



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년12월30일

(11) 등록번호 10-1477947

(24) 등록일자 2014년12월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

G01N 27/48 (2006.01) G01N 33/487 (2006.01)
C12Q 1/00 (2006.01) A61B 5/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2013-7022120(분할)

(22) 출원일자(국제) 2006년09월11일

심사청구일자 2013년08월22일

(85) 번역문제출일자 2013년08월22일

(65) 공개번호 10-2013-0100023

(43) 공개일자 2013년09월06일

(62) 원출원 특허 10-2008-7010438

원출원일자(국제) 2006년09월11일

심사청구일자 2011년09월09일

(86) 국제출원번호 PCT/US2006/035129

(87) 국제공개번호 WO 2007/040913

국제공개일자 2007년04월12일

(30) 우선권주장

60/722,584 2005년09월30일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

US04304853 A*

US04897162 A*

US05873990 A

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

바이엘 헬스케어 엘엘씨

미국, 뉴욕 10591, 태리타운, 화이트 플레인스 로드 555

(72) 발명자

우, 환-평

미국 46530 인디애나, 그랜저, 드라이브 쉬어라인 14374

(74) 대리인

김함곤, 박영일, 안광석, 조태연

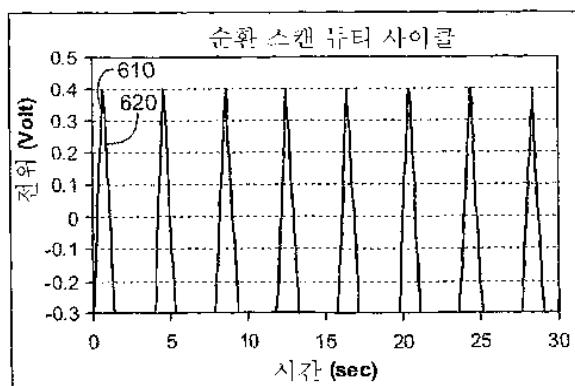
전체 청구항 수 : 총 20 항

심사관 : 이경철

(54) 발명의 명칭 게이트형 전압 전류 측정 이온화제 및 헤마토크리트 결정 방법

(57) 요 약

시료에서 분석물의 농도를 결정하기 위한 센서 시스템, 디바이스 및 방법이 개시된다. 순차적인 여기와 이완의 복수 드터 사이클로 이루어지는 게이트형 전압 측정 펄스 시퀀스는 더 짧은 분석 시간을 제공하고 그리고/또는 분석의 정확성 및/또는 정밀도를 향상시킨다. 개시된 펄스 시퀀스는 헤마토크리트 효과, 캡-캡 체적의 변동, 비정상 상태 조건, 매개물질 백그라운드, 단일 세트의 교정 상수, 언더-펄 및, 센서 스트립의 활성 이온화제 내용물에서의 변화로부터 제기되는 분석 에러를 감소시킬 수 있다.

대 표 도 - 도6b

특허청구의 범위

청구항 1

혈액 시료의 헤마토크리트 농도를 결정하기 위한 방법으로서,

게이트형 전압 전류 측정 펄스 시퀀스를 혈액 시료에 인가하고, 펄스 시퀀스는 적어도 2 둑티 사이클을 가지며, 상기 적어도 2 둑티 사이클의 각각은 여기와 이완을 포함하고, 그리고 상기 적어도 2 둑티 사이클의 여기는 시간에 따라 변화하는 전위를 포함하는 단계;

상기 여기 중 적어도 하나에서 결과 전류를 측정하는 단계;

피크 부분을 제공하는 세미-적분 데이터 처리를 상기 결과 전류에 적용하는 단계; 및

상기 피크 부분을 상기 혈액 시료의 상기 헤마토크리트 농도에 정량적으로 관련시키는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 게이트형 전압 전류 측정 펄스 시퀀스는 90초 내의 적어도 3 둑티 사이클을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 시간에 따라 변화하는 전위는 적어도 2 mV/sec로 선형적으로 변화하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 4

제3항에 있어서,

상기 여기는 선형이면서, 순환, 비순환 및 그들의 조합으로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 여기는 비순환이고 상기 혈액 시료내의 분석물의 농도에 반응하는 측정가능한 종의 역방향 산화 피크(reverse oxidation peak) 또는 역방향 환원 피크(reverse reduction peak)를 제외하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 여기는 비순환이고 역방향 전류 피크의 개시 전에 종료하거나,

상기 여기는 비순환이고 시료내의 분석물의 농도에 반응하는 측정가능한 종의 순방향과 역방향 산화와 환원 피크를 제외하거나, 또는

상기 여기는 비순환이고 산화 환원 반응 쌍의 확산 제한 전류 영역 내인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 7

혈액 시료의 퍼센트 헤마토크리트를 결정하기 위한 전압 전류 측정 방법으로서,

게이트형 전압 전류 측정 펄스 시퀀스를 혈액 시료에 인가하고, 펄스 시퀀스는 적어도 2 둑티 사이클을 가지며, 상기 적어도 2 둑티 사이클의 각각은 여기와 이완을 포함하고, 그리고 상기 적어도 2 둑티 사이클의 여기는 시

간에 따라 변화하는 전위를 포함하는 단계;

상기 여기 중 적어도 하나에서 결과 전류를 측정하는 단계;

네거티브 도함수 피크 및 포지티브 도함수 피크를 제공하는 도함수 데이터 처리를 상기 결과 전류에 적용하는 단계;

상기 네거티브 도함수 피크 대 상기 포지티브 도함수 피크의 비율을 결정하는 단계; 및

상기 비율을 상기 혈액 시료의 상기 퍼센트 해마토크리트에 정량적으로 관련시키는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 8

제7항에 있어서,

상기 게이트형 전압 전류 측정 펄스 시퀀스는 90초 내의 적어도 3 뉴티 사이클을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 9

제7항에 있어서,

상기 시간에 따라 변화하는 전위는 적어도 2 mV/sec로 선형적으로 변화하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 10

제9항에 있어서,

상기 여기는 선형이면서, 순환, 비순환 및 그들의 조합으로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 11

제7항에 있어서,

상기 여기는 비순환이고 상기 혈액 시료내의 분석물의 농도에 반응하는 측정가능한 종의 역방향 산화 피크(reverse oxidation peak) 또는 역방향 환원 피크(reverse reduction peak)를 제외하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 12

제7항에 있어서,

상기 여기는 비순환이고 역방향 전류 피크의 개시 전에 종료하거나,

상기 여기는 비순환이고 시료내의 분석물의 농도에 반응하는 측정가능한 종의 순방향과 역방향 산화와 환원 피크를 제외하거나, 또는

상기 여기는 비순환이고 산화 환원 반응 쌍의 확산 제한 전류 영역 내인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 13

분석물에 반응할 수 있는 활성 이온화제의 양을 결정하는 방법으로서,

적어도 2개의 전극을 통하여 센서 스트립에서 게이트형 전압 전류 측정 펄스 시퀀스를 시료에 인가하되, 상기 펄스 시퀀스는 적어도 2 뉴티 사이클을 가지고, 상기 시료는 분석물과 활성 이온화제를 포함하며, 상기 적어도 2 뉴티 사이클의 각각은 여기와 이완을 포함하고, 그리고 상기 적어도 2 뉴티 사이클의 여기는 시간에 따라 변화하는 전위를 포함하고 상기 여기는 순방향과 역방향 스캔을 포함하는 단계;

상기 여기 중 적어도 하나의 순방향과 역방향 스캔으로부터 결과 전류를 측정하는 단계;

상기 순방향과 상기 역방향 스캔으로부터의 상기 결과 전류의 비율을 결정하는 단계;

상기 결정된 결과 전류의 비율을 기 결정된 상관 비율 및 퍼센트 활성 이온화제와 비교하는 단계; 및
상기 분석물에 반응할 수 있는 활성 이온화제의 양을 결정하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 14

제13항에 있어서,

교정 상수 슬로프를 변경하는 단계를 더 포함하되, 상기 교정 상수 슬로프는 분석물에 반응할 수 있는 활성 이온화제의 상기 결정된 양을 가진 시료에서의 분석물의 농도와 출력 전류 값을 관련시키는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 15

제14항에 있어서,

상기 시료의 상기 분석물 농도는 상기 변경된 교정 상수 슬로프로부터 결정되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 16

제13항에 있어서,

상기 게이트형 전압 전류 측정 펄스 시퀀스는 90초 내의 적어도 3 브리터 사이클 또는 5초 내의 적어도 3 브리터 사이클을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 17

제13항에 있어서,

상기 적어도 2개의 전극은 카운터 전극과 워킹 전극이고, 상기 워킹 전극은 확산 배리어 층(Diffusion Barrier Layer)을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 18

제13항에 있어서,

상기 시간에 따라 변화하는 전위는 적어도 2 mV/sec로 선형적으로 변화하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 19

제13항에 있어서,

상기 여기는 비순환이고 상기 시료내의 분석물의 농도에 반응하는 측정가능한 종의 역방향 산화 피크(reverse oxidation peak) 또는 역방향 환원 피크(reverse reduction peak)를 제외하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 20

제13항에 있어서,

상기 여기는 비순환이고 역방향 전류 피크의 개시 전에 종료하거나,

상기 여기는 비순환이고 시료내의 분석물의 농도에 반응하는 측정가능한 종의 순방향과 역방향 산화와 환원 피크를 제외하거나, 또는

상기 여기는 비순환이고 산화 환원 반응 쌍의 확산 제한 전류 영역 내인 것을 특징으로 하는 방법.

명세서

기술 분야

[0001] 본 출원은 2005년 9월 30일자 "게이트형 전압 전류 측정법(Gated Voltammetry)"의 명칭으로 출원된 미합중국 가출원번호 제60/722,584호를 우선권 주장한다.

배 경 기 술

[0002]

생물학적 유체(biological fluids)에서 분석물(analyte)의 정량 결정은 생리학적 이상의 진단 및 치료에 유용하다. 예를 들면 혈액과 같은 생물학적 유체에서 글루코오스 레벨(glucose level)을 결정하는 것은 식이 요법과 약물 치료를 조절하기 위하여 혈액 글루코오스 레벨을 빈번하게 체크해야 하는 당뇨병 환자들에게는 중요하다.

[0003]

이러한 유형의 분석을 위해서는 전자 화학 시스템이 사용되어 왔다. 분석 동안, 분석물은 효소(enzyme) 또는 유사 종(species)과 산화 환원 반응을 하여, 측정될 수 있고 분석물의 농도와 상호 관련될 수 있는 전류를 발생시킨다. 소망하는 정확성과 정밀도를 제공하면서 분석을 위한 시간을 감소시킴으로써 사용자에게 실체적인 이득을 제공할 수 있다.

[0004]

생물학적 유체에서 분석물을 분석하기 위한 전자 화학 센서 시스템의 일 예는 측정 디바이스와 센서 스트립(sensor strip)을 포함한다. 센서 스트립은 분석 동안 분석물과 반응하여 그 분석물로부터 전자를 전달시키는 시약(reagents)과, 상기 전자를 도체를 통하여 상기 디바이스로 통과시키는 전극들을 포함한다. 상기 측정 디바이스는 상기 스트립으로부터 전자를 받는 접점들과, 이 접점들 사이에 전위 차를 인가하는 능력을 포함한다. 상기 디바이스는 센서를 통과하는 전류를 기록하고 그 전류 값을 시료의 분석물 내용의 측정 치수로 변환할 수 있다. 이들 센서 시스템은 부피로 1~15 마이크로리터(μL)와 같은 전혈(whole blood)(WB)의 한 방울을 분석할 수 있다.

[0005]

탁상형(bench-top) 측정 장치의 예들은 인디아나주 웨스트 라파예트에 위치한 BAS Instruments에서 입수가능한 BAS 100B Analyzer와; 텍사스주 오스틴에 위치한 CH Instruments에서 입수가능한 CH Instrument Analyzer와; 칸자스주 로렌스에 위치한 사이프레스 시스템즈(Cypress Systems)에서 입수가능한 사이프레스 전자 화학 워크스테이션(Cypress Electrochemical Workstation)과; 뉴저지주 프린스톤에 위치한 프린스톤 리서치 인스트루먼츠(Princeton Research Instruments)에서 입수가능한 EG&G Electrochemical Instrument를 포함한다. 휴대형 측정 장치의 예들은 바이엘사(Bayer Corporation)의 아센시아 브리즈(Ascensis Breeze®)와 엘라이트(Elite®) 메터스(meters)를 포함한다.

[0006]

상기 센서 스트립은 분석물이 전자 화학 반응을 하는 워킹 전극(working electrode)과, 반대 전자 화학 반응이 발생하는 카운터 전극(counter electrode)을 포함하며, 이에 따라 이들 전극 사이에서 전류가 흐르게 된다. 따라서 워킹 전극에서 산화가 발생하면 카운터 전극에서 환원이 발생한다. 예를 들면 "Fundamentals Of Analytical Chemistry, 4th Edition, D.A. Skoog and D.M. West; Philadelphia: Saunders College Publishing (1982), pp 304-341"을 참조하라.

[0007]

또, 상기 센서 스트립은 측정 디바이스에 변동하지 않는 기준 전위를 제공하는 진정한 기준 전극(true reference electrode)을 포함할 수 있다. 복수의 기준 전극 재료들이 공지되어 있지만, 은(Ag)과 염화은(AgCl)의 혼합물은 분석 용액의 수용 환경(aqueous environment)에서 용해되지 않기 때문에 대표적으로 사용된다. 또, 기준 전극은 카운터 전극으로 사용될 수 있다. 그러한 콤비네이션 기준-카운터 전극(combination reference-counter electrode)을 사용하는 센서 스트립은 미합중국 특허 제5,820,551호에 개시되어 있다.

[0008]

상기 센서 스트립은 미합중국 특허 제6,531,040호와 제5,798,031호 및 제5,120,420호에 개시된 복수의 기술을 이용하여 절연기판상에 전극을 프린트함으로써 형성될 수 있다. 워킹 전극 및/또는 카운터 전극과 같은 하나 이상의 전극을 코팅함으로써 하나 이상의 시약 층(reagent layer)이 형성되어도 된다. 일 관점에서, 워킹 전극 및 카운터 전극이 동일한 조성물에 의하여 코팅되는 것과 같이 하나 이상의 전극이 동일한 시약 층에 의하여 코팅될 수 있다. 다른 관점에서, 2003년 10월 24일자로 가출원된 미합중국 특허출원 제60/513,817호에 개시된 방법을 사용하여 다른 조성물을 갖는 시약 층을 워킹 전극 및 카운터 전극 상에 프린트하거나 또는 마이크로-도포(micro-deposit)하여도 된다. 따라서, 워킹 전극 상의 시약 층은 효소, 매개물질(mediator), 결합제(binder)를 함유할 수 있고, 카운터 전극 상의 시약 층은 매개물질과 동일하거나 다를 수 있는 용해가능한 산화 환원 반응 종(soluble redox species)과 결합제를 함유한다.

[0009]

상기 시약 층은 분석물과 도전체 사이에서 전자 전달에 기여하는 매개물질 또는 다른 물질뿐만 아니라, 분석물의 산화 또는 환원을 촉진하기 위한 이온화제(ionizing agent)를 포함할 수도 있다. 상기 이온화제는 전혈(WB) 시료에서 글루코오스의 산화를 촉진하는 글루코오스 산화효소(glucose oxidase) 또는 글루코오스 탈수소효소(glucose dehydrogenase)와 같은 분석물 특수 효소(analyte specific enzyme)일 수도 있다. 또, 상기 시약 층은 효소와 매개물질을 결합시키는 결합제를 포함할 수도 있다. 아래의 [표 1]은 특정 분석물과 함께 사용할 수 있는 효소와 매개물질의 통상적인 조성을 제공한다.

표 1

[0010]	분석물	효소	매개물질
	글루코오스	글루코오스 산화효소	페리시안 화합물(ferricyanide)
	글루코오스	글루코오스 탈수소효소	페리시안 화합물
	콜레스테롤	콜레스테롤(cholesterol) 산화효소	페리시안 화합물
	유산염(lactate)	유산염 산화효소	페리시안 화합물
	요산(uric acid)	요산 분해 효소(uricase)	페리시안 화합물
	알코올	알코올 분해효소	페닐렌디아민(phenylenediamine)

[0011] 상기 결합제는 CMC(Carboxyl Methyl Cellulose) 및/또는 PEO(PolyEthylene Oxide)와 같은 다양한 종류 및 분자량의 폴리머들을 포함할 수도 있다. 상기 결합제는 시약들을 결합하는 것 이외에도 적혈구가 전극 표면을 코팅하는 것을 방지하도록 적혈구를 걸러내는데 기여할 수도 있다.

[0012] 생물학적 유체 내의 분석물을 분석하기 위한 종래 전자 화학 센서 시스템의 예들은 일리노이즈주의 애보트 파크에 위치한 애보트(Abbott)사에서 입수가능한 프리시전 바이오센서(Precision® biosensors)와, 인디아나주의 인디아나폴리스에 위치한 로체(Roche)사에서 입수가능한 애쿠체 바이오센서(Accucheck® biosensors)와; 캘리포니아주 밀피타스에 위치한 라이프스캔(Lifescan)사에서 입수가능한 원터치 울트라 바이오센서(OneTouch Ultra® biosensors)를 포함한다.

[0013] 생물학적 유체 내의 분석물을 정량하기 위해 사용되어 왔던 하나의 전자 화학 방법은 전량분석(coulometry)이다. 예를 들면 헬러(Heller) 등은 미합중국 특허 제 6,120,676호에서 전혈 글루코오스 측정을 위한 전량분석 방법을 설명했다. 전량분석에 있어서 분석물 농도는 분석물 농도를 나타내는 전하를 생성하기 위하여 작은 체적 내에서 분석물을 철저하게 산화시키고 산화 시간 이상으로 전류를 집중(integrating)함으로써 정량된다. 따라서, 전량분석은 센서 스트립 내의 글루코오스의 총량을 포착한다.

[0014] 전량분석의 중요한 관점은 전하 대 시간의 적분 곡선(integration curve)의 끝을 향하여 전류가 시간과 함께 변화하는 속도(rate)가 실질적으로 일정하게 되어 정상상태(steady-state) 조건을 보이게 된다. 전량분석 곡선의 정상상태 부분은 비교적 평탄한 고원 영역을 형성하며, 그에 따라 대응 전류의 결정이 가능하게 된다. 그러나, 전량분석 방법은 전체 분석물이 정상상태에 도달하도록 전체 분석물의 완전한 전환을 요구한다. 따라서 이 방법은 시간이 많이 걸리며, 글루코오스-모니터링 제품들과 같은 전자 화학 디바이스의 사용자들이 요구하는 신속한 결과를 제공하지 못한다. 전량분석의 다른 문제점은 대량 생산된 디바이스와 다를 수 있는 정밀한 결과를 제공하기 위해서 작은 부피의 센서 셀(sensor cell)이 제어되어야 한다는 점이다.

[0015] 생물학적 유체 내의 분석물을 정량하는데 사용되어 왔던 다른 전자 화학 방법은 전류측정법(amperometry)이다. 전류측정법에서는 전류가 일정한 전위(전압)로 리드 펄스(read pulse) 센서 스트립의 위킹 전극과 카운터 전극을 가로질러 인가되는 동안 측정된다. 측정 전류는 시료 내의 분석물을 정량하는데 사용된다. 전류측정법은 분석물과 같은 전자 화학적 활성 종(active species)이 위킹 전극 근처에서 산화되거나 환원되는 속도(rate)를 측정한다. 바이오센서용 전류측정 방법의 다양한 변형 예들은 예를 들면 미합중국 특허 제5,620,579호, 제5,653,863호, 제6,153,069호 및 제6,413,411호에 개시되어 있다.

[0016] 종래 전류측정 방법들의 단점은 전위가 인가된 후에 전류의 비정상상태 특징이다. 시간에 대한 전류 변화 속도(rate)는 초기에 매우 빠르며, 분석이 기본적인 확산 프로세스(underlying diffusion process)로 인하여 진행되므로 더 느려지게 된다. 전극 표면에서 환원된 매개물질의 소모 속도가 확산 속도와 동일하게 될 때까지 정상상태 전류는 얻어질 수 없다. 따라서, 종래의 전류측정 방법들에 대해서 정상 상태 조건이 도달되기 이전의 과도 주기(transient period) 동안 전류를 측정하는 것은 정상상태 주기 동안 행해진 측정보다 부정확한 것으로 간주할 수 있다.

[0017] "헤마토크리트 효과(hematocrit effect)"는 WB 시료들에서 글루코오스의 농도를 정확하게 분석하는데 장애를 제공한다. WB 시료들은 적혈구(RB cell)들과 플라즈마(plasma)를 함유한다. 상기 플라즈마는 대부분 물이지만 일부 단백질과 글루코오스를 함유한다. 헤마토크리트는 WB 시료의 전체 부피에 대하여 구성되는 적혈구의 부피이며, 통상 퍼센트로 표현된다. 전형 시료는 일반적으로 20%~60%의 헤마토크리트 퍼센트를 가지며, 그 평균은 40%이다.

[0018] 종래의 센서 스트립에서는 글루코오스가 효소에 의하여 산화될 수 있으며, 그후 전자가 매개물질로 전이된다.

그후 이렇게 환원된 매개물질은 워킹 전극으로 이동하며, 이 워킹 전극에서 상기 매개물질은 산화된다. 산화되는 매개물질의 양은 센서 스트립의 워킹 전극과 카운터 전극 사이에서 흐르는 전류와 상관관계가 있을 수 있다. 정량적으로, 워킹 전극에서 측정된 전류는 매개물질의 확산계수에 직접적으로 비례한다. 헤마토크리트 효과는 적혈구가 매개물질의 워킹 전극으로의 확산을 막기 때문에 이러한 프로세스를 저해한다. 이어서, 헤마토크리트 효과는 시료에서 글루코오스의 양에 관계없이 워킹 전극에서 측정된 전류의 양에 영향을 준다.

