

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580028257.7

[51] Int. Cl.

G01N 33/487 (2006.01)

G01N 27/30 (2006.01)

C12Q 1/00 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 7 月 25 日

[11] 公开号 CN 101006341A

[22] 申请日 2005.6.16

[21] 申请号 200580028257.7

[30] 优先权

[32] 2004.6.17 [33] US [31] 60/580,407

[86] 国际申请 PCT/US2005/021708 2005.6.16

[87] 国际公布 WO2006/007451 英 2006.1.19

[85] 进入国家阶段日期 2007.2.17

[71] 申请人 拜尔健康护理有限责任公司

地址 美国纽约州

[72] 发明人 D·V·布朗 C·布拉施克

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘健 黄可峻

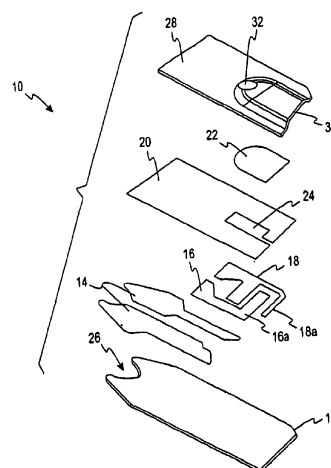
权利要求书 1 页 说明书 11 页 附图 4 页

[54] 发明名称

检测生物传感器的填充不足

[57] 摘要

通过在初步烧除期间在工作电极和反电极上施加恒定电势时收集一系列电流值，检测电化学生物传感器填充不足的方法。由对所述系列电流值进行线性回归确定的线斜率，来确定生物传感器是否填充不足。如果线具有正斜率，则报告生物传感器填充不足。如果斜率非正，则电流值的相关系数被用作补充测试以表明生物传感器是否填充不足。



1、检测电化学生物传感器填充不足的方法，所述传感器具有工作电极和反电极，所述方法包括如下动作：

(a) 在所述工作电极和反电极上施加预定时间的恒定电势；

(b) 测量通过所述工作电极和反电极之间的电流；

(c) 在步骤(a)的所述预定时间之中的预定时刻，收集步骤(b)中测量的电流值；

(d) 通过线性回归确定由步骤(c)收集的电流值所定义的线的斜率；和

(e) 将在动作(d)中确定的线呈现出正斜率的传感器报告为填充不足。

2、权利要求1的方法，所述方法还包括如下动作：

(f) 确定步骤(c)收集的数据的相关系数；

(g) 将在动作(d)中确定的线呈现出负斜率但是其中动作(f)中确定的相关系数小于预定值的传感器，报告为填充不足。

3、权利要求2的方法，其中所述预定值是大约0.80 - 大约0.95。

4、权利要求3的方法，其中所述预定值是大约0.95。

5、权利要求1的方法，其中所述收集的值在步骤(a)的所述预定期的第二半中获取。

6、权利要求1的方法，其中所述步骤(c)收集的值至少是5个。

7、权利要求6的方法，其中所述收集的值是至少6个。

8、权利要求1的方法，其中所述步骤(a)的预定时间是大约2 - 大约10秒。

9、权利要求8的方法，其中所述步骤(a)的预定时间是10秒。

10、权利要求1的方法，其中所述生物传感器测量全血的葡萄糖浓度。

检测生物传感器的填充不足

技术领域

本发明一般涉及医疗器械领域。

背景技术

更具体而言，本发明涉及用于测量体液中分析物量，尤其是测量全血样品中葡萄糖的生物传感器。光学方法常常用于进行所述测量，但是本发明涉及对电化学传感器的改进。

尽管本文描述的本发明方法可用于测量其它分析物，包括胆固醇、尿、肌酸酐和肌酸，但是特别感兴趣的是测量全血中的葡萄糖。本发明涉及电化学仪器，在所述电化学仪器中，在和血液样品接触的电极上施加恒定电势或者变化电势，测量短时间段的所得电流，然后建立所述电流和试样中分析物量的相互关系。所述仪器称作测量电流型的，和测量试样反应所形成的总电流的仪器不同，后者称作测量电量型。测量电流的仪器优点在于和测量试样氧化形成的总电流的时间段相比，所述仪器在短时间内进行测量。

测量电流型葡萄糖生物传感器测量当在和血液试样接触的一对电极上施加固定电势时形成的电流。所测电流开始处于高的值，然后下降，达到恒定值，所述恒定值和被还原的介体（mediator）化合物扩散到电极之一以便再次氧化有关。在预定时间，将所测量的电流用于确定试样的葡萄糖含量。

电极通常描述未工作电极（即，在该处介体被氧化的电极）和反电极。在现有技术中，例如公开的美国专利 No.6531040 中，描述了所述生物传感器的多种设计。电极和含有试剂与介体的固体层相接触，所述试剂氧化试样中的葡萄糖，比如葡萄糖氧化酶，所述介体再次氧化所还原的酶。被还原的介体自身如上所述在工作电极处被重新氧化，由此产生可测量的电流，所述电流已经建立了和待测试样中的葡萄糖量的相互关系。所述反应可以通过下列步骤描述：

葡萄糖 + E_{氧化} → E_{还原} + 氧化的葡萄糖（葡萄糖酸内酯）

E_{还原} + nMed_{氧化} → nMed_{还原} + E_{氧化}

nMed_{还原} → Med_{氧化} + ne⁻

其中，E 氧化和 E 还原是酶的氧化还原中心的氧化形式和还原形式，Med_{氧化}和 Med_{还原}是介体的氧化形式和还原形式。

为了测量葡萄糖，酶必须是葡萄糖氧化酶，介体必须是氧化铁。对其它分析物的测量将采用合适的酶和介体。例如，可以采用胆固醇酯酶和氧化铁测量胆固醇，而醇的测量可以采用醇氧化酶和苯二胺。表 1 列出了酶、介体和分析物的常见组合。

