

1. 一种用于确定样品中的分析物浓度的方法,其包括如下步骤:
确定测试传感器的填充状态;
发信号通知添加补充样品以基本上充满所述测试传感器;
对所述样品施加分析测试激励信号;
生成响应于所述样品中的分析物浓度和所述分析测试激励信号的至少一个分析输出信号值;
响应于所述测试传感器的填充状态补偿所述至少一个分析输出信号值中的未充满误差;以及
根据所述至少一个分析输出信号值和所述补偿来确定所述样品中的分析物浓度。
2. 根据权利要求1所述的方法,在所述确定所述测试传感器的填充状态的步骤之前,还包括如下步骤:检测所述测试传感器中的样品存在。
3. 根据权利要求1所述的方法,其中,
所述确定所述测试传感器的填充状态的步骤包括确定所述测试传感器的初始填充状态;并且
所述响应于所述测试传感器的填充状态补偿所述至少一个分析输出信号值中的未充满误差的步骤是响应于所述测试传感器的初始填充状态而进行的。
4. 根据权利要求1所述的方法,其中所述确定所述测试传感器的填充状态的步骤包括:
对所述样品施加轮询序列,所述轮询序列包括规则轮询序列和扩展轮询序列,并且所述扩展轮询序列包括至少一个不同扩展输入脉冲;或者
依次检测样品填充。
5. 根据权利要求4所述的方法,其中所述至少一个不同扩展输入脉冲包括幅度减小的两个或更多个不同扩展输入脉冲。
6. 根据权利要求4所述的方法,其中所述依次检测包括:确定两个不同的电极对何时通过所述样品而接触。
7. 根据权利要求4所述的方法,还包括利用至少一个指数函数来调整至少一个参考相关性以用于所述补偿,其中所述补偿未充满误差的步骤包括根据误差参数来确定所述至少一个指数函数,其中所述误差参数是从至少一个输出信号值获得的。
8. 根据权利要求7所述的方法,其中所述至少一个指数函数响应于参考相关性与假设样品分析物浓度之间的斜率偏差,其中所述假设样品分析物浓度以无误差的方式指示所述样品中的分析物浓度。
9. 根据权利要求7所述的方法,还包括:
响应于所述轮询序列或所述依次检测,选择所述误差参数,
其中所述误差参数是响应于体积阈值的值。
10. 根据权利要求9所述的方法,其中所述误差参数是与持续时间相对应的值。
11. 根据权利要求1所述的方法,其中所述补偿未充满误差的步骤包括:后续基本上充满的未充满补偿系统,所述后续基本上充满的未充满补偿系统包括与用于初始基本上充满补偿的主函数不同的主函数,所述主函数用于补偿总误差中的主误差。
12. 根据权利要求1所述的方法,其中所述补偿未充满误差的步骤包括:初始低体积未

充满补偿系统,所述初始低体积未充满补偿系统包括与用于初始基本上充满补偿的第一残差函数不同的第一残差函数,所述第一残差函数用于补偿总误差中的残差误差。

13. 根据权利要求 12 所述的方法,其中所述初始低体积未充满补偿系统还包括在初始基本上充满补偿中使用的用于补偿总误差中的主误差的主函数。

14. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述补偿未充满误差的步骤包括:初始高体积未充满补偿系统,所述初始高体积未充满补偿系统包括与用于初始基本上充满补偿的主函数不同的主函数,所述主函数用于补偿总误差中的主误差。

15. 根据权利要求 1 所述的方法,其中,所述样品是包括红血球的全血,所述分析物是葡萄糖,并且针对 600 次或更少次分析而确定的葡萄糖浓度中的超过 95%落入 $\pm 10\%$ 百分比偏倚限度内。

16. 根据权利要求 15 所述的方法,其中,当所述测试传感器初始未充满并且在自初始填充起 35 秒或更短时间内后续基本上充满时,针对 600 次或更少次分析而确定的葡萄糖浓度中的超过 95%落入 $\pm 10\%$ 百分比偏倚限度内。

17. 根据权利要求 1 所述的方法,其中,所述样品是包括红血球的全血,所述分析物是葡萄糖,并且针对 600 次或更少次分析而确定的葡萄糖浓度中的超过 75%落入 $\pm 5\%$ 百分比偏倚限度内。

18. 根据权利要求 1 所述的方法,其中,所述样品是包括红血球的全血,所述分析物是葡萄糖,并且针对 600 次或更少次分析而确定的葡萄糖浓度提供了小于 5 的百分比偏倚标准差。

19. 一种用于确定样品中的分析物浓度的生物传感器系统,其包括:

测试传感器,所述测试传感器具有与由所述测试传感器形成的贮存池进行电气通信的样品接口;以及

测试装置,所述测试装置具有与传感器接口相连接的处理器,所述传感器接口与所述样品接口电气通信,所述处理器与存储介质电气通信,

其中,所述处理器执行权利要求 1 所述的方法,

所述存储介质存储有利用参考仪器预先确定的至少一个参考相关性,并且

所述测量装置是便携式的。

用于生物传感器的未充满管理系统

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2010年6月7日提交的、名称为“Underfill Management System for a Biosensor(用于生物传感器的未充满管理系统)”的美国临时申请 No. 61/352, 234 的优先权, 该美国临时申请的全部内容以引用的方式并入本文中。

背景技术

[0003] 生物传感器系统提供了对例如全血、血清、血浆、尿液、唾液、间质液(interstitial fluid)或细胞内液(intracellular fluid)等生物流体的分析。典型地, 这些系统包括对处于测试传感器中的样品进行分析的测量装置。通常, 该样品是液体形式, 并且除了可以是生物流体之外, 还可以是生物流体的衍生物, 例如提取物、稀释物、滤出液或复原的沉淀物(reconstituted precipitate)等。由生物传感器系统执行的分析确定了生物流体中的例如醇、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、苯丙氨酸或酶等一种或多种分析物的存在和/或浓度。该分析在对生理异常的诊断和治疗中是有用的。例如, 糖尿病患者可以使用生物传感器系统来确定全血中的葡萄糖水平, 以便调整饮食和/或用药。

[0004] 生物传感器系统可以被设计成分析一种或多种分析物, 并可以使用不同体积的生物流体。一些系统可以分析例如体积为0.25~15微升(μL)的包括红血球的单滴全血。生物传感器系统可以是使用台式(bench-top)测量装置、便携式测量装置和类似测量装置来实现的。便携式测量装置可以是手持的, 并能够对样品中的一种或多种分析物进行定性和/或定量。便携式测量装置的示例包括纽约塔里敦(Tarrytown, New York)的拜尔健康护理有限责任公司(Bayer HealthCare)的Ascensia®、Breeze®和Elite®计量仪, 而台式测量装置的示例包括可从德克萨斯州奥斯汀(Austin, Texas)的CH仪器公司(CH Instruments)得到的电化学工作台(Electrochemical Workstation)。

[0005] 在电化学生物传感器系统中, 根据在对样品施加激励信号时由可测量物种的电化学氧化/还原或氧化还原反应生成的电信号, 确定分析物浓度。可测量物种可以是电离的分析物或者响应于该分析物的例如介体等电离物种。激励信号可以是电位或电流, 并且可以是恒定的、可变的或它们的组合, 例如当以DC信号偏移来施加AC信号时。激励信号可以作为单个脉冲而应用, 或者以多个脉冲、序列或周期的形式而应用。

[0006] 电化学生物传感器系统通常包括具有电触点的测量装置, 这些电触点与测试传感器的电导体相连接。上述电导体可以由例如固体金属、金属膏、导电碳、导电碳膏、导电聚合物等导电材料制成。典型地, 上述电导体连接至延伸到样品贮存池中的工作电极、反电极(counter electrode)、参考电极和/或其他电极。一个或多个电导体也可以延伸至样品贮存池中, 以提供上述那些电极未提供的功能。

[0007] 测试传感器可以包括与样品中的分析物发生反应的试剂。试剂可以包括: 用于促进分析物的氧化还原反应的电离剂; 以及帮助在电离分析物与电极之间转移电子的介体或其他物质。电离剂可以是对葡萄糖的氧化进行催化的例如葡萄糖氧化酶或葡萄糖脱氢酶等

分析物专用酶。试剂可以包括将酶和介体结合在一起的粘合剂。粘合剂是聚合材料,其至少部分地是水溶性的,并且其在具有与试剂的化学相容性的同时提供对试剂的物理支持和防护 (physical support and containment)。

[0008] 介体帮助电子从第一物种转移至第二物种。例如,介体可以帮助来自分析物与氧化还原酶之间的氧化还原反应的电子向或从测试传感器的工作电极的表面转移。介体还可以帮助电子向反电极的表面转移或从反电极的表面向样品转移。介体可能能够在电化学反应的条件期间转移一个或多个电子。介体可以是:有机过渡金属络合物,例如亚铁氰化物/铁氰化物;配位化合物金属络合物,例如六铵合钨;电活性有机分子,例如 3-苯基亚氨基-3H-吩噻嗪 (PIPT) 和 3-苯基亚氨基-3H-吩噻嗪 (PIPO);等等。

[0009] 可以将测试传感器置于测量装置中,并且可以将样品引入到测试传感器的样品贮存池中以供分析。在分析物、电离剂和任何介体之间开始化学氧化还原反应,以形成电化学可测量物种。为了对样品进行分析,测量装置向与测试传感器的电导体相连接的电触点施加激励信号。这些导体将电信号传送至电极,这些电极将激励传送至样品中。激励信号导致可测量物种的电化学氧化还原反应,这就生成了分析输出信号。来自测试传感器的电分析输出信号可以是电流(如由电流分析法或伏安法生成)、电位(如由电位测定法/电流测定法生成)或累积电荷(如由电量分析法生成)。测量装置响应于来自可测量物种的电化学氧化还原反应的分析输出信号,确定分析物浓度。

[0010] 在电流分析法中,对样品施加电位或电压。可测量物种的电化学氧化还原反应生成响应于该电位的电流。该电流是在固定时刻处在基本上恒定的电位下测量的,以便量化样品中的分析物。电流分析法测量对可测量物种进行电化学氧化或还原的速率,以确定样品中的分析物浓度。因此,电流分析法并不测量样品中的分析物的总量,而是基于分析物响应于时间的电化学氧化还原反应速率来确定样品中的分析物浓度。在美国专利 No. 5,620,579、No. 5,653,863、No. 6,153,069 和 No. 6,413,411 中描述了使用电流分析法的生物传感器系统

[0011] 在电量分析法中,对样品施加电位,以便耗竭地氧化或还原样品内的可测量物种。所施加的电位生成了电化学氧化还原反应的随时间积分的电流,以产生表示分析物浓度的电荷。电量分析法总体上试图捕获样品内的分析物的总量,这使得知晓样品体积成为必要以确定样品中的分析物浓度。在美国专利 No. 6,120,676 中描述了将电量分析法用于全血葡萄糖测量的生物传感器系统。

[0012] 在伏安法中,对样品施加变化的电位。可测量物种的电化学氧化还原反应生成响应于所施加的电位的电流。该电流是作为所施加的电位的函数而被测量的,以量化样品中的分析物。伏安法总体上测量对可测量物种进行氧化或还原的速率,以确定样品中的分析物浓度。因此,伏安法并不测量样品中的分析物的总量,而是基于分析物响应于电位的电化学氧化还原反应速率来确定样品中的分析物浓度。

[0013] 在门控电流分析法和门控伏安法中,如分别于 2007 年 12 月 19 日提交的美国专利公开第 2008/0173552 号和 2006 年 2 月 26 日提交的美国专利公开第 2008/0179197 号中所描述的那样,可以使用脉冲激励。

[0014] 在准确度方面定义了生物传感器系统的测量性能,这反映了随机误差分量和系统误差分量的组合效果。系统误差或真实度 (trueness) 是针对样品的分析物浓度从生物

传感器系统确定的平均值与一个或多个公认参考值之间的差异。真实度可以从均值偏倚 (mean bias) 方面予以表示,其中较大的均值偏倚值表示较低的真实度因而贡献出较低的准确度。精确度是多次分析物读数之间的相对于均值的一致性的接近度。分析中的一个或多个误差贡献了由生物传感器系统确定的分析物浓度的偏倚和 / 或不精确度。因此,生物传感器系统的分析误差的降低使得准确度提高,且由此改进测量性能。

[0015] 偏倚可以在“绝对偏倚”或“百分比偏倚”方面予以表示。绝对偏倚可以是以例如 mg/dL 等测量单位来表示的,而百分比偏倚可以被表示为绝对偏倚值相对于 100mg/dL 或样品的参考分析物浓度的百分比。对于小于 100mg/dL 的葡萄糖浓度,将百分比偏倚定义为 (绝对偏倚比上 100mg/dL)*100。对于 100mg/dL 和更高的葡萄糖浓度,将百分比偏倚定义为绝对偏倚比上参考分析物浓度 *100。可以利用参考仪器来获得全血样品中的分析物葡萄糖的公认参考值,该参考仪器例如是可从俄亥俄州黄泉 (Yellow Springs, Ohio) 的 YSI Inc. 公司获得的 YSI 2300STAT PLUS™。对于其它的分析物,可以使用其它的参考仪器和手段来测定百分比偏倚。

[0016] 落入所选择的百分比偏倚边界的“百分比偏倚限度”内的分析的百分比指示与参考浓度接近的所确定的分析物浓度的百分比。因此,该限度限定了所确定的分析物浓度与参考浓度有多接近。例如,100 次所执行的分析中有 95 次 (95%) 落入 $\pm 10\%$ 百分比偏倚限度内就是比 100 次所执行的分析中有 80 次 (80%) 落入 $\pm 10\%$ 百分比偏倚限度内更准确的结果。类似地,100 次所执行的分析中有 95 次落入 $\pm 5\%$ 百分比偏倚限度内就是比 100 次所执行的分析中有 95 次落入 $\pm 10\%$ 百分比偏倚限度内更准确的结果。因此,落入所选择的百分比偏倚限度内或更窄百分比偏倚限度内的分析的百分比的增大就表示生物传感器系统的测量性能的增强。

[0017] 可以使用测试传感器、针对根据多个分析而确定的百分比偏倚来确定均值,以提供多个分析的“均值百分比偏倚”。由于可以确定均值百分比偏倚,因此还可以确定“百分比偏倚标准差”,以描述多个分析的百分比偏倚彼此相距多远。百分比偏倚标准差可以被视为多个分析的精确度的指示符。因此,百分比偏倚标准差的减小表示生物传感器系统的测量性能的增强。

[0018] 通过减小来自这些或其他来源的误差来增强生物传感器系统的测量性能意味着:例如,由生物传感器系统确定的分析物浓度中的更多可以被患者在监视血糖时用于准确疗法。此外,还可以降低患者对丢弃测试传感器和进行重复分析的需要。

[0019] 测试案例是在基本上相同的测试条件下产生的多个分析的集合 (数据群)。例如,典型地,在用户自测 (self-testing) 情况下所确定的分析物浓度值展示了比在保健专业人士 (“HCP”) 测试情况下更差的测量性能;在 HCP 测试情况下所确定的分析物浓度值展示了比在受控环境测试情况下更差的测量性能。测量性能的这种差异可以是以通过用户自测而确定的分析物浓度与通过 HCP 测试或通过受控环境测试而确定的分析物浓度相比具有更大的百分比偏倚标准差来反映的。受控环境是可以对样品的物理特性和环境因素进行控制的环境,优选地为实验室环境。因此,在受控环境中,红细胞压积 (hematocrit) 浓度可以是固定的,并且能够知道并补偿实际的样品温度。在 HCP 测试案例下,可以降低或消除操作条件误差。在例如临床试验等用户自测测试案例下,所确定的分析物浓度很可能将会包括来自所有类型的误差源头的误差。

[0020] 生物传感器系统使用分析输出信号来确定样品的分析物浓度。生物传感器系统可以在样品分析期间提供包括一个或多个误差的分析输出信号。这些误差可以反映在异常输出信号中,例如当输出信号的一个或多个部分或者整个输出信号不响应于或不正确地响应于样品的分析物浓度时。这些误差可以来自一个或多个误差起因,例如样品的物理特性、样品的环境因素、系统的操作条件等等。样品的物理特性包括全血的红细胞压积(红血球)浓度、干扰物质等等。干扰物质包括抗坏血酸、尿酸、对乙酰氨基酚等等。样品的环境因素包括温度等等。系统的操作条件包括样品量不够大时的未充满条件、样品的慢填充、样品与测试传感器中的一个或多个电极之间的间歇性电接触、与分析物发生相互作用的试剂的劣化等等。可能还存在会导致误差的其他起因或各种起因的组合。

[0021] 如果测试传感器中未充满样品,则测试传感器可能会提供对样品中的分析物的不准确分析。生物传感器系统可以包括未充满检测系统,该未充满检测系统用于防止或筛除与体积不足的样品量相关联的分析。一些未充满检测系统具有一个或多个指示器电极,该一个或多个指示器电极可以是分离的或者是用于确定样品中的分析物浓度的工作电极、反电极或其他电极的一部分。其他未充满检测系统除具有反电极和工作电极外,还具有第三或指示器电极。额外的未充满检测系统具有与反电极进行电气通信的子元件。与工作电极和反电极不同,导电性子元件、触发电极等不用于确定由生物传感器系统生成的分析物响应信号。因此,它们可以是裸露的导电迹线(conductive trace)、具有非分析物专用试剂的导体(例如介体)等等。

[0022] 典型地,当在样品贮存池中存在样品时,电信号在指示器电极之间、在第三电极与反电极之间、或者在子元件与工作电极之间传递。电信号指示了是否存在样品,并可以指示该样品是部分还是完全填充样品贮存池。在美国专利 No. 5, 582, 697 中描述了使用具有第三电极的未充满检测系统的生物传感器。在美国专利 No. 6, 531, 040 中描述了使用具有反电极的子元件的未充满检测系统的生物传感器。

[0023] 其他未充满方法可以使用随样品体积而改变的样品电气属性来确定未充满。例如,美国专利 6, 797, 150 公开了使用电容来确定测试传感器是否太过严重地未充满而不能分析、或者测试传感器是否未充满但在调整了所确定的浓度的情况下可分析。与仅依赖于样品为导电性样品的指示器电极系统不同,基于电气属性的系统依赖于随样品体积而改变的样品电气属性。在上述 6, 797, 150 专利中,如果测试传感器严重未充满,则停止分析。如果测试传感器未充满但在调整的情况下可分析,则该方法应用于充满测试传感器的相同分析方法,但随后对由此确定的分析物浓度利用偏移值进行调整。因此,该未充满分析方法可以检测并分析部分未充满的测试传感器,但缺乏对由于测试传感器需要用于实现正确分析的补充样品而引起的误差进行修正的能力。

[0024] 尽管使用未充满检测系统的传统生物传感器系统可以分析具有一定未充满程度的测试传感器,或者可以通过停止分析或通过指示用户添加更多样品来减少由于样品量不足而引起的错误结果,但是这些未充满检测/分析系统通常并没有解决由于不止一次将样品添加至测试传感器、样品填充率的变动或样品添加形态(Sample addition profile)的变动而引起的分析误差。当样品并不是均匀地在试剂上流动时,会出现样品添加形态误差。

[0025] 目前迫切需要改进的生物传感器系统,尤其是可提供根据后续充满以供分析的未充满测试传感器而确定的准确和/或精确的分析物浓度的生物传感器系统。这种改进的生

物传感器系统可以补偿由于再次填充的测试传感器、样品填充率的变动和 / 或样品添加形态而引起的误差。本发明的系统、装置和方法克服了与传统生物传感器系统相关联的至少一个缺陷。

发明内容

[0026] 一种用于确定样品中的分析物浓度的方法,其包括:确定测试传感器的填充状态;发信号通知添加补充样品以基本上充满所述测试传感器;对所述样品施加分析测试激励信号;生成响应于所述样品中的分析物浓度和所述分析测试激励信号的至少一个分析输出信号值;响应于所述测试传感器的填充状态补偿所述至少一个分析输出信号值中的未充满误差;以及根据所述至少一个分析输出信号值和所述补偿来确定所述样品中的分析物浓度。

[0027] 一种用于确定样品中的分析物浓度的生物传感器系统,其包括:测试传感器,所述测试传感器具有与由所述测试传感器形成的贮存池进行电气通信的样品接口;以及测试装置,所述测试装置具有与传感器接口相连接的处理器,所述传感器接口与所述样品接口电气通信,所述处理器与存储介质电气通信。所述处理器确定所述测试传感器的填充状态,发信号通知添加补充样品以基本上充满所述测试传感器,指示充电器对所述样品施加分析测试激励信号,测量响应于所述样品中的分析物浓度和所述分析测试激励信号的至少一个分析输出信号值,响应于所述测试传感器的填充状态补偿所述至少一个分析输出信号值中的未充满误差,并且根据所述至少一个分析输出信号值和所述补偿来确定所述样品中的分析物浓度。

[0028] 一种用于确定样品中的分析物浓度的方法,其包括:对所述样品施加规则轮询序列和扩展轮询序列,所述扩展轮询序列包括至少一个不同扩展输入脉冲;以及生成响应于所述样品中的分析物浓度的至少一个分析输出信号。所述方法还包括:响应于所述至少一个不同扩展输入脉冲,选择误差参数;根据所述误差参数来确定至少一个斜率偏差值;以及根据所述至少一个分析输出信号和响应于至少一个指数函数的斜率补偿等式,确定所述样品中的分析物浓度,其中所述斜率补偿等式包括至少一个参考相关性和至少一个斜率偏差。

[0029] 一种用于确定样品中的分析物浓度的方法,其包括依次检测测试传感器的样品填充,其中所述依次检测包括:确定所述测试传感器的两个不同的电极对何时通过所述样品而接触;生成响应于所述样品中的分析物浓度的至少一个分析输出信号;响应于所述测试传感器的两个不同的电极对何时通过所述样品而接触,选择误差参数;确定响应于所述误差参数的至少一个指数函数;以及根据所述至少一个分析输出信号和响应于所述至少一个指数函数的斜率补偿等式,确定所述样品中的分析物浓度,其中所述斜率补偿等式包括至少一个参考相关性和至少一个斜率偏差。

附图说明

[0030] 可以参照以下的附图和说明来更好地理解本发明。附图中的组件不一定按比例绘制,而是重点在于图示本发明的原理。此外,在附图中,贯穿不同视图,相似的参考标记表示对应的部分。

[0031] 图 1A 示出了测试传感器的示意图。

[0032] 图 1B 示出了具有指示器电极的测试传感器的示意图。

[0033] 图 2A 示出了在对工作电极和反电极施加的测试激励信号包括多个脉冲的情况下的门控电流分析脉冲序列。

[0034] 图 2B 示出了在对工作电极和反电极施加的测试激励信号包括多个脉冲的情况下以及在对附加电极施加第二激励信号以生成辅助输出信号的情况下的门控电流分析脉冲序列。

[0035] 图 3A 示意了具有二元制未充满管理系统的生物传感器系统的轮询输入信号的规则轮询序列和扩展轮询序列以及测试激励信号。

[0036] 图 3B 示意了具有能够辨别未充满程度的未充满管理系统的生物传感器系统的轮询输入信号的规则轮询序列和扩展轮询序列以及测试激励信号。

[0037] 图 3C 和图 3D 示意了具有二元制未充满管理系统的生物传感器系统的其他轮询输入信号的规则轮询序列和扩展轮询序列以及其他测试激励信号。

[0038] 图 4A 示出了 S_{cal} 、 S_{hyp} 、 ΔS 、 A_{corr} 、 A_{cal} 和 ΔA 之间的关系。

[0039] 图 4B 示出了包括转换函数、主补偿和残差补偿的未充满补偿方法。

[0040] 图 5A 示出了用于利用二元制未充满管理系统来确定样品中的分析物浓度的分析方法。

[0041] 图 6A 示出了用于利用确定了初始未充满程度的未充满管理系统来确定样品中的分析物浓度的分析方法。

[0042] 图 7A 示出了在后续 SFF 补偿等式包括使比率误差参数 ($R7/6$) 与斜率相关的指数函数的情况下, 补偿前的 ΔS 值 ($\Delta S_{未补偿}$) 与补偿后的 ΔS 值 ($\Delta S_{已补偿}$) 之间的相关性。