[0019] 적혈구의 변동 농도를 가진 WB 시료들은 센서가 낮은 매개물질 농도와 적혈구가 워킹 전극으로의 확산을 막는 높은 매개물질 농도 사이를 구별하지 못하기 때문에 부정확성을 야기할 수 있다. 예를 들면 동일한 글루코오스 레벨을 함유하지만 20%, 40% 및 60%의 헤마토크리트를 갖는 WB 시료들이 분석되는 경우, 세 개의 다른 글루코오스 표시눈금(reading)이 한 세트의 교정 상수(calibration constant)들(예를 들면 슬로프(slope)와 인터셉트(intercept))에 기초한 종래 센서 시스템에 의하여 보고될 것이다. 글루코오스 농도가 동일하더라도 시스템은 적혈구가 매개물질의 워킹 전극으로의 확산을 저해하기 때문에 20% 헤마토크리트 시료가 60% 헤마토크리트 시료 보다 더 많은 글루코오스를 함유하고 있다고 보고할 것이다.

[0020] 인간의 정상적인 헤마토크리트 범위는 20%~60%이고 그 중심이 대략 40%이다. 헤마토크리트 바이어스(Hematocrit bias)는 오하이오주 열로우 스프링스에 위치한 YSI 주식회사에서 입수가능한 "YSI 2300 STAT PLUS™"과 같은 기준 장비(reference instrument)로 얻어진 기준 글루코오스 농도와, 다른 헤마토크리트 레벨을 함유하는 시료들에 대하여 휴대용 센서 시스템에 의하여 얻어진 실험적인 글루코오스 리딩(experimental glucose reading) 사이의 차이를 말한다. 기준과 실험 표시 눈금(readings) 사이의 차이는 특정한 전혈(WB) 시료들 사이의 변동 헤마토크리트 레벨들(varying hematocrit levels)에 기인한다.

[0021] 헤마토크리트 효과 이외에 측정 부정확은 측정 가능한 종 농도(species concentration)가 분석물 농도와 상관관계가 없는 경우에 일어난다. 예를 들면 센서 시스템이 분석물의 산화에 대응하여 발생한 환원 매개물질의 농도를 결정할 때 분석물의 산화에 의하여 발생하지 않은 환원 매개물질이 매개물질 백그라운드에 기인하여 올바른 것보다 많은 분석물이 시료에 존재하는 것을 나타내도록 센서 시스템에 인도하게 된다.

[0022] 헤마토크리트 및 매개물질 백그라운드 효과 이외에, 다른 인자(factor)들에 의하여 시료에서 분석물의 농도를 결정하는데 있어서 종래 전자 화학 센서 시스템에서의 부정확성을 야기할 수도 있다. 일 관점에서, 이러한 부정확성은 시료를 수용하는 센서 스트립의 부분이 스트립마다 그 부피가 변동할 수 있기 때문에 야기될 수도 있다. 또, 부정확성은 충분한 시료가 전체 캡-캡(cap-gap)을 완전하게 채우도록 제공되지 않은 때, 즉 언더필(underfill)로 언급되는 상태에서 야기될 수도 있다. 다른 관점에서, 부정확성은 불규칙한 "노이즈" 측정시에 야기될 수도 있고, 센서 시스템이 시료에서 온도 변화를 정확하게 결정하는 능력이 결여된 때에 야기될 수도 있다.

[0023] 하나 이상의 이러한 단점을 극복하기 위해서 종래 센서 시스템에서는 센서 스트립의 기계적 디자인과 시약 선택에 대해서뿐만 아니라 특정 디바이스가 스트립에 전위를 인가하는 방식에 대해서도 않은 기법을 시도했다. 예를 들면 전류 측정 센서의 헤마토크리트 효과를 줄이는 종래 방법들은 미합중국 특허 제5,708,247로 및 제5,951,836호에 개시된 바와 같이 필터를 사용하는 방식을 포함하며, PCT 국제출원 공보(WO) 제01/57510호에 개시된 바와 같이 인가된 전류의 극성을 역전시키는 방식을 포함하고, 미합중국 특허 제5,628,890에 개시된 바와 같이 시료의 고유저항(inherent resistance)을 최대화하는 방법을 포함한다.

[0024] 통상적으로 펄스 방법, 시퀀스 또는 사이클이라고 하는 스트립에 전위를 인가하는 복수의 방법들은 결정된 분석물 농도에서 부정확성을 처리하는데 사용되어 왔다. 예를 들면 미합중국 특허 제4,897,162호에는 삼각파를 주도록 혼합되는 상승 및 하강 전원의 연속적 인가를 포함하는 펄스 방법이 개시되어 있다. 또한, PCT 국제출원 공보(WO) 2004/053476, 미합중국 공개 제2003/0178322호 및 제2003/0113933호에는 극성이 변화하는 상승 및 하강 전위의 연속적인 인가를 포함하는 펄스 방법들이 개시되어 있다.

[0025] 다른 종래의 방법들은 특정한 전극 구성과 그 구성에 적합한 펄스 시퀀스를 결합한다. 예를 들면 미합중국 특허 5,942,102에서는 박층 셀(thin layer cell)로 구성된 특정한 전극 구성과 카운터 전극으로부터의 반응 생성물(reaction products)이 워킹 전극에 도달하도록 하는 연속 펄스를 결합한다. 이러한 결합은 시간에 따른 전류변화가 일정하게 될 때까지 반응을 추진하고, 이에 따라 전위 스텝(potential step) 동안 워킹 전극과 카운터 전극 사이에서 이동하는 매개물질에 대하여 진정한 정상 상태 조건에 도달하도록 하는데 사용된다. 이를 방법의 각각은 여러 가지 이점과 단점이 균형을 잡고 있으며, 어떤 방법도 이상적이지 않다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0026] 상기한 설명으로부터 알 수 있는 바와 같이, 개량된 전자 화학 센서 시스템, 특히 적은 시간 내에 분석물 농도의 더욱 정확한 결정을 제공할 수 있는 시스템에 대한 전진적인 요구가 있다.

과제의 해결 수단

[0027] 시료에서 분석물의 농도를 결정하는 전압 전류 측정 방법은 시료에 펄스 시퀀스를 인가하는 단계와 그 결과 전류를 결정하는 단계를 포함하며, 상기 펄스 시퀀스는 적어도 2 뉴티 사이클을 포함한다. 펄스 시퀀스는 상기 적어도 2 뉴티 사이클 이외에 터미널 리드 펄스(terminal read pulse) 및/또는 초기 시간 지연을 포함할 수 있고, 워킹 전극 상의 확산 배리어 층(Diffusion Barrier Layer; DBL)을 포함하는 센서 스트립에 인가될 수 있다. 상기 방법은 적어도 2 뉴티 사이클로 이루어지는 펄스 시퀀스가 없는 전압 전류 방법 또는 다른 방법에서 결정된 분석물의 농도보다 매개물질 백그라운드로 인한 바이어스(bias)를 적게 포함할 수 있다. 상기 시료는 생물학적 유체를 포함하는 액체일 수 있고 상기 분석물은 글루코오스일 수 있다.

[0028] 상기 뉴티 사이클은 선형, 순환, 비순환 또는 이들의 조합과 같이 시간에 따라 변동하는 전위 또는 시간에 따라 선형적으로 변동하는 전위를 포함하는 여기(excitation)를 포함한다. 각각의 여기 동안 전류 값이 기록될 수 있고 펄스 시퀀스는 터미널 리드 펄스를 포함할 수 있다. 상기 뉴티 사이클은 역방향 산화 피크(reverse oxidation peak) 또는 역방향 환원 피크(reverse reduction peak)를 실질적으로 제외하고 비순환 여기를 포함할 수 있으며, 뉴티 사이클이 순환 여기로 이루어지는 방법에 대하여 분석물에 응답하지 않고서 시료 내에서 매개물질의 농도를 감소시킬 수 있다. 뉴티 사이클은 역방향 전류 피크(reverse current peak)의 개시 전에 종료하는 비순환 여기, 또는 순방향 및 역방향 산화 및 환원 피크들(forward and reverse oxidation and reduction peaks)을 실질적으로 배제하는 비순환 여기, 또는 실질적으로 산화 환원 반응 쌍의 확산 제한 전류 영역(diffusion limited current region) 안에 있는 비순환 여기를 포함할 수 있다.

[0029] 상기 방법은 적어도 하나의 윤곽 프로파일(contour profile)의 결정하는 단계를 포함할 수 있으며, 그 결과 전류에 세미-적분(semi-integral), 세미-도함수(semi-derivative) 또는 도함수(derivative)와 같은 적어도 하나의 데이터 처리를 적용하는 단계를 포함할 수 있다. 또, 상기 방법은 상기 전류로부터 복수의 교정 상수 세트(calibration sets)를 결정하는 단계와 상기 복수의 교정 상수 세트로부터 뉴티 사이클의 개수를 결정하는 단계를 포함할 수 있다. 분석물 농도의 결정은 복수의 교정 상수 세트로부터 얻은 복수의 농도 값을 평균하는 단계를 포함할 수 있다.

[0030] 또한, 상기 방법은 시료를 포함하는 센서 스트립에서 시료가 언더-필(under-fill)되는 지를 결정하는 단계를 포함할 수 있다. 이 결정은 적어도 하나의 전류 값과 미리 선택된 값을 비교하는 단계를 포함할 수 있다. 또, 상기 방법은 센서 스트립의 활성 이온화제 내용물을 결정하는 단계를 포함할 수 있고, 그 결정은 순방향 및 역방향 스캔 전류 값(forward and reverse scan current values)으로부터 비율(ratio)을 결정함으로써 이루어질 수 있다. 일 관점에서, 이 비율은 활성 이온화제의 공지된 양에 미리 상관되어 있다. 다른 관점에서, 교정 슬로프(calibration slope)가 센서 스트립의 활성 이온화제에 대응하여 변동될 수 있다. 또 다른 관점에서, 뉴티 사이클의 여기/이완 시간 비율은 0.3~0.2일 수 있다.

[0031] 포켓용 분석물 측정 디바이스는 시료에서 분석물의 농도를 결정하기 위해 제공된다. 상기 디바이스는 센서 스트립을 수용하기에 적합한 게이트형 전압 전류 측정 장치(gated voltammetric measuring device)를 포함한다. 상기 게이트형 전류 전압 측정 장치는 전기회로를 통해 디스플레이와의 전기 통신하는 적어도 두 개의 디바이스 접점을 포함한다. 상기 센서 스트립은 적어도 제1 및 제2 센서 스트립 접점을 포함한다. 상기 제1 센서 스트립 접점은 워킹 전극과 전기 통신하며, 상기 제2 센서 스트립 접점은 도체를 통해서 카운터 전극과 전기 통신한다. 제1 시약 층은 상기 전극들 중 적어도 하나 위에 존재하며, 산화 환원 효소와 적어도 한 종(species)의 산화 환원 반응 쌍(redox pair)을 포함한다. 상기 전극들은 동일 기판 또는 다른 기판상에 존재할 수 있다.

[0032] 센서 스트립을 수용하기에 적합한 포켓형 측정 장치는 시료에서 분석물의 농도를 측정하기 위하여 제공된다. 상기 디바이스는 접점들과, 적어도 하나의 디스플레이 및, 상기 접점들과 상기 디스플레이 사이에서 전기 통신을 확립하는 전기회로를 포함한다. 상기 회로는 전기 충전기와 프로세서를 포함하며, 상기 프로세서는 컴퓨터에 의해 의하여 읽기 가능한 저장매체와 전기 통신한다. 상기 저장매체는 컴퓨터에 의해 읽기 가능한 소프트웨어 코드를 포함하며, 이 소프트웨어 코드는 상기 프로세서에 의하여 실행될 때 상기 충전기가 적어도 2 뉴티 사이클로 이루어지는 게이트형 전압 전류 측정용 펄스 시퀀스(gated voltammetric pulse sequence)를 실행하도록

한다.

[0033] 시료에서 분석물의 결정된 농도에서 매개물질 백그라운드로 인한 바이어스를 감소시키는 방법은 적어도 2 듀티 사이클로 이루어지는 게이트형 전압 전류 측정용 펄스 시퀀스를 인가하는 단계를 포함한다.

[0034] 시료에서 분석물의 농도를 결정하기 위하여 적어도 2 듀티 사이클로 이루어지는 펄스 시퀀스의 존속 구간을 결정하는 방법은 적어도 2 듀티 사이클 동안 기록된 전류로부터 결정된 복수 세트의 교정 상수(calibration constant)를 결정하는 단계와, 상기 시료에서 상기 분석물의 결정된 농도에 대응하여 상기 펄스 시퀀스의 존속 구간을 결정하는 단계를 포함한다. 상기 펄스 시퀀스는 게이트형 전압 전류 측정용 펄스 시퀀스일 수 있다.

[0035] 센서 스트립에 부가 시료를 추가하도록 사용자에게 신호하는 방법은 적어도 2 듀티 사이클로 이루어지는 펄스 시퀀스에서 기록된 적어도 하나의 전류와 미리 선택된 값을 비교함으로써 상기 센서 스트립이 언더-필(under-fill)되어 있는지를 결정하는 단계와, 상기 센서 스트립이 언더-필되어 있는 경우 상기 센서 스트립에 부가 시료를 추가하도록 사용자에게 신호하는 단계를 포함한다. 상기 펄스 시퀀스는 게이트형 전압 전류 측정용 펄스 시퀀스일 수 있다. 상기 센서 스트립은 두 개의 전극을 포함할 수 있고, 상기 결정은 5초 이내에서 이루어질 수 있다.

[0036] 시료에서 분석물의 농도를 결정하는 전압 전류 측정 방법은 상기 시료에 펄스 시퀀스를 인가하는 단계와, 그 결과 전류를 측정하는 단계를 포함하고, 상기 펄스 시퀀스는 0.3~0.2의 여기/이완 시간 비율을 갖는 적어도 2 듀티 사이클을 포함한다. 상기 방법은 펄스의 여기/이완 시간 비율이 0.3 이상인 다른 방법에서 결정된 분석물의 농도보다 더 정확할 수 있다.

[0037] 시료에서 분석물의 농도를 결정하는 전자 화학 방법은 적어도 2 듀티 사이클로 이루어지는 게이트형 전압 전류 측정용 펄스 시퀀스를 상기 시료에 인가하는 단계를 포함하는 개량을 제공한다.

[0038] 다음의 정의는 본 명세서 및 청구범위의 명확하고 일관된 이해를 제공하기 위하여 포함된다.

[0039] "분석물"이라는 용어는 시료에 존재하는 하나 이상의 물질을 정의한다. 분석은 시료에 있는 분석물의 존재 및/또는 농도를 결정한다.

[0040] "시료"라는 용어는 미지 양의 분석물을 수용할 수 있는 조성물로서 정의한다. 일반적으로, 전자 화학 분석용 시료는 액체 형태이며 바람직하게는 그 시료는 수정 혼합물(aqueous mixture)이다. 시료는 혈액, 오줌 또는 타액과 같은 생물학적 시료일 수 있다. 또한, 시료는 추출물(extract), 희석물(dilution), 여과물(filtrate) 또는 침전물(reconstituted precipitate)과 같은 생물학적 시료의 과생물(derivative)일 수 있다.

[0041] "전압 전류 측정법(voltammetry)"이라는 용어는 시료에서 분석물의 농도가 분석물의 산화 또는 환원 속도를 전기 화학적으로 전위로 측정함으로써 결정되는 분석 방법으로 정의한다.

[0042] "시스템" 또는 "센서 시스템"이라는 용어는 시료에서 분석물의 정량화를 고려하는 측정 디바이스와 도체를 통하여 전기 통신을 하는 센서 스트립으로 정의한다.

[0043] "센서 스트립"이라는 용어는 분석 동안 시료를 수용하고 시료와 측정 장치 사이에서 전기 통신을 제공하는 디바이스로 정의한다. 시료를 수용하는 센서 스트립의 일부는 "캡-갭(cap-gap)"으로 자주 언급된다.

[0044] "도체"라는 용어는 전기 화학 분석 동안 고정상태로 있는 전기적으로 도전성을 갖는 물질로 정의한다.

[0045] "측정 디바이스"라는 용어는 센서 스트립의 도체에 전위를 인가하고 그 결과 전류를 측정할 수 있는 하나 이상의 전자 디바이스로 정의한다. 또한, 측정 디바이스는 측정된 전류 값에 따라 하나 이상의 분석물의 존재 및/또는 농도를 결정하기 위한 처리 능력을 포함한다.

[0046] "정확도"라는 용어는 센서 스트립에 의하여 측정된 분석물의 양이 시료에서 분석물의 실제 양에 얼마나 대응하는 지로 정의한다. 일 관점에서 정확도는 바이어스(bias)라는 용어로 표현될 수 있다.

[0047] "정밀도"라는 용어는 동일 시료에 대하여 복수의 분석물 측정이 얼마나 근접한 지로 정의한다. 일 관점에서 정밀도는 복수의 측정 중에서 폭(spread) 또는 변동(variance)이라는 용어로 표현될 수 있다.

[0048] "산화 환원 반응(redox reaction)"이라는 용어는 제1 종에서 제2 종으로 적어도 하나의 전자의 전달을 포함하는 두 개 종 사이의 화학 반응으로 정의한다. 따라서, 산화 환원 반응은 산화와 환원을 포함한다. 산화 환원 반응의 산화 하프-셀(half-cell)이 제1 종에 의하여 적어도 하나의 전자의 손실을 포함하는 한편, 환원 하프-셀이 제2 종으로 적어도 하나의 전자의 추가를 포함한다. 산화된 종의 이온 전하는 제거된 전자의 개수와 동일한 양

만큼 더 양성(positive)화된다. 마찬가지로, 환원된 종의 이온 전하는 얻어진 전자의 개수와 동일한 양만큼 더 음성화된다.

[0049] "매개물질"이라는 용어는 산화되거나 환원될 수 있으며 하나 이상의 전자를 전달 할 수 있는 물질로 정의된다. 매개물질은 전자 화학 분석에서 시약이고, 중요한 분석물이 아니며 분석물의 간접 측정을 위하여 제공된다. 극 단적으로 단순화한 시스템에서는 매개물질이 분석물의 산화 또는 환원에 대응하여 산화 환원 반응을 받게 된다. 그후 산화 또는 환원된 매개물질은 센서 스트립의 워킹 전극에서 반대 반응을 받아 원래의 산화수(oxidation number)로 재생된다.

[0050] "결합제(binder)"라는 용어는 시약과 화학적 용화성(compatibility)을 가지면서 시약에 물리적 지지(support)와 억제(containment)를 제공하는 물질로 정의한다.

[0051] "매개물질 백그라운드(mediator background)"는 기본적인 분석물 농도(underlying analyte concentration)에 대응하지 않고 측정 가능한 종에 기인한 측정된 분석물 농도로 도입된 바이어스로 정의한다.

[0052] "측정 가능한 종(measurable species)"이라는 용어는 전기 화학 센서 스트립의 워킹 전극에서 적합한 전위에서 산화되거나 환원될 수 있는 전자 화학적으로 활성 종(active species)으로 정의한다. 측정 가능한 종의 예들은 분석물, 산화 환원 효소 및 매개물질을 포함한다.

[0053] "언더-필(under-fill)"이라는 용어는 정확한 분석을 얻기 위해 불충분한 시료가 센서 스트립으로 도입된 경우로 정의한다.

[0054] "산화 환원 반응 쌍(redox pair)"이라는 용어는 다른 산화수를 가진 화학 물질의 두 개의 짝을 이루는 종(conjugate species)으로 정의한다. 더 높은 산화수를 가진 종의 환원은 더 낮은 산화수를 가진 종을 생성한다. 다른 방식으로, 더 낮은 산화수를 가진 종의 산화는 더 높은 산화수를 가진 종을 생성한다.

[0055] "산화수(oxidation number)"라는 용어는 원자와 같은 화학 종의 형식 이온 전하(formal ionic charge)로 정의 한다. (III)과 같이 더 높은 산화수는 더 양성(positive)이고, (II)와 같이 더 낮은 산화수는 덜 양성(positive)이다.

[0056] "가역 산화 환원 반응 쌍(reversible redox pair)"이라는 용어는 세미-적분의 순방향 스캔과 역방향 스캔 사이의 간격(separation)이 $s_{1/2}$ 천이(transition)의 하프-하이트(half-height)에서 거의 30mV인 한 쌍의 산화 환원 반응 종(redox species)으로 정의한다. 예를 들면, 도 10a에는 $s_{1/2}$ 천이 하이트(transition height) 이외에 페리시안 화합물(ferricyanide)/페로시안 화합물(ferrocyanide) 산화 환원 쌍에 대한 순방향 및 역방향 세미-적분 스캔이 도시되어 있다. 하프-하이트 $s_{1/2}$ 천이 라인이 순방향 및 역방향 스캔 라인을 교차하는 라인에서 라인들 사이의 간격이 29 mV이며, 이에 따라 도시된 스캔 속도(scan rate)에서 페리시안 화합물/페로시안 화합물 산화 환원 쌍의 가역성이 확립된다.

[0057] "의사-가역 산화 환원 반응 쌍(quasi-reversible redox pair)"이라는 용어는 세미-적분의 순방향 스캔과 역방향 스캔 사이의 간격이 산화 환원 반응 쌍에 대한 $s_{1/2}$ 천이(transition)의 하프-하이트에서 30mV보다 큰 산화 환원 반응 쌍으로 정의한다.

[0058] "용해 가능한 산화 환원 반응 종(soluble redox species)"이라는 용어는 산화 또는 환원을 받을 수 있고 리터 당 적어도 1.0그램의 레벨에서 물(pH 7, 25°C)에서 용해될 수 있는 물질로 정의한다. 용해 가능한 산화 환원 반응 종은 전자-활성 유기 분자(electro-active organic molecules), 유기 천이 금속 복합체(organotransition metal complexes) 및 천이 금속 배위 복합체(transition metal coordination complexes)를 포함한다. "용해 가능한 산화 환원 반응 종"은 단일 원소 금속(elemental metals)과 단일 금속 이온(lone metal ions), 특히 물에 녹지 않거나 약간 녹는 것들을 배제한다.

