



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102713608 B

(45) 授权公告日 2016. 01. 13

(21) 申请号 201180006867. 2

(22) 申请日 2011. 01. 24

(30) 优先权数据

61/297, 515 2010. 01. 22 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2012. 07. 23

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2011/022258 2011. 01. 24

(87) PCT国际申请的公布数据

W02011/091363 EN 2011. 07. 28

(73) 专利权人 拜尔健康护理有限责任公司

地址 美国纽约

(72) 发明人 埃米·H·楚

玛丽·埃伦·瓦哈-温德姆

(74) 专利代理机构 北京信慧永光知识产权代理

有限责任公司 11290

代理人 张淑珍 王维玉

(51) Int. Cl.

G01N 33/48(2006. 01)

G01N 27/00(2006. 01)

G01N 35/00(2006. 01)

C12Q 1/25(2006. 01)

(56) 对比文件

EP 1881322 A1, 2008. 01. 23,

US 2005247573 A1, 2005. 11. 10,

CN 1856703 A, 2006. 11. 01,

审查员 肖吉

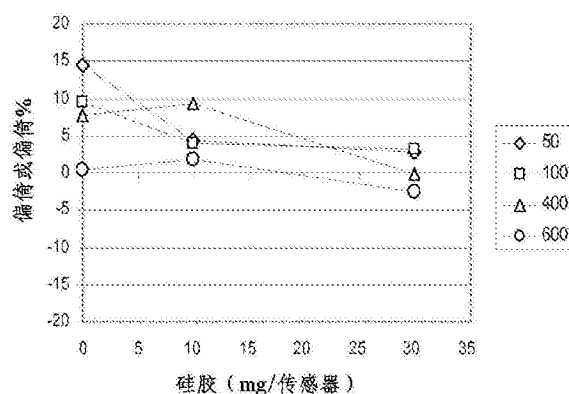
权利要求书2页 说明书13页 附图7页

(54) 发明名称

改进准确度的除湿剂

(57) 摘要

一种生物传感器系统,所述生物传感器系统用于测定样品中的分析物浓度,所述生物传感器系统包含容器和多个测试传感器,所述容器包含除湿剂。当将所述容器在 50℃ 的温度下密封入所述容器中两周,随后将所述测试传感器从所述容器中移出,随后将各测试传感器通过所述至少两个导体连接至测量装置,然后与包含分析物的多个样品中的一个接触,其中,所述多个样品含有的分析物浓度跨越 10mg/dL-600mg/dL 范围,通过所述测试传感器和所述测量装置测定各样品中的分析物浓度时,各个经测定的分析物浓度的偏倚可在 $\pm 10\text{mg/dL}$ 或 $\pm 10\%$ 内。



1. 一种生物传感器系统,所述生物传感器系统用于测定样品中的分析物浓度,所述生物传感器系统包含:

多个测试传感器,各测试传感器包含:

至少两个导体,其中,所述导体中的一个为工作电极;和

试剂组合物,所述试剂组合物配备在所述工作电极上或邻近所述工作电极;以及

容器,所述容器含有 10-30mg 硅胶除湿剂/测试传感器,所述除湿剂保持所述容器中合适的残留水分水平;

其中,所述容器中合适的残留水分水平使得当将所述多个测试传感器在 50℃ 的温度下密封入所述容器中两周,随后将所述测试传感器从所述容器中移出,随后将各测试传感器通过所述至少两个导体连接至测量装置,然后与包含分析物的多个样品中的一个接触,通过所述测试传感器和所述测量装置测定所述各样品中的分析物浓度,所述多个样品的分析物浓度跨越 50mg/dL-600mg/dL 范围时,

对于分析物浓度小于 100mg/dL 的样品而言,经测定的各分析物浓度的偏倚在 $\pm 10\text{mg/dL}$ 内;对于分析物浓度至少为 100mg/dL 的样品而言,经测定的各分析物浓度的偏倚在 $\pm 10\%$ 内。

2. 如权利要求 1 所述的生物传感器系统,其中,当在 40℃ 与 10% -20% RH 的环境接触时,所述除湿剂最多吸收其重量 15% 的水。

3. 如权利要求 1 所述的生物传感器系统,其中,当在 40℃ 与 10% -20% RH 的环境接触时,所述除湿剂最多吸收其重量 10% 的水。

4. 如权利要求 1 所述的生物传感器系统,其中,当在 40℃ 与 10% -20% RH 的环境接触时,所述除湿剂吸收其重量 5% -10% 的水。

5. 如权利要求 3 所述的生物传感器系统,其中,所述容器包含 10mg 硅胶/测试传感器。

6. 如权利要求 4 所述的生物传感器系统,其中,所述容器包含 10mg 硅胶/测试传感器。

7. 如权利要求 1-6 任一项所述的生物传感器系统,其中,所述多个测试传感器包含至少 10 个测试传感器。

8. 如权利要求 1-6 任一项所述的生物传感器系统,其中,所述多个测试传感器包含至少 25 个测试传感器。

9. 如权利要求 1-6 任一项所述的生物传感器系统,其中,所述多个测试传感器包含至少 50 个测试传感器。

10. 如权利要求 1-6 任一项所述的生物传感器系统,其中,所述多个测试传感器包含至少 100 个测试传感器。

11. 如权利要求 1-6 任一项所述的生物传感器系统,其中,对于分析物浓度小于 100mg/dL 的样品而言,经测定的各分析物浓度的偏倚在 $\pm 7\text{mg/dL}$ 内;对于分析物浓度至少为 100mg/dL 的样品而言,经测定的各分析物浓度的偏倚在 $\pm 7\%$ 内。

12. 如权利要求 1-6 任一项所述的生物传感器系统,其中,对于分析物浓度小于 100mg/dL 的样品而言,经测定的各分析物浓度的偏倚在 $\pm 5\text{mg/dL}$ 内;对于分析物浓度至少为 100mg/dL 的样品而言,经测定的各分析物浓度的偏倚在 $\pm 5\%$ 内。

13. 一种生物传感器系统,所述生物传感器系统用于测定样品中的分析物浓度,所述生物传感器系统包含:

多个测试传感器,各测试传感器包含:

至少两个导体,其中,所述导体中的一个为工作电极;和

试剂组合物,所述试剂组合物配备在所述工作电极上或邻近所述工作电极,

所述试剂组合物包含氧化还原酶;以及

容器,所述容器包含除湿剂,所述除湿剂包括硅胶、涂覆有分子筛的聚丙烯膜或涂覆有硅胶的聚丙烯膜;

其中,所述除湿剂保持所述容器中合适量的残留水分水平,使得当将所述多个测试传感器在 50℃ 的温度下密封入所述容器中两周,随后将所述测试传感器从所述容器中移出时,所述各测试传感器的试剂组合物保留了所述氧化还原酶活性的至少 75%。

14. 如权利要求 13 所述的生物传感器系统,其中,当在 40℃ 与 10% -20% RH 的环境接触时,所述除湿剂最多吸收其重量 15% 的水。

15. 如权利要求 13 所述的生物传感器系统,其中,当在 40℃ 与 10% -20% RH 的环境接触时,所述除湿剂最多吸收其重量 10% 的水。

16. 如权利要求 13 所述的生物传感器系统,其中,当在 40℃ 与 10% -20% RH 的环境接触时,所述除湿剂吸收其重量 5% -10% 的水。

17. 如权利要求 13 所述的生物传感器系统,其中,所述容器包含至多 10mg 硅胶 / 测试传感器。

18. 如权利要求 13-17 任一项所述的生物传感器系统,其中,所述多个测试传感器包含至少 10 个测试传感器。

19. 如权利要求 13-17 任一项所述的生物传感器系统,其中,所述多个测试传感器包含至少 25 个测试传感器。

20. 如权利要求 13-17 任一项所述的生物传感器系统,其中,所述多个测试传感器包含至少 50 个测试传感器。

21. 如权利要求 13-17 任一项所述的生物传感器系统,其中,所述多个测试传感器包含至少 100 个测试传感器。

22. 如权利要求 13-17 任一项所述的生物传感器系统,其中,所述各测试传感器的试剂组合物保留了所述氧化还原酶活性的至少 80%。

23. 如权利要求 13-17 任一项所述的生物传感器系统,其中,所述各测试传感器的试剂组合物保留了所述氧化还原酶活性的至少 85%。

改进准确度的除湿剂

[0001] 相关申请的引用

[0002] 本申请要求 2010 年 1 月 22 日提交的、发明名称为“改进准确度的除湿剂 (Accuracy Improving Desiccants)”的美国临时申请 No. 61/297,515 的优先权,以引用的方式将其内容整体引入本文。

背景技术

[0003] 生物传感器提供了对生物流体(如全血、血清、血浆、尿、唾液、组织间液或细胞内液)的分析。通常,生物传感器具有对位于测试传感器中的样品进行分析的测量装置。所述样品通常为液体形式,并且可以是生物流体或生物流体的衍生物(如提取物、稀释物、滤液或复溶(reconstituted)的沉淀物)。通过生物传感器进行的分析确定生物流体中的一种或多种分析物的存在和 / 或浓度。分析物的实例包括醇、葡萄糖、尿酸、乳酸盐 / 酯、胆固醇、胆红素、游离脂肪酸、甘油三酯、蛋白质、酮、苯丙氨酸或酶。所述分析可被应用于生理异常的诊断和治疗中。例如,可使用生物传感器来测定糖尿病个体全血中的葡萄糖水平,而这一信息可被用于调节该个体的饮食和 / 或用药。

[0004] 生物传感器可被设计成用来对一种或多种分析物进行分析并可使用不同的样品体积。某些生物传感器可分析单滴(如以体积计为 0.25-15 微升(μL))的全血。可使用台式、便携式以及类似的测量装置来使用生物传感器。便携式测量装置可以是手提式的、并允许对样品中的一种或多种分析物进行鉴定和 / 或定量。便携式测量装置的实例包括 Bayer HealthCare (塔里敦,纽约)的BREEZE®和CONTOUR®测量仪,而台式测量装置的实例包括可从 CH Instruments(奥斯汀,德克萨斯州)处得到的 Electrochemical Workstation。

[0005] 在电化学生物传感器中,当将输入信号施加至样品时,由分析物的氧化 / 还原反应或氧化还原反应生成的电信号或对分析物进行响应的物质种类(species)的氧化 / 还原反应或氧化还原反应生成的电信号确定分析物浓度。所述输入信号可作为单电脉冲施加或以多脉冲、序列或循环方式施加。可将氧化还原物质(如介体(mediator)、酶或类似物质种类)添加到所述样品以增强氧化还原反应期间从第一物质种类向第二物质种类的电子转移。所述氧化还原物质可与单一分析物发生反应,由此提供了针对一部分所生成的输出信号的特异性。

