



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I493188 B

(45)公告日：中華民國 104 (2015) 年 07 月 21 日

(21)申請案號：102142350

(22)申請日：中華民國 95 (2006) 年 07 月 20 日

(51)Int. Cl. : G01N27/49 (2006.01)

A61B5/00 (2006.01)

C12Q1/00 (2006.01)

G01N33/487 (2006.01)

(30)優先權：2005/07/20 美國

60/700,787

2006/05/08 美國

60/746,771

(71)申請人：拜耳保健公司 (美國) BAYER HEALTHCARE LLC (US)

美國

(72)發明人：伍煥平 WU, HUAN PING (US)；尼爾森 克莉斯汀 NELSON, CHRISTINE (US)；

畢爾 葛瑞格 P BEER, GREG P. (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US 6275717B1

審查人員：朱姍姍

申請專利範圍項數：46 項 圖式數：11 共 65 頁

(54)名稱

選通電流測定法

GATED AMPEROMETRY

(57)摘要

本發明揭示一種用於決定一樣本內之一分析物之濃度的感測器系統、裝置及方法。包括連續激發及鬆弛之多個負載週期的選通電流測定脈衝序列可提供一較短分析時間及/或改善該分析之準確度及/或精度。該揭示之選通電流測定脈衝序列可減少由血容比效應、蓋隙體積變異、非穩態條件、媒介背景、未填滿、該樣本內溫度變化及一單組校準常數引起之分析誤差。

公告本

發明摘要

※ 申請案號：

102142350 (由957206554分案)

※ 申請日：

95.7.20

※ IPC 分類：

E01N 21/49 (2006.01)

A61B

5100 (2006.01)

C12Q

1/00 (2006.01)

E01N

33/487 (2006.01)

【發明名稱】

選通電流測定法

GATED AMPEROMETRY

【中文】

本發明揭示一種用於決定一樣本內之一分析物之濃度的感測器系統、裝置及方法。包括連續激發及鬆弛之多個負載週期的選通電流測定脈衝序列可提供一較短分析時間及/或改善該分析之準確度及/或精度。該揭示之選通電流測定脈衝序列可減少由血容比效應、蓋隙體積變異、非穩態條件、媒介背景、未填滿、該樣本內溫度變化及一單組校準常數引起之分析誤差。

【英文】

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（1）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

100	感測器帶
110	感測器基底
120	蓋子
130	通風孔
140	凸面區域
150	輸入端開口
160	部分封閉之體積
170	導體
175	工作電極
180	導體
185	反電極
190	介電層

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

（無）

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

選通電流測定法

GATED AMPEROMETRY

【技術領域】

本發明係關於一種決定一樣本內之一分析物之方法及手持式分析物測量裝置。

【先前技術】

生物流體內分析物之定量測定在生理異常之診斷和治療中非常有用。例如，決定生物流體(如血液)內葡萄糖位準對必須頻繁地檢查其血糖位準以調節其飲食及/或藥物的糖尿病患者非常重要。

電化學系統已用於此類型之分析。分析期間，分析物與酶或類似物種經歷氧化還原反應，以產生可測量並可與分析物濃度關聯之電流。藉由降低分析所需時間，同時供應期望準確度與精度，可為使用者提供實質利益。

用於分析生物流體內分析物的電化學感測器系統之一範例包括測量裝置與感測器帶。感測器帶包括試劑，其用於在分析期間與分析物發生反應並轉移來自分析物之電子，以及電極，其用於透過連接帶與裝置之導體傳遞電子。測量裝置包括用於自帶接收電子之接點以及用於在接點間施加差動電壓之能力。該裝置可記錄通過感測器之電流並將電流值轉換為樣本之分析物含量的度量。該等感測器系統可分析單滴全血(WB)，例如體積上自1至15微升(μL)。

實驗台測量裝置之範例包括BAS 100B Analyzer，其可從印第安納州 West Lafayette 市的 BAS Instruments 公司獲得；CH Instrument

Analyzer，其可從德州Austin市的CH Instruments公司獲得；Cypress Electrochemical Workstation，其可從堪薩斯州Lawrence市的Cypress Systems公司獲得；以及EG&G Electrochemical Instrument，其可從新澤西州Princeton市的Princeton Research Instruments公司獲得。可攜式測量裝置之範例包括Bayer Corporation公司的Ascensia Breeze®及Elite®儀錶。

感測器帶可包括工作電極，其中分析物經歷電化學反應，以及反電極，其中發生相反電化學反應，從而使電流可在電極間流動。因此，若工作電極處發生氧化，反電極處則發生還原。例如，請參見D.A. Skoog與D.M. West的「Fundamentals Of Analytical Chemistry(分析化學基礎)」第4版；費城Saunders College Publishing(1982)出版，第304至341頁。

感測器帶亦可包括真實參考電極，以向測量裝置提供不變參考電位。雖然已知多種參考電極材料，通常採用銀(Ag)與氯化銀(AgCl)之混合物，因為該混合物在分析溶液之水環境內具有不溶性。亦可使用參考電極作為反電極。美國專利第5,820,551號中揭示使用此一組合參考－反電極之感測器帶。

可藉由使用多種技術在絕緣基板上印刷電極來形成感測器帶，例如美國專利第6,531,040、5,798,031及5,120,420號中所揭示者。可藉由塗布一或多個電極，例如工作及/或反電極，形成一或多個試劑層。一方面，多個電極可由相同試劑層加以覆蓋，例如當藉由相同組合物塗布工作及反電極時。另一方面，可使用2003年10月24日提出申請的美國臨時專利申請案第60/513,817號內所揭示之方法，將具有不同組合物之試劑層印刷或微沉積於工作及反電極上。因此，工作電極上之試劑層可含有酶、媒介及一黏結劑，而反電極上之試劑層含有可與該媒介相同或不同的可溶氧化還原物種，以及一黏結劑。

試劑層可包括游離劑，其用於促進分析物之氧化或還原，以及輔助分析物與導體間之電子轉移的任何媒介或其他物質。游離劑可為特定分析物酶，例如葡萄糖氧化酶或葡萄糖去氫酶，以催化全血(WB)樣本內葡萄糖的氧化。試劑層亦可包括黏結劑，其將酶與媒介固定在一起。下表I提供與特定分析物一起使用的酶與媒介之習用組合。

分析物	酶	媒介
葡萄糖	葡萄糖氧化酶	鐵氰化物
葡萄糖	葡萄糖去氫酶	鐵氰化物
膽固醇	膽固醇氧化酶	鐵氰化物
乳酸鹽	乳酸鹽氧化酶	鐵氰化物
尿酸	尿酸酶	鐵氰化物
乙醇	乙醇氧化酶	苯二胺

表I

黏結劑可包括各種類型及分子量之聚合物，例如CMC(羧基甲基纖維素)及/或PEO(聚氧化乙烯)。除將試劑黏結在一起外，黏結劑可輔助過濾紅血球，從而防止其塗布電極表面。

用於分析生物流體內分析物的習用電化學感測器系統之範例包括Precision®生物感測器，其可從伊利諾州Abbott Park市的Abbott公司獲得；Accucheck®生物感測器，其可從印第安納州Indianapolis市的Roche公司獲得；以及OneTouch Ultra®生物感測器，其可從加州Milpitas市的Lifescan公司獲得。

一種已用於量化生物流體內分析物之電化學方法係電量測定法。例如，Heller等人在美國專利第6,120,676號中說明用於全血葡萄糖測量之電量測定法。電量測定法中，藉由徹底氧化較小體積內之分析物並在氧化時間中整合電流以產生代表分析物濃度之電荷來量化分析物濃度。換言之，電量測定法捕捉感測器帶內葡萄糖之總量。

電量測定法之一重要方面係對於電荷對時間整合曲線之末端，電

流隨時間變化的速率變得實質上恆定，以產生穩態條件。電量測定曲線之此穩態部分形成較平坦之平線區域，從而可決定對應電流。然而，電量測定方法需要總體積之分析物的完全轉換，以達到穩態條件。結果，此方法耗時且無法提供電化學裝置(例如葡萄糖監測產品)之使用者所要求的快速結果。電量測定法的另一問題係爲了提供準確結果，必須控制感測器單元之較小體積，其對於大量生產之裝置可造成困難。

另一種已用於量化生物流體內分析物之電化學方法係電流測定法。電流測定法中，在橫跨感測器帶之工作及反電極應用恆定電位(電壓)時，於讀取脈衝期間測量電流。測量之電流用於量化樣本內分析物。電流測定法測量氧化或還原工作電極附近之電化學活性物種的速率，並因此測量氧化或還原分析物的速率。例如，美國專利第5,620,579、5,653,863、6,153,069及6,413,411號中說明用於生物感測器之電流測定方法的許多變更。

傳統電流測定方法之缺點係應用電位後電流之非穩態性質。電流變化相對於時間之速率最初很快，由於下部擴散程序之變化性質，隨著分析繼續而變慢。除非電極表面處的還原媒介之消耗速率等於擴散速率，否則無法獲得穩態電流。因此，對於電流測定方法，與在穩態時間週期中執行測量相比，在到達穩態條件前測量瞬變週期中之電流可與更大不準確性相關連。

「血容比效應」對準確地分析WB樣本內葡萄糖濃度造成妨礙。WB樣本含有紅血(RB)球及血漿。血漿大部分爲水，但含有一些蛋白質及葡萄糖。血容比係關於WB樣本總體積之紅血球成分體積，通常以百分比表示。全血樣本一般具有範圍自20%至60%的血容比百分比，平均值約爲40%。

用於決定葡萄糖濃度之傳統感測器帶中，可藉由酶氧化葡萄糖，接著其將電子轉移至媒介。此還原媒介然後行進至工作電極，此處以

電化學方式將其氧化。氧化媒介之數量可與在感測器帶之工作電極與反電極間流動的電流關聯。數量上，於工作電極處測量之電流與媒介擴散係數直接成正比。血容比效應會干擾此程序，因為紅血球妨礙媒介向工作電極擴散。其次，血容比效應影響於工作電極處測量之電流數量，而與樣本內葡萄糖數量無任何關係。

具有變化紅血球濃度之WB樣本可導致測量的不準確性，因為感測器無法區分較低媒介濃度與紅血球妨礙擴散至工作電極的較高媒介濃度。例如，當分析含有相同葡萄糖位準但具有20%、40%及60%之血容比的WB樣本時，基於一組校準常數(例如，斜率及截距)之傳統感測器系統會報告三個不同葡萄糖讀數。即使葡萄糖濃度相同，由於紅血球干擾媒介向工作電極擴散，系統將報告血容比為20%之樣本比血容比為60%之樣本含有更多葡萄糖。

人類正常血容比範圍(RBC濃度)從20%至60%，集中在40%。血容比偏移指對於含有不同血容比位準之樣本，採用參考儀器(例如YSI 2300 STAT PLUS™，其可從俄亥俄州Yellow Springs市YSI Inc.公司購得)獲得之參考葡萄糖濃度與得自可攜式感測器系統之實驗葡萄糖讀數間的差異。參考與實驗讀數間之差異係由特定全血樣本間之變化血容比位準造成。

除血容比效應外，當可測量物種濃度與分析物濃度不相關時亦可引起測量不準確性。例如，當感測器系統決定對分析物之氧化作出回應而產生的還原媒介之濃度時，由於媒介背景，任何非藉由分析物之氧化產生的還原媒介將導致感測器系統指示樣本內存在比正確值更多的分析物。

除血容比及媒介背景效應外，其他因素亦可導致傳統電化學感測器系統決定樣本內分析物濃度之能力的不準確性。一方面，由於感測器帶含有樣本之部分可隨帶而改變體積，會引入該等不準確性。當未

提供充分樣本以完全填充蓋隙體積時，即稱為未填滿之狀況，亦可引入不準確性。在其他方面，當感測器系統缺少準確地決定樣本內溫度變化之能力時，隨機「雜訊」可給測量引入不準確性。

在克服一或多個該等缺點之嘗試中，傳統感測器系統已嘗試多種技術，其不僅關於感測器帶之機械設計及試劑選擇，亦關於測量裝置對該帶應用電位之方式。例如，減小關於電流測定感測器之血容比效應的傳統方法包括使用過濾器，如美國專利第5,708,247及5,951,836號中所揭示；反轉應用電流之極性，如WO 01/57510中所揭示；以及藉由最大化樣本固有電阻之方式，如美國專利第5,628,890號中所揭示。

已使用多種對帶應用電位之方法，通常稱為脈衝方法、序列或週期，以解決決定之分析物濃度的不準確性。例如，美國專利第4,897,162號中，脈衝方法包括連續應用上升及下降電壓電位，其係加以混合以提供三角形波。另外，WO 2004/053476及美國公開案第2003/0178322及2003/0113933號說明包括連續應用亦改變極性的上升及下降電壓電位之脈衝方法。

其他傳統方法組合特定電極組態與適於該組態之脈衝序列。例如，美國專利第5,942,102號組合由薄層電池提供之特定電極組態與連續脈衝，以便來自反電極之反應產物到達工作電極。此組合用於驅動反應，直至電流變化對時間變得恆定，從而使電位步驟期間在工作與反電極間移動的媒介達到真實穩態條件。雖然每一該等方法平衡了各種優點及缺點，但其皆不理想。

從以上說明可看出，仍需要改良之電化學感測器系統，特別係可在更短時間內提供日益準確之分析物濃度決定的系統。本發明之系統、裝置及方法克服至少一項與傳統系統相關連之缺點。

【發明內容】

本發明提供一種決定樣本內分析物濃度之方法，其包括對樣本應

用脈衝序列，該脈衝序列於180秒內包括至少3個負載週期。負載週期可各包括一固定電位下之激發，其間可記錄一電流，以及一鬆弛。脈衝序列可包括終端讀取脈衝，並可被應用於一感測器帶，其包括工作電極上之擴散阻障層(DBL)。相對於缺少於180秒內包括至少3個負載週期之脈衝序列的相同或另一種方法，決定之分析物濃度可包括更少可歸因於媒介背景之偏移。透過使用瞬變電流資料，可在脈衝序列負載週期之激發部分期間尚未達到穩態條件時決定分析物之濃度。可對測量之電流應用資料處理，以決定樣本內分析物之濃度。

提供一種用於決定樣本內分析物之濃度的手持式分析物測量裝置。該裝置包括調適成接收一感測器帶之選通電流測定測量裝置。該選通電流測定測量裝置包括透過電路與顯示器電性連通之至少兩個裝置接點。感測器帶包括至少第一及第二感測器帶接點。第一感測器帶接點與工作電極電性連通，而第二感測器帶接點透過導體與反電極電性連通。一第一試劑層位於該等電極之至少一個上，並包括一氧化還原酶及一氧化還原對之至少一物種。

提供一種調適成接收一感測器帶之手持式測量裝置，其用於決定樣本內分析物之濃度。該裝置包括接點、至少一個顯示器、在接點與顯示器間建立電性連通之電路。電路包括電子充電器及處理器，其中處理器與電腦可讀取儲存媒體電性連通。媒體包括電腦可讀取軟體碼，當藉由處理器執行時，其使充電器在接點間實施於180秒內包含至少3個負載週期之脈衝序列。

提供一種減小樣本內分析物之已決定濃度中可歸因於媒介背景的偏移之方法，其包括對樣本應用於180秒內包括至少3個負載週期之脈衝序列。

提供一種為決定樣本內分析物之濃度而決定於180秒內包括至少3個負載週期之脈衝序列的持續時間之方法，該方法包括決定由至少3

個負載週期過程中所記錄之電流決定的複數組校準常數，以及對樣本內分析物之已決定濃度作出回應而決定脈衝序列之持續時間。

提供一種向使用者發信以向感測器帶新增額外樣本之方法，其包括藉由依選通電流測定脈衝序列期間所記錄之電流決定衰減常數而決定是否未填滿感測器帶，以及若未填滿該帶，則向使用者發信以向感測器帶新增額外樣本。

提供一種決定感測器帶所含有樣本的溫度之方法，其包括依選通電流測定脈衝序列期間所記錄之電流決定衰減常數並將該衰減常數與溫度值關聯。

提供一種為決定樣本內分析物之濃度而決定脈衝序列之持續時間之方法，其包括經由依選通電流測定脈衝序列期間所記錄之電流來決定的衰減常數決定感測器帶所含有樣本之溫度。

本文包括的以下定義旨在為說明書及申請專利範圍提供清晰而一致之理解。

術語「分析物」係定義為樣本內存在的一或多種物質。分析決定樣本內分析物的存在及/或濃度。

術語「樣本」係定義為可含有未知數量的分析物之組合物。通常，用於電化學分析之樣本係液體形式，較佳的係樣本為水混合物。樣本可為生物樣本，例如血液、尿液或唾液。樣本亦可為生物樣本之衍生物，例如浸膏、稀釋液、濾液或重組沉澱物。