[0059] "산화 환원 효소(oxidoreductase)"라는 용어는 분석물의 산화 또는 환원을 촉진하는 효소로 전위한다. 산화 환원 효소는 시약이다. 산화 환원 효소는 분자 산소가 전자 수급자(electron acceptor)인 산화 반응을 촉진하는

"산화 효소(oxidases)"와; 분석물이 환원되고 분자 산소가 분석물이 아닌 환원반응을 촉진하는 "환원효소(reductases)" 및; 분석물이 환원되고 분자 산소가 분석물이 아닌 환원 반응을 촉진하는 "탈수소효소(dehydrogenases)"를 포함한다. 예를 들면 "Oxford Dictionary of Biochemistry and Molecular Biology, Revised Edition, A.D. Smith, Ed., New York: Oxford University Press (1997) pp. 161, 476, 477, and 56 0"를 참조하라.

- [0060] "전자-활성 유기 분자(electro-active organic molecule)"라는 용어는 산화 또는 환원 반응을 받을 수 있는 금속을 갖지 않은 유기 분자로 정의한다. 전자 활성 유기 분자는 매개물질로 기능할 수 있다.
- [0061] "유기 천이 금속 복합체(organotransition metal complexes)"라는 용어는 "OTM 복합체"라고도 하며, 시그마 결합(sigma bond)(천이 금속(transition metal)과 시그마 결합한 탄소 원자 상의 -1의 형식 전하(formal ionic charge)) 또는 파이 결합(pi bond)(천이 금속과 파이 결합한 탄소 원자 상의 0의 형식 전하)을 통하여 적어도 하나의 탄소 원자와 결합한 복합체로 정의한다. 예를 들면, 페로신(ferrocene)은 두 개의 시클로펜타디에닐(cyclopentadienyl)(Cp) 고리를 가진 OTM 복합체이고, 각 고리는 두 개의 파이 결합과 하나의 시그마 결합에 의하여 철 센터(iron center)에 5개의 탄소 원자를 통해서 결합한다. OTM 복합체의 다른 예는 6개의 시아노 리간드(cyano ligands)(각각의 6개 리간드 상에 -1의 형식 전하)가 탄소 원자를 통해 철 센터에 시그마 결합한 페리시안 화합물(ferricyanide) (III)과 그 환원된 페로시안 화합물(ferrocyanide) (II) 대응물(counterpart)이다.
- [0062] "배위 복합체(coordination complex)"라는 용어는 8면체 또는 사각 평면과 같은 윤곽이 뚜렷한(well-defined) 배위 형상(coordination geometry)을 갖는 복합체로 정의한다. 그들의 결합에 의하여 정의하는 OTM 복합체와는 달리 배위 복합체는 그들의 기하학적 형상에 의하여 정의한다. 따라서, 배위 복합체는 (상기한 페리시안 화합물과 같은) OTM 복합체, 또는 질소와 황, 산소 및 인을 포함하는 혼태로 원자(heteroatoms)와 같은 탄소 이외에 비금속 원자가 천이 금속 센터에 여겨으로(datively) 결합하는 복합체일 수 있다. 예를 들면 루테늄 혼타아민(ruthenium hexaamine)은 6개의 NH_3 리간드(각각의 6개 리간드 상에 0의 형식 전하)가 루테늄 센터에 여겨적으로 결합한 윤곽이 뚜렷한 8면체 형상을 가진 배위 복합체이다. 유기 천이 금속 복합체와 배위 복합체 및 천이 금속 결합에 대한 더 완벽한 논의는 "Collman et al., Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry (1987) and Miessler & Tarr, Inorganic Chemistry (1991)"에서 볼 수 있다.
- [0063] "정상 상태(steady-state)"라는 용어는 독립적인 입력 변수(전압 또는 시간)에 대하여 전자 화학 신호(전류)에서의 변화가 $\pm 10\%$ 또는 $\pm 5\%$ 와 같이 실질적으로 일정할 때로 정의한다.
- [0064] "비교적 일정한(relatively constant)"이라는 용어는 전류값 또는 확산 속도에서의 변화가 $\pm 20\%$, $\pm 10\%$ 또는 $\pm 5\%$ 인 때로 정의한다.
- [0065] "역전 점(reversing-point)"이라는 용어는 순방향 스캔이 정지하고 역방향 스캔이 개시된 때에 순환 또는 비순환 스캔에서의 점으로 정의한다.
- [0066] "선형 여기(linear excitation)"라는 용어는 1.0 V의 여기 범위를 제공하기 위하여 $-0.5\text{ V} \sim +0.5\text{ V}$ 와 같이 전압이 고정된 속도(fixed rate)로 단일의 순방향에서 변동하는 여기로서 정의한다. 상기 여기 범위는 한 상태에서 다른 상태로의 천이가 발생하도록 산화 환원 반응 쌍의 환원된 상태 및 산화된 상태를 포함할 수 있다. 선형 여기는 전위에서 일련의 증분 변화(incremental change)에 의하여 근사될 수 있다. 증분들이 시간적으로 매우 근접하게 함께 발생하면 그들 증분은 연속적인 선형 여기에 대응한다. 따라서 전위 변화가 선형 변화에 근사하도록 하는 것은 선형 여기라고 생각할 수 있다.
- [0067] "순환 여기(cyclic excitation)"라는 용어는 여기 범위가 산화 환원 반응 쌍의 산화 및 환원 피크들을 포함하는 선형 순방향 여기와 선형 역방향 여기의 결합으로 정의한다. 예를 들면 -0.5 V 에서 $+0.5\text{ V}$ 로 그리고 다시 -0.5 V 로 되돌아가는 순환적으로 전위를 변화시키는 것은 글루코오스 센서에서 사용되는 바와 같이 페리시안 화합물/페로시안 화합물 산화 환원 반응 쌍에 대한 순환 여기의 일 예이다.
- [0068] "비순환 여기(acyclic excitation)"라는 용어는 다른 전류 피크보다 더 큰 하나의 순방향 전류 피크 또는 역방향 전류 피크를 포함하는 여기로서 일 관점에서 정의한다. 예를 들면 -0.5 V 에서 $+0.5\text{ V}$ 로 그리고 다시 $+0.25\text{ V}$ 로 되돌아가는 것과 같이 순방향 여기가 시작하는 전압과 역방향 여기가 정지하는 전위가 다른 순방향 및 역방향 선형 여기를 포함하는 여기는 비순환 여기의 일 예이다. 다른 예에서, 비순환 여기는 여기가 산화 환원 반응 쌍의 형식적 전위 E° 로부터 기껏 ± 20 , ± 10 , 또는 $\pm 5\text{ mV}$ 만큼 떨어져 시작할 때 실질적으로 동일한 전압에서 시작하고 끝날 수 있다. 또 다른 관점에서, 비순환 여기는 산화 환원 반응 쌍의 산화 피크 및 환원 피크를 실질적으로 제외하는 순방향 및 역방향 선형 여기를 포함하는 여기로서 정의한다. 예를 들면 여기는 산화 환원 반응 쌍의 확산 제한 영역(diffusion-limited region) 내에서 시작하고 역전되고 끝날 수 있고, 이에 따라 산화 환원 반응 쌍의 산화 피크 및 환원 피크를 제외할 수 있다.
- [0069] "빠른 여기(fast excitation)", "빠른 여기 속도(fast excitation rate)", "빠른 스캔(fast scan)" 및 "빠른 스캔 속도(fast scan rate)"라는 용어는 전압이 적어도 176 mV/sec의 속도로 변화하는 여기로서 정의한다. 바람

직한 빠른 여기 속도는 200, 500, 1,000, 또는 2,000 mV/sec보다 더 큰 속도이다.

[0070] "느린 여기(slow excitation)", "느린 여기 속도(slow excitation rate)", "느린 스캔(slow scan)" 및 "느린 스캔 속도(slow scan rate)"라는 용어는 전압이 r 기껏해야 175 mV/sec의 속도로 변화하는 여기로서 정의한다. 바람직한 느린 여기 속도는 150, 100, 50, 또는 10 mV/sec보다 더 큰 속도이다.

[0071] "평균 초기 두께(average initial thickness)"라는 용어는 액상 시료의 도입 이전에 층의 평균 높이를 말한다. 평균이라는 용어는 층의 상면이 산과 골을 가지고서 평탄하지 않기 때문에 사용한다.

[0072] "산화 환원 반응 강도(Redox Intensity; RI)"라는 용어는 하나의 펄스 시퀀스에 대한 총 여기 시간(excitation time)과 총 이완 시간 지연(relaxation time delays)의 합으로 나눈 총 여기 시간으로 정의한다.

[0073] "포켓형 디바이스(handheld device)"라는 용어는 사람 손으로 잡을 수 있고 휴대 가능한 디바이스로 정의한다. 포켓형 디바이스의 예는 뉴욕, 타리타운에 위치한 바이어 헬스케어사(Bayer HealthCare, LLC)에서 입수 가능한 "Ascensia® Elite Blood Glucose Monitoring System"을 수반하는 측정장치이다.

[0074] "상(on)"이라는 용어는 "위(above)"로 정의되며 설명되는 배위에 관련된다. 예를 들면, 제1 구성요소가 제2 구성요소의 적어도 일부 위에 퇴적되는 경우, 제1 구성요소가 제2 구성요소 상(on)에 퇴적된다고 한다. 다른 예에서 제1 구성요소가 제2 구성요소의 적어도 일부 위에 존재하는 경우, 제1 구성요소가 제2 구성요소 상(on)에 있다고 한다. "상(on)"이라는 용어의 사용은 설명되는 상부 구성요소와 하부 구성요소 사이에 물질의 존재를 배제하지는 않는다. 예를 들면 제1 구성요소가 그 상면 위에 코팅(coating)을 가지고 있지만, 제1 구성요소와 그 상부 코팅의 적어도 일부 위에 있는 제2 구성요소는 제1 구성요소 "상(on)"으로 설명될 수 있다. 따라서, "상(on)"이라는 용어의 사용은 관련되는 두 개 구성요소들이 물리적 접촉 상태에 있다는 것을 의미하지 않을 수 있다.

발명의 효과

[0075] 본 발명의 시스템들, 디바이스들 및 방법들은 종래 시스템들과 관련된 단점들의 적어도 하나를 극복한다.

도면의 간단한 설명

[0076] 본 발명은 첨부하는 도면과 실시예를 참조하면 더 잘 이해할 수 있다. 도면에서의 구성요소들은 반드시 그 크기에 비례하지 않으며 그 대신에 발명의 원리를 설명하는데 중점을 둔다. 또한, 도면에서 동일한 참조 부호는 다른 도면에서도 대응하는 부분을 가리킨다.

도 1a는 조립된 센서 스트립의 사시도이다.

도 1b는 덮개를 제거한 상태의 센서 스트립의 상면도이다.

도 2는 도 1b의 센서 스트립의 단면도이다.

도 3a 및 도 3b는 긴 리드 펄스(long read pulse) 및 짧은 리드 펄스(short read pulse)의 적용 동안 표면 도체와 확산 배리어 층(DBL)을 가진 워킹 전극을 나타낸 도면이다.

도 4a 및 도 4b는 확산 배리어 층(DBL)이 짧은 여기와 결합된 때 측정 정확성의 개선을 나타내는 그래프이다.

도 5는 시료에서 분석물의 존재와 농도를 결정하는 전기 화학적 분석방법을 나타낸다.

도 6a 내지 도 6f는 시료의 도입 후에 복수의 라디티 사이클(duty cycle)이 센서 스트립에 인가되는 6개의 펄스 시퀀스의 예를 나타낸다.

도 7a는 센서 시스템으로부터의 순환 전류전압 곡선(cyclic voltammogram)을 나타내는 그래프이다.

도 7b는 비순환 스캔의 순방향 여기가 산화 환원 반응 쌍에 대한 형식적인 전위 E° '의 근방에서 시작하는 비순환 스캔과 순환 스캔을 비교하는 도면이다.

도 7c는 역방향 스캔이 역방향 전류 피크를 차단하는 비순환 스캔을 나타낸다.

도 7d는 DLC 영역에 포개진 순환 스캔과 비순환 스캔을 나타낸다.

도 8a 내지 도 8d는 50, 100 및 400 mg/dL 글루코오스를 함유하는 40% 혈마토크리트 전혈(WB) 시료에 대하여 도 6c에 나타낸 펄스 시퀀스로부터 전류전압 곡선으로 그려진 출력전류를 나타낸다.

도 9a 내지 도 9c는 도 8a 내지 도 8c의 전류전압 곡선의 윤곽 프로파일을 나타낸다.

도 10a는 도 7a의 순환 전류전압 곡선에 대응하는 세미-적분 그래프이다.

도 10b는 도 7c의 비순환 전류전압 곡선에 대응하는 비순환 데이터의 세미-적분을 나타낸다.

도 10c는 도 7b의 순환 및 비순환 여기의 세미-적분을 나타낸다.

도 10d는 도 7d의 비순환 여기에 대한 세미-적분 및 기록된 전류 값을 나타낸다.

도 11은 여러 가지 양의 글루코오스를 함유하는 전혈(WB) 시료에 대한 7 여기 펄스 시퀀스로부터 세미-적분 전류전압 곡선에 의하여 제공된 윤곽 프로파일을 나타낸다.

도 12a는 20% 혈마토크리트 전혈(WB) 시료에서 16mM 폐로시안 화합물의 순환 전류전압 곡선, 세미-적분 및 세미-도함수를 도시한 도면이다.

도 12b는 도 12a의 세미-도함수 곡선을 확대한 도면이다.

도 13a 내지 도 13c는 순환 전류전압 곡선의 도함수를 도시한 도면이다.

도 14는 도 11의 윤곽 프로파일에 대한 시간 함수로서 기록된 세미-적분 전류를 도시한 도면이다.

도 15는 언더-필(under-fill)된 센서 스트립으로부터 얻은 순환 전류전압 곡선을 도시한 도면이다.

도 16a는 전형(WB)에 100 mg/dL 글루코오스와 40% 혈마토크리트를 포함하는 시료에 대한 1 V/sec 스캔 속도로 5 개 센서 스트립에서 얻은 순환 전류전압 곡선의 세미-적분을 도시한 도면이다.

도 16b는 효소 농도의 함수로서 0.15 전위에서 취한 순방향 및 역방향 스캔 전류의 비율을 도시한 도면이다.

도 16c는 GO 내용물(%-건조중량)의 함수로서 센서 스트립의 선형 응답 교정(linear response calibration) 슬로프(slope)의 전형적인 응답을 도시한 도면이다.

도 17은 측정 디바이스를 개략적으로 도시한 도면이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0077]

전자 화학 분석 시스템은 전혈의 글루코오스 농도와 같이 시료에서 분석물의 농도를 결정한다. 상기 시스템은 시료에 복수의 듀티 사이클을 포함하는 게이트형 전압전류 측정 펄스 시퀀스를 인가하는 적어도 하나의 디바이스를 포함한다. 각 듀티 사이클은 센서 스트립에 인가된 전위(볼티지)가 시간에 따라 선형적으로 변화하는 동안에 그 센서 스트립으로부터 전류(암페어)가 측정되는 동안 선형, 순환 또는 비순환 여기를 포함한다. 또, 각 듀티 사이클은 개방 회로에 의하여 제공될 수 있는 이완을 포함한다. 상기 시스템은 비 분석물 응답 인자들(non-analyte responsive factors)의 변동에 대한 결과를 정정하는 동안 시료에서 분석물의 농도를 결정하기 위하여 그 결과 전류 데이터를 비교할 수 있다. 또한, 상기 시스템은 전압 전류 측정 데이터를 분석하기 위하여 세미-적분, 도함수 및 세미-도함수에 기초하는 것을 포함하는 하나 이상의 데이터 처리를 적용할 수 있다.

[0078]

상기 게이트형 전압 전류 측정 펄스 시퀀스는 분석 완료 시간을 감소시키면서 분석에 대한 개량된 정확성 및 정밀도를 제공할 수 있다. 혈마토크리트 효과에 의하여 도입된 정밀성 에러와 변화하는 캡-캡 부피(varying cap-gap volume)에 의하여 도입된 정밀도 에러는 상기 게이트형 펄스 시퀀스와 확산 배리어 층의 결합에 의하여 감소할 수 있다. 또, 비정상 상태 조건 및/또는 매개물질 백그라운드에 기인하는 에러가 감소될 수 있다. 시약 재수화(reagent rehydration)를 제공하기 위한 "배양(incubation)" 지연과, 전극을 새롭게 하기 위한 "버너-오프(burn-off)" 펄스 및, 매개물질의 산화 상태를 새롭게 하기 위한 매개물질 재생성(regeneration) 펄스와 같은 추가적인 지연과 펄스에 대한 필요성을 제거함으로써 분석을 위해 필요한 시간을 감소시킬 수 있다. 상기 게이트형 펄스 시퀀스는 복수의 교정 점(calibration point)들과, 언더-필(under-fill) 검출 및, 분석에 온도 보상을 적용하는 능력을 제공하는 동적 전류(dynamic current) 및 윤곽 프로파일의 결정이 이루어지도록 할 수 있다. 상기 게이트형 펄스 시퀀스가 신속하게 유용한 데이터를 생성할 수 있으므로, 종래의 전량 분석(coulometry)의 긴 지연 시간과 종래의 전류측정법(amperometry)에서 비정상 상태 측정의 부정확성을 피할 수 있다.

[0079]

도 1a 및 도 1b는 본 발명에서 사용할 수 있는 센서 스트립(100)을 도시한 것이다. 도 1a는 벤트(130), 구멍(130)과 오목 영역(140) 및 투입단 개구(input end opening)(150)을 포함하는 덮개(120)에 의하여 적어도 부분적으로 덮여진 센서 베이스(110)를 포함하는 조립된 센서 스트립(100)의 사시도이다. 부분적으로 둘러싸인 체적

(160)(캡-캡; cap-gap)이 베이스(110)와 덮개(120) 사이에 형성되어 있다. 또한, 미합중국 특허 제5,120,420호 및 제5,798,031호에 개시된 것들과 같이 본 발명과 양립할 수 있는 다른 센서 스트립의 디자인이 사용될 수도 있다.

[0080] 분석용 액상 시료는 상기 개구(150)로 도입함으로써 캡-캡(160)으로 전달될 수 있다. 상기 액상 시료는 이전에 수용된 공기를 구멍(130)을 통해서 배출하면서 캡-캡(160)을 채운다. 상기 캡-캡(160)은 액상 시료를 유지하는데 도움이 되는 조성(미도시함)을 수용할 수도 있다. 그러한 조성의 예들은 카르복시메틸 셀룰로오스(carboxymethyl cellulose) 및 폴리에틸렌 글리콜(polyethylene glycol)과 같은 수팽윤성 폴리머(water-swellable polymer)와, 덱스트란(dextran)과 폴리아크릴아마이드(polyacrylamide)와 같은 다공성 폴리머 매트릭스(porous polymer matrices)를 포함한다.

[0081] 도 1b는 덮개(120)를 제거한 센서 스트립(100)의 상면도이다. 도체(170,180)는 개구(150)에서 각각 워킹 전극(175)과 카운터 전극(185)까지 유전총(190) 하에 연장될 수 있다. 일 관점에서, 상기 워킹 전극(175)과 상기 카운터 전극(185)은 도면에 도시한 바와 같이 실질적으로 동일한 평면 내에 존재할 수 있다. 다른 관점에서, 상기 전극(175,185)은 미합중국 특허출원 제2004/0054267호에 개시된 바와 같이 마주볼 수 있다.

[0082] 상기 워킹 전극 및 카운터 전극(175,185)은 더 근접할 수 있지만, 일 관점에서 이들 전극(175,185)은 200 또는 $250\text{ }\mu\text{m}$ 이상 크게 분리되어 있을 수 있다. 마찬가지로, 전극(175,185) 중 적어도 하나가 더 근접할 수 있지만, 일 관점에서 적어도 하나의 전극은 덮개(120)의 상부에서 적어도 $100\text{ }\mu\text{m}$ 만큼 떨어져 있을 수 있다. 일 관점에서, 상기 워킹 전극 및 카운터 전극(175,185)은 각각 대략 1 mm^2 와 1.2 mm^2 의 표면적을 가질 수 있다. 상기 유전총(190)은 부분적으로 상기 전극(175,185)을 덮을 수 있고, 절연 폴리머와 같은 적합한 유전재료로 이루어질 수 있다.

[0083] 상기 카운터 전극(185)은 센서 스트립(100)의 워킹 전극(175)의 전위의 균형을 잡는다. 일 관점에서, 이 전위는 결합 기준-카운터 전극을 제공하기 위하여 Ag/AgCl과 같은 산화 환원 반응 쌍으로 카운터 전극(185)을 형성함으로써 달성된 기준 전위일 수 있다. 다른 관점에서, 탄소와 같은 비활성 재료로 카운터 전극(185)을 형성하고 캡-캡(160) 내에 페리시안 화합물과 같은 용해 가능한 산화 환원 반응 종을 포함으로써 센서 시스템에 전위를 제공할 수 있다.

[0084] 다른 방안으로, 상기 센서 스트립(100)은 센서 시스템에 기준 전위를 제공하기 위하여 (도시하지 않은) 제3 도체 및 전극을 구비할 수 있다. 이 제3 전극은 진정한 기준 전극 또는 기준 전위를 제공하기 위하여 용해 가능한 산화 환원 반응 종에 의존하는 비활성 재료로서 설정될 수 있다. 또한, 제3 전극은 측정 디바이스가 센서 스트립의 삽입 그리고/또는 캡-캡(160)이 시료로 채워졌는지를 결정하도록 할 수 있다. 또한, 추가적인 도체들 및/또는 전극들은 이들 및 다른 기능들이 제공되도록 스트립(100) 상에 제공될 수 있다.

[0085] 도 2는 워킹 전극(175)과 카운터 전극(185)의 층 구조를 나타내는 도 1b에 도시한 센서 스트립의 단면도이다. 도체(170,180)는 베이스(110) 상에 직접 놓일 수 있다. 표면 도체 층(270,280)은 도체(170,180) 상에 각각 선택적으로 퇴적될 수 있다. 상기 표면 도체 층(270,280)은 동일한 재료 또는 서로 다른 재료로 이루어질 수 있다.