表 1

分析物	酶	介体
葡萄糖	葡萄糖氧化酶	氧化铁
葡萄糖	葡萄糖脱氢酶	氧化铁
胆固醇	胆固醇氧化酶	氧化铁
乳酸盐	乳酸盐氧化酶	氧化铁
尿酸	尿酸酶	氧化铁
醇	醇氧化酶	苯二胺

为了使血液样品中的葡萄糖成为限制反应的成分，试剂以比所需量大的量提供。重要的是各个传感器中的血液量应该基本相同，而且每个传感器都应该均一填充。但是，发现生物传感器填充不足的现象已经多得足以在保证血液葡萄糖的一致性准确测量方面造成了很大的问题。显而易见，如果糖尿病患者必须多次测量自己血液葡萄糖，那么这些测量结果是否准确可靠将非常关键。所以，需要如下的测量电流仪器：它能够检测出生物传感器填充不足而且提供的结果不正确的情况，从而可以抛弃所述结果，重复测试，或者可以通过另一种算法对电流测量值进行调整。

美国专利 No5620579 和 5653863 关注的另一个问题涉及在生物传感器使用之前的货架期间介体发生过早还原。如果将试样施加到所述传感器上，被还原的介体将在工作电极处被重新氧化，使其表现出在试样中存在着另外的葡萄糖的样子，从而给出不正确的高值。专利权人提出，通过初始提供短时间的正电势脉冲来开始测试试样，以便重新氧化所有过早还原的介体。所述初始脉冲称作“烧除期 (burnoff period)”。专利权人还提出了对传感器中由被还原的介体引入的偏压进行校正的方法。本发明关注了在烧除期获得的数据，因为它们和生物传感器的填充有关。

在美国专利 No.6531040 中, 描述了改进的测量电流生物传感器。在一个方面, 该生物传感器用于提供表明发生了试样填充不充分的信号。这通过在工作电极的上游提供反电极的子零件得以实现, 也即当试样通过毛细作用流入传感器中时, 先到达工作电极, 然后到达反电极。当出现填充不足的状况时, 电流会比正常情况下预期的要弱得多, 而且会被认为表明出现了填充不足。描述的另一种方法是在所谓的“读取”和“烧除”期间采用电流测量值来预测发生了填充不足。这些方法在美国专利申请公开 No.2004/0154932 中也有描述。

对读者而言, 对在测量电流型传感器中的工作电极和反电极之间施加恒定电势时出现的电流和时间的关系进行一般性描述, 可能会有帮助。

概括而言, 当在工作电极和反电极之间施加电势并且在传感器中引入血的液体试样或者对照溶液时, 干试剂被液体试样重新水合, 电流开始流动, 通常升到峰值然后在“烧除期”内下降, 通常大约是 10 秒钟。在此期间, 如上所述, 先前还原的介体被重新氧化, 以降低偏向错误升高的葡萄糖含量值的偏压。如果并没有存在全部量的试样, 那么可能引入另外的误差, 这是由于可能不是全部试剂都可以参与反应或者工作电极和反电极可能不能和试样完全接触, 所以“烧除”期间的电流下降。

在烧除期完成后, 提供了处于较低电势或者没有电势状态的休止期 (rest period), 在此期间发生葡萄糖的氧化反应, 而且介体被还原。随后, 在工作电极和反电极之间再次施加恒定电势, 测量短时间 (通常大约 10 秒钟) 的电流。电流首先很高, 但是会下降达到恒定值, 所述恒定值用于确定试样的葡萄糖含量。在所参考的公开申请和授权专利的方法中, 在烧除期和读取期内的一些时刻采集上述电流值, 用于预测传感器是否填充不足。但是, 已经找到了对填充不足进行预测的改进方法。

本发明人已经找到了确定传感器填充不足的改进方法, 下面进行描述。

发明内容

本发明包括确定电化学生物传感器是否填充不足的方法。在已经首先在生物传感器的工作电极和反电极之间施加了电势的时期 (即,

烧除期)内,采集一系列电流值。通过所述系列电流值的线性回归确定的线斜率,被用来确定食物传感器是否填充不足。该系列电流值的相关系数被用来对所述确定结果进行进一步确定。

在一个实施方案中,本发明的方法在电极上施加了电势的“烧除”期(例如,大约10秒钟)内至少获取5个电流值。优选,从烧除期的第二半选取6个电流值,所述第二半可以是从小于用试样填充传感器开始的5-10秒。对这些电流值以时间为变量进行线性回归。

通过线性回归确定的线斜率为正值时,报道出现了填充不足的状况。或者,如果斜率为负,但是相关系数小于预定值(所述预定值源自有关填充不足对传感器性能影响的测试),也报告出现了填充不足的状况。相关系数的预定值是大约0.80-大约0.95。在一个优选实施方案中,相关系数是0.95。

在一个实施方案中,本发明的方法用于全血葡萄糖含量的电流测量。

附图说明

在图中:

