



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105247356 B

(45)授权公告日 2017. 11. 07

(21)申请号 201480014855.8

(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 105247356 A

(43)申请公布日 2016.01.13

(30)优先权数据

61/798383 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/EP2014/054943 2014.03.13

(87)PCT国际申请的公布数据

W02014/140164 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

(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)

A61B 5/1473(2006.01)

A61B 5/1486(2006.01)

A61B 5/1495(2006.01)

A61B 5/145(2006.01)

审查员 吴爱坪

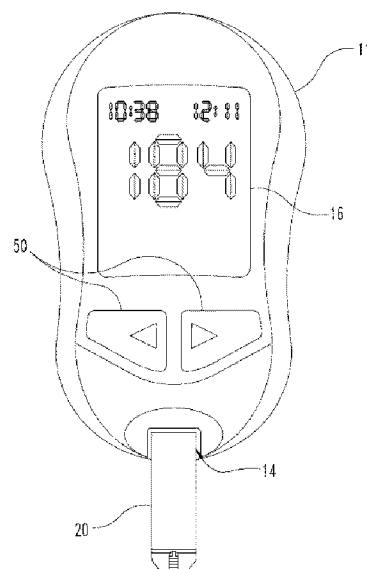
权利要求书2页 说明书14页 附图7页

(54)发明名称

使用来自电化学分析物测量中的恢复脉冲的信息的方法以及合并所述方法的设备、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。这样的方法允许人们在提供分析物浓度之前校正和/或补偿诸如温度之类的混杂变量。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,并且其中在至少一个恢复脉冲期间维持电极系统的闭合电路条件。被编码在至少一个恢复脉冲中的信息用于校正/补偿分析物浓度上的温度效应。还公开了合并各种测量方法的设备、装置和系统。



1. 一种补偿温度而同时电化学测量液体样本中的分析物的方法,所述方法包括以下步骤:

向电化学生物传感器应用电测试序列,其中该生物传感器是测试元件,该生物传感器包括:

电极系统,

与电极系统电连通的试剂,以及

容器,被配置成使被提供给该生物传感器的液体样本与试剂接触,

其中液体样本与试剂液体接触,其中测试序列包括具有至少一个激励电位脉冲和至少一个恢复电位脉冲的序列的至少一个直流电(DC)块,其中在DC块期间维持电极系统的闭合电路条件;以及

基于来自DC块的电流响应信息确定分析物浓度,其中来自至少一个恢复电位脉冲的信息用于基于偏最小二乘(PLS)回归模型补偿温度对分析物浓度的效应。

2. 权利要求1的方法,其中至少一个激励电位脉冲为大约+450mV并且至少一个恢复电位脉冲为大约0mV,并且其中每一个脉冲从大约50msec至大约500msec。

3. 权利要求1或2的方法,还包括:

测量对至少一个激励电位脉冲和对至少一个恢复电位脉冲的电流响应信息;以及从激励电流响应和恢复电流响应确定分析物浓度。

4. 权利要求1或2的方法,其中测试序列还包括至少两个不同频率的低振幅信号的交流电(AC)块。

5. 权利要求4的方法,其中AC块被应用在至少一个DC块之前、在至少一个DC块之后或者被散布在至少一个DC块内。

6. 权利要求1或2的方法,其中PLS回归模型基于包括血细胞比容、温度和分析物浓度的协变量数据集。

7. 权利要求1或2的方法,其中PLS回归模型基于包括温度和分析物浓度的协变量数据集。

8. 权利要求4的方法,其中频率为大约10kHz、大约20kHz、大约10kHz、大约2kHz和大约1kHz,并且其中每一个被应用达大约0.5秒至大约1.5秒。

9. 权利要求1或2的方法,其中对弛豫脉冲的电响应的信息包括未在对激励脉冲的电响应的信息中找到的唯一信息。

10. 权利要求1或2的方法,其中分析物浓度为葡萄糖浓度。

11. 一种被配置成执行权利要求1至10中任一项的方法的分析物浓度测量设备,其中所述分析物浓度测量设备是测试仪表(11),其中该仪表(11)包括用于向用户显示包括分析物浓度或其它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),其中该仪表(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。

12. 权利要求11的设备,其中所述设备是血液葡萄糖仪。

13. 一种被配置成执行权利要求1至10中任一项的方法的分析物浓度确定系统,其中所述分析物浓度确定系统包括与电化学生物传感器(20)操作耦合的测试仪表(11),其中该仪

表(11)包括用于向用户显示包括分析物浓度或其它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),其中该仪表(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。

14. 权利要求13的系统,其中所述系统是自监视血液葡萄糖(SMBG)系统。

使用来自电化学分析物测量中的恢复脉冲的信息的方法以及合并所述方法的设备、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.61/798,383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,其涉及基于来自具有至少一个直流电(DC)块的测试序列的响应信息来电化学测量液体样本中的分析物的方法,其中DC块包括具有至少一个恢复脉冲的脉冲序列。

背景技术

[0004] 诸如自监视血液葡萄糖(SMBG)系统、临床血液葡萄糖监视系统和实验室血液葡萄糖监视系统之类的许多分析物测量系统基于与诸如葡萄糖之类的分析物的反应所产生的电活性物种的安培计量、库仑计量、电位计量、电压计量或其它电学测量或者分析物基质的直接性质的测量。这些方法的组合还可以用于计算分析物浓度。

[0005] 在SMBG系统中,电化学测量通常通过将生物传感器插入到手持仪表中并且将诸如血液之类的液体样本的液滴引入到包括所定义的样本空间、经干燥的化学试剂和电极系统的生物传感器上而执行。当检测到样本时,仪表然后执行电学测量,并且数学算法用于将结果转换成可靠的葡萄糖浓度。

[0006] 例如,在一些安培计量测量中,将测试序列应用于具有感兴趣的分析物的样本,其中序列具有不同频率处的AC电位后跟有更长的固定DC电位。随着分析物被还原或氧化,监视去往所应用的测试序列的响应电流。结果得到的DC电流展现出指数衰减,如科特爾(Cottrell)方程所描述的那样。随着衰减的斜率减小且逼近关于时间的恒定改变率,电流的幅度可以被用于量化分析物。AC电流在很大程度上独立于分析物且更密切地涉及诸如血细胞比容(Hct)和温度之类的其它变量。

[0007] 然而,电流衰减的幅度、速率和形状可能受许多变量影响,这些变量包括但不限于试剂厚度、试剂的润湿、样本扩散的速率、Hct和温度以及某些干扰的存在。这些干扰物或混杂变量可能导致与诸如葡萄糖之类的分析物成比例的DC电流的所观察到的幅度的增加或减小,从而导致从“真实”葡萄糖浓度的偏离。组合AC和DC电流响应信息以生成“真实”葡萄糖值的努力要么极其复杂要么在很大程度上已不令人满意。

[0008] 当前方法和系统提供了关于便利性的一些优点;然而,仍旧存在对于甚至在存在混杂变量的情况下电化学测量液体样本中的分析物的可替换方法的需要。

发明内容

[0009] 鉴于以上指出的缺点,本公开描述了电化学测量诸如体液之类的液体样本中的分析物的方法。该方法基于以下发明概念,其包括应用包括具有激励脉冲和恢复脉冲的至少

一个DC块的测试序列并且然后使用从至少一个恢复脉冲导出的信息来校正和/或补偿温度对分析物浓度的效应。例如,诸如恢复脉冲的电流响应、形状和/或幅度之类的信息可以用于确定温度对分析物浓度的效应。因此,存在通过恢复电流响应编码的唯一信息内容,特别地关于温度,其提供值且可以用于进一步细化分析物测试系统的精度和性能。本发明概念因此在与测量液体样本中的分析物浓度(或值)的已知方法相比时提供某些优点、效果、特征和目的。

[0010] 在一方面中,提供了一种用于测量、确定、计算或以其它方式预测已经被应用到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。该方法可以包括以下步骤:向液体样本提供至少一个DC块的测试序列以及测量对此的响应信息,其中测试块被设计成引出关于温度效应的具体信息,其中DC块包括至少一个恢复脉冲,并且其中在DC块期间维持电化学生物传感器的电极系统的闭合电路条件。