[0006] 电化学生物传感器通常包含具有电触头(electrical contacts)的测量装置,所述电触头连接测试传感器中的电导体。所述测试传感器可适宜于在活生物体的外部、内部或部分内部使用。当在活生物体外部使用时,将生物流体的样品引入所述测试传感器中的样品储存器中。可在引入用于分析的样品前、在引入用于分析的样品后、或在引入用于分析的样品期间将所述测试传感器放置入测量装置中。当在活生物体内部或部分在活生物体内部使用时,可将所述测试传感器连续地浸入样品中或可将样品间歇地引入至所述测试传感器。所述测试传感器可包括部分隔离一定体积样品的储存器,或者所述测试传感器可对样品开放。类似地,所述样品可连续地流过所述测试传感器或被中断以进行分析。

[0007] 通过在绝缘基板上配备或印刷电极(通过在一个或多个导体上配备一种或多种试

剂组合物)可形成所述测试传感器。例如当工作电极和对电极被同种组合物涂覆时,可利用同种试剂组合物对所述导体中的多个导体进行涂覆。本领域普通技术人员已知的多种技术可用于将所述试剂组合物配备在测试传感器上。可将所述试剂组合物作为试剂流体配备在导体上,然后进行干燥。当将样品引入至所述测试传感器时,所述试剂组合物开始再水化。

[0008] 在每个导体上配备的试剂组合物可以相同或不同。因此,工作电极的试剂组合物可包含酶、介体和粘合剂,而对电极的试剂组合物可仅包含介体和粘合剂,该介体可与所述工作电极的介体相同或不同。试剂组合物可包含离子化剂(促进分析物的氧化或还原,如氧化还原酶)以及任意的介体或其它物质(协助分析物和工作电极之间的电子转移)。

[0009] 在使用所述测试传感器前,试剂组合物的一种或多种组分可经历化学转化。尤其是,人们认为,在一定条件下,介体的氧化态可随时间发生变化。在水存在的情况下,如铁氰化物和有机醌以及氢醌等介体可经历还原。试剂组合物中经还原的介体的存在可引起传感器的本底电流升高,尤其是对于分析物浓度低的样品来说,这会产生不准确的分析结果。

[0010] 通常,通过将测试传感器储存在邻近于除湿剂处,来抑制试剂组合物中不期望的和/或过早发生的化学转化。除湿剂通常应用于测试传感器初级包装(如瓶或箔袋)中,以防止试剂组合物的降解,从而维持测试传感器的期望的适用期(shelf life)。用于测试传感器储存系统的传统除湿剂可很快地吸收可能漏入包含测试传感器的包装中的水分。用于保护测试传感器的除湿剂的实例包括分子筛,所述分子筛甚至在低湿度环境下也能迅速地吸收水分。

[0011] 用除湿剂来保护测试传感器的缺点是试剂组合物的一种或多种组分可能需要阈值水平的水分来保持它们在所述组合物中的功能。例如,FAD 依赖性葡萄糖脱氢酶(FAD-GDH)被认为需要一些残留水分以维持其天然活性构型。削减试剂组合物中的水分至低于阈值水平,可导致酶构象变化和失活。

[0012] 通常通过如下方式对由于测试传感器过度干燥而发生的酶活性损失进行处理:在试剂组合物中包含过量的酶、或向试剂组合物中添加被认为使酶稳定化的物质。能够使测试传感器试剂组合物中的酶稳定化的物质的实例包括:糖,如海藻糖或蔗糖;以及糖醇,如甘露醇、麦芽糖醇或山梨醇。可在冻干工艺中使用这些物质来保存酶活性。参见,例如EP1785483A1。然而,酶或其它固体(如稳定剂)的高填充量可产生其它困难。由于酶组分通常很贵,提高酶填充量至超出分析所需水平是不合乎需求的。此外,尤其是在较低的温度下,酶或其它固体可减慢试剂组合物通过样品进行的再水化,导致分析时间较长。高出与分析物相互作用所需量外的测试传感器中的过量酶和/或试剂组合物中的过量其它成分(如介体)也能降低所述传感器的准确度。

[0013] 因此,存在改进生物传感器系统的持续需求,尤其是能提供对样品中的分析物浓度进行更加准确和/或精密测定的生物传感器系统、和/或能提供缩短的分析时间的生物传感器系统。此外,存在改进生物传感器系统的如下需求:在提供期望的准确度、精密度和/或分析时间的同时,在较宽范围的储藏条件下具有延长的适用期的生物传感器系统。本发明的系统、装置和方法克服了与传统生物传感器系统有关的至少一个缺点。

发明内容

[0014] 在一方面,本发明提供了生物传感器系统,所述生物传感器系统用于测定样品中

的分析物浓度,所述生物传感器系统包含多个测试传感器。各测试传感器包含:至少两个导体,其中,所述导体中的一个工作电极;并进一步包含试剂组合物,所述试剂组合物配备在所述工作电极上或邻近所述工作电极。所述生物传感器系统进一步包含容器,所述容器包含除湿剂。当将所述多个测试传感器在 50℃ 的温度下密封入所述容器中两周,随后将各测试传感器从所述容器中移出,随后将各测试传感器通过所述至少两个导体连接至测量装置,然后与包含分析物的多个样品中的一个接触,其中所述多个样品含有的分析物浓度跨越 10mg/dL-600mg/dL 范围,通过所述测试传感器和所述测量装置测定各样品中的分析物浓度时,对于分析物浓度小于 100mg/dL 的样品而言,经测定的各分析物浓度的偏倚(bias)在 $\pm 10\text{mg/dL}$ 内;对于分析物浓度至少为 100mg/dL 的样品而言,经测定的各分析物浓度的偏倚在 $\pm 10\%$ 内。

[0015] 在另一方面,本发明提供了生物传感器系统,所述生物传感器系统用于测定样品中的分析物浓度,所述生物传感器系统包含多个测试传感器。各测试传感器包含:至少两个导体,其中,所述导体中的一个工作电极;并进一步包含试剂组合物,所述试剂组合物配备在所述工作电极上或邻近所述工作电极,其中,所述试剂组合物包含氧化还原酶。所述生物传感器系统进一步包含容器,所述容器包含除湿剂。当将所述多个测试传感器在 50℃ 的温度下密封入所述容器中两周,随后将各测试传感器从所述容器中移出时,各测试传感器的试剂组合物保留了所述氧化还原酶活性的至少 75%。

[0016] 本发明的范围仅由所附的权利要求书限定,而不受该发明内容中的陈述的影响。

附图说明

[0017] 参考以下附图和描述可更好地理解本发明。图中各构成要素并不必然是按比例,重点在于阐释本发明的原理。

[0018] 图 1A-图 1C 表示对于葡萄糖浓度为 400 毫克/分升(mg/dL)的全血样品的来自测试传感器的输出信号。所述测试传感器与分子筛除湿剂(图 1A)、硅胶除湿剂(图 1B)或不含除湿剂(图 1C)一起密封。

[0019] 图 2A 和图 2B 表示对于葡萄糖浓度为 50mg/dL、100mg/dL、400mg/dL 或 600mg/dL 的全血样品进行葡萄糖分析的分析偏倚的图。

[0020] 图 3A 和图 3B 表示对于密封入包含多种类型和水平的除湿剂的容器中的测试传感器,不包含葡萄糖的全血样品的葡萄糖分析的本底电流的图。

[0021] 图 4 表示对于处于包含多种类型和水平的除湿剂的容器中并在 -20℃、50℃ 或室温储存两周的测试传感器的传感器内酶活性的图。

[0022] 图 5 表示对于在 50℃ 与多种类型的除湿剂以及具有或不具有酶稳定剂的试剂组合物一起密封两周的测试传感器的传感器内酶活性(“酶回收 %”)的图。

[0023] 图 6 表示相对于在 -20℃ 储存两周的测试传感器的 R5/4 比率参数而言,在 50℃ 储存两周的测试传感器的 R5/4 比率参数变化的图,其中,所述测试传感器在所述测试传感器的工作电极上具有各种水平的酶密度。

[0024] 图 7 描述了表示使用测试传感器测定生物流体样品中的分析物浓度的生物传感器的示意图。

[0025] 图 8 描述了包含除湿剂和多个测试传感器的密封容器。

具体实施方式

[0026] 一种生物传感器系统,所述生物传感器系统包含密封入容器中的测试传感器,所述容器具有保持该容器中的残留水分水平的除湿剂。在低湿度环境中,所述除湿剂不会迅速地吸收水分,这可使得测试传感器的试剂组合物将水分维持在有助于使酶维持其活性构型的水平。与储存于包含传统除湿剂或无除湿剂的容器中的可比的测试传感器相比,储存于包含这类除湿剂的容器中的测试传感器可提供对分析物浓度更准确和 / 或更精密的测定。因此,甚至在将所述测试传感器在非最佳条件下长时间储存时,所述测试传感器也可提供具有快速分析时间的始终如一地准确的分析。

[0027] 一种生物传感器系统,所述生物传感器系统包含多个测试传感器,各测试传感器包含:至少两个导体,其中,所述导体中的一个工作电极;以及试剂组合物,所述试剂组合物配备在所述工作电极上或邻近所述工作电极。所述生物传感器系统进一步包含容器,所述容器包含除湿剂。将所述多个测试传感器密封入所述容器中。

[0028] 当在 40℃ 与 10%-20% 相对湿度(RH) 的环境接触时,所述容器中的除湿剂优选最多吸收其重量 15% 的水。当在 40℃ 与 10%-20%RH 的环境接触时,更优选所述除湿剂最多吸收其重量 10% 的水。当在 40℃ 与 10%-20%RH 的环境接触时,更优选所述除湿剂吸收其重量 5%-10% 的水。

[0029] 当在 40℃ 与 10%-20%RH 的环境接触时,吸收其重量 5%-10% 的水的除湿剂的实例包括硅胶。对于 0% 至大约 60% 的 RH 值,硅胶能够以大致与周围环境的相对湿度成比例的水平吸收水分。相比之下,传统上用于测试传感器容器中的分子筛除湿剂可迅速地具有 10%-20%RH 的环境中吸收大量水分。当在 40℃ 与 5%RH 的环境接触时,分子筛可吸收其重量 15%-20% 的水,然后,随着相对湿度增高,可吸收的额外水分极少。