術語「可測量物種」係定義為任何電化學活性物種，其可在適當電位下於電化學感測器帶之工作電極處予以氧化或還原。可測量物種之範例包括分析物、氧化還原酶及媒介。

術語「電流測定法」係定義為藉由以電化學方式測量分析物在電位下之氧化或還原速率決定樣本內分析物之濃度的分析方法。

術語「系統」或「感測器系統」係定義為透過導體與測量裝置電

性連通之感測器帶，其提供樣本內分析物之量化。

術語「感測器帶」係定義為在分析期間含有樣本並提供樣本與測量裝置間的電性連通之裝置。感測器帶含有樣本之部分通常稱為「蓋隙」。

術語「導體」係定義為在電化學分析期間保持固定之導電物質。

術語「測量裝置」係定義為一或多個電子裝置，其可將電位應用於感測器帶之導體並測量最終電流。測量裝置亦可包括對記錄之電流值作出回應而決定一或多個分析物之存在及/或濃度的處理能力。

術語「準確度」係定義為藉由感測器帶測量之分析物數量對應於樣本內分析物之真實數量的接近程度。一方面，可按偏移表達準確度。

術語「精度」係定義為關於相同樣本之多次分析物測量的接近程度。一方面，可按多次測量中之展延或變異表達精度。

術語「氧化還原反應」係定義為兩種物種間之化學反應，其涉及至少一個電子自第一物種至第二物種之轉移。因此，氧化還原反應包括氧化及還原。該反應之氧化半電池涉及第一物種損失至少一個電子，而還原半電池涉及第二物種新增至少一個電子。氧化之物種的離子電荷趨正數量等於移除之電子數目。同樣，還原之物種的離子電荷趨負數量等於獲得之電子數目。

術語「媒介」係定義為可被氧化或還原以及可轉移一或多個電子之物質。媒介在電化學分析中係試劑，並非所關注之分析物，但其提供分析物之間接測量。一簡化系統中，媒介對分析物之氧化或還原作出回應而經歷一氧化還原反應。氧化或還原之媒介接著在感測器帶之工作電極處經歷相反反應，並得以再生至其原始氧化數。

術語「黏結劑」係定義為對試劑提供實體支撐及包圍，同時與試劑具有化學相容性之材料。

術語「媒介背景」係定義為引入測量之分析物濃度的偏移，其可

歸因於對下部分析物濃度未作出回應的可測量物種。

術語「未填滿」係定義為未將足夠樣本引入感測器帶以獲得準確分析時。

術語「氧化還原對」係定義為具有不同氧化數之化學物質的兩個共扼物種。具有較高氧化數之物種的還原產生具有較低氧化數之物種。或者，具有較低氧化數之物種的氧化產生具有較高氧化數之物種。

術語「氧化數」係定義為化學物種之形式離子電荷，例如原子。較高氧化數，例如(III)，更趨於正，而較低氧化數，例如(II)，更趨於負。

術語「可溶氧化還原物種」係定義為能夠經歷氧化或還原並在每公升至少1.0克之位準下可溶於水(pH 7, 25°C)的物質。可溶氧化還原物種包括電活性有機分子、有機過渡金屬錯合物及過渡金屬配位錯合物。術語「可溶氧化還原物種」不包括元素金屬及獨立金屬離子，尤其係不溶或微溶於水者。

術語「氧化還原酶」係定義為促進分析物之氧化或還原的任何酶。氧化還原酶係試劑。術語氧化還原酶包括「氧化酶」，其促進分子氧係電子受體的氧化反應；「還原酶」，其促進還原分析物且分子氧非分析物的還原反應；以及「去氫酶」，其促進分子氧非電子受體的氧化反應。例如，請參見紐約牛津大學出版社出版的「牛津生物化學及分子生物學字典修訂版(*Oxford Dictionary of Biochemistry and Molecular Biology, Revised Edition*)」，A.D. Smith主編(1997)，第161、476、477及560頁。

術語「電活性有機分子」係定義為缺少能夠經歷氧化或還原反應之金屬的有機分子。電活性有機分子可當作媒介。

術語「有機過渡金屬錯合物」，其亦稱為「OTM錯合物」，係定義為透過西格馬鍵(西格馬鍵結至過渡金屬的碳原子上之-1形式電荷)或 π

鍵(π 鍵結至過渡金屬的碳原子上之 0 形式電荷)將過渡金屬鍵結至至少一個碳原子的錯合物。例如，二茂鐵係具有兩個環戊二烯基(Cp)環之 OTM 錯合物，各藉由兩個 π 鍵及一個西格馬鍵而透過其五個碳原子鍵結至鐵中心。OTM 錯合物之另一範例為鐵氰化物(III)及其還原亞鐵氰化物(II)配對物，其中透過碳原子將六個氰配位基(6 個配位基之各配位基上的 -1 形式電荷)西格馬鍵結至鐵中心。

術語「配位錯合物」係定義為具有明確定義之配位幾何形狀的錯合物，例如八面形或平行四邊形。與藉由鍵結定義的 OTM 錯合物不同，配位錯合物由其幾何形狀定義。因此，配位錯合物可為 OTM 錯合物(例如前述鐵氰化物)或者將碳以外的非金屬原子(例如雜原子，包括氮、硫、氧及磷)以配位方式鍵結至過渡金屬中心的錯合物。例如，六胺基鈦係具有明確定義之八面形幾何形狀之配位錯合物，其中六個 NH_3 配位基(6 個配位基之各配位基上的 0 形式電荷)以配位方式鍵結至過鈦中心。有機過渡金屬錯合物、配位錯合物及過渡金屬鍵結之更完整說明可在 Collman 等人的「Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry」(1987)及 Miessler 與 Tarr 的「Inorganic Chemistry」(1991)中找到。

術語「穩態」係定義為電化學信號(電流)相對於其獨立輸入變數(電壓或時間)之變化實質上恆定時，例如在 ± 10 或 $\pm 5\%$ 內。

術語「瞬變點」係定義為當可測量物質至導體表面之漸增擴散速率轉變為相對恆定擴散速率時，作為時間之函數而獲得的電流值。瞬變點之前，電流隨時間迅速變化。同樣，瞬變點後，電流衰減速率變得相對恆定，從而反映可測量物種至導體表面的相對恆定擴散速率。

術語「相對恆定」係定義為當電流值或擴散速率變化在 ± 20 、 ± 10 或 $\pm 5\%$ 內時。

術語「平均初始厚度」指引入液體樣本前的平均層高度。使用術

語「平均」係因為層之頂部表面不平坦，其具有峰部及谷部。

術語「氧化還原強度」(RI)係定義為總激發時間除以用於脈衝序列之總激發時間與總鬆弛時間延遲之和。

術語「手持式裝置」係定義為可持於人手且可攜帶的裝置。手持式裝置之範例為隨附可從紐約州Tarrytown市Bayer HealthCare, LLC公司購得的Ascensia® Elite Blood Glucose Monitoring System之測量裝置。

術語「之上」係定義為相對於所述定向之「上方」。例如，若將第一元件沉積於第二元件之至少一部分上，則謂第一元件係「沉積於」第二元件「之上」。另一範例種，若將第一元件提供於第二元件之至少一部分上方，則謂第一元件位於第二元件「之上」。術語「之上」的使用並不排除所述較高與較低元件之間的物質之存在。例如，第一元件可具有其頂部表面上之塗層，仍可將第一元件之至少一部分及其頂部塗層上的第二元件說明為位於第一元件「之上」。因此，術語「之上」的使用可以或不能表示兩個相關元件實體接觸。

【圖式簡單說明】

參考圖式及以上說明可更佳地瞭解本發明。圖式中組件不必按比例繪製，重點在於說明本發明之原理。此外，圖式中，相似的參照數字代表不同視圖中對應的零件。

圖1A係已裝配感測器帶之透視圖。

圖1B係已移除蓋子的感測器帶之俯視圖。

圖2說明圖1B之感測器帶之端視圖。

圖3代表決定樣本內分析物之存在及濃度的電化學分析方法。

圖4A及4B說明在應用長及短讀取脈衝期間，具有表面導體及DBL之工作電極。

圖5A至5E代表引入樣本後對感測器帶應用多個負載週期的脈衝

序列之五個範例。

圖6A顯示對於含有50、100、200、400及600 mg/dL葡萄糖之40%血容比WB樣本，圖5B所代表之脈衝序列的瞬變輸出電流。

圖6B顯示藉由繪製並連接來自圖6A所示之各瞬變電流輪廓之最終電流值而製備的電流外形輪廓。

圖6C顯示從圖5E所說明的脈衝序列產生之瞬變電流輪廓製備的電流外形輪廓。

圖6D係曲線圖，其說明關於使用選通電流測定脈衝序列之電化學系統，與輸入信號相關之輸出信號。

圖7A及7B係曲線圖，其說明當DBL與短讀取脈衝組合時的測量準確度改良。

圖7C及7D係曲線圖，其說明當選通電流測定脈衝序列與DBL組合時可獲得的血容比偏移之減小。

圖8繪製當對含有各種葡萄糖濃度之WB樣本應用圖5B之脈衝序列時，於多個負載週期下記錄的端點電流。

圖9A說明當將2.0 μ L樣本引入10個不同感測器帶時，從圖5B所代表之脈衝序列獲得的瞬變電流輪廓。

圖9B說明從圖9A轉換的各脈衝序列之衰減速率與時間成函數關係的輪廓。

圖10繪製由用於50、100及400 mg/dL之葡萄糖濃度的脈衝序列決定之K常數，其與溫度成函數關係。

圖11為測量裝置之示意圖。

【實施方式】

本發明利用以下發現：即包括多個負載週期之選通電流測定脈衝序列可為分析提供改良準確度及精度，同時減少分析之完成時間。每一負載週期包括可在相對恆定電壓下提供的激發。每一負載週期還包括

可藉由斷路提供的鬆弛。本發明之脈衝序列可藉由消除額外延遲及脈衝之需要而減少分析所需時間，例如「孵化」延遲以提供試劑再水合，「燒盡」脈衝以更新電極以及媒介再生脈衝以更新媒介之氧化狀態，從而減少分析時間。

即使在較短分析時間下，本發明之選通電流測定脈衝序列關於傳統方法可改善準確度及/或精度。一方面，透過擴散阻障層與本發明之脈衝序列的組合，可減小血容比效應所引入之準確度誤差及改變蓋隙體積所引入之精度誤差。另一方面，可減小其他源自非穩態感測器條件及/或媒介背景的誤差。本發明之選通脈衝序列亦可提供模擬穩態條件的瞬變電流及外形輪廓之決定。瞬變電流輪廓可用於提供複數組校準常數、未填滿偵側以及決定樣本溫度之能力，而不依賴於來自測量裝置之溫度。

圖1A及1B說明可用於本發明內之感測器帶100。圖1A係一已裝配感測器帶100之透視圖，其包括由包括通風孔130之蓋子120至少部分覆蓋之感測器基底110、凸面區域140、以及輸入端開口150。在基底110與蓋子120之間形成部分封閉之體積160(蓋隙)。亦可使用與本發明相容的其他感測器帶設計，例如美國專利第5,120,420及5,798,031號中所說明者。

可藉由將液體引入至開口150，將用於分析之液體樣本轉移至蓋隙160內。液體填充蓋隙160，同時透過通風孔130排出先前含有之空氣。蓋隙160可含有輔助在蓋隙內保留液體樣本之組合物(未顯示)。此類組合物之範例包括吸水膨脹聚合物，例如羧甲基纖維素及聚乙二醇；以及多孔聚合物矩陣，例如聚葡萄糖及聚丙烯醯胺。

圖1B說明已移除蓋子120之感測器帶100之俯視圖。導體170及180可分別在介電層190下方從開口150延伸至工作電極175及反電極185。一方面，工作及反電極175及185實質上可位於相同平面內，如圖式所

說明。一相關方面中，工作及反電極175及185可分隔200或250 μm 以上，並可與蓋子120之較高部分分隔至少100 μm 。介電層190可部分覆蓋電極175、185，並可由任何適當介電材料製成，例如絕緣聚合物。

反電極185平衡感測器帶100之工作電極175上之電位。一方面，此電位可為藉由用氧化還原對(例如Ag/AgCl)形成反電極185而實現的參考電位，以提供組合之參考反電極。另一方面，可藉由用惰性材料(例如碳)形成反電極185並在蓋隙160內包括可溶氧化還原物種(例如鐵氰化物)，為感測器系統提供電位。或者，感測器帶100可具有第三導體及電極(未顯示)，以為感測器系統提供參考電位。

圖2說明圖1B內所述感測器帶之端視圖，其顯示工作電極175及反電極185之層結構。導體170及180可直接位於基底110之上。視需要地，在導體170及180上分別沉積表面導體層270及280。表面導體層270及280可由相同或不同材料製成。

用於形成導體170、180及表面導體層270及280之一或多種材料可包括任何電性導體。較佳電性導體係非游離性的，以便材料在樣本分析期間不會經歷淨氧化或淨還原。導體170、180較佳的係包括金屬糊膏或金屬之薄層，例如金、銀、鉑、鈮、銅或鎢。表面導體層270及280較佳的係包括碳、金、鉑、鈮或其組合。若導體之上不存在表面導體層，導體較佳的係由非游離材料製成。

可藉由與感測器帶之操作相容的任何傳統方式在導體170、180上沉積表面導體材料，包括箔沉積、化學汽相沉積、淤漿沉積等等。淤漿沉積情形中，可將混合物作為墨水應用於導體170、180，如美國專利第5,798,031號內所述。

試劑層275及285可分別被沉積於導體170及180上，並可包括試劑以及選擇性的黏結劑。黏結劑材料較佳的係至少部分為水溶性的聚合材料。用作黏結劑的合適部分為水溶性之可溶聚合材料可包括聚(環氧

乙烷)(PEO)、羧甲基纖維素(CMC)、聚乙烯醇(PVA)、羥乙烯基纖維素(HEC)、羥丙基纖維素(HPC)、甲基纖維素、乙基纖維素、乙基羥乙基纖維素、羧甲基乙酯纖維素、聚乙烯吡咯啉酮(PVP)、聚胺基酸(例如聚離胺酸)、聚苯乙烯磺化物、凝膠、丙烯酸、甲基丙烯酸、澱粉、其順丁烯二酸酐、其衍生物及其組合。上述黏結劑材料中，PEO、PVA、CMC及PVA較佳，而CMC及PEO目前更佳。

除黏結劑外，試劑層275及285可包括相同或不同試劑。一方面，存在於第一層275內之試劑可選擇成與工作電極175一起使用，而存在於第二層285內之試劑可選擇成與反電極185一起使用。例如，層285內之試劑可促進樣本與導體180間電子之自由流動。同樣，層275內之試劑可促進分析物之反應。

試劑層275可包括分析物特定之氧化還原酶，其可促進分析物之反應，同時增強感測器系統對分析物之特定性，特別係在複雜生物樣本中。以下表II中給出某些特定氧化還原酶及對應分析物之範例。

氧化還原酶(試劑層)	分析物
葡萄糖去氫酶	β葡萄糖
葡萄糖氧化酶	β葡萄糖
膽固醇酯酶；膽固醇氧化酶	膽固醇
脂蛋白脂酶；甘油激酶；甘油-3-磷酸氧化酶	甘油三酸酯
乳酸氧化酶；乳酸去氫酶；黃遞酶	乳酸鹽
丙酮酸氧化酶	丙酮酸
乙醇氧化酶	乙醇
膽紅素氧化酶	膽紅素
尿酸酶	尿酸
麩胱甘肽還原酶	NAD(P)H
一氧化碳氧化還原酶	一氧化碳

表II

目前，用於葡萄糖分析之尤其較佳氧化還原酶包括葡萄糖氧化酶、葡萄糖去氫酶、其衍生物或其組合。

試劑層275亦可包括媒介，以更有效地向表面導體270及/或導體170傳達分析物反應之結果。媒介之範例包括OTM錯合物、配位錯合物及電活性有機分子。特定範例包括二茂鐵化合物、亞鐵氰化物、鐵氰化物、取代或未取代吡咯喹啉醌(PQQ)、取代或未取代3-苯亞胺基-3H-吩噻嗪(PIPT)、3-苯亞胺基-3H-吩噻(PIPO)、取代或未取代苯醌、取代或未取代萘醌之輔酶、N氮化物、亞硝基化合物、羥胺、罌辛、黃素、吩噻、吩噻衍生物、吩噻、靛酚及吲達胺。可包括於試劑層內之該等及其他媒介可在美國專利第5,653,863、5,520,786、4,746,607、3,791,988號及歐洲專利第0354441及0330517號中找到。