图1是生物传感器的展开图。

图2是图1的生物传感器的组装图。

图3是在烧除期和读取期内施加到电流测量型传感器上的电势的典型图。

图4是在烧除期和读取期内在电流测量型传感器上产生的电流的典型图。

图5绘制了填充的多个传感器的烧除期和读取期。

图6绘制了填充不足的多个传感器的烧除期和读取期。

图7是对本发明方法进行举例说明的方框图。

所示实施方案详述

优选实施方案描述

下面对本发明用于测量全血的葡萄糖含量的情况进行了描述,这是在商业上有重要意义的方法。但是,本发明的方法具有其它应用,在这些应用中在生物流体(包括尿液、唾液和间质液)中发现了其它分析物比如胆固醇、尿素、肌酸酐和肌酸,在此可能发生电化学传感

器填充不足的问题。

电化学生物传感器

本发明不限于现有技术已经公开的诸多生物传感器设计中的某个特殊设计。在美国专利 No.6531040 中描述了可以使用的生物传感器的例子，如图 1 和 2 所示。

图 1 示出了生物传感器 10 的展开图。它包括绝缘基座 12，在基座 12 上顺序印刷（通常通过丝网印刷技术）了电导体图案 14、电极图案（部分 16 和 18）、绝缘（介电）图案 20、和反应层 22，最后是盖层 28。在盖层 28 和试剂层 22 之间形成了毛细管 30，提供了流体测试试样的流道。所述生物传感器在图 2 中将基座上的所有元件显示在同一平面内。

反应层 22 的功能是实现和流体测试试样中的葡萄糖或者另一分析物的化学反应，并形成电流，所述电流经测量并建立和分析物存在量的相互关系。反应层 22 通常含有一种酶或者多种酶以及电子受体。酶和分析物反应产生电子，电子通过电子受体转移到工作电极的表面。电子受体可以称作介体，其对分析物和酶之间的反应做出响应而被氧化。反应层中的酶可以和亲水聚合物比如聚氧化乙烯结合。可用于和葡萄糖反应的一种酶是葡萄糖氧化酶，介体是氰化铁盐。

电极图案的两个部分 16、18 提供了电化学确定分析物浓度所需的各个工作电极和反电极。所示设计的特点在于工作电极和反电极的构造使得反电极的主要部分位于工作电极的暴露部分 16a 的下游（就流体沿着流路流动的方向而言）。

但是，反电极子元件 18a 位于工作电极上部元件 16a 的上游，使得当不足以完全覆盖工作电极的量的测试流体试样（例如，全血试样）进入毛细管空间时，由于全血试样的传导性，在反电极子元件 18a 和工作电极 16a 的暴露部分之间形成电连接。但是，反电极的可以和全血试样接触的面积如此少，以至于在电极之间只能通过非常弱的电流，因此，只有非常弱的电流通过电流检测器。通过对电流检测器进行编程使得在接收到的信号低于某预定水平时发出错误信号，所述传感器器件通知用户进入传感器腔内的血液不足，应该进行另外的测试或者应该加入更多的血液。尽管电极的具体尺寸并不重要，但是反电极子元件 18a 的面积通常比工作电极面积小大约 10%，更具体而言，

小大约 6%。这个元件应该尽可能的小。

在美国专利 No.6531040 中也提到，可以通过制备不会在反电极子元件 18a 上印刷上试剂墨水的丝网，可以防止反应层 22 和反电极子元件 18a 的接触。这样会使所述子元件无法接触试剂，从而使其无法用作合适的反电极，因此当测试流体试样无法接触反电极 18 的本体时，构成错误条件。当所示子元件 18a 和反电极 18 在物理上连接并因而形成反电极 18 的一部分时，18a 可以和反电极的其它部分从物理上断开连接，前提是它具有自己的连接器并且传感器配有和检测器的第三接触件。

工作电极和反电极通常采用电极墨水印刷而成，所述墨水通常厚度为大约 14 微米 (0.00055") 而且通常含有电化学活性炭。导电油墨的成分可以是碳和银的混合物，所述混合物经过选择以在电极和与电极成操作式连接的测量计之间提供低化学抗力的路径，所述电极和测量计之间的连接是经过与传感器鱼尾端 26 处的导电图案接触而实现的。反电极可以包括银/氯化银，但是碳是优选的。为了提高测量计读数的再现性，介电图案将电极和流体测试试样保持绝缘，除了在靠近电极图案 24 中心的限定区域中的以外。参见图 2，限定区域在这种类型的电化学测定中非常重要，因为测量的电流不仅仅取决于分析物浓度和反应层 22 的面积，而且取决于工作电极 16a 暴露到含有分析物的测试试样下的面积。

常见的介电层 20 包含 UV 固化的丙烯酸酯改性单体、低聚物或者聚合物，厚度大约 10 微米 (0.0004")。介电层也可以是可水分固化的或者可热固化的。采用盖子或者盖 28 与基座配合，以形成接收流体测试试样的空间，反电极和工作电极位于所述空间内。盖子 28 提供凹陷的空间 30，通常通过对可变形材料的平片进行压化来形成。盖子 28 上穿有孔以提供空气通风口 32，盖子 28 和基座 12 以密封形式连接。盖子和基座可以通过超声焊接密封到一起，其中基座 12 和盖子 28 首先对齐，然后在振动式热密封件或者喇叭 (horn) 和固定颚板之间被压到一起。仅仅和盖子的平整的、非压花区接触。来自晶体换能器或者其它换能器的超时能量以热量形式分散在聚合物接头中，从而可以发生热塑性材料的结合。也可以通过在盖子的下侧上采用粘合剂材料将压花的盖子和基座连接在一起。在美国专利 No.5798031 中对连接盖子

