



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02156198.2

[43] 公开日 2003 年 6 月 18 日

[11] 公开号 CN 1424577A

[22] 申请日 2002.12.11 [21] 申请号 02156198.2

[30] 优先权

[32] 2001.12.12 [33] US [31] 10/020169

[71] 申请人 生命扫描有限公司

地址 美国加利福尼亚州

[72] 发明人 M·Z·凯尔马尼

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

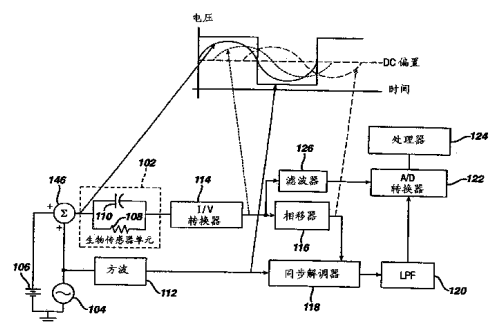
代理人 王岳 张志醒

权利要求书 2 页 说明书 15 页 附图 8 页

[54] 发明名称 具有样品类型和体积检测的生物传感器设备和方法

[57] 摘要

一种具有样品类型和单元体积检测的生物传感器设备和方法。该设备包括将 AC 信号应用于包含样品的生物传感器单元的正弦波发生器、电流到电压转换器、相移器、方波发生器、同步解调器、和低通滤波器，其得到与跨越生物传感器单元的有效电容成比例的信号，它与样品的体积成比例。另外，电流到电压转换器得到指示被包含于生物传感器单元内的样品类型的信号。所述方法包括将正弦波应用于生物传感器单元，移动合成信号的相位，产生与正弦波同步的方波，用该方波解调合成信号，以及过滤被解调信号以产生与跨越生物传感器单元的有效电容成比例的信号。



8. 权利要求7的设备,其中所述合成正弦波为阶梯型正弦波。

9. 一种用于测量样品中成分的生物传感器,所述生物传感器单元包括:

依照任何先前权利要求的设备。

5 10. 一种用于测量在生物传感器单元上的有效电容的方法,所述生物传感器单元具有第一导体连接和第二导体连接,该生物传感器单元被配置用于在生物传感器内使用以容纳具有一体积的样品,所述方法包括:

10 采用权利要求1到8的所述设备以测量在所述生物传感器单元上的有效电容。

11. 依照权利要求10的方法,其中所述方法为测量葡萄糖的方法。

1. 一种用于测量生物传感器单元上的有效电容的设备, 所述生物传感器单元具有第一导体连接和第二导体连接, 该生物传感器单元被配置以容纳具有一体积的样品, 所述设备包括:

5 正弦波发生器, 具有用于与生物传感器单元的第一导体连接进行耦合的输出, 所述正弦波发生器产生 AC 信号;

电流到电压 (I/V) 转换器, 具有用于与生物传感器单元的第二导体连接进行耦合的输入并另外具有输出;

10 相移器, 具有被耦合于所述 I/V 转换器输出的输入并另外具有输出;

方波发生器, 产生与所述 AC 信号同步的方波;

同步解调器, 具有输出、被耦合于所述相移器的第一输入和被耦合于所述方波发生器的第二输入; 以及

15 低通滤波器 (LPF): 具有被耦合于所述同步解调器输出的输入, 所述 LPF 在输出处产生与生物传感器单元的有效电容成比例的信号。

2. 权利要求 1 的设备, 进一步包括:

被耦合于生物传感器单元第一导体连接的 DC 电压源, 所述 DC 电压源将 DC 成分附加给所述第一导体。

20 3. 权利要求 2 的设备, 其中所述相移器移动出自所述 I/V 转换器的信号的相位并从出自所述 I/V 转换器的所述信号去除 DC 成分。

4. 权利要求 1、2 或 3 的设备, 进一步包括:

模拟到数字 (A/D) 转换器, 具有被耦合于所述 LPF 的输出的模拟输入并进一步具有数字输出, 所述 A/D 转换器将与生物传感器单元的有效电容成比例的所述信号从模拟的转换为数字的。

25 5. 权利要求 4 的设备, 进一步包括:

处理器, 被耦合于所述 A/D 转换器的数字输出以处理与生物传感器上的有效电容成比例的所述数字信号, 从而得出生物传感器单元的有效电容。

30 6. 权利要求 5 的设备, 所述处理器进一步基于生物传感器单元上的有效电容而得出样品的体积。

7. 权利要求 1 到 6 的设备, 其中所述正弦波发生器产生合成正弦波。

具有样品类型和体积检测的生物传感器设备和方法

发明领域

- 5 本发明涉及生物传感器，并更具体地涉及一种方法和设备，用于检测沉积于生物传感器单元(biosensor cell)内的样品的类型和体积。

发明背景

- 10 生物传感器是测量沉积于生物传感器单元内的样品中的各种化学成分存在的装置。例如，生物传感器可被用于测量存在于血样中的葡萄糖的量。通常，生物传感器单元包括一对导体例如金和钯，被配置以容纳其之间的样品。典型地，生物传感器产生与样品中某种成分例如葡萄糖的量成比例的电信号，所述样品被假定具有确定的体积。然而，如果样品过小/大，电信号将显示比样品中成分实际浓度低/高的
- 15 浓度，导致潜在的不正确诊断和治疗。相应地，用于确定生物样品足够度的方法和设备是有用的。

- 用于确定生物传感器单元内样品足够度的一种方法是通过使用电传感器。电传感器是检测电流的导体。在这种方法中，一个或多个检测导体被置于整个生物传感器单元的不同位置。当样品接触到检测
- 20 导体时，检测导体将导电，由此显示样品存在于其位置。然后电子电路可被用于在导电的检测导体数量的基础上确定是否足够的样品已被沉积到生物传感器单元内。这种方法具有几个缺点。第一，除了生物传感器单元的两个现有平行板导体外还需要几个检测导体。第二，如果样品触及检测导体而没有完全填充导体区域，则引入了误差。第三，
- 25 这种方法不能补偿样品中被捕集的减小了样品的体积的气泡。

- 用于确定被应用于生物传感器单元的样品足够度(adequacy)的另一种方法是通过样品体积的视觉确认。在这种方法中，设备的使用者在视觉上检验生物传感器内的样品以确定是否充足的样品已被应用于生物传感器。这种方法依赖于样品体积的主观确定并因此易于产生误
- 30 差。当生物传感器被用于测量与导致使用者视觉分辨能力降低的某些疾病如糖尿病有关的化学成分时，这是特别有问题的。

被用于确定样品足够度的现有技术方法导致仅当样品体积在一个

狭窄范围内时测试才被进行。如果样品体积在这个范围之外，则测试被放弃。依赖于样品体积在狭窄范围内的使用生物样品的这种“就继续或停止作出最后决定的 (go/no-go)”方法导致对于在这个狭窄范围之外的样品来说，浪费了时间和样品。

- 5 因此，需要有精确确定生物传感器单元内样品体积并确定宽范围样品体积的化学成分浓度的设备和方法。其中本发明亦满足了这个需要。

发明概述

10 本发明提供了设备和方法，可确定是否充足的样品体积已被沉积于生物传感器内，可适应样品体积的变化，并可确定沉积于生物传感器内的样品的类型。通过以确定生物传感器单元有效电容来精确检测生物传感器单元内的样品体积，上述问题被克服，所述电容与生物传感器单元内的生物样品体积成比例。