[0043] 图 7B 和图 7D 示出了后续 SFF 测试传感器和初始 SFF 测试传感器的多个未补偿分析和已补偿分析的百分比偏倚 (% -Bias) 值。

[0044] 图 7C 图示了当测试传感器初始未充满并且后续 SFF 以供分析时, 落入 $\pm 15\%$ 百分比偏倚限度内的未补偿和已补偿的所确定的葡萄糖分析物浓度的百分比。

[0045] 图 7E 示出了利用复杂指数函数的二元制补偿系统的测量性能。

[0046] 图 8A、图 8B、图 8C 和图 8D 示出了使用主函数和不同第一残差函数的 LUF 补偿系统的性能。

[0047] 图 9A、图 9B、图 9C 和图 9D 示出了使用不同主函数的 HUF 补偿系统的性能。

[0048] 图 10A 示出了具有未充满管理系统的生物传感器系统的示意图。

具体实施方式

[0049] 未充满管理系统包括: 未充满识别系统, 其评估是否响应于初始测试传感器填充状态而分析样品, 还是等待补充样品被添加至测试传感器; 以及未充满补偿系统, 其针对由测试传感器的初始填充和后续填充引起的一个或多个误差来补偿分析物分析。未充满识别系统可以检测是否存在样品, 确定测试传感器初始是基本上充满的还是未充满的, 指示样品体积何时未充满以使得可以将补充样品添加至测试传感器, 并响应于样品体积而开始或停止样品分析。未充满识别系统还可以确定初始未充满程度。在未充满识别系统确定了测试传感器的初始填充状态之后, 未充满补偿系统基于测试传感器的初始填充状态来补偿该分析, 以改进生物传感器系统针对初始未充满测试传感器的测量性能。未充满识别系统还

可以确定一个或多个后续填充状态,并且未充满补偿系统可以基于该一个或多个后续填充状态来补偿该分析。

[0050] 未充满识别系统可以在操作上是二元制的,或者能够检测未充满程度。如果是二元制的,则未充满识别系统确定存在样品且存在足够的样品以从初始填充继续进行分析,或者确定存在样品但不存在足够的样品以从初始填充继续进行分析。如果所存在的样品不足以从初始填充继续,则这种二元制系统发信号通知用户添加补充样品,优选地在预定时间段内添加补充样品,然后指导该系统在传感器基本上充满之后继续分析。于是,未充满管理系统响应于下列之一者来实现两种未充满补偿系统之一:(1) 初始填充是否导致测试传感器基本上充满(SFF);或者(2) 是否提供了后续填充以达到测试传感器的SFF。可以使用一次或多次后续填充来SFF测试传感器。

[0051] 能够检测未充满程度的未充满识别系统除了可以提供二元制未充满识别外,还可以给未充满管理系统提供以下能力:基于初始填充提供的是(1)基本上充满(SFF)、或是(2)低体积未充满(LUF)、或是(3)高体积未充满(HUF),实现至少三种未充满补偿系统之一。因此,可以响应于不同的初始填充状态实现不同的补偿系统。此外,未充满检测系统可能能够响应于是第一次后续填充导致了SFF或者是第二次或第三次后续填充是否导致SFF,来确定和实现不同的补偿系统。例如,补偿系统可以被实现成补偿以下情形:当初始填充提供了LUF状态时;当第一次后续填充提供了HUF状态时;以及当第二次后续填充提供了SFF状态时。

[0052] 在未充满识别系统确定了测试传感器是SFF之后,生物传感器系统对样品施加分析测试激励。未充满补偿系统响应于测试传感器的初始和/或后续填充状态而应用一个或多个补偿等式。优选地,补偿等式包括从分析输出信号的中间信号以及从辅助输出信号提取的指数函数,以调整用于根据分析输出信号确定样品中的分析物浓度的相关性。优选地,指数函数是复杂指数函数,并可以与一个或多个残差函数配对,以提供经过未充满补偿后的分析物浓度。

[0053] 在具有未充满管理系统的生物传感器系统中,优选地,选择未充满识别系统以减少或基本上消除在施加对可测量物种进行电化学氧化或还原的分析测试激励以确定样品的分析物浓度之前样品中的分析物浓度的任何不可逆的变更。“不可逆的变更”是质量、体积、化学属性、电气属性或其组合等等从原始状况至另一状况的、不能是未完成的或不能本质上返回至原始状况的改变。在将电化学氧化还原反应的速率与分析物浓度相关的分析中,一旦通过具有相对较大幅度和/或较长脉冲宽度的激励不可逆地变更分析物的一部分,就无法获得原始反应速率。在这些分析中,脉冲宽度更可能变更分析物浓度。

[0054] 确定测试传感器的填充状态而不会在施加激励信号之前不可逆地变更分析物浓度的未充满识别系统一般落入以下两种类型:(1)对样品填充的依次检测;以及(2)轮询输入信号。然而,可以使用其他未充满识别系统,优选地,其他未充满识别系统不会在施加激励信号之前不可逆地变更样品的分析物浓度,并能够提供将补充样品添加至测试传感器的通知。

[0055] 使用对样品填充的依次检测的未充满检测系统不会不可逆地氧化、还原或以其他方式变更样品中的分析物,这是由于使用相对较短的脉冲宽度来检测在样品进入测试传感器时连续放置的电极之间的电连接。使用轮询输入信号的未充满检测系统使用不会不可逆

地氧化、还原或以其他方式变更样品中的分析物的较短脉冲宽度。轮询输入信号的脉冲与不可逆地氧化、还原或以其他方式变更样品中的分析物的分析信号的测试激励的较大幅度或较长脉冲宽度截然不同。

[0056] 一般地,基于测试传感器的电极设计和未充满管理系统的期望补偿水平来选择未充满识别系统。未充满管理系统越精密,则具有变化的初始未充满程度的系统的测量性能越好。测试传感器可以具有各种配置,包括具有多个电极和导体的那些配置。测试传感器可以具有 2 个、3 个、4 个或更多个电极。将轮询输入信号用于未充满检测的测试传感器一般需要两个电极,而使用对样品填充的依次检测的测试传感器一般需要至少三个连续的电极。

[0057] 可以在如图 1A 所示的测试传感器 100 上实现用于检测未充满的二元制未充满识别系统。测试传感器 100 形成贮存池 104,贮存池 104 包括位于贮存池 104 中的反电极 106 和工作电极 108。“位于……中”包括部分或全部处于贮存池中、与贮存池相邻或接近、或者电极将会与布置于贮存池中的样品电连接的相似位置。反电极 106 包括子元件 110,子元件 110 位于贮存池 104 中工作电极 108 的上游处。介体可以布置在反电极 106 上、工作电极 108 上、贮存池 104 中、或其组合等等。为了清楚,从测试传感器 102 省略了其他组件。反电极 106 和子元件 110 可以具有不同的氧化还原电位,例如当介体布置在反电极 106 上而不在子元件 110 上时或者当不同的介体体系布置在子元件 110 上时。

[0058] 当测试传感器包括足够样品以利用初始 SFF 补偿系统准确地分析样品中一种或多种分析物的浓度时,则传感器 100 是 SFF 的。可以以实验、理论或其组合等方式确定为了准确的初始 SFF 补偿而使测试传感器 SFF 时所需的样品体积。当工作电极被覆盖有样品时,测试传感器 100 可以被视为 SFF。当填充了测试传感器的样品贮存池体积的至少 85%、优选至少 90%、更优选至少 95% 时,获得测试传感器的基本上充满。例如,当在贮存池中存在至少 0.42 μL 样品时,优选地当在贮存池中存在至少 0.45 μL 样品时,更优选地当在贮存池中存在至少 0.48 μL 样品时,具有 0.5 μL 贮存池体积的测试传感器可以被视为 SFF。因此,未充满识别系统可以被配置为根据工作电极在贮存池 104 中的设计和放置来确定在这些贮存池填充体积中的一个或多个体积下的 SFF。

[0059] 在被施加至测试传感器 100 时,轮询输入信号生成来自样品的一个或多个轮询输出信号,其可以用于检测何时存在样品、何时测试传感器是未充满的、以及何时测试传感器是 SFF 的。当测试传感器是 SFF 的时,对样品施加分析测试激励信号,并且分析测试激励信号生成一个或多个输出信号,该输出信号可以用于确定样品中的一个或多个分析物浓度。在未充满时,未充满检测系统请求用户将更多生物流体添加至测试传感器。生物传感器可以使用用于检测传感器中的补充样品的多个样品阈值,例如,用于检测测试传感器中样品的存在的初始样品阈值以及用于检测何时更多样品已被添加至测试传感器的第二或再充满样品阈值。

[0060] 轮询信号具有一个或多个规则输入脉冲的规则轮询序列,其后紧跟一个或多个扩展输入脉冲的扩展轮询序列。规则输入脉冲本质上是相同的,但是可以使用不同的规则输入脉冲。轮询信号本质上是通过轮询弛豫 (polling relaxation) 而分离的轮询脉冲序列。在轮询脉冲期间,电信号开启。开启包括存在有电信号时的时间段。在轮询弛豫期间,电信号在幅度上相对于电信号开启时的情况显著减小。减小包括当电信号相对于电信号开启时

的情况减小至少一个量级时。减小还包括当电信号减小至关闭时。关闭包括不存在电信号时的时间段。关闭不包括存在电信号但电信号本质上不具有幅度的时间段。电信号可以分别通过将电路闭合和打开而在开启和关闭之间切换。可以以机械、电气或类似方式将上述电路打开和闭合。可以使用其他的开启 / 关闭机制。

[0061] 扩展轮询序列是轮询信号的一部分。扩展轮询序列具有一个或多个扩展输入脉冲。这些扩展输入脉冲中的一个或多个或者没有任一个可以与规则输入脉冲本质上相同。扩展轮询序列中的至少一个扩展输入脉冲与规则轮询序列的规则输入脉冲不同。该不同扩展输入脉冲可以是扩展轮询序列中的最后一个或另一个扩展输入脉冲。不同扩展输入脉冲可以相对于规则输入脉冲逐步下降、逐步上升或其组合。逐步下降包括扩展幅度随每个后续输入脉冲减小的扩展输入脉冲。逐步上升包括扩展幅度随每个后续输入脉冲增大的扩展输入脉冲。扩展轮询序列可以生成响应于样品体积的一个或多个体积输出信号。体积输出信号可以用于确定样品是初始 SFF 的或未充满的。

[0062] 当对生物传感器中的样品施加轮询信号时, 轮询信号的每个脉冲典型地生成来自样品的对应输出脉冲。一个或多个输出脉冲形成轮询输出信号。规则轮询序列的每个规则输入脉冲生成样品输出信号中的规则输出脉冲。生物传感器检测当规则输出脉冲中的至少一个达到样品阈值时样品的存在, 然后施加扩展轮询序列。扩展轮询序列的每个扩展输入脉冲生成体积输出信号中的扩展输出脉冲。不同扩展输入脉冲生成可响应于测试传感器的填充状态的不同扩展输出脉冲。

[0063] 规则轮询序列和扩展轮询序列可以具有小于约 500 毫秒 (ms) 的脉冲宽度和小于约 2 秒 (sec) 的脉冲间隔。轮询序列可以具有小于约 100ms 的输入脉冲宽度和小于约 500ms 的脉冲间隔。轮询序列可以具有约 0.5 毫秒至约 75ms 范围内的输入脉冲宽度和约 5ms 至约 300ms 范围内的输入脉冲间隔。轮询序列可以具有约 1 毫秒至约 50ms 范围内的输入脉冲宽度和约 10ms 至约 250ms 范围内的输入脉冲间隔。轮询序列可以具有约 5ms 的输入脉冲宽度和约 125ms 的输入脉冲间隔。因此, 规则轮询序列和扩展轮询序列各者可以具有从这些或其他值中选择的脉冲宽度和脉冲间隔, 只要扩展轮询序列包括与规则输入脉冲宽度和脉冲间隔不同的扩展输入脉冲即可。

[0064] 可以使用一个或多个体积阈值来检测何时测试传感器是初始 SFF 的或未充满的。当不同扩展输出脉冲达到所选择的体积阈值时, 测试传感器是 SFF 的。当不同扩展输出脉冲未达到体积阈值时, 测试传感器是未充满的并需要更多样品以供分析。与当测试传感器是 SFF 的情况相比, 当测试传感器未充满时, 样品覆盖测试传感器中更少的电极。可以响应于实验数据、理论分析、体积或分析的期望精确度和 / 或准确度、所使用的介体、电极配置、其组合等等, 来选择未充满状态和 SFF 状态。

[0065] 为了使用测试传感器 100 通过依次检测来确定二元制未充满, 可以利用电连接的子元件 110 在工作电极 108 和反电极 106 上施加具有相对较短脉冲宽度 (例如 50 毫秒或更小) 的电位。通过监视在将样品引入到样品贮存池 104 时输出的电流, 可以确定样品何时将工作电极 / 子元件相接触, 从而何时将工作 / 反电极相接触。如果仅工作电极 / 子元件通过样品而接触, 则生物传感器系统请求添加补充样品以 SFF 该测试传感器 100。尽管由于分析物浓度的一些不可逆变更而较不优选, 但是也可以在分析输入信号的施加的初始阶段期间确定二元制未充满。关于使用分析输入信号以确定未充满的更详细描述可以参见名

称为“Underfill Detection System for a Biosensor”的美国专利公开 No. 2009/0095071 中。

[0066] 利用轮询信号或依次检测未充满识别系统,可以以二元制方式操作测试传感器 100,该二元制方式中:分析从初始 SFF 继续,或者生物传感器系统发信号通知补充样品以便在初始填充之后但在分析继续之前使测试传感器 SFF。当测试传感器是 SFF 的时,生物传感器系统可以在扩展轮询时段后立即施加或在其他所选择的时刻处施加测试激励信号。未充满管理系统针对初始 SFF 测试传感器或针对初始未充满且后续 SFF 测试传感器实现补偿系统。由于未充满管理系统基于测试传感器的初始填充状态来选择适当的未充满补偿,因此未充满补偿系统还可以补偿当使用分析输入信号来检测未充满的情形,然而比在施加分析输入信号前确定测试传感器的初始填充状态时程度低。

[0067] 还可以在图 1A 的测试传感器 100 上实现通过使用轮询来确定一个或多个未充满程度的未充满识别系统。在确定一个或多个未充满程度的未充满识别系统中,使用多个不同扩展输入脉冲来确定未充满程度。

[0068] 关于使用轮询的二元制未充满识别系统,可以使用附加体积阈值来检测何时测试传感器是初始 SFF 或者具有初始未充满的体积的范围。当不同扩展输出脉冲达到所选择的体积阈值时,测试传感器是 SFF 的。当多于一个的不同扩展输出脉冲达到体积阈值或者达到一个体积阈值但未达到另一体积阈值时,测试传感器未充满、需要更多样品以供分析,并且可以确定未充满的程度。

[0069] 因此,根据使用的是二元制还是程度未充满识别系统,可以选择体积阈值以在多个填充状态之间进行辨别,多个填充状态包括初始 SFF、初始未充满、不同的初始体积或未充满的体积范围、最小和 / 或最大体积、其组合等等。例如,如果程度未充满识别系统检测到初始未充满,则可以选择体积阈值以将低体积未充满 (LUF) 与高体积未充满 (HUF) 初始填充状态区别开来。

[0070] 体积阈值可以是存储于存储器件中的预定阈值、从查找表获得的预定阈值等等。预定阈值可能是在理论上或者从实验室工作的统计分析已经开发出来了。体积阈值可以是响应于轮询输出信号中的一个或多个而测量或计算出的阈值。可以选择体积阈值以标识一个或多个输出信号的改变何时响应于体积条件。

[0071] 未充满管理系统可以使用多个体积阈值来确定样品的体积或生物传感器的未充满程度。当体积输出信号超过一个体积阈值而未超过另一体积阈值时,该体积输出信号将会指示样品体积处于与这些体积阈值相关联的体积之间。例如,如果超过初始 LUF 的体积阈值,但未超过初始 SFF 的体积阈值,则该体积输出信号将指示初始 HUF。可以使用更多体积阈值来提供更准确的体积确定。

[0072] 可以使用扩展轮询序列中的周期来创建慢填充样品的缓冲或延迟。尽管体积输出信号中的初始扩展输出脉冲可以指示未充满,但是当样品已经基本上完成填充时,稍后或最后的扩展输出脉冲可以指示 SFF。扩展轮询序列中的周期可以用于其他准则,例如在具有或不具有多个阈值以确定样品的体积或体积范围的情况下。

[0073] 当最后的低扩展轮询输出不满足体积阈值时,将生成规则轮询序列和扩展轮询序列。在直到样品体积满足体积阈值之前或者针对所选择的数目的轮询序列,这种循环可以无限期地继续。在该时间期间,可以将补充样品添加至测试传感器,以触发满足体积阈值并

实现测试传感器的 SFF。

[0074] 可以在图 1B 的测试传感器 120 上实现通过使用在连续电极上对样品填充的依次检测来确定未充满程度的未充满识别系统。除了具有测试传感器 100 的电极外,测试传感器 120 还添加了附加的、电独立的电极 122 和 124。上游电极 124 可以是用于响应于样品的红细胞压积含量提供辅助输出信号的电极。下游电极 122 可以用于检测样品已经到达样品贮存池 104 的末尾,从而已出现测试传感器 120 的 SFF。

[0075] 为了确定测试传感器 120 的未充满程度,可以依次地对不同的电极对施加相对较短持续时间的电位脉冲,以确定哪些电极对通过样品而接触。例如,电极 124 和 110 可以被视为第一电极对,电极 110 和 108 可以被视为第二电极对,电极 108 和 122 可以被视为第三电极对。红细胞压积电极 124 与子元件 110 之间的接触可以用于指示样品存在。如果初始填充导致红细胞压积电极 124 与子元件 110 之间的接触,但不导致子元件 110 与工作电极 108 之间的接触,则已出现初始 LUF。如果初始填充导致工作电极 108 与反电极 106 之间的接触,但不导致反电极 106 与附加电极 122 之间的接触,则已出现初始 HUF。如果初始填充导致工作电极 108 与附加电极 122 之间的接触,则已出现初始 SFF,并且上述分析可以继续利用测试激励对分析物进行分析。

[0076] 除可以使用单独接触外,还可以使用样品穿过每个连续电极对所花费的时间来确定测试传感器 120 的初始填充状态。例如,未充满管理系统可以确定样品在首先将红细胞压积电极 124 和子元件 110 相接触后将子元件 110 和工作电极 108 相接触所花费的时间。如果该时间处于阈值之上,则测试传感器 120 可以被视为初始 LUF。类似地,未充满管理系统可以确定样品在首先将工作电极 108 和子元件 110 相接触后将工作电极 108 和附加电极 122 相接触所花费的时间。如果该时间处于阈值之上,则测试传感器 120 可以被视为初始 HUF。

[0077] 可以选择与 LUF 相对应的体积阈值或依次检测因子,使得例如填充测试传感器贮存池的大致 40%至 50%。类似地,可以选择与 HUF 相对应的值,使得填充测试传感器贮存池的大致 58%至 70%。可以选择测试传感器贮存池的其他填充百分比以表示 LUF、HUF 或其他填充状态。优选地,在工作电极的试剂并不实质上通过样品而接触的情况下,与 LUF 状态相对应的阈值或依次检测因子指示初始未充满。类似地,优选地,在至少工作电极的试剂基本上通过样品而接触的情况下,与 HUF 状态相对应的阈值或依次检测因子指示初始未充满。

[0078] 如果未充满识别系统确定了样品存在、LUF 或 HUF,则该系统请求补充样品,直到 SFF 出现为止。然后,施加分析测试激励,以确定样品的分析物浓度。可以通过相关性等式使得来自分析输出信号的值与分析物浓度相关。为了确定未充满补偿后的分析物浓度,未充满管理系统响应于初始填充状态或者响应于初始填充状态与任何后续填充状态的结合来实现未充满补偿系统。

[0079] 图 2A 示出了在对工作电极和反电极施加的测试激励信号包括多个脉冲的情况下的门控电流分析脉冲序列。在每个脉冲之上示出了由这些脉冲引起的分析输出信号电流值。中间信号电流值被示作实心圆。 i 个值中的每一个是响应于激励信号的分析输出信号的电流值。 i 个值的下标中的第一个数字表示脉冲号码,而下标中的第二个数字表示在测量电流值时输出信号的次序。例如, $i_{2,3}$ 表示针对第二个脉冲而测量的第三个电流值。

[0080] 以下关于补偿系统而说明的指数函数包括一个或多个指数。指数表征误差参数，并可以包括如图 2A 所示的中间信号电流值的比率。例如，可以将中间电流值与各个脉冲信号衰减周期进行比较，以提供脉冲内的比率，例如比率 $R3 = i_{3,3}/i_{3,1}$ 、 $R4 = i_{4,3}/i_{4,1}$ 等。在这些脉冲内的示例中，通过将脉冲记录下来的最后一个电流值除以从同一脉冲记录下来的第一电流值来形成比率。在另一示例中，可以在分离的脉冲信号衰减周期之间对中间电流值进行比较，例如比率 $R3/2 = i_{3,3}/i_{2,3}$ 、 $R4/3 = i_{4,3}/i_{3,3}$ 等。这些是将时间脉冲中较晚的电流值除以时间脉冲中较早的电流值的脉冲间比率。

[0081] 指数函数还可以包括从图 2A 所示的分析输出信号提取的比率的组合。在一个示例中，指数函数可以是包括比率之比的线性函数，例如 $Ratio3/2 = R3/R2$ 、 $Ratio4/3 = R4/R3$ 等。在另一示例中，指数函数可以包括代数或其他指数组合。例如，组合指数 Index-1 可以被表示为 $Index-1 = R4/3 - Ratio3/2$ 。在另一示例中，组合指数 Index-2 可以被表示为 $Index-2 = (R4/3)^p - (Ratio3/2)^q$ ，其中 p 和 q 是各自独立的正数。

[0082] 图 2B 示出了在对工作电极和反电极施加的激励信号包括多个脉冲的情况下以及在对附加电极施加第二激励信号以响应于样品的红细胞压积含量生成辅助输出信号的情况下的门控电流分析脉冲序列。在完成分析激励信号之后施加对附加电极施加的激励信号，但是可以在其他时刻处施加该激励信号。例如，可以在使得从附加电极测量出的电流值与样品的百分比 Hct 相关的指数函数中使用来自附加电极的电流值。

[0083] 尽管在轮询和依次未充满识别的以下示例中使用了门控电流分析测试激励信号，但是可以使用提供期望补偿系统的其他测试激励信号。

[0084] 在图 3A 中，示出了二元制未充满识别系统的轮询信号，该轮询信号具有六个规则输入脉冲的规则轮询序列和四个扩展输入脉冲的扩展轮询序列。扩展轮询序列具有三个类似扩展输入脉冲，其后紧跟一个不同扩展输入脉冲。这三个类似扩展输入脉冲具有约 400mV 的扩展幅度，而不同扩展输入脉冲是最后的扩展输入脉冲并具有约 100mV 的幅度。规则轮询序列和扩展轮询序列的脉冲宽度较短，例如至多 50ms 或至多 20ms。规则和扩展脉冲宽度处于约 1ms 至约 15ms 的范围内或者约 5ms 至约 10ms 的范围内。反向箭头示意了在期望时（例如当不存在样品时、当测试传感器初始未充满时、或者在满足或不满足其他准则的情况下）规则轮询序列和 / 或扩展轮询序列可以重新开始。可以与二元制未充满检测系统一起使用该轮询信号，来确定在测试传感器中是否存在样品、测试传感器是否初始 SFF、或者测试传感器是否初始未充满。

