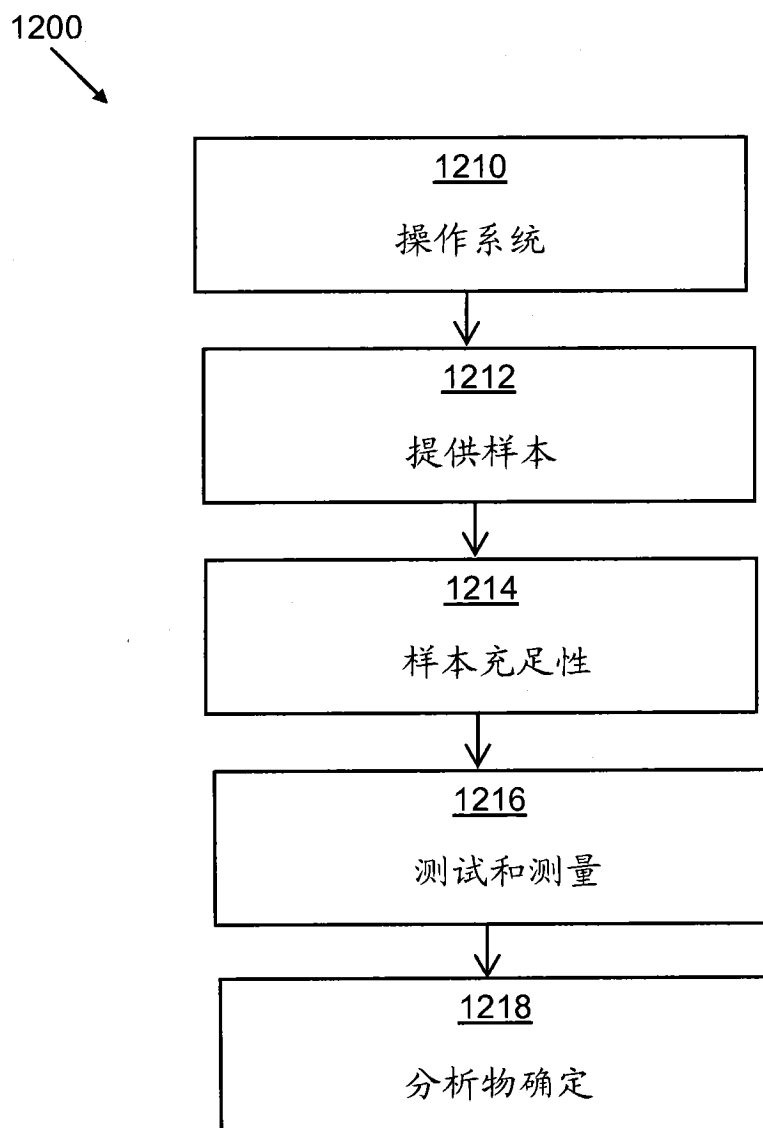


图10