[0086] 도체(170,180) 및 표면 도체 층(270,280)을 형성하기 위하여 사용한 재료 또는 재료들은 어떤 전기적 도체라도 포함할 수 있다. 바람직한 전기적 도체는 재료가 시료의 분석 동안 순 산화 또는 순 환원을 받지 않도록 이온화하지 않는다. 도체(170,180)는 금, 은, 백금, 팔라듐, 구리 또는 텉스텐과 같은 금속 페이스트(paste) 또는 금 속으로 된 박층(thin layer)을 포함하는 것이 바람직하다. 표면 금속 층(270,280)은 탄소, 금, 백금, 팔라듐 또는 그들의 화합물을 포함하는 것이 바람직하다. 표면 도체 층이 도체 상에 존재하지 않는 경우에는 상기 도체는 이온화되지 않는 재료로 이루어지는 것이 바람직하다.

[0087] 표면 도체 재료는 포일 퇴적(foil deposition), 화학 증착, 슬러리 퇴적(slurry deposition), 금속 증착(metallization) 등을 포함하는 센서 스트립의 동작과 양립할 수 있는 어떠한 종래 수단에 의하여 도체(170,180) 상에 퇴적될 수 있다. 슬러리 퇴적의 경우에는 미합중국 특허 제5,798,031호에 개시된 바와 같이 도체(170,180)에 혼합물이 잉크로 인가될 수 있다.

[0088] 시약 층(275,285)은 도체(170,180) 상에 각각 퇴적되고 시약과 선택적으로 결합제를 포함할 수 있다. 결합제 재료는 적어도 부분적으로 물에 용해 가능한 고분자 재료(polymeric material)인 것이 바람직하다. 상기 결합제로 사용하기에 적합한 부분적으로 물에 용해 가능한 고분자 재료는 폴리(에틸렌 옥사이드)(PEO), 카르복시 메틸 셀룰로오스(carboxy methyl cellulose)(CMC), 폴리비닐 알코올(polyvinyl alcohol)(PVA), 하이드록시에틸렌 셀룰

로오스(hydroxyethylene cellulose)(HEC), 하이드록시프로필 셀룰로오스(hydroxypropyl cellulose)(HPC), 메틸 셀룰로오스(methyl cellulose), 에틸 셀룰로오스(ethyl cellulose), 에틸 하이드록시에틸 셀룰로오스(ethyl hydroxyethyl cellulose), 카르복시메틸 에틸 셀룰로오스(carboxymethyl ethyl cellulose), 폴리비닐 피롤리돈(polyvinyl pyrrolidone)(PVP), 폴리리신(polylysine)과 같은 폴리아미노산(polyamino acids), 폴리스티렌(polystyrene), 술포네이트(sulfonate), 겔라틴(gelatin), 아크릴 산(acrylic acid), 메타크릴산(methacrylic acid), 전분(starch), 그 말레산무수물 염(maleic anhydride salts), 그 파생물, 그리고 그 화합물을 포함할 수 있다. 상기한 결합제 재료 중에서 PEO, PVA, CMC 및 PVA가 바람직하며, 오늘날에는 CMC 및 PEO가 더 바람직하다.

[0089] 시약 총(275,285)은 결합제 이외에 동일한 시약 또는 서로 다른 시약을 포함할 수 있다. 일 관점에서, 제1 총(275)에 존재하는 시약은 위킹 전극(175)과 함께 사용하기 위하여 선택될 수 있는 한편, 제2 총(285)에 존재하는 시약은 카운터 전극(185)과 함께 사용하기 위하여 선택될 수 있다. 예를 들면, 총(285)의 시약은 시료와 도체(180) 사이에서 전자의 자유 흐름을 촉진할 수 있다. 마찬가지로, 총(275)의 시약은 분석물의 반응을 촉진할 수 있다.

[0090] 시약 총(275)는 분석물, 특히 복합 생물학적 시료에 대한 센서 시스템의 특수성을 강화하면서 분석물의 반응을 촉진할 수 있는 분석물에 특유한 산화 환원 효소를 포함할 수 있다. 특유한 산화 환원 효소와 대응 분석물의 예들은 아래의 [표 2]에 있다.

표 2

산화 환원 효소(시약 총)	분석물
글루코오스 탈수소효소(glucose dehydrogenase)	β-글루코오스
글루코오스 산화효소(glucose oxidase)	β-글루코오스
콜레스테롤 에스테라제(cholesterol esterase); 콜레스테롤 산화효소(cholesterol oxidase)	콜레스테롤
지방 단백질 리파아제(Lipoprotein lipase); 글리세롤 키나아제(glycerol kinase); 글리세롤-3-인산염 산화효소(glycerol-3-phosphate oxidase)	트리글리세리드 (triglycerides)
유산염 산화효소(lactate oxidase); 유산염 탈수소효소(lactate dehydrogenase); 디아포라제(diaphorase)	유산염
파이루비이트 산화효소(pyruvate oxidase)	파이루비이트
알코올 산화효소	알코올
빌리루빈 산화효소(bilirubin oxidase)	빌리루빈
유리카제(uricase)	요산
글루타티온 환원효소(glutathione reductase)	NAD(P)H
탄소 일산화물 산화환원효소(carbon monoxide oxidoreductase)	탄소 일산화물

[0092] 오늘날에는 글루 코오스 분석을 위한 특히 바람직한 산화 환원 효소는 글루코오스 산화효소, 글루코오스 탈수소효소, 그 파생물 또는 그 화합물을 포함한다.

[0093] 또한, 시약 총(275)은 표면 도체(270) 및/또는 도체(170)에 분석물 반응의 결과를 효과적으로 통신하기 위하여 매개물질을 포함할 수 있다. 매개물질의 예들은 OTM 복합체, 배위 복합체 및 전자-활성 유기 분자를 포함한다. 특유한 예들은 페로센(ferrocene) 화합물, 펠로시안 화합물(ferrocyanide), 페리시안 화합물(ferricyanide), 치환되거나 치환되지 않은 피롤로퀴놀린 퀴논(pyrroloquinoline quinones)(PQQ)의 조효소(coenzymes), 치환되거나 치환되지 않은 3-페닐리미노-3H-페노티아진(3-phenylimino-3H-phenothiazines)(PIPT), 3-페닐리미노-3H-페녹사진(phenylimino-3H-phenoxyazine)(PIPO), 치환되거나 치환되지 않은 벤조퀴논(benzoquinones), 치환되거나 치환되지 않은 나프토퀴논(naphthoquinones), 질소 산화물(N oxides), 니트로소 화합물(nitroso compounds), 하이드록실아민(hydroxylamines), 옥신(oxines), 플라빈(flavins), 페나진(phenazines), 페나진 파생물(phenazine derivatives), 페노티아진(phenothiazines), 인도페놀(indophenols) 및 인다민(indamines)을 포함한다. 시약 총에 포함될 수 있는 이들 및 다른 매개물질은 미합중국 특허 제5,653,863호, 제5,520,786호, 제4,746,607호 및 제3,791,988호; 유럽특허 제0354441호 및 제0330517호에 개시되어 있다.

[0094] 오늘날에는 글루코오스 분석을 위해 특히 바람직한 매개물질은 페리시안 화합물, 루테늄 헥사아민, PIPT, PIPO

또는 그 화합물을 포함한다. 생물학적 산화 환원 반응 시스템용 유용한 전자 화학 매개물질의 고찰은 "Analytica Clinica Acta. 140 (1982), pages 1-18"에 개시되어 있다.

[0095] 시약 층(275,285)은 프린팅, 액상 퇴적 또는 잉크-젯 퇴적과 같은 편리한 수단에 의하여 퇴적될 수 있다. 일 관점에서, 상기 시약 층은 프린팅에 의하여 퇴적된다. 다른 인자(factor)가 동일하면 프린팅 블레이드의 각도는 시약 층의 두께에 반대로 영향을 미칠 수 있다. 예를 들면 블레이드가 베이스(110)에 대하여 대략 82° 의 각도로 이동하면 시약 층은 대략 $10 \mu\text{m}$ 의 두께를 가질 수 있다. 마찬가지로, 블레이드의 각도가 베이스(110)에 대하여 대략 62° 이면 더 두꺼운 $30 \mu\text{m}$ 의 시약 층이 생성된다. 따라서 블레이드 각도가 낮을수록 시약 층이 더 두껍게 된다. 블레이드 각도 이외에, 스크린-사이즈 및 유제 화합물(emulsion combination)뿐만 아니라 인가되는 재료의 점도와 같은 다른 인자들은 시약 층(275,285)의 결과 두께에 영향을 줄 수 있다.

[0096] 또한, 워킹 전극(175)은 시약 층(275)과 일체이거나 또는 도 2에 도시한 바와 같이 다른 층(290)인 확산 배리어 층(DBL)을 포함할 수 있다. 따라서 DBL은 도체 상에 결합 DBL로, 또는 도체 상에 다른 층으로, 또는 시약 층 상에 다른 층으로 형성될 수 있다. 워킹 전극(175)이 다른 DBL(290)을 포함하는 경우에는 시약 층(275)이 DBL(290) 상에 위치하여도 되고 DBL(290) 상에 위치하지 않아도 된다. 시약 층(275)은 DBL(290) 상에 위치하는 대신에 시약이 시료에 용해되도록 하는 센서 스트립(100)의 어떤 부분 상에 위치하여도 된다. 예를 들면 시료 층(175)은 베이스(110) 상에 또는 덮개(120) 상에 위치하여도 된다.

[0097] DBL은 측정 가능한 종이 위치할 수 있는 내부 체적(internal volume)을 가진 다공성 공간(porous space)을 제공한다. DBL의 작은 구멍들은 물리적으로 더 큰 시료 구성요소들을 실질적으로 배제하면서 측정 가능한 종이 DBL로 확산할 수 있도록 선택될 수 있다. 종래 센서 스트립은 워킹 전극의 표면으로부터 RB 셀들을 걸러내기 위하여 다양한 재료를 사용했지만, DBL은 시료로부터 측정 가능한 종의 일부를 수용하고 격리하기 위하여 내부 체적을 제공한다.

[0098] 시약 층(275)이 수용성 결합제를 포함하는 경우에는 여기(excitation)의 인가 전에 시료에 용해되지 않는 결합제의 일부가 일체형 DBL로 기능할 수도 있다. 결합 DBL/시약 층의 평균 초기 두께는 바람직하게는 $30 \mu\text{m}$ 또는 $23 \mu\text{m}$ 이하이고, 보다 바람직하게는 $16 \mu\text{m}$ 이하이다. 현재에는 결합 DBL/시약 층의 바람직한 평균 초기 두께는 $1\sim30 \mu\text{m}$ 또는 $3\sim12 \mu\text{m}$ 이다. 결합 DBL/시약 층의 바람직한 초기 두께는 DBL로부터 도 2에서 도체(170)의 표면 또는 표면 도체(270)의 표면과 같은 도체 표면까지의 측정 가능한 종의 확산 속도가 비교적 일정하게 되는 때에 기초하여 특정 여기 길이(specific excitation length)에 대하여 선택될 수 있다.

[0099] 더욱이, 짧은 여기 길이를 가지고 너무 두꺼운 DBL을 사용하는 경우에는 DBL로부터 도체 표면까지의 측정 가능한 종의 확산 속도가 비교적 일정하게 되는 때를 지연시킬 수 있다. 예를 들면 순차적으로 0.5 초의 이완(relaxations)에 의하여 분리된 1초의 여기(excitations)를 포함하는 듀티 사이클이 결합 DBL/시약 층을 사용하는 워킹 전극에 인가되는 경우에는 DBL에서 도체 표면까지의 바람직한 측정 가능한 종 확산 속도는 적어도 6 듀티 사이클이 인가되었을 때(>10 초)까지 도달되지 않을 수 있다. 반대로, $11 \mu\text{m}$ 의 평균 초기 두께를 갖는 결합 DBL/시약 층을 사용하는 워킹 전극에 동일한 듀티 사이클을 인가하는 경우에는 비교적 일정한 확산 속도가 두 번째 여기(-2.5 초) 후에 도달될 수 있다. 따라서, 주어진 듀티 사이클에 대한 DBL의 바람직한 초기 두께에 대한 상한이 있다. DBL 두께 여기 길이 및 비교적 일정한 확산 속도에 도달하는 시간 사이의 상관관계에 대한 보다 심도있는 처리는 2005년 10월 12일에 "Concentration Determination in a Diffusion Barrier Layer"라는 명칭으로 출원된 WO 2006/042304호에 개시되어 있다.

[0100] 다른 DBL(290)은 시료에서 부분적으로 또는 천천히 용해 가능하면서 바람직한 다공성 공간을 제공하는 어떠한 재료를 포함할 수 있다. 일 관점에서, 다른 DBL(290)은 시약이 없는 시약 결합제 재료를 포함할 수 있다. 다른 DBL(290)은 적어도 $5 \mu\text{m}$, 바람직하게는 $8\sim25 \mu\text{m}$, 더 바람직하게는 $8\sim15 \mu\text{m}$ 의 평균 초기 두께를 가질 수 있다.

[0101] 도 3a 및 도 3b는 긴 리드 펄스 및 짧은 리드 펄스의 인가 동안 표면 도체(330)와 다른 DBL(305)을 구비한 워킹 전극(300)을 도시한 도면이다. WB 시료가 워킹 전극(300)에 인가될 때 RB 셀(320)은 DBL(305)을 덮는다. 시료 내에 존재하는 분석물은 DBL(305)의 외부에 있는 외부 측정 가능한 종(310)을 형성한다. 외부 측정 가능한 종(310)의 일부는 다른 DBL(305)로 확산하여 내부 측정 가능한 종(315)으로 된다.

[0102] 도 3a에 도시한 바와 같이, 연속적인 10초 리드 펄스가 워킹 전극(300)에 인가되면, 외부 및 내부 측정 가능한 종(310,315)은 산화 상태의 전하에 의하여 표면 도체(330)에서 여기된다. 긴 리드 펄스 동안 외부 측정 가능한 종(310)은 RB 셀(320)이 위치하는 시료 영역을 통해서 그리고 DBL(305)을 통해서 표면 도체(330)로 확산한다.

리드 펄스 동안 RB 셀(320)을 통해서 외부 측정 가능한 종(310)의 확산은 분석에 헤마토크리트 효과를 야기한다. 표면 도체(330)에서 여기된 측정 가능한 종의 상당히 많은 양이 DBL(305)의 외부로부터 유입된 것이기 때문에, DBL을 구비하는 센서 스트립에 인가된 긴 리드 펄스는 DBL이 없는 센서 스트립에 인가된 짧은 리드 펄스에 헤마토크리트 효과에 대해서 마찬가지로 실행할 수 있다.

[0103] 반대로, 도 3b는 DBL(305)의 외부에 있는 측정 가능한 종(310)의 여기를 실질적으로 배제하면서 내부 측정 가능한 종(315)을 여기시키기 위하여 센서 스트립(300)에 구비된 DBL에 짧은 여기를 인가하는 상황을 나타낸다. 짧은 여기 동안에 상기 측정 가능한 종(310)은 DBL(305)의 외부에 존재하거나 또는 DBL을 통해서 표면 도체(330)에 도달하도록 실질적으로 확산하지 않는다. 이와 같이 짧은 여기는 분석상의 헤마토크리트 효과의 영향에서 상당한 감소를 제공할 수 있다. 헤마토크리트 효과를 감소시킴으로써 RB 셀들을 포함하는 시료 구성요소들에 의하여 도입된 분석 에러(바이어스)는 감소할 수 있다.

[0104] DBL의 내부에 있는 측정 가능한 종을 짧은 여기로 선택적으로 분석하는 다른 이점은 가변하는 캡-캡 체적을 가진 센서 스트립에서 측정 부정확성의 감소에 있다. 센서 스트립들 사이에서 캡-캡의 변동은 종래 측정 디바이스들에서 전자장치가 동일한 전위를 인가하고 각각의 분석을 위하여 동일한 연산을 실행하기 때문에 부정확성을 야기할 수 있다. 리드 펄스가 캡-캡에 존재하는 모든 측정 가능한 종을 실질적으로 분석 완료한 시간을 지나서 계속되면 그 분석은 시료에서 측정 가능한 종의 농도를 표현하는 것이 아니라 그 대신에 캡-캡에서 측정 가능한 종의 양을 표현하게 되어, 매우 다른 측정결과를 가져오게 된다. 따라서 시료의 분석물 농도와는 상관없이 더 큰 캡-캡 체적을 구비한 센서 스트립은 더 작은 캡-캡 체적을 구비한 센서 스트립보다 더 높은 분석물 농도를 나타내게 된다. DBL에 존재하는 측정 가능한 종으로 분석을 실질적으로 제한함으로써 센서 스트립들 간의 제조 변동성에 의하여 도입되는 부정확성을 감소시킬 수 있다.

[0105] 도 4a 및 도 4b는 DBL이 짧은 여기와 연결되었을 때 측정 정확성에서의 개선을 도시한 도면이다. 도 4a는 1초 여기 후에 DBL이 없는 센서 스트립으로부터 야기되는 16% 및 48% 교정 라인(calibration line)들 간에서 차이(총 헤마토크리트 바이어스 스팬(total hematocrit bias span))로 표현된 큰 부정확성을 나타낸다. 이와는 반대로, 도 4b는 DBL이 1초 여기와 DBL이 연결되었을 때 보다 정확한 결과를 나타내는 교정 라인(calibration line)들 간에서 더 작은 차이를 나타낸다. 짧은 여기와 연결된 DBL에 대한 총 바이어스 헤마토크리트 스팬은 DBL이 없는 총 바이어스 스팬보다 적은 거의 2/3이었다.

[0106] 상기에서 그리고 WO 2006/042304에 더 상세히 설명되어 있는 바와 같이, 짧은 리드 펄스 또는 여기는 분석의 정확성 및/또는 정밀도에서 개선을 제공할 수 있다. 그러나, 단일의 짧은 여기가 분석을 위하여 사용되는 경우, DBL에서 도체 표면으로의 측정 가능한 종의 비교적 일정한 확산 속도는 분석 동안에 도달되지 않을 수 있다. 또, 이러한 조건은 DBL 내에 있는 측정 가능한 종의 농도가 시료에서의 측정 가능한 종의 농도를 정확하게 표현하지 못하기 때문에 측정 부정밀도를 야기할 수 있다. 또한, 단일 여기는 매개물질로부터의 백그라운드 신호를 효과적으로 감소시킬 수 있다.

[0107] 도 5는 짧은 여기와 관련한 단점을 극복할 수 있는 시료(512)에서 분석물(522)의 존재 및 선택적으로 농도를 결정하기 위한 전자 화학 분석(300)을 나타낸다. 일 관점에서, 분석(500)은 DBL을 가지고 있거나 가지고 있지 않은 상태에서 더 짧은 분석 시간을 제공하면서 매개물질 백그라운드로부터의 바이어스를 감소시킬 수 있다. 바람직한 관점에서, 분석(500)은 3분 이하 또는 1분 이하에 완료될 수 있다. 더 바람직한 관점에서, 분석(500)은 2~50초 또는 4~32초에 완료될 수 있다.

[0108] 510에서, 시료(512)는 도 1a, 도 1b 및 도 2에 도시한 센서 스트립과 같은 센서 스트립(514)에 도입된다. 도 2에서 275 및/또는 285와 같은 시약 총은 시료(512)로 용해되어 들어가기 시작하고, 그에 따라 반응하게 된다. 이때, 분석에서 초기 시간 지연 또는 "배양 기간(incubation period)"은 시약이 시료(512)와 반응하기 위하여 선택적으로 제공될 수 있다. 바람직하게는 선택적 시간 지연은 1~10초일 수 있다. 초기 시간 지연의 더 심도 있는 처리는 미합중국 특허 제5,620,579호 및 제5,653,863호에 개시되어 있다. 일 관점에서, 분석(500)은 배양 기간에 대한 필요를 감소시킬 수 있다.

[0109] 반응 동안, 시료(512) 내에 존재하는 분석물(522)의 일부는 520에서 예를 들면 산화 환원 효소에 의해서 화학적으로 또는 생화학적으로 산화되거나 환원된다. 산화 또는 환원 시에 530에서 선택적으로 전자가 분석물(522)과 매개물질(532) 사이에서 전달될 수 있다.

[0110] 540에서, 520에서 충전된 분석물(522) 또는 530에서 충전된 매개물질(532)일 수 있는 측정 가능한 종(542)은 전자 화학적으로 여기(산화 또는 환원)된다. 예를 들면 시료(512)가 520에서 글루코오스 산화효소에 의하여 산화

되고 그후 530에서 폐리시안 화합물(ferricyanide) (III) 매개물질을 폐로시안 화합물(ferrocyanide) (II)로 환원하도록 전자를 전달하는 글루코오스를 함유하는 전혈인 경우, 540의 여기는 워킹 전극에서 폐로시안 화합물(II)을 폐리시안 화합물 (III)로 산화시킨다. 이렇게 전자가 글루코오스 분석물에서 측정 디바이스(도시되지 않음)에 의하여 검출될 수 있는 센서 스트립의 워킹 전극으로 선택적으로 전달된다.

[0111] 여기(540)는 변화하는 전위 또는 "스캔(scan)"이 실질적으로 고정된 속도(V/sec)에서 센서 스트립(514)d의 전극을 통해서 인가되는 전압 전류 측정 스캐닝(voltammetric scanning)을 포함한다. 상기 스캔 속도는 느리거나 빠를 수 있지만, 빠른 스캔이 게이트형 펄스 시퀀스의 성질 때문에 바람직하다. 일 관점에서, 전위가 스캔되는 속도는 적어도 2 mV/sec, 바람직하게는 20 ~ 5000 mV/sec, 보다 바람직하게는 200 ~ 2000 mV/sec이다. 현재, 특별하게 바람직한 스캔 속도는 500 ~ 1500 mV/sec이다.