[0011] 至少一个DC块是连续的脉冲激励波形(即,遍及闭合电路中的DC块应用和控制电位),其与采用激励脉冲之间的开路的一些脉冲安培计量方法相对。DC块包括多个短持续时间激励脉冲和恢复脉冲,其被优化以用于检测诸如葡萄糖之类的分析物,该优化关于脉冲持续时间、激励脉冲和恢复脉冲之间的斜坡转变、在每一个脉冲期间测量的电流响应的数目,并且其中在每一个脉冲电流响应中进行测量。DC块可以是闭合电路中在大约0mV至大约+450mV之间交替的电位处的从至少一个(1)脉冲至大约十个(10)脉冲。每一个脉冲可以被应用达大约50msec至大约500msec。而且,斜坡速率可以从大约10mV/msec至大约50mV/msec。

[0012] 此外,该方法可以包括下述步骤:使用来自至少一个(1)恢复脉冲的响应信息来构造多变量分析(MVA)以构建用于温度的偏最小二乘(PLS)回归模型以便校正和/或补偿温度对分析物浓度的效应。

[0013] 一个PLS回归模型可以使用来自至少一个(1)激励脉冲和至少一个(1)恢复脉冲的响应信息,其中该模型基于Hct、温度和分析物浓度的全协变量数据集。可替换地,PLS回归模型基于温度和分析物浓度的部分协变量数据集。

[0014] 在一些实例中,PLS回归模型还可以使用来自AC块的响应信息以进一步校正和/或补偿温度对分析物浓度的效应。因此,测试序列还可以包括至少一个AC块。

[0015] 关于AC块,其可以是顺序地或并行地同时应用的多个低振幅信号。在一些实例中,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。在其它实例中,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。

[0016] 在一些实例中,AC块被应用达大约500msec至大约1.5sec。在其它实例中,AC块被应用达大约100msec至大约300msec。

[0017] 在一些实例中,测试序列还可以包括第二DC块。在其它实例中,测试序列包括AC块

和第二DC块二者。

[0018] 鉴于前文,提供了结合体液分析使用的设备、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、病毒和其它分析物以及其组合的分析物的浓度。在某些实例中,分析物是葡萄糖。

[0019] 本发明概念的这些和其它优点、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概念的实施例的附图做出参考。

附图说明

[0020] 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:

[0021] 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。

[0022] 图2A-B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。

[0023] 图3示出可由分析物测量设备、装置或系统采用的另一示例性测试序列。

[0024] 图4是示出针对PLS模型的实际导纳值(y轴)相对于所预测的导纳值(x轴)的变化的曲线图。

[0025] 图5是示出针对通过目标葡萄糖水平着色的多个协变量数据集观察的DC电流响应的曲线图,其中y轴是以nA为单位的电流响应,x轴为时间序列中的DC电流值的编号,并且圆圈的DC电流对应于具有最高VIP得分的X变量。

[0026] 图6是示出针对另一PLS模型的实际导纳值(y轴)相对于所预测的导纳值(x轴)的变化的曲线图。

[0027] 图7是示出针对通过目标葡萄糖水平着色的多个协变量数据集观察的DC电流响应的曲线图,其中y轴是以nA为单位的电流响应,x轴为时间序列中的DC电流值的编号,并且圆圈的DC电流对应于具有最高VIP得分的X变量。

[0028] 图8是示出针对另一PLS模型的实际导纳值(y轴)相对于所预测的导纳值(x轴)的变化的曲线图。

[0029] 图9是示出针对通过目标葡萄糖水平着色的多个协变量数据集观察的DC电流响应的曲线图,其中y轴是以nA为单位的电流响应,x轴为时间序列中的DC电流值的编号,并且圆圈的DC电流对应于具有最高VIP得分的X变量。

[0030] 虽然本发明概念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概念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概念的范围。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它问题时有用的优点、效果、特征和目的。

具体实施方式

[0031] 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

本发明概念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。

[0032] 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它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,并且修改和其它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。

[0033] 除非以其它方式限定,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。

[0034] 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”。

[0035] 概述

[0036] 本文公开了使用从至少一个DC恢复脉冲导出的响应信息来甚至在存在温度变化的情况下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温度之类的混杂变量的效应,从而提供更“真实”的分析物浓度。

[0037] 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它电化学测量方法(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; 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。

[0038] 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。

[0039] 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。

[0040] 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;“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。

[0041] 分析物测量设备、装置和系统

[0042] 在描述本发明测量方法之前并且与其结合,图1示出包括诸如测试仪表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。在一些实例中,样本可以是体液样本,诸如例如全血、血浆、血清、尿液或唾液。在其它实例中,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。

[0043] 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。在一些实例中,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。在其它实例中,生物传感器20被配置成电化学测量一个或多个其它分析物,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、病毒和其它分析物。

[0044] 仪表11包括:用于向用户显示包括(一个或多个)分析物浓度或其它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)。在一些实例中,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。在其它实例中,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、病毒和其它分析物之类的一个或多个其它分析物。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。

[0045] 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它测量设备、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它。

[0046] 应当理解的是,生物传感器和仪表可以包括附加于或替代于图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 of 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或其它测试元件。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。

[0047] 测量方法

[0048] 如以上指出的,本文所描述的测量方法基于以下发明概念,其包括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块还包括至少一个恢复脉冲,并且其中在DC块期间维持电学生物传感器的电极系统的闭合电路条件。具体地,测量方法使用从至少一个恢复脉冲导出的响应信息以补偿和/或校正诸如温度之类的混杂变量对分析物浓度的影响。

[0049] 在方法当中共有的一些步骤是:将具有激励和恢复脉冲的至少一个DC块的测试序列应用于诸如体液样本之类的液体样本以及测量对DC块的电流响应。在其它实例中,测试序列可以包括与至少一个DC块结合的低振幅信号的AC块。在另外其它实例中,附加的AC和/或DC块可以被包括在测试序列中。

[0050] 图2A-B示出可与SMBG和其它测试系统结合使用的示例性测试序列,其中测试序列可以包括AC和/或DC电位的一个或多个块。例如,测试序列可以包括AC块后跟有受控DC脉冲轮廓序列,诸如:(1)多个低振幅信号的AC块;以及(2)通过短持续时间(例如大约50-500msec)恢复脉冲分离的类似短持续时间(例如大约50-500msec)大约450mV激励脉冲的DC块,在此期间应用闭合电路0mV恢复电位。

[0051] 当作为测试序列的一部分时,AC块可以包括多个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。在其它实例中,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。在另外其它实例中,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。在又其它实例中,AC块可以包括1段,其中该段具有同时应用的多个低频AC信号。

[0052] 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/或干扰物的折衷。

[0053] 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。

[0054] AC块的每一个段中的每一个信号的频率可以从大约1 kHz到大约20 kHz,从大约2 kHz到大约19 kHz,从大约3 kHz到大约18 kHz,从大约4 kHz到大约17 kHz,从大约5 kHz到大约16 kHz,从大约6 kHz到大约15 kHz,从大约7 kHz到大约14 kHz,从大约8 kHz到大约13 kHz,从大约9 kHz到大约12 kHz,或从大约10 kHz到大约11 kHz。在其它实例中,AC块中的每一个段的频率可以为大约1 kHz,大约2 kHz,大约3 kHz,大约4 kHz,大约5 kHz,大约6 kHz,大约7 kHz,大约8 kHz,大约9 kHz,大约10 kHz,大约11 kHz,大约12 kHz,大约13 kHz,大约14 kHz,大约15 kHz,大约16 kHz,大约17 kHz,大约18 kHz,大约19 kHz或大约20 kHz。在另外其它实例中,AC块的每一个段中的每一个信号的频率可以大于20 kHz,也就是说,大约30 kHz,大约40 kHz或大约50 kHz。在一些实例中,一个或多个段可以具有相同的频率,而在其它实例中,每一个段具有与其它段不同的频率。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。

[0055] 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精度进行采样。

[0056] 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。在其它实例中,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。

[0057] 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1sec,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1sec,大约1.25sec或大约1.5sec。特别地,AC块被应用达大约100msec至大约300msec。

[0058] 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。

[0059] 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。在一些实例中,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。在其它实例中,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。

[0060] 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。

[0061] 关于至少一个DC块,其可以包括在大约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它缓慢时变的电位差。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。

[0062] 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。在其它实例中,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。在另外其它实例中,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。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。