[0030] 当在 40℃ 与 10%-20%RH 的环境接触时,可最多吸收其重量 15% 的水的除湿剂的实例包括共混有聚合物的分子筛的组合物。可通过将除湿剂与聚合物共混来降低除湿剂的吸水效力。由于处于聚合物中的除湿剂仅部分地暴露至环境,水分吸收能够以比纯除湿剂的吸收速度要慢的速度发生。当在 40℃ 与 10%-20%RH 的环境接触时,可最多吸收其重量 15% 的水的除湿剂的另一实例包括分子筛与硅胶的共混物。对所述共混物中的分子筛和硅胶的类型及相对量进行选择,使得能够设计该共混组合物在低相对湿度下所吸收的总水分。

[0031] 图 1A- 图 1C 示出了来自葡萄糖浓度为 400 毫克 / 分升(mg/dL) 且血细胞比容量为 40% 的全血样品的测试传感器输出信号。将所述测试传感器密封在如下容器中:所述容器具有 22.5mg/ 测试传感器的传统除湿剂“分子筛 13x”(图 1A)、30mg/ 测试传感器的硅胶(图 1B)或无除湿剂(图 1C)。对于各类型的容器,将半数的所述容器在 50℃ 储存两周,同时将另外半数的所述容器在 -20℃ 储存两周。在 50℃ 两周的热应激环境是通常被用来评价生物传感器适用期末期性能的加速应激条件。在所述储存期后,将测试传感器用于进行所述全血样品的电化学分析。

[0032] 如在美国专利公开 2008/0173552 中和美国专利公开 2009/0145779 中所述的,通过测量装置输入至测试传感器的信号为门控安培脉冲序列,并且一个或多个输出电流值与样品的分析物浓度相关。以引用的方式将这些专利申请关于门控安培脉冲序列和输出电流值与分析物浓度的相关性的公开内容并入本文。用于生成图 1A- 图 1C 的图的脉冲包含由 7

次弛豫分隔开的 8 次激发。第二次激发到第八次激发的持续时间为约 0.4s,第二次弛豫到第七次弛豫的持续时间为约 1s。在第二次激发到第八次激发期间记录了三个输出电流值。

[0033] 通过绘制针对包含分析物的一系列储液中的已知浓度分析物在分析中的特定时间下的输出电流,可得到一个或多个输出电流值与样品的分析物浓度的相关性。为使来自输出信号的输出电流值与样品的分析物浓度相关,来自所述激发的起始电流值优选比在随后的衰减(decay)中的电流值更高。优选地,与样品的分析物浓度相关的输出电流值来自如下衰减:所述衰减包含反映测试传感器最大动力学性能的电流数据。构成输出电流基础的氧化还原反应动力学受多个因素的影响。这些因素可包括:试剂组合物再水化速度、酶系统与分析物反应速度、酶系统将电子转移至介体的速度以及介体将电子转移至电极的速度。

[0034] 当具有衰减电流值的激发的起始电流值是多次激发中的最大值时,在门控安培脉冲序列激发期间可达到测试传感器的最大动力学性能。优选地,当具有衰减电流值的激发所得到的电流终值(last in time current value)是多次激发所得到的最大电流终值时,达到测试传感器的最大动力学性能。更优选地,当具有衰减电流值的激发的起始电流值是多次激发中的最大值,并且同一激发所得到的电流终值是多次激发所得到的最大电流终值时,达到测试传感器的最大动力学性能。可在具有衰减电流值的第一次激发时达到最大动力学性能,或者可在随后的激发(如具有衰减电流值的第二次激发、第三次激发或更后面的激发)时达到最大动力学性能。

[0035] 可就参数“峰值时间”描述最大动力学性能,所述“峰值时间”为在包含分析物的样品与测试传感器接触后,电化学测试传感器获得其最大输出电流值的时间。最大输出电流值优选用于与样品的分析物浓度的相关性。测试传感器的峰值时间优选为在向所述测试传感器中引入样品后小于约 7s、更优选小于约 5s。优选地,所述峰值时间为在向所述测试传感器中引入样品后约 0.4s 至约 7s 内、更优选为约 0.6s 至约 6.4s 内、更优选为约 1s 至约 5s 内、并且更优选为约 1.1s 至约 3.5s 内。

[0036] 参照图 1A,对于已密封入具有传统除湿剂的容器中的测试传感器,在 50℃ 储存两周后比起在 -20℃ 储存两周后具有更长的峰值时间。相比之下,对于与硅胶除湿剂密封的传感器(图 1B)或者未与除湿剂密封的传感器(图 1C),在 50℃ 储存两周后的峰值时间比起在 -20℃ 储存两周后的峰值时间没有增加。

[0037] 由于测试传感器的葡萄糖结果通常源自于在固定时间点测定的电流,测试传感器电流曲线(current profile)的任何变化可产生不一致的葡萄糖分析结果。对于在较短时间(如 10s 以下)下进行的分析而言,不准确度增高尤其明显。对于用于图 1A- 图 1C 检测的测试传感器,与传统除湿剂密封的测试传感器的电流曲线的变化导致了在所述生物传感器的偏倚方面不期望的增高。

[0038] 在准确度和/或精密度方面对生物传感器的测量性能进行了限定。准确度和/或精密度的增高提供了生物传感器测量性能方面的改进。准确度可以表示为与参比分析物读数相比的生物传感器的分析物读数的偏倚,较大的偏倚值表示较低的准确度。精密度可以表示为多个分析物读数的偏倚相对于平均值的分散度(spread)或方差。偏倚为由生物传感器测定的一个或多个值与生物流体中的分析物浓度的一个或多个采纳的参考值(accepted reference values)之间的差异。因此,测量分析中的一个或多个误差导致了由生物传感器系统测定的分析物浓度的偏倚。根据样品中的分析物浓度,可将偏倚表示为“绝对偏

倚”或“百分比偏倚”。绝对偏倚可用测量单位如 mg/dL 来表示,并可用于分析物浓度小于 100mg/dL 的情况。百分比偏倚可表示为绝对偏倚值相对于参考值的百分比,并可用于分析物浓度至少为 100mg/dL 的情况。采纳的参考值可由校准用仪器(如可从 YSI 公司(Yellow Springs,俄亥俄州)得到的 YSI 2300STATPLUSTM 葡萄糖分析仪)获得。

[0039] 图 2A 和图 2B 描述了血细胞比容量为 40% 且葡萄糖浓度为 50mg/dL、100mg/dL、400mg/dL 或 600mg/dL 的全血样品的葡萄糖分析的偏倚的图。将分析中所使用的测试传感器密封入包含 0-22.5mg/测试传感器的传统除湿剂分子筛 13x 的容器中(图 2A)、或包含 0-30mg/测试传感器的硅胶的容器中(图 2B),并在 50℃ 储存两周。

[0040] 在无除湿剂时(0mg 除湿剂/测试传感器),对于包含低浓度葡萄糖(50mg/dL)的样品而言,测试传感器热应激后的血糖分析具有 15mg/dL 的正偏倚;对于具有 100mg/dL 和 400mg/dL 葡萄糖浓度的样品而言,所述血糖分析具有 7%-10% 的偏倚;对于包含高浓度葡萄糖(600mg/dL)的样品而言,所述血糖分析几乎无偏倚。将测试传感器与传统分子筛除湿剂一起密封,校正了具有低浓度葡萄糖和正常浓度葡萄糖的样品的正偏倚;然而,随着除湿剂水平增高,具有 600mg/dL 葡萄糖的样品的偏倚增高至 -10% 和 -15% (图 2A)。相比之下,对于具有小于 100mg/dL 葡萄糖的样品而言,用 30mg/传感器的硅胶进行储存的传感器的偏倚在 5mg/dL 偏倚内,对于具有 100mg/dL-600mg/dL 葡萄糖的样品而言,所述偏倚在 ±5% 偏倚内(图 2B)。

[0041] 相比于未与除湿剂或与较弱的硅胶除湿剂密封的进行了类似处理的测试传感器的结果,在传统除湿剂存在的情况下,对于在 50℃ 密封两周的测试传感器而言,在分析峰值时间和分析偏倚方面的增高令人惊讶。通常,除湿剂已被用于防止试剂层的组分(包括介体)在测试传感器使用前的转化。因此,出乎意料的是,相对于未用除湿剂或用较弱的除湿剂储存的可比的测试传感器,尤其是当分析样品具有高的葡萄糖浓度时,用传统除湿剂储存的测试传感器将削弱所述测试传感器的准确度和/或其适用期。

[0042] 对于包含密封入具有除湿剂的容器中的多个测试传感器的生物传感器系统而言,可通过以下方式对该系统进行评价:使用测试传感器测定具有已知浓度(跨越一定的浓度范围)分析物的样品中分析物含量,然后计算测定值相对于实际浓度的偏倚。在一个实例中,将多个测试传感器在 50℃ 的温度下密封入包含除湿剂的容器中两周,其中,各测试传感器包含:至少两个导体,所述导体中的一个和工作电极;以及试剂组合物,所述试剂组合物配备在所述工作电极上或邻近所述工作电极。然后,将所述测试传感器从容器中移出,并将各测试传感器通过所述至少两个导体连接至测量装置。一旦连接,将各测试传感器与样品中的一个接触,并用于测定样品中的分析物浓度。在这一实例中,对于分析物浓度跨越 10mg/dL-600mg/dL 范围的样品而言:对于分析物浓度小于 100mg/dL 的样品而言,优选经测定的各分析物浓度的偏倚在 ±10mg/dL 内;对于分析物浓度至少为 100mg/dL 的样品而言,优选经测定的各分析物浓度的偏倚在 ±10% 内。短语“分析物浓度跨越 10mg/dL-600mg/dL 范围”的意思是样品中的至少一个的分析物浓度为 10mg/dL,其它样品中的至少一个的分析物浓度为 600mg/dL。如果有的话,剩余样品可具有 10mg/dL 和 600mg/dL 之间的分析物浓度。

[0043] 在上述实例中,对于分析物浓度小于 100mg/dL 的样品而言,优选经测定的各分析物浓度的偏倚在 ±7mg/dL 内;对于分析物浓度至少为 100mg/dL 的样品而言,优选经测定的

各分析物浓度的偏倚在 $\pm 7\%$ 内。更优选地,对于分析物浓度小于 100mg/dL 的样品而言,优选经测定的各分析物浓度的偏倚在 $\pm 5\text{mg/dL}$ 内;对于分析物浓度至少为 100mg/dL 的样品而言,优选经测定的各分析物浓度的偏倚在 $\pm 5\%$ 内。优选地,在这一实例中,所述多个测试传感器的数量为至少 10 个,优选为至少 25 个、至少 50 个或至少 100 个。优选地,在这一实例中,所述样品具有跨越 50mg/dL-600mg/dL 范围的分析物浓度。