[0112] 여기(540)의 존속 구간은 기껏해야 4 또는 5초, 바람직하게는 3, 2, 1.5 또는 1초 이하이다. 다른 관점에서, 여기(540)의 존속 구간은 0.1~3초, 0.1~2초 또는 0.1~1.5초이다. 보다 바람직하게는 여기(540)의 존속 구간은 0.4~1.2초이다.

[0113] 550에서, 스캐닝 여기(540)에 기인하는 전류는 모니터링되며 인가된 전위(전압)의 함수로서 기록될 수 있다. 이는 전류가 시간의 함수로서 측정되는 동안 일정 전압이 인가되는 종래 전류 측정법 및 전량분석과는 대비된다. 일 관점에서 전류는 여기(540) 동안 모니터링 되고 기록된다. 다른 관점에서 전류는 이완(560) 동안 또는 적어도 이완(560)의 일부 동안 모니터링 되지 않는다. 다른 관점에서, 워킹 전극에서 전류와 전위는 이완(560)의 적어도 일부 동안 모니터링 될 수 있지만, 그 값들은 분석물(522)의 농도를 결정하는데 사용되지는 않는다.

[0114] 560에서, 시료는 이완을 받으며, 이때 측정 디바이스는 센서 스트립(514)을 통해서 회로를 개방하고 이에 따라 시스템이 이완되도록 한다. 이완(560) 동안에는 여기(540) 동안에 인가된 전류가 바람직하게는 크기에서 적어도 1/2까지, 더 바람직하게는 0까지 실질적으로 감소한다.

[0115] 바람직하게는, 0 전류 상태(a zero current state)가 개방 회로에 의하여 제공된다. 일 관점에서, 이완(560)은 존속 구간이 적어도 10, 5, 3, 2, 1.5, 1 또는 0.5 초이다. 다른 관점에서 이완(560)은 존속 구간이 0.1 ~ 3 초, 0.1 ~ 2 초 또는 0.1 ~ 1.5초이다. 보다 바람직하게는 이완(560)은 존속 구간이 0.2 ~ 1.5 초이며 개방 회로에 의하여 제공된다.

[0116] 이완(560) 동안 이온화제가 분석물과 반응하여 전위의 영향 없이 추가적인 측정 가능한 종을 생성한다. 따라서 시약으로서 글루코오스 산화 효소와 폐리시안 화합물 매개물질을 포함하는 글루코오스 센서 시스템에 대해서는 시료의 분석물 농도에 대응하여 추가적인 폐로시안 화합물(환원된 매개물질)이 이완(560) 동안 전위로부터의 간섭없이 생성될 수 있다.

[0117] 여기(540), 기록(550) 및 이완(560)은 단일 뉴터 사이클을 구성한다. 570에서 단일 뉴터 사이클은 적어도 총 2 뉴터 사이클 동안 적어도 1회 반복된다. 일 관점에서, 단일 뉴터 사이클은 180초, 90초 또는 그 이하에서 적어도 총 3 뉴터 사이클 동안 적어도 2회 반복된다. 다른 관점에서, 분석(500)의 펄스 시퀀스는 독립적으로 선택된 120, 90, 60, 30, 15, 10 또는 5초의 시간 주기 동안 인가된 적어도 4, 6, 8, 10, 14, 18 또는 22 뉴터 사이클을 포함한다. 다른 관점에서, 뉴터 사이클은 5~60초의 시간주기 동안 인가된다. 다른 관점에서, 3~18 또는 3~10의 뉴터 사이클이 30초 또는 더 적은 시간 내에서 인가될 수 있다. 또 다른 관점에서, 4~8의 뉴터 사이클이 3~16초 내에서 인가될 수 있다.

[0118] 분석(500)의 뉴터 사이클의 반복적인 "온(on)"과 "오프(off)"특성은 리드 펄스의 존속 구간인 5~10초 동안 전압이 센서 스트립에 연속적으로 인가되고 센서 스트립으로부터 전류가 연속적으로 인출되는 종래 방법과 직접적으로 대비된다.

[0119] 이들 종래 방법에 대해서는 인가된 전압이 고정 전위를 가질 수 있고 포지티브 전위에서 네거티브 전위로 또는 포지티브 전위에서 기준전위에 상대적인 0 전위로 또는 네거티브 전위에서 0 전위로 스윕(sweep)하는 전위를 가질 수 있다. 0 상대 전위에서 조차 이들 방법은 리드 펄스 동안 센서 스트립으로부터 전류를 연속적으로 인출하고, 이에 따라 전자 화학적 반응이 리드 펄스 전체에 걸쳐서 계속하도록 한다. 따라서, 이들 종래 방법에서는 분석물 농도에 대응하여 측정 가능한 종을 생성하는 반응과 워킹 전극으로의 측정 가능한 종의 확산은 모두 종래 리드 펄스의 0 전위 부분동안 전류에 의하여 영향을 받는다. 또한, 분석(500)의 펄스 시퀀스는 복수 이완(560)으로 인하여 미합중국 특허 제5,243,516호에 개시된 것과 같이 단일의 긴 존속구간 펄스를 사용하여 복수의 측정을 수행하는 종래 방법과는 상당히 다르다.

[0120] 580에서, 상기 기록된 전류와 전압 값은 하나 이상의 데이터 처리에 의하여 변환될 수 있다. 상기 변환된 값은

시료(512)에서 분석물(522)의 존재 및/또는 농도를 결정하는데 사용될 수 있다. 상기 변환된 값은 후술하는 바와 같이 시료의 헤마토크리트 농도, 복수의 교정 상수 세트, 언더-필, 센서 스트립의 활성 이온화제 내용물을 포함하는 분석(500)의 다른 특성을 결정하는데 사용될 수 있다.

[0121] 도 6a 내지 도 6f는 방법(500)에 의하여 사용될 수 있는 게이트형 전압 전류 측정 펄스 시퀀스의 6가지 예를 도시한 도면이다. 각 펄스 시퀀스에서 복수 듀티 사이클은 시료의 도입 후에 센서 스트립에 인가된다. 각 듀티 사이클의 전압 전류 측정 여기 부분은 선형 방식(도 6a), 순환 방식(도 6b) 또는 비순환 방식(도 6c 내지 도 6f)으로 인가될 수 있다. 이들 예에서 경사형(선형) 또는 삼각파(순환 또는 비순환) 여기 펄스가 사용되었지만, 센서 시스템 및 시료와 양립할 수 있는 다른 파형도 사용될 수 있다.

[0122] 도 6a는 전압이 시간에 따라 종료 점까지 선형적으로 증가하는 복수의 경사형 여기를 도시한다. 도 6b는 폐리시안 화합물의 완전한 전위 범위를 포함하는 순환 데이터를 제공하는 복수의 삼각파 여기를 도시한다. 도 6c는 실질적으로 동일한 전압에서 시작하여 종료하는 비순환 데이터를 제공하는 6개의 삼각파 여기를 포함하는 6 듀티 사이클을 도시한다. 도 6c의 마지막 여기, 즉 터미널 리드 펄스(640)는 이완을 갖고 있지 않으므로 6 듀티 사이클만을 나타낸다. 도 6d는 비순환 데이터를 제공하는 7개 삼각파 여기를 포함하는 7 듀티 사이클을 도시한다. 첫 번째 듀티 사이클은 초기 배양 기간 만큼 선행된다. 도 6e는 다른 전압에서 시작하여 종료하는 비순환 데이터를 제공하는 복수의 삼각파 여기를 도시한다. 도 6f는 폐리시안 화합물/폐로시안 화합물 산화 환원 반응 쌍의 산화 및 환원 피크를 실질적으로 제외하는 비순환 데이터를 야기하는 복수의 삼각파 여기를 도시한다.

[0123] 도 6c에 도시한 바와 같이, 터미널 리드 펄스(640)는 이전 듀티 사이클의 여기와 동일한 존속 구간과 스캔 속도를 가질 수 있고, 또는 터미널 리드 펄스(640)는 다른 존속 구간 또는 스캔 속도를 가질 수 있다.

[0124] 일 관점에서, 터미널 리드 펄스(640)는 이전 듀티 사이클의 여기에 대하여 더 긴 존속 구간과 증가된 전압일 수 있다. 상기 증가된 전압은 제어 용액(control solutions)과 같이 더 높은 산화 전위를 갖는 종을 검출할 수 있는 능력을 제공할 수 있다. 터미널 리드 펄스에 대한 보다 완전한 논의는 2005년 4월 8일자로 "Oxidizable Species as an Internal Reference in Control Solutions for Biosensors"라는 명칭으로 출원된 미합중국 가출원 제60/669,729호에 개시되어 있다.

[0125] 공지된 양의 글루코오스를 함유하는 제어 용액은 분석 시스템이 정상적으로 동작하고 있는지를 검증하는데 사용될 수 있다. 제어 용액에 대한 특정 형태는 미합중국 특허 제3,920,580호, 제4,572,899호, 제4,729,959호, 제5,028,542호 제5,605,837호 및 PCT 공개 WO 93/21928호, WO 95/13535호 및 WO 95/13536호에서 볼 수 있다. 측정 디바이스가 제어 용액으로부터의 신호와 시료로부터의 신호 사이를 구별할 수 없는 경우, 제어 용액 표시 눈금은 분석 값으로 저장될 수 있다. 따라서, 예를 들면 환자의 글루코오스 표시 눈금의 이력은 당뇨병 상태에 따라 부정확할 수 있다.

[0126] 테스트 측정기에 의하여 제어 용액이 식별되지 않을 수 있고 그 응답이 혈액 시료의 것과 구별되지 않을 수 있는 경우, 제어 용액의 글루코오스 표시 눈금은 글루코오스 측정의 이력에 포함되어 환자의 당뇨병 상태의 잘못된 해석을 이끌어낼 수 있다.

[0127] 도 6a 및 도 6f에 도시한 펄스 시퀀스에 대한 각 듀티 사이클은 후속하는 개방 회로 이완 시간보다 더 짧은 존속 구간의 여기 시간을 제공하며, 이는 반드시 요구되는 것은 아니다. 도 6c에서 여기의 존속 구간은 1 V/sec의 속도에서 0.8초이고, 각 이완의 존속 구간은 대략 3.2초이다. 따라서, 각 듀티 사이클은 4 초의 존속구간을 가지며, 펄스 시퀀스는 0.226 (5.6/24.8)의 산화 환원 강도(redox intensity; RI)를 제공하는 터미널 리드 펄스를 포함하여 대략 24.8 초 동안 지속한다. 도 6d의 펄스 시퀀스는 첫 번째 듀티 사이클 전에 배양 기간에 기인하여 0.2 (5.6/28)의 더 낮은 RI를 제공한다.

[0128] 펄스 시퀀스에 대한 RI가 높을수록 매개물질에 의하여 분석으로 도입되는 백그라운드 부정확성이 더 낮아진다. 도 6a 내지 도 6f에 도시한 펄스 시퀀스는 측정 가능한 종인 환원된 매개물질을 여기(즉, 산화)시키도록 설계된 산화 펄스이다. 따라서, 주어진 시간 주기에서 센서 스트립에 인가된 산화 전류가 크면 클수록 분석물의 산화 이외의 경로로 환원된 매개물질이 기록된 전류 값에 기여하는 기회가 줄어들게 된다. 게이트형 전압 전류 측정 펄스 시퀀스의 복수 여기는 매개물질의 산화 상태를 개선하기 위한 초기 펄스의 필요성을 제거할 수 있다. 폐리시안 화합물에 대하여 적어도 0.01, 0.3, 0.6 또는 1의 RI 값을 갖는 펄스 시퀀스가 바람직하고, 현재 0.1~0.8, 0.2~0.7 또는 0.4~0.6의 RI 값을 갖는 펄스 시퀀스가 더욱 바람직하다.

[0129] 도 6a에 도시한 순방향 여기(610)와 같이 선형 여기 동안, 위킹 전극에서의 전류는 위킹 전극에서 전위가 시간에 따라 일정 속도에서 선형적으로 변화하는 동안 측정된다. -0.5 V ~ +0.5 V와 같이 여기 범위는 첫 번째 상태

에서 두 번째 상태로의 정이가 발생하도록 산화 환원 반응 쌍의 환원된 상태 및 산화된 상태를 포함할 수 있다. 워킹 전극에서 측정된 전류는 세 개의 구성요소, 즉 평형 전류(equilibrium current), 확산 전류 및 표면 전류를 구비하는 것으로 생각될 수 있다. 워킹 전극 상에 흡수된 종에서 유도될 수 있는 표면 전류는 일반적으로 적은 양이다. 상기 평형 및 확산 전류는 그 결과 전류전압 곡선에 표현되는 주요한 구성요소들이다.

[0130] 선형 전류전압 곡선(전류 대 전압의 도면)은 여기 동안 초기 전류에서 시작하여 피크 전류에 도달하고 더 낮은 확산-제한 전류(diffusion-limited current; DLC)로 감소하는 도면으로 묘사될 수 있다. 상기 초기 전류는 DLC가 아니라 인가된 전위에 실질적으로 의존한다. 스캔이 충분히 느리면 DLC는 전류전압 곡선에서 평탄 영역으로 보일 수 있다.

[0131] 상기 DLC 영역은 도체 표면에서 측정 가능한 종의 산화 또는 환원이 확산에 의하여 실질적으로 제한된 최대 속도에 도달하는 상태를 나타낸다. 상기 확산은 측정 가능한 종이 시료에서 도체 표면으로 이동하는 속도에 의하여 제한될 수 있다. 한편, 센서 스트립의 워킹 전극이 DBL을 포함하는 경우, 상기 확산은 측정 가능한 종이 DBL에서 도체 표면으로 이동하는 속도에 의하여 제한될 수 있다.

[0132] 시약 층의 재수화(rehydration) 후에 비교적 일정한 확산 속도에서 기록된 DLC 값은 시약의 재수화에서의 변동 및 확산 속도에 의하여 도입될 수 있는 부정확성을 최소화할 수 있다. 따라서 일단 비교적 일정한 확산 속도에 도달하면, 기록된 DLC 값은 측정 가능한 종과 그에 따른 분석물의 농도에 보다 정확하게 대응할 수 있다.

[0133] 도 6b 및 도 6c에 각각 도시된 바와 같이 순환 및 비순환 여기 동안 순방향 여기(610)의 완료 후에 역방향 전위 선형 여기(620)가 인가된다. 상기 여기(620)의 역방향 전위 선형 스캔은 순방향 스캔(610)과 실질적으로 같은 속도로 인가될 수 있다. 따라서, 상기 여기 범위는 첫 번째 더 낮은 값에서 더 높은 값으로 그리고 두 번째 더 낮은 값으로 스캔되며, 상기 첫 번째 및 두 번째 더 낮은 값은 각각 순환 스캔 또는 비순환 스캔에 대하여 동일 할 수 있고 또는 동일하지 않을 수 있다. 순환 여기 및 일부 경우 비순환 여기는 상기 인가된 전위에 대하여 또는 산화 환원 반응 종의 도체 표면까지의 확산 속도에 대하여 환원된 상태에서 산화된 상태로(및 그 역으로) 산화 환원 반응 종의 전이를 시험한다.

[0134] 선형 여기에 대하여 순환 및 비순환 여기는 상기 여기의 DLC 영역에 대한 더 좋은 표시를 제공할 수 있다. 순환 및 비순환 여기의 이점은 빠른 스캔 속도에서 의사-가역 산화 환원 반응 쌍(quasi-reversible redox pairs)으로부터 DLC를 정량하는데 특히 유리할 수 있다는 것이다. 선형 및 순환 스캔 전압 전류 측정에 e대한 추가적인 정보는 「“Electrochemical Methods: Fundamentals and Applications” by A.J. Bard and L.R. Faulkner, 1980」에서 볼 수 있다.

[0135] 도 7a는 폐리시안 화합물/페로시안 화합물의 25 mV/sec 순환 여기로부터의 데이터를 순환 전류전압 곡선으로 나타낸다. 상기 전류전압 곡선은 폐로시안 화합물 산화를 나타내는 -0.3 V에서 +0.6 V까지 스캔의 순방향 부분 동안 순방향 전류 피크와, 폐리시안 환원을 나타내는 +0.6 V에서 -0.3 V로 되돌아가는 역방향 스캔 동안 역방향 전류 피크에 의하여 묘사된다. 순방향 및 역방향 전류 피크는 카운터 전극을 참조할 때 폐로시안 화합물/폐리시안 화합물의 형식적인 전위 E° 주위의 중심에 있다. 이 관점에서, 카운터 전극의 전위는 카운터 전극 상에 존재하는 주요한 산화 환원 반응 종인 폐리시안 화합물의 환원 전위에 의하여 실질적으로 결정된다.

[0136] 순방향 및 역방향 스캔이 시작하는 전위(여기 범위)가 산화 환원 반응 쌍의 환원된 상태 및 산화된 상태를 포함하도록 선택될 수 있지만, 상기 여기 범위는 분석 시간을 짧게 하도록 감소될 수 있다. 그러나, 상기 여기 범위는 산화 환원 쌍의 DLC 영역을 포함하는 것이 바람직하다. 예를 들면 25 mV/sec의 스캔 속도에서 폐로시안 화합물/폐리시안 화합물 가역 산화 환원 반응 쌍의 환원된[Red] 및 산화된[Ox] 종의 농도와 그 결과 전극 전위는 다음의 네른스트 식(Nernst equation)(1)에 의하여 설명된다.

$$E = E^\circ + \frac{RT}{nF} \ln \frac{[Ox]}{[Red]} \quad T = 25^\circ C \quad E^\circ + \frac{0.059}{n} \log \frac{[Ox]}{[Red]} \quad n = 1 \quad E^\circ + 0.0591 \log \frac{[Ox]}{[Red]} \quad (1)$$

[0137] 상기 네른스트 식(1)에서 R은 8.314 Joul/(mole*K)인 가스 상수이고, F는 96,5000 Coul./equiv.인 폐러데이 상수이며, n은 몰당 당량(equivalents per mole)의 수이고, T는 절대온도이다. 워킹 전극에서의 전위가 자신의 산화 환원 반응 전위를 참조하는 경우, 형식적인 전위 E° 는 실질적으로 0으로 되며 그 식은 다음의 식 (2)로 짧게 정리된다.

$$[0139] E = 0.059 \log \frac{[Ox]}{[Red]} = 0.059 \log \frac{[Fe(CN)_6^{3-}]}{[Fe(CN)_6^{4-}]} \quad (2)$$

[0140] 산화된 매개물질 대 환원된 매개물질의 비율이 10만큼 변화하는 경우, 식 (2)로부터 워킹 전극에서의 전위가 대략 60mV만큼 변화한다. 또한 그 반대도 참이다. 따라서, 10:1, 100:1, 1000:1 및 10,000:1의 폐리시안 화합물 [Ox] 대 폐로시안 화합물 [Red] 농도 비에 대하여 워킹 전극에서의 전위는 0 전위에서 대략 60, 120, 180 및 240 mV 정도 각각 떨어지게 된다.

[0141] 따라서, 폐리시안 화합물 대 폐로시안 화합물의 비율이 대략 1000:1인 경우, -180 mV ~ +180 mV의 스캔 범위는 워킹 전극에서 환원된 종의 실질적으로 완전한 산화를 제공한다. 180mV에서 산화 속도는 매개물질의 환원된 형태가 도체 표면으로 얼마나 빠르게 확산할 수 있는지에 의하여 제한되며, 이 전위로부터 순방향에 DLC 영역이 존재한다. 따라서, 역전 점(reversing point)이 0 전위로부터 대략 400 mV로 설정되는 경우, DLC 영역이 대략 200 mV으로 제공된다.

[0142] 가역 시스템(reversible system)에 대해서는 400 ~ 600 mV의 여기 범위를 제공하는 것이 바람직할 수 있고, 이에 따라 산화 환원 반응 쌍의 각 측의 형식적인 전위 E° 에 200 ~ 300 mV를 여기시킬 수 있게 된다. 의사-가역 시스템(quasi-reversible system)에 대해서는 600 ~ 1000 mV의 여기 범위를 제공하는 것이 바람직할 수 있고, 이에 따라 산화 환원 반응 쌍의 각 측의 형식적인 전위 E° 에 300 ~ 500 mV를 여기시킬 수 있게 된다.

[0143] 의사-가역 시스템에 대해서는 DLC 영역이 더 작을 수 있으므로 여기 범위가 더 큰 것이 바람직할 수 있다. 본래 의사-가역적인 산화 환원 반응 쌍 이외에, 빠른 스캔 여기는 느린 여기 속도에 가역하는 산화 환원 반응 쌍이 의사-가역 행동을 나타내도록 한다. 따라서, 빠른 여기 속도에서 가역 산화 환원 반응 쌍에 대한 더 큰 의사-가역 여기 범위를 제공하는 것이 바람직할 수 있다.

[0144] 바람직하게는 DLC영역의 적어도 25, 50, 100, 150, 또는 300 mV가 선택된 여기 범위에 의하여 제공된다. 다른 관점에서, 순환 및 비순환 여기에 대한 역전 점(reversing point)은 DLC 영역의 25 ~ 400 mV, 50 ~ 350 mV, 100 ~ 300 mV 또는 175 ~ 225 mV가 제공되도록 선택된다. 가역 시스템에 대해서는 순환 및 비순환 여기에 대한 역전 점은 DLC 영역의 180 ~ 260 mV 또는 200 ~ 240 mV가 제공되도록 선택될 수 있다. 의사-가역 시스템에 대해서는 순환 및 비순환 여기에 대한 역전 점은 DLC 영역의 180 ~ 400 mV 또는 200 ~ 260 mV가 제공되도록 선택될 수 있다.

[0145] 역전 점이 소망하는 DLC 영역을 제공하도록 일단 선택되면, 역방향 스캔의 존속 구간은 비순환 스캔에 대하여 선택될 수 있다. 도 7b에 도시한 바와 같이, 대략 -0.025 mV에서 순방향 스캔을 시작하여 역방향 스캔을 종료하는 것은 역방향 전류 피크보다 더 큰 순방향 전류 피크를 포함하는 비순환 주기를 야기한다. 도 7b의 비교로부터 알 수 있는 바와 같이, 순환(a) 및 비순환(b) 스캔에 대하여 얻어진 피크 전류가 다르지만, 그들 스캔의 DLC 영역은 특히 역방향 스캔에 대해서는 거의 동일하였다.