[0063] DC块中的每一个脉冲的电位可以从大约0 mV到大约450 mV,从大约10 mV到大约425 mV,从大约15 mV到大约400 mV,从大约20 mV到大约375 mV,从大约25 mV到大约350 mV,从大约30 mV到大约325 mV,从大约35 mV到大约300 mV,从大约40 mV到大约275 mV,从大约45 mV到大约250 mV,从大约50 mV到大约225 mV,从大约75 mV到大约200 mV,从大约100 mV到大约175 mV,或从大约125 mV到大约150 mV。在其它实例中,DC块中的每一个脉冲的电位可以为大约1 mV,大约10 mV,大约15 mV,大约20 mV,大约25 mV,大约30 mV,大约35 mV,大约40 mV,大约45 mV,大约50 mV,大约60 mV,大约70 mV,大约80 mV,大约90 mV,大约100 mV,大约110 mV,大约120 mV,大约130 mV,大约140 mV,大约150 mV,大约160 mV,大约170 mV,大约180 mV,大约190 mV,大约200 mV,大约210 mV,大约220 mV,大约230 mV,大约240 mV,大约250 mV,大约260 mV,大约270 mV,大约280 mV,大约290 mV,大约300 mV,大约310 mV,大约320 mV,大约330 mV,大约340 mV,大约350 mV,大约360 mV,大约370 mV,大约380 mV,大约390 mV,大约400 mV,大约410 mV,大约420 mV,大约430 mV,大约440 mV,或大约450 mV。在另外其它实例中,DC块的每一个脉冲的电位可以大于450 mV,也就是说,大约475 mV,大约500 mV,大约525 mV,大约550 mV,大约575 mV,大约600 mV,大约625 mV,大约650 mV,大约675 mV,大约700 mV,大约725 mV或大约750 mV。在另外其它实例中,激励脉冲电位可以大于、小于或等于大约+450mV。在一些实例中,一个或多个脉冲可以具有相同的电位,而在其它实例中,每一个脉冲具有与其它脉冲不同的电位。

[0064] 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。

[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60 msec至大约450 msec,大约70 msec至大约400 msec,大约80 msec至大约350 msec,大约90 msec至大约300 msec,大约100 msec至大约250 msec,大约150 msec至大约200 msec,或大约175 msec。可替换地,每一个脉冲可以被应用达大约50 msec,大约60 msec,大约70 msec,大约80 msec,大约90 msec,大约100 msec,大约125 msec,大约150 msec,大约175 msec,大约200 msec,大约225 msec,大约250 msec,大约275 msec,大约300 msec,大约325 msec,大约350 msec,大约375 msec,大约400 msec,大约425 msec,大约450 msec,大约475 msec或大约500 msec。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。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。

[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。在一些实例中,每一个脉冲可以具有相同的斜坡速率。在其它实例中,一些脉冲可以具有相同的斜坡速率并且其它脉冲可以具有不同的斜坡速率。在另外其它实例中,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5 mV/msec至大约75 mV/msec或从大约10 mV/msec至大约50 mV/msec, 15 mV/msec至大约25 mV/mse,或大约20 mV/msec。可替换地,斜坡速率可以为大约5 mV/msec,大约10 mV/msec,大约15 mV/msec,大约20 mV/msec,大约25 mV/msec,大约30 mV/msec,大约35 mV/msec,大约40 mV/msec,大约45 mV/msec,大约50 mV/msec,大约55 mV/msec,大约60 mV/msec,大约65 mV/msec,大约70 mV/msec或大约75 mV/msec。特别地,斜坡速率可以从大约40 mV/msec至大约50 mV/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] 在该方法中,AC和/或DC响应电流信息可以在大约2,000/sec至大约200,000/sec,在大约3,000/sec至大约190,000/sec,在大约4,000/sec至大约180,000/sec,在大约5,000/sec至大约170,000,在大约6,000/sec至大约160,000/sec,在大约7,000/sec至大约150,000/sec,在大约8,000/sec至大约140,000/sec,在大约9,000/sec至大约130,000/sec,在大约10,000/sec至大约120,000/sec,在大约15,000/sec至大约110,000/sec,在大约20,000/sec至大约100,000/sec,在大约30,000/sec至大约90,000/sec,在大约40,000/sec至大约80,000/sec,在大约50,000/sec至大约70,000/sec,或大约60,000/sec处获得(即测量或记录)。在一些实例中,AC和/或DC响应电流信息可以在大约100/sec至大约200/sec,在大约200/sec至大约300/sec,在大约300/sec至大约400/sec,在大约400/sec至大约500/sec,在大约500/sec至大约600/sec,在大约600/sec至大约700/sec,在大约700/sec至大约800/sec,在大约800/sec至大约900/sec,在大约1,000/sec至大约1,500/sec,在大约1,500/sec至大约2,000/sec,在大约2,000/sec至大约2,500/sec,在大约2,500/sec至大约3,000/sec,在大约3,000/sec至大约3,500/sec,在大约3,500/sec至大约4,000/sec,在大

约4,000/sec至大约4,500/sec,在大约4,500/sec至大约5,000/sec,在大约5,000/sec至大约5,500/sec,在大约5,500/sec至大约6,000/sec,在大约6,000/sec至大约6,500/sec,在大约6,500/sec至大约7,000/sec,在大约7,000/sec至大约7,500/sec,在大约7,500/sec至大约8,000/sec,在大约8,000/sec至大约8,500/sec,在大约8,500/sec至大约9,000/sec,在大约9,000/sec至大约9,500/sec,在大约9,500/sec至大约10,000/sec,在大约10,000/sec至大约20,000/sec,在大约20,000/sec至大约30,000/sec,在大约30,000/sec至大约40,000/sec,在大约40,000/sec至大约50,000/sec,在大约50,000/sec至大约60,000/sec,在大约60,000/sec至大约70,000/sec,在大约70,000/sec至大约80,000/sec,在大约80,000/sec至大约90,000/sec,在大约90,000/sec至大约100,000/sec,在大约100,000/sec至大约110,000/sec,在大约110,000/sec至大约120,000/sec,在大约120,000/sec至大约130,000/sec,在大约130,000/sec至大约140,000/sec,在大约140,000/sec至大约150,000/sec,在大约150,000/sec至大约160,000/sec,在大约160,000/sec至大约170,000/sec,在大约170,000/sec至大约180,000/sec,在大约180,000/sec至大约190,000/sec,或大约200,000/sec处获得。在其它实例中,AC和/或DC响应电流信息可以在高达大约100/sec,大约200/sec,大约300/sec,大约400/sec,大约500/sec, 600/sec,大约700/sec,大约800/sec,大约900/sec,大约1,000/sec,大约1,250/sec,大约1,500/sec,大约1,750/sec,大约2,000/sec,大约2,225/sec,大约2,500/sec,大约2,750/sec,大约3,000/sec,大约3,250/sec,大约3,500/sec,大约3,750/sec,大约4,000/sec,大约4,250/sec,大约4,500/sec,大约4,750/sec,大约5,000/sec,大约5,250/sec,大约5,500/sec,大约5,750/sec,大约6,000/sec,大约6,250/sec,大约6,500/sec,大约7,000/sec,大约7,250/sec,大约7,500/sec,大约7,750/sec,大约8,000/sec,大约8,250/sec,大约8,500/sec,大约8,750/sec,大约9,000/sec,大约9,250/sec,大约9,500/sec,大约9,750/sec,大约10,000/sec,大约15,000/sec,大约20,000/sec,大约25,000/sec,大约30,000/sec,大约35,000/sec,大约40,000/sec,大约45,000/sec,大约50,000/sec,大约55,000/sec,大约60,000/sec,大约65,000/sec,大约70,000/sec,大约75,000/sec,大约80,000/sec,大约85,000/sec,大约90,000/sec,大约95,000/sec,大约100,000/sec,大约105,000/sec,大约110,000/sec,大约115,000/sec,大约120,000/sec,大约125,000/sec,大约130,000/sec,大约135,000/sec,大约140,000/sec,大约145,000/sec,大约150,000/sec,大约155,000/sec,大约160,000/sec,大约165,000/sec,大约170,000/sec,大约175,000/sec,大约180,000/sec,大约185,000/sec,大约190,000/sec,大约195,000/sec,或大约200,000/sec处获得。在又其它实例中,AC和/或DC响应电流信息可以在大于200,000/sec处获得。