目前，用於葡萄糖分析之較佳媒介包括鐵氰化物、六胺基鈦、PIPT、PIPO或其組合。用於生物氧化還原系統之有用電化學媒介的評論可在「*Analytica Clinica Acta.*」第140期(1982)第1至18頁找到。

可藉由任何傳統方式沉積試劑層275、285，例如印刷、液體沉積或噴墨沉積。一方面，藉由印刷沉積各層。在其他因素相等的情況下，印刷刮刀角度可對試劑層厚度產生不利影響。例如，當在大約82°之角度下將刮刀移動至基底110時，試劑層可具有大約10 μm 之厚度。同樣，當使用與基底110成大約62°之刮刀角度時，可產生更厚的30 μm 層。因此，較低刮刀角度可提供更厚的試劑層。除刮刀角度外，其他因素也可影響試劑層275、285之最終厚度，例如應用材料之黏度以及絲網大小與乳劑組合。

工作電極175亦可包括擴散阻障層(DBL)，其為試劑層275之集合或其係不同的層290，如圖2所說明。因此，可將DBL作為導體上之組合試劑/DBL、作為導體上之不同層或作為試劑層上之不同層而形成。當工作電極175包括不同DBL 290時，試劑層275可以或不能駐留於

DBL 290上。除駐留於DBL 290上外，試劑層275可駐留於感測器帶100之任何部分上，其使試劑可溶解於樣本內。例如，試劑層175可駐留於基底110上或蓋子120上。

DBL提供具有可測量物種可駐留的內部體積之多孔空間。DBL之細孔可選擇成使得可測量物種可擴散至DBL內，同時實質上排除實體上較大之樣本成分，例如紅血球。儘管傳統感測器帶已使用各種材料來從工作電極表面過濾紅血球，DBL提供內部多孔空間以含有及隔離可測量物種之一部分與樣本。

當試劑層275包括水溶性黏結劑時，應用激發前，不溶解於樣本內的黏結劑之任何部分可當作集合DBL。組合DBL/試劑層之平均初始厚度較佳的係小於30或23微米(μm)，更佳的係小於16 μm 。目前，尤其較佳的組合DBL/試劑層之平均初始厚度係從1至30 μm 或從3至12 μm 。根據可測量物種從DBL至導體表面(例如導體170之表面或圖2的導體270之表面)之擴散速率何時變得相對恆定，可針對特定激發長度選擇組合DBL/試劑層之期望平均初始厚度。

另外，使用具有較短激發長度之過厚DBL可延遲可測量物種從DBL至導體表面之擴散速率變得相對恆定的時間。例如，當使用具有30 μm 之平均初始厚度的組合DBL/試劑層對工作電極應用負載週期時，其包括由0.5秒鬆弛分隔的連續1秒激發，可能無法達到較佳擴散速率，除非已應用至少6個負載週期(>~10秒)。相反地，當使用具有11 μm 之平均初始厚度的組合DBL/試劑層對工作電極應用相同負載週期時，第二激發後(~2.5秒)可達到相對恆定之擴散速率。因此，用於給定負載週期之DBL較佳平均初始厚度具有一上限。DBL厚度、激發長度及達到相對恆定擴散速率的時間之間的關聯之更深入處理可在2005年2月22日申請之美國臨時申請案第60/655,180號中找到，標題為「Concentration Determination in a Diffusion Barrier Layer」。

不同DBL 290可包括提供期望細孔空間同時部分或緩慢地溶於樣本內之任何材料。一方面，不同DBL 290可包括缺少試劑之試劑黏結劑材料。不同DBL 290可具有至少5 μm 之平均初始厚度，較佳的係從8至25 μm ，更佳的係從8至15 μm 。

圖3代表用於決定樣本312內分析物322之存在及視需要的濃度之電化學分析300。310中，將樣本312引入感測器帶314，例如圖1A至1B及2內所說明之感測器帶。試劑層，例如圖2之275及/或285，開始溶解於樣本312內，從而引起反應。分析之此點中，有利的係為試劑提供初始時間延遲或「孵化週期」，以便與樣本312發生反應。較佳的係初始時間延遲可從1至10秒。初始時間延遲之更深入處理可在美國專利第5,620,579及5,653,863號中找到。

反應期間，存在於樣本312內之分析物322的一部分在320中以化學方式或生化方式加以氧化或還原，例如藉由氧化還原酶。氧化或還原過後，330中，可視需要在分析物322與媒介332之間轉移電子。

340中，以電化學方式激發(氧化或還原)可測量物種342，其可為來自320之帶電分析物322或來自330之帶電媒介332。例如，當樣本312係含有在320內藉由葡萄糖氧化酶氧化的葡萄糖之全血時，其接著在330中轉移電子以將鐵氰化物(III)媒介還原為亞鐵氰化物(II)，340之激發於工作電極處將亞鐵氰化物(II)氧化為鐵氰化物(III)。依此方式，將電子選擇性地從葡萄糖分析物轉移至感測器帶之工作電極，此處其可由測量裝置加以偵測。

350中，激發340期間由激發340產生之電流可作為時間之函數而予以記錄。360中，樣本經歷鬆弛。較佳的係不記錄鬆弛360期間之電流。

370中，於180秒或更少時框內，對於總共至少三個負載週期，重複激發340、記錄350及鬆弛360至少兩次。可分析記錄之電流及時間

值，以在380中決定樣本312內分析物322之存在及/或濃度。

電流測定感測器系統對感測器帶施加一電位(電壓)，以激發可測量物種，同時監測電流(安培數)。傳統電流測定感測器系統可保持電位，同時測量用於(例如)自5至10秒之連續讀取脈衝長度的電流。與傳統方法相比，用於電化學分析300中之負載週期以短持續時間之多個激發及鬆弛取代連續、長持續時間之讀取脈衝。

與存在於感測器帶之蓋隙內的可測量物種相反，當實質上從DBL內部吸取在540內於工作電極處激發之可測量物種時，分析300可增加分析物決定之準確度及/或精度。圖4A及4B說明在應用長讀取脈衝及短激發期間，具有表面導體430及不同DBL 405之工作電極400。當對工作電極400應用WB樣本時，紅血球420覆蓋DBL 405。樣本內存在之分析物形成位於DBL 405外部之外部可測量物種410。外部可測量物種410之一部分擴散至不同DBL 405內，以提供內部可測量物種415。

如圖4A內所示，當對工作電極400應用連續10秒讀取脈衝時，藉由氧化狀態之變化激發表面導體430處之外部及內部可測量物種410及415。較長讀取脈衝期間，外部可測量物種410透過紅血球420所駐留之樣本區域並透過DBL 405擴散至表面導體430。讀取脈衝期間，外部可測量物種410透過紅血球420之擴散給分析引入血容比效應。由於在表面導體430處激發的可測量物種之實質部分源自DBL 420外部，應用於具有DBL的感測器帶之較長讀取脈衝關於血容比效應可執行與應用於缺少DBL之帶的短讀取脈衝相同的效果。

相反地，圖4B代表對配備感測器帶400之DBL施加較短激發以激發內部可測量物種415，同時實質上排除DBL 405外部之可測量物種410的激發之狀況。較短激發期間，可測量物種410保留在DBL 405外部，或者實質上不透過DBL擴散以到達表面導體430。依此方式，較短激發可提供血容比效應對分析物之影響的實質減小。

藉由控制工作電極處之激發長度，可分析 DBL 內部之可測量物種，同時實質上可從分析中排除 DBL 外部之可測量物種。關於工作電極之表面導體 430，與外部可測量物種 410 之擴散速率相關，咸信 DBL 405 之厚度及內部體積可改變內部可測量物種 415 之擴散速率。

由於 DBL 內部之可測量物種可在不同於 DBL 外部之可測量物種的速率下擴散至工作電極之導體，工作電極處之激發長度可選擇優先分析哪些可測量物種。與分子觀點相同，DBL 內部及外部之可測量物種的不同擴散速率可提供區別。

雖然不希望受任何特定理論限定，目前咸信可測量物種從 DBL 外部至 DBL 內的擴散速率可變化，而可測量物種從 DBL 內部體積至導體的擴散速率為相對恆定。DBL 外部之可測量物種的擴散變化速率可由存在於樣本內之紅血球及其他成分引起，並可導致血容比效應。因此，可藉由實質上將分析限制於具有對導體之相對恆定擴散速率的可測量物種，來減小樣本成分(包括紅血球)引入的分析誤差(偏移)。

選擇性地分析 DBL 內部之可測量物種的另一優點係減小具有變化蓋隙體積之感測器帶的測量不精確性。若實質上已分析存在於蓋隙內之全部可測量物種後讀取脈衝繼續佔用時間，分析不再代表樣本內可測量物種之濃度，而已替代地決定蓋隙內可測量物種之數量；即極不同之測量。由於激發長度相對於蓋隙體積變長，電流測量將取決於蓋隙體積，而非下部分析物濃度。因此，當脈衝長度「過沖」存在於蓋隙內之可測量物種時，較長讀取脈衝可導致關於分析物濃度的高度不準確之測量。

如 2004 年 10 月 12 日申請的美國臨時申請案第 60/617,889 號所說明，標題為「Concentration Determination in a Diffusion Barrier Layer」，可選擇單一較短讀取脈衝或激發，以實質上將可測量物種激發限制於 DBL。當使用單一激發時，可較佳地選擇激發長度及 DBL 厚度，以便

在激發期間達到可測量物種從DBL至導體表面的相對恆定擴散速率。若激發期間未達到相對恆定擴散速率，DBL內可測量物種之濃度可能無法準確地代表樣本內可測量物種之濃度，從而對分析產生不利影響。另外，單一激發可能無法有效地減少來自媒介之背景信號。

參考圖3，激發340、記錄350及鬆弛360構成單一負載週期，其在180秒或更少時間週期內可應用於感測器帶至少三次。更佳的係在獨立選擇之120、90、60、30、15、10或5秒時間週期中應用至少4、6、8、10、14、18或22個負載週期。一方面，在5至60秒時間週期中應用負載週期。另一方面，可在30秒或更短時間內應用3至18或3至10個負載週期。另一方面，可在3至16秒內應用4至8個負載週期。

負載週期之激發340部分期間施加的電位較佳的係在其整個持續時間中以實質上恆定之電壓及極性加以應用。此直接與傳統讀取脈衝形成對比，其中在資料記錄期間透過多個電壓電位及/或極性改變或「掃過」電壓。一方面，激發340之持續時間最多為4或5秒，較佳的係小於3、2、1.5或1秒。另一方面，激發340之持續時間從0.01至3秒、從0.01至2秒或從0.01至1.5秒。更佳的係，激發340之持續時間從0.1至1.2秒。

激發340後，360中測量裝置可透過感測器帶314斷開電路，從而使系統可鬆弛。鬆弛360期間，激發340期間存在的電流實質上減小至少二分之一，較佳的係一個等級，更佳的係減小至零。較佳的係藉由斷路或熟習技術人士其他的已知方法提供零電流狀態，以提供實質為零之電流。脈衝序列之負載週期過程中，可提供至少3個鬆弛。

一方面，鬆弛360之持續時間至少為10、5、3、2、1.5、1或0.5秒。另一方面，鬆弛360之持續時間從0.1至3秒、從0.1至2秒或從0.1至1.5秒。更佳的係鬆弛360之持續時間係自0.2至1.5秒，並藉由斷路來提供。

鬆弛360期間，游離劑可與分析物發生反應，以產生額外可測量

物種，同時不受電位影響。因此，對於包括作為試劑之葡萄糖氧化酶及鐵氰化物媒介的葡萄糖感測器系統，鬆弛360期間可產生回應樣本之分析物濃度的額外亞鐵氰化物(還原之媒介)，而不干擾電位。

許多傳統分析方法在讀取脈衝之持續時間過程中連續施加電壓。施加之電壓可具有固定電位或可具有從正掃過至負電位或從正或負電位掃過至關於一電位之零電位的電位。即使在零相對電位下，該等方法於讀取脈衝期間從感測器帶連續吸取電流，其使得電化學反應在整個讀取脈衝中繼續。因此，回應分析物濃度而產生可測量物種之反應及可測量物種向工作電極之擴散在傳統讀取脈衝之零電位部分期間皆受電流影響。

向感測器帶連續施加電壓並從感測器帶吸取電流之傳統方法即使在關於一電位之零電位下也基本上不同於本發明之鬆弛。由於本發明之多個鬆弛，本發明應用的多個負載週期亦顯著不同於使用單一較長持續時間脈衝與多次測量之傳統方法，例如美國專利第5,243,516號內所揭示者。與該等傳統方法比較，本發明之脈衝序列的各負載週期在鬆弛期間提供獨立擴散及分析物反應時間。

圖5A至5E說明引入樣本後對感測器帶應用多個負載週期的選通電流測定脈衝序列之五個範例。該等範例中使用方波脈衝；但亦可使用其他與感測器系統及測試樣本相容的其他波型。圖5C至5D說明包括具有相同激發及斷路延遲時間之多個負載週期的脈衝序列。

除增加電壓之較長持續時間的終端讀取脈衝510外，圖5A及5B說明包括具有相同激發及斷路延遲時間之9個負載週期的脈衝序列。此終端讀取脈衝之增加電壓提供偵測具有較高氧化電位之物種的能力。2005年4月8日申請之美國臨時申請案第60/669,729號中可找到關於終端讀取脈衝之更完整論述，其標題為「Oxidizable Species as an Internal Reference in Control Solutions for Biosensors」。

圖5A說明9負載週期脈衝序列，其中藉由1秒斷路延遲分隔0.5秒激發，以提供0.357(5/14)之氧化還原強度(RI)。因此，圖5A中，第二負載週期具有激發部分520及鬆弛部分530。圖5B說明9負載週期脈衝序列，其中藉由0.5秒斷路延遲分隔1秒激發，以提供0.69(10/14.5)之RI。圖5C說明7負載週期脈衝序列，其中藉由1秒斷路延遲分隔1秒激發，以提供0.53(8/15)之RI。應用與7負載週期過程中所使用的持續時間及電壓相同之終端讀取脈衝540。圖5D說明6負載週期脈衝序列，其中藉由1秒斷路延遲分隔1.5秒激發，以提供0.636(10.5/16.5)之RI。與圖5C內相同，應用與先前負載週期的持續時間及電壓相同之終端讀取脈衝540。圖5E說明7負載週期脈衝序列，其中藉由較長1.5秒鬆弛分隔較短0.25秒激發。圖5E之脈衝序列始於初始1秒脈衝550並結束於1.25秒終端讀取脈衝540，以提供0.25(4/16)之RI。

用於脈衝序列之RI越高，由媒介引入分析之背景越少。圖5A至5E內所代表之脈衝序列係氧化脈衝，其係設計成激發(即氧化)一還原之媒介，即可測量物種。因此，在給定時間週期內施加於感測器帶之氧化電流越大，藉由分析物氧化以外的途徑還原之媒介有助於記錄之電流值的機會越小。

以下表III提供用於脈衝序列(a)及(b)之最後四個負載週期的外形輪廓之斜率、截距以及截距對斜率比率。脈衝序列(a)係：

$$9 \times (0.5 \text{ 秒開} + 1.0 \text{ 秒關}) + 0.5 \text{ 秒} = 14 \text{ 秒}, \text{ RI} = 5/14 = 0.357。$$

脈衝序列(b)係：

$$9 \times (1.0 \text{ 秒開} + 0.375 \text{ 秒關}) + 1.0 \text{ 秒} = 13.375 \text{ 秒}, \text{ RI} = 10/13.375 = 0.748。$$

	脈衝序列(a) , RI=0.357			脈衝序列(b) , RI=0.748		
脈衝#	斜率	截矩	截矩/斜率	斜率	截矩	截矩/斜率
7	20.5	2581.6	125.93	14.07	741.29	52.69
8	19.99	2239.4	112.03	13.47	649.93	48.25
9	19.53	1973.4	101.04	12.92	580.94	44.96
10	19.1	1762.5	92.28	12.45	525.26	42.19