[0085] 图 3A 所示的分析电位序列具有两个试验脉冲，其激励脉冲宽度约 1 秒，弛豫宽度约 0.5 秒。第一激励脉冲本质上在扩展轮询序列中的最后扩展输入脉冲的末尾处开始。测试激励的脉冲宽度相对于轮询脉冲的脉冲宽度基本上更长，这会导致样品的分析物浓度的不可逆变更。

[0086] 在图 3B 中，能够辨别未充满程度的未充满识别系统的轮询信号具有六个规则输入脉冲的规则轮询序列和四个扩展输入脉冲的扩展轮询序列。扩展轮询序列具有一个类似扩展输入脉冲，其后紧跟三个不同扩展输入脉冲。该类似扩展输入脉冲具有约 400mV 的扩展幅度，这与规则输入脉冲的规则幅度本质上相同。不同扩展输入脉冲逐步下降或者具有约 300mV、约 200mV 和约 100mV 的减小的扩展幅度，这与规则输入脉冲的规则幅度不同。可以与能够辨别未充满程度的未充满识别系统一起使用该轮询信号，来确定在测试传感器中

是否存在样品、测试传感器是否初始 SFF、测试传感器是否初始 LUF、或者测试传感器是否初始 HUF。轮询信号可以用于辨别附加的未充满程度。

[0087] 轮询输出信号包括样品输出信号和体积输出信号。样品输出信号是响应于规则轮询序列而生成的。体积输出信号是响应于扩展轮询序列而生成的。样品输出信号可以具有约 5nA 至约 800nA 的范围内、约 50nA 至约 500nA 的范围内、约 100nA 至约 400nA 的范围内、或者约 200nA 至约 300nA 的范围内范围内的电流。体积输出信号可以具有约 5nA 至约 800nA 的范围内、约 50nA 至约 500nA 的范围内、约 100nA 至约 400nA 的范围内、或者约 200nA 至约 300nA 的范围内范围内的电流。可以基于样品的本性和分析的温度、响应于轮询输入信号来获得其他输出电流值。优选地,可以针对不同温度范围选择不同阈值。

[0088] 图 3C 和图 3D 示意了具有二元制未充满管理系统的生物传感器系统的其他轮询输入信号的规则轮询序列和扩展轮询序列以及其他测试激励信号。在图 3C 中, 所表示的轮询信号具有 7 个规则输入脉冲的规则轮询序列和 21 个扩展输入脉冲的扩展轮询序列, 而在图 3D 中, 所表示的轮询信号具有 15 个规则输入脉冲的规则轮询序列和 7 个扩展输入脉冲的扩展轮询序列。扩展轮询序列具有多个周期 (在图 3C 中示出了七个, 而在图 3D 中示出了三个) 的扩展输入脉冲, 每个周期中有两个较高扩展幅度和一个较低扩展幅度。每个周期具有开始周期脉冲、中部周期脉冲和结束周期脉冲。开始和中部周期脉冲是具有约 450mV 幅度的类似扩展输入脉冲, 这与规则输入脉冲的规则幅度本质上相同。结束周期脉冲是具有约 100mV 幅度的不同扩展输入脉冲, 这与规则输入脉冲的规则幅度不同。规则轮询信号和扩展轮询信号的脉冲宽度及弛豫宽度本质上相同。尽管图 3C 和图 3D 示意了规则轮询序列后面紧跟分别具有七个或三个周期的扩展轮询序列, 但是可以在扩展轮询序列的每个周期或多个周期之后实施规则轮询序列。在图 3C 和图 3D 中, 规则轮询序列检测样品的存在, 而扩展轮询序列检测填充状态。因此, 扩展输入脉冲的数目根据初始未充满测试传感器后续有多快地填充至 SFF 而变化。

[0089] 图 3C 和 3D 所示的分析电位序列分别具有七个或八个分析脉冲, 分别具有约 0.25sec 至约 0.5sec 的不同脉冲宽度及约 0.25sec 至约 1sec 的不同弛豫宽度。第一分析脉冲具有约 400mV 的分析脉冲电位。第二分析脉冲具有约 200mV 的分析脉冲电位。图 3C 中的第三至第六分析脉冲和图 3D 中的第三至第七分析脉冲均具有约 250mV 的分析脉冲电位。图 3D 中的第七分析脉冲和图 3D 中的第八分析脉冲具有从约 250mV 变化至约 600mV 的分析脉冲电位。第一分析脉冲本质上在这两个图的扩展轮询序列中的最后扩展输入脉冲的末尾处开始。

[0090] 除了识别 SFF、未充满并请求补充样品外,未充满管理系统还通过调整用于确定样品中的分析物浓度的相关性来补偿分析中的误差。优选地,该补偿负责与测试传感器的初始样品填充和任何后续样品填充中的变化相关联的误差。优选地,不同补偿系统用于初始 SFF 或后续 SFF 测试传感器。当未充满识别系统辨别初始未充满程度时,后续 SFF 测试传感器可以被视为初始 HUF 或初始 LUF。针对特定初始填充状态的补偿系统可以使用一个或多个不同补偿等式并针对每个等式使用不同值。优选的未充满补偿系统包括与视情况可选的残差补偿配对的主补偿的基于斜率的补偿。尽管稍后描述了这些补偿系统,但是还可以使用其他补偿系统来响应于测试传感器是初始 SFF 还是后续 SFF 而提供不同的未充满补偿。因此,未充满管理系统可以响应于由未充满识别系统进行的对初始填充状态和任何后续填

充状态的确定,在多个补偿系统之间进行选择。

[0091] 基于斜率的补偿使用对分析物分析中的误差进行补偿的预测函数。这种误差会导致偏倚,从而降低所确定的分析物浓度的准确度和 / 或精确度。图 4A 图示了对在分析输出信号与分析物浓度之间具有线性或近似线性关系的生物传感器系统有用的基于斜率的补偿的方法。该图示出了 S_{cal} 、 S_{hyp} 、 ΔS 、 A_{corr} 、 A_{cal} 和 ΔA 之间的关系。线 A 表示参考相关性,其具有斜率 S_{cal} 并使来自生物传感器系统的电流值形式的输出信号与针对样品从 YSI 或其他参考仪器获得的分析物浓度值相关。当在生物传感器系统对样品的分析期间使用时,线 A 的参考相关性可能包括具有会提供不准确和 / 或不精确分析物浓度值的一个或多个误差的分析输出信号电流值。线 B 表示误差补偿相关性,其具有斜率 S_{hyp} 并使从生物传感器系统获得的电流值与从参考仪器获得的样品分析物浓度值相关。该误差补偿相关性已经被调整或修改,以降低或基本上消除上述一个或多个误差。 ΔS 是 S_{cal} 相关性线和 S_{hyp} 相关性线之间的斜率偏差,并可以被表示为差值或由其他数学算子表示。 ΔA 是未补偿或未修正而确定的分析物浓度 (A_{cal}) 和经过误差补偿或修正后而确定的分析物浓度 (A_{corr}) 之差。

[0092] 因此,使用 ΔS 的基于斜率的补偿等式可以表示如下:

$$[0093] \quad A_{corr} = \frac{i - Int}{S_{cal} + \Delta S} \quad (\text{等式 1})$$

[0094] 其中, A_{corr} 是补偿后的分析物浓度, i 是来自生物传感器系统的输出信号的值, Int 是参考相关性等式的截距, S_{cal} 是参考相关性等式的斜率, ΔS 表示 S_{cal} 与假设斜率 (S_{hyp}) 之间的斜率偏差,该假设斜率是以无误差的方式提供了样品分析物浓度的分析输出信号值的线的斜率。参考相关性等式的 Int 值和 S_{cal} 值可以被实现为生物传感器系统中的项目编号分配 (PNA) 表、另一查找表等等。可以对斜率偏差项进行归一化,以给出 $\Delta S/S$,并将补偿等式重写如下:

$$[0095] \quad A_{corr} = \frac{i - Int}{S_{cal} + (1 + \Delta S / S_{cal})} \quad (\text{等式 1A})$$

[0096] 可以使用包括至少一个斜率偏差值和上述分析输出信号的其他斜率补偿等式。尽管贯穿本申请和权利要求书而提出的等式可能包括“=”符号,但是该符号用于表示等价、关系、预测等等。

[0097] 在无补偿的情况下,特定分析输出信号值将提供与来自 S_{hyp} 误差补偿线的样品分析物浓度不同的来自 S_{cal} 参考相关性线的样品分析物浓度。从 S_{hyp} 误差补偿线获得的 A_{corr} 值提供了样品中的分析物浓度的更准确值。因此,等式 1 和等式 1A 使用 ΔS 将电流值、 S_{cal} 和 Int 转换为补偿后的分析物浓度值 A_{corr} 。

[0098] 如果 ΔS 的值是根据样品以实验方式确定且被代入到等式 1 或等式 1A 中,则将完全补偿这些样品的所确定的分析物浓度中的偏倚。或者,如果 ΔS 被预测函数所替代,则补偿等式对所确定的分析物浓度中的偏倚进行修正的能力将取决于根据预测函数而生成的值与 ΔS 有多么相关。因此,对于等式 1,可以用预测函数 $f(\text{predictor})$ 替代 ΔS ,该等式可以重写如下:

$$[0099] \quad A_{corr} = \frac{i - Int}{S_{cal} + \Delta S} = \frac{i - Int}{S_{cal} + f(\text{predictor})} = \frac{i - Int}{S_{cal} + b_1 * f(\text{Index}) + b_0} \quad (\text{等式 2})$$

[0100] 尽管预测函数 $f(\text{predictor})$ 可以具有 $b_1 * f(\text{Index}) + b_0$ 的一般形式,但是可以与指

数函数 $f(\text{Index})$ 相结合使用其他值或指数来提供 $f(\text{predictor})$ 。例如,可以在具有或不具有 b_1 (表示斜率) 值和 b_0 (表示截距) 值中的一者或两者的情况下使用指数函数 $f(\text{Index})$ 来提供预测函数。因此,当 $b_1 = 1$ 且 $b_0 = 0$ 时, $f(\text{predictor}) = f(\text{index})$ 。还可以将多个指数函数进行组合,以提供 $f(\text{predictor})$,从而提供修正后的样品分析物浓度。当预测函数或指数函数与斜率偏差具有更大相关性时,该预测或指数函数将更好地修正分析中的误差。

[0101] 预测函数包括至少一个指数函数,指数函数中的一个或多个可以是复杂的。指数函数响应于至少一个误差参数。误差参数可以是响应于输出信号中的一个或多个误差的任何值。误差参数值可以是在分析之前、分析期间或分析之后确定的。误差参数可以是:来自对分析物的分析的值,例如来自分析输出信号的中间信号;或者来自与分析输出信号独立的辅助输出信号的值,例如来自热电偶电流或电压、附加电极电流或电压等等。因此,误差参数可以是分析的输出信号直接或间接提取的和/或从分析输出信号独立地获得的。可以根据这些或其他分析输出信号或辅助输出信号来确定其他误差参数。任何误差参数可以用于形成组成指数函数的一项或多项,例如在于 2008 年 12 月 6 日提交的、名称为“Slope-Based Compensation”的国际公开文本 No. WO 2009/108239 中描述的那些项等等。使用指数函数和斜率偏差值的误差修正的更详细处理也可以见于该公开文本中。

[0102] 根据与误差参数(例如,红细胞压积或温度)相关的指数函数来生成所计算出的数字,该数字表示该误差参数对偏倚的影响。指数函数可以作为相对于参考斜率的偏差跟误差参数之间的曲线图的回归等式或其他等式而以实验方式确定。因此,指数函数表示误差参数对斜率偏差、归一化斜率偏差或百分比偏倚的影响。在归一化时,通过变量来调整(乘、除等)斜率偏差、指数函数或其他参数,以减小参数的改变的统计影响、改进参数的变动的差异、对参数的测量进行标准化、其组合等等。除参考相关性等式外,可以在生物传感器系统中预先确定和存储指数函数。

[0103] 当指数函数包括至少两个项、且每个所述项由加权系数修改时,该指数函数是复杂的。因此,复杂指数函数的加权系数提供了以下能力:响应于每个误差参数对所确定的分析物浓度贡献的误差量,解决多个误差参数的相对显著性。优选地,该组合是线性组合,但可以使用提供这些项的加权系数的其他组合方法。每项可以包括一个或多个误差参数。关于使用预测函数和复杂指数函数以进行分析物分析的更详细处理可以见于在 2009 年 12 月 8 日提交的、名称为“Complex Index Functions”的国际申请 No. PCT/US2009/067150 中。

[0104] 复杂指数函数的示例表示如下:

[0105] $f(\text{CIndex}) = a_1 + (a_2)(\text{Hct}) + (a_3)(\text{R4}/3) + (a_4)(\text{R5}/4) + (a_5)(\text{R6}/5) +$

[0106] $(a_6)(\text{R6}/4) + (a_7)(\text{Hct})(G_{\text{raw}}) + (a_8)(\text{R4}/3)(G_{\text{raw}}) +$

[0107] $(a_9)(\text{R5}/3)(G_{\text{raw}}) + (a_{10})(\text{R6}/5)(G_{\text{raw}}) + (a_{11})(\text{R6}/4)(G_{\text{raw}}) +$

[0108] $(a_{12})(\text{Temp})(\text{Hct}) + (a_{13})(\text{Temp})(\text{R5}/3) + (a_{14})(\text{Temp})(\text{R6}/5)$

[0109] $+ (a_{15})(\text{Hct})(\text{R5}/4) + (a_{16})(\text{Hct})(\text{R6}/5) + (a_{17})(\text{Hct})(\text{R6}/4)$

[0110] $+ \dots$ (等式 3)

[0111] 其中, a_1 是常量, a_2 至 a_{17} 是各自独立的加权系数, G_{raw} 是在无补偿的情况下样品的所确定的分析物浓度, Temp 是温度, Hct 是来自附加电极的电流。加权系数 (a_2 至 a_{17}) 中的每一个后面紧跟其关联项。

[0112] 在该复杂指数函数中存在至少三种基本类型的项：(1) 从分析输出信号提取的各个比率指数，例如 $R3/2$ 和 $R4/3$ ；(2) 从分析输出信号提取的比率指数与温度、Hct 电流和 / 或 G_{raw} 之间的交互项，例如 $(Temp)(R5/3)$ 和 $(R4/3)(G_{raw})$ ；以及 (3) 温度、Hct 或 G_{raw} 。这些项可以包括除误差参数外的值，包括 G_{raw} 在内。当利用适当值来替换这些项时，复杂指数函数生成复杂指数值。可以对多项执行统计处理，以确定一个或多个常量和加权系数。可以使用包括 MINITAB (MINTAB, INC., State College, PA) 的统计包软件来执行该统计处理。

[0113] 可以使用一种或多种数学技术来选择复杂指数函数中所要包括的项，以确定每个潜在项的排除值。然后，将一个或多个排除测试应用于排除值，以标识要从复杂指数函数排除的项。例如，p 值可以用作排除测试的一部分。常量 a_1 可以由回归或其他数学技术确定。尽管在复杂指数函数中示出了单个常量，但是可以不需要常量；可以使用不止一个常量，并且常量可以等于 0。因此，在复杂指数函数中可以包括或可以不包括一个或多个常量。在形成预测函数时，还可以将例如后续描述的 b_0 常量等一个或多个常量与复杂指数函数进行组合。

[0114] 复杂指数函数包括由加权系数修改的至少两个项。加权系数是除 1 或 0 外的数值。优选地，每个包括误差参数的项由加权系数修改。更优选地，复杂指数函数的每个非常量项由加权系数修改。加权系数可以具有正或负值。加权系数可以是通过从多个分析物浓度、不同红细胞压积水平、不同温度等的组合收集的实验数据的统计处理来确定的。

[0115] 可以将这些基于斜率的补偿方法和其他补偿方法与残差补偿进行配对，以便进一步改进生物传感器系统的测量性能。通过关注于残差误差并找到与残差误差相关联的残差函数，可以降低分析中的总误差。来自生物传感器系统的误差可以具有由于部分或全部独立的不同过程 / 行为引起的多个误差源头或误差起因。通过利用主补偿函数来补偿主误差（例如温度和红细胞压积）以移除总误差的至少 50%，可以确定剩余的残差误差，并可以确定与这些残差误差相关联的残差函数。残差误差补偿的更详细讨论可以见于在 2011 年 3 月 22 日提交的、名称为“Residual Compensation Including Underfill Error”的国际申请 No. PCT/US2011/029318 中。

[0116] 残差误差补偿可以基本上补偿分析中的总误差，直到误差变为随机为止。随机误差是不归因于任何误差起因且不是由残差函数以在统计学上视为显著的水平描述出来的误差。来自组合起来的主函数和残差函数的补偿可以以不止一种方式改进生物传感器系统的测量性能。例如，组合起来的主补偿和残差补偿可以关于例如百分比偏倚限度或百分比偏倚标准差改进生物传感器系统的测量性能。

[0117] 残差误差补偿可以提供对由用户自身在“自测”期间分析的样品的最大益处。残差误差补偿还可以提供对由保健专业人士 (HCP) 分析的样品的益处。尽管不希望受任何特定理论的约束，但是应当相信，自测误差可以源自基本上与受控环境或 HCP 测试误差独立的不同行为或过程。

[0118] 图 4B 示出了包括转换函数 410、主补偿和残差补偿的误差补偿方法。利用主函数 420 形式的主补偿来补偿来自转换函数 410 的包括总误差 415 的输出。利用至少第一残差函数 430 形式的残差补偿来补偿剩余的残差误差 425。总误差 415 包括主误差和残差误差。总误差 415 还可以包括随机误差和 / 或其他类型的误差。转换函数 410、主函数 420 和第一残差函数 430 可以被实现为三个分离的数学等式、单个数学等式等等。例如，转换函数 410

可以被实现为第一数学等式,主函数 420 和第一残差函数 430 可以被组合且实现为第二数学等式。

[0119] 在图 4B 中,未修正的输出值 405 可以是响应于电流分析、伏安、电量分析或用于生成具有电流分量的输出信号的其他输入信号而生成的输出电流。输出信号响应于样品中的可测量物种。可测量物种可以是所关注的分析物或者介体,该介体在样品中的浓度响应于所关注的分析物的浓度。

[0120] 优选地,转换函数 410 是响应于来自测量装置的输入信号而从样品生成的未修正输出值 405 与在样品的已知物理特性和环境因素下确定的一个或多个参考分析物浓度之间的相关关系。例如,样品可以是具有 42% 的已知红细胞压积含量的全血样品,其中,在 25℃ 的已知恒定温度下执行分析。已知样品分析物浓度与未修正输出信号值之间的相关关系可以以图形、数学、其组合等方式来表示。相关关系可以由预先确定且存储于测量装置中的项目编号 (PNA) 表、另一查找表等等来表示。

[0121] 提供主补偿的主函数 420 可以包括基于斜率的函数、复杂指数函数、或者关注于让分析中的误差 (例如温度和红细胞压积) 减小的其他补偿函数。例如,包括测量装置和测试传感器的生物传感器系统的所观察到的总误差可以以 $\Delta S/S$ (归一化斜率偏差) 或 $\Delta G/G$ (相对葡萄糖误差) 方面来表示。主函数 420 可以补偿总误差 415 的至少 50%, 优选至少 60%。分析物浓度中未被主函数补偿的剩余的分析误差可以被视为由于操作条件、制造差异和 / 或随机误差而引起。由于主函数 420 是函数,因此其可以以数学方式表示,例如利用等式来表示,或者可以由预先确定和存储于测量装置中的查找表表示。可以以数学方式将转换函数 410 与主函数 420 进行结合,以提供结合的等式或查找表。之前描述了合适的主补偿技术,这些技术可以包括见于例如名称为“Slope-Based Compensation”的国际公开 No. WO 2009/108239 和名称为“Complex Index Functions”的国际申请 No. PCT/US2009/067150 中的附加细节。可以使用其他主函数。

[0122] 当样品是全血并且分析物是葡萄糖时,由主函数 420 提供的补偿可以基本上限于对由于温度和红细胞压积而引起的分析误差的补偿。因此,通过关于温度和红细胞压积变化来表征生物传感器系统,来自温度和红细胞压积的影响可以由主函数 420 补偿。优选地,不表征与温度和红细胞压积无关的其他误差源头 (例如,系统的操作条件),因此,这些其他误差源头不包括在主函数 420 中。

[0123] 除了利用主函数 420 来补偿主误差外,还应用提供了残差补偿的至少一部分的第一残差函数 430。可以标识来自除温度和红细胞压积外的其他误差起因的残差误差并将其与一个或多个指数函数相关。在受控环境中或由 HCP 执行的分析与用户自测之间的误差差异一般可以由下式表示:残差误差 = 所观察到的总的非随机误差 - 主函数值。因此,残差误差可以被认为是非随机误差和制造差异误差减去预期要由主补偿 (例如通过主函数) 补偿的误差。

[0124] 所观察到的残差误差基本上不存在被主函数 420 的值从总误差中去除的误差。总误差包括来自基本上不同的源头和 / 或测试案例的误差,例如在受控环境中确定的温度和红细胞压积误差 (基本上由主函数描述),相对于源自受控环境之外的操作条件误差 (基本上由残差函数描述) 以及制造差异。第一残差函数 430 可以补偿总误差 415 的至少 5%, 优选至少 10%, 更优选至少 20%。同时,主函数 420 和第一残差函数 430 可以补偿总误差

415 的至少 60%，优选至少 70%。

[0125] 如果应用了第二残差函数，则还可以进一步减小在应用第一残差函数 430 之后剩余的残差误差。尽管由第二残差函数描述的误差可以来自受控环境或非受控环境，但是优选地，这些误差是在主补偿之后剩余的非随机误差和 / 或在主函数和第一残差函数补偿之后剩余的误差。例如，可以选择第二残差函数以补偿在极端温度和 / 或样品红细胞压积水平处（例如，在 5℃ 和 70% Hct 处）引起的误差。因此，可以选择第二残差函数以补偿在主函数或者主函数和第一残差函数的正常条件范围外的误差。还可以选择第二残差函数以补偿在由主函数或者由主函数和第一残差函数提供的补偿中的系统缺陷。与第二残差函数有关的附加信息可以见于名称为“Residual Compensation Including Underfill Error”的国际申请 No. PCT/US2011/029318 中。

[0126] 除了包括主补偿和至少一个残差补偿外，图 4B 所示的误差补偿方法还可以包括以下能力：关于由残差补偿提供的补偿，调整由主补偿提供的补偿。当使用不止一个残差函数时，残差补偿还可以包括以下能力：调整由第一残差函数和第二残差函数提供的补偿。可以调整与由残差补偿提供的补偿有关的由主补偿提供的误差补偿，这是由于组成残差补偿的（一个或多个）函数可以根据作为数据库存储于测量装置中的预定值或者针对有限的温度和 / 或红细胞压积范围而取得，而主函数可以是根据温度和红细胞压积的全范围来确定的。因此，主函数可以是根据在样品的分析期间获取的输入来确定的，而有限数量的残差函数可以预先确定且存储在测量装置中。由于在由主函数和一个或多个残差函数描述的误差之间可能发生一些重叠，所以还可以调整与由残差补偿提供的补偿有关的由主补偿提供的误差补偿。可能还存在其它理由来调整与由残差补偿提供的补偿有关的由主补偿提供的误差补偿。

[0127] 关于由残差补偿提供的补偿调整由主补偿提供的误差补偿的一般形式的补偿可以表示为：主函数 + WC * 残差函数，其中 WC 是残差加权系数。残差加权系数 WC 可以被选择为用于改变来自残差函数的补偿贡献的温度和 / 或红细胞压积的函数。类似地，包括一个或多个残差函数且其中每一个残差函数均由残差加权系数修改的补偿可以采用以下的一般形式：