[0044] 对于包含密封入具有除湿剂的容器中的多个测试传感器的生物传感器系统而言,可通过如下方式评价该系统:使用测试传感器测定具有已知浓度分析物的样品的分析物含量,然后计算该测定值的变异系数(CV%)。在上述实例中,各经测定的分析物浓度的 CV% 为至多 2.5%。在上述实例中,经测定的分析物浓度的 CV% 更优选为至多 2%。

[0045] 表 1 列出了血细胞比容量为 42% 且葡萄糖浓度为 50mg/dL、100mg/dL、400mg/dL 或 600mg/dL 的全血样品的葡萄糖分析的 CV%。将该分析中使用的测试传感器密封入如下容器中:所述容器具有 0-22.5mg/测试传感器的传统除湿剂分子筛 13x、或者具有 0-30mg/测试传感器的硅胶除湿剂,并在 50℃ 储存两周。所列出的各结果是基于使用 10 个测试传感器的测定值。

[0046] 表 1 在 50℃ 热应激 2 周的测试传感器的分析精密度

类型	除湿剂	葡萄糖浓度的 CV% (n=10) :				
	含量 (mg/传感器)	50 mg/dL	100 mg/dL	400 mg/dL	600 mg/dL	
[0047]	无	0	1.9	1.8	2.4	1.3
	分子筛	7.5	2.4	4.9	1.5	2.8
		22.5	2.9	2.4	2.1	2.0
	硅胶	10.0	3.3	1.6	2.5	1.4
		30.0	1.5	1.1	1.3	1.1

[0048] 表 2 列出了如表 1 所述的葡萄糖分析的 CV%,但是,其中的测试传感器是在 -20℃ 储存两周。所列出的各结果是基于使用 10 个测试传感器的测定值。

[0049] 表 2 在 -20℃ 储存 2 周的测试传感器的分析精密度

类型	除湿剂	葡萄糖浓度的 CV% (n=10) :				
	含量 (mg/传感器)	50 mg/dL	100 mg/dL	400 mg/dL	600 mg/dL	
[0050]	无	0	2.9	2.9	1.6	1.0
	分子筛	7.5	1.3	1.5	3.4	1.3
		22.5	5.8	4.2	1.9	1.5
	硅胶	10.0	1.8	3.3	1.6	1.3
		30.0	1.8	2.1	2.0	1.3

[0051] 在无除湿剂时(0mg 除湿剂/测试传感器),对于分析物浓度跨越 50mg/dL-600mg/dL 范围的样品而言,在测试传感器于 50℃ 热应激 2 周后进行的血糖分析具有 1.3%-2.4% 的变异系数。使测试传感器与传统分子筛除湿剂(7.5mg/测试传感器或 22.5mg/测试传感器)或与 10.0mg/测试传感器的硅胶密封并没有降低血糖分析的 CV% 的上限。然而,使测试传感器与 30.0mg/测试传感器的硅胶密封使血糖分析的 CV% 的上限降低至 1.5%。在已将测试传感器于 -20℃ 密封 2 周后,对于血糖分析也测量到了类似趋势。对于分析物浓度跨越 50mg/dL-600mg/dL 范围的样品而言,使用与 30.0mg/测试传感器的硅胶密封的测试传感器

进行的血糖分析具有低于 2.1% 的 CV% 值。

[0052] 图 3A 和图 3B 描述了不含葡萄糖的全血样品的葡萄糖分析的本底电流的图。将分析中所使用的测试传感器密封入容器中,所述容器包含 0-22.5mg/ 测试传感器的传统除湿剂分子筛 13x (图 3A)、或者包含 0-30mg/ 测试传感器的硅胶(图 3B),并将所述测试传感器在 -20℃、室温(RT, 25℃)或 50℃储存两周。由于所述样品不含葡萄糖,测量到的本底电流归因于处于经还原的氧化态的物质(如还原的介体)的存在。

[0053] 在无除湿剂时储存在容器中的测试传感器显示出在热应激后生物传感器本底电流方面的大的增高。这一增高与如下传统理论一致:除湿剂对维持测试传感器中的低本底电流(可能是通过防止介体的自还原)很重要。传感器本底电流的增高可能是在具有较低葡萄糖浓度的样品中产生图 2A 和图 2B 中所示的正分析偏倚的原因。比起在硅胶存在的情况下储存的测试传感器(图 3B),在传统分子筛除湿剂存在的情况下储存的测试传感器(图 3A)需要较少的除湿剂来维持低本底电流。因此,传统除湿剂看起来达到了抑制介体还原过早发生的预期作用。

[0054] 在图 1- 图 6 中所使用的测试传感器的试剂组合物中的介体为双电子转移介体 3-(2', 5' - 二磺基苯基亚氨基)-3H- 吩噻嗪双钠盐。在测试传感器储存期间观察到的水分的作用被认为适用于其它双电子转移介体,如其它有机醌和氢醌。这类介体的实例包括:菲咯啉醌(phenanthroline quinone);吩噻嗪和吩噻嗪衍生物,如:3- 苯基亚氨基-3H- 吩噻嗪(PIPT)和 3- 苯基亚氨基-3H- 吩噻嗪(PIPO);3-(苯基氨基)-3H- 吩噻嗪;吩噻嗪;和 7- 羟基-9, 9- 二甲基-9H- 吖啶-2- 酮及其衍生物。在测试传感器储存期间观察到的水分的作用还被认为适用于单电子转移介体,如 1, 1' - 二甲基二茂铁、亚铁氰化物以及铁氰化物、六氨合钨(III)和六氨合钨(II)。

[0055] 对这些关于峰值时间、偏倚和 / 或精密度的令人惊讶的结果的一种可能的解释是较弱的除湿剂可为酶提供预料不到的高水平的保护。比起传统除湿剂,较弱的除湿剂(如硅胶)看起来与 FAD-GDH 酶更为相容,而且所述较弱的除湿剂还对介体提供了足够的保护。尤其是对于高葡萄糖样品,此前可能低估了酶活性损失对分析偏倚的影响。

[0056] 图 4 描述了在具有不同类型和水平的除湿剂的容器中于 -20℃ (菱形符号)、50℃ (三角形符号)或室温(正方形符号)密封两周的测试传感器的传感器内 FAD-GDH 酶活性的图。实心符号对应于传统分子筛除湿剂,空心符号对应于硅胶除湿剂。这两种除湿剂看起来都不会使得酶活性在 -20℃ 损失。在 50℃ 储存两周后,在无除湿剂下包装的传感器(0mg 除湿剂 / 传感器)的传感器内酶活性的损失大约为 10%。与分子筛(实心三角形符号)一起包装的传感器的酶活性降低至大约 60%,甚至是在相对低水平的 7mg 除湿剂 / 传感器时也如此。相比之下,与硅胶一起包装的传感器的酶活性高出了约 25%,保持了酶活性的 75%-80% (空心三角形符号)。甚至对于室温贮藏而言,用分子筛储存的测试传感器(实心正方形符号)显示出比用硅胶储存的测试传感器(空心正方形符号)的酶活性低大约 5% 的酶活性。

[0057] 图 4 的结果结合图 1- 图 3 的结果与如下分析相一致:FAD-GDH 酶需要阈值水平的水分以维持其天然结构和活性。对于 600mg/dL 的葡萄糖浓度,随分子筛除湿剂增多而增高的负偏倚(图 2A)与用分子筛除湿剂储存的测试传感器的 FAD-GDH 酶活性的大约 40% 损失相关(图 4)。相比之下,对于 600mg/dL 的葡萄糖浓度,随硅胶除湿剂增多而相对恒定并且近零的偏倚(图 2B)与用硅胶除湿剂储存的测试传感器的 FAD-GDH 酶活性的仅 20-25% 损失相

关(图 4)。

[0058] 图 5 描述了对于在 50℃ 密封入具有不同类型除湿剂以及具有或不具有酶稳定剂山梨醇的试剂组合物的容器中两周的测试传感器的传感器内 FAD-GDH 酶活性(“酶回收 %”)。所使用的除湿剂为硅胶(SG)、分子筛 13x (MS-13x)、包含分子筛 4A 的瓶套筒(Bottle-MS) 以及两种不同的共混有聚合物的除湿剂(涂覆有分子筛的聚丙烯膜(SLF/MS) 和涂覆有硅胶的聚丙烯膜(SLF/SG))。从 Multisorb Technologies (Buffalo, NY) 处得到所述共混有聚合物的除湿剂。

[0059] 通过对试剂流体进行沉积和干燥形成用于标记有“PD18- 对照”和“PD 16- 对照”的测试传感器的试剂组合物,所述试剂流体包含水、80 毫摩尔(mM) 3-(2', 5' - 二磺基苯基亚氨基)-3H- 吩噻嗪双钠盐介体、3.75 酶单位 FAD-GDH/ μ L、重量平均分子量(Mw) 为 300,000 的 0.2% (w/w) 羟乙基纤维素(HEC) 粘合剂、Mw 为 90,000 的 0.362% (w/w) HEC 粘合剂、112.5mM Na₂HPO₄ 缓冲盐、0.225% (w/w) N- 辛酰基 -N- 甲基 -D- 葡萄糖胺(MEGA-8) 和 0.01% (w/w) 甲基椰油酰基牛磺酸钠(GeroponTC-42)。如用于标记有“PD18- 对照”的传感器的试剂组合物一样制备标记有“PD18 加 0.4% 山梨醇”的用于测试传感器的试剂组合物,不同之处在于该试剂流体还包含 0.4% (w/w) 的山梨醇。

[0060] 用纯分子筛除湿剂(MS-13x) 或用瓶除湿剂套筒(Bottle-MS) 储存的测试传感器在酶活性方面降低了大约 30%, 而用硅胶除湿剂(SG) 储存的测试传感器在酶活性方面仅降低了 15%。0.4% 山梨醇的酶稳定化作用减少了酶活性损失;然而,用分子筛除湿剂储存的测试传感器再次使得酶失活的程度加倍。用纯分子筛除湿剂或用硅胶除湿剂储存的 PD18- 对照测试传感器和 PD16- 对照测试传感器间的酶回收方面的差异被认为在实验误差范围内。

[0061] 分子筛除湿剂与聚丙烯的共混(SLF/MS) 提供了可与由硅胶除湿剂提供的酶活性保留相比的酶活性保留。因此,抑制分子筛的除湿能力使酶在热应激期间得以保持其活性。还抑制了硅胶的除湿能力。分析准确度的降低可能与在热应激期间缺少使其它试剂组合物成分免于水分的防护相关。