和基座的方法进行了更充分的描述。

适用于绝缘基座 12 的材料包括聚碳酸酯、聚对苯二甲酸乙二醇酯、尺寸稳定的乙烯基和丙烯酸聚合物、和聚合物掺合物比如聚碳酸酯/聚对苯二甲酸乙二醇酯、以及金属箔结构（例如，尼龙/铝/聚氯乙烯叠层物）。盖子通常由可变形的聚合物片比如聚碳酸酯制备，或者由可压花等级的聚对苯二甲酸乙二醇酯、乙二醇改性的聚对苯二甲酸乙二醇酯或者金属箔组合物（例如，铝箔结构）制备。

在本发明中可以使用其它电化学传感器。可用于测量葡萄糖浓度的电化学传感器的实例是在 Bayer HealthCare's Ascensia™ DEX®和 ELITE®系统中使用的那些。有关所述电化学传感器的更多细节可以参见美国专利 No.5120420 和 5320732。其它电化学传感器可以购自 Matsushita Electric Industrial Company。可用于电流测量型监控系统的电化学传感器的其它实例公开在美国专利 No.5429735。

电化学传感器可以位于加载了多个传感器或者测试元件的血液葡萄糖传感器分配仪器中。加载在传感器分配仪器中的传感器组件（sensor pack）的一个实例公开在美国专利 No.5660791 中。

测量全血中的葡萄糖

在用于测量全血中葡萄糖含量的典型生物传感器中，电极对，在本文中称作工作电极和反电极，被通过共印刷或者共沉积涂覆了单层试剂。所述试剂层通常含有一些聚合物和反应性成分，也即，氧化全血中葡萄糖的酶和介体（即，氧化还原化合物，其在酶通过氧化葡萄糖而被还原后重新氧化所述酶）。被还原的介体将来自葡萄糖氧化的酶反应的电子传递到工作电极，在该电极表面处被重新氧化。在两个电极之间施加的电压差导致介体将电子传给工作电极，产生和试样中葡萄糖量成比例的可测量的电流。生物传感器也可以包括多个试剂层，或者可以在工作电极和反电极的每个电极处包括不同的单个或者多个试剂层。

如上所述，电流测量型传感器在电极上施加固定电势，测量在预定时间段内产生的电流，所述时间段可以相当短，比如例如 5-10 秒，以校正由于介体过早还原而可能出现的偏压。图 3 示出了“烧除期”的电势和时间的典型关系图。图 4 示出了所形成的电流和时间的典型关系图。电流升到峰值，然后下降，此时试样使试剂层重新水合，从

而使得氧化和还原反应可以发生。在这个短时间之后，在休止期（使得反应可以发生）内去除或者至少降低所施加的电势。随后，重新施加电势，测量在预定“读取”期（例如，10 秒）内的电流。由于存在着还原的介体（源自酶的伴随氧化），所以首先产生的电流很高，但是随后渐进下降达到稳态条件。通过以前获得的在读取期结束时的电流和已知浓度的测试试样所含葡萄糖之间的关系，将在该短“读取”期结束时记录下的电流用于确定血液样品中的葡萄糖含量。

以前的方法通常采用在烧除期和读取期内的预定时间点的电流作为传感器填充情况的标志，例如在美国专利申请公开 No.2002/0175075A1 中描述的衰减系数 K 和读取 - 烧除比 (R/B)。但是，本发明人发现，当生物传感器填充不足时，尤其在烧除期内的电流呈现出非常不规则的图案，和图 4 所示的不同。图 5 和图 6 举例说明了本发明人发现的结果。在图 5 中，一起绘制了用不是明显填充不足的传感器进行的系列测试。除了在烧除期的最初部分期间出现的微小的峰以外，可以发现图 4 中的典型图案。图 6 示出了相似的测试曲线，其中传感器被有意地填充不足。图 4 的典型图案消失了，最大电流偏移到烧除期的后一部分。这些峰值偏移归因于试样液体进入到传感器中，由此导致在工作电极附近介体浓度的增加。另外，这些峰值偏移源自电极覆盖不足，电极覆盖不足使得试剂的重新水合以及电流的形成被延迟。之后就是在烧除期内选择任一时刻作为填充不足的标志都不可能足以给出可靠的结果，即使有经验表明已经获得了一些成功。在任何情况下，市售葡萄糖计不提供电流的直观表示，所以虽然在烧除期内观察电流是可行的，但是认为这不是告知使用者出现了传感器填充不足的实际可行方式。本发明人提出了一种新方法，该方法可以在采用在烧除期内收集的数据的市售葡萄糖传感器中提供。

所述新方法具有如下步骤：

- 1、在烧除期的后一部分内，收集一系列预定时刻的电流数据。优选，在烧除期开始后的 5、6、7、8、9 和 10 秒收集数据。

- 2、通过在第一步骤中获得的数据，通过线性回归，通过统计方法确定最佳直线拟合。存储所述线的斜率和相关系数。

- 3、如果在步骤 2 中确定的线斜率是正值，表明已经发生了传感器的填充不足，由葡萄糖计如此通知用户。如果斜率非正，则由于可能

仍然存在着填充不足，所以在下一步骤中考虑相关系数。

4、如果来自第二步骤的线斜率非正，但是相关系数小于预定值，那么提醒用户可能存在着填充不足，应该用新传感器重复所述步骤。相关系数可以由测试结果确定以评价烧除期内填充不足的效果，而且可以随着传感器设计而变。相关系数的预定值预期是大约 0.8 - 大约 0.95。优选，为了测量全血的葡萄糖含量，预定值是 0.95。