[0128] 补偿后的分析物浓度 = 电流 nA / (Slope_{cal} * (1 + 主函数 + WC1 * residual 1 + WC2 * residual 2...)) (等式 4)

[0129] 或者使用可替换的一般形式的残差：

[0130] 补偿后的分析物浓度 = 电流 nA / (Slope_{cal} * (1 + 主函数) * (1 + WC1 * residual 1) * (1 + WC2 * residual 2)...)) (等式 5)

[0131] 其中，WC1 和 WC2 是具有 0 与 1 之间的值的残差加权系数，并且当条件处于用于展开该残差函数的那些条件之外时 WC 1 和 WC2 允许减小或消除该残差函数的影响。Residual 1 是在主补偿函数之后的第一级的残差补偿，而 Residual 2 是下一级的残差补偿，但可能在未找到误差源头 / 指数函数的情况下不可用。优选地，Residual 1 和 Residual 2 独立于彼此并与主函数无关。

[0132] 可以在测量装置中以表的形式或通过其他手段预先确定和存储主补偿相对于残差补偿的加权系数和 / 或一个或多个残差函数的加权系数。例如，可以在二维表格中将 WC1 值和 WC2 值表征为温度和红细胞压积的函数。这样，可以构造出加权系数表，从而通过当样

品的红细胞压积含量和执行分析时的温度与用于获得被用来确定转换函数 410 的数据的条件较接近时减小（一个或多个）残差函数对所确定的分析物浓度的影响，来改进生物传感器系统的测量性能。

[0133] 图 5A 示出了用于利用二元制未充满管理系统确定样品中的分析物浓度的分析方法 500。在步骤 502 中，启用生物传感器系统。在步骤 504 中，生物传感器系统对样品施加轮询信号的规则轮询序列。在步骤 506 中，生物传感器系统检测测试传感器中样品的存在。在步骤 508 中，生物传感器系统对样品施加轮询信号的扩展轮询序列。在步骤 510 中，未充满识别系统检测测试传感器是否初始 SFF。如果是，则未充满管理系统前进至步骤 514；如果否，则未充满管理系统前进至步骤 512。在步骤 512 中，生物传感器系统请求补充样品，并返回至步骤 510 以检测测试传感器是否 SFF。尽管未示出，但是如果测试传感器还是未充满，则可以重复步骤 512。在步骤 514 中，生物传感器对样品施加测试激励信号。在步骤 516 中，生物传感器测量响应于样品中的可测量物种的氧化还原反应的输出信号。在步骤 518 中，根据初始或后续 SFF 补偿等式和上述输出信号来确定样品的经过未充满修正后的分析物浓度。在步骤 520 中，可以显示该分析物浓度，存储该分析物浓度以供未来参考，和 / 或将该分析物浓度用于附加的计算。

[0134] 在图 5A 的步骤 502 中，启用生物传感器系统。该系统可以由电源开关或按钮、用于确定测量装置是否被用户触摸或握持的感测机构、用于确定测试传感器何时置于测量装置内的另一机构等启用。在启用后，生物传感器基本上准备好接收样品并准备好确定样品中的一种或多种分析物的浓度。

[0135] 在图 5A 的步骤 504 中，生物传感器对样品施加轮询信号的规则轮询序列。在轮询信号中可以有一个或多个规则轮询序列。图 3A 和图 3C 均示出了二元制未充满管理系统的轮询信号的规则轮询序列。可以使用其他的规则轮询序列和轮询信号。

[0136] 在图 5A 的步骤 506 中，生物传感器检测生物流体样品何时可在测试传感器中能够分析。当不存在样品时，生物传感器继续规则轮询时段、循环通过一个或多个规则轮询时段、开始或重新开始规则轮询时段、禁用生物传感器、进入休眠模式、其组合等等。生物传感器检测当规则输出脉冲中的至少一个达到样品阈值时样品的存在，然后施加扩展轮询序列。生物传感器可以在显示器上显示出样品输出信号和 / 或可以将样品输出信号存储在存储装置中。

[0137] 在图 5A 的步骤 508 中，生物传感器对样品施加轮询信号的扩展轮询序列。生物传感器可以在规则轮询序列的末尾处立即施加扩展轮询序列、或者在过渡时段之后或者在另一所选择的时刻处施加扩展轮询序列。“立即”包括从规则轮询序列至扩展轮询序列的极小的时间过渡或没有时间过渡。在轮询信号中可以存在一个或多个扩展轮询序列。图 3A 和图 3C 示出了适于与二元制未充满管理系统一起使用的轮询信号的扩展轮询序列。可以使用其他的扩展轮询序列和轮询信号。

[0138] 在图 5A 的步骤 510 中，生物传感器系统检测测试传感器是否是 SFF 的。如果测试传感器不是 SFF 的，则该分析移至步骤 512。如果测试传感器是 SFF 的，则该分析移至步骤 514。如前面所讨论的那样，可以使用一个或多个阈值来确定测试传感器是否初始 SFF。还可以使用除来自轮询输出信号的阈值外的值。

[0139] 在图 5A 的步骤 512 中，生物传感器系统请求添加补充样品。生物传感器向用户生

成一个或多个出错信号或其他指示符。测量装置上或其他位置处的指示符可以利用例如图标、闪光灯、发光二极管、音频声音、文本消息等表明样品量对于用户来说不够大。指示符还可以表明样品量对于生物传感器来说不够大,该生物传感器可以执行响应于不足的样品量的一些功能或动作,例如停止分析、重新开始轮询信号、禁用生物传感器等等。生物传感器系统可以在检测之后立即生成一个或多个指示符和 / 或在分析物的分析之前生成一个或多个指示符。该一个或多个指示符可以在显示装置上显示出来和 / 或保持在存储装置中。

[0140] 在图 5A 的步骤 514 中,生物传感器系统施加分析测试激励信号,以分析样品中的可测量物种。生物传感器对样品施加测试激励信号。可以在轮询信号的扩展轮询序列之后立即施加测试激励信号。可以在轮询信号的扩展轮询序列之后的所选择的时间段内施加测试激励信号。测试激励信号可以是门控电流分析激励信号或另一激励信号。

[0141] 在图 5A 的步骤 516 中,生物传感器系统响应于可测量物种的响应于样品中的分析物浓度的氧化还原反应来测量分析输出信号。样品响应于测试激励信号而生成一个或多个分析输出信号。生物传感器可以连续或间断地测量输出信号。例如,生物传感器可以在门控电流分析激励信号的脉冲期间间断地测量输出信号,从而得到在每个脉冲期间记录下来的多个电流值。该系统可以在显示器上显示出输出信号和 / 或可以将输出信号或输出信号的某些部分存储在存储装置中。

[0142] 在图 5A 的步骤 518 中,生物传感器系统响应于测试传感器是初始 SFF 还是后续 SFF 来选择补偿系统。补偿系统是响应于与轮询信号相关的至少一个参数而选择的。与轮询信号相关的参数可以包括规则轮询序列的时间、扩展轮询序列的时间、规则轮询输出信号的电流或电压值、扩展轮询输出信号的电流或电压值等等。生物传感器系统将响应于样品中的分析物浓度的输出信号与样品中的分析物浓度进行相关,并响应于测试传感器的初始填充状态进行补偿。

[0143] 尽管图 5A 的分析方法 500 的二元制未充满管理系统使用轮询未充满识别,但是方法 500 可以类似地利用如前所述的依次检测未充满识别系统来实现。替代在步骤 504 中施加轮询序列的是,将会在电极上施加相对较短脉冲宽度的电压,并测量输出电流。因此,将会利用在连续电极上施加的相对较短脉冲宽度的电压来替换步骤 504 和步骤 508 的轮询序列,并将测量输出电流,从而确定哪些电极对接触样品,并且视情况可选地确定样品穿过连续电极所需的时间。在步骤 506 中,当输出电流反映了样品正在使反电极的子元件和工作电极接触时,将会检测样品的存在。在步骤 510 中,如果检测到样品的存在,但未检测到有充足样品与工作电极和反电极接触,则该方法将会前进至步骤 512 并请求补充样品。如果在步骤 510 中检测到有充足样品与工作电极和反电极接触,则由于测试传感器是初始 SFF 的,则该方法将移至步骤 514。将与轮询方法类似地执行分析方法 500 的其他部分。

[0144] 图 6A 示出了用于利用确定初始未充满程度的未充满管理系统来确定样品中的分析物浓度的分析方法 600。方法 600 使用轮询来识别初始未充满程度。在步骤 602 中,启用生物传感器。在步骤 604 中,生物传感器系统对样品施加轮询信号的规则轮询序列。在步骤 606 中,生物传感器系统确定测试传感器中样品在的存在。在步骤 608 中,生物传感器系统对样品施加具有辨别未充满体积的能力的轮询信号的扩展轮询序列。在步骤 610 中,未充满识别系统检测测试传感器是初始 SFF、或是初始 HUF、或是初始 LUF。如果是初始 SFF,则未充满管理系统前进至步骤 614;如果是初始 HUF 或 LUF,则未充满管理系统前进至步骤

612。在步骤 612 中,生物传感器系统请求补充样品,并返回至步骤 610 以确定测试传感器是否 SFF。尽管未示出,但是如果测试传感器仍然未充满,则可以重复步骤 612。在步骤 614 中,生物传感器对样品施加分析测试激励信号。在步骤 616 中,生物传感器测量响应于样品中的可测量物种的氧化还原反应的输出信号。在步骤 618 中,根据初始 SFF 补偿等式、初始 HUF 补偿等式或初始 LUF 补偿等式和上述输出信号来确定样品的补偿后的分析物浓度。在步骤 620 中,可以显示该分析物浓度,存储该分析物浓度以供未来参考,和 / 或将该分析物浓度用于附加的计算。

[0145] 在图 6A 中,可以与图 5A 中的相应步骤类似地实施生物传感器启用步骤 602、轮询信号的施加步骤 604、样品检测步骤 606、扩展轮询序列的施加步骤 608、请求补充样品步骤 612、以及分析物浓度的显示、存储和 / 或进一步处理步骤 620。如前面所讨论,扩展轮询序列将允许满足不止一个体积阈值。

[0146] 在图 6A 的步骤 610 中,生物传感器系统确定测试传感器是否为初始 SFF、HUF、或 LUF。不同阈值可以用于在初始 SFF、HUF 和 LUF 状态之间进行区别。例如,当来自扩展轮询序列的输出满足第一阈值时,测试传感器被视为初始 LUF。如果扩展轮询序列输出满足第二阈值,则测试传感器被视为初始 HUF。如果扩展轮询序列输出满足第三阈值,则测试传感器被视为初始 SFF。第一、第二和第三阈值响应于测试传感器的填充状态。例如,当填充了测试传感器的体积的 40%~50%时,可以满足 LUF 阈值,而当填充了测试传感器的体积的 58%~70%时,满足 HUF 阈值。也可以使用除来自轮询输出信号的阈值外的值来确定测试传感器的初始填充状态。可以将测试传感器填充的其他百分比选择为与初始填充状态 LUF、HUF 和 SFF 相对应。

[0147] 在图 6A 的步骤 618 中,生物传感器系统响应于测试传感器是初始 SFF 的还是在初始 HUF 或 LUF 状态之后后续填充至 SFF 的,来选择补偿系统。补偿系统是通过未充满识别系统响应于与轮询信号相关的至少两个参数而选择的。未充满管理系统将响应于样品中的分析物浓度的输出信号与样品中的分析物浓度进行相关,并响应于测试传感器的初始填充状态进行补偿。

[0148] 尽管图 6A 的分析方法 600 的未充满管理系统使用轮询来确定未充满程度,但是类似地,可以利用如前所述的依次检测未充满识别系统来实现方法 600。因此,将利用在连续电极上施加的相对较短脉冲宽度的电压来替换步骤 604 和步骤 608 的轮询序列,并将测量输出电流,从而确定哪些电极对接触样品,并且视情况可选地确定样品穿过连续电极所需的时间。将与轮询方法类似地执行分析方法 600 的其他部分。

[0149] 当测试传感器为初始 SFF 时,未充满管理系统实施初始 SFF 补偿。对初始 SFF 补偿系统来说,基于斜率的补偿等式是优选的。初始 SFF 的基于斜率的补偿示例可以表示如下:

$$[0150] \quad A_{comp} = \frac{i - Int}{S_{cal} + f(Index)temp + f(Index)hct} \quad (\text{等式 6})$$

[0151] 这里, $f(Index)temp$ 是表示来自可归因于温度误差参数的参考相关性的斜率变化 (ΔS) 的指数函数,并且 $f(Index)hct$ 是表示来自可归因于红细胞压积误差参数的参考相关性的斜率变化 (ΔS) 的指数函数。

[0152] 更优选地,使用包括复杂指数函数的基于斜率的补偿等式。复杂指数函数可以将

f(Index)temp 指数函数和 f(Index)hct 指数函数组合为单个数学形式。包括具有组合起来的温度和红细胞压积函数的复杂指数函数的初始 SFF 的基于斜率的补偿等式先前被表示为等式 3。更优选地,为了针对初始 SFF 测试传感器也降低由用户自测引入的误差,未充满管理系统将利用基于斜率的补偿等式来实现初始 SFF 补偿,该基于斜率的补偿等式除了包括第一残差函数 R1 和第二残差函数 R2 外还包括作为主函数 P1 的复杂指数函数。包括主函数 P1 以及第一和第二残差函数的初始 SFF 补偿等式一般可以表示如下:

$$[0153] \quad A_{\text{comp}} = i / [S_{\text{cal}} * (1 + P1 + WC_1 * R1 + WC_2 * R2)] \quad (\text{等式 } 7)$$

[0154] 这里, A_{comp} 是样品的补偿后的分析物(例如葡萄糖)浓度, i 是电流值,例如来自图 2B 所示的第五激励脉冲的最后电流值, S_{cal} 是来自参考相关性等式的斜率, $P1$ 是主函数, WC_1 是第一残差加权系数, $R1$ 是第一残差函数, WC_2 是第二残差加权系数,并且 $R2$ 是第二残差函数。尽管示出了第二残差函数,但是并不需要它。

[0155] 等式 7 中使用的合适的主函数、第一和第二残差函数及其关联的残差加权系数可以表示如下:

$$[0156] \quad \text{主函数 } P1 = 17.5252 - 0.012154 * i_{7\text{-Hct}}' - 0.0258 * R3/2' - 15.057 * R5/4' - 20.04 * R6/5' + 16.318 * R6/4' - 5.1e-7 * i_{7\text{-Hct}}' * G_{\text{raw}}' + 0.0029343 * R4/3 * G_{\text{raw}}' + 0.01512 * R5/4 * G_{\text{raw}}' - 0.0191066 * R6/5 * G_{\text{raw}}' - 1.55e-6 * \text{Temp} * i_{7\text{-Hct}}' + 0.030154 * \text{Temp} * R5/4' - 0.006368 * \text{Temp} * R5/3' - 9.476e-4 * i_{7\text{-Hct}}' * R4/3' + 0.011803 * i_{7\text{-Hct}}' * R5/4' + 8.112e-4 * i_{7\text{-Hct}}' * R5/3' + 0.013868 * i_{7\text{-Hct}}' * R6/5' - 0.01303 * i_{7\text{-Hct}}' * R6/4' - 9.1e-6 * i_{7\text{-Hct}}' * R5/4 * G_{\text{raw}}' + 1.02e-5 * i_{7\text{-Hct}}' * R6/5 * G_{\text{raw}}'$$

[0157] (等式 8)

$$[0158] \quad \text{第一残差函数 } R1 = 4.4084 + 5.683 * R4/3' - 5.1348 * R5/4' - 4.2282 * R5/3' - 7.971 * R6/5' + 7.40 * R6/4' + 1.08e-5 * i_{7\text{-Hct}}' * G_{\text{raw}}' - 0.0015806 * R32 * G_{\text{raw}}' - 0.018626 * R43 * G_{\text{raw}}' - 0.044513 * R54 * G_{\text{raw}}' + 0.01978 * R53 * G_{\text{raw}}' + 0.04634 * R65 * G_{\text{raw}}' + 0.001481 * \text{Temp} * R32' + 0.03006 * \text{Temp} * R54' - 0.03737 * \text{Temp} * R64' - 0.001453 * i_{7\text{-Hct}}' * R43' + 7.836e-4 * i_{7\text{-Hct}}' * R53' + 6.61e-4 * i_{7\text{-Hct}}' * R65' + 1.75e-5 * i_{7\text{-Hct}}' * R54 * G_{\text{raw}}' - 2.89e-5 * i_{7\text{-Hct}}' * R65 * G_{\text{raw}}' \quad (\text{等式 } 9)$$

[0159] 其中, $i_{7\text{-Hct}}$ 是如图 2B 所示在 7 秒处来自红细胞压积感测电极的电流; Temp 是测量装置温度; $R3/2$ 、 $R4/3$ 、 $R5/4$ 、 $R6/5$ 、 $R5/3$ 和 $R6/4$ 是具有时间脉冲中较晚的最后电流除以时间脉冲中较早的最后电流的一般格式的脉冲间比率项的示例;以及 G_{raw} 是未补偿的分析物值。

[0160] 当测试传感器初始未充满然后后续填充至 SFF 时,二元制未充满管理系统将实施后续 SFF 补偿。二元制未充满管理系统一般被配置为检测与作为初始未充满的初始 LUF 状态相反的初始 HUF,这是由于测试传感器的工作电极一般与样品接触以指示二元制系统中的样品存在。对后续 SFF 补偿系统来说,基于斜率的补偿是优选的。后续 SFF 的基于斜率的补偿的示例可以表示如下:

$$[0161] \quad A_{\text{comp}} = \frac{i - \text{Int}}{S_{\text{cal}} + f(\text{Index})\text{temp} + f(\text{Index})\text{hct} + f(\text{Index})\text{SubSFF}} \quad (\text{等式 } 10)$$

[0162] 这里, $f(\text{Index})\text{SubSFF}$ 是表示归一化斜率偏差 ($\Delta S/S$) 的改变的指数函数,该归一化斜率偏差来自可归因于由测试传感器的初始未充满和后续 SFF 引入到分析中的误差

的参考相关性。

[0163] 更优选地, 后续 SFF 补偿系统包括基于斜率的补偿等式, 该基于斜率的补偿等式包括复杂指数函数, 其中, 使用与用于初始 SFF 补偿时的主函数不同的主函数 P2。尽管还可以使用不同的残差函数, 但是与用于初始 SFF 状态相比, 残差函数可能不那么有益, 这是由于可归因于自测的误差很可能被后续填充改变或降低。因此, 尽管对于由未充满识别系统确定的每个填充状态来说, 不同的残差函数是优选的, 但是并不需要它们。

[0164] 以下针对初始 HUF 补偿系统来说明针对后续 SFF 补偿而选择不同主函数 P2 的合理性。在二元制未充满识别系统在样品基本上未接触工作电极的情况下确定未充满的情形下, 可以将初始 LUF 类型补偿系统用于后续 SFF 补偿。具有与检测到初始 HUF 类型未充满的二元制未充满识别系统一起使用的不同主函数 P2 的后续 SFF 补偿等式可以表示如下:

[0165] 不同主函数 $P2 = 0.602 - 0.28941 * R3/2' - 22.651 * R6/4' - 9.204 * R7/6' + 22.807 * R7/5' - 26.617 * R8/7' + 15.771 * R8/6' - 0.019103 * R4/3 * G_{raw}' + 0.018181 * R5/3 * G_{raw}' - 0.009982 * R6/4 * G_{raw}' + 0.033009 * R8/7 * G_{raw}' - 0.022485 * R8/6 * G_{raw}' + 0.012486 * R3/2 * Temp' + 0.939 * R6/4 * Temp' - 0.9769 * R7/5 * Temp' + 0.56133 * R4/3 * EPF_{WE}' - 1.1673 * R5/4 * EPF_{WE}' + 0.57756 * R7/6 * EPF_{WE}' - 0.002448 * R4/3 * G_{raw}' * EPF_{WE}' + 0.005993 * R5/4 * G_{raw}' * EPF_{WE}' + 0.009662 * R6/5 * G_{raw}' * EPF_{WE}' - 0.0013429 * R6/4 * G_{raw}' * EPF_{WE}' - 0.011844 * R7/6 * G_{raw}' * EPF_{WE}'$ (等式 10A)

[0166] 其中, EPF_{WE} 是表示工作电极被样品显著接触的未充满状况的扩展轮询因子。在依次检测未充满识别系统的情况下, 可以针对 EPF_{WE} 使用依次检测因子 (SDF_{WE})。

[0167] 图 7A、图 7B、图 7C 和图 7D 示出了在测试传感器初始未充满且后续 SFF 全血时根据包括红血球的全血样品而确定的未补偿葡萄糖分析物浓度和已补偿葡萄糖分析物浓度之间的比较。测试传感器初始填充有低于 0.5 毫升的样品体积, 以创建未充满测试传感器, 其中, 0.5 毫升是测试传感器的样品贮存池的 SFF 体积。将补充样品添加至未充满测试传感器, 以提供后续 SFF 测试传感器, 然后确定每个样品的葡萄糖浓度。还将这些读数与来自初始 SFF 的传感器的读数进行比较。

[0168] 图 7A 示出了利用包括使比率误差参数 ($R7/6$) 与斜率相关的指数函数的后续 SFF 补偿的补偿前的 ΔS 值 (ΔS_{uncomp}) 和补偿后的 ΔS 值 (ΔS_{comp}) 之间的相关性。比率误差参数 $R7/6$ 表示由可测量物种响应于包括至少 7 个脉冲的门控电流分析测试激励脉冲序列的第 6 个和第 7 个脉冲而生成的分析输出信号电流之间的关系。可以使用其他输出信号电流和脉冲参考。比率误差参数 $R7/6$ 是根据分析输出信号而确定的误差参数的示例。使比率误差参数 $R7/6$ 与斜率相关的指数函数可以是使其他误差参数与斜率相关的各个指数函数中选择的。

[0169] 图 7B 示出了在将图 7A 的相关性用作依照等式 10 的指数函数时, 后续 SFF 测试传感器和初始 SFF 测试传感器的多个未补偿分析和已补偿分析的百分比偏倚 (% -bias) 值。图 7D 示出了在利用用作不同主函数的等式 10A 的复杂指数函数替换使比率误差参数 ($R7/6$) 与斜率相关的指数函数时的类似数据。菱形符号与未补偿后续 SFF 的所确定的分析物浓度的偏倚值相对应, 而正方形符号与后续 SFF 补偿后的分析物浓度的偏倚值相对应。在该曲线图的右侧标识了来自初始 SFF 的测试传感器的所确定的分析物浓度。其余读数来自在分析前利用第二次填充而后续 SFF 的初始未充满测试传感器。

[0170] 图 7C 图示了在测试传感器是初始未充满且后续 SFF 以供分析时落入 $\pm 15\%$ 百分比偏倚限度内的未补偿和已补偿的所确定的葡萄糖分析物浓度的百分比。曲线图的右侧示出了：约 0.4 毫升或更大的初始填充并不受益于后续 SFF 补偿系统。因此，对于该未充满管理系统，可以设置未充满识别系统以考虑约 0.4 毫升 SFF。还可以将约 0.45 毫升体积选择为 SFF，这是因为在约 0.4 至约 0.45 毫升体积范围内使用初始或后续 SFF 补偿系统是没有缺点的。未充满识别系统被配置为将约 0.25 毫升的样品量识别为存在但初始未充满。