[0062] 对于包含密封入具有除湿剂的容器中的多个测试传感器的生物传感器系统而言,可通过如下方式来对该系统进行评价:将所述测试传感器在不同条件下储存后,测量所述测试传感器的试剂组合物中的氧化还原酶活性的保留。在一个实例中,将多个测试传感器在 50℃ 的温度下密封在包含除湿剂的容器中两周,其中,各测试传感器包含:至少两个导体,所述导体中的一个为工作电极;以及试剂组合物,所述试剂组合物配备在所述工作电极上或邻近所述工作电极,并且所述试剂组合物包含氧化还原酶。然后从所述容器中移出测试传感器,对各测试传感器的试剂组合物中的氧化还原酶的活性进行测量。在这一实例中,各测试传感器的试剂组合物优选保留至少 75% 的氧化还原酶活性。更优选地,在这一实例中,各测试传感器的试剂组合物优选保留至少 80% 的氧化还原酶活性、并且更优选保留至少 85% 的氧化还原酶活性。优选地,在这一实例中,在所述多个测试传感器中的测试传感器的数量为至少 10 个,优选为至少 25 个、至少 50 个或至少 100 个。

[0063] 可调节一个或多个输出电流值(如在图 1A- 图 1C 中所描述的输出电流值) 与样品的分析物浓度之间的相关性以补偿(account for) 测量中的误差。校正与生物传感器分析有关的误差的一种途径是利用由输出电流值的中间电流值提取的索引函数(index function) 来调节用于由输出电流值测定样品中的分析物浓度的相关性。索引函数可补偿

用于由输出电流值测定分析物浓度的相关性的一个或多个误差,所述误差可引起经测定的分析物浓度的偏倚。索引函数对应于由分析中的一个或多个误差而引起的分析物浓度和输出电流值之间的相关性中的偏倚。

[0064] 葡萄糖分析偏倚 % 可由从一个或多个误差参数中获得的一个或多个 ΔS 值来表示。所述 ΔS 值代表由一个或多个误差参数测定的分析物浓度和输出电流值之间的相关性的斜率偏差(slope deviation)。所述相关性的斜率对应于针对样品葡萄糖浓度的给定变化而在输出电流方面的变化。可将对应于斜率或斜率变化的索引函数归一化,以减少输出电流值变化的统计学影响、改进输出电流值变化的差异(differentiation in variations)、使输出电流值的测量标准化及它们的组合等。可将经调节的相关性用于由输出电流值来测定生物样品中的分析物浓度,并且与传统生物传感器相比具有改进的准确度和 / 或精密度。在如下文献中描述了使用索引函数和 ΔS 值进行的误差校正:例如,美国专利公开 2009/0177406;以及 2009 年 12 月 8 日提交的发明名称为“Complex Index Functions”的国际专利申请 No. PCT/US2009/067150。以引用的方式,将这些专利申请关于使用索引函数和 ΔS 值进行误差校正的公开内容引入本文中。

[0065] 因此,使用索引函数表示的 $\Delta S/S$,可将响应样品葡萄糖浓度的输出电流值转换成样品的经校正葡萄糖浓度。或者,使用索引函数和方程如 $G_{\text{corr}}=G_{\text{raw}}/(1+f(\text{Index}))$,可由未校正葡萄糖浓度值确定经校正葡萄糖浓度值,其中, G_{corr} 为样品经校正的葡萄糖浓度, G_{raw} 为无补偿时的经测定的样品的分析物浓度, $f(\text{Index})$ 为索引函数。

[0066] 索引函数可包含由输出信号(如在图 1A- 图 1C 中描述的输出信号)提取的比率。例如,输出信号值可在单个脉冲 - 信号衰减循环内进行比较,如比率 $R3=i_{3,3}/i_{3,1}$ 等,其中, $i_{3,3}$ 表示对于第三信号衰减所记录的第三电流值,而 $i_{3,1}$ 表示对于第三信号衰减所记录的第一电流值。在另一实例中,可比较独立的脉冲 - 信号衰减循环之间的输出信号值,如比率 $R4/3=i_{4,3}/i_{3,3}$ 等,其中, $i_{4,3}$ 表示对于第四信号衰减所记录的第三电流值。索引函数可包含从输出信号提取的比率的组合。在一个实例中,索引函数可包含比率的简单比率,如 $\text{Ratio}3/2=R3/R2$ 。在另一实例中,索引函数可包含较简单的索引函数的更复杂的组合。例如,索引函数 Index-1 可表示为 $\text{Index-1}=R4/3-\text{Ratio}3/2$ 。在另一实例中,索引函数 Index-2 可表示为 $\text{Index-2}=(R4/3)^p-(\text{Ratio}3/2)^q$,其中, p 和 q 独立地为正数。

[0067] 优选地,索引函数校正与血细胞比容量的变化有关的误差。例如,可将传统生物传感器系统设置为报告假定为 40% (v/v) 血细胞比容量的全血样品的葡萄糖浓度,而不考虑样品的实际血细胞比容量。在这些系统中,对包含低于或高于 40% 血细胞比容的血样进行的任何葡萄糖测量将包含误差,并因此具有可归因于血细胞比容影响的偏倚。

[0068] 通过使用产生随血细胞比容量而变化的输出信号的测试传感器,可有助于对与血细胞比容量变化有关的误差进行校正的索引函数的计算。对于一些生物传感器, $R5/4$ 比率参数充当了样品中的血细胞比容的指示,并已被用于调节经测量的分析物浓度以补偿样品的血细胞比容量。 $R5/4$ 比率参数代表了响应门控安培脉冲序列(如图 1A- 图 1C 的序列)的第 4 脉冲和第 5 脉冲而由分析物生成的电流之间的关系。

[0069] 图 6 描述了相对于在 -20°C 储存两周的测试传感器的 $R5/4$ 比率参数,在 50°C 储存两周的测试传感器的 $R5/4$ 比率参数的变化的图,其中,所述测试传感器在所述测试传感器的工作电极上具有各种水平的酶密度。两种类型的数据点代表了两种不同的阴离子表面活

性剂 Phospholan CS131 (聚氧乙烯壬基酚磷酸酯(nonylphenol ethoxylate phosphate)) 和 Geropon TC-42。

[0070] 在较高的酶浓度下,储存在 50℃ 的测试传感器和储存在 -20℃ 的测试传感器的 R5/4 比率参数间的差异较小。这一趋势对于试剂组合物中的两种类型的阴离子表面活性剂来说都很明显。由于可将 R5/4 比率参数用作校正分析物测量的索引函数中的变量,需要该参数由于环境因素而引起的变化较小。因此,由较弱的除湿剂提供的增高的酶活性保留可提供减少校正因子可变性(variability)的额外益处。

[0071] 在图 1- 图 6 中使用的测试传感器的试剂组合物中的酶为 FAD-GDH 酶。在测试传感器储存期间观察到的残留水分的作用被认为适用于其它酶,所述酶例如包括以下酶:醇脱氢酶、乳酸脱氢酶、 β -羟基丁酸脱氢酶、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶、葡萄糖氧化酶(GOx)、葡萄糖脱氢酶、甲醛脱氢酶、苹果酸脱氢酶和 3-羟基类固醇脱氢。

[0072] 优选的酶系统为氧非依赖性的,因此大体不通过氧气氧化。一种这类氧非依赖性酶家族为葡萄糖脱氢酶(GDH)。使用不同的辅酶或辅因子,可通过不同的介体以不同的方式对 GDH 进行介导。取决于其与 GDH 的结合情况,辅因子(如黄素腺嘌呤二核苷酸(FAD))可紧紧地由主酶(host enzyme)保持住,如对于 FAD-GDH 的情况;或辅因子(如吡咯喹啉醌(PQQ))可以共价键连接至所述主酶,如 PQQ-GDH 的情况。这些酶系统的每一种中的辅因子可永久地由所述主酶保持住,或者可在向试剂流体中加入所述酶系统前重构所述辅酶与脱辅基酶。还可将辅酶独立地添加到试剂流体中的主酶部分中以协助主酶的催化功能,例如烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 NAD/NADH⁺或烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 NADP/NADPH⁺与 NAD 依赖性的葡萄糖脱氢酶(NAD-GDH)联合的情况。

[0073] 用于测试传感器的试剂组合物的成分和用于形成所述试剂组合物的试剂流体的成分例如记载于:美国专利公开 2009/0178936;和 2009 年 12 月 7 日提交的发明名称为“Low Total Salt Reagent Compositions And Systems For Biosensors”的国际专利申请 No. PCT/US2009/066963。以引用的方式将这些专利申请关于试剂组合物成分和用于形成试剂组合物的流体的公开内容并入本文。

[0074] 测试传感器中的酶活性和测试传感器的分析性能看起来都受到了所述传感器的容器中所使用的除湿剂类型的影响。当在 40℃ 与 10%-20%RH 的环境接触时,最多吸收其重量 15% 的水、或优选最多吸收其重量 10% 或其重量 5%-10% 的水的除湿剂可在试剂组合物中提供残留水分水平,使得酶维持在其活性状态。相比之下,通过强力除湿剂(如分子筛)使得所述试剂组合物过度干燥可导致酶失活。较弱的除湿剂通过只在当包装中的湿度水平超过 20%RH 时才从环境中吸收水,可平衡用于测试传感器的容器中的介体和酶对水分相反的需求。因此,较弱的除湿剂可保护介体免于高水分而不会对酶活性产生有害影响。

[0075] 图 7 描述了表示使用测试传感器测定样品中的分析物浓度的生物传感器 700 的示意图。所述生物传感器系统 700 包含测量装置 702 和测试传感器 704,所述测量装置 702 可以任何分析仪器(包括台式装置、便携式或手提式装置)的形式使用。可利用所述生物传感器 700 来测定分析物(包括葡萄糖、尿酸、乳酸盐/酯、胆固醇、胆红素等)的浓度。虽然示出了一种具体构造,但是生物传感器 700 可具有其它构造,包括具有额外部件的生物传感器 700。

[0076] 所述测试传感器 704 具有基座 706,所述基座 706 形成具有开口 712 的通道 710 和

储存器 708。所述储存器 708 和所述通道 710 可由具有孔口的盖遮盖。所述储存器 708 限定出部分封闭的腔体(volume)。所述储存器 708 可包含组合物(如水膨胀聚合物或多孔聚合物基质),所述组合物协助保留液体样品。试剂可沉积于所述储存器 708 和 / 或通道 710 中。在工作电极 707 处的试剂组合物包含总盐量低的试剂组合物,并可包含一种或多种酶系统和介体等物质种类。可使用相同或不同的试剂组合物(优选缺乏酶系统的试剂组合物)来形成对电极 705。所述测试传感器 704 还可具有样品交界面 714,所述样品交界面 714 配备于邻近所述储存器 708 处。所述样品交界面 714 可部分环绕或完全环绕所述储存器 708。所述测试传感器 704 可具有其它构造。

