



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**

(21)(22) Заявка: 2012123738/15, 22.10.2010

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
22.10.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
10.11.2009 US 61/259,807

(43) Дата публикации заявки: 20.12.2013 Бюл. № 35

(45) Опубликовано: 10.05.2016 Бюл. № 13

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: US 2009095071 A1, 16.04.2009. US 2008173552 A1, 24.07.2008. WO 2007040913 A1, 12.04.2007.

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 13.06.2012

(86) Заявка РСТ:  
US 2010/053765 (22.10.2010)

(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2011/059670 (19.05.2011)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение 3,  
ООО "Юридическая фирма Городисский и  
Партнеры"

(72) Автор(ы):

У Хуань-Пин (US),  
ПЕРРИ Джозеф Е. (US),  
ТРИППЕЛ Кристин (US),  
МОРЕР Эрик (US)

(73) Патентообладатель(и):

БАЙЕР ХЕЛТКЭА ЭлЭлСи (US)

**(54) СИСТЕМА РАСПОЗНАВАНИЯ НЕДОСТАТОЧНОГО ЗАПОЛНЕНИЯ ДЛЯ БИОСЕНСОРА**

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к биосенсорам с системой распознавания недостаточного заполнения. Способ оценки объема образца в биосенсоре содержит подачу регулярной последовательности опроса, обнаружение наличия образца, подачу расширенной последовательности опроса и определение того, является ли объем образца достаточным для анализа. Расширенная последовательность опроса содержит, по меньшей мере, один отличающийся расширенный входной импульс. При этом регулярная и расширенная последовательности опроса по существу исключают необратимые

изменения концентрации аналита в образце. Также раскрывается вариант способа оценки объема образца в биосенсоре, который дополнительно включает указание, когда объем образца является недостаточным, и подачу возбуждающего измерительного сигнала, когда объем образца является достаточным, а также биосенсор с системой распознавания недостаточного заполнения. Группа изобретений обеспечивает более точное и достоверное обнаружение недостаточного заполнения сенсорных полосок. 3 н. и 42 з.п. ф-лы, 16 ил.



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.  
*G01N 27/416* (2006.01)  
*G01N 33/487* (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: **2012123738/15, 22.10.2010**

(24) Effective date for property rights:  
**22.10.2010**

Priority:

(30) Convention priority:  
**10.11.2009 US 61/259,807**

(43) Application published: **20.12.2013 Bull. № 35**

(45) Date of publication: **10.05.2016 Bull. № 13**

(85) Commencement of national phase: **13.06.2012**

(86) PCT application:  
**US 2010/053765 (22.10.2010)**

(87) PCT publication:  
**WO 2011/059670 (19.05.2011)**

Mail address:

**129090, Moskva, ul. B. Spasskaja, 25, stroenie 3,  
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery"**

(72) Inventor(s):

**U KHuan-Pin (US),  
PERRI Dzhozef E. (US),  
TRIPPEL Kristin (US),  
MORER Erik (US)**

(73) Proprietor(s):

**BAJER KHELTKEA EIEISi (US)**

(54) **UNDERFILL RECOGNITION SYSTEM FOR BIOSENSOR**

(57) Abstract:

**FIELD:** sensor devices.

**SUBSTANCE:** group of inventions relates to biosensors with an underfill recognition system. A method of estimating volume of a sample in a biosensor comprises applying regular polling sequence, detecting presence of a sample, applying an extended polling sequence and determining whether sample volume sufficient for analysis. Extended polling sequence comprises at least one different extended input pulse. Regular and extended polling sequences substantially

prevent irreversible changes in concentration of analyte in sample. Also disclosed is a version of method estimating sample volume in a biosensor, which further includes an indication of when sample volume is insufficient, and applying and exciting measuring signal when sample volume is sufficient, as well as a biosensor with an underfill recognition system.

**EFFECT:** group of inventions provides more accurate and reliable detection underfill of sensor strips.  
45 cl, 16 dwg

C 2  
2 5 8 3 1 3 3  
R U

R U  
2 5 8 3 1 3 3  
C 2

## ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

По данной заявке испрашивается приоритет предварительной заявки на патент US 61/259807, озаглавленной "Underfill Recognition System for a Biosensor", поданной 10 ноября 2009, которая включена в настоящий документ посредством ссылки во всей

5 своей полноте.

## ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Биосенсоры обычно анализируют образец биологической жидкости, такой как цельная кровь, моча или слюна. Образцы представляют собой композиции, которые могут содержать неизвестное количество определяемого вещества. Обычно образец

10 находится в жидкой форме и находится в составе водной смеси. Образец может быть производным биологического образца, таким как экстракт, раствор, фильтрат или восстановленный осадок. Биосенсор обычно определяет концентрацию одного или более определяемых веществ, присутствующих в образце, таких как кетоны, глюкоза, мочева кислота, лактат, холестерин или билирубин. Анализ определяет наличие и/или

15 концентрацию определяемого вещества в образце.