[0171] 图 7C 中较深的线示出了在测试传感器初始未充满、后续 SFF 但未应用后续 SFF 补偿时落入 $\pm 15\%$ 百分比偏倚限度内的所确定的分析物浓度的百分比。较亮的线示出了在测试传感器初始未充满、后续 SFF 且应用了后续 SFF 补偿时落入 $\pm 15\%$ 百分比偏倚限度内的所确定的分析物浓度的百分比。初始未充满体积越小，则由后续 SFF 补偿提供的改进越大。在约 0.25 毫升的最低初始未充满体积处，仅 63% 的未补偿葡萄糖读数落入 $\pm 15\%$ 百分比偏倚限度内，而 96% 的已补偿葡萄糖读数落入 $\pm 15\%$ 百分比偏倚限度内。

[0172] 图 7E 示出了在对初始未充满且后续 SFF 的测试传感器进行了分析并且后续填充跟在初始填充后最多大约 30 秒时由二元制补偿系统提供的测量性能。曲线图的 X 轴示出了测试传感器的初始样品填充与测试传感器的后续样品填充之间的时间延迟。使用了大约 3 秒至大约 30 秒的后续填充延迟。在该实例中，等式 10A 的复杂指数函数提供了在跟使比率误差参数 ($R7/6$) 与斜率相关的指数函数一起使用时与等式 10 相当的测量性能。

[0173] 当测试传感器初始未充满然后后续 SFF 时，能够确定初始未充满程度的未充满管理系统将实施初始 LUF 补偿或初始 HUF 补偿。该能力可以改进生物传感器系统的测量性能，尤其是针对在利用二元制未充满管理系统的后续 SFF 补偿系统进行补偿时呈现出极小改进的测试传感器未充满体积。例如，参照图 7C 描述的测试传感器的从约 0.35 至约 0.42 毫升的体积范围可以受益于与用于约 0.25 至约 0.35 未充满体积的未充满补偿系统不同的未充满补偿系统。尽管以下描述了两个初始未充满程度 LUF 和 HUF，但是未充满管理系统可以确定和管理其他初始未充满程度。

[0174] 优选地，初始 LUF 补偿系统包括与在测试传感器初始 SFF 时所使用的主函数相同的主函数 P1。然而，优选地，将主函数 P1 至少与用于初始 SFF 测试传感器的第一残差函数不同的第一残差函数配对。因此，P1 优选与不同第一残差函数 R3 一起使用。可以使用初始 SFF 第二残差函数，可以使用与初始 SFF 第二残差函数不同的第二残差函数，或者初始 LUF 补偿系统可以不使用第二残差函数。

[0175] 尽管可以使用不同主函数，但是对初始 LUF 补偿系统来说，来自初始 SFF 状态的主函数 P1 是优选的，这是因为对初始 LUF 状态来说，初始样品填充并不实质上与工作电极的试剂发生反应。优选地，在初始 LUF 补偿系统中使用不同第一残差函数，以解决由于初始 LUF 而引起的自测类型误差对分析的实质影响。尽管不希望受任何特定理论的约束，但是初始 LUF 状态可以被认为是严重的自测类型误差。优选的初始 LUF 补偿等式可以表示如下：

[0176] $A_{\text{comp}} = i / [S_{\text{cal}} * (1 + P1 + WC_1 * R3)]$ (等式 11)

[0177] 这里， A_{comp} 是样品的补偿后的分析物（例如葡萄糖）浓度， i 是电流值，例如是来自图 2B 所示的第五激励脉冲的最后电流值， S_{cal} 是来自参考相关性等式的斜率，P1 是先前被表示为等式 8 的主函数， WC_1 是第一残差加权系数，并且 R3 是不同第一残差函数。尽管未使用不同第二残差函数，但是可以包括一个不同第二残差函数。优选地，主函数 P1 将补偿

该分析中的总的非随机误差的约 90%，而第一不同残差函数将补偿该非随机误差的剩余的 10%。

[0178] 等式 11 中使用的合适的不同第一残差函数 R3 可以表示如下：

[0179] 不同第一残差函数 $R3 = -11.8098 + 0.0039471 * i_{7-Hct}' - 0.46222 * R2/1' + 9.2972 * R4/3' + 6.4753 * R5/4' - 9.0922 * R5/3' + 5.6898 * R6/5' - 0.00000113 * i_{7-Hct} * G_{raw}' - 0.00034435 * R2/1 * G_{raw}' + 0.0024328 * R4/3 * G_{raw}' - 0.0034962 * R5/3 * G_{raw}' + 0.0022624 * R6/5 * G_{raw}' - 0.052217 * Temp * R4/3' + 0.046291 * Temp * R5/3' + 0.00024631 * i_{7-Hct} * R2/1' - 0.0057016 * i_{7-Hct} * R4/3' + 0.0056713 * i_{7-Hct} * R5/3' - 0.0041934 * i_{7-Hct} * R6/4' + 0.00000085 * i_{7-Hct} * R6/5 * G_{raw}' + 0.0040847 * SDF * R2/1' + 0.025846 * SDF * R4/3' - 0.032782 * SDF * R5/4'$ (等式 12)

[0180] 其中, SDF 是表示工作电极未被样品显著接触时的未充满状况的依次检测因子。在轮询未充满识别系统的情况下, 可以针对 SDF 使用扩展轮询因子 (EPF)。

[0181] 图 8A、图 8B、图 8C 和图 8D 示出了使用等式 8 的主函数和等式 12 的不同第一残差函数的 LUF 补偿系统的测量性能。约 100 个测试传感器是初始 SFF 的, 并且利用以及不利用如前所述的初始 SFF 补偿系统来确定葡萄糖浓度。约 600 个测试传感器初始填充至 LUF 体积, 其对于这些测试传感器来说大约为 0.25 毫升, 并在利用以及不利用 LUF 补偿系统确定葡萄糖浓度之前后续填充至 SFF。针对葡萄糖而分析的全血样品包括了表示葡萄糖浓度、红细胞压积含量和分析温度的全范围的样品。

[0182] 图 8A 示出了在对初始 LUF 且后续 SFF 的测试传感器进行了分析并且后续填充跟在初始填充后最多几乎 40 秒时由 LUF 补偿系统提供的测量性能。曲线图的 X 轴示出了测试传感器的初始样品填充与测试传感器的后续样品填充之间的时间延迟。使用了大约 3 秒至大约 35 秒的后续填充延迟。例如, 分析 801 是来自以下分析的未补偿的所确定的葡萄糖浓度: 在该分析中, 测试传感器是初始 LUF, 并在自初始填充起经过约 30 秒后后续 SFF。图 8B 示出了针对包括大约 20%、40% 和 55% (体积 / 体积) 的红细胞压积含量的全血样品, 根据图 8A 的数据集且利用了 LUF 补偿系统的测量性能。图 8C 示出了针对在大约 15°C、22°C 和 35°C 下分析的样品, 也根据上述同一数据集且利用了 LUF 补偿系统的测量性能。图 8D 示出了针对具有大约 50mg/dL、75mg/dL、330mg/dL 和 550mg/dL 的葡萄糖浓度的样品, 利用了 LUF 补偿系统的测量性能。

[0183] 下表 I 概括了在无补偿的情况下以及在利用了 LUF 补偿系统的情况下初始 LUF 且后续 SFF 的测试传感器的测量性能结果。表 I 还概括了在无补偿的情况下以及在利用了初始 SFF 补偿系统的情况下初始 SFF 测试传感器的总体性能结果, 以供比较。表 I 示出了根据 596 个初始 LUF 且后续 SFF 的测试传感器和根据 112 个初始 SFF 测试传感器而确定的均值百分比偏倚以及由此确定的百分比偏倚标准差。还示出了落入相对于利用 YSI 参考仪器确定的血样的参考葡萄糖浓度的 $\pm 5\%$ 、 $\pm 8\%$ 、 $\pm 10\%$ 、 $\pm 12.5\%$ 和 $\pm 15\%$ 百分比偏倚限度内的分析的百分比。

[0184]

	均值 %-bias	%-bias SD	±5%以 内的%	±8%以 内的%	±10%以 内的%	±12.5%以 内的%	±15%以 内的%	分析
初始 LUF 补偿	-0.56	4.02	77.5	96.0	98.7	99.5	99.8	596
初始 SFF 补偿	-0.20	4.97	77.7	89.3	94.6	99.1	99.1	112
初始 LUF 未补偿	-10.26	23.05	13.6	23.3	28.7	35.7	40.4	596
初始 SFF 未补偿	0.30	27.47	15.2	19.6	21.4	26.8	41.1	112

[0185] 表 I

[0186] 对于大约 600 个或更少测试传感器,具有初始 LUF 且后续 SFF 的测试传感器的 LUF 补偿系统的使用使得超过 95%的分析处于 $\pm 10\%$ 百分比偏倚限度内,使得超过 85%的分析处于 $\pm 8\%$ 百分比偏倚限度内,并且使得超过 75%的分析处于 $\pm 5\%$ 百分比偏倚限度内。这表示出:相对于来自初始 LUF 且后续 SFF 的测试传感器的未补偿分析,在 $\pm 10\%$ 百分比偏倚限度下有大于 240% $((98.7-28.7)/28.7*100)$ 的改进以及在 $\pm 5\%$ 百分比偏倚限度下有大于 400% $((77.5-13.6)/13.6*100)$ 的改进。事实上,相比于初始 SFF 测试传感器,针对初始 LUF 且后续 SFF 的测试传感器而观察到了类似或更好的补偿后的测量性能。

[0187] 对于利用 600 个或更少测试传感器执行的 600 次或更少次分析,具有初始 LUF 且后续 SFF 的测试传感器的 LUF 补偿系统的使用还提供了小于 5 的百分比偏倚标准差。这表示出:相对于未补偿分析,在百分比偏倚标准差上有大于 80% $((23.05-4.02)/23.05*100)$ 的改进。

[0188] 这些测量性能结果是针对具有大约 20% (体积 / 体积) 至大约 55% 红细胞压积含量的全血样品,在从大约 15℃ 至大约 35℃ 的样品温度范围内以及对于大约 50mg/dL 至 500mg/dL 范围内的葡萄糖浓度、利用 LUF 补偿系统来获得的。未充满管理系统针对以下测试传感器提供了这些结果:所述测试传感器是初始 LUF,并且在自初始填充起 6 秒或更短时间内、在自初始填充起 15 秒或更短时间内、在自初始填充起 30 秒或更短时间内以及在自初始填充起 35 秒或更短时间内后续 SFF。因此,LUF 补偿系统针对在大约 40 秒内后续填充至 SFF 的初始 LUF 测试传感器提供了生物传感器系统的测量性能的显著改进。

[0189] 优选地,初始 HUF 补偿系统包括与当测试传感器是初始 SFF 时所使用的主函数不同的主函数 P2。视情况可选地,可以将不同主函数 P2 跟与用于初始 SFF 测试传感器的第一残差函数不同的第一残差函数配对。因此,如果初始 HUF 补偿系统包括第一残差函数,则 P2 跟与用于初始 SFF 测试传感器的第一残差函数不同的第一残差函数一起使用,但是,初始 HUF 补偿系统可以不使用第一残差函数。可以使用初始 SFF 第二残差函数,可以使用与初始 SFF 第二残差函数不同的第二残差函数,或者初始 HUF 补偿系统可以不使用第二残差函数。如果第一残差函数与初始 HUF 补偿系统一起使用,则该第一残差函数与用于初始 SFF

状态的残差函数不同,这是因为主函数已从 P1 改变为 P2,并且该残差函数是对主函数基本上未补偿的误差进行补偿。

[0190] 对初始 HUF 状态来说,来自初始 SFF 状态的不同主函数是优选的,这是因为对 HUF 状态来说,样品的初始填充开始与工作电极的试剂发生化学反应以生成可测量物种。因此,在将后续样品填充提供给测试传感器之前和之后都生成可测量物种。该情形可能导致:当对样品施加分析测试激励时,当出现初始 HUF 时比当出现初始 SFF 时在样品中存在更多可测量物种。因此,初始 HUF 状态可能会提供可测量物种的电化学氧化还原速率与在该分析的分析部分期间样品的潜在分析物浓度之间的如下关系:该关系与当测试传感器是初始 SFF 的情况时出现的关系不同。因此,将会后续 SFF 的初始 HUF 状态可以被认为是与当对初始 SFF 测试传感器进行分析时实质上不同的分析。

[0191] 尽管不是优选的,但是初始 HUF 补偿系统可以使用与在测试传感器是初始 SFF 时所使用的主函数相同的主函数 P1。然而,在该实例中,关于初始 LUF 补偿系统,将使用不同第一残差函数。实际上,这将很可能导致该不同第一残差函数从主函数 P1 接管比所期望的补偿更多的补偿,这是因为后 HUF 分析 (post-HUF analysis) 可以被认为是与后 SFF 分析或后 LUF 分析实质上不同的分析。因此,对于与不同第一残差函数一起使用初始 SFF 或 LUF 主函数而言,将很可能导致该不同第一残差函数补偿了未经补偿的分析物浓度中的多于 10% 的非随机误差——这是很可能成为现实但并非优选的情形。此外,该情形导致:与分析中的误差进行补偿相比,该不同第一残差函数更多地补偿了主函数 P1 中的“缺陷”。这将很可能导致第一残差函数在对分析中的误差进行补偿的方面不那么有效。因此,尽管初始 HUF 补偿系统可以单独使用初始 SFF 主函数 P1 或者与不同第一残差函数一起使用该初始 SFF 主函数 P1,但是对初始 HUF 补偿系统来说,在利用或不利用不同第一残差函数的情况下,不同的主函数 P2 是优选的。优选的初始 HUF 补偿等式可以表示如下:

[0192] $A_{\text{comp}} = (i - \text{Int}) / [S_{\text{cal}} * (1 + P2)]$ (等式 13)

[0193] 这里, A_{comp} 是样品的补偿后的分析物(例如葡萄糖)浓度, i 是电流值,例如是来自图 2B 所示的第五激励脉冲的最后电流值, Int 是来自参考相关性等式的截距, S_{cal} 是来自参考相关性等式的斜率,并且 P2 是与先前在等式 8 中表示的主函数不同的主函数。尽管因为已经通过延长的与工作电极试剂的样品反应时间基本上降低了自测误差所以未使用不同第一残差函数,但是可以包括一个不同第残差函数。

[0194] 在等式 13 中使用的合适的不同主函数 P2 可以表示如下:

[0195] 不同主函数 $P2 = 8.9398 - 0.0034873 * i_{7-\text{Hct}}' + 0.09534 * \text{Temp}' + 0.56865 * R1' - 0.67442 * R2/1' + 1.7684 * R5/3' - 11.9758 * R6/5' - 0.00029591 * i_{7-\text{Hct}} * R1' + 0.00044337 * i_{7-\text{Hct}} * R2/1' + 0.0024269 * i_{7-\text{Hct}} * R5/4' + 0.0051844 * i_{7-\text{Hct}} * R6/5' - 0.0038634 * i_{7-\text{Hct}} * R6/4' - 0.00073925 * R2/1 * G_{\text{raw}}' - 0.00188086 * R3/2 * G_{\text{raw}}' - 0.033466 * R4/3 * G_{\text{raw}}' + 0.041547 * R5/3 * G_{\text{raw}}' + 0.040176 * R6/5 * G_{\text{raw}}' - 0.045438 * R6/4 * G_{\text{raw}}' - 0.061549 * \text{Temp} * R4/3' - 0.31944 * \text{Temp} * R5/4' + 0.30496 * \text{Temp} * R6/4' - 0.0077184 * \text{SDF}_{\text{WE}} * R1' + 0.0036398 * \text{SDF}_{\text{WE}} * R21' - 0.0018913 * \text{SDF}_{\text{WE}} * R43'$ (等式 14)

[0196] 其中, $R1$ 是脉冲内电流比率 ($i_{1.5}/i_{1.1}$) 项的示例,并且 SDF_{WE} 是表示工作电极被样品显著接触时的未充满状况的依次检测因子。

[0197] 图 9A、图 9B、图 9C 和图 9D 示出了使用等式 14 的不同主函数的 HUF 补偿系统的性

能。约 100 个测试传感器是初始 SFF 的,并且利用以及不利用如前所述的初始 SFF 补偿系统来确定葡萄糖浓度。约 650 个测试传感器被初始填充至 HUF 体积,其对于这些测试传感器而言约为 0.43 毫升,并在利用以及不利用 HUF 补偿系统的情况下确定葡萄糖浓度之前被后续填充至 SFF。针对葡萄糖而分析的全血样品包括了表示葡萄糖浓度、红细胞压积含量和分析温度的全范围的样品。

[0198] 图 9A 示出了在对初始 HUF 且后续 SFF 的测试传感器进行了分析并且后续填充跟在初始填充后最多几乎 40 秒时由 HUF 补偿系统提供的测量性能。曲线图的 X 轴示出了测试传感器的初始样品填充与测试传感器的后续样品填充之间的时间延迟。使用了大约 3 秒至大约 35 秒的后续填充延迟。图 9B 示出了针对包括大约 20%、40% 和 55% (体积 / 体积) 的红细胞压积含量的全血样品,根据图 9A 的数据集且利用了 HUF 补偿系统的测量性能。图 9C 示出了针对在大约 15℃、22℃ 和 35℃ 下分析的样品,根据上述同一数据集且利用了 HUF 补偿系统的测量性能。图 9D 示出了针对具有大约 50mg/dL、75mg/dL、330mg/dL 和 550mg/dL 的葡萄糖浓度的样品,利用了 HUF 补偿系统的测量性能。

[0199] 下表 II 概括了在无补偿的情况下以及在利用了 HUF 补偿系统的情况下初始 HUF 且后续 SFF 的测试传感器的测量性能结果。表 II 还概括了在无补偿的情况下以及在利用了初始 SFF 补偿系统的情况下初始 SFF 测试传感器的总体性能结果,以供比较。表 II 示出了根据 648 个初始 HUF 且后续 SFF 的测试传感器和根据 108 个初始 SFF 测试传感器而确定的均值百分比偏倚以及由此确定的百分比偏倚标准差。还示出了落入相对于利用 YSI 参考仪器确定的血样的参考葡萄糖浓度的 $\pm 5\%$ 、 $\pm 8\%$ 、 $\pm 10\%$ 、 $\pm 12.5\%$ 和 $\pm 15\%$ 百分比偏倚限度内的分析的百分比。

[0200]

	均值 %-bias	%-bias SD	$\pm 5\%$ 以 内的%	$\pm 8\%$ 以 内的%	$\pm 10\%$ 以 内的%	$\pm 12.5\%$ 以 内的%	$\pm 15\%$ 以 内的%	分析
初始 HUF 补偿	1.88	3.46	79.0	94.8	98.6	100.0	100.0	648
初始 SFF 补 偿	0.45	3.00	91.7	97.2	100.0	100.0	100.0	108
初始 HUF 未补偿	0.02	24.18	16.4	26.9	34.0	40.7	40.7	648
初始 SFF 未 补偿	-1.76	28.63	12.0	20.4	22.2	28.7	28.7	108

[0201] 表 II

[0202] 对于大约 650 个或更少测试传感器,具有初始 HUF 且后续 SFF 的测试传感器的 HUF 补偿系统的使用使得超过 95% 的分析处于 $\pm 10\%$ 百分比偏倚限度内,使得超过 90% 的分析处于 $\pm 8\%$ 百分比偏倚限度内,并且使得超过 75% 的分析处于 $\pm 5\%$ 百分比偏倚限度内。这表示出:相对于来自初始 HUF 且后续 SFF 的测试传感器的未补偿分析,在 $\pm 10\%$ 百分比

偏倚限度下有几乎 200% $((98.6-34)/34*100)$ 的改进以及在 $\pm 5\%$ 百分比偏倚限度下有几乎 400% $((79-16.4)/16.4*100)$ 的改进。事实上,相比于初始 SFF 测试传感器,针对初始 HUF 且后续 SFF 的测试传感器而观察到了类似的补偿后测量性能。

[0203] 对于利用 650 个或更少测试传感器执行的 650 次或更少次分析,具有初始 HUF 且后续 SFF 的测试传感器的 HUF 补偿系统的使用还提供了小于 4 的百分比偏倚标准差。这表示出:相比于未补偿分析,在百分比偏倚标准差上有大于 80% $((24.18-3.46)/24.18*100)$ 的改进。

[0204] 这些测量性能结果是针对具有大约 20% (体积 / 体积) 至大约 55% 红细胞压积含量的全血样品,在从大约 15℃ 至大约 35℃ 的样品温度范围内以及对于大约 50mg/dL 至 500mg/dL 范围内的葡萄糖浓度、利用 HUF 补偿系统来获得的。未充满管理系统针对以下测试传感器提供了这些结果:所述测试传感器是初始 HUF,并且在自初始填充起 6 秒或更短时间内、在自初始填充起 15 秒或更短时间内、在自初始填充起 30 秒或更短时间内以及在自初始填充起 35 秒或更短时间内后续 SFF。因此,HUF 补偿系统针对在大约 40 秒内后续填充至 SFF 的初始 HUF 测试传感器提供了生物传感器系统的测量性能的显著改进。

[0205] 图 10A 示出了具有未充满管理系统的生物传感器系统 1000 的示意图。生物传感器系统 1000 确定样品中的分析物浓度。生物传感器系统 1000 可以用于确定例如全血、尿液、唾液等生物流体中的例如醇、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、酶等一种或多种分析物浓度。尽管示出了特定配置,但是系统 1000 可以具有其他配置,包括具有附加组件的配置。

[0206] 未充满管理系统改进了系统 1000 的在出现初始未充满之后确定样品中的分析物浓度方面的准确度和 / 或精确度。未充满管理系统包括未充满识别系统和未充满补偿系统。未充满识别系统指示生物流体的样品何时已初始 SFF 或初始未充满测试传感器贮存池 1008。如果测试传感器贮存池 1008 是初始未充满的,则未充满识别系统指示系统 1000 请求补充样品。未充满补偿系统响应于由未充满识别系统确定的贮存池 1008 的初始填充状态,针对分析中的一个或多个误差来补偿分析物浓度。

[0207] 生物传感器系统 1000 包括测量装置 1002 和测试传感器 1004。测量装置 1002 可以被实现为台式装置、便携式装置或手持装置等。手持装置是可在人手中握持的装置,并且是便携式的。手持装置的示例是可从印地安那州埃尔克哈特 (Elkhart, IN) 的拜尔健康护理有限责任公司得到的 **Ascensia® Elite** 血糖监测仪的测量装置。

[0208] 测试传感器 1004 具有基底 1006,基底 1006 形成具有开口 1012 的贮存池 1008。视情况可选的通道 1010 可以提供贮存池 1008 与开口 1012 之间的流体沟通。贮存池 1008 和通道 1010 可以被具有通风孔的盖子 (未示出) 覆盖。贮存池 1008 限定了部分封闭的体积。贮存池 1008 可以包含帮助保持液体样品的组分,例如遇水膨胀型聚合物或多孔聚合物基质 (porous polymer matrix)。试剂可以沉积到贮存池 1008 和 / 或通道 1010 中。试剂包括一种或多种酶、介体、粘合剂以及其他的活性或非活性物种。测试传感器 1004 可以具有与贮存池 1008 的部分封闭的体积进行电气通信的样品接口 1014。测试传感器 1004 可以具有其他配置。

[0209] 在电化学系统中,样品接口 1014 具有与工作电极 1032 及反电极 1034 相连接的导体。样品接口 1014 还可以包括与一个或多个附加电极 1036 相连接的导体,可以测量来自

该一个或多个附加电极 1036 的辅助输出信号。电极可以基本上处于相同平面中。电极可以布置在形成贮存池 1008 用的基底 1006 的表面上。电极可以延伸或突出至由贮存池 1008 形成的体积中。电介质层可以部分地覆盖上述这些导体和 / 或电极。介体可以布置在工作电极和反电极上或附近。样品接口 1014 可以具有其他组件和配置。

[0210] 测量装置 1002 包括与传感器接口 1018 及视情况可选的显示器 1020 相连接的电路 1016。电路 1016 包括与信号发生器 1024、视情况可选的温度传感器 1026 和存储介质 1028 相连接的处理器 1022。测量装置 1002 可以具有其他组件和配置。