15 本发明的一个方面是一种用于测量生物传感器单元上的有效电容的设备，所述生物传感器单元具有第一导体连接和第二导体连接，该生物传感器单元被配置以容纳具有与生物传感器单元上的电容有关的体积的样品。该设备包括，正弦波发生器：具有用于与生物传感器单元的第一导体连接进行耦合的输出，该正弦波发生器产生 AC 信号；电流到电压 (I/V) 转换器：具有用于与生物传感器单元的第二导体连接
20 进行耦合的输入并另外具有一个输出；相移器，具有被耦合于 I/V 转换器输出的输入并另外具有一个输出；方波发生器，产生与 AC 信号同步的方波；同步解调器，具有输出、被耦合于相移器的第一输入和被耦合于方波发生器的第二输入；以及低通滤波器 (LPF)：具有被耦合于同步解调器输出的输入，该 LPF 在输出产生与在生物传感器单元上
25 的有效电容成比例的信号。

30 本发明的另一个方面是一种用于测量生物传感器单元上的有效电容的方法，所述生物传感器单元具有第一导体连接和第二导体连接，该生物传感器单元被配置用于在生物传感器中使用以容纳具有一体积的样品。该方法包括：将具有一频率的正弦波应用于生物传感器单元的第一导体以产生 AC 信号，对 AC 信号的移相，产生与正弦波同步的方波，用方波来解调 AC 信号以产生被解调信号，以及过滤被解调信号以产生与生物传感器单元上的有效电容成比例的信号。

附图简述

图 1 为依照本发明的生物传感器方块图和有关的信号电平；

图 2 为依照本发明的生物传感器的示意图；

图 3 为依照本发明用于测量样品体积和葡萄糖水平的时序图；

5 图 4 为描述依照本发明用于被填充或被半填充生物传感器单元的电流量值的图；

图 5 为描述依照本发明用于被填充或被半填充生物传感器单元的体积检测 A/D 读数的图；

10 图 6 为描述依照本发明在样品被应用之后的 0.8 秒处被填充或被半填充生物传感器单元的 A/D 读数、平均、标准偏差和变化系数的条带图的图；

图 7a 为描述依照本发明在体积补偿之前与工业标准比较的葡萄糖偏离的图；并且

15 图 7b 为描述依照本发明在体积补偿之后与工业标准比较的葡萄糖偏离的图。

发明详述

20 图 1 为依照本发明一个实施例用于确定被置于生物传感器 102 内的样品体积和被置于生物传感器 102 内的样品类型的生物传感器设备 100 的方块图。另外，图 1 描述了在生物传感器设备 100 内各个位置处被发展的信号电平。总体来看，由 AC 正弦波发生器 104 产生的 AC 正弦波和由 DC 电压源 106 产生的 DC 偏压被组合器 146 组合并被应用于生物传感器单元 102 以生成反映生物传感器单元 102 上的有效电阻 108 和电容 110 的信号。另外，AC 正弦波被传递给方波发生器 112，产生与正弦波同步的方波。出自生物传感器单元 102 的信号被传递经过电
25 流到电压 (I/V) 转换器 114 以将该信号转换为电压信号。出自 I/V 转换器 114 的电压信号被相移器 116 移相。相移器 116 的输出被传递给同步解调器 118，用于使用方波发生器 112 的输出进行解调以生成被解调信号。被解调信号被传递经过 LPF 120 以生成与生物传感器单元 102 有效电容成比例的信号，它与样品体积成比例。该信号被 A/D 转换器
30 122 转换为数字的，并且该数字信号由处理器 124 处理以基于生物传感器单元 102 上的有效电容而确定样品体积。另外，I/V 转换器 114 的输出被传递经过去除 AC 正弦波成分的滤波器 126，并且最终信号被 A/D

转换器 122 转换为数字的以便由处理器 124 处理以确定被应用于生物传感器单元 102 的样品类型，例如测试样品或生物样品。本发明在由糖尿病人使用以确定血样中葡萄糖水平的葡萄糖测量系统中是特别有用但并不排他的。

5 图 2 为用于确定被置于生物传感器单元 102 内的样品体积和类型的设备的示意性描述，其将被用于具体描述本发明的实施例。生物传感器单元 102 为用于样品例如血液的容器。生物传感器单元 102 能以通过在生物传感器单元 102 内第一导体连接 128 和第二导体连接 130 之间的与有效电容 110 并联的有效电阻 108 的已知方式被模拟。生物
10 传感器单元 102 包括被耦合于第一导体连接 128 的第一导体和被耦合于第二导体连接 130 的第二导体。第一和第二导体可以是基本上相互平行的一对平行板，被配置以容纳其之间的样品。当样品被置于生物传感器单元 102 内时，生物传感器单元 102 的有效电容 110 将与样品的体积成比例。在可选的实施例中，第一和第二导体可以是被置于相同
15 平面上以容纳其上样品的一对板，或者可以是被配置以容纳其之间样品的彼此同轴的一对圆筒形导体。

正弦波发生器 104 产生可被应用于生物传感器单元 102 的正弦波。通过在第一导体连接 128 处将正弦波应用于生物传感器单元 102，反映生物传感器单元 102 的有效电阻 108 和有效电容 110 的信号在第二
20 导体连接 130 处被发展。选择合成正弦波的振幅以使它不能影响生物传感器单元 102 内的电化学反应并可生成好于系统噪声水平的信号。选择合成正弦波的频率以使生物传感器的信噪比最大。在一个实施例中，正弦波具有大约 50mV 的振幅和大约 109.065Hz 的频率。适当正弦波发生器的实例已知为直接数字合成 (DDS) 芯片，其包括被并入
25 特定用途集成电路 (ASIC) 的计数器和正弦数字到模拟 (D/A) 转换器，如 Norwood, MA, USA 的 Analog Devices, Inc. 生产的 DDS 芯片零件第 AD9832。这种装置产生很稳定的“阶梯型”正弦波。

DC 电压源 104 产生可被应用于生物传感器单元 102 的 DC 电压。该 DC 电压使得有效电容 110 能在生物传感器单元 102 上快速发展，由此
30 准许应用于生物传感器单元 102 内的样品的体积被快速确定。在一个实施例中，DC 电压具有大约负 (-) 300mV 的振幅。生物传感器单元 102 内样品的体积可被精确确定而无需将 DC 电压应用于生物传感器单

元 102。然而，应用 DC 电压使得有效电容 110 能被较快地形成。相应地，DC 电压源 106 可从所示的生物传感器被去除而不背离本发明的精神和范围，然而，它的列入可正面影响确定有效电容 110 过程中生物传感器的性能。

5 在所示的实施例中，DC 电压源 106 包括第一常规运算放大器 132 和第二常规运算放大器 134。第一运算放大器 132 的非反相输入被耦合于带隙电压 136。带隙电压 136 由从电压源如电池产生稳定电压的已知带隙电路产生。带隙电压 136 不管电压源输出电压的波动而保持常量。第一运算放大器 132 被配置为增益级，其反相输入通过接地电阻器 138
10 被耦合于地并且其输出通过反馈电阻器 140 被耦合于其反相输入。另外，第一运算放大器 132 的输出通过第一接地电阻器 142 被耦合于虚地并且通过第一接地电阻器 142 和第二接地电阻器 144 被耦合于系统地。第二运算放大器 134 的非反相输入被耦合于第一运算放大器 132 的输出。第二运算放大器 134 被配置为缓冲级，其输出被耦合于其反
15 相输入。第二运算放大器 134 的输出反映 DC 电压源 106 的 DC 电压。

 组合器 146 组合来自正弦波发生器 104 的正弦波和来自 DC 电压源 106 的 DC 电压信号以生成信号来应用于生物传感器单元 102 的第一导体连接 128。在所示的实施例中，组合器 146 包括常规运算放大器 148。运算放大器 148 的非反相输入通过第一输入电阻器 150 被耦合于正弦
20 波发生器 104 并通过第二输入电阻器 152 被耦合于 DC 电压源 106。运算放大器 148 的反相输入通过接地电阻器 154 被耦合于虚拟地，而运算放大器 148 的输出通过反馈电阻器 156 被耦合于运算放大器 148 的非反相输入。本领域的技术人员将理解，如果不使用 DC 电压源 106，
 则组合器 146 可被去除，而正弦波发生器 104 可被直接耦合于生物传
25 感器单元 102。