Анализ полезен в диагностике и лечении физиологических нарушений. Например, больной диабетом может использовать биосенсор для определения уровня глюкозы в крови с целью внесения изменений в диету и/или лекарственную терапию. Биосенсоры могут быть недостаточно заполнены, когда образец биологической жидкости является

20 недостаточно большим. Недостаточно заполненный биосенсор может осуществлять неправильный анализ биологической жидкости. Возможность идентификации и предотвращения такого неправильного анализа может повысить точность и достоверность значений концентрации, получаемых биосенсором.

Многие биосенсоры измеряют электрический сигнал для определения концентрации

25 определяемого вещества в образце биологической жидкости. Определяемое вещество обычно подвергается окислительно-восстановительной реакции, или реакции redox, когда сигнал возбуждения применяется к образцу. Фермент или аналогичные соединения могут быть добавлены к образцу для повышения специфичности окислительно-восстановительной реакции. Сигнал возбуждения обычно является электрическим

30 сигналом, таким как ток или потенциал. Окислительно-восстановительная реакция создает выходной сигнал в ответ на сигнал возбуждения. Выходной сигнал обычно является другим электрическим сигналом, таким как ток или потенциал, который может быть измерен и соотнесен с концентрацией определяемого вещества в образце.

Большинство биосенсоров содержат устройство тестирования и сенсорную полосу.

35 Образец биологической жидкости помещается в камеру для образцов на сенсорной полоске. Сенсорная полоска помещается в устройство тестирования для анализа. Устройство тестирования подает электрический сигнал на электрические контакты, соединенные с проводниками электричества в сенсорной полоске, которые обычно соединяются с рабочими, интегрирующими и/или другими электродами, которые входят

40 в камеру для образцов. Электроды передают возбуждение в образец, помещенный в камеру для образцов. Сигнал возбуждения вызывает окислительно-восстановительную реакцию, которая создает выходной сигнал. Устройство тестирования определяет концентрацию определяемого вещества в ответ на выходной сигнал.

Сенсорная полоска может содержать реагенты, которые реагируют с определяемым

45 веществом в образце биологической жидкости. Реагенты могут включать в себя ионизирующий агент, который способствует окислению-восстановлению определяемого вещества, а также медиаторы или другие вещества, которые помогают передаче электронов между определяемым веществом и электродами. Ионизирующий агент

может представлять собой специфичный фермент для определяемого вещества, такой как глюкозооксидаза или глюкозодегидрогеназа, которые катализируют окисление глюкозы в образце цельной крови. Реагенты могут включать в себя связывающее вещество, которое удерживает вместе фермент и медиатор. Связывающее вещество  
5 представляет собой материал, который обеспечивает физическую поддержку и удерживание реагентов, при этом обладая химической совместимостью с реагентами.

Многие биосенсоры включают в себя систему обнаружения недостаточного заполнения для предотвращения или отсеивания анализов, ассоциированных с величиной образца, имеющей недостаточный объем. Некоторые системы обнаружения  
10 недостаточного заполнения имеют один или более индикаторных электродов, которые могут быть отдельными или являться частью рабочих, интегрирующих или других электродов, и используются для определения концентрации определяемого вещества в образце. Другие системы обнаружения недостаточного заполнения имеют третий или индикаторный электрод в дополнение к интегрирующему и рабочему электродам,  
15 используемый для подачи сигнала возбуждения в образец биологической жидкости. Дополнительные системы обнаружения недостаточного заполнения имеют подэлемент в электрической связи с интегрирующим электродом. В отличие от рабочих и интегрирующих электродов, проводящие подэлементы, пусковые электроды и т.п. не используются для определения специфичных сигналов определяемого вещества,  
20 сгенерированных биосенсором. Таким образом, они могут представлять собой неизолированные проводящие дорожки, проводники с реагентами, неспецифичными для определяемого вещества, такие как медиаторы и т.п.

Биосенсор использует индикаторные электроды, третьи электроды или подэлемент для обнаружения частичного и/или достаточного заполнения камеры для образцов в  
25 пределах сенсорной полоски. Обычно электрический сигнал проходит между индикаторными электродами, между третьим электродом и интегрирующим электродом, или между подэлементом и рабочим электродом, когда образец присутствует в камере для образцов. Электрический сигнал указывает, присутствует ли образец, и заполняется ли камера для образцов частично или полностью. Биосенсор, использующий  
30 систему обнаружения недостаточного заполнения с третьим электродом, описан в патенте US 5582697. Биосенсор, использующий систему обнаружения недостаточного заполнения с подэлементом интегрирующего электрода, описан в патенте US 6531040.