表III

截矩對斜率比率提供可歸因於媒介的背景信號之數量指示，比率值越高，其指示可歸因於媒介背景的信號比例越大。因此，雖然序列(a)及(b)之脈衝序列(激發數目/總化驗時間秒數)在大約 0.7 sec^{-1} 下相似，但脈衝序列(b)所提供之RI的增加提供之背景信號小於其數量的一半。與其相結合，脈衝序列之多個激發可消除初始脈衝之需要，其用於更新媒介之氧化狀態。雖然背景電流可受媒介影響，對於鐵氰化物，具有至少為0.01、0.3、0.6或1之RI值的脈衝序列較佳，而從0.1至0.8、從0.2至0.7或從0.4至0.6的RI值更佳。

再參考圖3，350中，對於脈衝序列之各負載週期，通過感測器帶314之導體的電流可作為時間之函數而加以記錄。圖6A顯示對於含有50、100、200、400及600 mg/dL葡萄糖之40%血容比WB樣本，用於圖5B所代表之脈衝序列的輸出電流，其係繪製為時間之函數。與傳統較長持續時間讀取脈衝相反，其導致可測量物種之廣泛氧化，各激發後跟電流輪廓之一中斷。

圖6A中，當將輸出電流繪製為時間之函數時，各激發產生具有隨時間衰減之初始高電流值的瞬變電流輪廓。較佳的係負載週期包括較短、獨立之激發及鬆弛，其在傳統系統之讀取脈衝期間需要於各激發

期間阻止系統達到穩態或慢速電流衰減條件。與傳統穩態或慢速衰減電流相反，從選通電流測定脈衝序列獲得瞬變(快速衰減)電流值，因為工作電極處可測量物種之電化學反應比藉由擴散供應可測量物種至工作電極之速率更快。

圖 6B 顯示藉由連接來自圖 6A 內所示的各瞬變電流輪廓之最終電流值(即來自各激發之最終電流值)而製備的外形輪廓曲線圖。外形輪廓可用於模擬從穩態下傳統系統獲得之資料，其中電流隨時間之變化實質上係恆定的。

從選通電流測定脈衝序列及衍生的外形電流值獲得之瞬變電流輪廓基本上不同於自使用單一讀取脈衝之傳統分析獲得的電流輪廓。雖然從單一讀取脈衝記錄之電流源自單一鬆弛/擴散，瞬變電流之外形輪廓內的各時間點係來自獨立鬆弛/擴散程序後的激發。另外，隨著激發長度增加，電流與分析物濃度間的關聯可降低，通常係由於血容比效應。因此，相較於使用具有已組合多個激發之持續時間的較長讀取脈衝之分析，使用多個較短激發之分析的準確度可增加。

再參考圖 6A，當為激發獲得之最後時間電流值代表為任何激發獲得之最大最後時間電流值時，瞬變點 605 到達電流輪廓內。因此，對於圖 6A，大約 5 秒時到達瞬變點。對於每一葡萄糖濃度，可在用於各葡萄糖濃度之外形輪廓內的最高電流值下達到關於 DBL 再水合之平衡。因此，當圖 6A 之瞬變電流轉換為圖 6B 之外形電流時，對於 600 mg/dL 葡萄糖濃度，在大約五秒時建立達到關於可測量物種擴散至 DBL 內以及 DBL 之再水合的該平衡之讀數 610(最高)及 620(最低)。

在相對恆定擴散速率下記錄的電流值最小化由試劑之再水合及擴散速率變化另外引入的不準確性。因此，一旦達到相對恆定之擴散速率，記錄之電流值更準確地對應於可測量物種以及分析物之濃度。另外，對於圖 6B，可在短至七秒的時間內完成完整分析，因為一旦已知外形

輪廓之最高電流值610，其值可直接與分析物濃度相關聯。可獲得額外資料點，以減小可歸因於媒介之背景誤差，如前所述。

圖6C顯示從藉由圖5E所說明的脈衝序列產生之瞬變電流輪廓製備的電流外形輪廓。每一0.25秒激發期間，在中間(~0.125秒)及末端(~0.25秒)記錄電流值，其可用於決定衰減常數。使用具有短激發及較長鬆弛之較長初始脈衝，可在大約四秒內完成分析。

圖6D係曲線圖，其說明關於使用選通電流測定脈衝序列之電化學系統，與輸入信號相關之輸出信號。輸入信號係施加於生物流體樣本之電位。輸入信號包括輪詢輸入信號及化驗輸入信號。輸出信號係從樣本產生之電流。輸出信號包括輪詢輸出信號及化驗輸出信號。樣本對化驗輸入信號作出回應而從全血內之葡萄糖的氧化還原反應產生化驗輸出信號。輸入及輸出信號可用於具有工作及反電極之生物感測器。也可使用其他生物感測器，包括具有額外電極及不同組態之生物感測器。可測量其他分析物濃度，包括其他生物流體內分析物濃度。可產生其他輸出信號，包括最初下降之信號以及在全部脈衝內下降之信號。

使用中，將生物流體樣本沉積於生物感測器中。生物感測器從大約-1.25秒至大約0秒對樣本應用輪詢信號。脈衝具有大約5至10 ms之脈衝寬度及大約125 ms之脈衝間隔。生物感測器對輪詢輸入信號作出回應而產生輪詢輸出信號。生物感測器測量輪詢輸出信號。生物感測器可具有向類比比較器之輸入提供輪詢輸出信號的電位儀。

當輪詢輸出信號等於或大於輪詢限定值時，生物感測器從大約0秒至大約7秒向電極應用化驗輸入信號。輪詢臨界值可為大約250 nA。比較器可比較輪詢輸出信號與輪詢臨界值。當輪詢輸出信號超過輪詢臨界值，比較器之輸出信號可觸發化驗輸入信號之啟動。

化驗輸入信號期間，生物感測器以具有大約400 mV之電位的第一

脈衝向工作及反電極施加大約1 sec之負載週期。第一脈衝後跟0.5 sec 鬆弛，其本質上可為斷路等等。測量第一脈衝內之化驗輸出信號或電流並將其儲存於記憶體裝置內。生物感測器可在大約200 mV下向工作電極及反電極施加大約1 sec之第二脈衝。測量第二脈衝內之化驗輸出信號或電流並將其儲存於記憶體裝置內。生物感測器繼續從化驗輸入信號向工作及反電極施加脈衝，直至化驗週期之末端，或者視生物感測器之需要。化驗週期可為大約7秒。生物感測器可測量並儲存各脈衝內之化驗輸出信號或電流。

輪詢輸入信號為電氣信號，例如電流或電位，該等脈衝可在一設定頻率或間隔下開啓及關閉。樣本對輪詢輸入信號作出回應而產生輪詢輸出信號。輪詢輸出信號係電氣信號，例如電流或電位。生物感測器可在顯示器上顯示輪詢輸出信號及/或可在記憶體裝置內儲存化驗輸出信號。生物感測器可應用輪詢信號以偵側樣本何時與電極連接。生物感測器可使用其他方法及裝置來偵側樣本何時可用於分析。

輪詢輸入信號係藉由輪詢鬆弛分隔輪詢脈衝之序列的負載週期。輪詢脈衝期間，電氣信號為開。輪詢鬆弛期間，電氣信號為關。開可包括存在電氣信號之時間週期。關可包括不存在電氣信號之時間週期。關可不包括存在電氣信號但本質上無振幅的時間週期。電氣信號可分別藉由閉合及斷開電路在開與關之間切換。電路可以機械方式、電性方式等等斷開及閉合。

輪詢輸入信號可具有一或多個輪詢脈衝間隔。輪詢脈衝間隔係輪詢脈衝及輪詢鬆弛之和。各輪詢脈衝具有一振幅及一輪詢脈衝寬度。振幅指示電氣信號之電位、電流等的強度。振幅在輪詢脈衝期間可變化或係恆定的。輪詢脈衝寬度係輪詢脈衝之持續時間。輪詢輸入信號內之輪詢脈衝寬度可變化或者本質上相同。各輪詢鬆弛具有輪詢鬆弛寬度，其係輪詢鬆弛之持續時間。輪詢輸入信號內之輪詢鬆弛寬度可

變化或者本質上相同。

輪詢輸入信號可具有小於大約300毫秒(ms)之輪詢脈衝寬度及小於大約1 sec之輪詢脈衝間隔。輪詢輸入信號可具有小於大約100 ms之輪詢脈衝寬度及小於大約500 ms之輪詢脈衝間隔。輪詢輸入信號可具有範圍從大約0.5 ms至大約75 ms之輪詢脈衝寬度，以及範圍從大約5 ms至大約300 ms之輪詢脈衝間隔。輪詢輸入信號可具有範圍從大約1 ms至大約50 ms之輪詢脈衝寬度，以及範圍從大約10 ms至大約250 ms之輪詢脈衝間隔。輪詢輸入信號可具有大約5 ms之輪詢脈衝寬度及大約125 ms之輪詢脈衝間隔。輪詢輸入信號可具有其他脈衝寬度及脈衝間隔。

生物感測器在輪詢週期過程中可向樣本施加輪詢輸入信號。輪詢週期可小於15分鐘、5分鐘、2分鐘或1分鐘。根據使用者如何使用生物感測器，輪詢週期可更長。輪詢週期之範圍可從大約0.5秒(sec)至大約15分鐘。輪詢週期之範圍可從大約5秒至大約5分鐘。輪詢週期之範圍可從大約10秒至大約2分鐘。輪詢週期之範圍可從大約20秒至大約60秒。輪詢週期之範圍可從大約30至大約40秒。輪詢週期可具有小於大約200、100、50或25之脈衝間隔。輪詢週期可具有大約2至大約150之脈衝間隔。輪詢週期可具有大約5至大約50之脈衝間隔。輪詢週期可具有大約5至大約15之脈衝間隔。輪詢週期可具有大約10個脈衝間隔。也可使用其他輪詢週期。

當輪詢輸出信號等於或大於輪詢限定值時，生物感測器施加化驗輸入信號。第一脈衝之起點處，輪詢限定值可大於期望化驗輸入信號之大約百分之5(%)。第一脈衝之起點處，輪詢限定值可大於期望化驗輸入信號之大約15%。第一脈衝之起點處，輪詢限定值之範圍可從期望化驗輸入信號之大約百分之5(%)至大約50%。也可使用其他輪詢限定值。生物感測器可在顯示器上指示輪詢輸出信號等於或大於輪詢限

定值。

化驗輸入信號為電氣信號，例如電流或電位，該等脈衝可在一設定頻率或間隔下開啓及關閉。樣本對化驗輸入信號作出回應而產生化驗輸出信號。化驗輸出信號係電氣信號，例如電流或電位。

化驗輸入信號係藉由化驗鬆弛分隔的化驗脈衝之序列。化驗脈衝期間，電氣信號為開。化驗鬆弛期間，電氣信號為關。開包括存在電氣信號之時間週期。關包括不存在電氣信號之時間週期，且不包括存在電氣信號但本質上無振幅的時間週期。電氣信號可分別藉由閉合及斷開電路在開與關之間切換。電路可以機械方式、電性方式等等斷開及閉合。

化驗輸入信號可具有一或多個化驗脈衝間隔。化驗脈衝間隔係化驗脈衝與化驗鬆弛之和。各化驗脈衝具有一振幅及一化驗脈衝寬度。振幅指示電氣信號之電位、電流等的強度。振幅在化驗脈衝期間可變化或係恆定的。化驗脈衝寬度係化驗脈衝之持續時間。化驗輸入信號內之化驗脈衝寬度可變化或者本質上相同。各化驗鬆弛具有化驗鬆弛寬度，其係化驗鬆弛之持續時間。化驗輸入信號內之化驗鬆弛寬度可變化或者本質上相同。

化驗輸入信號可具有小於大約5秒之化驗脈衝寬度及小於大約15秒之化驗脈衝間隔。化驗輸入信號可具有小於大約3、2、1.5或1秒之化驗脈衝寬度及小於大約13、7、4、3、2.5或1.5秒之化驗脈衝間隔。化驗輸入信號可具有範圍從大約0.1秒至大約3秒之化驗脈衝寬度，以及範圍從大約0.2秒至大約6秒之化驗脈衝間隔。化驗輸入信號可具有範圍從大約0.1秒至大約2秒之化驗脈衝寬度，以及範圍從大約0.2 sec至大約4 sec之化驗脈衝間隔。化驗輸入信號可具有範圍從大約0.1秒至大約1.5秒之化驗脈衝寬度，以及範圍從大約0.2秒至大約3.5秒之化驗脈衝間隔。化驗輸入信號可具有範圍從大約0.4秒至大約1.2秒之化驗脈

衝寬度，以及範圍從大約0.6秒至大約3.7秒之化驗脈衝間隔。化驗輸入信號可具有範圍從大約0.5秒至大約1.5秒之化驗脈衝寬度，以及範圍從大約0.75秒至大約2.0秒之化驗脈衝間隔。化驗輸入信號可具有大約1秒之化驗脈衝寬度及大約1.5秒之化驗脈衝間隔。化驗輸入信號可具有其他脈衝寬度及脈衝間隔。

生物感測器在化驗週期過程中向樣本施加化驗輸入信號。化驗週期可具有與輪詢週期相同或不同之持續時間。化驗輸入信號之化驗週期可小於大約180、120、90、60、30、15、10或5秒。化驗週期之範圍可從大約1秒至大約100秒。化驗週期之範圍可從大約1秒至大約25秒。化驗週期之範圍可從大約1秒至大約10秒。化驗週期之範圍可從大約2秒至大約3秒。化驗週期可為大約2.5秒。化驗週期可具有小於大約50、25、20、15、10、8、6或4的化驗脈衝間隔。化驗週期可具有範圍係大約2至大約50之化驗脈衝間隔。化驗週期可具有範圍係大約2至大約25之化驗脈衝間隔。化驗週期可具有範圍係大約2至大約15之化驗脈衝間隔。化驗週期可具有大約10個化驗脈衝間隔。也可使用其他化驗週期。

圖7A及7B係曲線圖，其說明當DBL與短讀取脈衝組合時的測量準確度改良。全血樣本與亞鐵氰化物按1:5稀釋比率組合以代表下部葡萄糖濃度，並採用1秒讀取脈衝加以測量。因此，初始20%、40%及60%血容比WB樣本被稀釋為16%、32%及48%血容比(全部三個血容比值減小20%)。20%、40%及60%線分別代表為含有16%、32%及48%血容比之血樣本測量的電流。

圖7A顯示由血容比及來自缺少DBL之裸導體感測器帶的其他效應引入之不準確性。將不準確性代表為20%與60%血容比線(總血容比偏移跨度)之間的差異，其代表可歸因於血容比效應之最大測量不準確性。較小偏移值代表更準確之結果。當DBL與參考以上圖4A論述的較長讀取脈衝一起使用時，會觀察到類似性能。

相反地，當 DBL 與 1 秒讀取脈衝組合時，圖 7B 顯示 20% 與 60% 校準線間之距離的顯著降低。將 PEO 聚合物及 10% KCl (無試劑) 的不同 DBL 印刷於以上圖 7A 所使用的導體上。採用 DBL/短讀取脈衝之總偏移血容比跨度幾乎比未採用 DBL 之總偏移跨度小三分之二。因此，包括與 DBL 組合之多個負載週期的脈衝序列可明顯增加測量準確度並提供需要的媒介背景之減小。

圖 7C 及 7D 說明當選通電流測定脈衝序列與 DBL 組合時可獲得的血容比偏移之減小。圖 7C 證明當 DBL 與圖 5E 之脈衝序列組合以及記錄距最後脈衝 14.875 秒或 0.125 秒之電流值時，可歸因於血容比效應之測量偏移在 $\pm 5\%$ 內。相比之下，圖 7D 確定當使用 16 秒 (距最後脈衝 1.25 秒) 下之電流值來決定樣本葡萄糖濃度時，偏移增加至 $\pm 15\%$ 。因此，激發持續時間越長，觀察到的血容比越高。

除本發明之減小血容比效應及媒介背景信號所引起的不準確性之能力外，各激發之瞬變電流輪廓及最終外形輪廓之組合可用於向感測器系統提供多組校準常數，從而增加分析準確度。所獲得之各組校準常數可用於將特定電流讀數與樣本內可測量物種之特定濃度關聯。因此，一方面，可藉由使用多組校準常數平均化所獲得之葡萄糖值來獲得準確度之提高。

傳統電化學感測器系統一般使用一組校準常數，例如斜率及截矩，以將電流讀數轉換為樣本內分析物之對應濃度。然而，單一組校準常數可導致由記錄之電流值決定的分析物濃度之不準確性，因為測量中包括了隨機雜訊。