 I/V 转换器 114 接收出自生物传感器单元 102 的电流信号并将其转换为电压信号。在所示的实施例中，I/V 转换器包括常规运算放大器 158。运算放大器 158 的反相输入被连接到生物传感器单元 102 的第二
30 导体连接 130。运算放大器 158 的非反相输入被连接于虚地。在运算放大器 158 的输出和反相输入之间被耦合的反馈电阻器 160 限定 I/V 转换器 114 的增益。

 相移器 116 移动出自 I/V 转换器 114 的信号的相位，并且如果有，

从该信号去除任何 DC 成分。在一个实施例中，出自 I/V 转换器 114 的信号相位被移 90° 。在所示的实施例中，相移器 116 包括电容器 162 和电阻器 164，并且被缓冲放大器 166 所跟随。缓冲放大器 166 可以是常规运算放大器，以缓冲放大器 166 的输出被耦合于缓冲放大器 166 的反相输入。电容器 162 被耦合在 I/V 转换器 144 的运算放大器 158 的输出和缓冲放大器 166 的非反相输入之间。电阻器 164 的一端被耦合于电容器 162 和缓冲放大器 166 的非反相输入之间，而另一端被耦合于虚地。

方波发生器 112 以与由正弦波发生器 104 产生的正弦波同步的输出而产生方波。在一个实施例中，当由正弦波发生器 104 产生的正弦波处于负周期时，方波将具有比较低的值，而当正弦波处于正周期时，将具有比较高的值。在所示的实施例中，方波发生器 112 包括常规运算放大器 168，被配置为有一些滞后的施密特触发器并被耦合于正弦波发生器 104 以产生与由正弦波发生器 104 产生的正弦波同步的方波。运算放大器 168 的非反相输入通过输入电阻器 170 被耦合于正弦波发生器 104。运算放大器 168 的反相输入被耦合于虚地。运算放大器 168 的输出通过反馈电阻器 172 被耦合于运算放大器 168 的非反相输入。预期的是，如果正弦波发生器 104 是包括 DDS 芯片的 ASIC，则方波可由 ASIC 产生，由此去除了分离的部件例如方波发生器 112 来产生方波的需要。

同步解调器 118 为使用来自方波发生器 112 的方波来解调从相移器 116 接收的被移相信号的电路。同步解调器 118 的输出为一信号，其有依赖于方波发生器 112 所产生方波的比较振幅的符号。如果方波振幅为低（显示正弦波处于负周期），则信号的符号将改变。如果方波振幅为高（显示正弦波处于正周期），则信号的符号将不改变。

在所示的实施例中，同步解调器 118 包括运算放大器 174 和开关 175，例如晶体管。运算放大器 174 的反相输入和非反相输入分别通过第一输入电阻器 176 和第二输入电阻器 178 被耦合于缓冲放大器 166 的输出。运算放大器 174 的输出通过反馈电阻器 180 被耦合于运算放大器 174 的反相输入。另外，运算放大器 174 的非反相输入可通过由方波发生器控制的开关 175 被耦合于虚地。当方波振幅高时，开关 175 为通，并且运算放大器 174 的非反相输入被耦合于虚地，由此改变运

算放大器 174 的输出处信号的符号。当方波振幅低时，开关为断，并且运算放大器 174 的非反相输入不被耦合于虚地，由此保持运算放大器 174 的输出处信号的符号不变。

LPF 120 过滤同步解调器 118 的输出以产生与生物传感器单元 102 的有效电容 110 成比例的 DC 信号，其又与生物传感器内的样品体积成比例。在一个实施例中，LPF 120 的“截止”频率大大小于出自同步解调器 118 的信号中的频率。由于截止频率大大小于出自同步解调器 118 的信号中的频率，LPF 120 对信号进行平均。结果的信号为与生物传感器单元 102 的有效电容 110 成比例的 DC 信号。表明结果信号与有效电容 110 成比例而不代表有效电阻 108 的 Support 在以下参照方程 1-8 被描述。在所示的实施例中，LPF 120 包括电阻器 182 和电容器 184。电阻器 182 的一端被耦合于同步解调器 118 的输出而另一端被耦合于电容器 184。电容器 184 被耦合于电阻器 182 和虚地之间。

放大器 185 放大 LPF 120 的输出。在所示的实施例中，放大器 185 为常规运算放大器 186。运算放大器 186 的非反相输入被耦合于 LPF 120。运算放大器 186 的反相输入通过接地电阻器 188 被耦合于虚地，而运算放大器 186 的输出通过反馈电阻器 190 被耦合于运算放大器 186 的反相输入。

分压器 191 将放大器 185 的电压水平减小到适合于 A/D 转换器 122 的水平。在所示的实施例中，分压器 191 包括在运算放大器 186 的输出和系统接地之间被串联耦合的第一电阻器 192 和第二电阻器 194。电阻器 192、194 之间的连接提供了被减小的电压水平，其依赖于为电阻器 192、194 所选的值。

滤波器 126 为用于从出自 I/V 转换器 114 的信号去除 AC 成分的常规滤波器。出自滤波器 126 的结果信号指示被应用于生物传感器单元 102 的样品类型。例如，在测量血液中葡萄糖水平的过程中，测试样品例如糖水被首先应用于生物传感器单元 102 以确定生物传感器是否在正确工作。结果信号能以已知方式被用于确定样品的类型，例如血液或糖水。在一个实施例中，滤波器 126 被配置以去除与由正弦波发生器 104 产生的 AC 信号频率等效的 AC 信号频率。在可选的实施例中，滤波器 126 去除所有的 AC 信号。

A/D 转换器 122 将在输入处接收的模拟信号转换为输出处的数字

信号。在一个实施例中，A/D转换器122通过开关196例如晶体管、经过分压器191和放大器185被耦合于LPF120以执行第一功能，以将与生物传感器单元102的有效电容110成比例的信号从模拟的转换为数字的。另外，A/D转换器122可通过开关198例如另一晶体管、
5 经过滤波器126被耦合于I/V转换器114的输出以执行第二功能，将指示生物传感器单元102内样品类型的信号从模拟的转换为数字的。开关196、198的闭合是互斥的以防止多于一个的信号在一个时间进入A/D转换器122。本领域的技术人员将理解，用于确定生物传感器单元102有效电容110的A/D转换和用于确定被沉积于生物传感器单元102
10 内样品类型的A/D转换可由两个分离的A/D转换器来执行。如果使用分离的A/D转换器，或者如果仅欲执行一个功能，则开关196、198可被去掉。

在一个实施例中，A/D转换器122为双斜率A/D转换器。双斜率A/D转换器是通过对模拟信号积分一特定的时间周期然后对时间间隔
15 进行计数以使被积分的信号返回到零而将模拟信号转换为数字信号的设备。所计数的时间是由双斜率A/D转换器输出的数字信号的基础。本领域的技术人员将理解，可选择双斜率A/D转换器的积分时间以抑制由正弦波发生器104产生的AC频率，由此有效地去除出自I/V转换器114的AC信号并且去掉了分离的滤波器126的需要。在一个实施
20 例中，选择积分时间以抑制60/50Hz的线路干扰，例如，18.34mS。另外，选择由正弦波发生器104产生的正弦波的频率以在18.34mS的所选积分时间具有最大衰减，例如，109.065Hz。

在所示的实施例中，A/D转换器122转换与生物传感器单元102的有效电容110成比例的DC信号而不是转换出自生物传感器单元102
25 的电压和电流然后确定有效电容110。这允许比对出自生物传感器单元102进行数字化的电压和电流所需慢的A/D转换器122被使用，如以上实施例中的双斜率A/D转换器。