[0146] 다른 관점에서, 역방향 여기는 도 7c에 도시한 바와 같이 역방향 전류 피크가 도달하기 전에 종료될 수 있다. 순방향 여기가 도 7c에서 -0.3 mV와 같이 충분하게 음인 전위에서 시작하여 도 7c에서 0.05 mV와 같이 산화 환원 반응 쌍의 전위 영역의 중간까지 도달하면 순방향 여기는 산화 환원 반응 쌍의 산화 환원 반응 전위의 전체 범위를 포함한다. 따라서, 예를 들면 역전 점으로부터 음으로 50 ~ 500 mV, 150 ~ 450 또는 300 ~ 400 mV의 전위에서 역방향 여기를 종료함으로써, 역방향 전류 피크는 폐리시안 화합물/폐로시안 화합물 산화 환원 반응 쌍에 대하여 제외될 수 있다.

[0147] 마찬가지로, 상기 역방향 여기는 또한 역방향 여기 전류의 값이 DLC로부터 이탈할 때 여기를 종료함으로써 역방향 전류 피크가 도달되기 전에 종료될 수 있다. 적어도 2%, 5%, 10% 또는 25%의 역방향 여기 전류에서의 변화는 역방향 여기 전류 피크의 개시를 나타내는데 사용될 수 있다.

[0148] 도 7d는 산화 환원 반응 쌍의 순방향 및 역방향 산화 피크를 포함하는 1 V/sec 순환 전류전압 곡선과, 산화 환원 반응 쌍의 순방향 및 역방향 산화 피크를 제외하는 1 V/sec 비순환 전류전압 곡선을 비교한다. 상기 비순환 여기는 200 mV의 시작점 및 종료점과 300mV의 역전 점을 갖는다. 순방향 및 역방향 산화 및 환원 피크를 제외하는 폐리시안 화합물/폐로시안 화합물 산화 환원 반응 쌍의 DLC 영역 내에서 비순환 여기에 대한 바람직한 여기 범위는 10 ~ 200 mV, 더욱 바람직하게는 50 ~ 100 mV이다. 완전한 스캔 범위를 포함하는 상기 순환 전류전압 곡선은 그 전류 피크에 도달한 후에 크게 감소하지만, 비순환 전류전압 곡선은 스캔 범위 전체에 걸쳐서 실질적으로 평탄한 전류 영역을 제공하였다.

[0149]

도 7d에 도시한 바와 같이, 백그라운드 전류가 비순환 주기에 대하여 더 낮지만, 비순환 여기에 대하여 기록된 전류 값은 순환 여기의 것보다 수치적으로 더 작다. 이러한 백그라운드 전류에서의 이로운 감소는 순환 여기의 환원 퍼크 부분에서 비순환 여기를 개시하지 않고서도 예상외로 얻어졌다. 따라서, 산화 환원 반응 쌍의 DLC 영역 내에서 빠르고 짧은 비순환 여기는 백그라운드 전류에서 감소로 인하여 분석물 결정의 정확성을 증대시킬 수 있고, 이에 따라 신호 대 백그라운드 비율(signal-to-background ratio)에서 증가를 제공할 수 있다.

[0150]

순환 및 비순환 여기는 선형 여기에 대하여 복수의 이점을 제공할 수 있다. 일 관점에서, 역전 점으로부터 역방향 전류 퍼크가 시작하는 점까지의 역방향 스캔의 부분은 순방향 스캔의 DLC 영역보다 진정한 DLC 값을 더 양호하게 표시할 수 있다. 역방향 여기의 DLC 영역은 순방향 여기가 뚜렷한 DLC 영역을 나타내지 못하므로 의사-가역 산화 환원 반응 시스템의 분석물 농도 또는 빠른 여기 속도를 보다 정확하게 표시할 수 있다.

[0151]

비순환 여기는 순환 여기 이상의 복수 이점을 가질 수 있으며, 이는 짧은 여기 시간과, 측정 가능한 상태로 전자화학적으로 변화된 매개물질의 양에서의 실질적인 감소를 포함한다. 따라서, 매개물질이 분석물에 대응하여 환원되고 측정 동안 전자화학적으로 산화되는 경우, 산화된 매개물질이 전자화학적으로 환원되기 전에 역방향 여기를 종료함으로써 분석물에 상관없이 시료에서 환원된 매개물질의 양을 감소시킬 수 있다. 마찬가지로, 측정 가능한 종이 환원되는 전위 이상의 전위에서 순방향 여기를 개시함으로써 분석물과 상관없이 시료에서 환원된 매개물질의 양을 감소시킬 수도 있다. 비순환 여기들은 모두 더 짧은 분석 시간을 허용하므로 사용자에게 상당한 이점을 제공할 수 있다.

[0152]

도 8a 내지 도 8d는 40% 의 헤마토크리트와 0, 50, 100 및 400 mg/dL의 글루코오스를 함유하는 전형(WB) 시료에 대하여 7 삼각파형 여기를 사용하여 도 6c의 퍼런스 시퀀스로부터 전위의 함수로서 도시한 출력 동적 전류(output dynamic current)를 나타낸다. 스캔 속도는 1V/sec이다. 측정 가능한 종의 광범위한 산화를 야기하는 종래의 긴 존속구간 리드 펄스 대신에, 각 삼각파형 여기는 전류 프로파일에서 단절을 제공하기 위하여 이완이 뒤따르게 된다. 각각의 연속하는 여기로부터의 전류는 다른 "rep" 라인으로 도시하였고, 그에 따라 각 도면에 대하여 rep1에서 rep7까지 제공된다.

[0153]

도 8a 내지 도 8d의 전류전압 곡선에서 복수 여기의 각각(각 rep)으로부터의 전류 값은 단일 데이터 점으로 변환되었고 도 9a 내지 도 9c의 윤곽 프로파일을 제공하도록 연결되었다. 도 9a 내지 도 9c에 대해서는 300mV와 같이 각각의 연속하는 여기의 DLC 영역에서의 동일한 전위에서 전류 값을 선택함으로써 변환이 달성되었다. 도 9a에서 도 8a 내지 도 8d로부터의 전류 값은 펄스 시퀀스의 종료로부터 시간의 함수로서 직접 도시되었다. 도 9b에서는 도시 전에 전류 값에 세미-적분 처리가 적용되었다. 도 9c에 대해서는 복수 여기는 각 rep의 퍼크 전류 값을 선택하고 세미-도함수 데이터 처리를 사용함으로써 단일 데이터 점으로 변환되었다. 이러한 방식으로 윤곽 프로파일의 X-축은 시간 항목으로 표현되고, 이에 따라 시간에 따른 전류 변화가 실질적으로 일정한 정상 상태에서 종래 시스템으로부터 얻은 데이터를 흡내 내게 된다. 기록된 전류전압 곡선 전류는 유용한 정보를 추출하기 위하여 여러 가지 방식으로 처리될 수 있지만, 현재에는 세미-적분, 세미-도함수 및 도함수 데이터 처리가 바람직하다.

[0154]

케이트형 전압 전류 측정용 펄스 시퀀스로부터 얻은 동적 전류 프로파일은 단일 리드 펄스를 사용하는 종래 분석으로부터 얻은 전류 프로파일과는 근본적으로 상이하다. 단일 리드 펄스로부터 기록된 전류는 단일 이완/확산으로부터 유도하지만, 동적 전류의 윤곽 프로파일에서의 각 시간 점은 독립적인 이완/확산 처리 후에 여기로부터 비롯된다. 더욱이, 여기의 길이가 증가하기 때문에 흔히 헤마토크리트 효과로 인하여 전류와 분석 농도의 상관관계는 줄어들 수 있다. 따라서, 복수의 짧은 여기를 사용하는 분석의 정확성은 연결된 복수 여기의 존속구간을 갖는 더 긴 리드 펄스를 사용하는 분석에 비하여 증가할 수 있다.

[0155]

글루코오스 분석에 이러한 데이터 처리의 적용은 하기에서 설명된다. 그러나, 전자화학적 전류를 변환하기 위한 데이터 처리 및 관련 디지털 구현에 대한 보다 심도있는 논의는 「Bard, A.J., Faulkner, L.R., "Electrochemical Methods: Fundamentals and Applications," 1980」, 「Oldham, K.B., "A Signal-Independent Electroanalytical Method," Anal. Chem. 1972, 44, 196」, 「Goto, M., Oldham, K.B., "Semi-integral Electroanalysis: Shapes of Neopolarograms," Anal. Chem. 1973, 45, 2043」, 「Dalrymple-Alford, P., Goto, M., Oldham, K.B., "Peak Shapes in Semi-differential Electroanalysis," Anal. Chem. 1977, 49, 1390」, 「Oldham, K.B., "Convolution: A General Electrochemical Procedure Implemented by a Universal Algorithm," Anal. Chem. 1986, 58, 2296」, 「Pedrosa, J.M., Martin, M.T., Ruiz, J.J., Camacho, L., "Application of the Cyclic Semi-Integral Voltammetry and Cyclic Semi-Differential Voltammetry to the Determination of the Reduction Mechanism of a Ni-Porphyrin," J. Electroanal. Chem.

2002, 523, 160」 및 「Klicka, R, "Adsorption in Semi-Differential Voltammetry," J. Electroanal. Chem. 1998, 455, 253」에 개시되어 있다.

[0156] 전류전압 곡선의 세미-적분은 분리된 신호가 헤마토크리트에 의하여 영향받은 평형 si 전류와 헤마토크리트에 대하여 관찰할 수 있기 때문에 평형 전류(초기 퍼크)에 영향을 주는 헤마토크리트로부터 DLC를 분리할 수 있다. 실험적으로 얻은 전압 전류 측정용 전류 $i(t)$ 의 세미-적분은 다음의 식 (3)과 같다.

$$\frac{d^{-1/2}}{dt^{-1/2}} i(t) = I(t) = \frac{1}{\pi^{1/2}} \int_0^t \frac{i(u)}{(t-u)^{1/2}} du \quad (3)$$

[0157] 여기서, $i(t)$ 는 스캔 동안 얻은 전압 전류 측정용 전류의 시간 함수이고, $I(t)$ 는 $i(t)$ 의 변환 및 세미-적분이며, u 는 변환 파라미터이고, $d^{-1/2}/dt^{-1/2}$ 은 세미-적분 오퍼레이터이다.

[0158] 충분하게 높은 산화 전위에서 정상 상태 세미-적분 전류는 다음의 식 (4)와 같다.

$$I_{lim} = nFAD^{1/2}C \text{ (coul/sec}^{1/2}) \quad (4)$$

[0159] 여기서, I_{lim} 은 산화 가능한 종의 표면 농도가 0인 조건에서 DLC이다. 전류를 표현하기 위한 전통적인 단위인 coul/sec이 아니라 세미-적분 전류의 단위는 coul/sec^{1/2}이라는 점에 주의하라.

[0160] 간략화를 위하여 I_{lim} 은 coul/sec^{1/2}의 단위를 갖는 세미-적분 DLC (SI)로서 언급된다. 이 SI 전류(coul/sec^{1/2})는 전류(coul/sec)로부터의 반-스텝 적분(half step integration)일 뿐이다. 반-스텝 적분은 전극을 통과하는 전체 전하를 제공하기 위하여 $i-t$ 곡선에 완전한 적분이 적용되는 전량분석(coulometry)과는 근본적으로 상이하다.

[0161] 식 (3)이 세미-적분의 이론적인 정의를 제공하지만, 디지털 프로세스를 위하여 $i-t$ 데이터는 $t = 0$ 과 $t = N\Delta t$ 사이에서 N 개의 동일하게 간격을 둔 시간 간격으로 나누어질 수 있다. 그러한 디지털 프로세스 알고리즘의 하나는 식 (5)에 의하여 제공되며, 여기서 $t = k\Delta t$ 및 $u = j\Delta t$, 그리고 i 는 각 간격의 중간점에서 결정된다.

$$I(k\Delta t) = \frac{1}{\pi^{1/2}} \sum_{j=1}^{k-1} \frac{i(j\Delta t - 1/2\Delta t)\Delta t^{1/2}}{\sqrt{k - j + 1/2}} \quad (5)$$

[0162] 디지털 프로세스에 대한 바람직한 알고리즘은 식 (6)에 의하여 제공된다.

$$I(k\Delta t) = \frac{1}{\pi^{1/2}} \sum_{j=1}^{k-1} \frac{\Gamma(k - j + 1/2)}{(k - j)!} \Delta t^{1/2} i(j\Delta t) \quad (6)$$

[0163] 여기서, $\Gamma(x)$ 는 $\Gamma(1/2) = \pi^{1/2}$, $\Gamma(3/2) = 1/2\pi^{1/2}$, 그리고 $\Gamma(5/2) = 3/2*1/2\pi^{1/2}$ 등인 x의 감마 함수이다.

[0164] 식 (4)로부터 SI 전류는 종래의 전류 측정 방법의 시간 의존 인자가 없다는 것을 알 수 있다. 따라서, SI 전류 응답은 종래 전류 측정법으로부터 얻은 연속적으로 변화하는 전류 측정용 전류 대신에 일련의 평탄한 전류(plateau current)로 생각될 수 있다. 세미-적분이 DLC의 정량화를 위하여 허용되므로 퍼크 전류가 정량화된 때 보다 더 빠른 스캔 속도가 사용될 수 있다. 따라서, 세미-적분과 연합하여 선형, 순환 또는 비순환 전압 전류 측정은 글루코오스 농도에 응답하여 DLC를 신속하게 발생시킬 수 있다. 이러한 방식으로 종래 전류 측정 방법에 서의 전량 분석의 긴 지연 시간과 전류의 비정상 상태 특성의 단점을 감소시킬 수 있다.

[0165] 또한, 식 (4)는 가역 또는 의사-가역 산화 환원 반응 쌍이 세미-적분과 함께 사용하는 것이 바람직하다는 것을 나타낸다. 이는 가역 또는 의사-가역 산화 환원 반응 쌍으로부터의 세미-적분이 환원된 상태에서 산화된 상태로 (그리고 그 반대)의 날카로운 천이와 넓은 DLC 영역을 보일 수 있기 때문이고, 이에 따라 천이를 결정하는 것이 더 용이하게 된다. 폐리시안 화합물/폐로시안 화합물과 루테늄 헥사아민(ruthenium hexaamine)의 +3 및 +2 상태는 바람직한 가역 (느린 스캔) 또는 의사-가역 (빠른 스캔) 행동을 나타내는 산화 환원 반응 쌍의 예들이다.

[0166] 불완전하게 활성화된 전극들은 가역 또는 의사-가역 산화 환원 반응 쌍과 함께 하더라도 만족스러운 DLC 조건을

제공할 수 없다. 따라서 미합중국 특허 제5,429,735호에 개시된 것과 같은 전극 활성화 절차는 바람직한 전극 활성을 달성하기 위하여 사용될 수 있다.

[0171] 세미-적분 이외에, 전류전압 곡선의 세미-도함수가 또한 세미-도함수의 피크를 측정함으로써 분석물을 정량하기 위하여 사용될 수 있다. 실험적으로 얻은 전압 전류측정용 전류 $i(t)$ 의 세미-도함수는 다음의 식을 갖는다.

$$\frac{d^{1/2}}{dt^{1/2}} i(t) \quad (7)$$

$$\frac{d^{1/2}}{dt^{1/2}} i(t) = \frac{dI(t)}{dt} = \frac{d}{dt} \left[\frac{1}{\pi^{1/2}} \int_0^t \frac{i(u)}{(t-u)^{1/2}} du \right], (coul / sec^{3/2}) \quad (8)$$

[0173] 여기서, $I(t)$ 는 시간 함수 $i(t)$ 의 세미-적분이다. 세미-적분, 후술하는 세미-도함수 및 도함수 데이터 처리를 위하여 사용된 식들은 CH 인스트루먼츠 엘렉트로케미컬 워크스테이션, 모델 CHI 660A에 수반하는 2004년 4월 26 일에 개정된 엘렉트로케미컬 워크스테이션 소프트웨어 패키지, 버전 4.07로 실행되었다.

[0175] 도 10a는 도 7a의 순환 전류전압 곡선의 세미-적분 도면을 나타낸다. 마찬가지로, 도 10b는 역방향 전류 피크의 개시 전에 역방향 여기가 종료되는 도 7c의 비순환 전류전압 곡선의 세미-적분 도면을 나타낸다. 도 10c는 도 7b의 순환 및 비순환 여기의 세미-적분이 도시된 때, 역전 점으로부터 50mV만큼 적은 범위 내에서 정확한 전류 표시 눈금(reading)을 허용함으로써 귀환 스캔의 DLC 영역이 즉시 자리 잡는 것을 확립한다. 더욱이, 세미-적분 도면의 피크 부분은 시료의 헤마토크리트 내용에 민감하며, 그 피크의 진폭은 헤마토크리트 레벨에 정량적으로 관련될 수 있다.

[0176] 도 7d는 도 7d의 순환 및 200 ~ 300 mV 비순환 여기에 대한 세미-적분을 나타낸다. 짧은 비순환 여기로부터 si 전류전압 곡선의 모양은 산화-환원 천이의 영역이 비순환 여기로부터 빠져 있기 때문에 순환 여기의 전류전압 곡선과는 상이하다. DLC 영역에서 비순환 여기를 시작함으로써 백그라운드 si 전류가 순환 전류전압 곡선에 대하여 관찰되었던 것과 비교하여 더 빠른 속도로 감소했고, 이에 따라 비순환 여기에 대한 신호 대 백그라운드 비율(signal-to-background ratio)을 개선할 수 있다. 더욱이, 비순환 여기로부터의 역방향 si 전류는 순방향 si 전류보다 시료의 분석물 농도를 보다 더 정확하게 묘사하는 평탄역(plateau)을 나타낸다. 이와 같은 방식으로 DLC 영역의 비순환 스캔은 순환 여기와 비교할 때 분석에 대한 정확성에서의 증가를 제공했다.

[0177] 도 11은 플라즈마 글루코오스의 0, 56, 111, 221.75, 455.25 및 712.5 mg/dL을 함유하는 전혈(WB) 시료에 대하여 7 여기 펠스 시퀀스로부터 세미-적분 전류전압 곡선에 의하여 제공된 윤곽 프로파일을 나타낸다. 글루코오스 농도의 각각에 대하여 DBL 재수화(rehydration)에 대한 평형은 각 글루코오스 농도에 대한 윤곽 프로파일에서 가장 높은 저류 값에서 도달되었다. 따라서, 표시 눈금 1110(가장 높은)과 1120(더 낮은)은 평형이 455 mg/dL 글루코오스 농도에 대하여 대략 4 초에서 DBL 재수화에 대하여 도달하였다는 것을 확립한다.

[0178] 비교적 일정한 확산 속도에서 기록된 전류 값은 재수화에서의 변동과 시약의 확산속도에 의하여 도입될 수 있는 부정확성을 최소화할 수 있다. 따라서, 비교적 일정한 확산 속도에 일단 도달하면, 기록된 전류 값은 측정 가능한 종과 그에 따른 분석물의 농도에 보다 정확하게 대응할 수 있다. 더욱이, 도 11에 대해서는 윤곽 프로파일의 가장 높은 전류 값 1110이 일단 알려지면 그 값이 농도에 직접 상관될 수 있으므로 완전한 분석이 7초 이내에 완료될 수 있다. 추가적인 데이터 점들이 RI와 관련하여 이전에 설명한 바와 같이 매개물질에 기인하는 백그라운드 에러를 감소시키기 위하여 얻어질 수 있다.

[0179] 윤곽 프로파일을 생성하는데 사용될 수 있는 데이터 처리의 다른 유형은 세미-도함수이다. 세미-도함수의 실행은 식 (8)과 관련하여 이전에 설명한 바와 같이 세미-적분의 전체 스텝 도함수(full step derivative)를 취하는 것이다. 세미-적분 도면에서 전압 전류 측정 스캔을 나타내는 평탄 영역과는 달리, 세미-도함수 도면은 전압 전류 측정 스캔 데이터를 산화 환원 반응 쌍의 천이에서 중심에 있는 피크로 변환한다.

[0180] 도 12a는 20% 헤마토크리트 전형(WB) 시료에서 16mM 폐로시안 화합물의 순환 전류전압 곡선(a), 세미-적분(b) 및 세미-도함수(c)를 도시한다. 이 경우에, 센서 스트립의 워킹 전극은 효소가 모자라고 매개물질이 산화되었다. 도 12b는 순방향 스캔의 피크 하이트(peak height)를 나타내는 도 12a의 세미-도함수의 확대도이다. 순방향 및 역방향 스캔 피크 하이트의 값은 시료의 분석물 농도와 상관될 수 있다. 더욱이, 세미-도함수 데이터 처리는 글루코오스 결정에 대하여, 특히 40% 헤마토크리트 이하를 포함하는 시료에 대하여 헤마토크리트 보상을 본질적으로 제공할 수 있다. 글루코오스 분석에 세미-도함수 데이터 처리를 적용하는 보다 상

세한 설명은 2005년 5월 16일자로 "Voltammetric Systems for Assaying Biological Analytes"라는 명칭으로 출원된 WO 2005/114164에 개시되어 있다.

[0181] 세미-적분 및 세미-도함수 데이터 처리 이외에, 윤곽 프로파일을 사용하고 그에 따라 시료에서 분석물의 농도를 결정하는데 도함수 데이터 처리도 사용될 수 있다. 도 13a 내지 도 13c는 20, 40 및 60 % 헤마토크리트를 갖는 시료에 대하여 순환 전류전압 곡선의 도함수를 도시한다. 이들 도함수 도면은 전압이 증가함에 따라 초기에 증가를 나타내고 그 다음에 감소가 뒤따르며 최종적으로 DLC 영역을 나타낸다. 헤마토크리트 효과는 도 12 a 내지 도 12c에서 대략 0.1볼트에 위치한 네거티브 피크에서 나타날 수 있으며, RB 셀 농도가 높을수록 더 많은 네거티브 농도 값을 반영한다.