Несмотря на то, что в данных системах обнаружения недостаточного заполнения уравновешены преимущества и недостатки, ни одна из них не является идеальной. Для  
35 данных систем обнаружения недостаточного заполнения обычно требуются дополнительные компоненты, такие как индикаторные или третьи электроды. Дополнительные компоненты могут повысить стоимость производства сенсорной полоски и могут внести дополнительные погрешности и неточности по причине изменчивости производственных процессов. Для данных систем обнаружения  
40 недостаточного заполнения также может требоваться большая по размеру камера или резервуар для образцов для размещения индикаторных или третьих электродов. Большая по размеру камера для образцов может увеличить размер образца, необходимый для точного и достоверного анализа определяемого вещества. Точность показывает, насколько близко количество определяемого вещества, измеренное биосенсором,  
45 находится к действительному количеству определяемого вещества в образце. Точность может быть выражена в рамках отклонения показаний биосенсора для определяемого вещества от опорного показания для определяемого вещества. Достоверность показывает, насколько близко друг к другу находятся тестирования определяемого

вещества для одного и того же образца. Достоверность может быть выражена через рассеяние или отклонение для множества измерений.

Кроме того, на данные системы обнаружения недостаточного заполнения может повлиять неравномерное или медленное заполнение камеры для образцов.

5 Неравномерное или медленное заполнение может привести к тому, что данные системы будут показывать, что сенсорная полоска недостаточно заполнена в случае, когда размер образца является достаточно большим. Неравномерное или медленное заполнение также может привести к тому, что данные системы будут показывать, что сенсорная полоска заполнена, когда размер образца будет недостаточно большим.

10 Кроме того, данные системы обнаружения недостаточного заполнения также не могут достаточно рано определить, что сенсорная полоска заполнена недостаточно, чтобы можно было добавить больше биологической жидкости. Обнаружение может происходить после того, как был начат анализ по определению определяемого(-ых) вещества(-в) в образце. Задержка может потребовать замены сенсорной полоски на  
15 новую сенсорную полоску и новый образец биологической жидкости.

### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Соответственно, существует текущая потребность в улучшенных биосенсорах, особенно в таких, которые могут обеспечить все более точное и/или достоверное обнаружение недостаточной заполненности сенсорных полосок и реакцию на условия  
20 недостаточного заполнения. Системы, устройства и способы настоящего изобретения преодолевают, по меньшей мере, один из недостатков, связанных с обычными биосенсорами.

Система распознавания недостаточного заполнения определяет, является ли образец биологической жидкости достаточно большим для проведения анализа одного или  
25 более определяемых веществ. Система распознавания недостаточного заполнения оценивает объем образца для определения того, прекратить или продолжить анализ одного или более определяемых веществ в образце.

В способе для оценки объема образца в биосенсоре подается обычная последовательность опроса. Обнаруживается наличие образца. Подается расширенная  
30 последовательность опроса, имеющая по меньшей мере один отличающийся расширенный входной импульс. Определяется объем образца, достаточный для анализа, по меньшей мере, одного определяемого вещества в образце.

В другом способе оценки объема образца в биосенсоре подается обычная последовательность опроса. Определяется, когда по меньшей мере один обычный  
35 выходной импульс достигает по меньшей мере одного порога образца. Подается расширенная последовательность опроса. Определяется, когда по меньшей мере один отличающийся расширенный входной импульс достигает по меньшей мере одного порога объема. Указывается, когда объем образца является недостаточным для анализа по меньшей мере одного определяемого вещества в образце. Тестовый сигнал  
40 возбуждения подается, когда объем образца является достаточным для анализа по меньшей мере одного определяемого вещества в образце.

Предпочтительно в указанном способе регулярные и расширенные последовательности опроса и возбуждающий измерительный сигнал являются частью управляемого электрохимического амперометрического анализа.

45 Предпочтительно возбуждающий измерительный сигнал имеет по меньшей мере один возбуждающий измерительный входной импульс с амплитудой, которая, по существу, равна амплитуде по меньшей мере одного входного импульса регулярной последовательности опроса.

Предпочтительно регулярная последовательность опроса содержит по меньшей мере один регулярный входной импульс, а расширенная последовательность опроса содержит по меньшей мере один цикл, при этом указанный по меньшей мере один цикл содержит по меньшей мере один аналогичный расширенный входной импульс и по меньшей мере один отличающийся расширенный входной импульс.

Предпочтительно последний импульс в по меньшей мере одном цикле представляет собой указанный по меньшей мере один отличающийся расширенный импульс.

Предпочтительно способ дополнительно содержит вычисление времени задержки, когда объем образца является недостаточным; и определение того, является ли объем образца достаточным для анализа по меньшей мере одного аналита в образце, после периода задержки.