处理器124处理出自A/D转换器122的数字信号。当处理器124通过开关198、滤波器126和A/D转换器122被耦合于I/V转换器114
30 的输出时，处理器124被以已知方式配置以确定生物传感器单元102内的样品为第一类型或第二类型。当处理器124通过放大器185、分压器191、A/D转换器122和开关196被耦合于LPF120的输出时，处理

器 124 被配置以确定生物传感器单元 102 内样品的体积。由于可示出 LPF 120 的输出与生物传感器内样品的体积成比例，因此样品体积可使用已知处理技术来确定。处理器 124 包括但不局限于微处理器、微控制器、数字信号处理器 (DSP)、状态机、通用处理器、专用处理器、
5 特定用途集成电路 (ASIC) 或能够处理数字信号的基本上任何设备。

在一个实施例中，处理器将通过比较被确定体积与预定体积来确定样品体积是否足够。如果样品体积足够，则进行使用样品的成分测量。如果样品体积不足，则不进行成分测量并将错误信息显示给生物传感器的使用者。在某些实施例中，如果样品为第一类型，则处理器
10 124 将存储用于样品的成分测量，并若为第二类型则放弃样品的测量。例如，在葡萄糖测量系统中，如果处理器 124 确定样品类型为血液，则处理器 124 存储葡萄糖测量。然而，如果处理器确定样品类型为糖水（被用于检验葡萄糖计量器正确工作的公用物质），则葡萄糖测量被放弃。

处理器 124 可被配置以确定生物传感器单元 102 内样品中成分的量。例如，处理器 124 可被用于确定血样中的葡萄糖量。为了确定样品中的葡萄糖水平，处理器 124 通过开关 198 被耦合于 I/V 转换器 114 的输出。被 DC 电压源 106 应用于生物传感器单元 102 的电压，例如负
15 (-) 300mV，产生通过生物传感器单元 102 的“第一脉冲”电流 i_{fp} 。然后 DC 电压源 106 被以已知方式改动以应用具有相反极性例如正 (+) 300mV 的电压，并被允许产生通过生物传感器单元 102 的“稳态”脉冲电流 i_{ss} 。在一个实施例中，样品的葡萄糖水平可如参照以下方程 9-18 所述由处理器 124 来确定，在其中在计算葡萄糖水平之前，脉冲电流基于生物传感器单元 102 的有效电容 11 而被确定和补偿。在可选
20 的实施例中，处理器 124 可基于脉冲电流以已知方式来确定葡萄糖水平然后使用有效电容 110 来补偿葡萄糖水平。

为减小图 2 中所述生物传感器内电子部件可变性的影响，使用了校准程序。校准程序包括：平均与空生物传感器单元 102 的有效电容 110 成比例的和用于被耦合在生物传感器单元 102 上的已知电容的数
30 字信号；并通过以用空生物传感器单元 102 获得的值与用已知电容获得的值之间的差来除用已知电容获得的值，计算电容转换斜率。然后电容转换斜率被存储以便由处理器 124 来访问，从而校正与生物传感

器单元 102 上的有效电容 110 成比例的信号。

5 在一个实施例中，选择了有标准值例如 $0.47\mu\text{F}\pm 2\%$ 的已知电容。使用已知校准计量器例如 Agilent LCR 计量器来测量电容器的电容值。然后电容器被连接到导体连接 128、130 之间，而生物传感器单元 102 被连接到生物传感器，并且出自 A/D 转换器 122 的 A/D 读数被记录。A/D 读数和已知的被测量电容被用于发展单个点校准以确定电容转换斜率，其可被存储于非易失存储器中以便由处理器 124 来访问。在工作期间，A/D 转换器 122 的 A/D 读数由处理器 124 使用所存的电容转换斜率来转换为电容值。

10 Support

当有表面积 A 的两个平行板通过其之间的绝缘体被距离 d 分离时，电容由以下来计算：

$$Cap = \epsilon_r \epsilon_0 \frac{A}{d} \quad (1)$$

15 其中 ϵ_0 为自由空间的电容率或介电常数，而 ϵ_r 为在两个板之间被插入的绝缘体的相对介电常数。该电容与表面积 A (或接触到样品溶液的电极表面) 成正比并与两个板之间的距离 d 成反比。

20 为了产生与被应用的样品体积成比例的信号，测量必须与有效电阻 108 无关。为证明参照图 2 所述的电路的输出与生物传感器单元的有效电容 110 成比例并且不是生物传感器有效电阻的函数，假定合成正弦波为有振幅 V 和频率 f 的连续正弦波：

$$v = V \sin \omega t, \quad (2)$$

其中 $\omega = 2\pi f$ ，而 t 为时间。当样品被应用于其时通过生物传感器单元 102 的电流将具有有 φ 度相移的相同形状：

$$25 \quad i = I \sin (\omega t + \varphi) \quad (3)$$

其中， $I = \{V / *Z*\}$ ， $\varphi = \tan^{-1} (\omega RC)$ 。生物传感器单元的阻抗 Z 为：

$$Z = \frac{R}{1 + j\omega RC} \quad (4)$$

在其已被相移 90 度之后, LPF 120 的输出 V_o 为 I/V 转换器 114 输出的平均:

$$V_o = 2f \frac{V}{|Z|} R_s \int_0^{\frac{1}{2f}} \cos(2\pi ft + \varphi) dt \quad (5)$$

- 5 其中 R_s 为用于 I/V 转换器 114 的传感电阻器。在这个方程中, 假定相移器增益为一。通过替换 Z 并求积分:

$$V_o = 2f \frac{VR_s \sqrt{1 + \omega^2 R^2 C^2}}{R} \frac{1}{2\pi ft} \left[\sin(2\pi ft + \varphi) \right]_0^{\frac{1}{2f}} ; \text{和} \quad (6)$$

$$V_o = \frac{2VR_s \sqrt{1 + \omega^2 R^2 C^2}}{\pi R} \sin(\varphi), \varphi = \tan^{-1}(\omega RC) \quad (7)$$

- 10 在一些数学简化之后:

$$V_o = \frac{2V\omega R_s}{\pi} C \quad (8)$$

- 15 因此, 输出电压 V_o 为生物传感器单元有效电容 110 的线性函数并且不是生物传感器单元有效电阻 108 的函数。这样, 通过测量并得知电压、频率和传感电阻器值, 生物传感器单元的有效电容 110 可被确定, 其反过来为样品体积的指示。

- 20 依照本发明的一个实施例, 即使当非最佳的样品体积被应用于生物传感器 102 时, 精确的葡萄糖测量亦可被确定。图 3 为时序图, 将被用于示出用于测量葡萄糖水平的信号的发展。在具有第一 DC 偏压例如 -300mV 的第一脉冲 (fp) 期间, 指示样品体积的有效电容水平在 AC 信号被应用于样品的体积检测周期内被检测。亦在第一脉冲期间, 在 AC 信号被去除之后, 通过生物传感器单元 102 的第一电流水平被测量。在具有第二 DC 偏压例如 +300mV 的第二脉冲期间, 在一沉降周期

(settling period) 之后, 第二电流水平被测量。然后电流水平可基于生物传感器单元 102 的有效电容 110 而被补偿并可被用于确定样品的葡萄糖水平。现在将具体描述这个过程。葡萄糖浓度 (G) 可如以下被计算:

5

$$G = \left(\frac{i_{ss}}{i_{fp}} \right)^p (G_{sp} - Z) \quad ; \quad (9)$$

其中 i_{fp} 为第一脉冲 (fp) 期间被确定的一个极性的第一脉冲电流, i_{ss} 为第二脉冲 (sp) 期间被确定的相反极性的稳态脉冲电流, p 和 Z 为校准常数, 而 G_{sp} 为第二脉冲期间被计算的葡萄糖浓度。第二脉冲葡萄糖浓度 G_{sp} 可如以下被计算:

10

$$G_{sp} = \frac{d}{2FAD} i_{ss} \quad ; \quad (10)$$

其中 d 为生物传感器单元的厚度, F 为法拉第常数, A 为生物传感器单元的面积, 而 D 为扩散系数。在一个实施例中, 恰好在偏压从 -300mV 到 $+300\text{mV}$ 过渡之前的第一脉冲期间, 第一脉冲电流 i_{fp} 被确定。在电流水平沉降到基本为常数的水平之后的第二脉冲期间, 稳态电流 i_{ss} 被确定。

15

如果生物传感器单元未被样品完全填充并且单元面积等于 A , 则 G_{sp} 和 G 可基于部分填充的体积而被计算。为示出这个概念, 假定一被部分填充的生物传感器单元, 其具有被样品覆盖的生物传感器单元的部分, 由被部分填充的面积 A_{PF} 来表示, 其中 PF 代表被部分填充。为了计算葡萄糖值, 这个面积被用于计算被部分填充的葡萄糖值:

20

$$G_{PF} = \left(\frac{i_{ssPF}}{i_{fpPF}} \right)^p (G_{spPF} - Z) \quad ; \quad (11)$$

25 其中:

$$G_{spPF} = \frac{d}{2FA_{PF}D} i_{ssPF} \quad (12)$$

因此,

$$G_{PF} = \left(\frac{i_{ssPF}}{i_{fpPF}} \right)^p \left(\frac{d}{2FA_{PF}D} i_{ssPF} - z \right) \quad (13)$$

5

单元电流 i_{ss} 和 i_{fp} 与单元面积 A 成比例, 并且等效单元电容与单元面积成比例:

$$\frac{i_{ssF}}{i_{ssPF}} = \frac{i_{fpF}}{i_{fpPF}} = \frac{A_F}{A_{PF}} = \frac{C_F}{C_{PF}}; \quad (14)$$

10 其中 F 代表被完全填充的单元。

因此, 如果被部分填充时的单元电流 i_{ssPF} 和 i_{fpPF} 被计算并被替换从而计算部分填充生物传感器单元的样品的葡萄糖浓度, 则:

$$G_{PF} = \left(\frac{i_{ssF} \frac{C_{PF}}{C_F}}{i_{fpF} \frac{C_{PF}}{C_F}} \right)^p \left(\frac{d}{2FA_{PF}D} i_{ssF} \frac{C_{PF}}{C_F} - z \right) \quad (15)$$

15 如果用面积比来替换电容比, 则:

$$G_{PF} = \left(\frac{i_{ssF}}{i_{fpF}} \right)^p \left(\frac{d}{2FA_{PF}D} i_{ssF} \frac{A_{PF}}{A_F} - z \right); \text{ 和} \quad (16)$$

$$G_{PF} = \left(\frac{i_{ssF}}{i_{fpF}} \right)^p \left(\frac{d}{2FA_F D} i_{ssF} - z \right) \quad (17)$$

这等效于在方程 9 中从被完全填充的生物传感器单元来计算的葡萄糖，即：

$$G_{PF} = G_P \quad (18)$$

5 这表明即使生物传感器单元 102 仅被部分填充，亦可计算精确的葡萄糖水平。

图 4 描述依照本发明在基于生物传感器单元有效电容而进行补偿之前的第一脉冲和第二脉冲期间被填充和半填充的生物传感器单元的脉冲电流值。在图 4 中所示的实例中，从第一脉冲到第二脉冲的过渡发生于大约 10 秒处。如图所示，被填充和半填充的生物传感器单元的电流轮廓形状近似相同，然而，它们的电流值有明显差别。这些差别可能是由于样品的实际葡萄糖水平和体积的变化造成的。例如，低葡萄糖水平计算可能是由于低葡萄糖水平和/或低样品体积造成的。因此，基于补偿前电流水平的葡萄糖水平计算可能是不精确的。图 4 中所示的结果是通过用具有 40mg/dL 到 600mg/dL 葡萄糖和 20-70% 血细胞比容水平 (hematocrit level) 的血样来定量 (dosing) 生物传感器单元而采集的。

图 5 描述在样品以已知方式被检测之后的 0.6 到 0.8 秒期间，被填充和半填充的生物传感器单元的体积检测 A/D 读数。合成的 AC 正弦波被应用于第一脉冲的起始处，并且体积检测电路在获得体积检测 A/D 读数之前被稳定。如图所示，被半填充的生物传感器单元的 A/D 读数为被填充生物传感器单元的 A/D 读数的大约一半，由此说明 A/D 读数与生物传感器单元内样品的体积有关。图 5 中所示的结果是通过用具有 40mg/dL 到 600mg/dL 葡萄糖和 20-70% 血细胞比容水平的血样来定量生物传感器单元而采集的。

25 图 6 描述在样品被检测之后的 0.8 秒处被填充和半填充的生物传感器单元的 A/D 读数、平均、标准偏差和变化系数 (coefficient of variation, CV) 的条带图。如图所示，A/D 读数强烈相关于样品体积。

图 7a 和 7b 分别描述在补偿被应用于生物传感器单元的样品体积之前和之后，依照本发明的生物传感器的葡萄糖偏差 (biases) 与由可从 USA 俄亥俄州 Yellow Springs 的 YSI 公司得到的 YSI 葡萄糖分析器进行的葡萄糖测量 (用于进行葡萄糖测量的工业公认的“金”标准) 的比较。该葡萄糖偏差表示在由 YSI 葡萄糖分析器测量的葡萄糖

水平处由依照本发明的生物传感器测量的葡萄糖水平与由 YSI 葡萄糖分析器测量的葡萄糖水平的差。在图 7a 和 7b 中，当由 YSI 葡萄糖分析器测量的葡萄糖水平在 100mg/dL 以下时，偏差以 mg/DL 为单位来定义，而当由 YSI 葡萄糖分析器测量的葡萄糖水平在 100mg/dL 以上时，
5 偏差以百分比为单位来限定。

图 7a 示出在被体积检测 A/D 读数补偿之前被完全填充和半填充的生物传感器单元的葡萄糖偏差。如所示，对具有 600mg/dL 的葡萄糖水平的样品，被半填充的生物传感器单元可具有达-70%的偏差，而对具有 40mg/dL 的葡萄糖水平的样品，为-25mg/dL 的偏差。图 7b 示出在
10 用体积检测 A/D 读数补偿之后被半填充生物传感器单元的葡萄糖水平的明显改进。如所示，对具有 600mg/dL 的葡萄糖水平的样品，被半填充的生物传感器单元的偏差被减小到小于近似-30%，而对具有 40mg/dL 的葡萄糖水平的样品，为-10mg/dL。

在已这样描述了本发明的几个具体实施例之后，对本领域的技术人员来说，各种变化、改动和改进是容易发生的。尽管未在此明确表述，如通过本公开内容变得明显的这样的变化、改动和改进亦欲成为本描述的一部分，并且欲在本发明的精神和范围之内。相应地，以上
15 描述只是为了举例而不是限定。本发明仅如在以下权利要求和其等价中所限定的而被限定。