[0077] 所述样品交界面 714 具有连接至所述工作电极 707 和所述对电极 705 的导体 709。所述电极可大体上在同一平面内或在多于一个平面内。所述电极 705、707 可配备在形成所述储存器 708 的基座 706 表面上。所述电极 705、707 可延伸或伸入(project into)所述储存器 708。电介质层可部分地覆盖所述导体 709 和 / 或所述电极 705、707。所述样品交界面 714 可具有其它电极和导体。

[0078] 所述测量装置 702 包括连接至传感器交界面 718 和显示器 720 的电路 716。所述电路 716 包括连接至信号发生器 724、任选的温度传感器 726 和储存介质 728 的处理器 722。

[0079] 作为对所述处理器 722 的响应,所述信号发生器 724 提供电输入信号至所述传感器交界面 718。通过所述传感器交界面 718 可将电输入信号传输至样品交界面 714,从而将电输入信号施加到生物流体样品。电输入信号可为电势或电流,并可以以多脉冲、序列或循环方式施加。所述信号发生器 724 还可记录由所述传感器交界面处接收的信号,从而作为发生器-记录器。

[0080] 所述任选的温度传感器 726 测定了测试传感器 704 的储存器中的样品温度。可通过以下方式得出样品温度:测量、由输出信号计算或假定为等同或类似于测量的环境温度或使用所述生物传感器的装置的温度。可使用热敏电阻、温度计、红外传感器、热电堆或其它温度传感装置测量所述温度。可将其它技术用于测定样品温度。

[0081] 所述储存介质 728 可以是磁性存储器、光学存储器或半导体存储器、其它储存装置等。所述储存介质 728 可以是远程访问的可移动存储装置(如存储卡)、固定存储装置等。

[0082] 所述处理器 722 使用计算机可读软件代码及储存在所述储存介质 728 中的数据实施分析物分析和数据处理。所述处理器 722 可响应所述传感器交界面 718 上测试传感器 704 的存在、向测试传感器 704 进行的样品施加以及用户输入等而起始分析物分析。所述处理器 722 指导所述信号发生器 724 提供电输入信号至所述传感器交界面 718。所述处理器 722 可接收来自任选的温度传感器 726 的样品温度。所述处理器 722 接收来自所述传感器交界面 718 的输出信号。在对所述储存器 708 中的分析物的氧化还原反应的响应中生成所述输出信号。

[0083] 所述处理器 722 优选测量输出信号以获得来自激发(该激发中的起始电流值高于随后的衰减中的电流值)的、在向所述测试传感器 704 中引入样品后小于约 3s 的时间内的电流值。更优选地,所述处理器 722 测量输出信号以获得在向所述测试传感器 704 中引入样品后小于约 3s 的时间内的电流值;以及获得从激发记录的第一电流值,其中,继第一电流值后的电流值不断地降低。甚至更优选地,所述处理器 722 测量输出信号以获得在向所述测试传感器 704 中引入样品后小于约 3s 的时间内的电流值;获得从激发记录的第一电流

值,其中,继第一电流值后的电流值不断地降低;以及获得所述测试传感器的最大动力学性能期间的电流值。

[0084] 使用所述处理器 722 中的一个或多个相关性方程使一个或多个得到的电流值与样品的分析物浓度相关。分析物分析的结果可被输出至显示器 720 并可被储存在所述储存介质 728 中。优选地,分析物分析的结果在向测试传感器中引入样品后 5s 或更短时间内被输出至所述显示器 720;更优选地,所述结果在向测试传感器中引入样品后 3s 或更短时间内被输出至所述显示器 720。

[0085] 涉及分析物浓度和输出电流值的相关性方程可由图形方法、数学方法或其组合等表示。所述相关性方程可由储存在所述储存介质 728 中的程序编号(PNA)表或其它查询表等表示。可由储存在所述储存介质 728 中的计算机可读软件代码提供关于实施分析物分析的说明书。所述代码可以是对象代码或描述或控制本文所述的功能的其它任意代码。来自分析物分析的数据可接受一种或多种数据处理,包括在所述处理器 722 中测定衰变速率、K 常数、比率等。

[0086] 所述传感器界面 718 具有与所述测试传感器 704 的样品界面 714 中的导体 709 连接或电连通的触头。所述传感器界面 718 通过所述触头将来自所述信号发生器 724 的电激发信号传输至样品界面 714 中的导体 709。所述传感器界面 718 还通过所述触头将来自样品的输出信号传输至所述处理器 722 和 / 或所述信号发生器 724。

[0087] 所述显示器 720 可为模拟的或数字的。所述显示器可以是 LCD、LED、OLED、TFT 或其它适合于显示读数的显示器。

[0088] 在使用中,通过向所述开口 712 中引入样品,将用于分析的样品转移入所述储存器 708 中。所述样品流过通道 710,填充所述储存器 708 同时排出此前所含的空气。所述样品与沉积于所述通道 710 和 / 或储存器 708 中的试剂发生化学反应。优选地,所述样品为流体,更优选为液体。

[0089] 将所述测试传感器 704 配备为邻接于所述测量装置 702。邻接包括所述样品界面 714 与所述传感器界面 718 电连通的位置。电连通包括所述传感器界面 718 中的触头和所述样品界面 714 中的导体 709 之间的输入和 / 或输出信号的有线或无线转移。

[0090] 图 8 描述了包含容器 810 的生物传感器系统 800,所述容器 810 包含除湿剂和多个测试传感器 830。所述容器 810 包含封闭件 812,所述封闭件 812 可将所述测试传感器 830 密封在容器 810 中。所述容器 810 可包含处于该容器中的独立包装中的除湿剂 820。所述容器 810 可包含处于所述封闭件 812 中的除湿剂 822。所述容器 810 可包含处于容器壁中的除湿剂 824。所述容器 810 可包含处于该容器基座中的除湿剂 826。所述容器 810 可由多种材料制成,包括塑料、金属箔和 / 或玻璃。可选择处于所述容器 810 中的除湿剂的量和类型,从而在该容器中提供预定的水分水平。

[0091] 虽然已描述了本发明的多种实施方式,但对本领域普通技术人员来说显而易见的是,其它的实施方式和使用方式也可能在本发明的范围内。因此,本发明仅由所附的权利要求书及其等同物限定。