如果来自步骤 2 的线斜率非正而且相关系数是其预定值或者高于其预定值，优选 0.95 或以上，那么由在读取步骤结束时记录的电流来计算试样的葡萄糖含量。如果低于相关系数的预定值，那么结果被排除。

本发明的优点在于精度提高，由此可以确定传感器的填充不足。而且，新方法涉及仅仅收集较少的数据点，由于不要求更复杂的计算软件、不要求大量增加微处理器存储而且不明显降低电池寿命，所以是在目前的葡萄糖计的能力之内。在本发明人做出的测试中，发现新方法给出了改善的结果，所述测试下面有更充分的描述，将美国专利 No.5620579 和 5653863 的方法和本新方法进行了比较。在已知填充不足的 1373 个传感器中，本新方法预测除了 80% 的填充不足。相反，现有方法仅仅正确鉴别出了 47% 的填充不足。而且，由于在这些测试中血液样品的葡萄糖含量是已知的，所以发现大量传感器提供的葡萄糖读数至少高出 15%。其中，新方法排除了 95%，而现有方法仅仅排除 60%。

在图 7 的方框图中对本发明方法进行了阐述。该方法进行了一般性描述，随后用于本发明人进行的系列测试中。

从该图的左上角开始，第一步骤是在生物传感器的工作电极和反电极之间施加电势，通常大约 400 毫伏。然后，将试样液体引入到生物传感器中以开始烧除期，在烧除期内反应层经过调制以提高结果的精度。烧除期可以是大约 2 - 大约 10 秒，当用于葡萄糖传感器中时通常是大约 10 秒。记录产生的电流以及每个电流值的时刻。如同图 6 中一样，当传感器处于填充不足时，在烧除期内的电流数据可能显示出不规则的图案。在本发明中，优选选择来自烧除期后一半的数据作为传感器填充不足的标志。因此，特别优选在烧除期的第二部分采集至少 5 个数据点，尤其是至少 6 个数据点。如果查看图 5 可以理解的那

样，当生物传感器填充不足时，会预计到通过烧除期数据（电流和时间的关系）的第二部分画出的线会有负斜率，而在图 6 中通过烧除期的第二半画出的线不可能是负值，但是可以是正值。所以，任何具有正斜率的线会被认为是表明传感器填充不足，任何没有显示出明确负斜率的线也可以表示填充不足。由于排除填充不足的传感器是很重要的，所以在本发明中使用的规则使得填充不足的传感器未被排出的可能性降到最低。

所选的电流对时间的数据经过线性回归，得到和该数据拟合最好的直线。线的斜率用作排除填充不足的传感器的主要基础。也即，当所述线的斜率为正时，报告传感器为填充不足。为了进一步提炼所述规则，也计算了数据点的相关系数。如果确定的线斜率非正，但是不是明确的负值，而且相关系数高于预定值（例如 0.95 或者更高），那么认为传感器填充适当，并如此报告。如果相关系数低于预定值（例如，0.95），那么认为斜率计算存在着问题。该传感器被报告是填充不足，虽然认为可能不必要地排除了一些份数的传感器。

在烧除期之后，测试试样所用的仪器将暂停进入休止期，在休止期内去除或者至少相当程度降低电势，以便在试剂层中发生反应。所述休止期通常是 0 - 大约 10 秒。在休止期之后，重新施加电势，记录电流和时间。初始电流高，但是在读取期之内，电流下降达到稳定态。在读取期结束之后，通常大约 2 - 大约 10 秒，最终电流值被用于预测分析物浓度，比如每分升血液中的葡萄糖毫克数。为此，以前已经建立了具体传感器的电流相关性。如果采用本发明的方法没有报告传感器是填充不足，那么可以接收葡萄糖浓度为正确值。通常预计填充不足会导致葡萄糖值太高或者太低，不能被糖尿病患者可靠使用。但是，如果测试多次，那么高得或者低得不超过 15% - 20% 的葡萄糖值可以令人满意。因此，本发明的规则往往也将如下传感器以作为填充不足的传感器而排除掉：所述传感器的电流形貌类似于图 6，可以预期报告的葡萄糖值高得超过 15%。在随机试样中，实际葡萄糖含量不可能知道，但是在本发明人进行的系列试验中，发现本发明方法所排除的试样中除了 5% 以外，报导的葡萄糖浓度比已知浓度高得超过 15%。

实施例

在上述测试中，有意在一组 1373 个传感器中用血液试样（含有已

知量的葡萄糖)不足填充。因此,通过将所述传感器置于 DEX 葡萄糖计(Bayer Corporation)、在烧除期的后一部分中采集数据以及记录所述葡萄糖计读取的葡萄糖含量,确定了本发明方法的有效性。由于已知所有传感器都是填充不足,所以完美的结果会是所有 1373 个传感器都是填充不足,排除所有葡萄糖读数。在这些测试中,80%或者 1098 个传感器被正确鉴定出填充不足。在对葡萄糖进行连续监控的情况和工业标准中,偏离正确值的 $\pm 15\%$ 是可以接收的。采用所述标准,发现在因为填充不足而排除的 1098 个传感器中,445 个的葡萄糖读数仍然在正确值的 15%之内。虽然这些结果是可以接受的,但是这些传感器会要求重复测试。重要的是,大约一半传感器的葡萄糖读数比正确值高得大于 15%。而其中 95%被本发明的协议排除。取 687 作为错误结果(即,比正确值高得大于 15%)的数,排除了 653 个,结果非常好。因此,1373 个传感器中仅仅 34 个被本发明的协议漏掉。还可以得出结论有 241 个不会被排除,但是在误差标准之内,即, $\pm 15\%$,结果是可以接受的。