[0211] 信号发生器 1024 响应于处理器 1022 将电激励信号提供给传感器接口 1018。电激励信号可以包括在未充满管理系统中使用的轮询信号和分析测试激励信号。电激励信号可以由传感器接口 1018 传输至样品接口 1014。电激励信号可以是电位或电流,并且可以是恒定的、可变的或其组合(例如当以 DC 信号偏移来施加 AC 信号时)。可以将电激励信号作为单个脉冲而应用,或者以多个脉冲、序列或周期的形式而应用。信号发生器 1024 还可以记录从传感器接口 1018 接收到的记录信号,作为发生记录器。

[0212] 视情况可选的温度传感器 1026 确定在样品的分析期间使用的温度。样品的温度可以是直接测量的、或是从输出信号计算的,或者可以假定样品的温度等于或近似于所测量的环境温度或者实现生物传感器系统 1000 用的测量装置 1002 的温度。可以使用热敏电阻、温度计或其他温度感测装置来测量温度。可以使用其他技术来确定样品温度。

[0213] 存储介质 1028 可以是磁、光或半导体存储器,或者是其他的处理器可读存储装置等等。存储介质 1028 可以是固定存储装置或例如存储卡等可移除存储装置。

[0214] 处理器 1022 使用存储于存储介质 1028 中的处理器可读软件代码和数据来实现未充满管理系统和其他数据处理。处理器 1022 响应于测试传感器 1004 在传感器接口 1018 处的存在、样品对测试传感器 1004 的施加、用户输入等,启动未充满管理系统。处理器 1022 指导信号发生器 1024 将电激励信号提供给传感器接口 1018。

[0215] 处理器 1022 接收并测量来自传感器接口 1018 的输出信号。输出信号可以是电信号,例如电流或电位。输出信号包括在未充满管理系统中使用的轮询输出信号。输出信号包括响应于样品中的可测量物种的氧化还原反应而生成的用于确定样品的分析物浓度的分析输出信号。处理器 1022 可以将轮询输出信号与一个或多个轮询阈值进行比较,如前面所讨论。

[0216] 当样品如前面所讨论的那样并未 SFF 贮存池 1008 时,处理器 1022 提供出错信号或者未充满状况的其他指示符。处理器 1022 可以将出错信号显示在显示器 1020 上,并可以将出错信号和相关数据存储在存储介质 1028 中。处理器 1022 可以在分析物分析期间或之后的任何时刻处提供出错信号。处理器 1022 可以在检测到未充满状况时提供出错信号,并提示用户将更多样品添加至测试传感器 1004。处理器 1022 可以在检测到未充满状况时停止分析物分析。

[0217] 处理器 1022 使用如前所述的相关性等式根据输出信号来确定经过未充满补偿后的分析物浓度。可以将分析物分析的结果输出至显示器 1020,并可以将这些结果存储在存储介质 1028 中。分析物浓度与输出信号之间的相关性等式以及未充满补偿系统的补偿等式可以以图形、数学、其组合等方式表示。等式可以由存储于存储介质 1028 中的项目编号(PNA)表、另一查找表等表示。常量和加权系数也可以存储在存储介质 1028 中。与分析物

分析的实施有关的指令可以由存储于存储介质 1028 中的计算机可读软件代码提供。该代码可以是目标代码,或者是描述或控制这里所述的功能的任何其他代码。可以对来自分析物分析的数据进行一个或多个数据处理,包括在处理器 1022 中对衰减速率、K 常量、比率、函数等的确定。

[0218] 传感器接口 1018 具有与测试传感器 1004 的样品接口 1014 的导体相连接或电气通信的触点。电气通信包括通过有线、无线等等方式。传感器接口 1018 通过这些触点将来自信号发生器 1024 的电激励信号传输至样品接口 1014 中的连接器。传感器接口 1018 将来自样品接口 1014 的输出信号传输至处理器 1022 和 / 或信号发生器 1024。

[0219] 显示器 1020 可以是模拟的或数字的。显示器 1020 可以是 LCD、LED、OLED、真空荧光灯、或者适于显示出数字读数的另一显示器。可以使用其他显示器。显示器 1020 与处理器 1022 电气通信。显示器 1020 可以与测量装置 1002 分离,例如当其与处理器 1022 无线通信时。或者,可以从测量装置 1002 移除显示器 1020,例如当测量装置 1002 与远程计算装置、药物剂量泵等电气通信时。

[0220] 在使用中,生物传感器系统 1000 在样品的分析之前启用并执行一个或多个诊断例程或其他准备功能。测试传感器 1004 的样品接口 1014 与测量装置 1002 的传感器接口 1018 进行电气通信和 / 或光通信。电气通信包括:让输入和 / 或输出信号在传感器接口 1018 中的触点与样品接口 1014 中的导体之间传送。测试传感器 1004 接收样品,优选液体形式的生物流体。通过将样品引入到开口 1012,将样品传送至由贮存池 1008 形成的体积中。样品通过视情况可选的通道 1010 流入至贮存池 1008 中,填充该体积且同时排出先前所含的空气。液体样品与沉积到通道 1010 和 / 或贮存池 1008 中的试剂发生化学反应。

[0221] 处理器 1022 识别何时存在或不存在以供分析的生物流体的样品。样品接口 1014 将样品输出信号提供给传感器接口 1018。处理器 1022 从传感器接口 1018 接收样品输出信号。处理器 1022 可以在显示器 1020 上显示出样品输出信号,和 / 或可以将样品输出信号存储在存储介质 1028 中。当样品轮询输出信号达到一个或多个样品阈值时或者当在两个或更多个电极之间发生电导通时处理器 1022 检测出存在样品。当样品轮询输出信号未达到一个或多个样品阈值时或者当在两个或更多个电极之间未发生电导通时处理器 1022 可以检测出不存在样品。

[0222] 处理器 1022 检测样品何时 SFF 或未充满贮存池 1008。样品接口 1014 将体积输出信号提供给传感器接口 1018。处理器 1022 从传感器接口 1018 接收体积输出信号。处理器 1022 可以在显示器 1020 上显示出体积输出信号,和 / 或可以将体积输出信号存储在存储介质 1028 中。处理器 1022 将体积输出信号与一个或多个体积阈值进行比较。当依次接触次数或体积轮询输出信号达到一个或多个体积阈值时处理器 1022 识别出样品已 SFF 贮存池 1008。当依次接触次数或体积轮询输出信号未达到一个或多个体积阈值时处理器 1022 识别出样品未充满贮存池 1008。

[0223] 当处理器识别出样品未充满贮存池 1008 时,处理器 1022 在继续进行分析物分析之前提示用户将补充样品添加至测试传感器 1004。当体积输出信号表明贮存池 1008 未 SFF 时,处理器 1022 可以提供出错信号或者未充满状况的其他指示符。出错信号可以包括从用户请求补充样品的请求或符号。当在贮存池 1008 未充满之后通过后续填充将更多样品提供给贮存池 1008 时,更大的样品体积生成另一样品输出信号。处理器 1022 确定当该另一

样品输出信号达到上述同一阈值或另一样品阈值时存在补充样品。

[0224] 当处理器 1022 识别出贮存池 1008 是 SFF 的时,处理器 1022 指导信号发生器 1024 对样品施加分析测试激励信号。样品响应于测试激励信号而生成一个或多个输出信号。处理器 1022 测量由样品生成的输出信号。根据所测量的输出信号,处理器 1022 确定样品的分析物浓度。根据由处理器 1022 在未充满识别期间确定的初始填充状态和任何后续填充状态,处理器应用适当的未充满补偿。例如,如果未充满识别系统确定了初始 SFF,则处理器 1022 应用初始 SFF 补偿。处理器 1022 利用至少一个斜率偏差值来调整输出信号、分析物浓度与输出信号之间的相关性、和 / 或非未充满补偿分析物浓度。可以根据斜率调整后相关性和输出信号来确定分析物浓度。如前所述,还可以使用归一化技术。