[0069] 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。在一些实例中,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。

[0070] 图2B中示出更加详细的测试序列,其中一个轨迹图示了所应用的DC电位,并且另一轨迹相应地图示了AC和DC电流响应。在该示例中,所应用的DC电位在脉冲之间可以固定在0mV处以提供恢复脉冲,从而使其成为一般连续的激励波形。这与来自已知技术的测试序

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。

[0071] 如本文所使用的,“恢复脉冲”或“恢复电位脉冲”意指被应用达适当长的恢复周期的零电位脉冲,其中与感兴趣的分析物(例如葡萄糖)的电化学反应被“切断”,从而允许系统在利用另一正DC激励脉冲的随后询问之前返回到固定起始点。

[0072] 正如来自关于葡萄糖、Hct和温度(以及其它SMBG条过程)的正DC激励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DC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不同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激励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。本文公开的测量方法利用关于温度和通过恢复电流响应而编码的其它混杂变量的唯一信息内容来改进诸如SMBG系统之类的分析物测试系统的精度和性能。

[0073] 在以下的测量方法中,与图2B中图示的DC块类似的DC块被用于分析血液样本的各种浓度。实验设计被用于使葡萄糖、Hct和温度水平系统地变化。在该协变量数据集中,分别地,目标葡萄糖水平为40、120、200、350和500mg/dL;Hct目标水平为10、24、42、56和70%;并且目标温度水平为6、12、24、32和44℃。结果得到的数据集包含了1966个样本(观察)。使用环境腔收集了数据,并且在使用之前向SMBG仪表和条给出了充裕的时间来平衡到每一个目标温度。因此,所报告的仪表温度紧密地对应于实际腔温度。通过独立的分析测量获得和验证了用于葡萄糖和Hct的参考值。

[0074] 使用偏最小二乘(PLS)回归分析了数据,该偏最小二乘(PLS)回归为还可称为对潜在结构的投影的多变量技术。PLS回归考虑一组解释(无关)变量(在此称为X变量)和一个或多个响应(相关)变量(在此称为Y变量)之间的协方差。不同于多个线性回归,PLS可以在每次观察存在大量X变量时、在存在比观察更多的X变量时和/或在X变量相关时使用。简单地解释,PLS过程形成作为原始X变量的线性组合的新变量或因子,并针对(一个或多个)Y变量的预测物而使用它们。因子被选择成描述还与(一个或多个)Y变量中的变化相关的X矩阵中的最大可变性。在此,使用Simca®-P+软件套装(Umetrics, Inc.; Kinnelon, NJ)执行了PLS回归。使用DC电流值作为X变量并且所记录的仪表温度作为响应或Y变量构造了PLS模型。具有仅一个Y变量的PLS模型通常称为PLS1模型。所有X和Y变量在分析之前被独立地定心且扩缩到单位方差。

[0075] 使用全协变量数据集(所有葡萄糖、Hct和温度水平,1966个观察)构造了第一PLS模型(PLS模型1)。存在796个X变量,由来自前四个(4)正DC激励脉冲和前三个(3)恢复脉冲的电流值构成。PLS分析得出了十个(10)重要因子,其能够描述84.3%(被测量为 R^2Y)的温度可变性。Y残差的标准差为5.11℃,并且用作精度度量的模型的估计均方根误差(RMSEE)为5.12℃。实际Y值相对于所预测的Y值的变化图线在图4中示出。根据如图4的右上方处的图例中表示的目标葡萄糖水平来给观察着色。

[0076] 使用被称为变量对投影的影响(VIP)的统计量标识了PLS模型1中的在其对总体模型性能的个体贡献方面最重要的X变量。经归一化的VIP得分提供了用于比较X变量并按模型中的重要性顺序对其进行排序的方式。如图5中所示,具有最高VIP得分的X变量中的大多数来自恢复脉冲,由此示出了恢复脉冲电流包含用于对温度进行建模的唯一且有用的信

息。所有1966个观察在图5中示出并通过目标葡萄糖水平而着色。

[0077] 为了比较,使用全协变量数据集构造了第二PLS模型(PLS模型2);然而,X变量由来自仅前四个(4)DC正脉冲的316个电流值构成。前三个(3)恢复脉冲(其被包括在PLS模型1中)被有意省略,作为恢复脉冲电流响应中的唯一温度信息的第二确认。PLS模型2得出了四个(4)重要因子,其能够描述80%(R^2Y)的温度可变性。Y残差的标准差为5.77℃,并且模型的RMSEE也为5.77℃。比较PLS模型1与模型2,存在RMSEE中的11.3%的明显改进,从而确认来自恢复脉冲电流的信息添加唯一温度信息,该唯一温度信息在正DC激励脉冲电流响应中单独不可用。

[0078] 用于温度的PLS模型同样被设计成补偿改变的Hct水平,其与温度协同变化。为了验证组合的温度-Hct效应在模型1中的重要变量的基于VIP的选择中或者在两个PLS模型之间观察到的RMESS中的改进中不起作用,使用精简的数据集创建了用于温度的PLS模型的第二类似集合。精简的数据集是协变量数据集的子集且包含了来自所有葡萄糖和温度水平组合的总共394个观察——但仅在标称血细胞比容水平(42%)处。

[0079] 照此,使用精简的数据集和由来自前四个(4)DC正脉冲和前三个(3)恢复脉冲的电流值构成的796个X变量构造了第三PLS模型(PLS模型3)。如上,来自协变量数据的所记录的仪表温度被用作Y变量。PLS分析得出了九个(9)重要因子,其能够描述92.0%(R^2Y)的温度可变性。Y残差的标准差为3.60℃,并且模型的RMSEE为3.64℃。实际的Y值相对于所预测的Y值的变化图线在图6中示出。根据目标葡萄糖水平来给观察着色。

[0080] 如同PLS模型1一样,使用VIP度量标识了PLS模型3中的在其对总体模型性能的个体贡献方面最重要的X变量。如图7中所示,具有最高VIP得分的X变量中的大多数来自恢复脉冲,再次确认恢复脉冲电流包含用于对温度进行建模的唯一且有用的信息。所有394个观察在图7中示出并通过目标葡萄糖水平而着色。针对精简数据集中的394个观察的DC电流响应通过目标葡萄糖水平而着色。y轴为以nA为单位的电流响应,并且x轴为时间序列中的DC电流值的编号。以红色突出显示的那些DC电流对应于具有最高VIP得分的X变量。

[0081] 为了比较,使用精简的数据集构建了第四PLS模型(PLS模型4);然而,像PLS模型2那样,X变量由来自仅前四个(4)DC正脉冲的316个电流值构成。前三个(3)恢复脉冲(其被包括在PLS模型3中)被有意省略以确认恢复脉冲电流响应中的唯一信息内容。针对模型4的PLS分析得出了八个(8)重要因子,其能够描述91%(R^2Y)的温度可变性。Y残差的标准差为3.81℃,并且模型的RMSEE为4.02℃。比较PLS模型3和模型4,存在RMSEE中的9.5%的明显改进,再次确认来自恢复脉冲电流的信息添加唯一温度信息,该唯一温度信息在正DC电流响应中单独不可用。

[0082] 应当领会到,组合AC和DC信息的SMBG算法将使得难以展开(de-convolve)多少所观察到的温度补偿单独来自AC信息或者单独来自DC恢复电流响应。为了以与AC信息无关的方式演示恢复脉冲电流信息的值。然而,还认为必要的是还评估来自恢复脉冲电流响应的X变量是否仍旧被标识为对PLS温度模型有用,如果AC信息同时可用的话。因此,附加的PLS模型——其包括AC信息——被构造和评估。

[0083] 照此,并且为了与PLS模型1直接比较,使用全协变量数据集(1966个观察)构造了第五PLS模型(PLS模型5);然而,将由四个(4)不同AC频率处的相位和导纳测量构成的八个(8)AC变量添加到796个X变量,其由来自前四个(4)DC正脉冲和前三个(3)恢复脉冲的电流