刚刚描述的系列测试表明,本发明的协议可以排除掉所得到的葡萄糖值不正确且比所选标准可接受的值大的传感器中的 95%。这种排除得到错误值的传感器的能力,对用户而言很重要。如上所述,现有方法仅仅能够排除结果错误的传感器的大约 60%,因此使得多得多的传感器被认为是提供了正确结果。

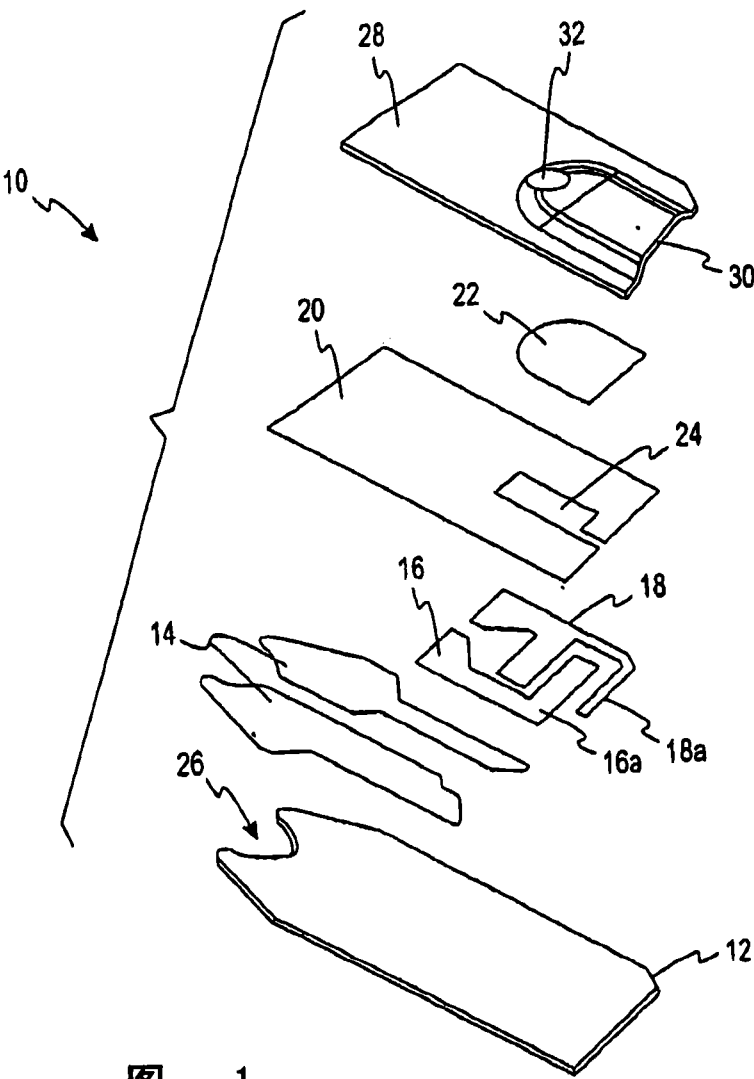


图 1

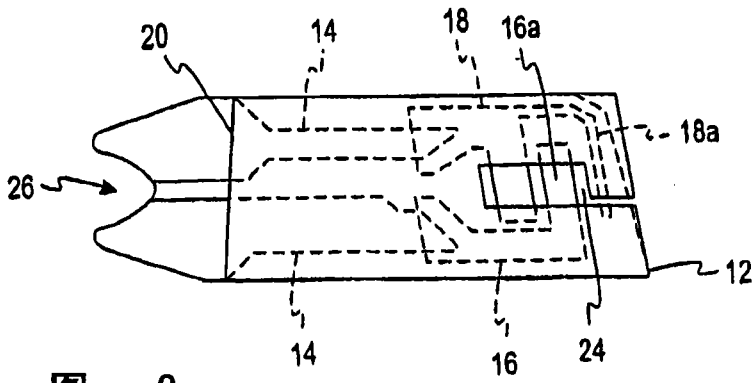


图 2

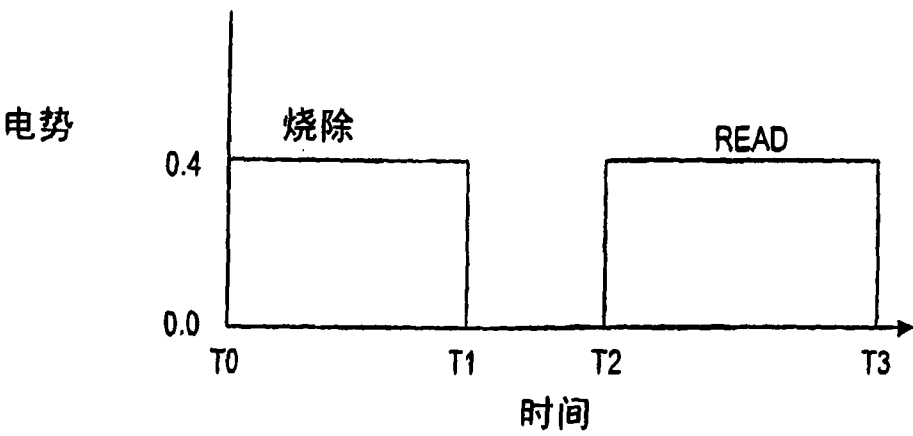


图 3

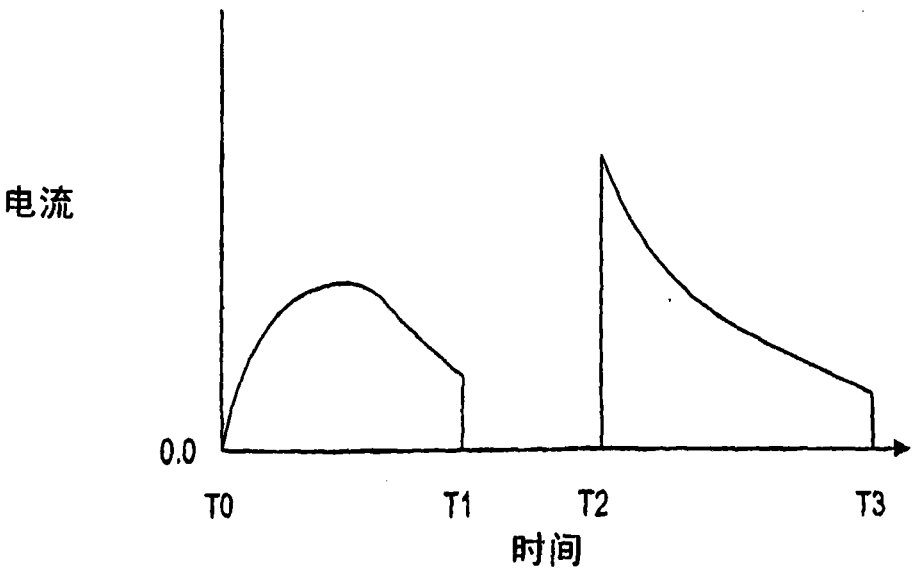