藉由擷取本發明之脈衝序列的各負載週期內之固定時間點的電流值，可建立多組校準常數。圖 8 繪製當對含有各種葡萄糖濃度之 WB 樣本應用圖 5B 內所說明之脈衝序列時，於 8.5、10、11.5、13 及 14.5 秒 (負載週期 6 至 9 及終端讀取脈衝之第一部分) 下記錄的端點電流。該等五個

校準線之每個彼此獨立，並可按至少兩種方式來使用。

首先，可使用多組校準常數來決定應在脈衝序列期間應用的負載週期數目，以獲得期望準確度、精度及化驗時間。例如，若從前三個激發獲得之電流值指示較高葡萄糖濃度，例如>150或200 mg/dL，感測器系統可在大約5.5秒下終止分析，從而大幅縮短分析所需之時間。此一縮短可行，因為較高葡萄糖濃度下之不精確通常小於較低葡萄糖濃度。因此，若從前三個激發獲得之電流值指示較低葡萄糖濃度，例如≤150或100 mg/dL，感測器系統可將分析延長至大於7秒，例如大於8或10秒，以增加分析準確度及/或精度。

其次，可使用多組校準常數以藉由平均化增加分析準確度及/或精度。例如，若目標葡萄糖測量時間為11.5秒，可使用來自對應校準線之斜率及截矩利用8.5、10及11.5秒下之電流來計算葡萄糖濃度；因此， $G_{8.5}=(i_{8.5}-Int_{8.5})/\text{斜率}_{8.5}$ ， $G_{10}=(i_{10}-Int_{10})/\text{斜率}_{10}$ ，且 $G_{11.5}=(i_{11.5}-Int_{11.5})/\text{斜率}_{11.5}$ 。理論上，該等三個葡萄糖值應相等，僅相差隨機變更。因此，可平均化葡萄糖值 $G_{8.5}$ 、 G_{10} 及 $G_{11.5}$ ，並可計算 $(G_{8.5}+G_{10}+G_{11.5})/3$ 之最終葡萄糖值。平均化來自校準線之該等值可提供速率 $1/\sqrt{3}$ 下的雜訊減少。

包括較短激發及較長鬆弛(例如圖5E內所說明者)之選通電流測定脈衝序列的意外優點係簡化校準之能力。雖然可從瞬變及外形輪廓獲得之多組校準常數為分析物準確度提供了優點，如圖5E所說明之脈衝序列可提供與使用多組校準常數從單一組校準常數而獲得者相似的準確度。雖然不希望受任何特定理論的限制，此結果可歸因於相較於短鬆弛的較長鬆弛時間。較長鬆弛時間可提供藉由可測量物種擴散至DBL內之速率平衡激發期間可測量物種轉換之平均速率的狀態。依此方式，多組校準常數可瓦解成單一組，記錄資料至分析物濃度的轉換可藉由在決定分析物濃度前針對記錄之電流資料執行平均化程序而得以簡化。

各激發之瞬變電流輪廓及最終外形輪廓之組合亦可用於決定是否已用樣本未填滿感測器帶，從而使使用者可向感測器新增額外樣本。除工作及反電極外，傳統感測器系統可透過使用第三電極或電極對決定未填滿條件；然而第三電極或電極對為感測器系統增加了複雜性及成本。

傳統的二電極系統能夠識別分析「失敗」，但不能決定失敗分析之原因是由未填滿還是由有缺陷之感測器帶引起。決定未填滿是否導致分析失敗的能力較有利，因為其可藉由向相同感測器帶新增額外樣本並重複分析來加以修正，從而防止良好帶被廢棄。

圖9A說明從圖5B所代表之脈衝序列獲得的用於10個分析物之瞬變電流輪廓，各分析物使用不同感測器帶，其中將2.0 μL 樣本引入各帶。根據填充速度及特定感測器帶之蓋隙體積，2.0 μL 樣本可或不足以填滿該帶。

圖9B中，將圖9A之瞬變電流輪廓轉換為與時間成函數關係的衰減速率之外形輪廓。一方面，可將衰減速率表達為由以下任一公式決定的K常數：

$$K_1 = \frac{\ln(i_{0.125}) - \ln(i_{1.0})}{\ln(t_{0.125}) - \ln(t_{1.0})}$$

$$K_2 = \frac{\ln(i_{0.5}) - \ln(i_{1.0})}{\ln(t_{0.5}) - \ln(t_{1.0})}$$

其中0.125、0.5及1.0值以秒為單位。因此，使用衰減程序之K常數，可將圖9A之電流輪廓轉換為圖9B之衰減常數輪廓。

圖9B確定未填滿感測器與正常填滿感測器之衰減輪廓間存在實質差異，特別係在3至7秒之時間範圍內。藉由比較實際衰減常數與先前選擇值之間的差異，可從衰減常數輪廓決定未填滿。例如，若關於圖9B選擇-0.1作為正常填滿感測器之上限，具有低於-0.1之值的任何 K_1

常數，其係由3至5秒時間週期期間中的激發決定，可視為正常填滿。同樣，具有高於-0.1之 K_1 值的任何感測器可視為未填滿。依此方式，可對從瞬變電流輪廓獲得之衰減速率作出回應而決定未填滿。

因此，圖9B中，充分填充由系列3及8代表的感測器帶，而未填滿由系列1至2、4至7以及9至10代表的八個感測器帶。依此方式，本發明之選通電流測定脈衝序列在二電極感測器帶內提供未填滿偵測，即對於傳統感測器系統通常需要第三電極的功能。另外，在十秒內作出未填滿決定，從而為測量裝置提供向使用者發信以通知時間，例如藉由傳送信號至發光裝置或顯示器，以為感測器帶新增更多樣本。

由於可從瞬變電流輪廓決定未填滿，用於決定分析物之存在及/或濃度的相同電流值可用於決定是否存在未填滿條件。因此，可在脈衝序列之多個負載週期期間中決定未填滿，而不會將電化學分析之持續時間延長至超過濃度決定所需要之時間。

各激發之瞬變電流輪廓及最終外形輪廓之組合亦可用於決定樣本溫度變化是否可對分析造成不利影響。傳統感測器系統包括測量裝置內或感測器帶上之熱阻器，以分別提供裝置或帶之溫度。雖然此溫度係樣本溫度之近似值，通常，裝置或帶處於不同於樣本之溫度下。裝置或帶與樣本間之溫度差異可給分析引入偏移。

藉由決定衰減速率，例如採用先前所述之 K 常數，可決定樣本溫度。圖10說明繪製為溫度之函數的 K 常數，其係從用於50、100及400 mg/dL之葡萄糖濃度的脈衝序列之第五激發獲得。曲線圖確定衰減速率之絕對值隨溫度升高而增加。雖然不希望受任何特定理論的限制，此現象可歸因於減緩存在於蓋隙內的各種成分之擴散速率的較低溫度。依此方式，可對從瞬變電流輪廓獲得之衰減速率作出回應而決定樣本溫度。

由於可從瞬變電流輪廓決定樣本溫度，用於決定分析物之存在及

/或濃度的相同電流值可用於決定樣本溫度。因此，可在脈衝序列之多個負載週期期間中決定樣本溫度，而不會將電化學分析之持續時間延長至超過濃度決定所需要之時間。

一方面，可藉由用以下公式解K而決定樣本溫度：

$$K = \frac{\ln i_{0.125} - \ln i_{0.375}}{\ln(0.125) - \ln(0.375)}$$

此處 $i_{0.125}$ 及 $i_{0.375}$ 係距對溫度變化最敏感之激發0.125及0.375秒下的電流，例如相對於溫度變化產生最敏感電流衰減的激發。 $\ln(0.125)$ 及 $\ln(0.375)$ 分別係0.125及0.375秒下的時間之自然對數項。從該等K常數對溫度之曲線圖中，如圖10所述，可藉由曲線圖之關聯函數決定樣本溫度。關聯函數可為曲線之多項式擬合。從此曲線圖決定之溫度可不同於裝置之溫度，並可更準確地反映樣本溫度。

與裝置相反，決定樣本溫度之一優點係可調整分析長度，以為DBL再水合提供充分時間來達到平衡，從而增加分析準確度。例如，若在脈衝序列期間決定的樣本溫度至少低於環境溫度5或10°C，可(例如)採用額外負載週期延長脈衝序列。

圖11係測量裝置1100之示意圖，其包括與電路1110及顯示器1130電性連通之接點1120。一方面，測量裝置1100係可攜式，並可調適成手持式並接收一感測器，例如圖1A中之帶100。另一方面，測量裝置1100係手持式測量裝置，其係調適成接收一感測器帶並實施選通電流測定脈衝序列。

接點1120係調適成提供與電路1110及感測器帶之接點的電性連通，例如圖1B內所說明之感測器帶100的接點170及180。電路1110可包括電子充電器1150、處理器1140及電腦可讀取儲存媒體1145。電子充電器1150可係電位儀、信號產生器等等。因此，充電器1150可對接點1120施加一電壓，同時記錄產生之電流以執行充電器－記錄器之功

能。

處理器1140可與充電器1150、電腦可讀取儲存媒體1145及顯示器1130電性連通。若未將充電器調適成記錄電流，可將處理器1140調適成記錄接點1120處的電流。

電腦可讀取儲存媒體1145可為任何儲存媒體，例如磁性、光學、半導體記憶體等等。電腦可讀取儲存媒體1145可為固定記憶體裝置或可抽取記憶體裝置，例如可抽取記憶卡。顯示器1130可為類比或數位式，一方面中係調適成顯示數字讀數之LCD顯示器。

當含有樣本的感測器帶之接點與接點1120電性連通時，處理器1140可引導充電器1150以對樣本施加選通電流測定脈衝序列，從而開始分析。例如，處理器1140可對感測器帶之插入、樣本對先前插入感測器帶之應用或對使用者輸入作出回應而開始分析。

關於選通電流測定脈衝序列之實施的指令可由儲存於電腦可讀取儲存媒體1145內之電腦可讀取軟體碼提供。代碼可為目標碼或者說明或控制本申請案內所述功能性的任何其他代碼。源自選通電流測定脈衝序列之資料可經受一或多個資料處理，包括衰減速率、K常數、斜率、截矩及/或處理器1140內樣本溫度的決定，其結果(例如修正之分析物濃度)被輸出至顯示器1130。至於有關脈衝序列之指令，可藉由處理器1140從儲存於電腦可讀取儲存媒體1145內之電腦可讀取軟體碼實施資料處理。

在不限制範圍、應用或實施的情況下，先前所述之方法及系統可使用以下演算法加以實施：

步驟1： 開啓生物感測器電源

步驟2： 執行生物感測器自我測試

步驟3： 用於樣本對感測器之應用的輪詢設置

將ASIC輪詢電位設定為 V_{poll}

將ASIC臨界位準設定為 i_{trigger}

將輪詢週期性計時器設定為在 int_{poll} 到期

步驟4： 用於化驗感測器電流之設置

等待輪詢週期性計時器到期

致動ASIC電荷幫浦

致動ASIC限定值偵測器(i_{trigger})

致動輪詢電位(v_{poll})

選擇將電位施加於感測器之感測器通道

等待穩定時間 t_{poll}

步驟5： 測試感測器電流是否超過限定值

步驟6： 延遲並再次測試感測器電流

步驟7： 偵測樣本應用後

開始計算時間

啟動脈衝序列

步驟8： 脈衝1－測量感測器電流 $i_{1,1}$ 及 $i_{1,8}$

脈衝1始於時間 t_{p1}

將脈衝1持續時間設定為 d_{p1}

將脈衝1感測器電位設定為 v_{p1}

選擇感測器通道以將電位施加於感測器

在時間 $t_{1,1}$ 測量感測器信號並將值保存為 AD_{S11}

在時間 $t_{1,8}$ 測量感測器信號並將值保存為 AD_{S18}

步驟9： 延遲1－重新標準化電子元件

延遲1始於 AD_2 讀數之結束，斷開感測器通道

延遲1結束於脈衝2之起點

將電位設定為 $V_{\text{standardize}}$

在時間 t_{c1} 選擇參考電阻器通道，接著測量信號並將值保存為

AD_{R1}

在時間 t_{c2} 選擇偏移通道，接著測量信號並將值保存為 AD_{O1}

注意：始於脈衝1之感測器電流係由 AD_{R1} 及 AD_{O1} 測量 計算

步驟10：脈衝2－測量感測器電流 $i_{2,1}$ 及 $i_{2,8}$

脈衝2始於時間 t_{p2}

將脈衝2持續時間設定為 d_{p2}

將脈衝2感測器電位設定為 v_{p2}

選擇感測器通道以將電位施加於感測器

在時間 $t_{2,1}$ 測量感測器信號並將值保存為 AD_{S21}

在時間 $t_{2,8}$ 測量感測器信號並將值保存為 AD_{S28}

步驟11：延遲2

延遲2始於 AD_{S3} 讀數之結束，斷開感測器通道

延遲2結束於脈衝3之起點

選擇偏移通道以斷開感測器

步驟12：脈衝3－測量感測器電流： $i_{3,1}$ 及 $i_{3,8}$

脈衝3始於時間 t_{p3}

將脈衝3持續時間設定為 d_{p3}

將脈衝3感測器電位設定為 v_{p3}

選擇感測器通道以將電位施加於感測器

在時間 $t_{3,1}$ 測量感測器信號並將值保存為 AD_{S31}

在時間 $t_{3,8}$ 測量感測器信號並將值保存為 AD_{S38}

步驟13：延遲3－ T_1 及 i_{wet}

延遲3始於 AD_{S38} 讀數之結束，斷開感測器通道

延遲3結束於脈衝4之起點

將電位設定為 $V_{standardize}$

在時間 t_{c3} 選擇熱阻器通道，接著測量信號並將值保存為 AD_{T1}

在時間 t_{wet} 選擇偏移通道，接著測量信號並將值保存為 AD_{wet}

步驟14：脈衝4－測量感測器電流： $i_{4,1}$ 、 $i_{4,4}$ 及 $i_{4,8}$

脈衝4始於時間 t_{p4}

將脈衝4持續時間設定為 d_{p4}

將脈衝4感測器電位設定為 v_{p4}

選擇感測器通道以將電位施加於感測器

在時間 $t_{4,1}$ 測量感測器信號並將值保存為 AD_{S41}

在時間 $t_{4,4}$ 測量感測器信號並將值保存為 AD_{S44}

在時間 $t_{4,8}$ 測量感測器信號並將值保存為 AD_{S48}

步驟15：延遲4

延遲4始於 AD_{S48} 讀數之結束，斷開感測器通道

延遲4結束於脈衝5之起點

選擇偏移通道以斷開感測器

步驟16：脈衝5－測量感測器電流： $i_{5,1}$ 、 $i_{5,4}$ 及 $i_{5,8}$

脈衝5始於時間 t_{p5}

將脈衝5持續時間設定為 d_{p5}

將脈衝5感測器電位設定為 v_{p5}

選擇感測器通道以將電位施加於感測器

在時間 $t_{5,1}$ 測量感測器信號並將值保存為 AD_{S51}

在時間 $t_{5,4}$ 測量感測器信號並將值保存為 AD_{S54}

在時間 $t_{5,8}$ 測量感測器信號並將值保存為 AD_{S58}

停用ASIC類比功能

步驟17：查找用於批量校準數之斜率及截矩

S =用於電流批量校準數之斜率值

Int =用於電流批量校準數之截矩值

步驟18：針對溫度效應調整斜率及截矩

步驟19：計算25°C下之葡萄糖濃度

步驟20：轉換至目標參考(血漿對WB參考)

步驟21：檢查未填滿

步驟22：檢查「異常行為」

步驟23：若葡萄糖低，再次檢查「異常行為」

步驟25：檢查極端葡萄糖位準

步驟26：顯示結果

演算法可具有其他次常式，包括檢查如樣本溫度及未填滿條件等誤差的次常式。以下表III中給出可用於演算法之常數。可使用其他常數。

常數	說明	數值	單位
v_{poll}	輪詢電壓	400	mV
int_{poll}	輪詢間隔	125	ms
t_{poll}	輪詢持續時間	10	分鐘
$i_{trigger}$	臨界偵測觸發電流	250	nA
t_{p1}	脈衝1開始時間	0	秒
d_{p1}	脈衝1持續時間	1	秒
v_{p1}	脈衝1電壓位準	400	mV
$t_{1,1}$	感測器電流讀數1之時間	0.125	秒
$t_{1,8}$	感測器電流讀數2之時間	1.00	秒
t_{c1}	偏移讀數時間	1.125	秒
t_{c2}	參考讀數時間	1.25	秒
t_{p2}	脈衝2開始時間	1.5	秒
d_{p2}	脈衝2持續時間	1	秒
v_{p2}	脈衝2電壓位準	200	mV
$t_{2,1}$	感測器電流讀數3之時間	1.625	秒
$t_{2,8}$	感測器電流讀數4之時間	2.50	秒
t_{p3}	脈衝3開始時間	3	秒
d_{p3}	脈衝3持續時間	1	秒
v_{p3}	脈衝3電壓位準	200	mV
$t_{3,1}$	感測器電流讀數5之時間	3.125	秒