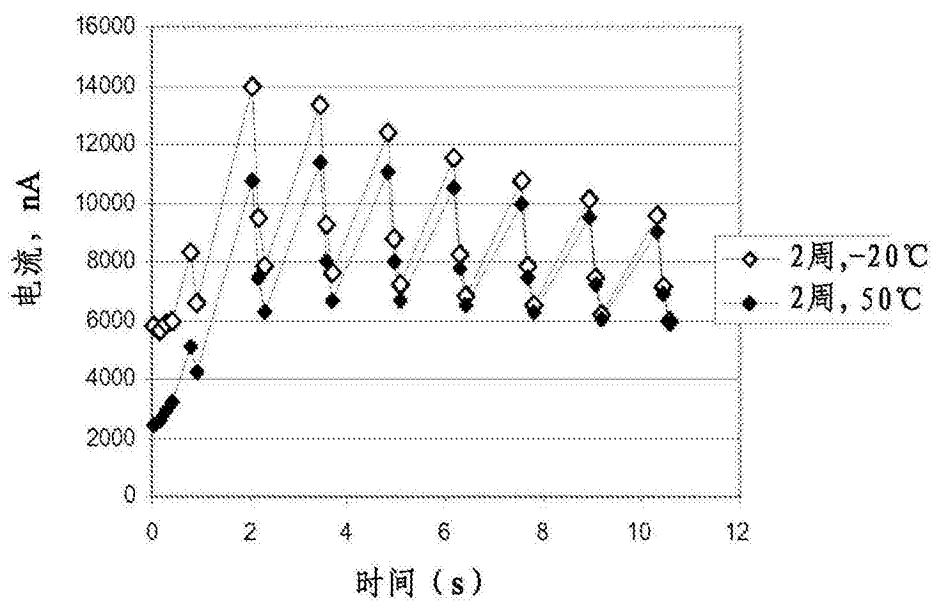


图 1A

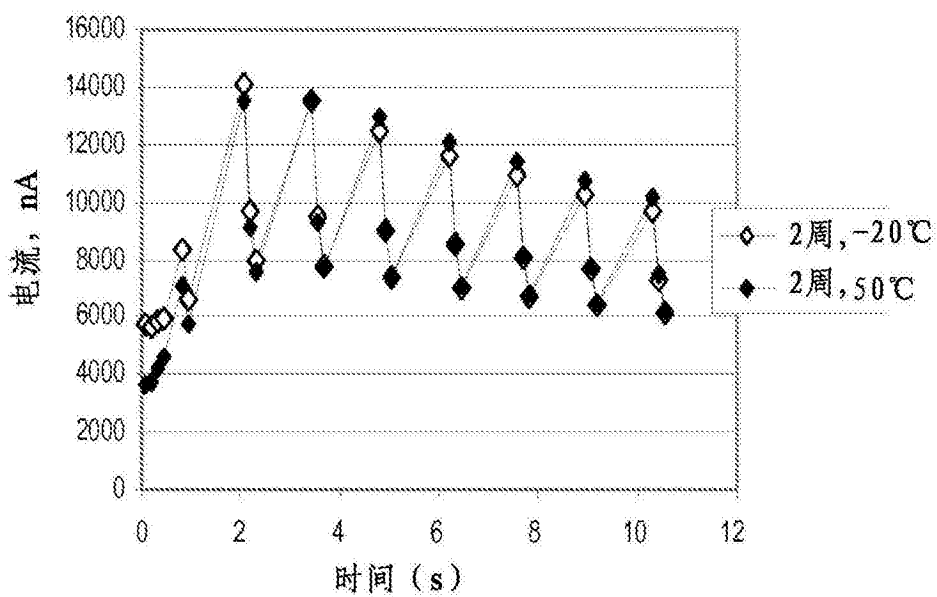


图 1B

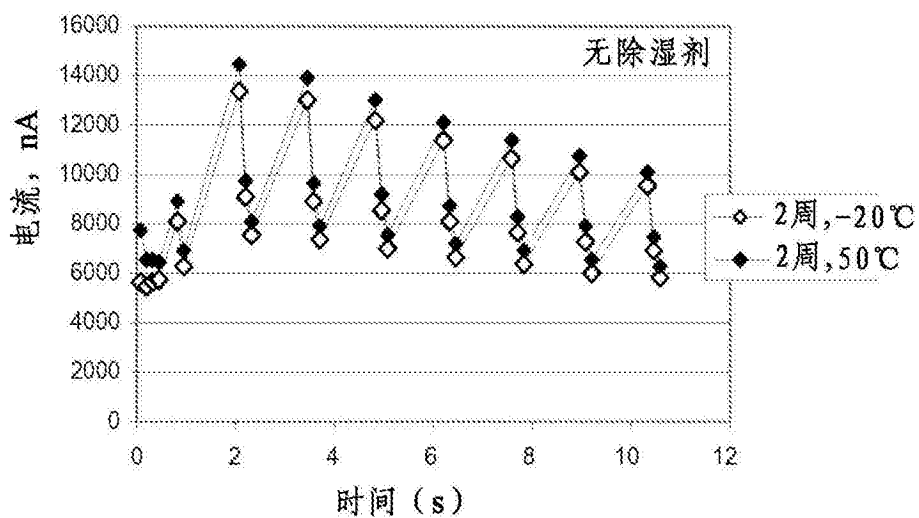


图 1C

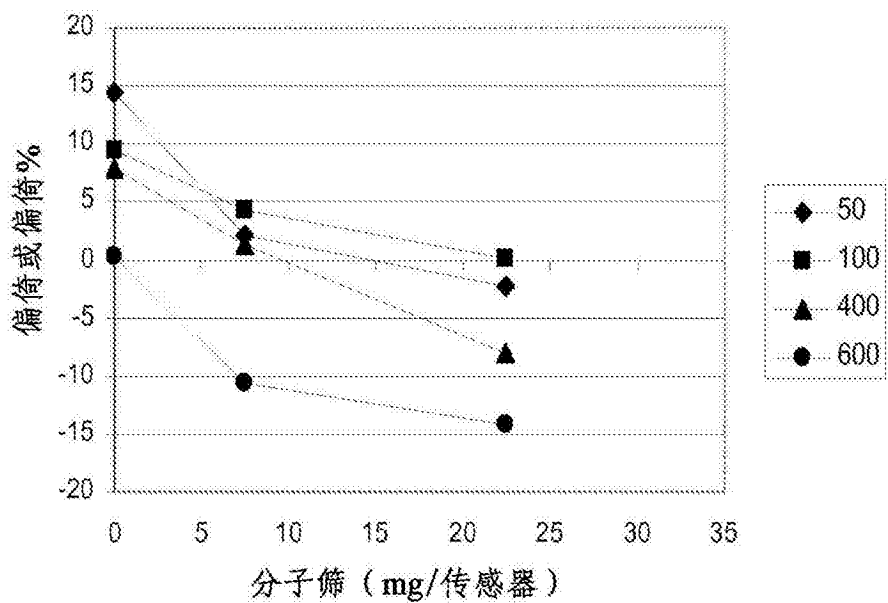


图 2A

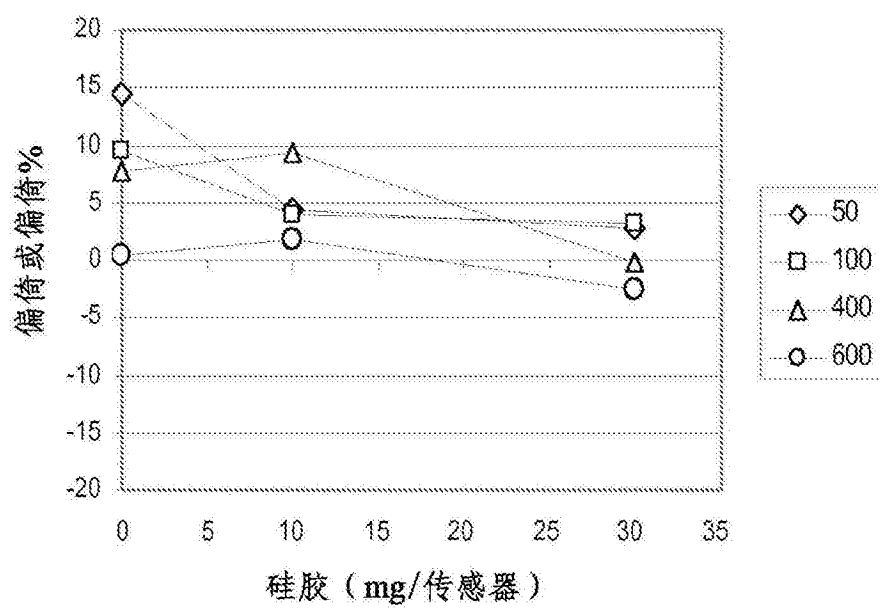


图 2B

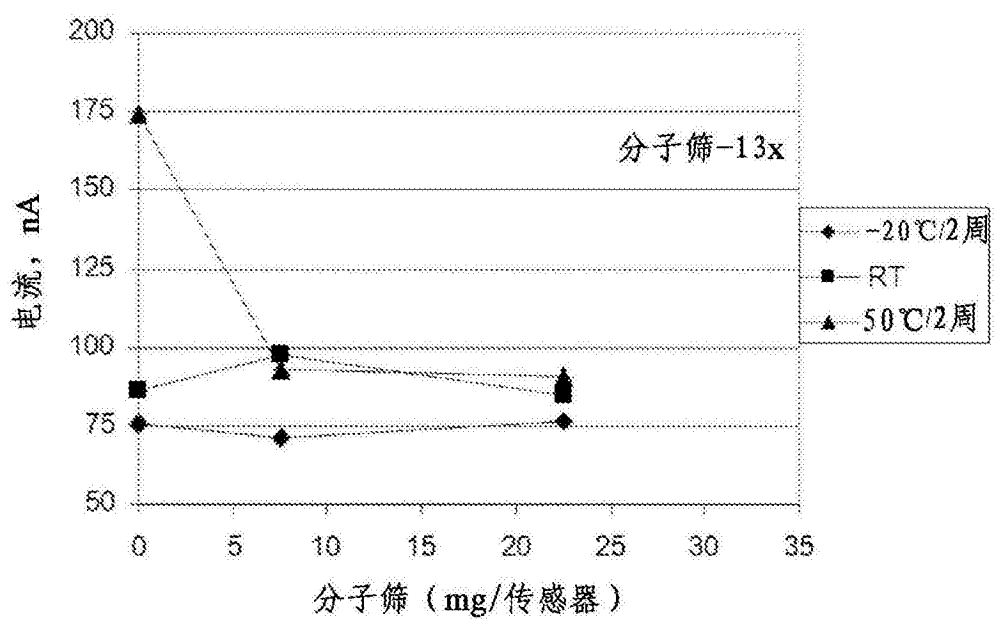