20

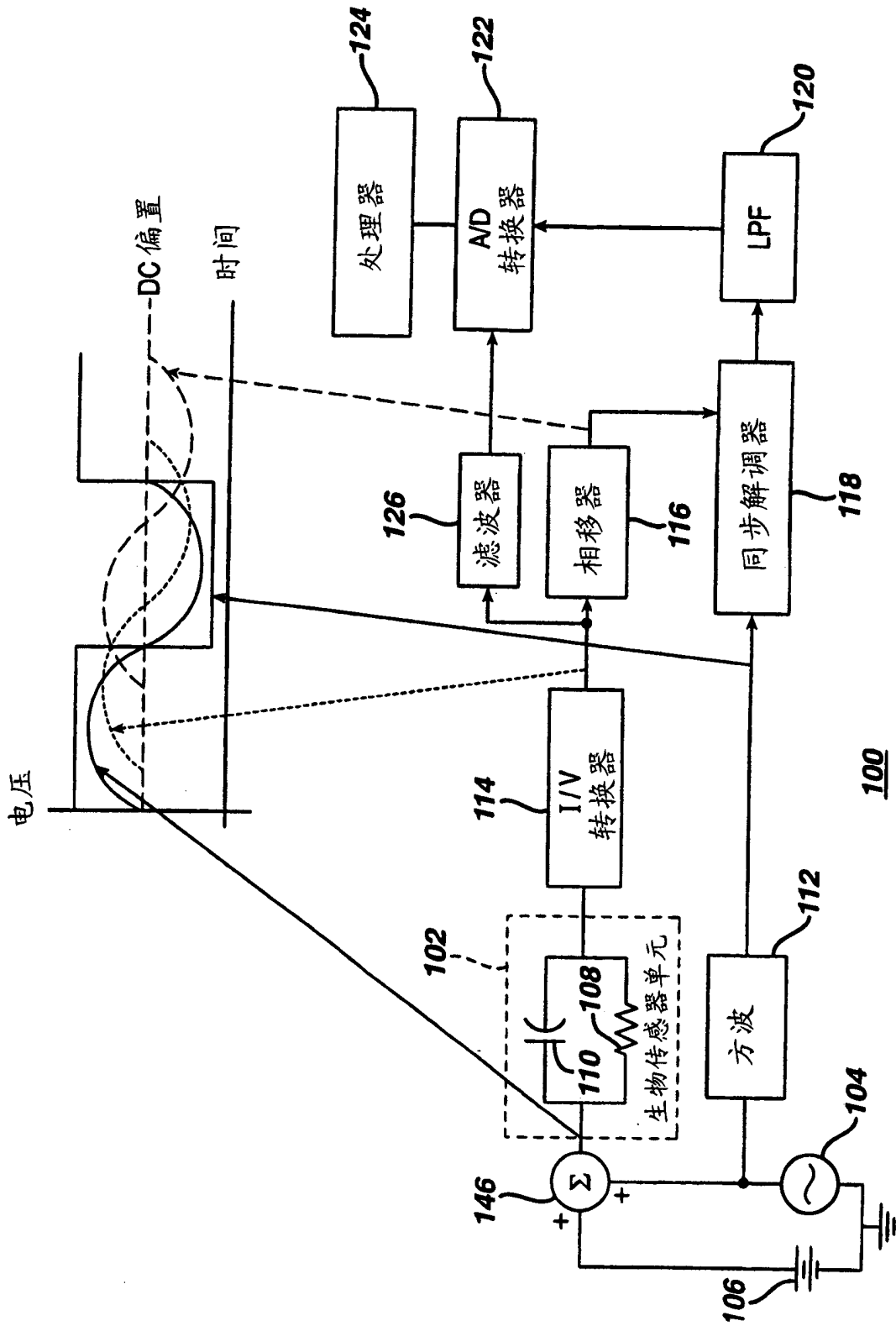


图 1

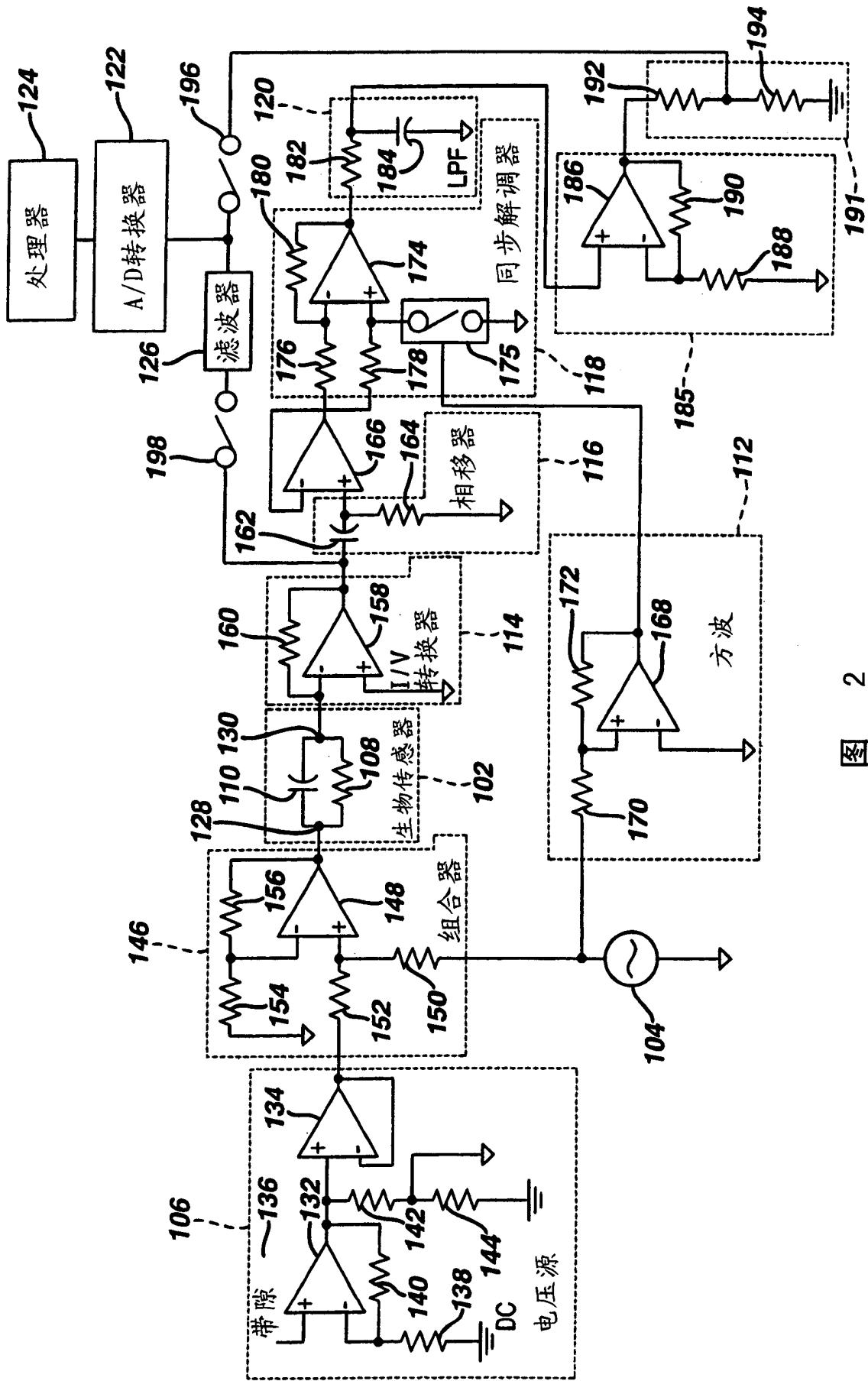


图 2