常數	說明	數值	單位
$t_{3,8}$	感測器電流讀數6之時間	4.00	秒
t_{c3}	熱阻器讀數時間	4.125	秒
t_{wet}	濕式感測器電流讀數時間	4.25	秒
t_{p4}	脈衝4開始時間	4.5	秒
d_{p4}	脈衝4持續時間	1	秒
v_{p4}	脈衝4電壓位準	200	mV
$t_{4,1}$	感測器電流讀數7之時間	4.625	秒
$t_{4,4}$	感測器電流讀數8之時間	5.00	秒
$t_{4,8}$	感測器電流讀數9之時間	5.50	秒
t_{p5}	脈衝5開始時間	6	秒
d_{p5}	脈衝5持續時間	1	秒
v_{p5}	脈衝5電壓位準	200	mV
$t_{5,1}$	感測器電流讀數10之時間	6.125	秒
$t_{5,4}$	感測器電流讀數11之時間	6.50	秒
$t_{5,8}$	感測器電流讀取12之時間	7.00	秒

表III

儘管已說明本發明之各種具體實施例，熟習此項技術者應明白在本發明之範圍內可具有其他具體實施例及實施方案。

【符號說明】

100	感測器帶
110	感測器基底
120	蓋子
130	通風孔
140	凸面區域
150	輸入端開口
160	部分封閉之體積
170	導體
175	工作電極
180	導體

185	反電極
190	介電層
270	表面導體層
275	試劑層
280	表面導體層
285	試劑層
290	擴散阻障層
300	電化學分析
312	樣本
322	分析物
332	媒介
340	激發
342	可測量物種
350	記錄
360	鬆弛
400	工作電極
405	擴散阻障層
410	外部可測量物種
415	內部可測量物種
420	紅血球
430	表面導體
510	終端讀取脈衝
520	激發部分
530	鬆弛部分
540	終端讀取脈衝
550	脈衝

605	瞬變點
610	讀數
620	讀數
1100	測量裝置
1110	電路
1120	接點
1130	顯示器
1140	處理器
1145	電腦可讀取儲存媒體
1150	電子充電器

申請專利範圍

1. 一種用於判定(determining)一樣本內之一分析物之濃度的手持式測量裝置，其中該裝置係調適成接收一感測器帶(strip)且該裝置包含：

複數個接點；

至少一個顯示器；以及

電子電路，其在該等接點與該顯示器間建立電通信(electrical communication)，該電路包含：

電通信之一電子充電器及一處理器，該處理器與包含電腦可讀取軟體碼之一電腦可讀取儲存媒體電通信，當該電腦可讀取軟體碼由該處理器執行時，使該充電器在該等接點間實施於180秒內包含至少3個負載週期(duty cycle)的一輸入信號，每一負載週期包含一激發(excitation)及一鬆弛(relaxation)，其中

於該輸入信號之一10秒期間內該輸入信號具有至少0.01之一氧化還原強度(redox intensity)，及

該處理器自該至少3個負載週期之一電流測定(amperometric)激發測量一輸出信號，該電流測定激發具有0.01至1.5秒之一期間，其中

該電流測定激發在提供一獨立擴散及分析物反應時間之一鬆弛之後，在該鬆弛期間該分析物產生多個可測量物種(species)，該鬆弛由一斷路(open circuit)提供；且該處理器自該輸出信號判定該樣本內之該分析物之一濃度，其中該經判定之濃度回應於該可測量物種由該輸入信號氧化或減少之一速率。

2. 如請求項1之裝置，其中該樣本包括紅血球。

3. 如請求項1之裝置，其中該處理器係經進一步操作以測量該等接點處之至少一電流輪廓並回應於該至少一電流輪廓而判定該樣本內之該分析物之該濃度。
4. 如請求項3之裝置，其中該至少一電流輪廓(profile)包括瞬變電流。
5. 如請求項1之裝置，其中該充電器係一充電器-記錄器(charger-recorder)且該處理器自該記錄器測量該輸出信號。
6. 如請求項1之裝置，其中該處理器回應於一樣本提供在該等接點之間流動之電子而使該充電器實施該輸入信號。
7. 如請求項1之裝置，其中該充電器及該處理器係經操作以於將該輸入信號施加至該樣本後4秒內判定該樣本內之該分析物之該濃度。
8. 一種減小一樣本內之一分析物之一已判定濃度中可歸因於媒介(mediator)背景之偏移(bias)的方法，其包含：

將一輸入信號施加至該樣本，該輸入信號於180秒內包含至少3負載週期，且每一負載週期包含一激發及一鬆弛，

其中於該輸入信號之一10秒期間內該輸入信號具有至少0.01之一氧化還原強度，及

其中該鬆弛係0.1至3秒並包括至少減至該等激發之電流量之一半之一電流減縮；

於該樣本中產生一可測量物種；

自一激發測量一輸出信號，該激發具有0.01至1.5秒之一期間，其中該輸出信號係回應於該可測量物種，及

其中該可測量物種回應於該樣本內之該分析物之一濃度而於該樣本內具有一濃度；及

回應於該輸出信號而判定該樣本內之該分析物之該濃度。

9. 如請求項8之方法，其進一步包含：

將該樣本引入一感測器帶，該感測器帶包括與該樣本電通信之一或多個工作電極及反電極；

將至少一電極自該樣本內之該分析物轉移至該感測器帶內之一媒介；及

將該輸入信號施加至該一或多個工作電極及反電極，其中該輸入信號以電化學方式激發該可測量物種，且該可測量物種係選自由該分析物、該媒介及其組合所組成之群組。

10. 如請求項8之方法，其中該樣本包括紅血球。
11. 如請求項8之方法，其中該測量輸出信號包括自該至少3負載週期之該等激發所獲得之最大最後時間電流值。
12. 如請求項8之方法，其中該可測量物種係一氧化或一還原媒介，該媒介係選自由有機過渡金屬錯合物、配位錯合物、電活性有機分子及其組合所組成之群組。
13. 如請求項8之方法，其包含自一具有0.1至1.2秒之一期間之激發測量該輸出信號。
14. 如請求項8之方法，該輸入信號於3至16秒內包含4至8負載週期。
15. 如請求項8之方法，該輸入信號於30秒內包含3至18負載週期。
16. 如請求項8之方法，其進一步包含：

激發一擴散阻障層內部之該可測量物種，該擴散阻障層具有1至30 μm 之一平均初始厚度，該擴散阻障層包括一部分為水溶性的聚合黏結劑(binder)層；及

實質上排除該擴散阻障層外部之該可測量物種的激發，其中該擴散阻障層提供一內部多孔空間以含有該可測量物種之一部分並使之與該樣本隔離。

17. 如請求項8之方法，其進一步包含當到達該可測量物種之一相對恆定擴散速率(rate of diffusion)時，自該輸出信號判定一電流輪

廓。

18. 如請求項8之方法，其中該至少3負載週期之該等激發之每一者具有一0.1至1.5秒之範圍之期間且該等負載週期具有一約0.2至約3.5秒之範圍之脈衝間隔。
19. 如請求項8之方法，其中該至少3負載週期之該等激發之每一者具有一約0.4至約1.2秒之範圍之期間且該等負載週期具有一約0.6至約3.7秒之範圍之脈衝間隔。
20. 如請求項8之方法，其中該至少3負載週期之該等鬆弛之每一者具有一0.1至3秒之期間且包括一至少減至該等激發之電流量之半之電流減縮。
21. 如請求項8之方法，其進一步包含：
 自該輸出信號判定一電流輪廓；及
 其中該回應於該輸出信號而判定該樣本內之該分析物之該濃度包括自該電流輪廓判定該樣本內之該分析物之該濃度。
22. 如請求項21之方法，其中該電流輪廓包括一瞬變電流輪廓且該樣本之該分析物濃度係藉由該瞬變電流輪廓之一部分而判定。
23. 如請求項8之方法，其進一步包含預先地回應於該輸出信號而判定多組校準常數。
24. 如請求項23之方法，其中係藉由在將激發施加至該樣本之後在該至少3負載週期之該等激發之每一者之一固定時間點取一電流值而判定該多組校準常數。
25. 如請求項23之方法，其進一步包含：
 回應於該多組校準常數而判定該樣本內之該分析物之多個濃度；及
 對該樣本內之該分析物之該多個濃度取平均值以判定該樣本內之該分析物之該濃度。

26. 如請求項8之方法，其中係於將該輸入信號施加至該樣本後4秒內判定該樣本內之該分析物之該濃度。
27. 一種向一使用者發信(signaling)以向一感測器帶增加額外樣本之方法，其包含：

將一輸入信號施加至一樣本，該樣本係接觸該感測器帶之一或多個工作電極及反(counter)電極，該輸入信號於180秒內包含至少3個負載週期且每一負載週期包含一激發及一鬆弛；

測量包含來自該至少3個負載週期中之至少二者之該等激發之電流之一輸出信號；

由該至少二激發之該輸出信號判定一衰減常數輪廓；

由該至少二激發之該衰減常數輪廓判定該感測器帶是否係未填滿(under-filled)；

若該感測器帶係未填滿，發信給該使用者以增加額外樣本至該感測器帶；及

自該輸出信號判定該樣本內之一分析物之一濃度。
28. 如請求項27之方法，其進一步包含將該等電流記錄成該至少二激發之每一者之一瞬變電流輪廓。
29. 如請求項28之方法，其進一步包含自該至少二激發之每一者之該瞬變電流輪廓將衰減速率之外形(contour)輪廓判定為與時間成函數關係。
30. 如請求項29之方法，其進一步包含將與時間成函數關係的該等衰減速率之外形輪廓轉換為一衰減過程之具有一K常數之衰減常數輪廓。
31. 如請求項27之方法，其中當該電流輪廓之一實際衰減常數小於一選定值時示意該使用者新增額外樣本至該感測器帶。
32. 如請求項27之方法，其中將該輸入信號施加至該接觸該等工作電

極及反電極之樣本後3至5秒內示意該使用者新增額外樣本至該一或多個感測器帶。

33. 一種判定一感測器帶所含有之一樣本的溫度之方法，其包含：

預先地判定衰減速率與溫度間之關聯性(correlations)；

依於180秒內包括至少3個負載週期之一輸入信號之至少兩個激發期間所記錄的電流判定一電流輪廓；以及

使該電流輪廓與衰減速率與溫度間之關聯性相關聯以判定該樣本之該溫度。

34. 如請求項33之方法，其中該至少兩個激發中之至少一者之該電流輪廓係以一K常數表示。

35. 如請求項33之方法，其進一步包含自該至少兩個激發中之該電流輪廓產生一外形輪廓。

36. 如請求項33之方法，其中該電流輪廓係瞬變的。

37. 如請求項33之方法，其進一步包含回應於該樣本之該判定溫度而自該輸入信號所記錄之該等電流而判定該樣本之一分析物濃度。

38. 一種判定施加至一樣本之於180秒內包括至少3個負載週期之一輸入信號的持續時間之方法，其用於判定該樣本內之一分析物之濃度，該至少3個負載週期之每一者包括一激發，該方法包含：

預先地由來自一輸出信號之固定時間點(times)記錄之電流而判定多組校準常數；

施加於180秒內包括該至少3個負載週期之該輸入信號至該樣本；及

由來自該至少3個負載週期之至少一者之該激發所測量之一輸出信號判定該樣本之該分析物之一濃度；

回應於經判定的該樣本之該分析物之該濃度而判定施加至該樣本之該輸入信號之該持續時間。

39. 如請求項38之方法，其中係藉由在施加該至少3負載週期之該激發後一固定時間所記錄之電流值而判定該多組校準常數。
40. 如請求項38之方法，其進一步包含藉由於180秒內包括至少3個負載週期之該等激發所記錄的電流以判定一電流輪廓。
41. 如請求項40之方法，其中該等電流係瞬變的。
42. 如請求項40之方法，其進一步包含自至少3個負載週期之該電流輪廓產生一外形輪廓。
43. 如請求項42之方法，其中係藉由該外形輪廓之最高電流值以判定用於判定施加至該樣本之該輸入信號之該持續時間之該樣本內之該分析物之該濃度。
44. 如請求項38或43之方法，其中係依照施加至該樣本之負載週期之數目判定該輸入信號之該持續時間。
45. 如請求項44之方法，其中係回應於該多組校準常數及該樣本內之該分析物之該判定濃度以判定施加至該樣本之負載週期之該數目。
46. 如請求項38或43之方法，其中該樣本內之該分析物之一高判定濃度相較於當該樣本內之該分析物之一低判定濃度經判定時係提供一較短之持續時間。