[0182] 도 13b의 도함수 도면에 도시한 것과 같이 포지티브 및 네거티브 도함수 피크의 값이 농도에 의존하지만, 네거티브 피크 대 포지티브 피크의 비율은 농도에 의존성을 제거하고, 그에 따라 헤마토크리트에 의존하게 된다. 이러한 비율(HI-DER)은 농도에 독립적이고 헤마토크리트에 의존하기 때문에 그 비율은 시료에서 퍼센트 헤마토크리트를 나타낸다. 따라서, 도함수 피크의 비율은 분석 결정을 위한 헤마토크리트 보상 식을 결정하는데 사용할 수 있다. 글루코오스 분석에 도함수 데이터 처리를 적용하는 보다 상세한 설명은 WO 2005/114164에 개시되어 있다.

[0183] 헤마토크리트 효과와 매개물질 백그라운드 신호로부터의 부정확성을 감소시키는 게이트형 펄스의 능력 이외에, 각 여기의 동적 전류 프로파일과 그에 따른 윤곽 프로파일의 결합은 복수 세트의 교정 상수를 센서 시스템에 제공하고 그에 따라 분석의 정확성을 증가시키는데 사용될 수 있다. 얻어진 각 세트의 교정 상수는 특정 전류 표시 눈금을 시료에서 측정 가능한 종의 특정 농도와 상관시키는데 사용될 수 있다. 따라서, 일 관점에서 정확성에서의 증가는 복수 세트의 교정 상수를 사용하여 얻어진 글루코오스 값을 평균함으로써 얻어질 수 있다.

[0184] 종래 전자화학적 센서 시스템은 전류 표시 눈금을 시료에서 분석물의 대응 농도로 변환하기 위하여 슬로프와 인터셉트와 같이 일반적으로 한 세트의 교정 상수를 사용한다. 그러나, 단일 세트의 교정 상수는 랜덤 노이즈 (random noise)가 측정에 포함되기 때문에 기록된 전류 값을로부터 결정된 분석물 농도에서의 부정확성을 야기할 수 있다.

[0185] 게이트형 전압 측정용 펄스 시퀀스의 각 듀티 사이클 내에서 고정된 시간에 데이터 처리 후에 전류 값 또는 변환된 전류 값을 취함으로써, 복수 세트의 교정 상수가 확립될 수 있다. 도 14는 도 11의 윤곽 프로파일에 대하여 7.4, 10.65, 13.9 및 17.15 초에서 기록된 세미-적분 전류를 도시한다. 이들 4개 교정 라인의 각각은 다른 교정 라인과 독립적이며 적어도 2 방식으로 사용할 수 있다.

[0186] 첫 번째, 복수 세트의 교정 상수는 소망의 정확성, 정밀도 및 분석 시간을 얻기 위하여 펄스 시퀀스 동안 인가되어야 하는 듀티 사이클의 개수를 결정하는데 사용될 수 있다. 예를 들면 첫 번째 3개의 여기로부터 얻어진 전류 값이 >150 또는 200 mg/dL 과 같이 높은 글루코오스 농도를 지시하는 경우, 센서 스트립은 도 11에 도시한 4 번째 여기 후와 같이 일직 분석을 종료할 수 있다. 이와 같이 하여 분석을 위해 필요한 시간을 상당히 단축할 수 있다. 그러한 단축은 높은 글루코오스 농도에서 부정밀도가 더 낮은 글루코오스 농도에서보다 일반적으로 낮기 때문에 가능할 수 있다. 역으로, 첫 번째 3개의 여기로부터 얻어진 전류 값이 <150 또는 100 mg/dL 과 같이 낮은 글루코오스 농도를 지시하는 경우, 5 또는 7 여기로 분석을 연장할 수 있다. 따라서 분석의 정확성 및 정밀도는 5 이상의 듀티 사이클을 포함함으로써 증가할 수 있다.

[0187] 두 번째, 복수 세트의 교정 상수는 평균함으로써 분석의 정확성 및/또는 정밀도를 증가시키기 위하여 사용될 수 있다. 예를 들면 타겟 글루코오스 측정 시간이 17.15 초인 경우, 10.65, 13.7 및 17.15 초에서 전류는 대응하는 교정 라인들로부터 슬로프와 인터셉트를 이용하여 글루코오스 농도를 계산하는데 이용될 수 있다. 따라서, $G_{10.65} = (i_{10.65} - \text{Int}_{10.65})/\text{Slope}_{10.65}$, $G_{13.9} = (i_{13.9} - \text{Int}_{13.9})/\text{Slope}_{13.9}$, 그리고 $G_{17.15} = (i_{17.15} - \text{Int}_{17.15})/\text{Slope}_{17.15}$. 이론적으로, 이들 세 개의 글루코오스 값을 단지 불규칙한 변동만큼 차이가 나며 동등해야 한다. 따라서, 글루코오스 값 $G_{10.65}$, $G_{13.9}$ 및 $G_{17.15}$ 는 평균될 수 있고 $(G_{10.65} + G_{13.9} + G_{17.15})/3$ 의 최종 글루코오스 값을 계산될 수 있다. 교정 라인으로부터 값을 평균하는 것은 $1/\sqrt{3}$ 의 비율에서 노이즈의 감소를 제공할 수 있다.

[0188] 도 6c에 도시한 바와 같이 비교적 짧은 여기와 비교적 긴 이완을 포함하는 게이트형 전압 전류 측정 펄스 시퀀스의 기대하지 않은 이익은 교정을 단순화하는 능력이다. 동적 및 윤곽 프로파일로부터 얻어질 수 있는 복수 세트의 교정 상수가 분석의 정확성에 이점을 제공할 수 있는 반면, 도 6c에 도시한 바와 같은 펄스 시퀀스는 단일 세트의 교정 상수로부터 복수 세트의 교정 상수를 사용하여 얻어지는 것과 유사한 정확성을 제공할 수 있다. 이러한 효과는 도 11의 윤곽 프로파일과 그에 따른 도 14에서의 교정 라인에서 관찰될 수 있다.

[0189]

이러한 기대하지 않은 정확성에서의 증가는 짧은 이완에 비하여 비교적 긴 이완 시간에 기인할 수 있다. 일 관점에서, 여기/이완 시간(ERT) 비율은 0.3~0.2인 것이 바람직하고 ERT 비율이 0.27~0.22인 것이 더욱 바람직하다. 예를 들면 도 6c에 도시한 바와 같이 0.25(0.8초/3.2초)의 ERT 비율을 갖는 게이트형 전압 전류 측정 펄스 시퀀스는 도 6b와 같이 0.3 이상의 ERT 비율을 갖는 펄스와 0.56(1.4초/2.5초)의 ERT 비율을 갖는 펄스 시퀀스에 비하여 바람직하다. 특정 이론에 한정하고자 하는 것은 아니지만, 비교적 긴 이완 시간은 여기 동안 측정 간으한 종의 평균 소모 비율이 DBL로 확산하는 측정 가능한 종의 공급 비율에 의하여 균형이 잡히는 상태를 제공할 수 있다. 이렇게 하여 복수 세트의 교정 상수는 단일 세트로 정리할 수 있고, 기록된 데이터의 분석물 농도로의 변환은 분석물 농도를 결정하기 전에 기록된 전류 데이터를 평균 처리함으로써 단순화될 수 있다.

[0190]

복수 듀티 사이클에 의하여 제공된 동적 전류 프로파일은 센서 스트립이 언더-필되는 경우 결정될 수 있고, 그에 따라 사용자가 추가 시료를 센서 스트립에 부가하도록 할 수 있다. 위킹 전극과 카운터 전극 이외에, 종래 센서 스트립은 세 번째 전극 또는 전극 쌍을 사용함으로써 언더-필 상태를 결정할 수 있었지만, 이 세 번째 전극 또는 전극 쌍은 센서 스트립을 복잡하게 하고 또한 센서 스트립의 비용을 증가시키게 한다.

[0191]

종래의 두 전극 시스템은 분석이 "수준 미달(bad)"이라고 인식할 수 있지만, 실패한 분석에 대한 이유가 언더-필 또는 센서 스트립 결함에 의하여 야기되었다. 언더-필이 분석 실패를 야기했는지를 결정하는 능력은 동일 센서 스트립에 추가 시료를 부가함으로써 바로잡아 분석을 반복할 수 있고 그에 따라 양호한 스트립을 폐기하는 것을 방지할 수 있으므로 이롭다.

[0192]

도 8a가 정상-필(normal-fill)된 센서 스트립으로부터 게이트형 전압 전류 측정 펄스 시퀀스로 얻은 일련의 7 순환 전류전압 곡선을 도시하는 반면, 도 15는 언더-필된 센서 스트립으로부터 얻은 순환 전류 전압 곡선을 도시한다. 두 예에서 스캔 속도는 1V/sec이다. 도 8a의 시료가 400 mg/dL의 글루코오스를 함유하는 도 15에 대하여 사용된 글루코오스와 시료가 부족하지만, 400 mg/dL의 글루코오스 농도를 가진 언더-필된 스트립으로부터 얻은 전류 값은 글루코오스가 없는 정상-필된 스트립으로부터 얻은 것보다 훨씬 낮았다. 따라서, 얻어진 전류는 미리 선택된 값보다 낮고 센서 스트립이 언더-필되는 지는 펄스 시퀀스의 두 번째 듀티 사이클에 의하여 결정될 수 있다. 예를 들면 도 15의 시스템에 대하여 0보다 낮은 초기 전류 값은 센서 스트립이 언더-필되는지를 의미한다.

[0193]

이러한 방식으로, 종래 센서 스트립에서 일반적으로 세 번째 전극을 필요로 하는 기능이지만 본 발명의 게이트형 전압 전류 측정 펄스 시퀀스는 2 전극 센서 스트립에서 언더-필 검출을 허용한다. 더욱이, 언더-필 결정은 5 초 이내에 이루어지고, 스트립에 시료를 추가하도록 발광 디바이스 또는 디스플레이에 신호를 보내는 것과 같이 측정 디바이스가 사용자에게 신호할 수 있다.

[0194]

스트립 기반 분석 방법의 정확성에 대한 공통적인 문제는 시약 특히 효소가 시간에 따라 퇴화한다는 것이다. 효소 퇴화의 영향 중 하나는 교정 값에서의 변화이고, 그에 따라 분석의 정밀도 및/또는 정확성에서의 변화이다.

[0195]

본 발명의 복수 듀티 사이클에 의하여 제공된 동적 전류 프로파일은 노후된 센서 스트립의 활성 이온화제 내용물을 결정하는데 사용될 수 있고, 여기서 이온화하는 종은 퇴화할 수 있다. 분석물과 반응 가능한 이온화제의 양을 알아냄으로써 결합이 있는 센서 스트립의 식별과 분석 농도 값의 상관관계가 분석의 소망하는 정확성 및 정밀도를 제공하도록 할 수 있다. 이러한 방식으로, 제조 변동 또는 시약 퇴화로 인한 활성 이온화제의 변동 양을 갖는 센서 스트립으로부터 얻은 분석의 정확성 및/또는 정밀도는 얻을 수 있다.

[0196]

도 16a는 전형(WB)에서 100 mg/dL 글루코오스와 40% 헤마토크리트를 함유하는 시료에 대하여 1 V/sec의 스캔 속도로 5개 센서 스트립으로부터 얻은 순환 전류전압 곡선의 세미-적분 도면을 나타낸다. 도 6a가 비순환 전류전압 곡선을 나타내지만, 이 방법은 또한 순환 스캔에 적용될 수 있다. 센서 스트립에 대한 시약 층에 사용된 이온화제는 글루코오스 산화효소(glucose oxidase; GO)이었다. 각 센서 스트립은 시약층을 형성하는 물질의 총 건조 중량에 대하여 1.7, 3.5, 5.3, 7 또는 10 퍼센트(중량/중량) GO의 건조 중량 퍼센트를 포함하였다. 도면에서 알 수 있는 바와 같이, 순방향 스캔에 대한 전류 값은 이온화제의 퍼센트가 증가함에 따라 역방향 스캔에 대한 전류 값에 대하여 증가한다. 따라서 순방향과 역방향 스캔 전류 값 사이의 차이는 센서 스트립의 시약층에 존재하는 활성 이온화제의 퍼센트를 결정하는데 사용될 수 있다.

[0197]

도 6b는 퍼센트 GO의 함수로서 0.15 전위에서 취한 순방향 및 역방향 스캔 si 전류값의 비율을 도시한다. 순방향 및 역방향 전류 비율의 상관과 퍼센트 활성 GO가 일단 결정되면, 시약층에 존재하는 활성 GO의 양은 스트립에 대하여 측정된 전류 값으로부터 결정될 수 있다. 순방향 및 역방향 스캔의 비율은 펄스 시퀀스의 분석물 분석 부분 전 또는 동안에 결정될 수 있고, 그에 따라 사용자가 스트립이 결함이 있는지 통지받을 수 있게 된다.

[0198]

스트립의 실제 활성 이온화제 내용물은 도 16c에 도시한 바와 같은 관계를 통하여 교정 슬로프를 변경하는데 사용될 수 있다. 도 16c는 G0 내용물(% 건조 중량)의 함수로서 센서 스트립의 선형 응답 교정의 슬로프의 전형적인 응답을 도시한다. 이 도면은 G0 내용물이 증가함에 따라 교정 슬로프가 감소한다는 것을 보인다. 따라서, 시약층의 실제 G0 내용물이 도 16b로부터 계산되면 G0-기반 센서 스트립의 영향받은 슬로프는 입력으로 G0 내용물을 사용하여 도 16c의 2차 다항식으로부터 계산될 수 있다. 그후 출력 슬로프는 센서 스트립의 시약층에 존재하는 활성 이온화제의 다른 양에 응답하여 글루코오스 농도 값을 교정하는데 사용될 수 있다. 이와 같은 방식으로, 효소 퇴화에 기인하는 부정확성 및/또는 부정밀도는 감소될 수 있다.

[0199]

도 17은 전기회로(1710)와 디스플레이(1730)와 전기 통신하는 접점(1720)을 포함하는 측정 디바이스(1700)의 개념도이다. 일 관점에서, 측정 디바이스(1700)는 휴대형이고, 포켓용이며 도 1a의 스트립(100)과 같은 센서 스트립을 수용하도록 개조될 수 있다. 다른 관점에서, 측정 디바이스(1700)는 센서 스트립을 수용하고 게이트형 전류 측정 펄스 시퀀스를 이행하도록 개조된 포켓용 측정 디바이스이다.

[0200]

접점(1720)은 전기회로(1710) 및 도 1b에 도시한 센서 스트립(100)의 접점(170, 180)과 같은 센서 스트립의 접점들과 전기통신을 하도록 개조된다. 전기회로(1700)는 전기 충전기(1750), 프로세서(1740) 및 컴퓨터로 읽기 가능한 저장매체(1745)를 포함할 수 있다. 전기 충전기(1750)는 포텐티오스탯(potentiostat) 및 신호 발생기 등일 수 있다. 따라서 충전기(1750)는 충전기-레코더로서 기능하도록 결과 전류를 기록하면서 접점(1720)에 전압을 인가할 수 있다.

[0201]

프로세서(1740)는 충전기(1750), 컴퓨터로 읽기 가능한 저장매체(1745) 및 디스플레이(1730)와 전기통신할 수 있다. 충전기가 전류를 기록하도록 개조되지 않은 경우 프로세서(1740)는 접점(1720)에서의 전류를 기록하도록 개조될 수 있다.

[0202]

컴퓨터로 읽기 가능한 저장매체(1745)는 자기, 광학 또는 반도체 메모리 등과 같은 저장매체일 수 있다. 컴퓨터로 읽기 가능한 저장매체(1745)는 고정 메모리 디바이스 또는 이동가능한 메모리 카드와 같은 이동가능한 메모리 디바이스일 수 있다. 디스플레이(1730)는 아날로그 또는 디지털일 수 있으며, 일 관점에서 수자 리딩을 표시하도록 개조된 LCD 디스플레이일 수 있다.

[0203]

시료를 수용하는 센서 스트립의 접점이 접점(1720)과 전기 통신할 때에 프로세서(1740)는 시료에 게이트형 전류 측정 펄스 시퀀스를 인가하도록 충전기(1750)에게 명령하고, 그에 따라 분석을 개시할 수 있다. 프로세서(1740)는 예를 들면 센서 스트립의 삽입, 이전에 삽입된 센서 스트립에 시료의 인가 또는 사용자 입력에 응답하여 분석을 개시할 수 있다.

[0204]

게이트형 전압 전류 측정 펄스 시퀀스의 실행에 대한 명령은 컴퓨터로 읽기 가능한 저장매체(1745)에 저장된 컴퓨터로 읽기 가능한 소프트웨어 코드에 의하여 제공될 수 있다. 상기 코드는 본 출원에서 기능성을 묘사하거나 제어하는 목적 코드(object code) 또는 다른 코드일 수 있다. 게이트형 전압 전류 측정 펄스 시퀀스로부터 야기되는 데이터는 감소속도, K 상수, 슬로프, 인터셉트 및/또는 시료 온도의 결정과 같은 하나 이상의 데이터 처리를 받으며, 교정된 분석물 농도와 같은 결과는 디스플레이(1730)로 출력될 수 있다. 펄스 시퀀스에 대한 명령과 관련하여 데이터 처리는 컴퓨터로 읽기 가능한 저장매체(1745)에 저장된 컴퓨터로 읽기 가능한 소프트웨어 코드로부터 프로세서(1740)에 의하여 실행될 수 있다.

[0205]

[실시예]

[0206]

실시예1 : 전압 전류 측정 데이터의 수집

[0207]

도 7a의 순환 전류전압 곡선은 센서 스트립의 워킹 전극과 카운터 전극 사이의 전위를 0.025 V/sec의 스캔 속도에서 1 V/sec로 선형적으로 변화되도록 인가함으로써 CH 전자화학적 워크 스테이션(CH Electrochemical Work Station)에서 얻었다. 전위의 인가 동안 워킹 전극에서 발생한 전류는 인가된 전위의 함수로서 기록되고 도시되었다. 초기 0.8초 여기 후에, 3.2초 이완을 제공하기 위하여 포텐티오스탯은 회로를 개방하였다. 도 6c의 펄스 시퀀스를 사용하여 6개의 추가 여기가 센서 스트립에 인가되어 있다. 이러한 방식으로, 각각 도 8a 내지 도 8d에 도시한 바와 같이 0, 50, 100 및 400 mg/dL의 글루코오스 농도에 대하여 7 비순환 전류전압 곡선이 얻어졌다.

[0208]

실시예 2 : 복수 데이터 처리에 대한 윤곽 도면 확립

[0209]

도 9a, 도 9b 및 도 9c는 각각 미처리 전압 전류 측정 전류, 세미-적분 및 세미-도함수 데이터 처리로부터의 윤곽 도면이다. 도 9a에서 0.3V에서 미처리 전류 값은 7 데이터 점을 제공하기 위하여 각 순방향 스캔으로부터 취

해졌다. 그 결과 윤곽 도면은 각 뉴티 사이클이 0.8초 여기와 후속하는 3.2초 이완을 포함하기 때문에 미처리 전류 값은 시간의 함수로서 나타낸다.

[0210] 도 9b는 식 (3)에 따라 세미-적분 데이터 처리로 변환되고 식 (5) 및 (6)으로 실행된 동일한 전압 전류 측정 데이터의 윤곽 도면을 나타낸다. 상기 실행된 세미-적분 데이터 처리는 CH 인스트루먼츠 엘렉트로케미컬 워크스테이션, 모델 CHI 660A에 수반하는 2004년 4월 26일에 개정된 엘렉트로케미컬 워크스테이션 소프트웨어 패키지, 버전 4.07에 있는 것이다. 세미-적분 처리 후, 0.3V에서 세미-적분 전류는 각 스캔의 역방향 부분에서 취해졌고 도 9a와 관련하여 설명한 바와 같이 시간의 함수로서 도시되었다.

[0211] 도 9c는 식 (8)에 따라 세미-도함수 데이터 처리로 변환된 동일 전류 측정 데이터의 윤곽 도면이다. 상기 사용된 세미-도함수 데이터 처리는 CH 인스트루먼츠 엘렉트로케미컬 워크스테이션, 모델 CHI 660A에 수반하는 2004년 4월 26일에 개정된 엘렉트로케미컬 워크스테이션 소프트웨어 패키지, 버전 4.07에 있는 것이다. 세미-도함수 처리 후, 도 9a 및 도 9b와 관련하여 설명한 바와 같이 피크 전류 값이 각 스캔에서 취해졌고 시간의 함수로서 도시되었다. 따라서, 도 9c의 Y-축은 세미-도함수 전류에 대한 $\mu\text{Coul/sec}^{3/2}$ 의 단위를 갖는다.

[0212] 실시예 3 : 교정 도면 구축 및 분석물 농도 결정

[0213] 도 14에 도시한 바와 같이, 세미-적분 데이터 처리 방법에 대한 교정 도면은 도 9b로부터 8.8, 12.8, 16.8 및 20.8 초에서 4개의 다른 글루코오스 농도로부터 세미-적분 전류를 취하고 그 전류를 YSI 플라즈마 글루코오스 농도의 함수로서 도시함으로써 형성되었다. 글루코오스 시료 농도는 특정 시간에서 시료 측정으로부터 세미-적분 처리 전류를 교정 라인의 슬로프 및 인터셉트로 플리그-인(plugging in)함으로써 교정 도면으로부터 결정되었다.

[0214] 미처리 및 세미-도함수 처리 데이터에 대한 교정 도면은 마찬가지로 생성되었다. 그후, 교정 도면은 특정 시간에 취해진 미처리 및 세미-도함수 처리된 측정 전류 값으로부터 글루코오스 시료 농도를 결정하는데 사용되었다.