值构成。如上,来自协变量数据的所记录的仪表温度被用作Y变量。PLS分析得出了四个(4)重要因子,其能够描述95.3%($R^2 Y$)的温度可变性。Y残差的标准差为2.80℃,并且模型的RMSEE为2.81℃。实际Y值(y轴)相对于所预测的Y值(x轴)的变化的图线在图8中示出。根据目标葡萄糖水平来给观察着色。

[0084] VIP度量然后被用于标识PLS模型5中的在其对总体模型性能的个体贡献方面最重要的X变量。如图9中所示,具有最高VIP得分的X变量为AC变量(在第一DC正脉冲响应之前示出)和来自恢复脉冲的X变量。所有1966个观察在图9中示出并通过目标葡萄糖水平而着色,x轴为以nA为单位的电流响应,并且y轴为时间序列中的DC电流值的编号。以红色突出显示的X变量具有最高VIP得分。

[0085] PLS模型5示出了使用与来自DC恢复脉冲电流响应的信息组合的AC信息获得了温度的最优结果。由于来自恢复脉冲电流响应的变量具有显著VIP得分,因此这确认它们仍旧向温度预测添加唯一且有价值的信息。由于AC数据包含了关于Hct和温度的优异信息,因此通过组合AC变量和DC恢复脉冲电流变量来获得温度的最佳PLS预测不令人惊讶。

[0086] 存在可从前述评估做出的若干重要观察。第一,从PLS模型1和3选择重要变量决定性地示出存在唯一信息内容,特别是关于温度,其通过恢复脉冲响应而编码。第二,PLS模型1和2以及PLS模型3和4的比较示出在温度模型中包括恢复脉冲电流改进温度预测的RMSEE。第三,PLS模型的两个集合示出VIP选择的变量和RMSEE中的所观察到的改进来自对温度进行建模的真实能力并且所观察到的关系未被改变的Hct水平混杂。并且最后,利用AC信息的确认研究示出来自DC恢复电流响应的X变量是重要的且仍旧向温度预测模型添加唯一信息,甚至当存在AC信息时。

[0087] 来自PLS回归建模的结果决定性地示出了存在唯一信息内容,包括通过恢复脉冲响应而编码的样本温度的信息。适当模型的比较还确认了在定量PLS模型中对恢复脉冲电流的包括改进预测温度的能力。PLS分析被结构化以示出改进具体地基于对温度进行建模的增强能力,并验证结果未被其它协同变化的参数(诸如改变的Hct水平)混杂。PLS模型的总结在下表中提供。

[0088]

模型	预测物	Y	数据
PLS模型1	正和负DC	仪表温度	全协变量
PLS模型2	正DC	仪表温度	全整协变量
PLS模型3	正和负DC	仪表温度	标称Hct
PLS模型4	正DC	仪表温度	标称Hct
PLS模型5	正和负DC和AC	仪表温度	全协变量

[0089] 本文所记载的所有专利、专利申请、专利申请公开和其它公开物特此通过引用而并入,如同以其全部内容阐述。

[0090] 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概念。然而,本发明概念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,本发明概念意图涵盖如随附权利要求中阐述的发明概念的精神和范围内的所有修改和替换布置。以下描述所编号的实施例。

[0091] 1. 一种补偿温度而同时电化学测量液体样本中的分析物的方法,所述方法包括

以下步骤:

[0092] 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:

[0093] 电极系统,

[0094] 与电极系统电连通的试剂,以及

[0095] 容器,被配置成接触被提供给具有试剂的测试元件的液体样本,

[0096] 其中液体样本与试剂液体接触,其中测试序列包括具有至少一个激励电位脉冲和至少一个恢复电位脉冲的序列的至少一个直流电(DC)块,其中在DC块期间维持电极系统的闭合电路条件;以及

[0097] 基于来自DC块的电流响应信息确定分析物浓度,其中来自至少一个恢复电位脉冲的信息用于基于偏最小二乘(PLS)回归模型补偿温度对分析物浓度的效应。

[0098] 2. 实施例1的方法,其中至少一个激励电位脉冲为大约+450mV并且至少一个恢复电位脉冲为大约0mV,并且其中每一个脉冲从大约50msec至大约500msec。

[0099] 3. 实施例1的方法,还包括:

[0100] 测量对至少一个激励电位脉冲和对至少一个恢复电位脉冲的电流响应信息;以及

[0101] 从激励电流响应和恢复电流响应确定分析物浓度。

[0102] 4. 实施例1的方法,其中测试序列还包括至少两个不同频率的低振幅信号的交流电(AC)块。

[0103] 5. 实施例1的方法,其中AC块被应用在至少一个DC块之前、在至少一个DC块之后或者被散布在至少一个DC块内。

[0104] 6. 实施例1的方法,其中PLS回归模型基于包括血细胞比容、温度和分析物浓度的协变量数据集。

[0105] 7. 实施例1的方法,其中PLS回归模型基于包括温度和分析物浓度的协变量数据集。

[0106] 8. 实施例4的方法,其中频率为大约10kHz、大约20kHz、大约10kHz、大约2kHz和大约1kHz,并且其中每一个被应用达大约0.5秒至大约1.5秒。