圖式

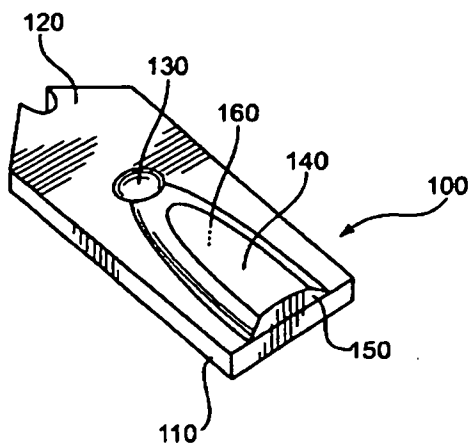


圖 1A

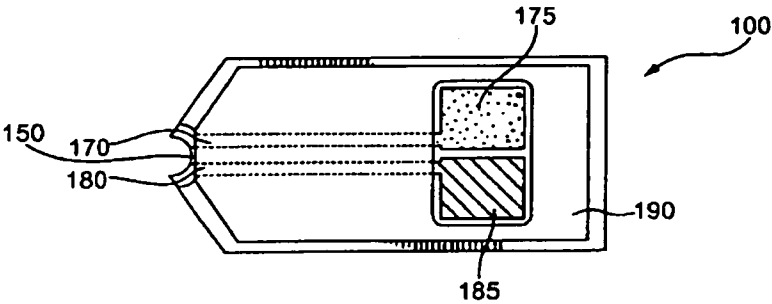


圖 1B

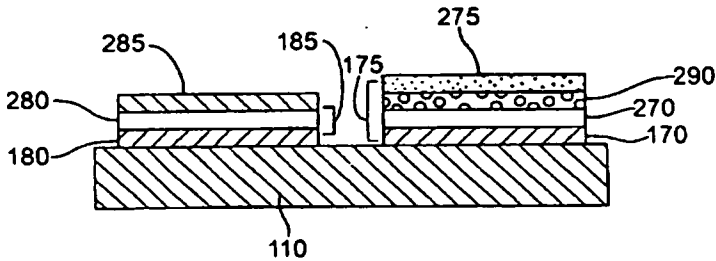


圖 2

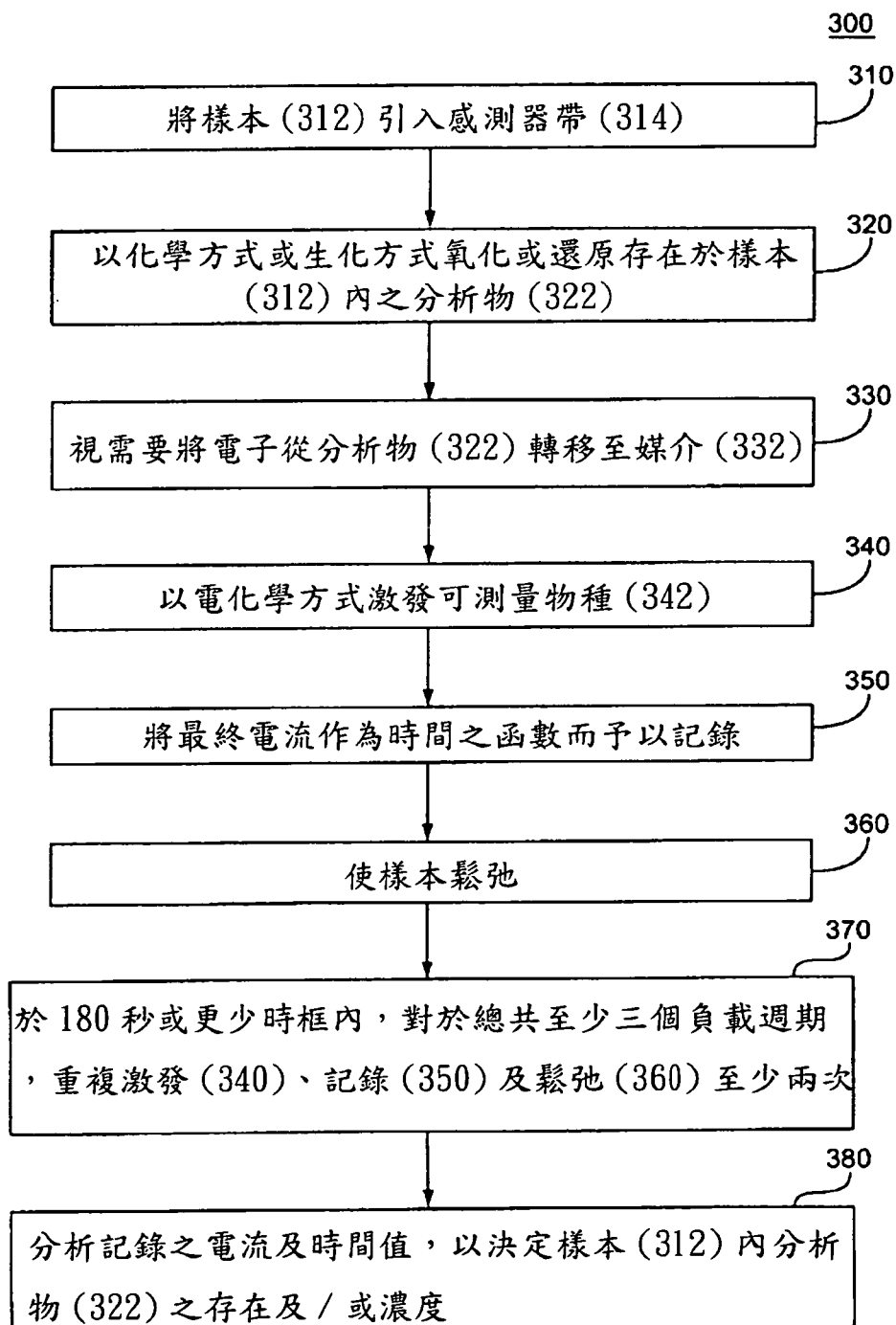


圖 3

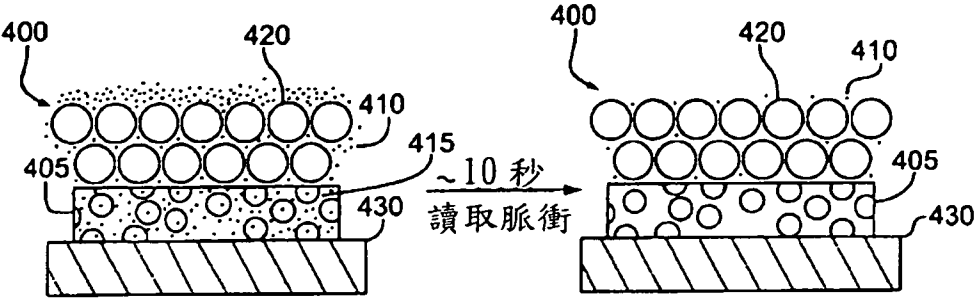


圖 4A

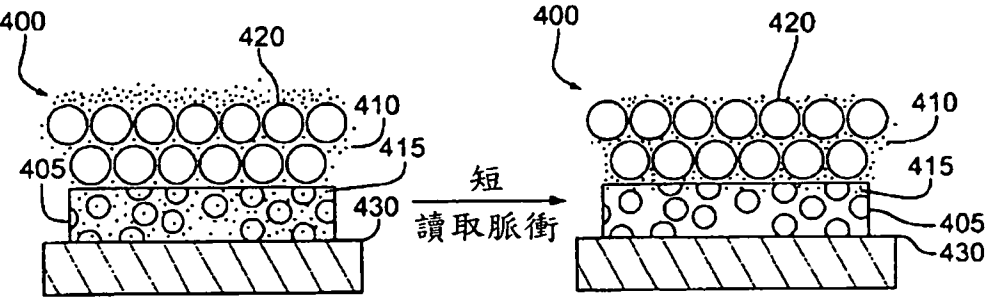


圖 4B

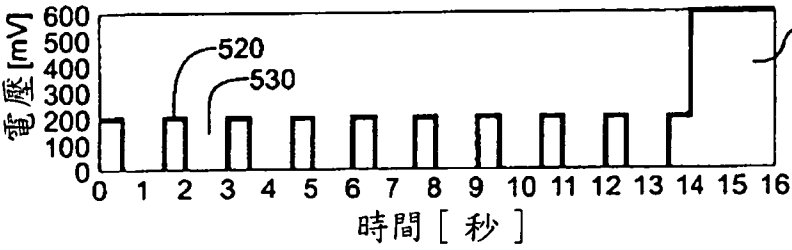


圖 5A

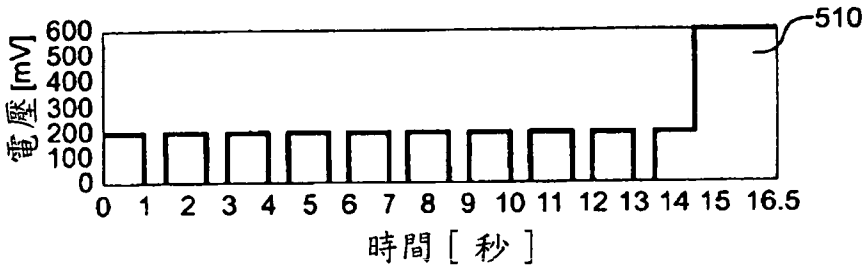


圖 5B

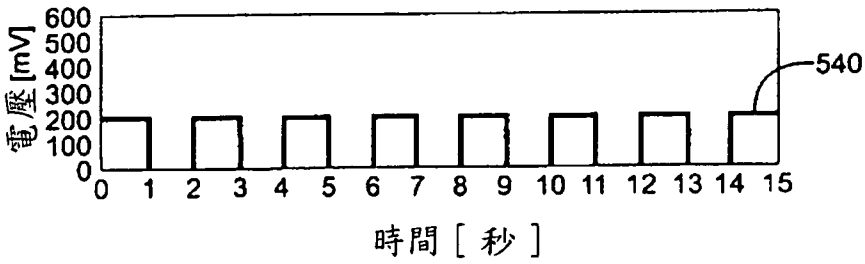


圖 5C

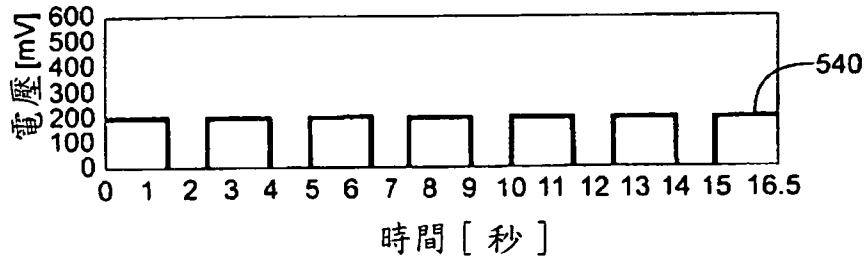


圖 5D

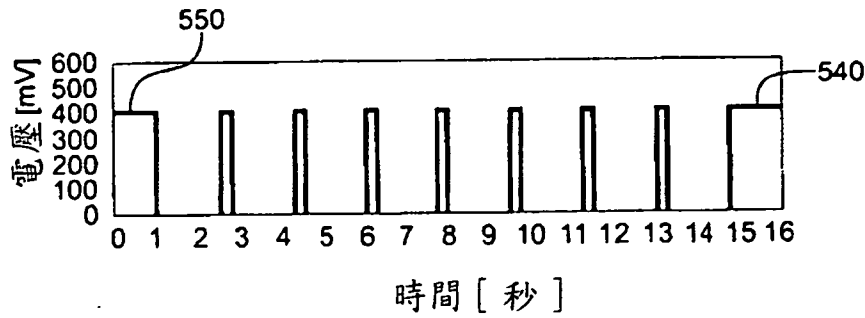


圖 5E

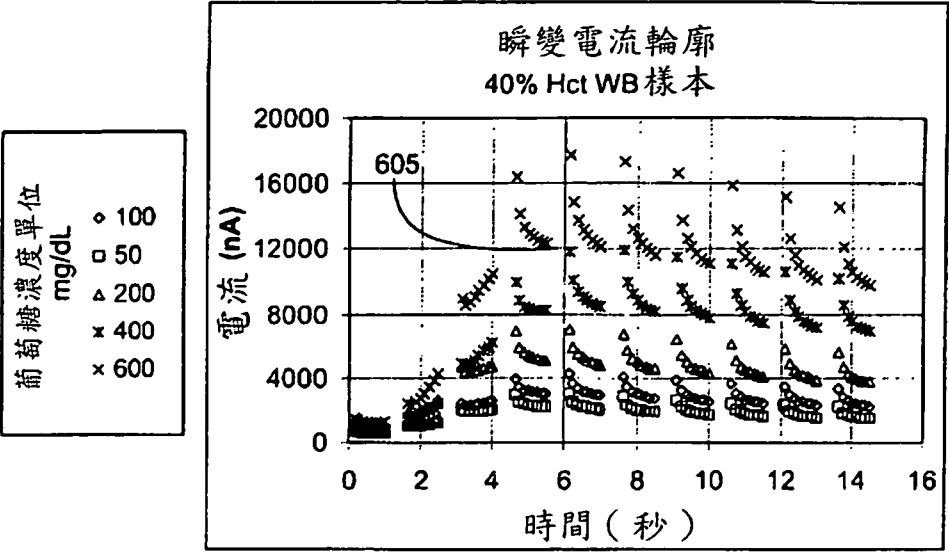


圖 6A