[0225] 尽管描述了本发明的各个实施例,但是对于本领域的普通技术人员来说显而易见的是,在本发明的范围内,其他实施例和实施方式是可能的。

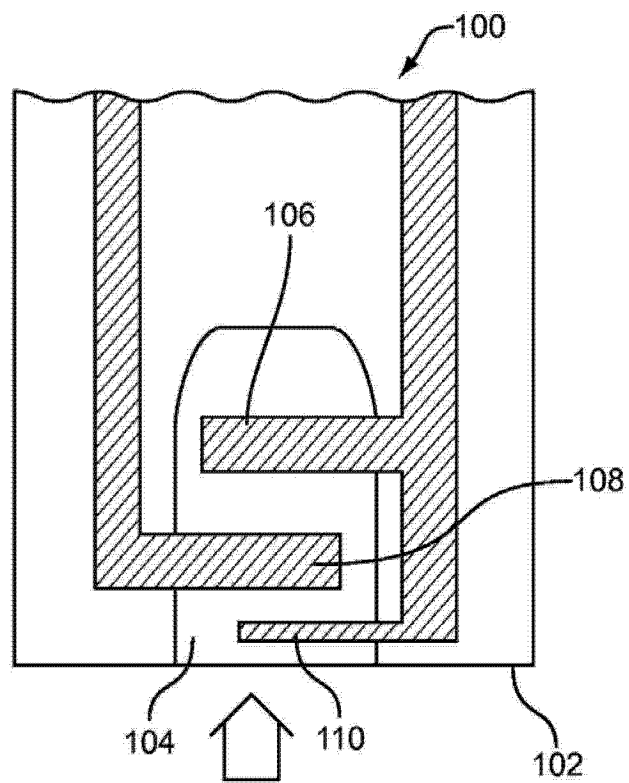


图 1A

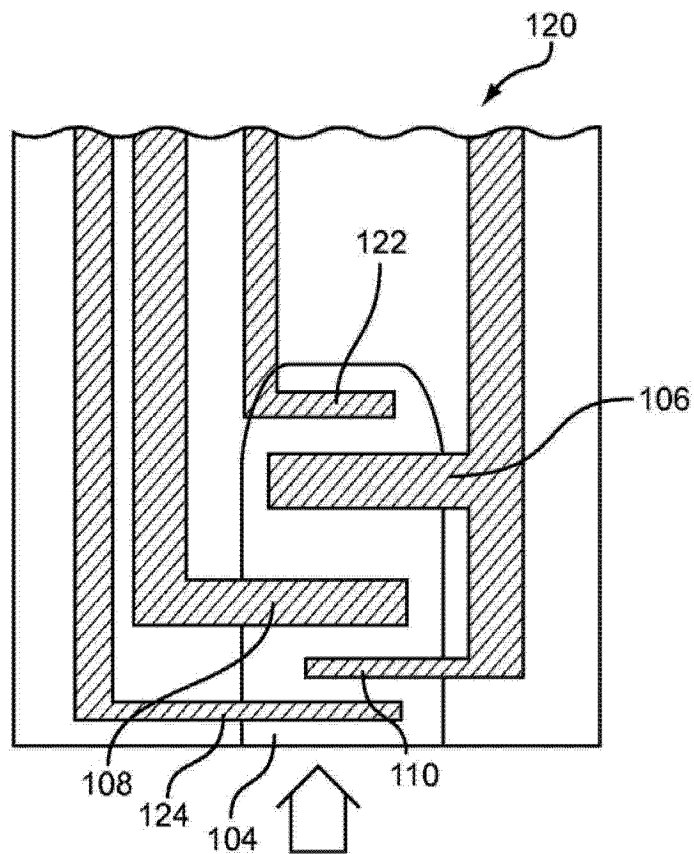


图 1B

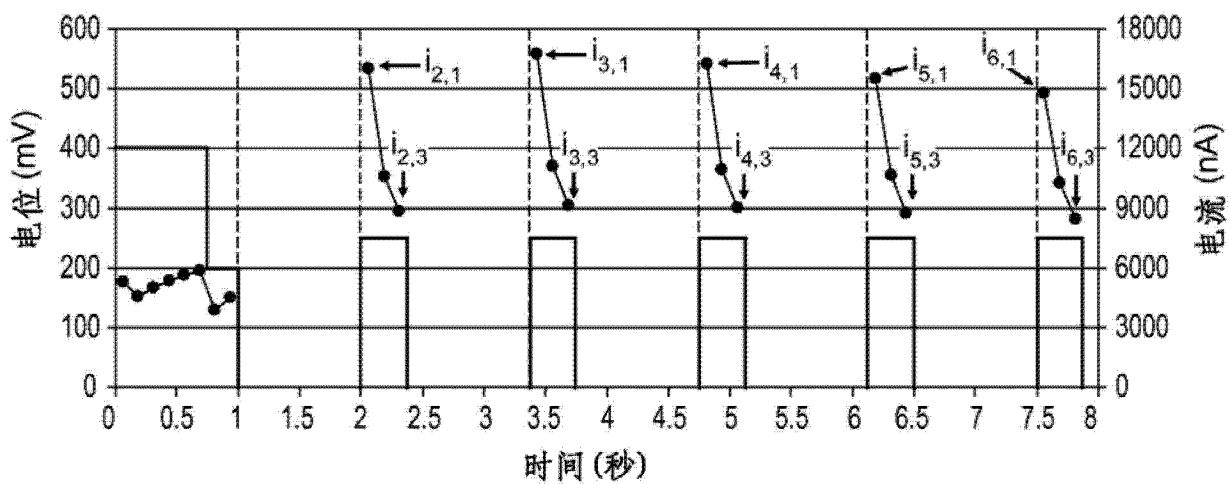


图 2A

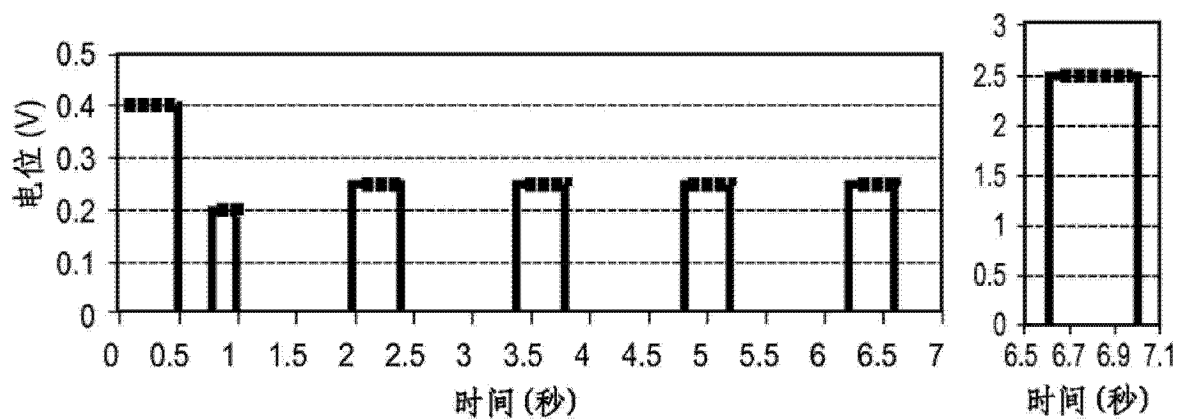


图 2B

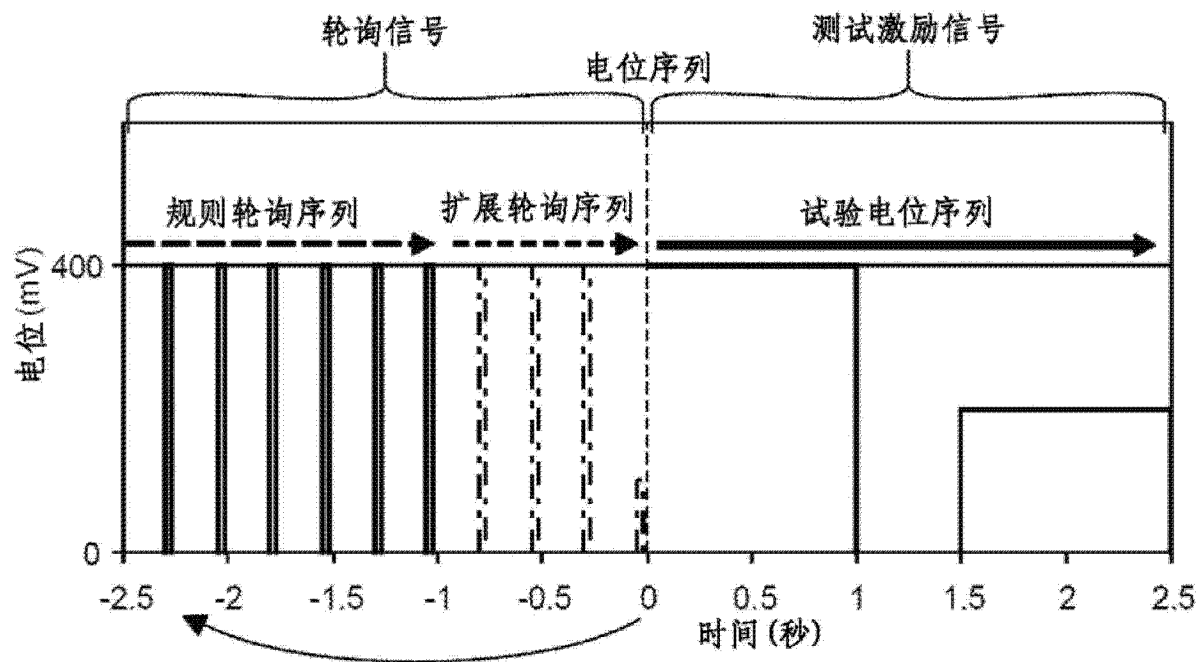


图 3A

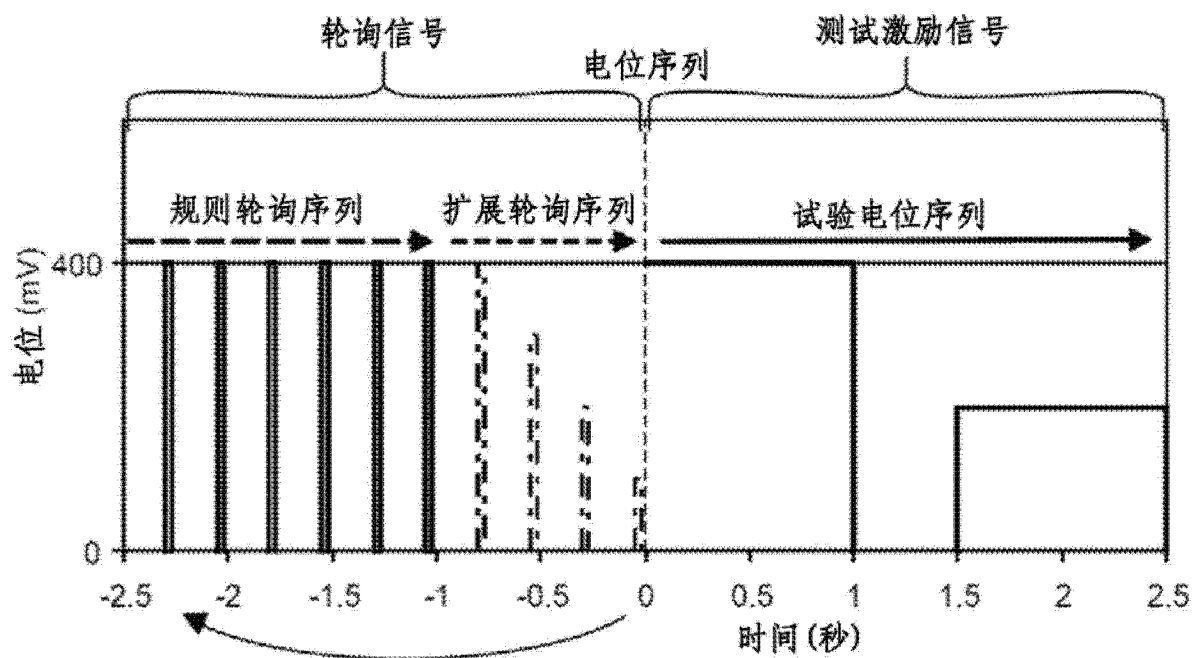


图 3B

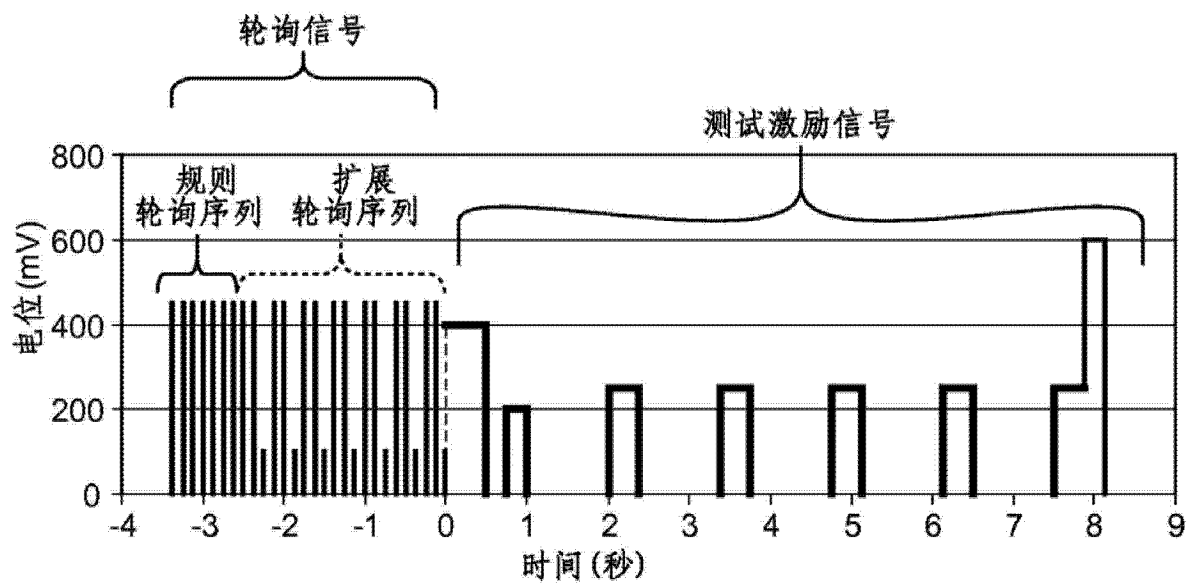


图 3C

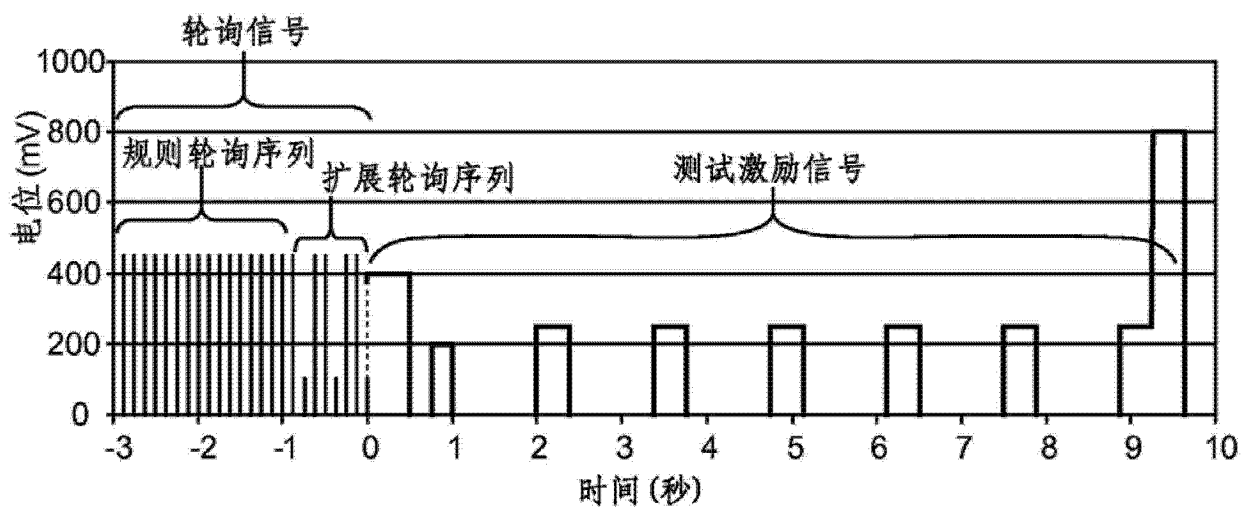


图 3D

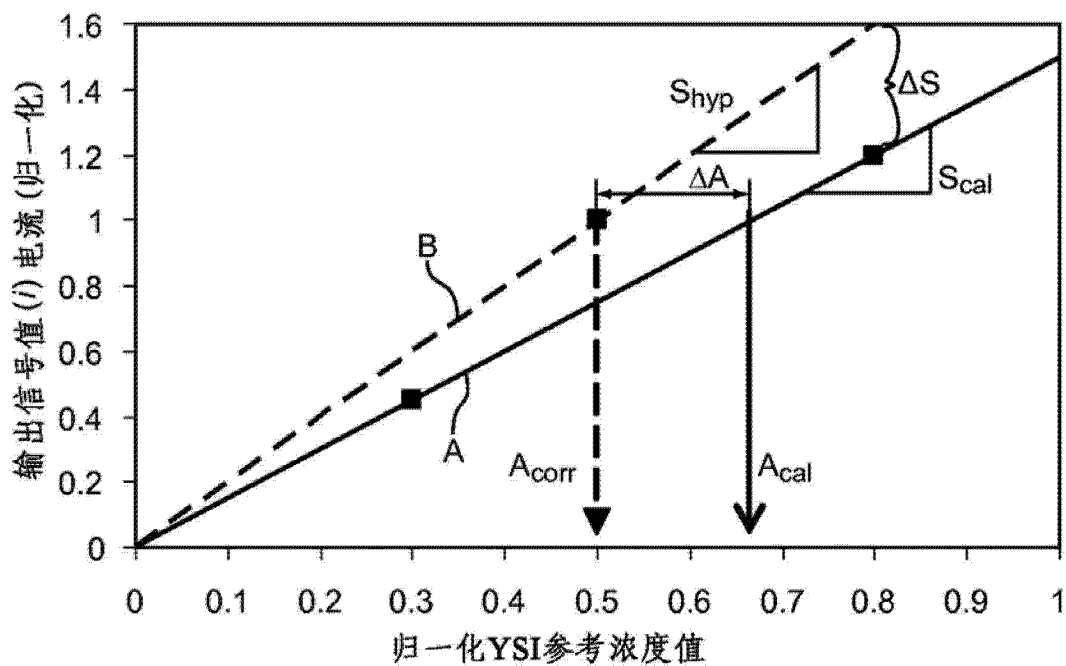


图 4A

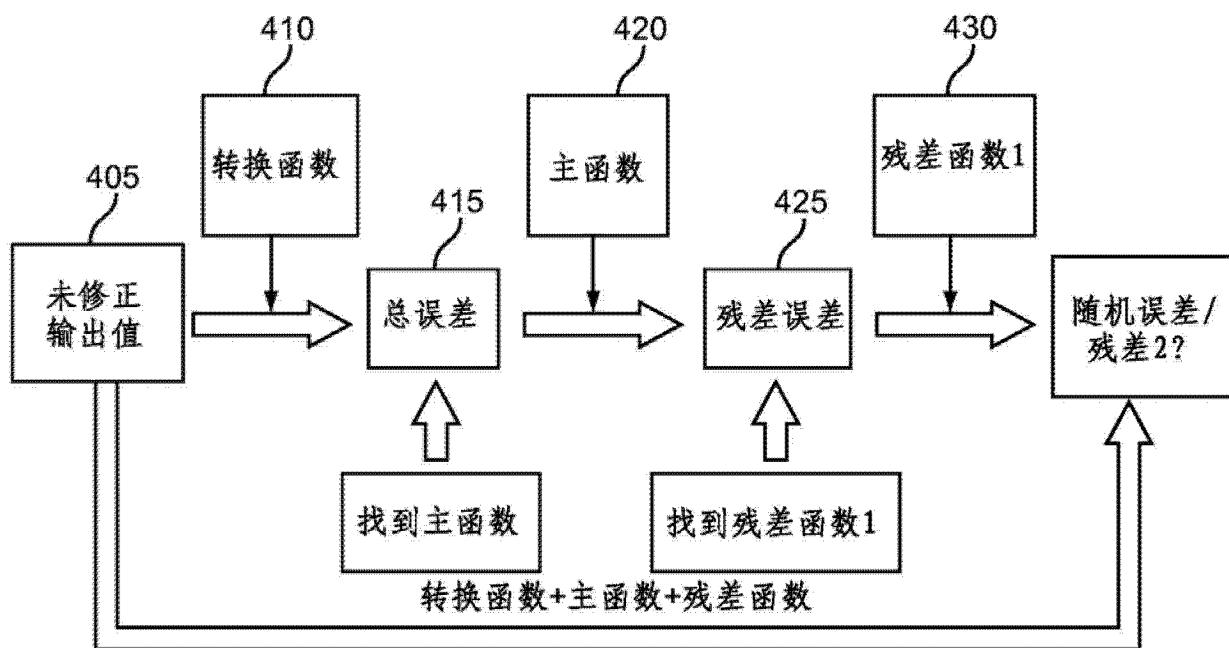


图 4B

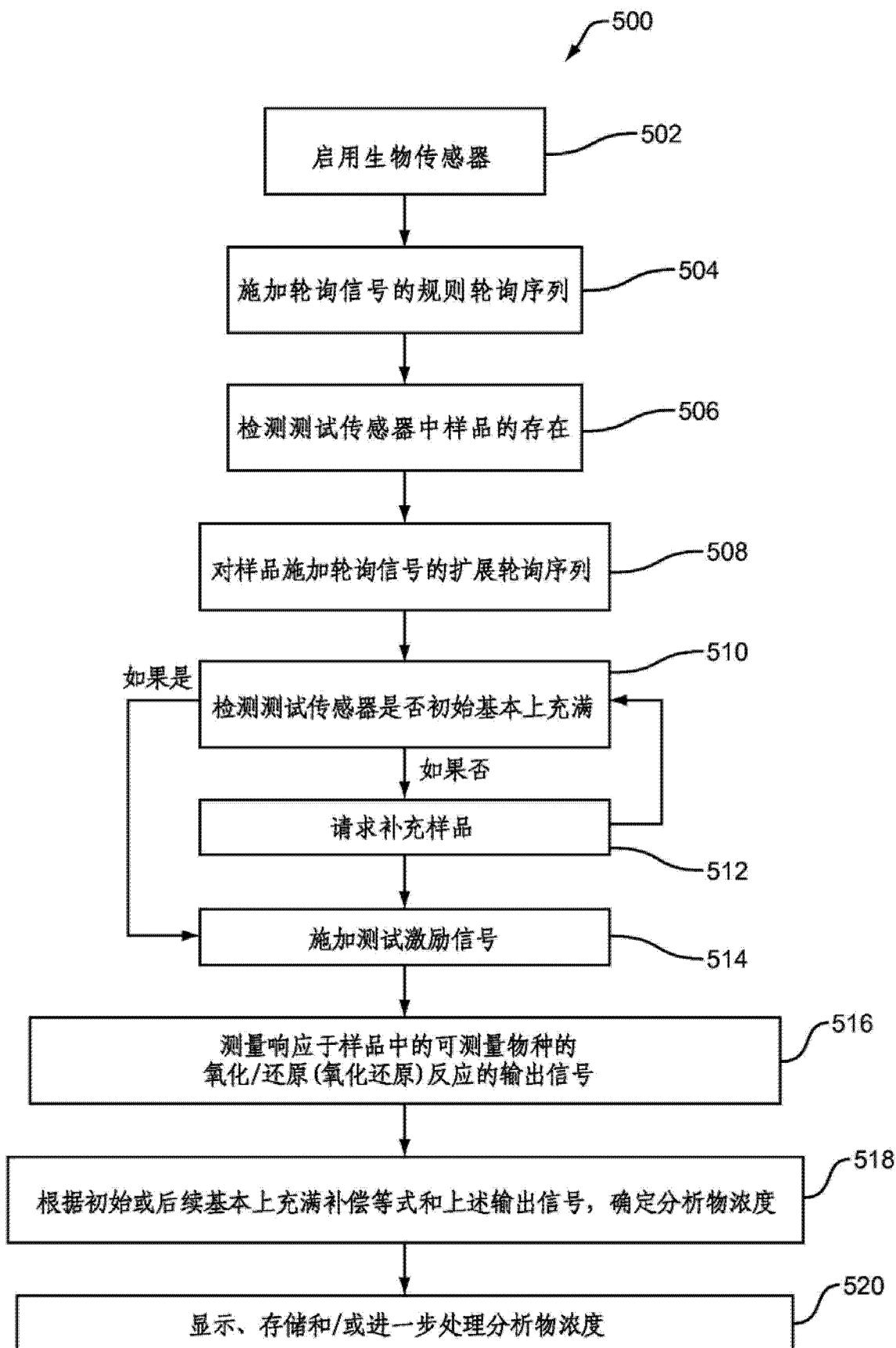


图 5A

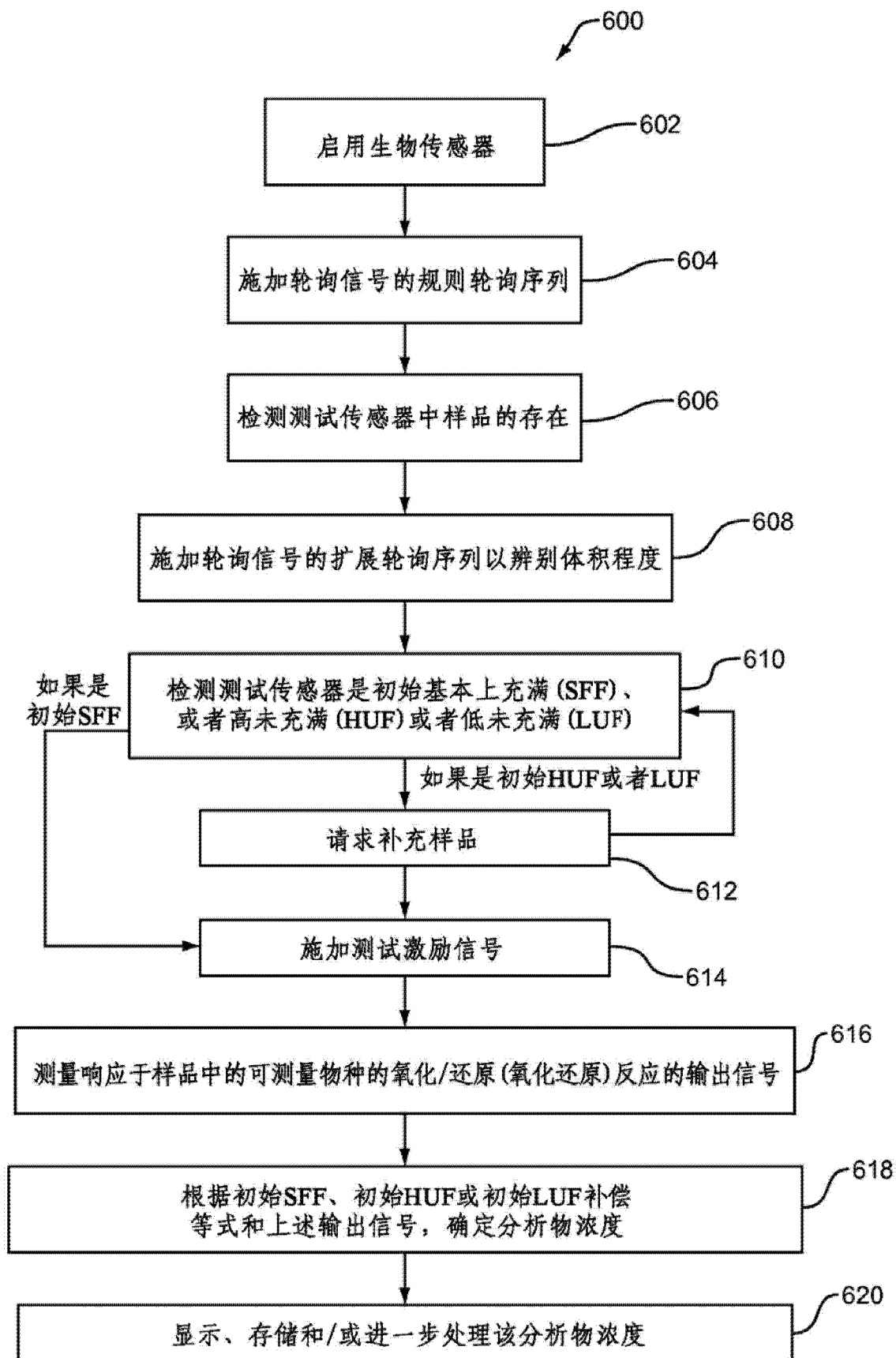


图 6A