[0107] 9. 实施例1的方法,其中对弛豫脉冲的电响应的信息包括未在对激励脉冲的电响应的信息中找到的唯一信息。

[0108] 10. 实施例1的方法,其中分析物浓度为葡萄糖浓度。

[0109] 11. 一种被配置成执行实施例1-10中任一个的方法的分析物浓度测量设备。

[0110] 12. 实施例11的设备,其中所述设备是血液葡萄糖仪。

[0111] 13. 一种被配置成执行实施例1-10中任一个的方法的分析物浓度确定系统。

[0112] 14. 实施例13的系统,其中所述系统是自监视血液葡萄糖(SMBG)系统。

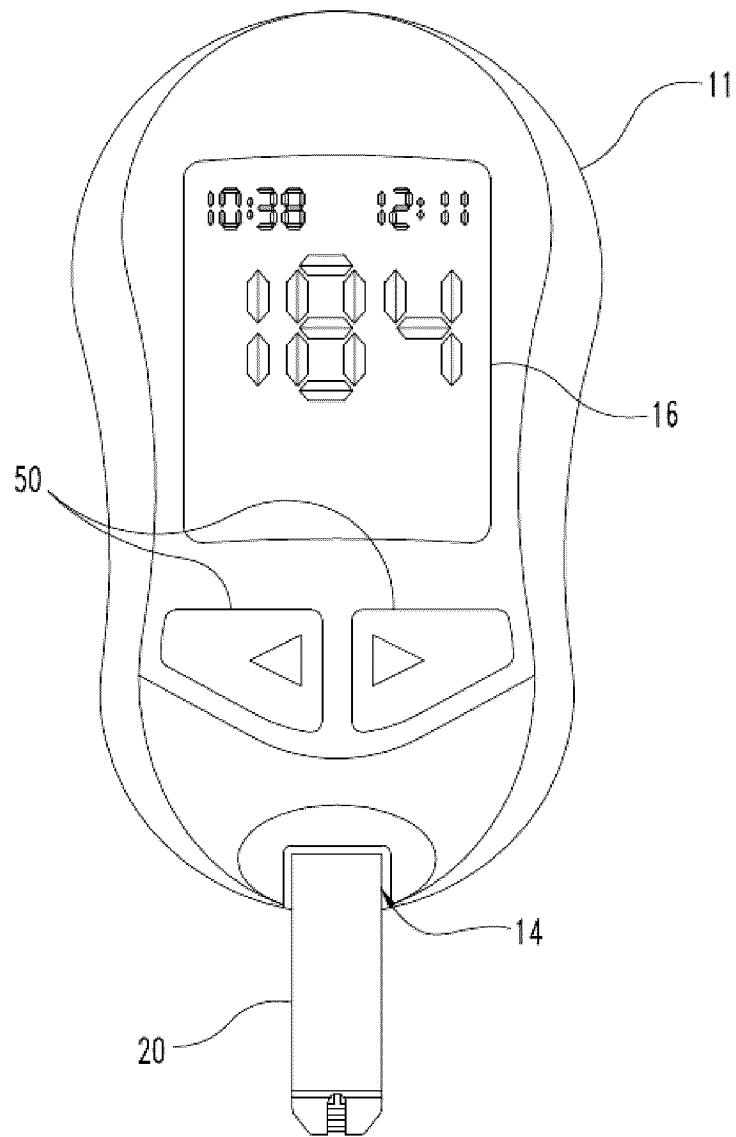


图 1

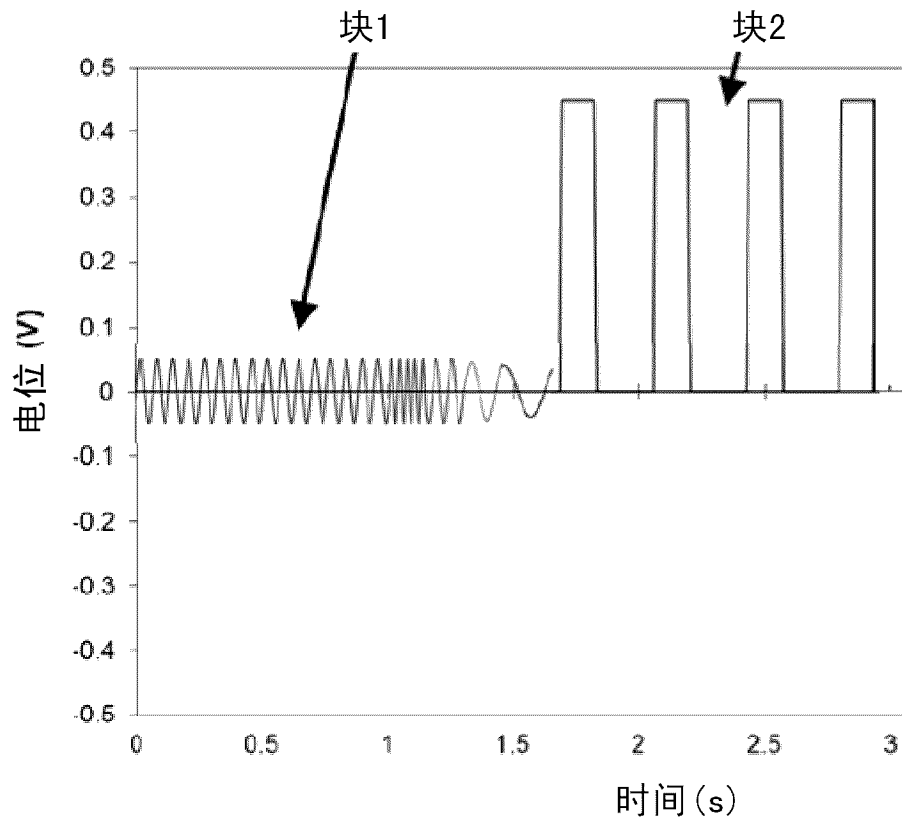


图 2A

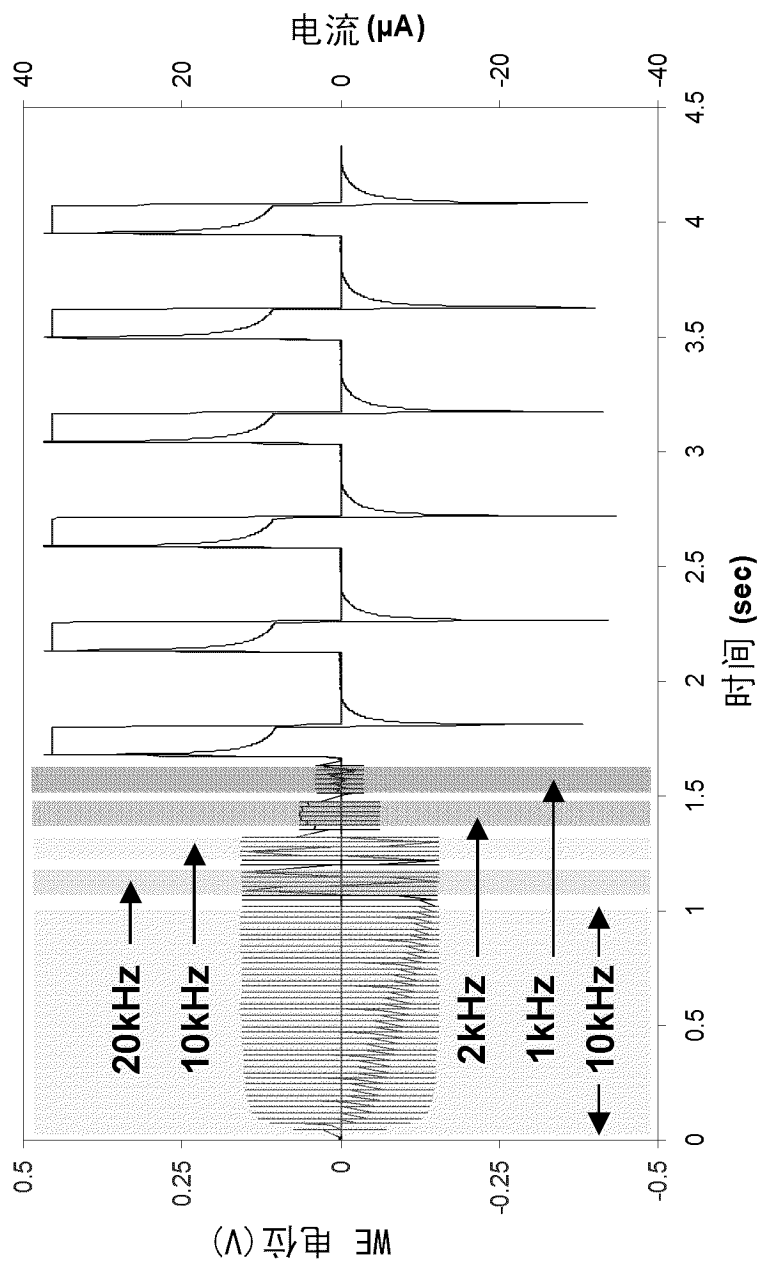


图 2B

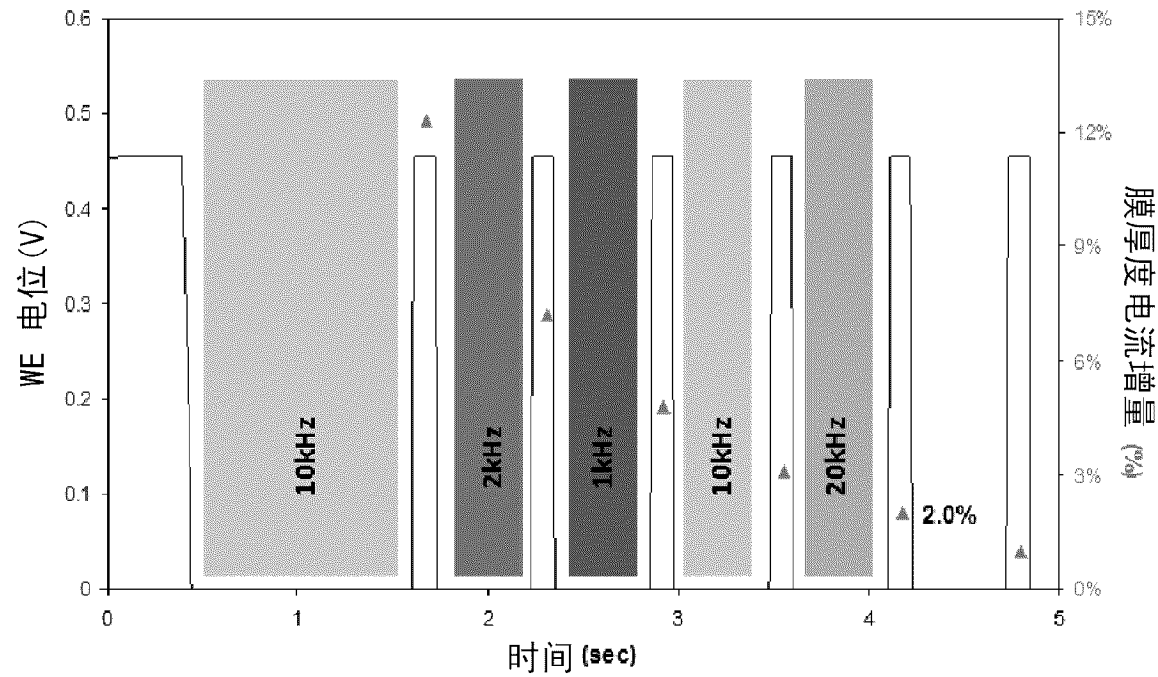


图 3

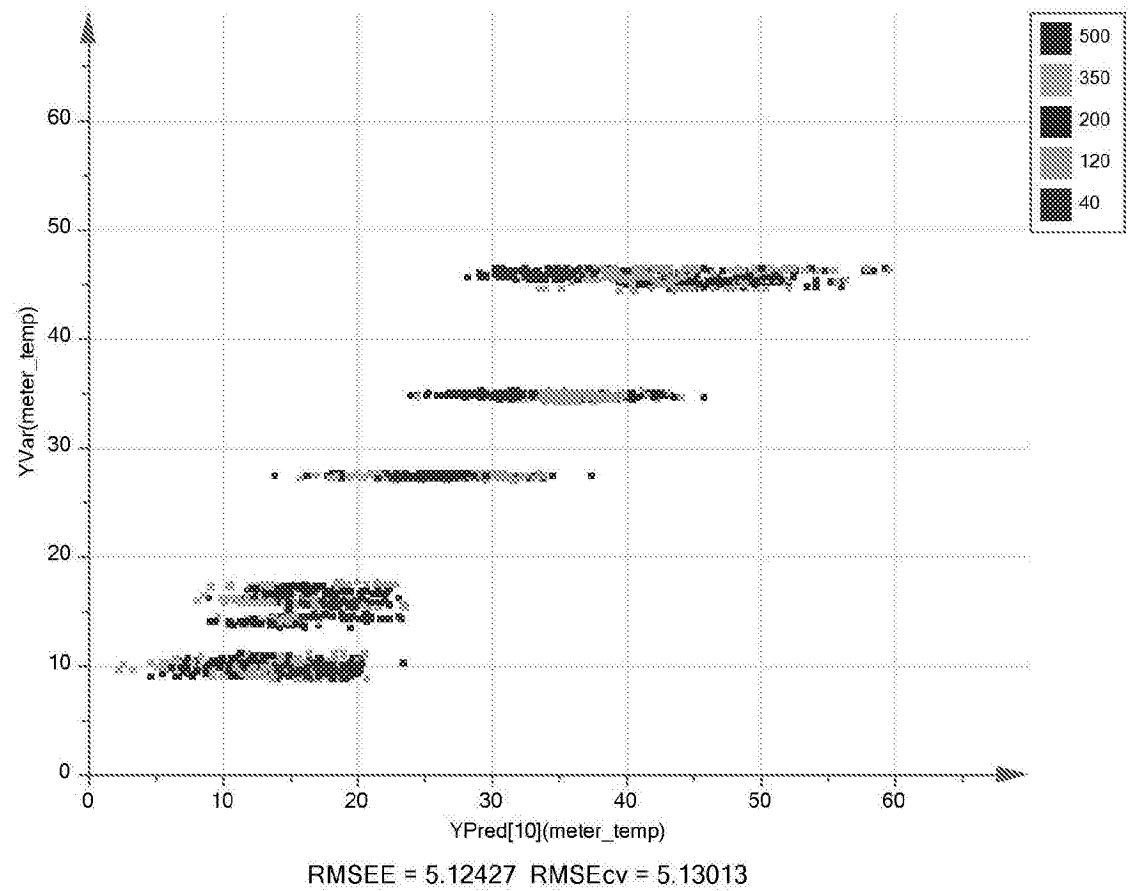