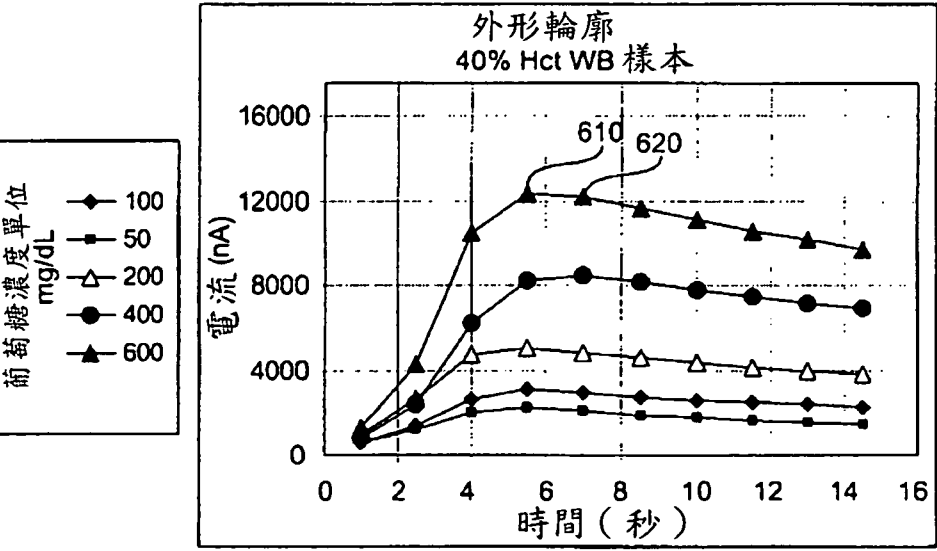


圖 6B

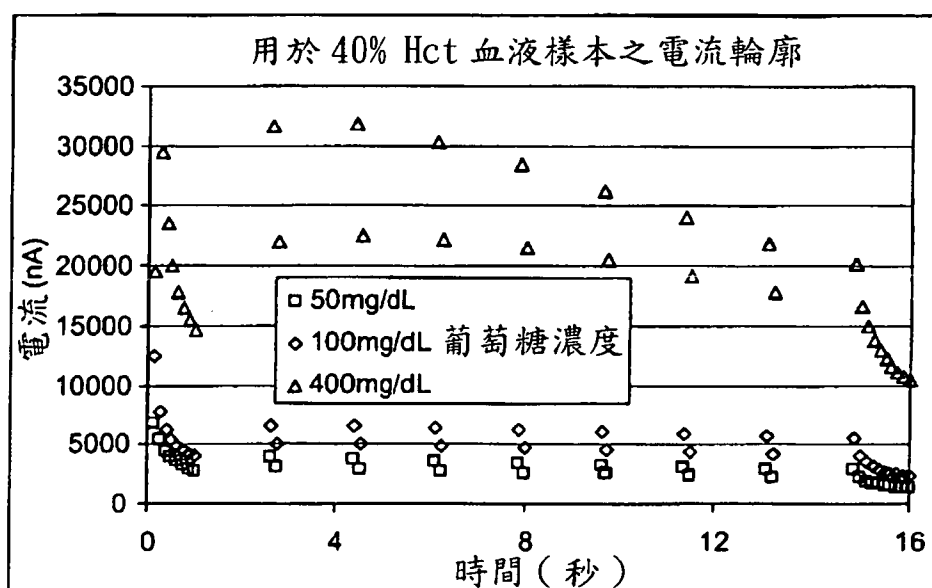


圖 6C

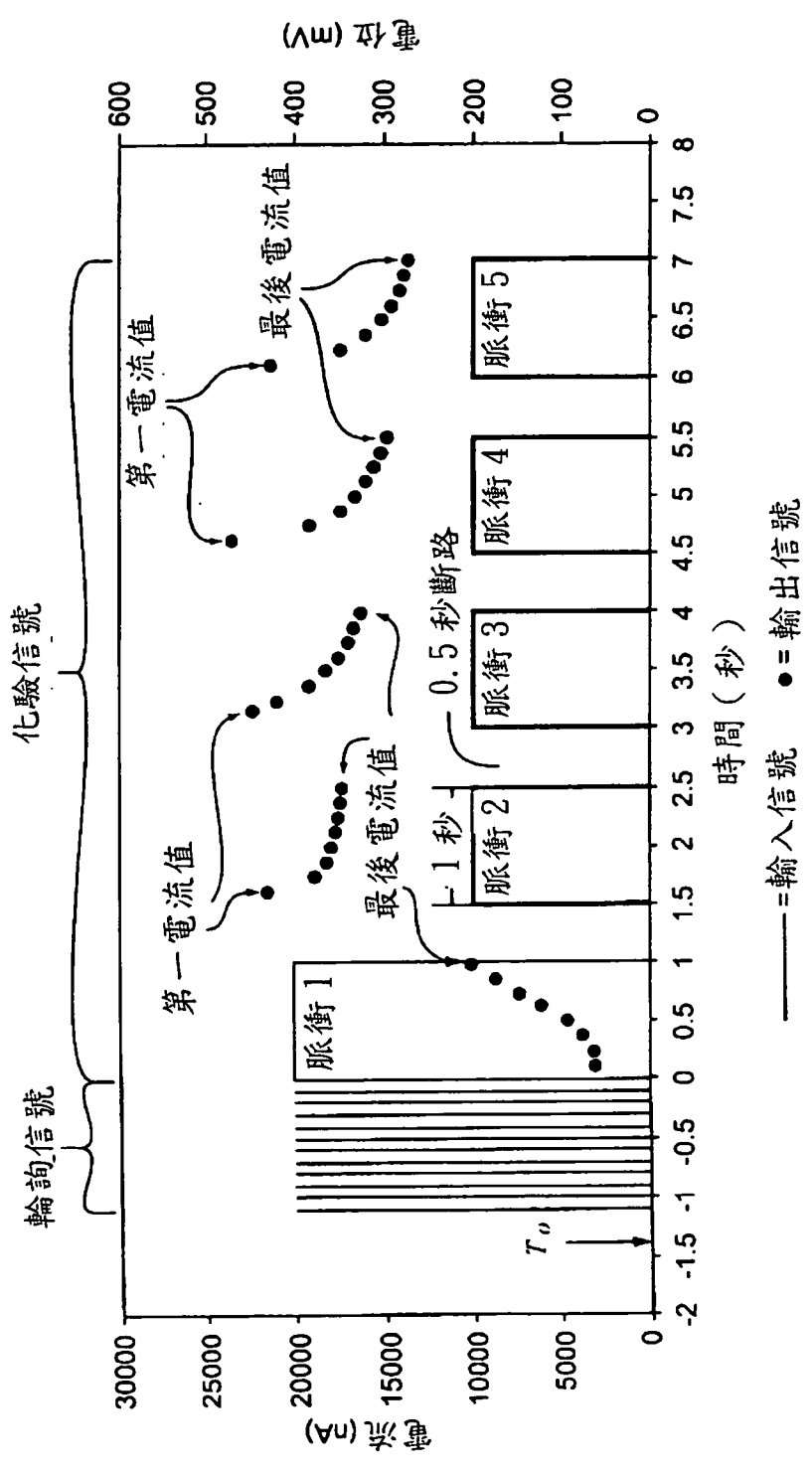


圖 6D

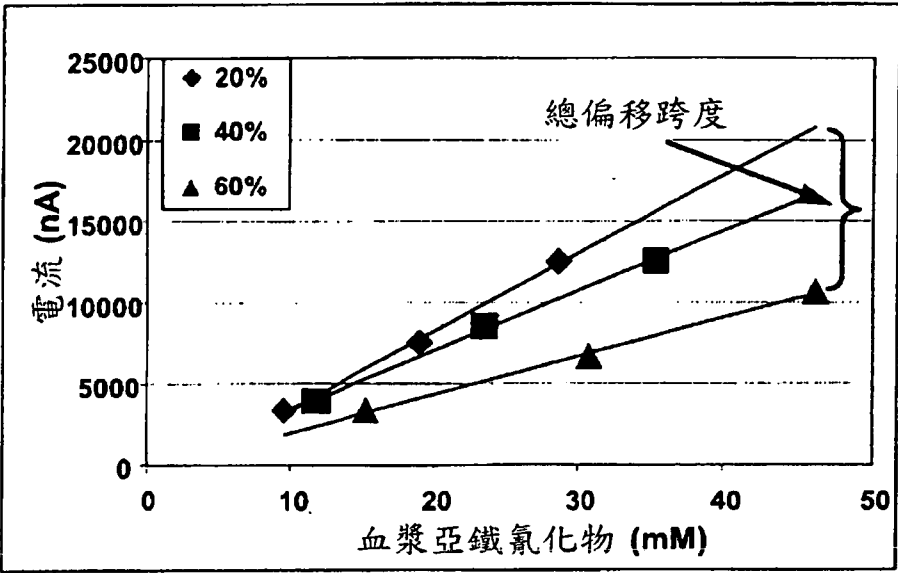


圖 7A

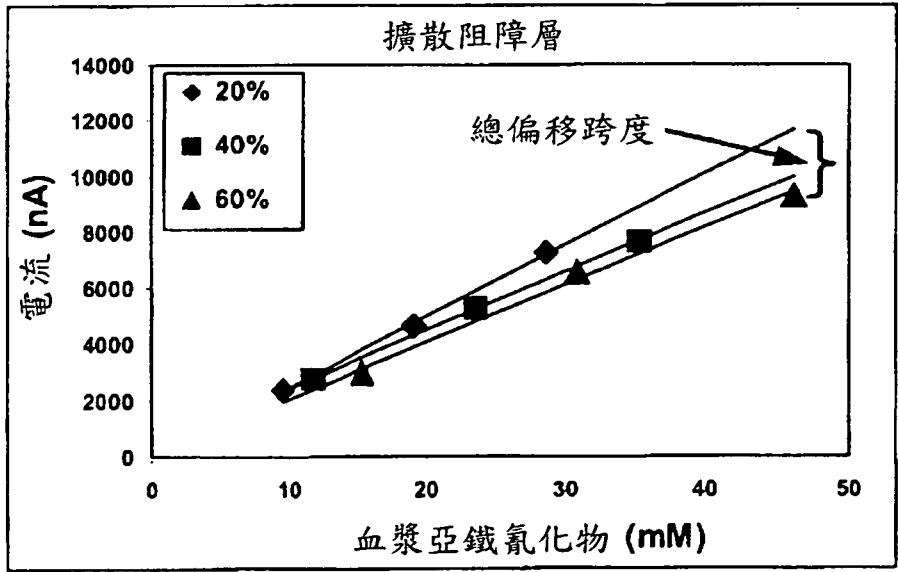


圖 7B

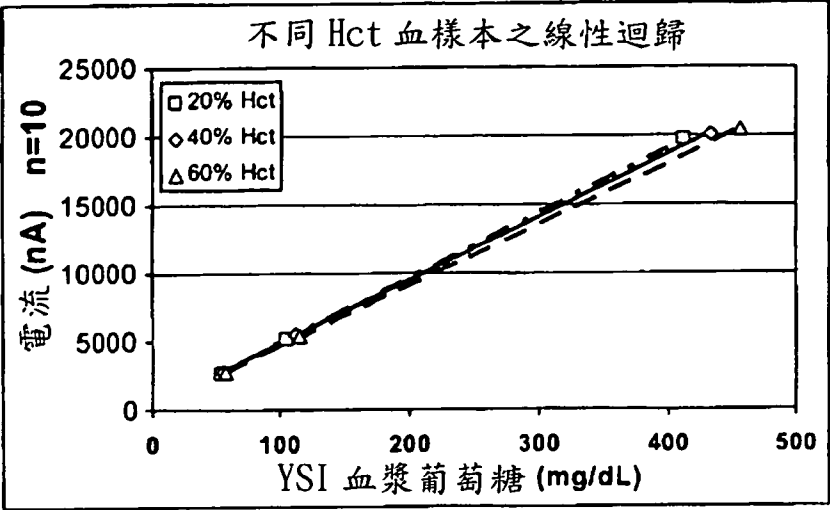


圖 7C

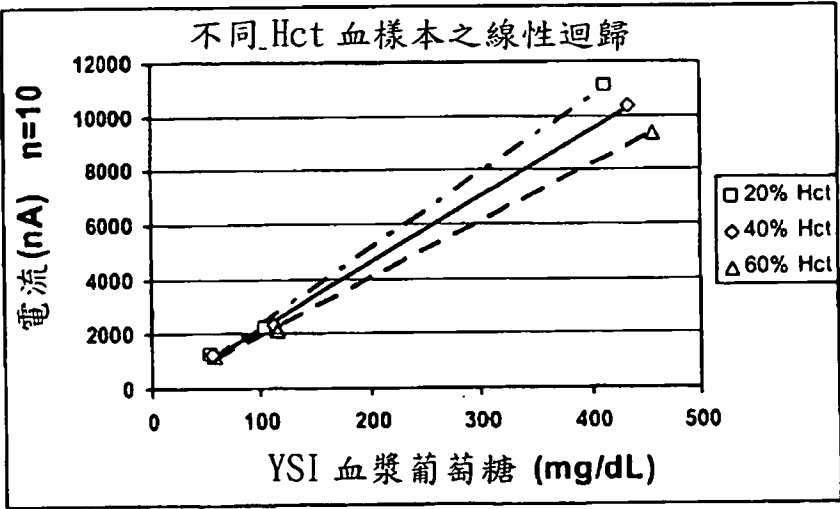


圖 7D

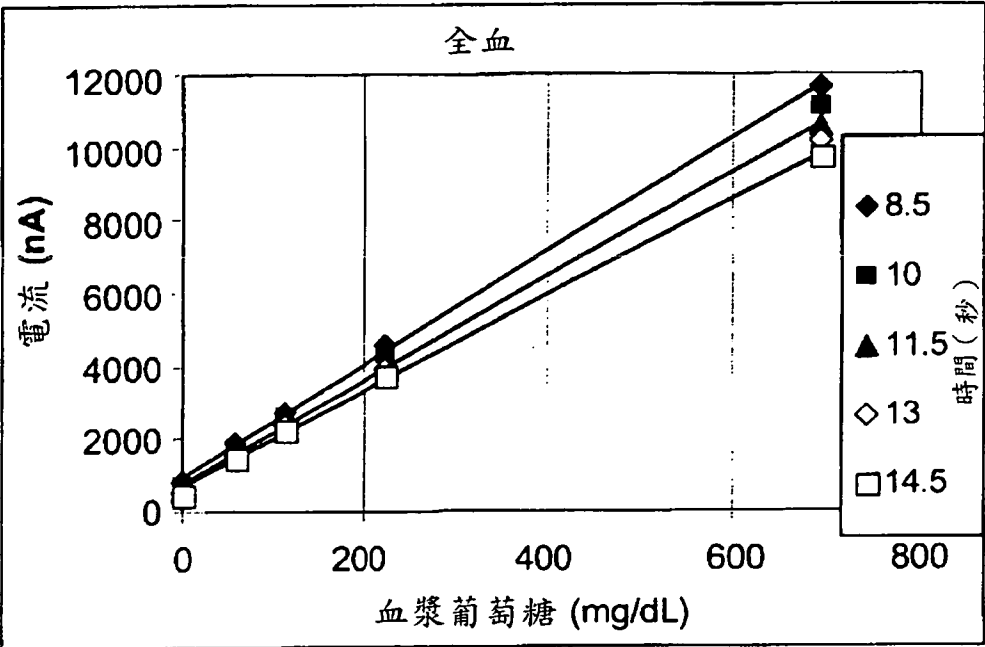


圖 8

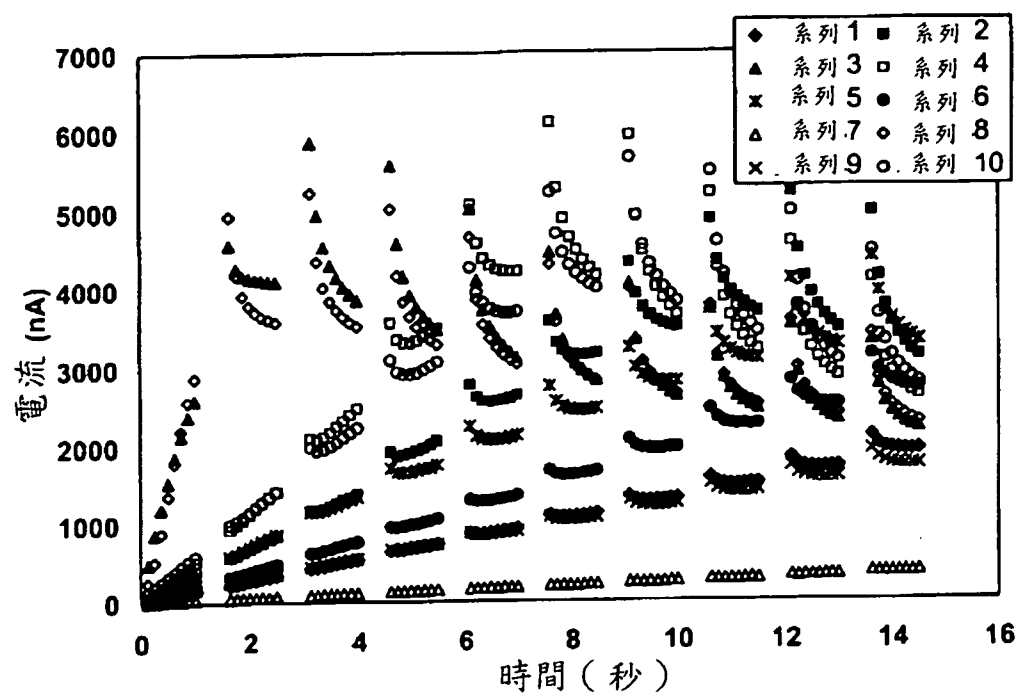


圖 9A

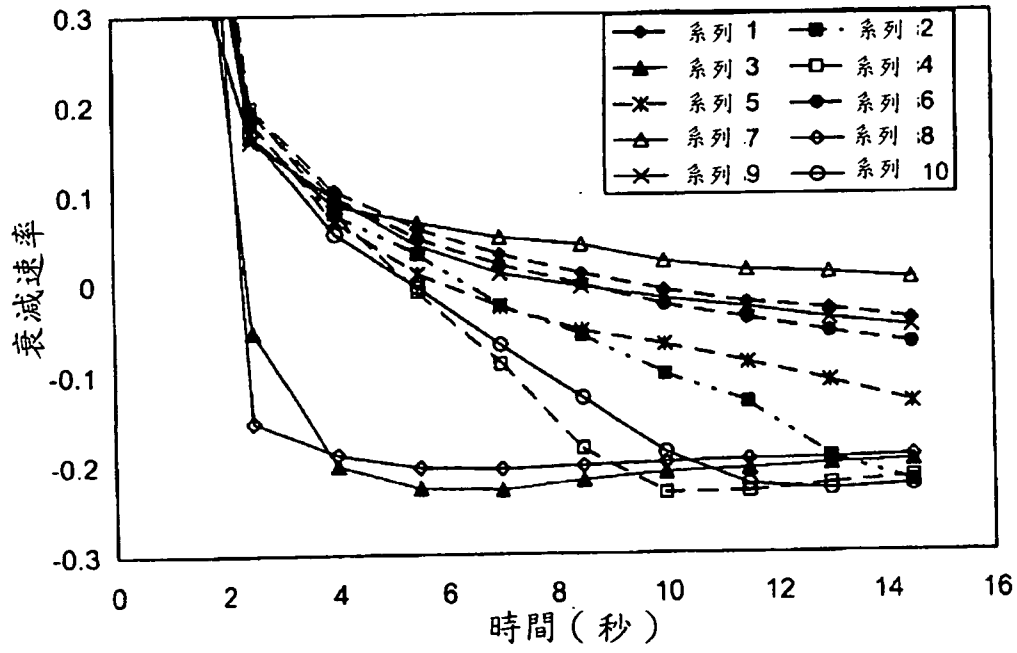


圖 9B

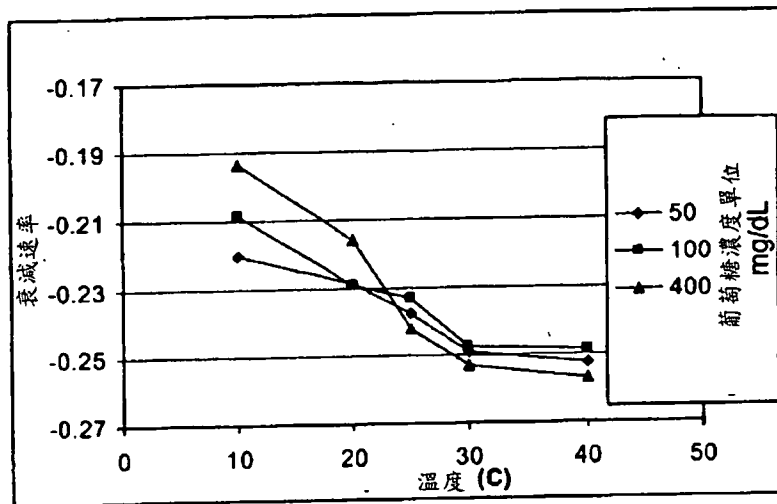


圖 10

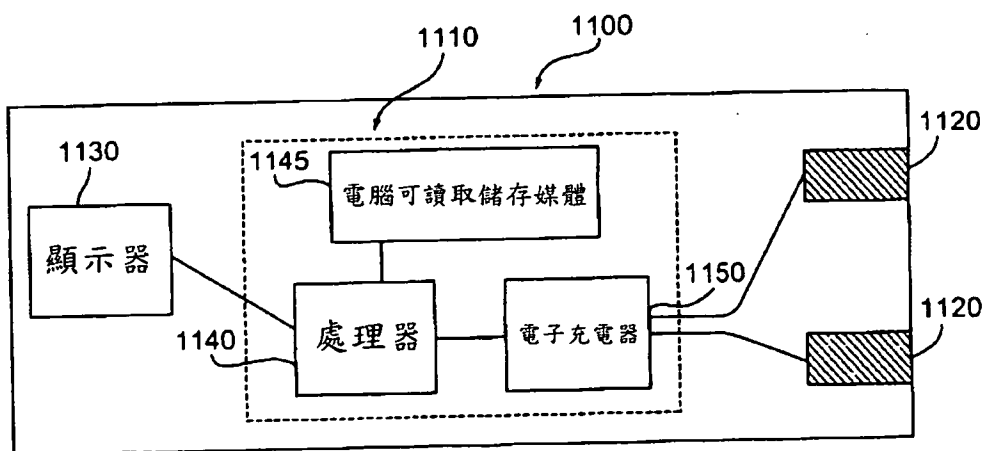


圖 11