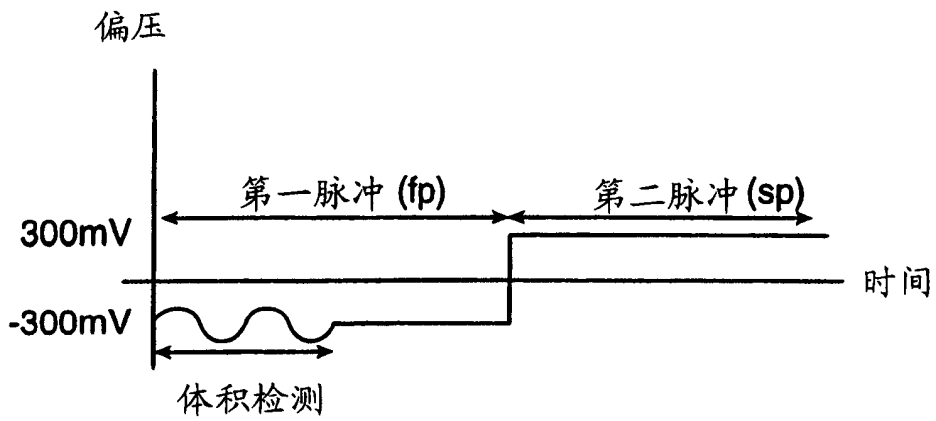


图 3

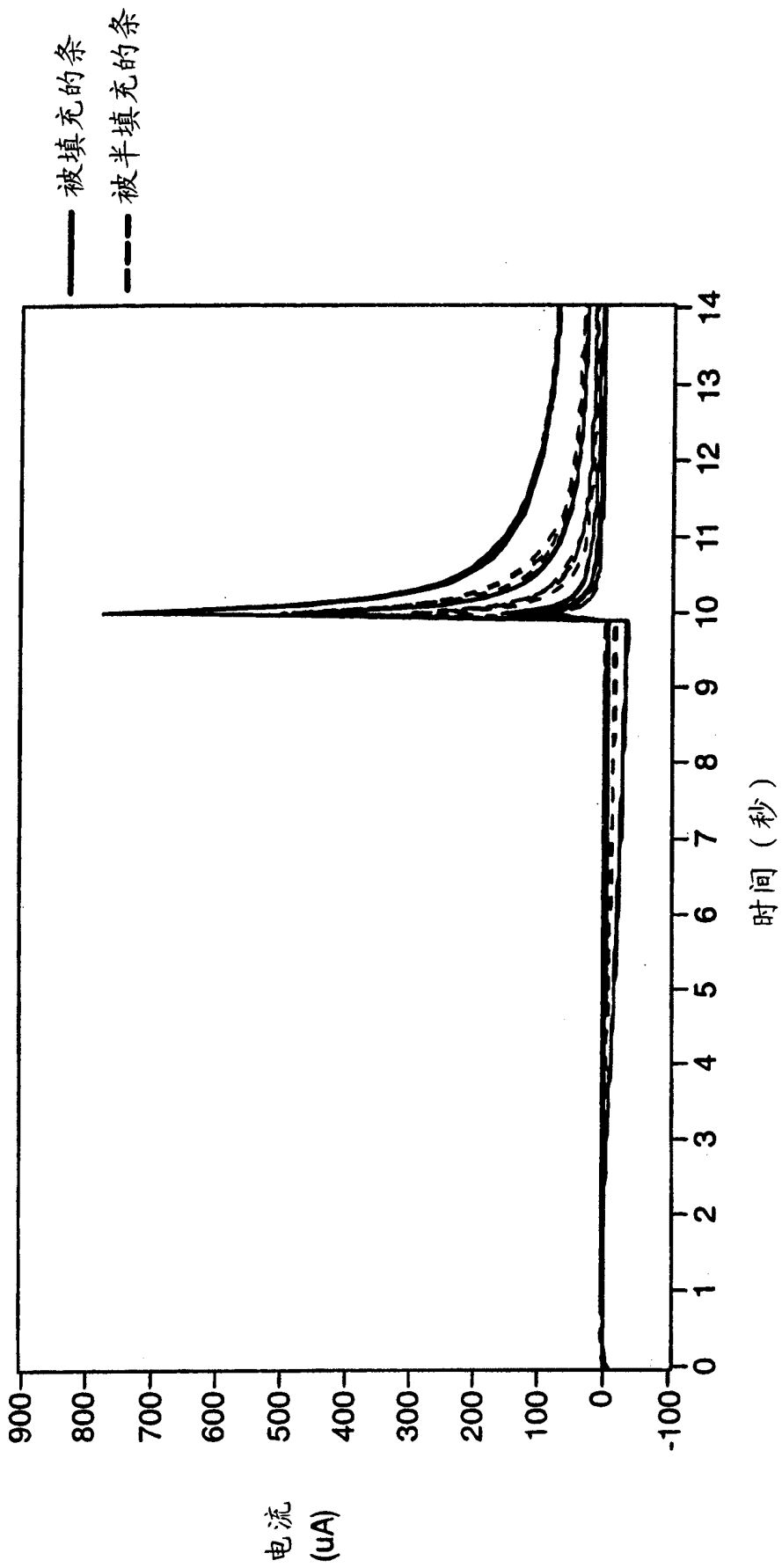


图 4

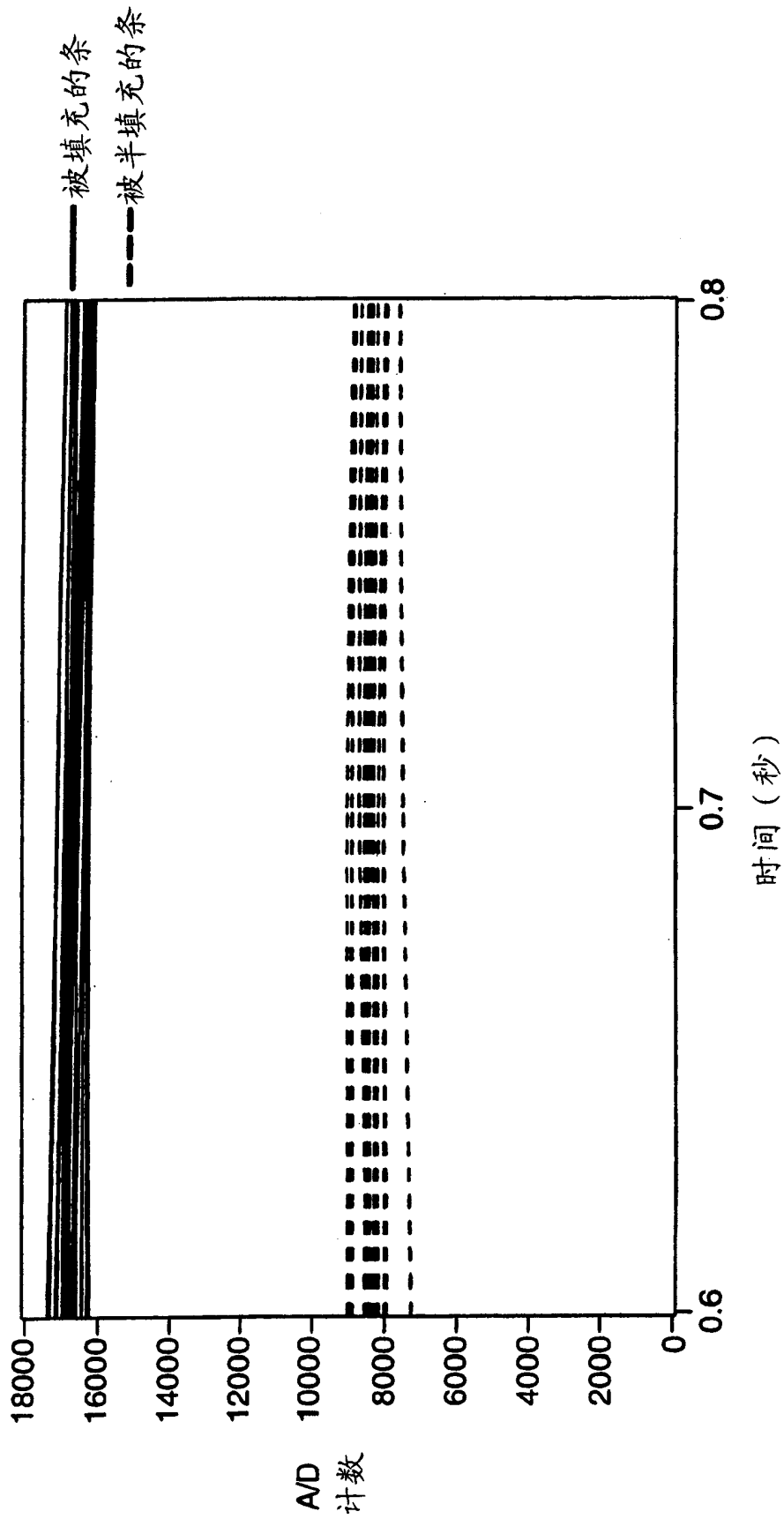