[0215] 실시예 4 : 복수 교정 세트로부터의 분석물 농도 결정

[0216] 도 4는 20.8초까지의 시간 동안 적어도 4개의 교정 라인을 도시한다. 16.8초의 분석 시간 동안 8.8초 및 12.8초에서의 교정 점은 글루코오스 값을 교정하는데 사용되었다. 8.8초, 12.8초 및 16.8초의 교정 점으로부터 계산된 세 개의 글루코오스 값은 8.8초, 12.8초 및 16.8초 여기 전에 이완에 의하여 구분된 독립적인 산화의 결과였다. 동일 시료 글루코오스 농도를 나타내지만, 농도 값은 실험 노이즈에 의하여 차이가 있다. 따라서, 이들 값을 평균, 즉 $G = (G_{8.8} + G_{12.8} + G_{16.8})/3$ 함으로써 최종 글루코오스 농도 값의 신호대 노이즈 비율(signal-to-noise ratio)은 증가하였다.

[0217] 발명의 다양한 실시예가 설명되었지만, 다른 실시예 및 실행이 발명의 범주 내에서 가능하다는 것은 당해 기술 분야에 통상의 지식을 가진 자에게는 자명할 것이다.

부호의 설명

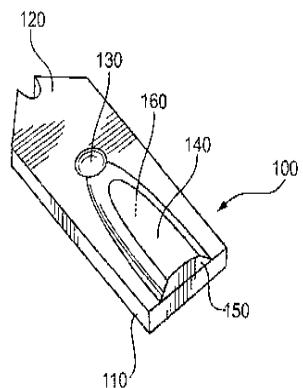
[0218] 100: 센서 스트립

175: 워킹 전극

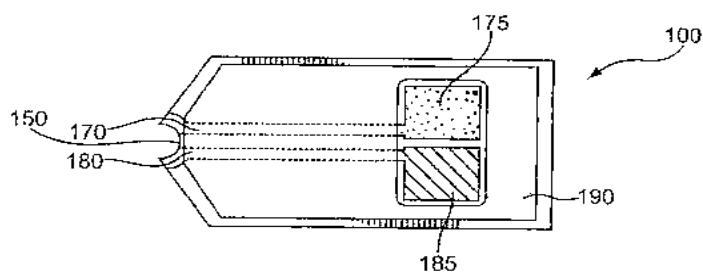
185: 카운터 전극

도면

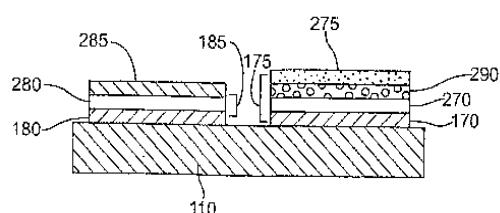
도면1a



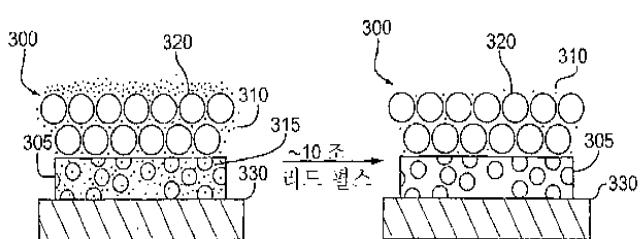
도면1b



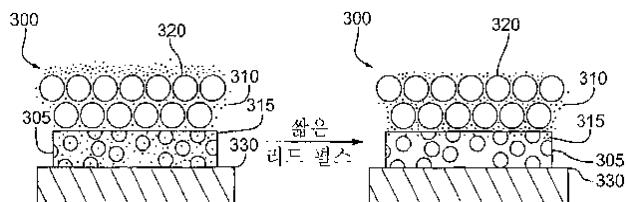
도면2



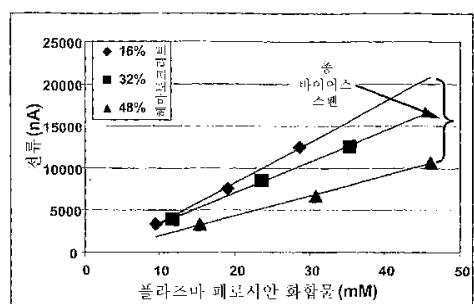
도면3a



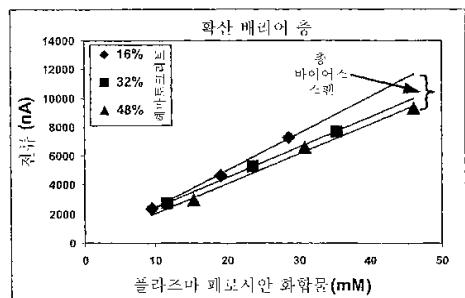
도면3b



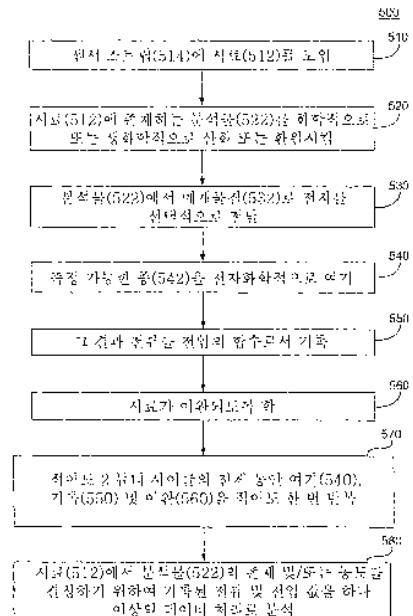
도면4a



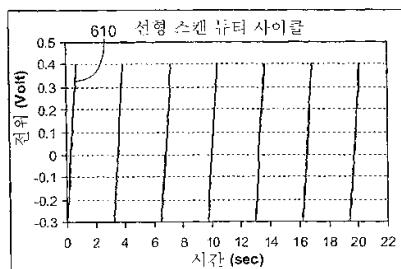
도면4b



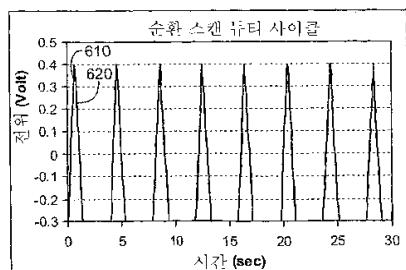
도면5



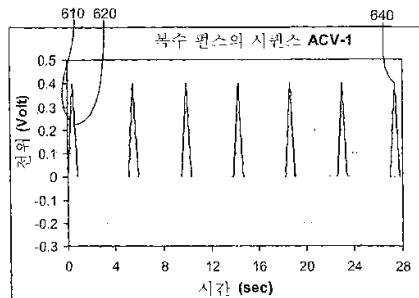
도면6a



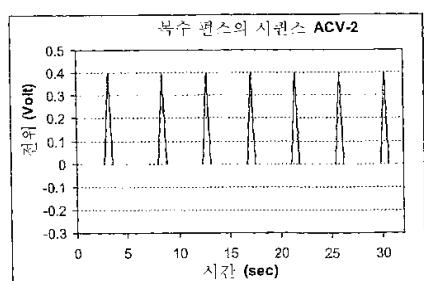
도면6b



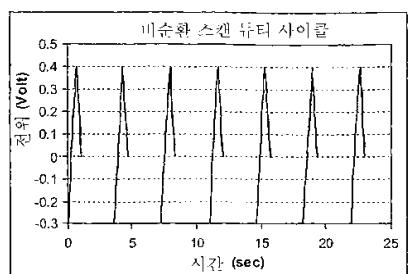
도면6c



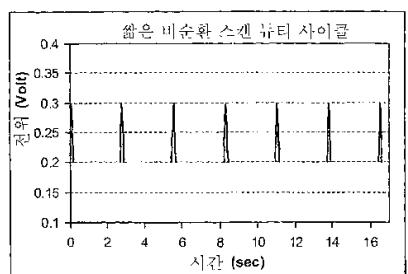
도면6d



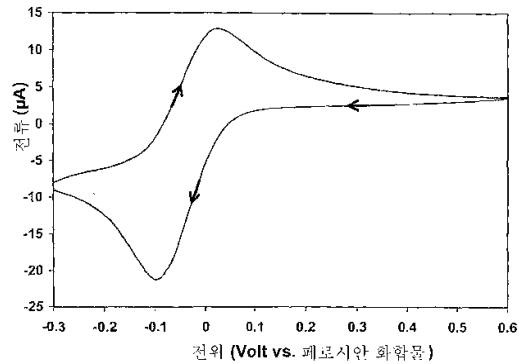
도면6e



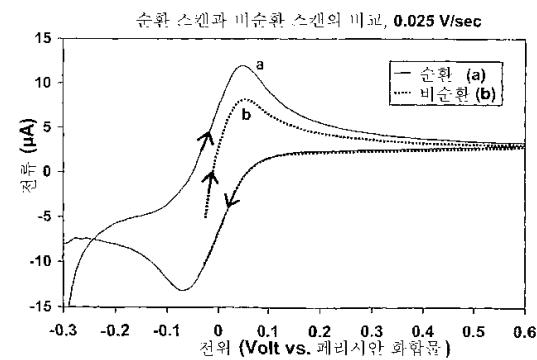
도면6f



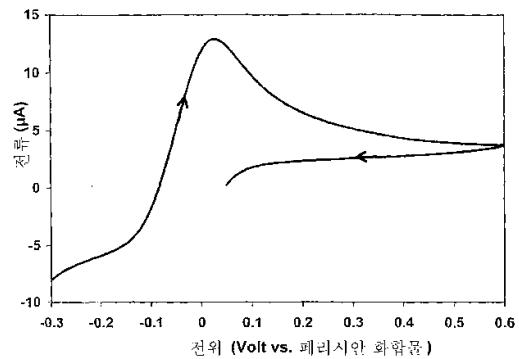
도면7a



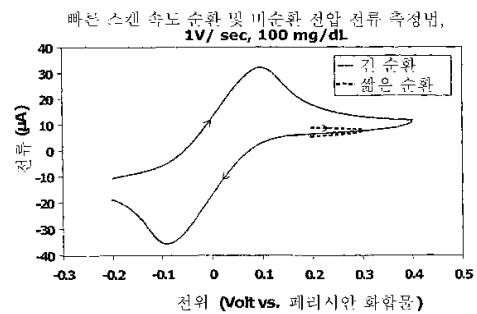
도면7b



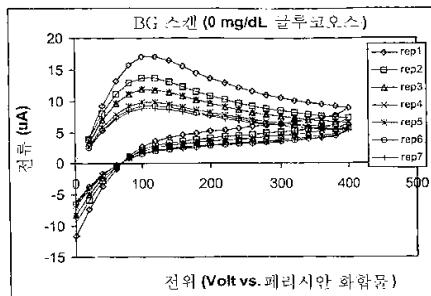
도면7c



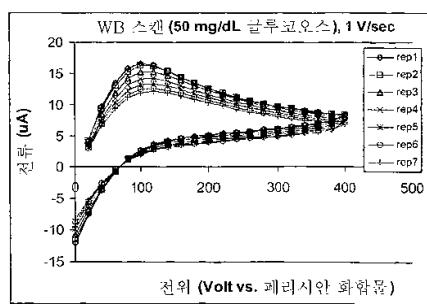
도면7d



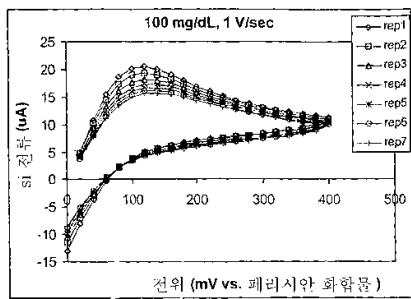
도면8a



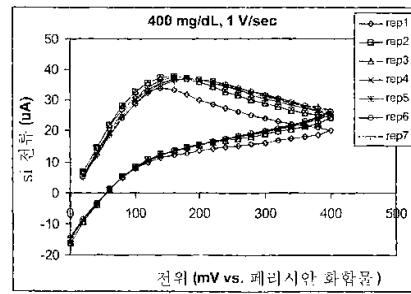
도면8b



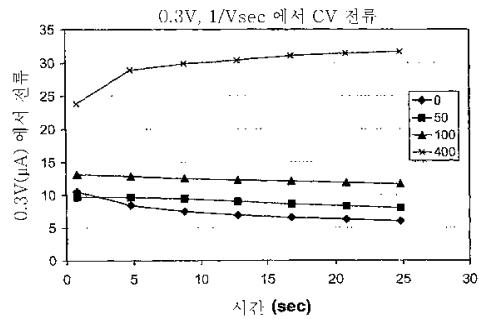
도면8c



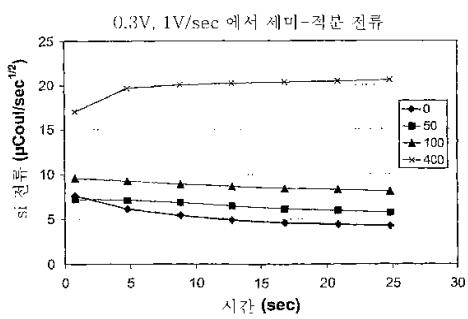
도면8d



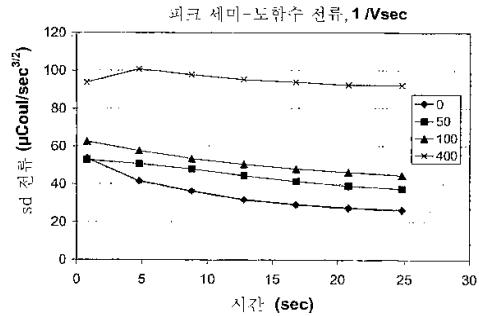
도면9a



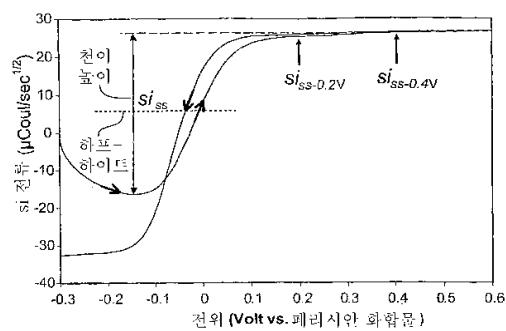
도면9b



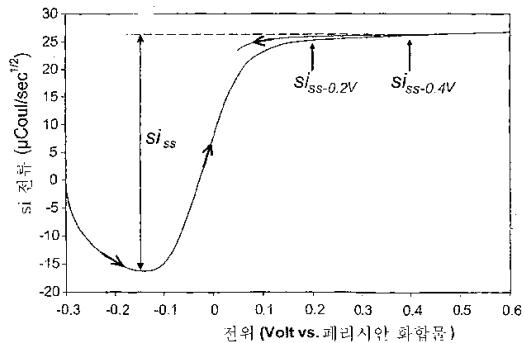
도면9c



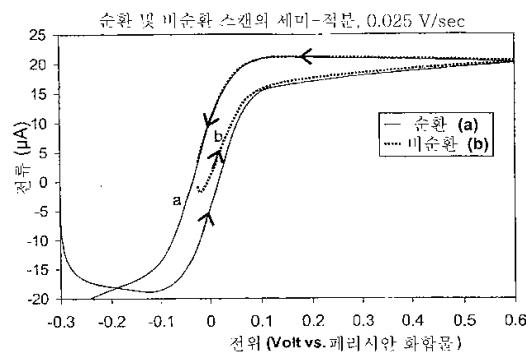
도면10a



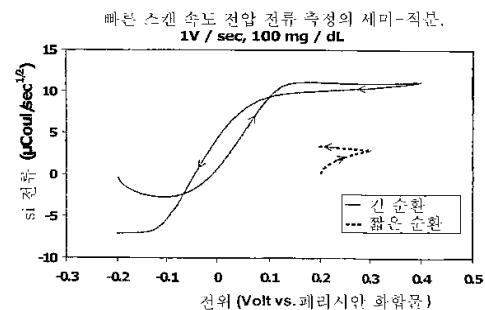
도면10b



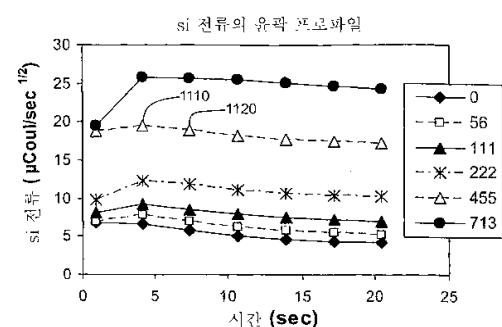
도면10c



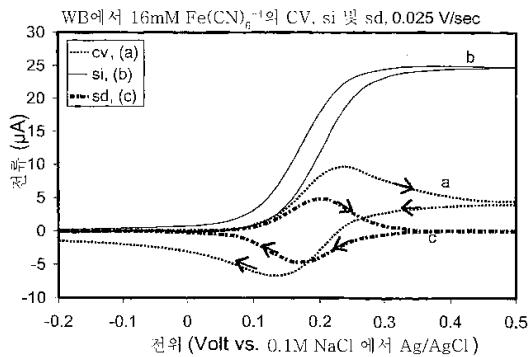
도면10d



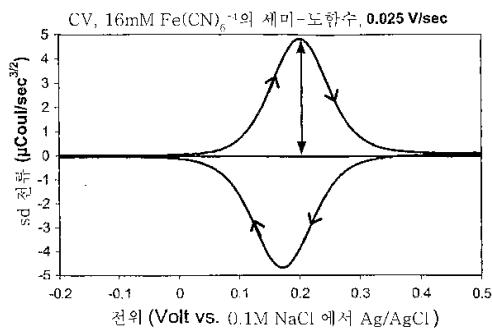
도면11



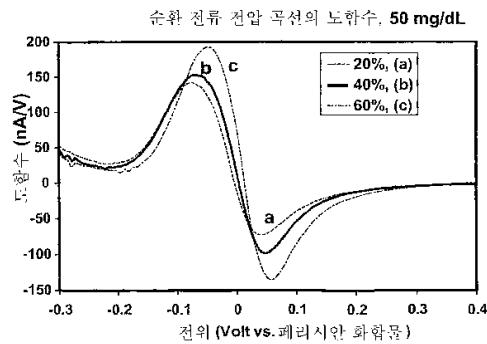
도면12a



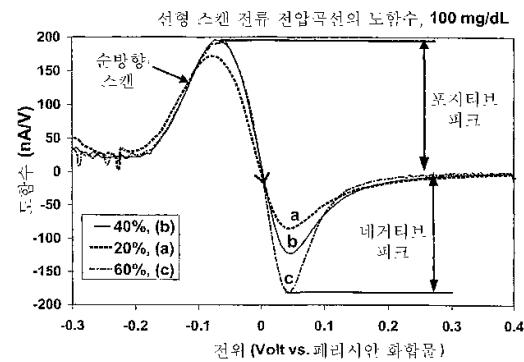
도면12b



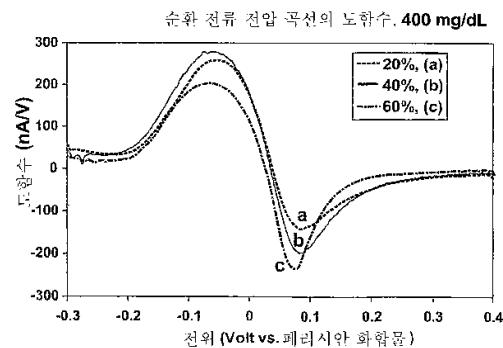
도면13a



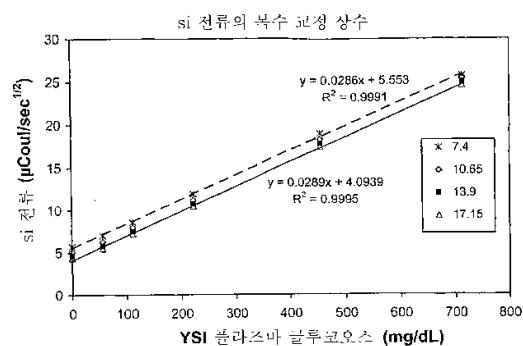
도면13b



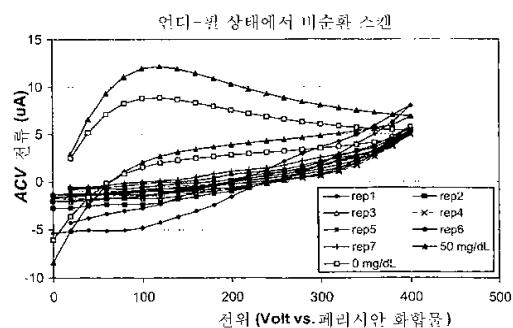
도면13c



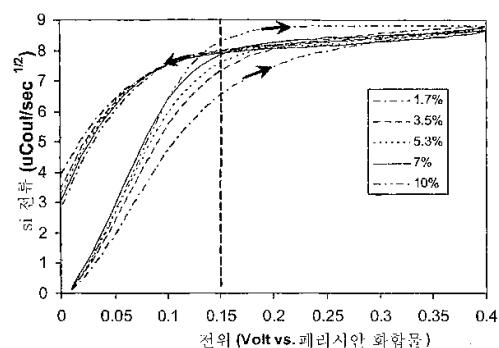
도면14



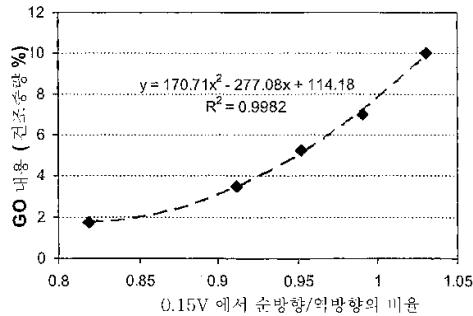
도면15



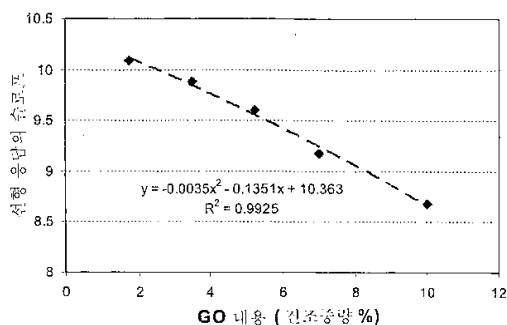
도면16a



도면16b



도면 16c



도면17