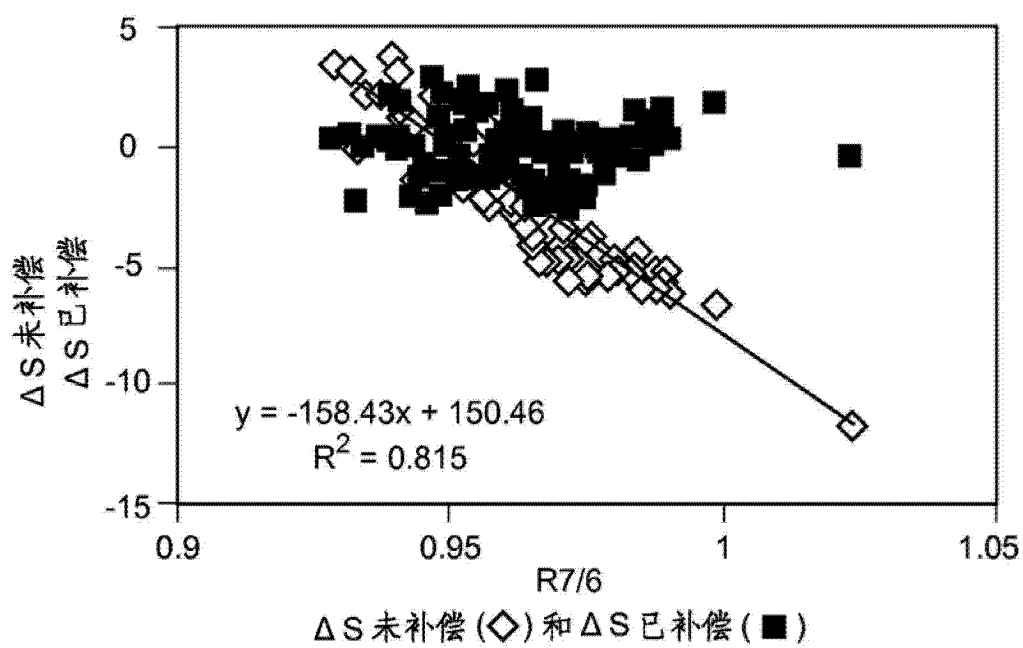


图 7A

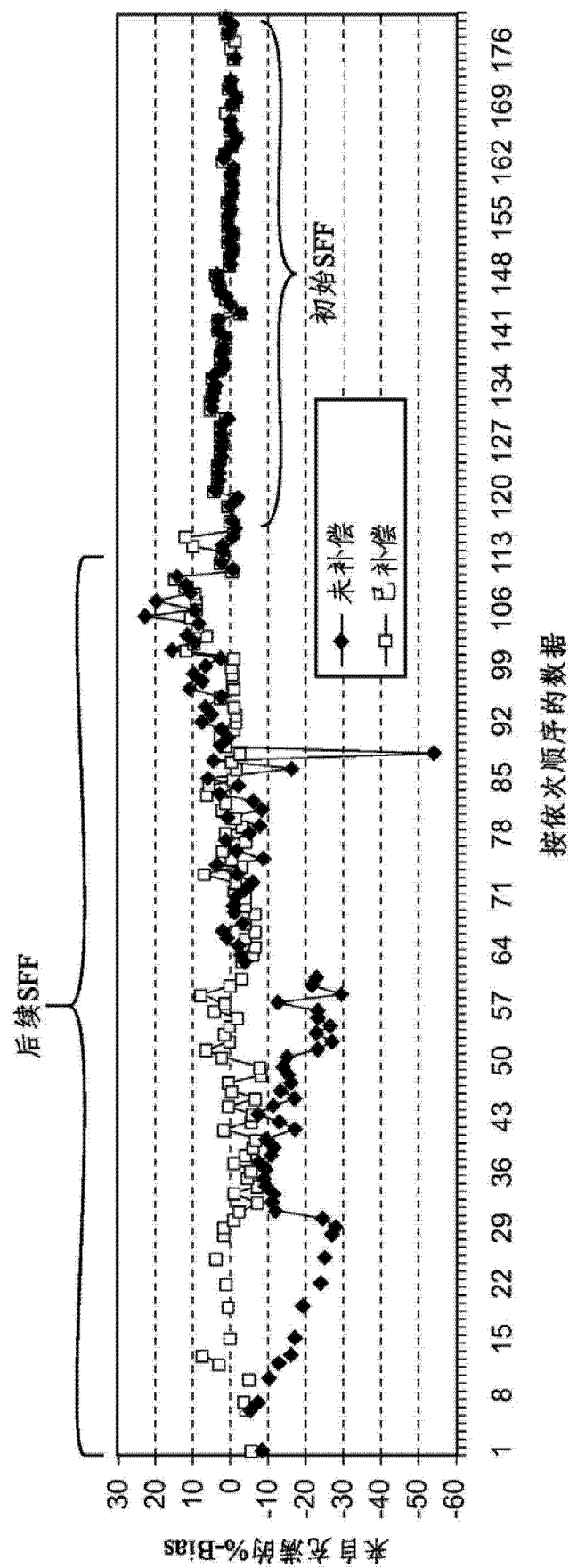


图 7B

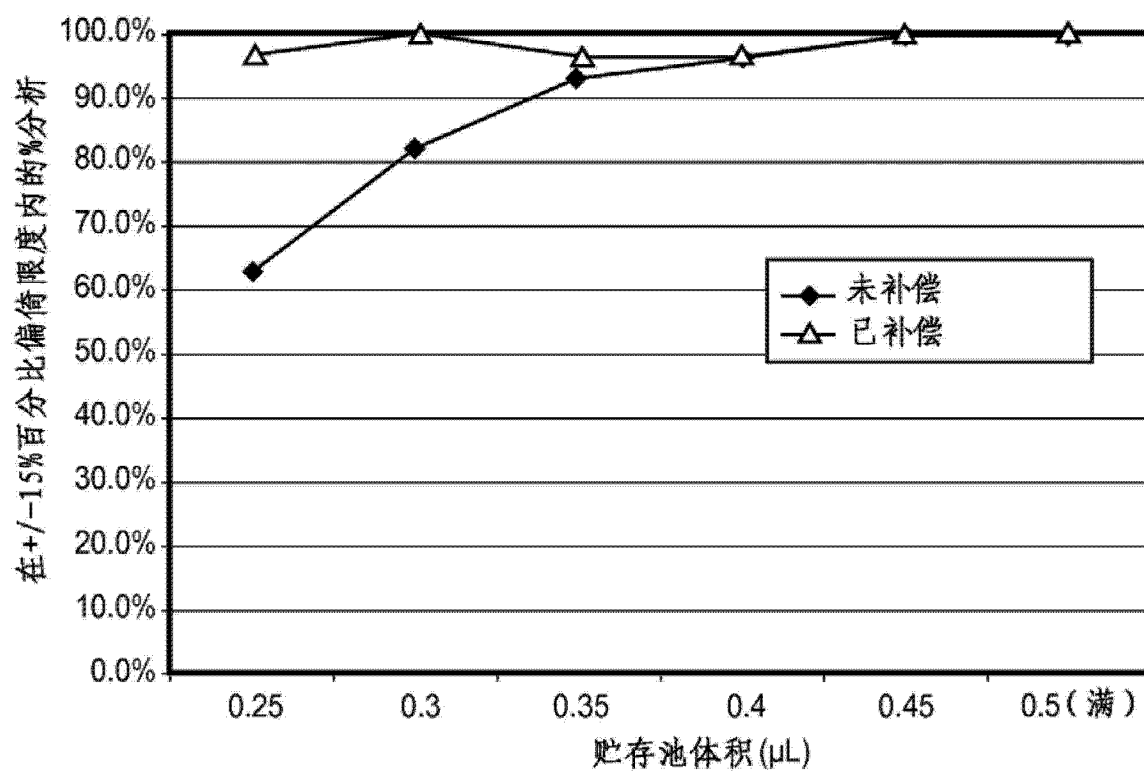


图 7C

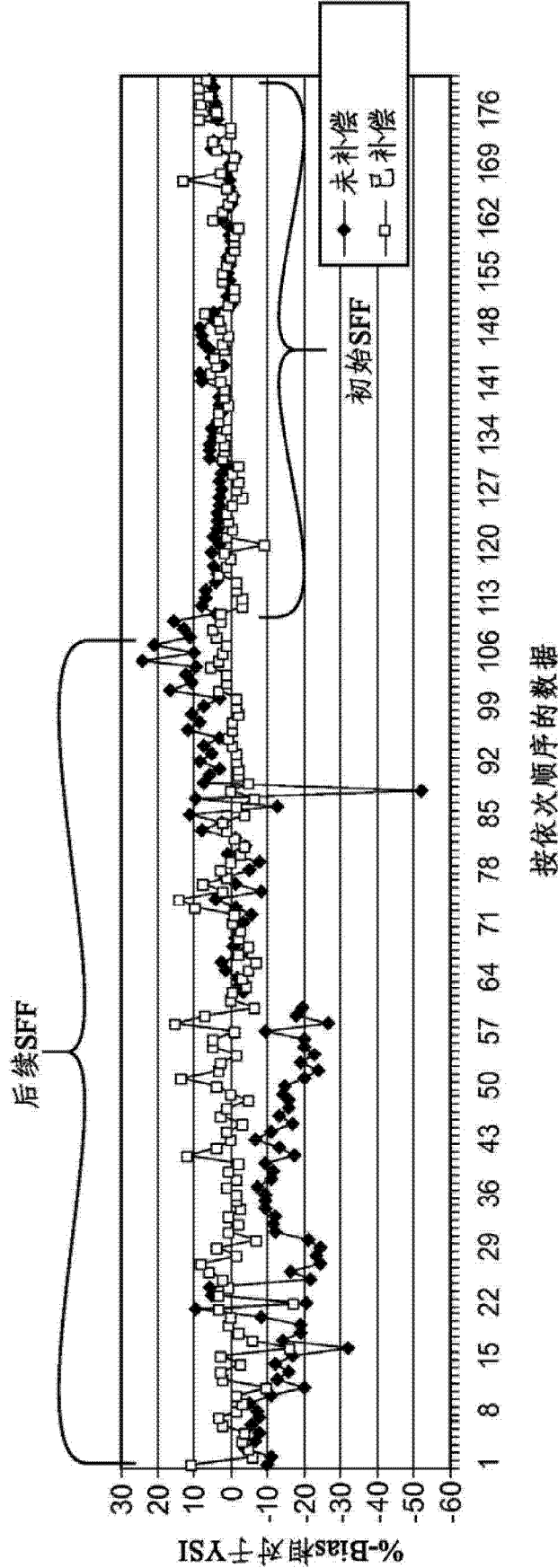


图 7D

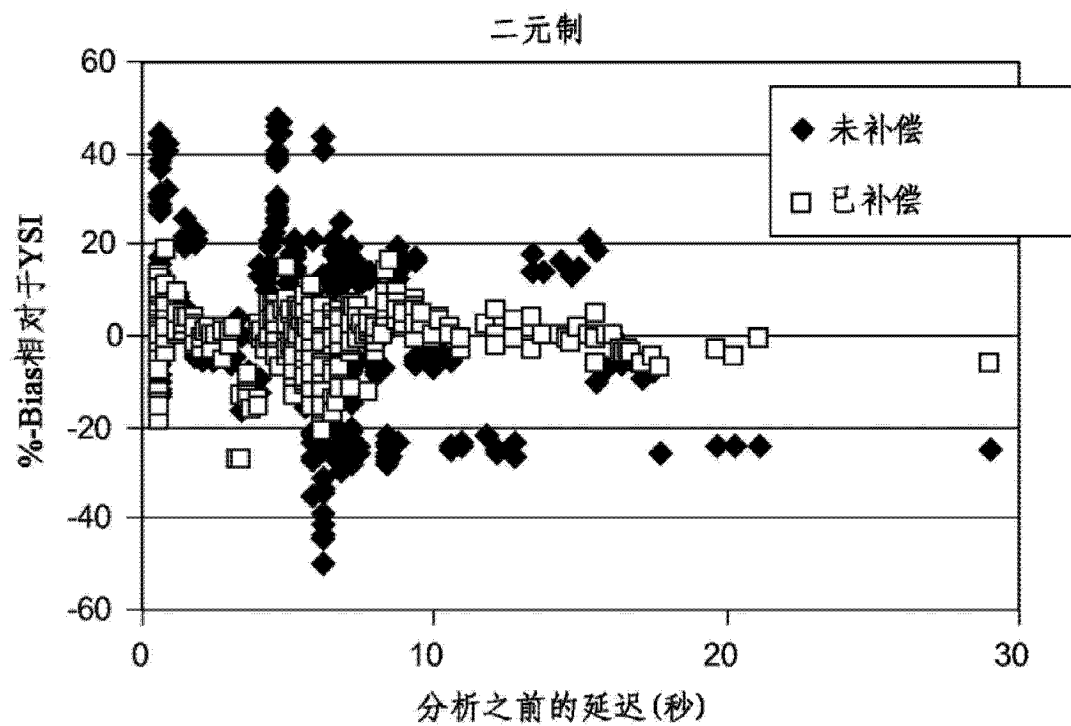


图 7E

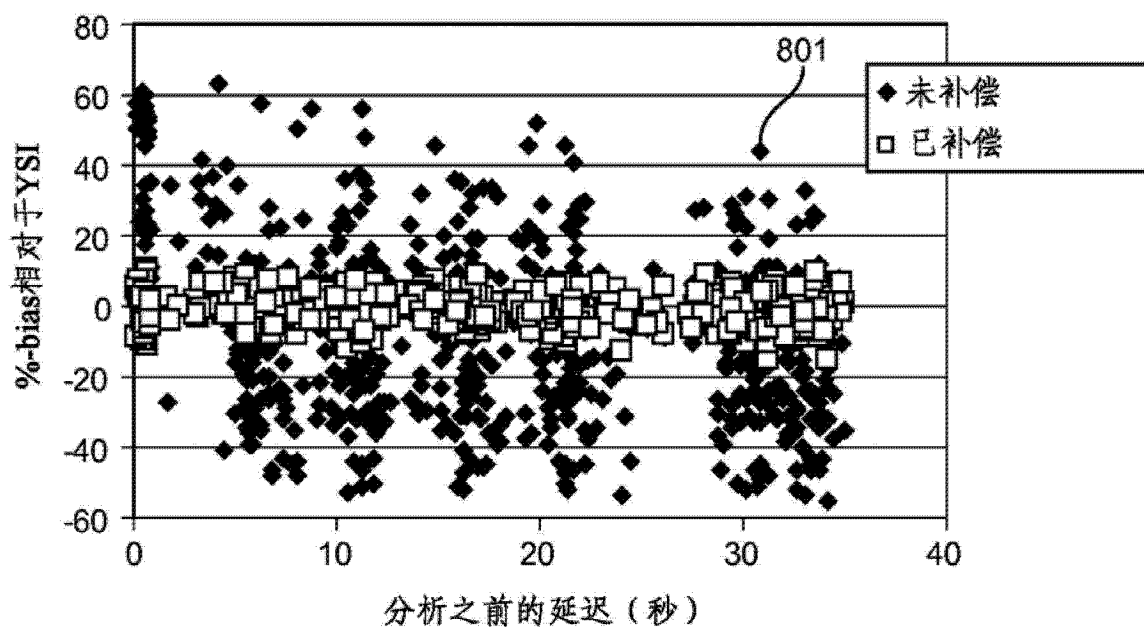


图 8A

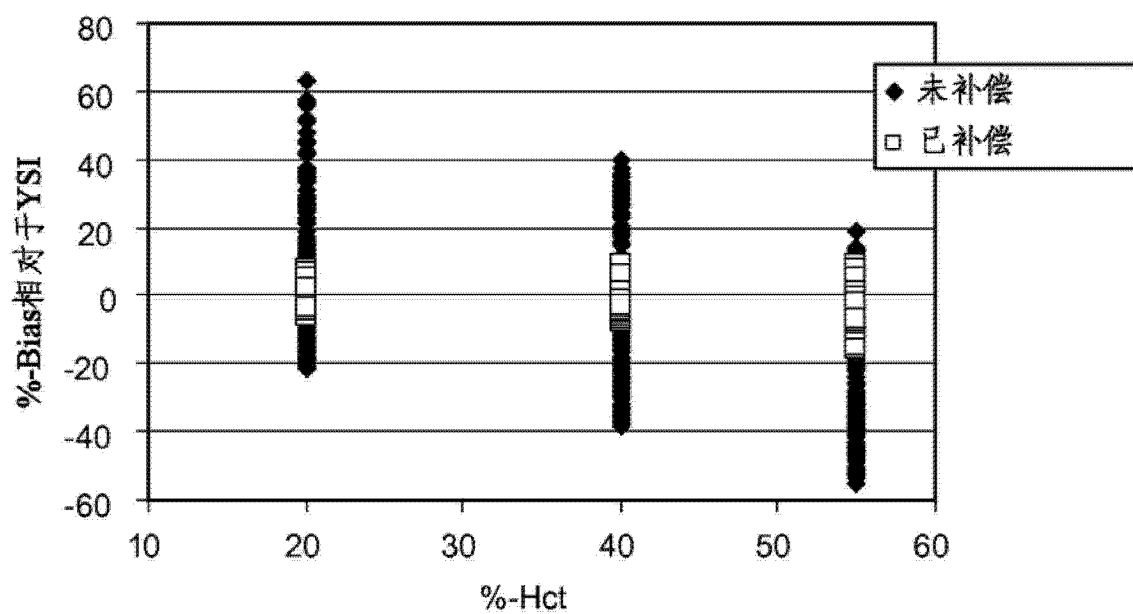


图 8B

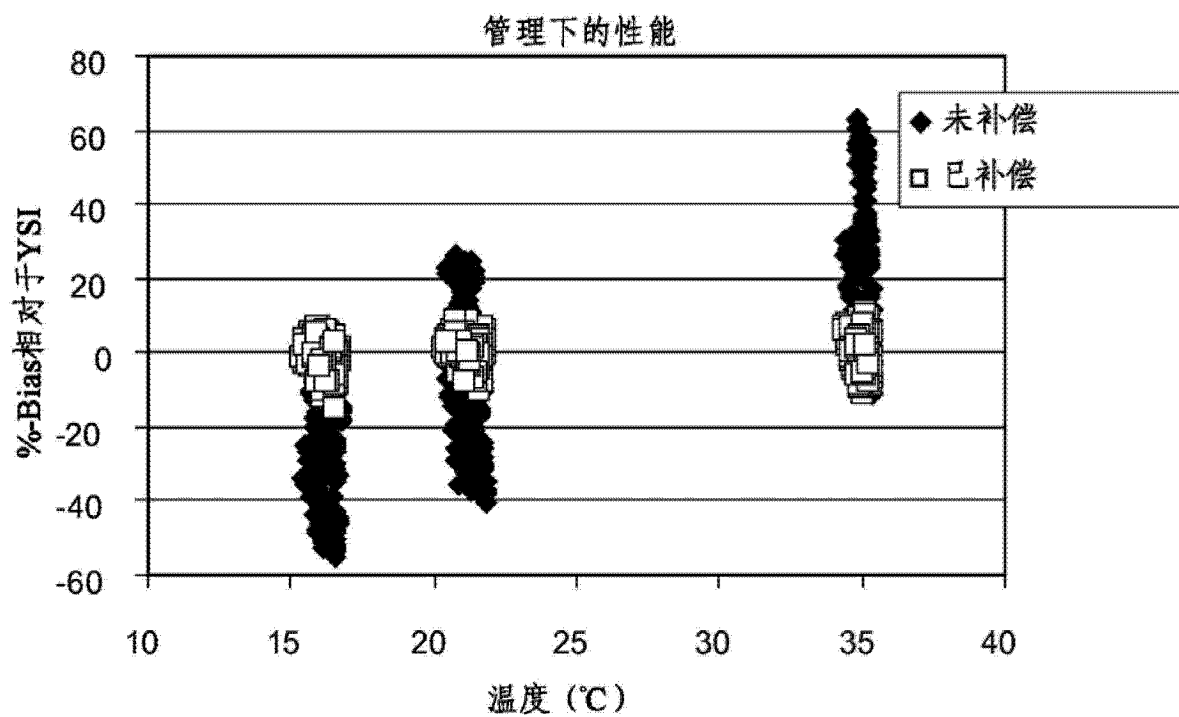


图 8C

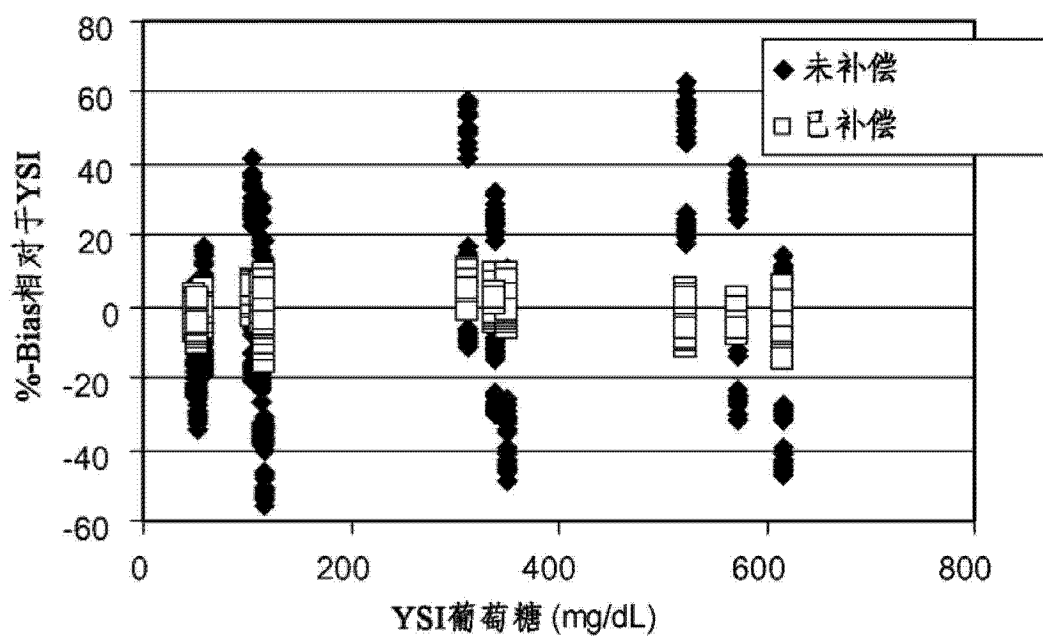


图 8D

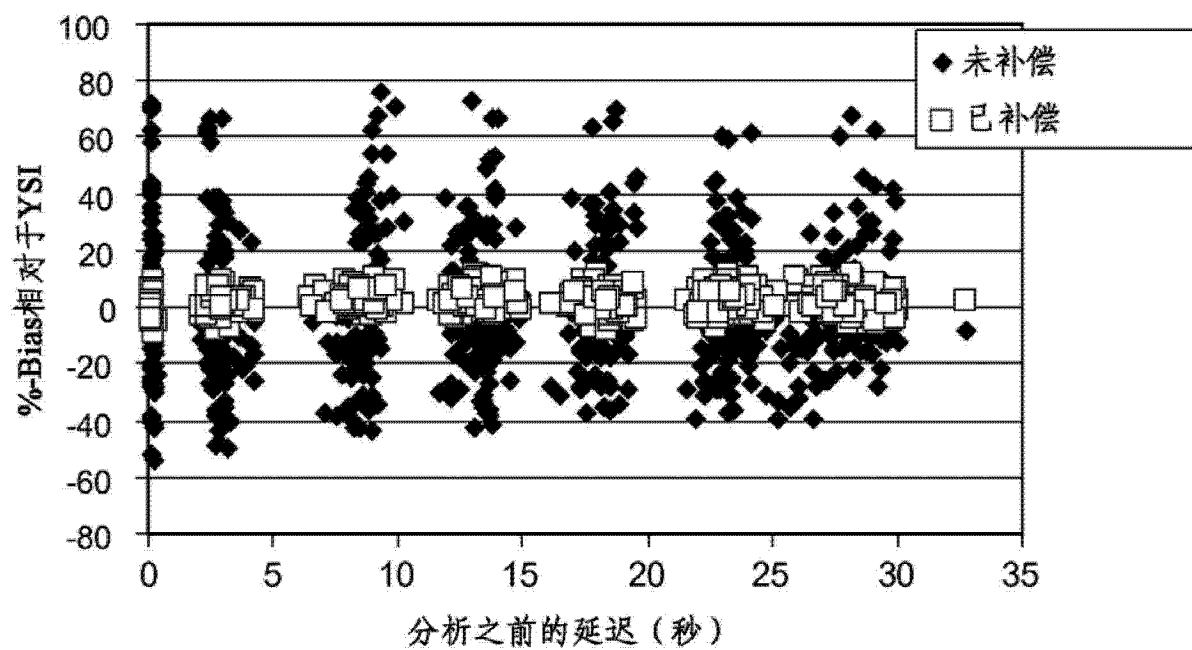


图 9A

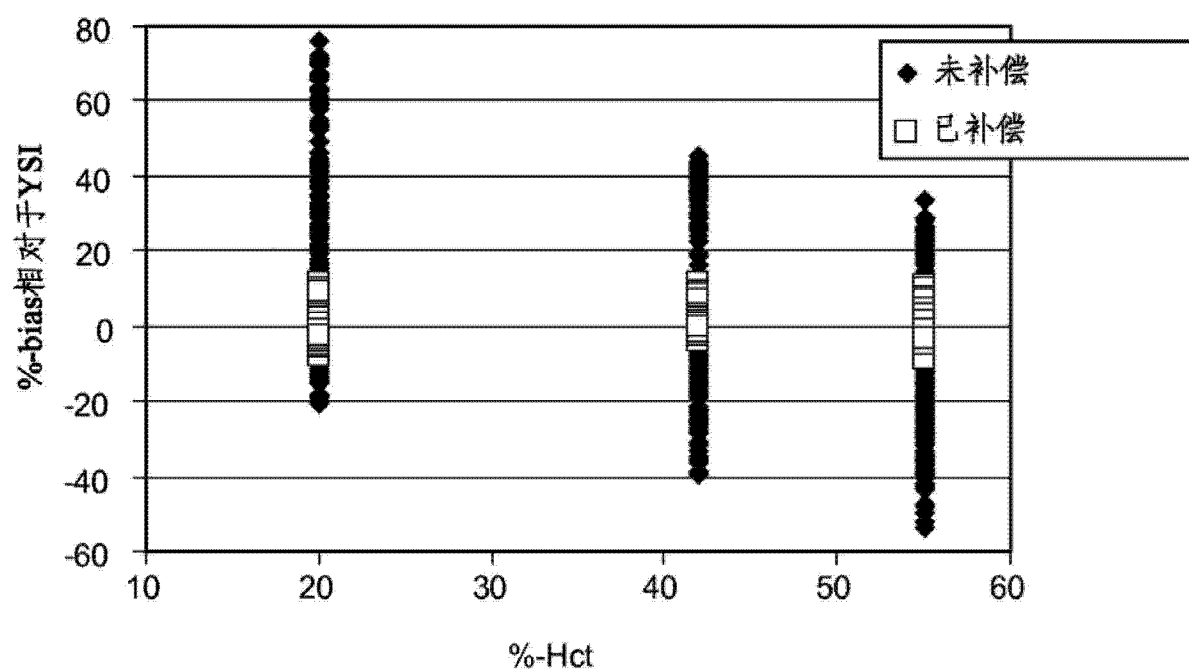


图 9B

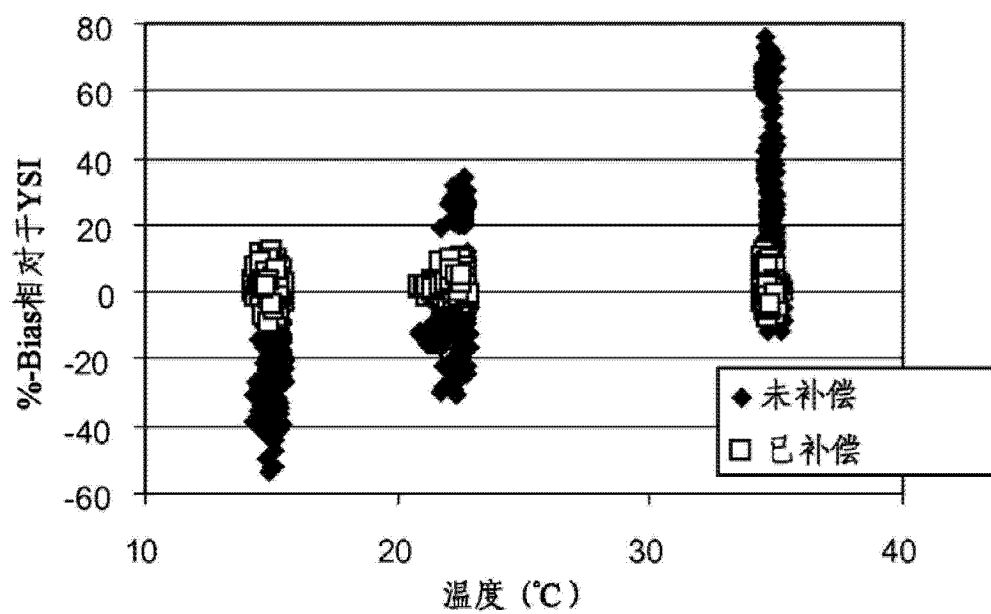


图 9C

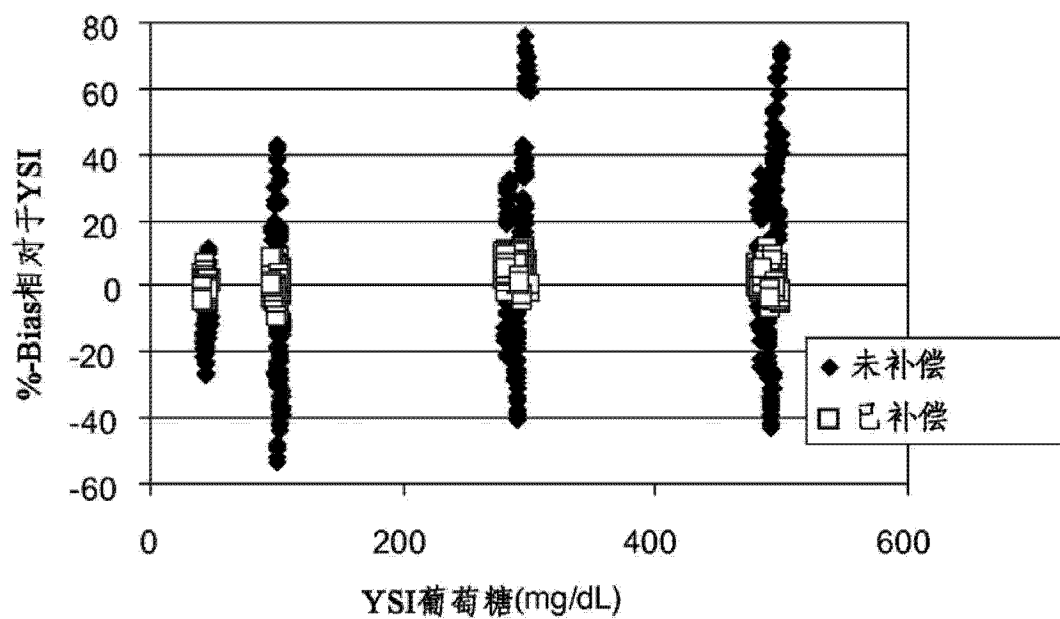


图 9D

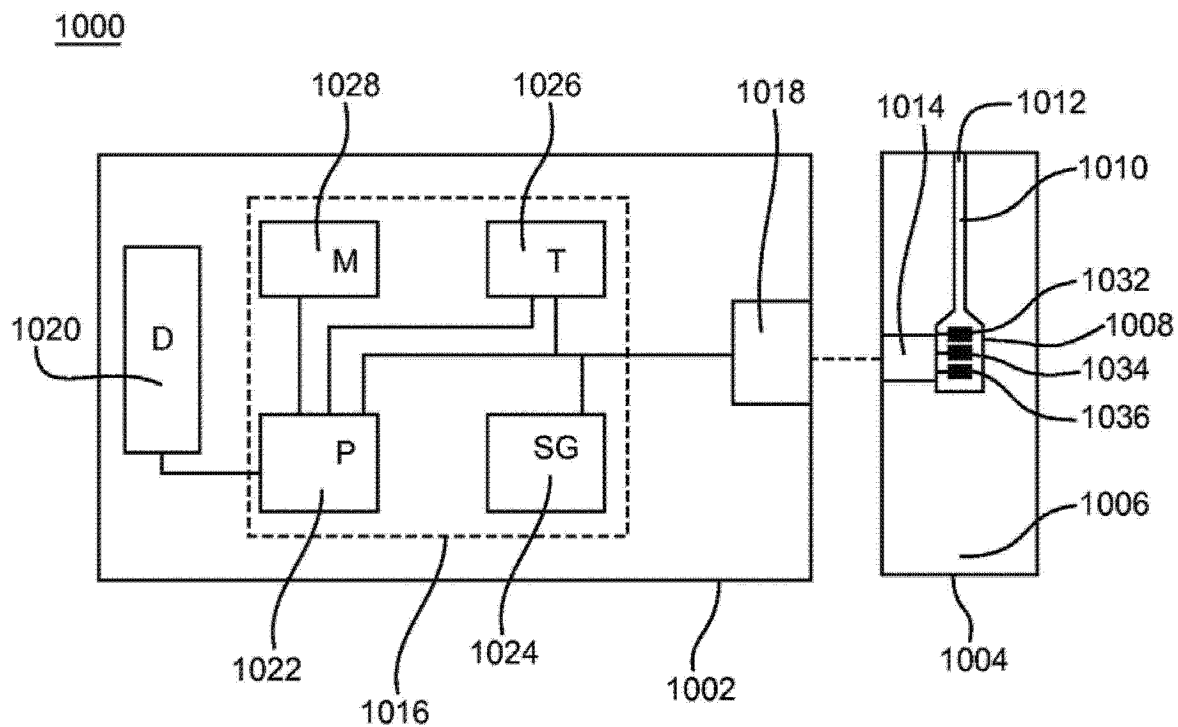


图 10A