图 4

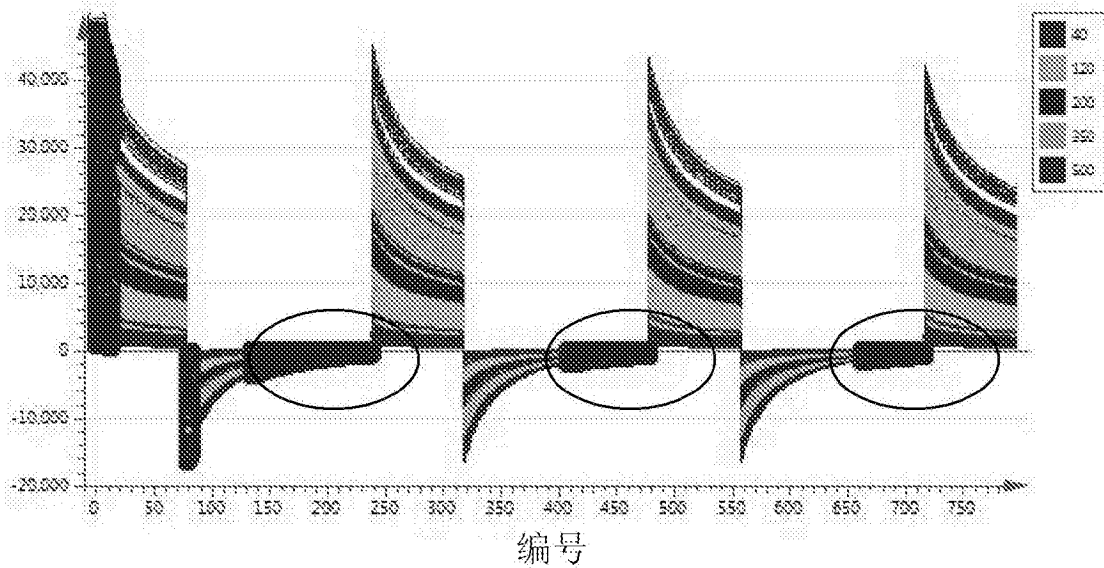


图 5

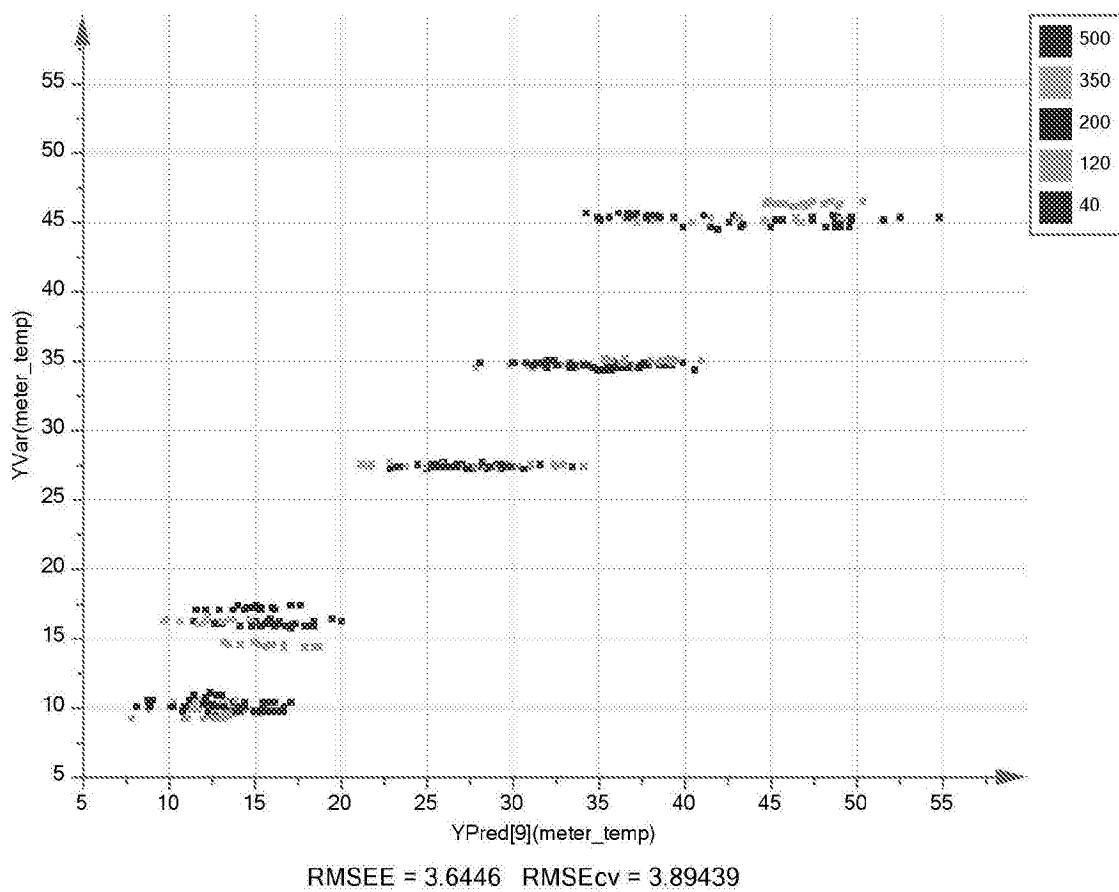


图 6

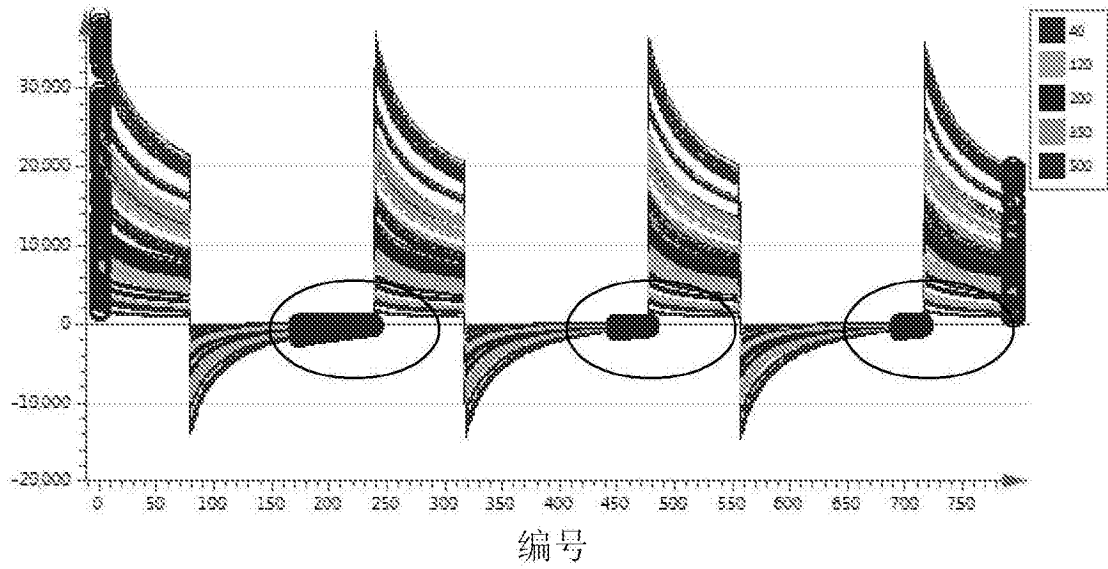


图 7

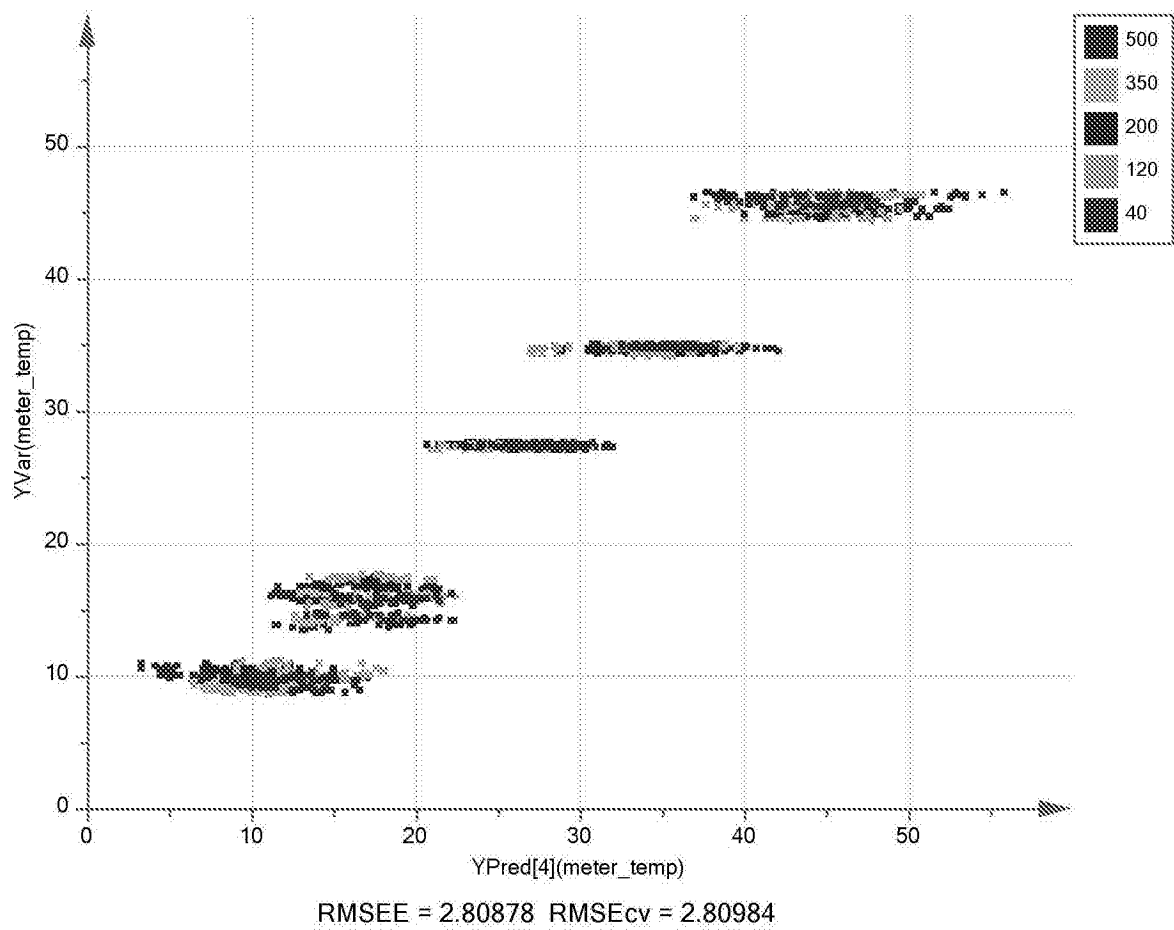


图 8

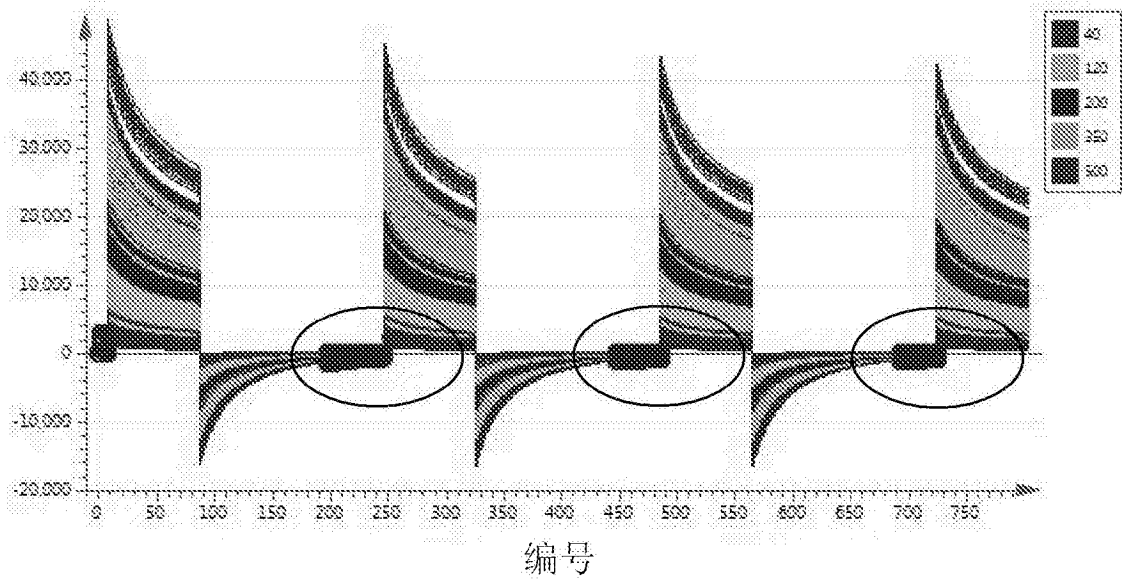


图 9