图 4

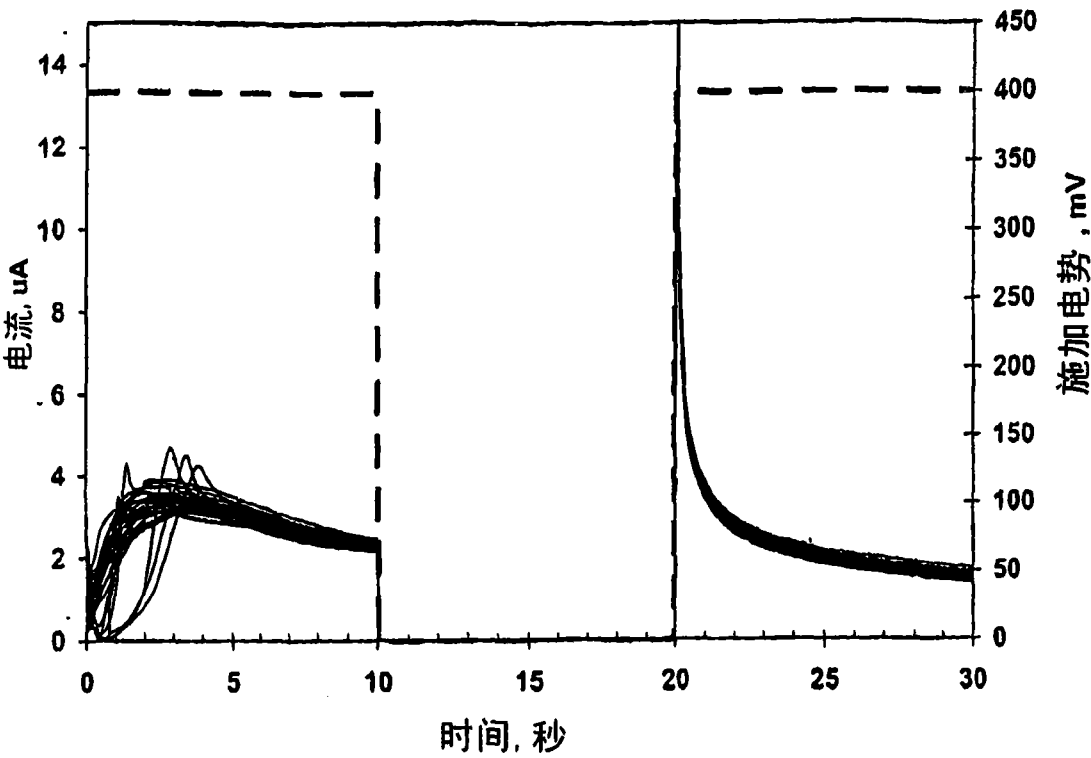


图 5

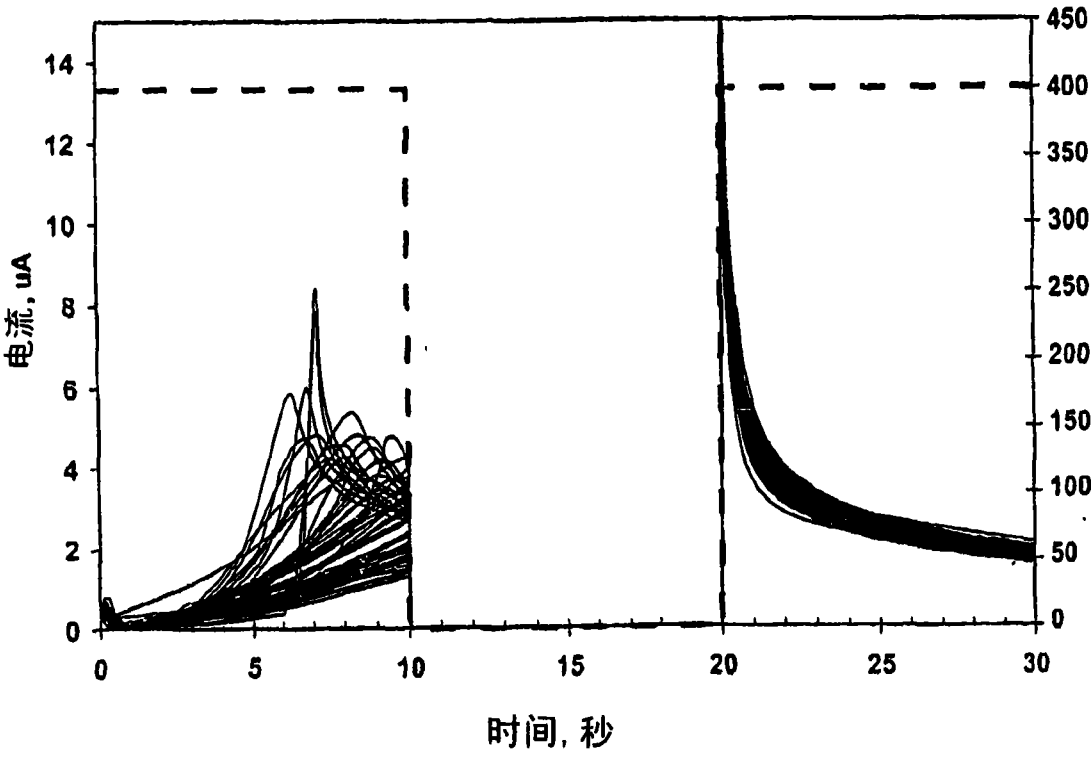


图 6

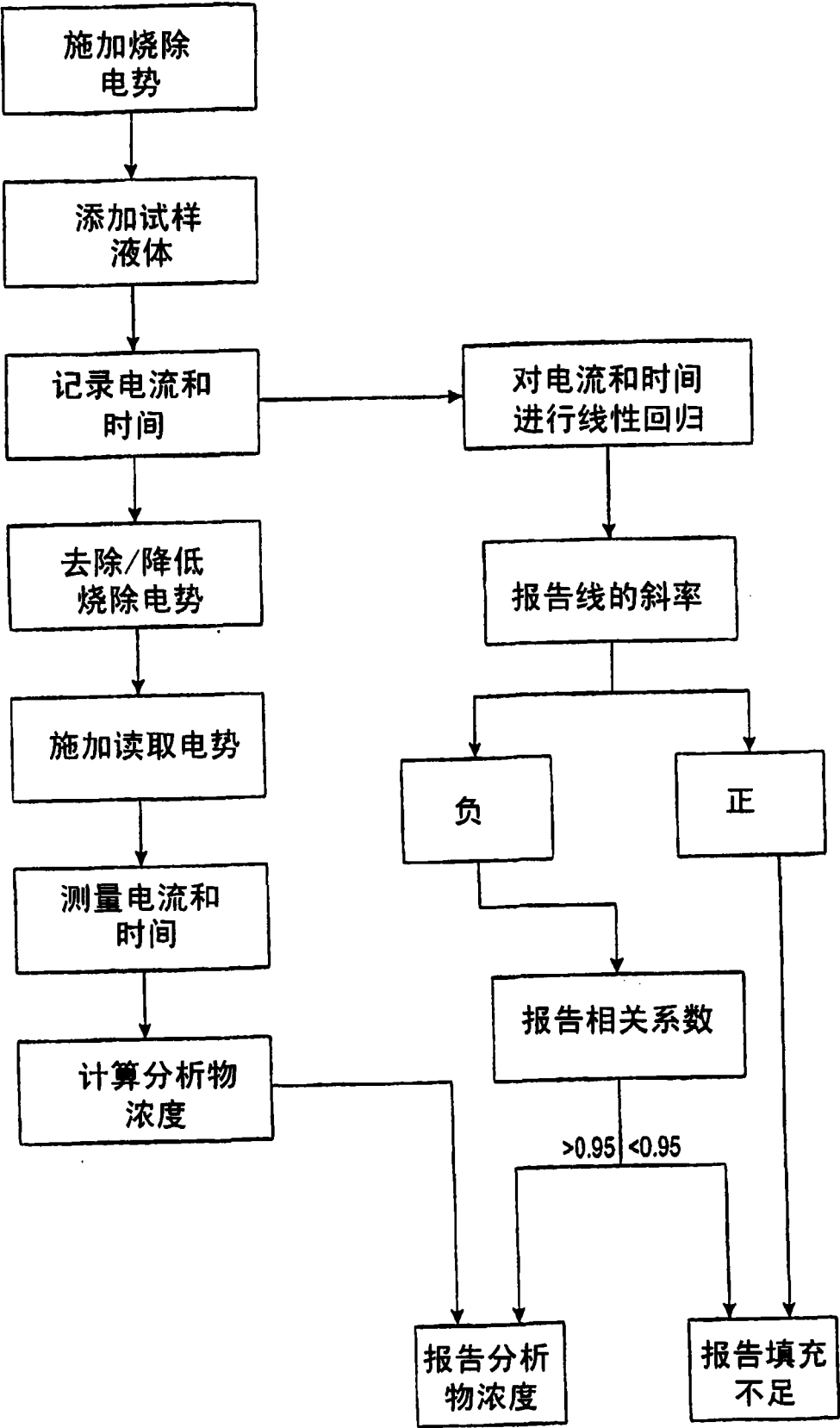


图 7