图 3A

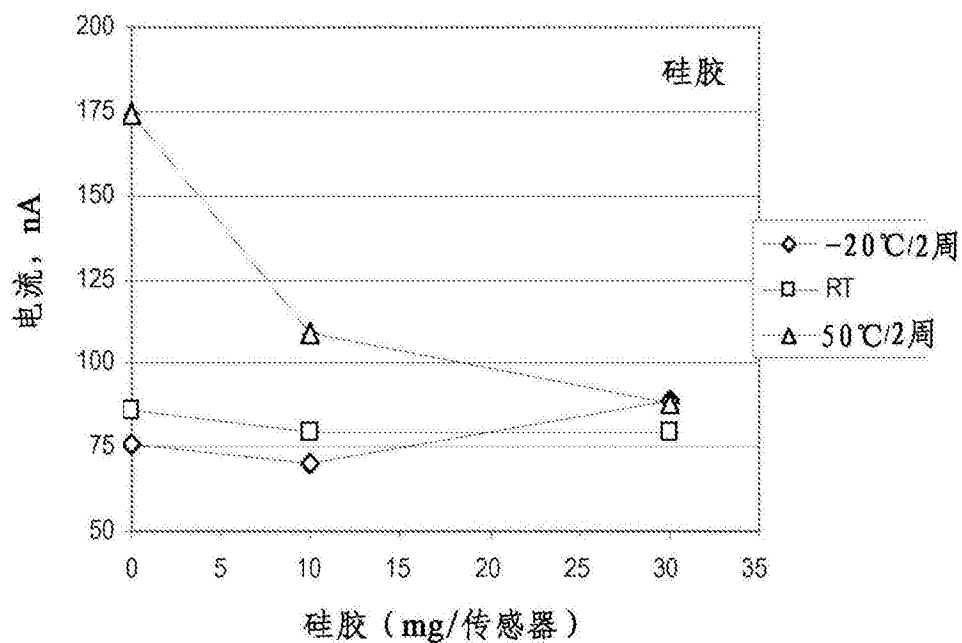


图 3B

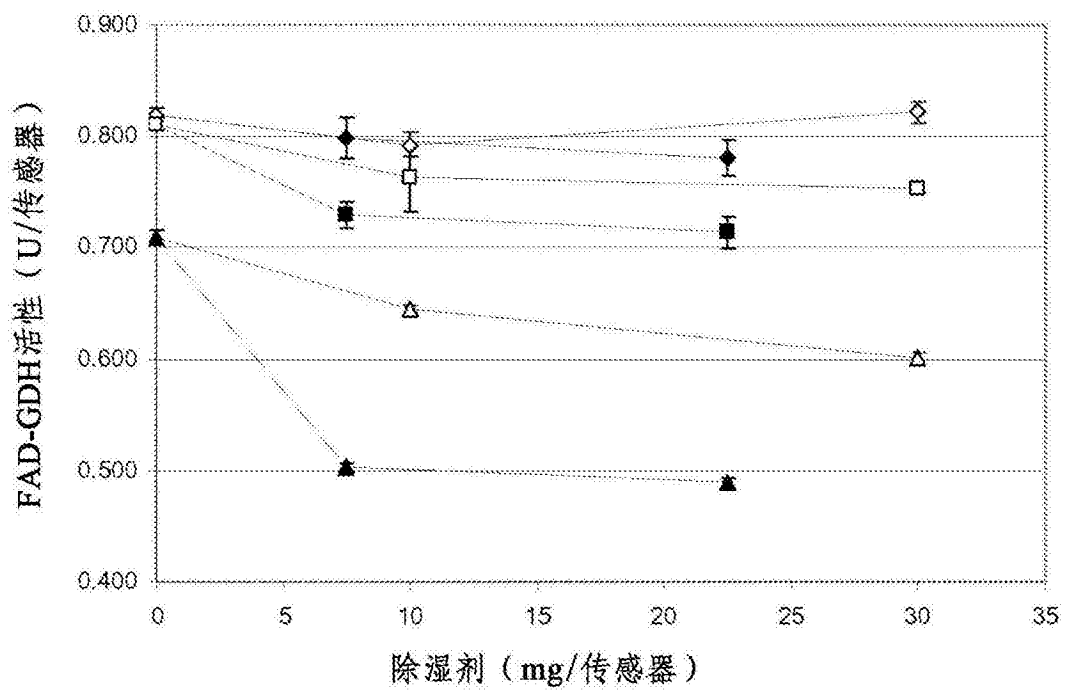


图 4

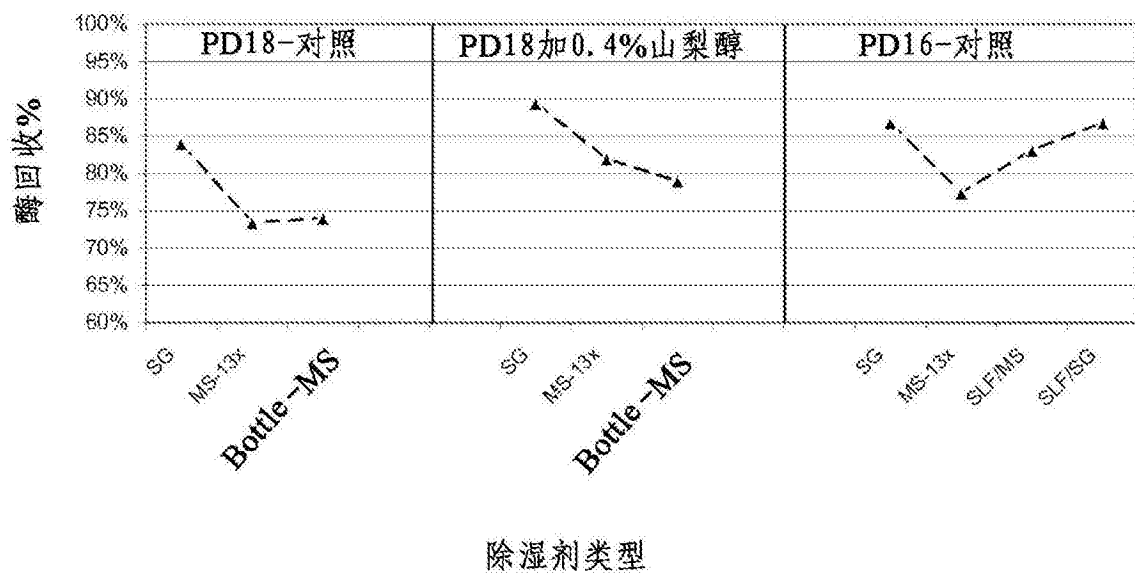


图 5

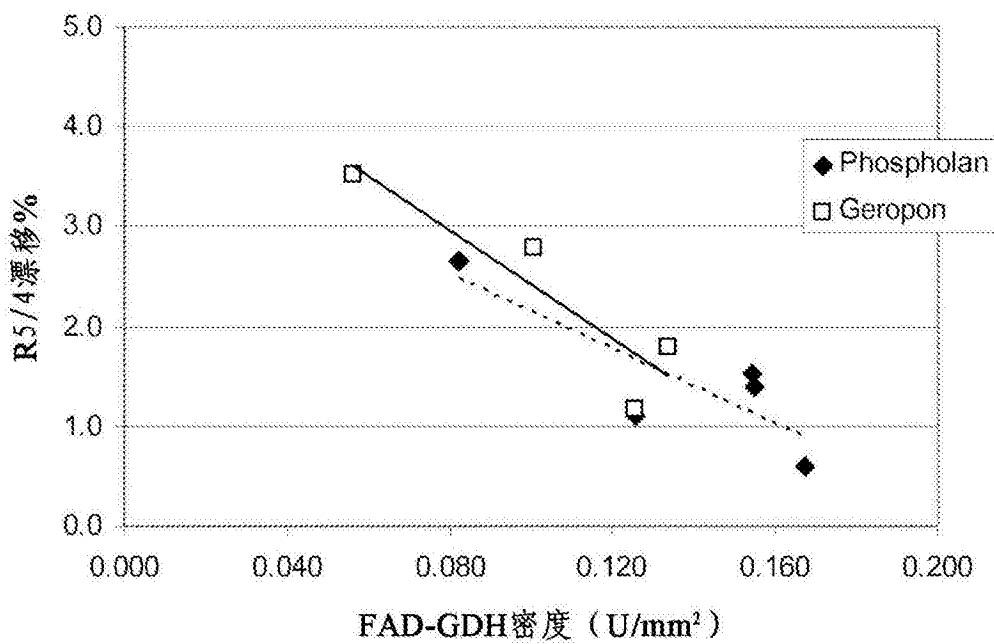


图 6

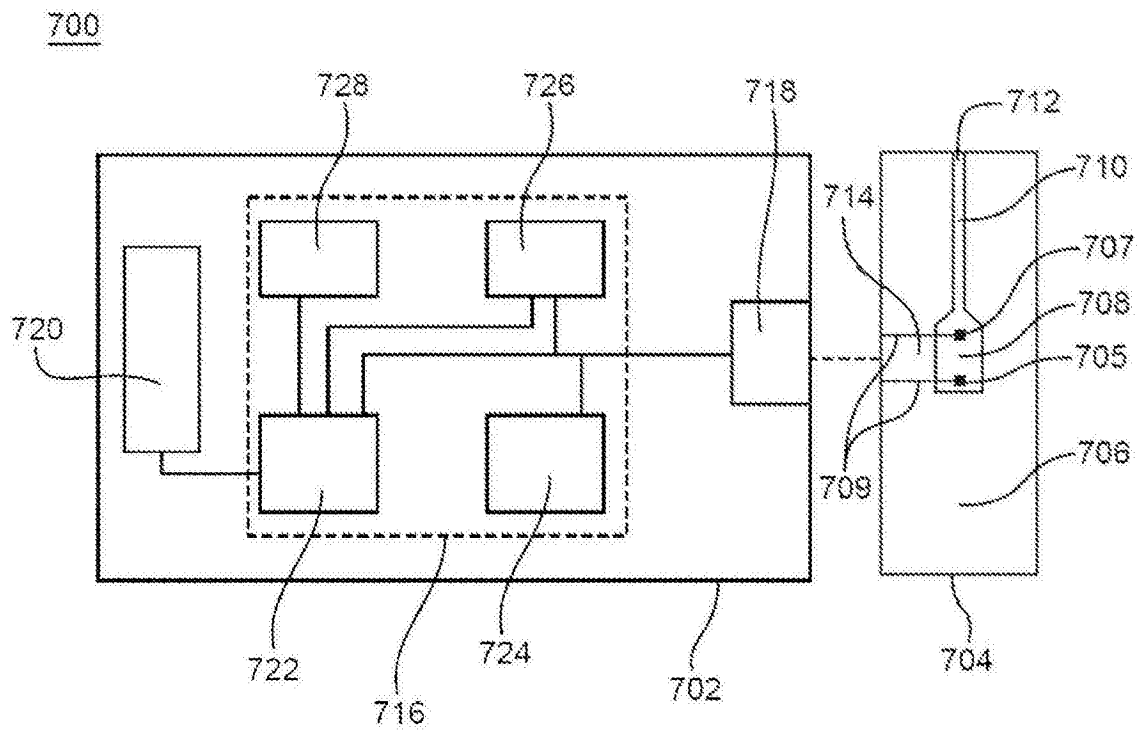


图 7

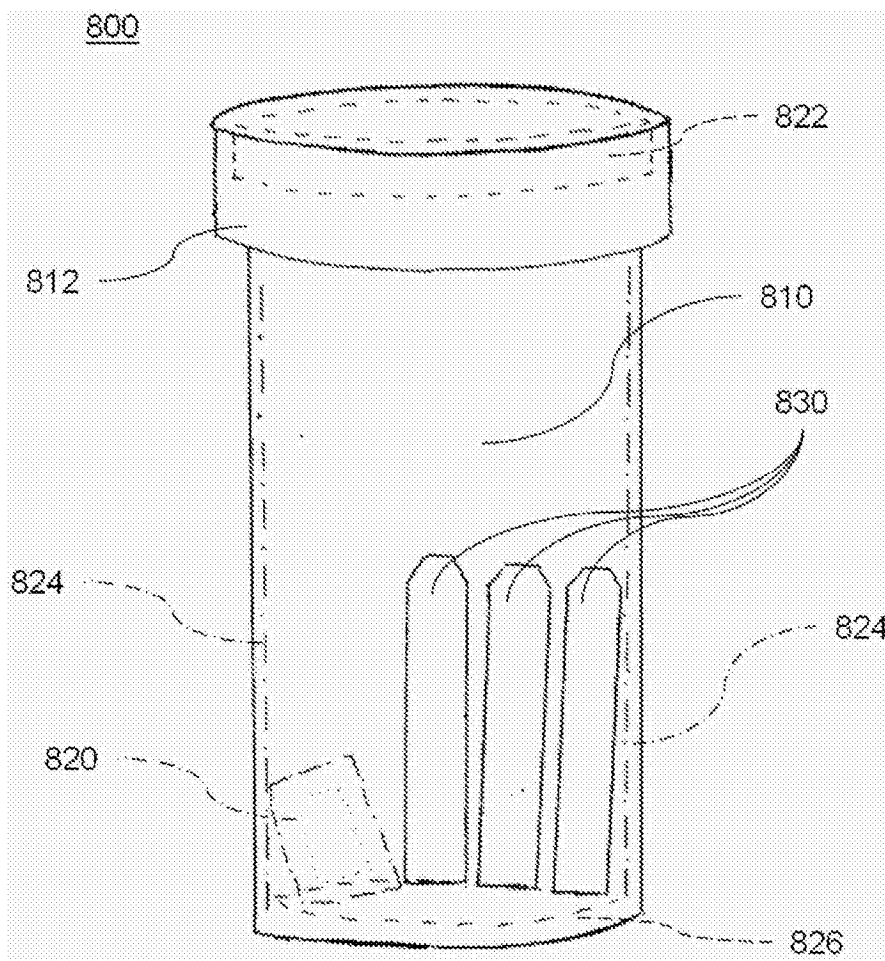


图 8