图 5

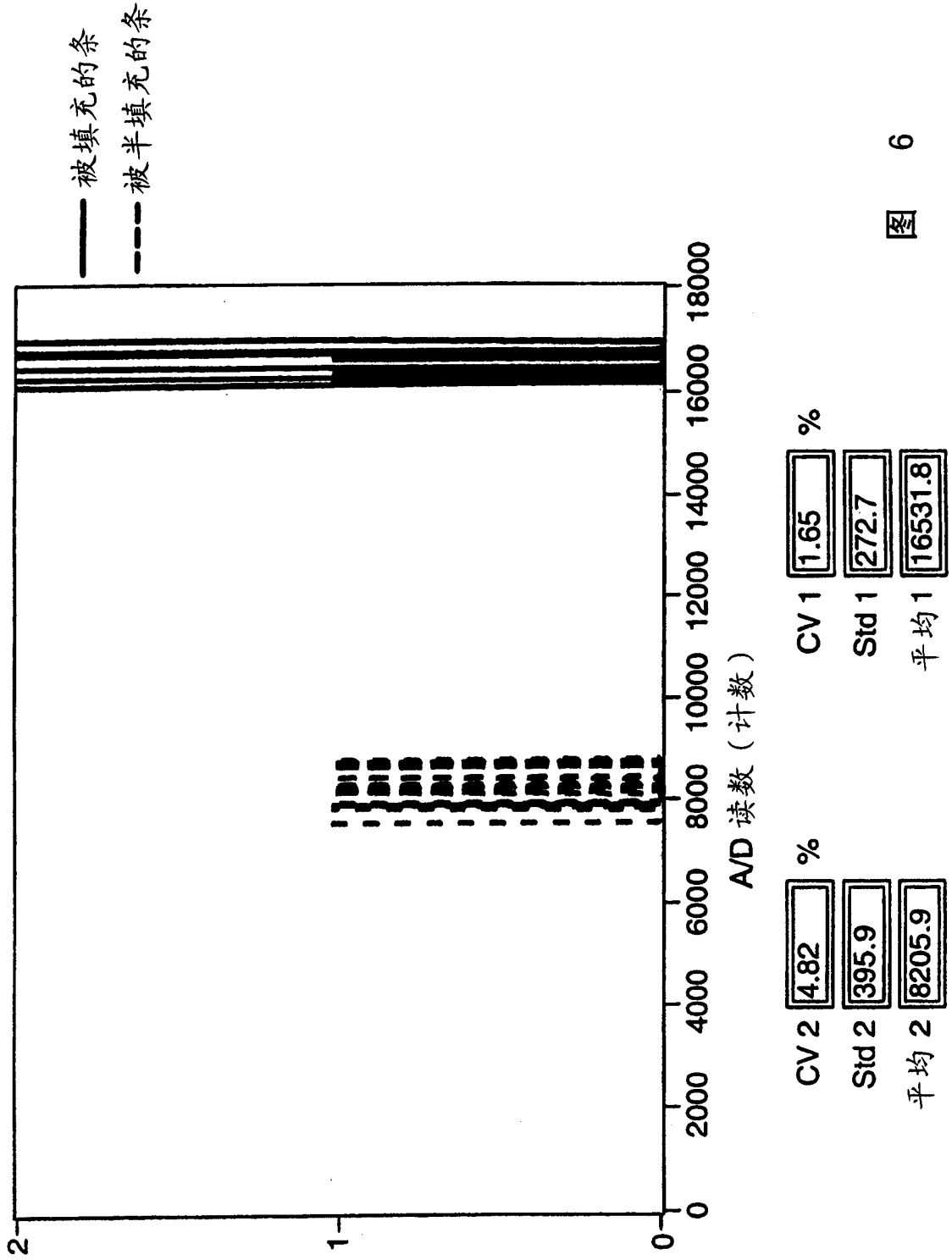


图 6

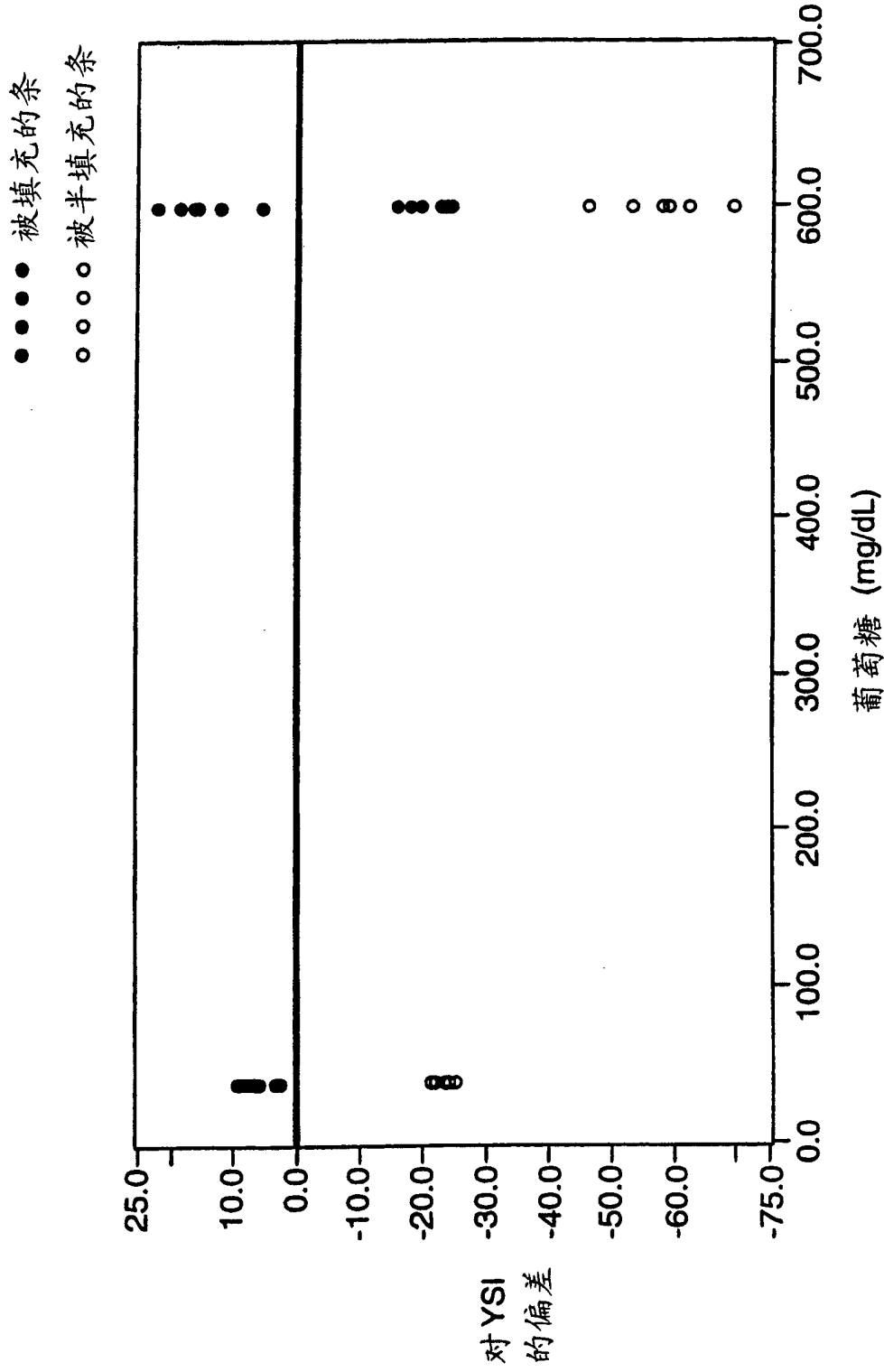


图 7a