Предпочтительно способ дополнительно содержит указание, когда объем образца не является достаточным для анализа по меньшей мере одного аналита в образце.

Способ дополнительно содержит определение по меньшей мере одного выходного сигнала наличия образца из регулярной последовательности опроса и выходного сигнала объема образца из расширенной последовательности опроса с помощью по меньшей мере одного медиатора.

По меньшей мере один медиатор включает в себя медиатор с двухэлектронным переходом.

В способе дополнительно осуществляют подачу возбуждающего измерительного сигнала возбуждения, содержащего по меньшей мере один возбуждающий измерительный входной импульс с амплитудой сигнала, которая, по существу, равна регулярной амплитуде по меньшей мере одного регулярного входного импульса.

Последний импульс в указанном цикле расширенной последовательности опроса представляет собой по меньшей мере один отличающийся расширенный импульс.

Предпочтительно способ дополнительно содержит: остановку подачи возбуждающего измерительного сигнала; запрос у пользователя добавления больше образца; подачу еще одной регулярной последовательности опроса в больший образец; определение, когда по меньшей мере один выходной импульс в ответ на регулярную последовательность опроса из большего образца достигает по меньшей мере одного порога наличия образца; подачу расширенной последовательности опроса в больший образец; определение, когда по меньшей мере один отличающийся выходной импульс в ответ на расширенную последовательность опроса из большего образца достигает по меньшей мере одного порога объема образца; и подачу возбуждающего измерительного сигнала в больший образец, когда объем образца является недостаточным для анализа по меньшей мере одного аналита в образце.

Дополнительно определяют по меньшей мере один выходной сигнал наличия образца из регулярной последовательности опроса и выходной сигнал объема образца из расширенной последовательности опроса с помощью по меньшей мере одного медиатора. При этом регулярные и расширенные последовательности опроса и возбуждающий измерительный сигнал возбуждения являются частью управляемого электрохимического амперометрического анализа.

Биосенсор с системой распознавания недостаточного заполнения, согласно изобретению содержит сенсорную полосу, имеющую интерфейс образца на своем основании, при этом интерфейс образца прилегает к резервуару, сформированному основанием; и устройство измерения, имеющее процессор, соединенный с интерфейсом сенсора, при этом интерфейс сенсора имеет генератор сигнала, и интерфейс сенсора имеет электрическую связь с интерфейсом образца; при этом процессор управляет

генератором сигнала для подачи регулярной последовательности опроса, причем регулярная последовательность опроса по существу устраняет необратимые изменения концентрации по меньшей мере одного аналита в образце во время подачи регулярной последовательности опроса; процессор обнаруживает наличие образца, процессор  
5 управляет генератором сигнала для подачи расширенной последовательности опроса, причем расширенная последовательность опроса по существу устраняет необратимые изменения концентрации по меньшей мере одного аналита в образце во время подачи расширенной последовательности опроса, процессор определяет, является ли объем образца достаточным для анализа по меньшей мере одного аналита в образце, процессор  
10 управляет генератором сигнала для подачи возбуждающего измерительного сигнала, когда объем образца является достаточным для анализа по меньшей мере одного аналита в образце, и процессор сконфигурирован для определения концентрации по меньшей мере одного аналита в образце в ответ на возбуждающий измерительный выходной сигнал.

15 Предпочтительно процессор управляет генератором сигнала для подачи возбуждающего измерительного сигнала, содержащего по меньшей мере один возбуждающий измерительный входной импульс с амплитудой которая, по существу, равна регулярной амплитуде по меньшей мере одного регулярного входного импульса регулярной последовательности опроса.

20 Последний импульс в расширенной последовательности опроса представляет собой отличающийся расширенный импульс, который имеет отличающуюся амплитуду, отличающуюся ширину импульса, или и то и другое, чем импульсы регулярной последовательности опроса.

Расширенная последовательность опроса содержит по меньшей мере один  
25 аналогичный расширенный входной импульс и по меньшей мере один отличающийся расширенный импульс, по меньшей мере один аналогичный расширенный входной импульс имеет расширенную амплитуду, которая, по существу, равна регулярной амплитуде по меньшей мере одного регулярного входного импульса регулярной последовательности опроса, и по меньшей мере один отличающийся расширенный  
30 импульс имеет другую расширенную амплитуду, которая не равна регулярной амплитуде по меньшей мере одного регулярного входного импульса.

Расширенная последовательность опроса содержит по меньшей мере один цикл, при этом по меньшей мере один цикл содержит по меньшей мере один аналогичный расширенный входной импульс и по меньшей мере один отличающийся расширенный  
35 входной импульс.

По меньшей мере один аналогичный расширенный входной импульс имеет расширенную амплитуду, которая, по существу, равна регулярной амплитуде по меньшей мере одного регулярного входного импульса регулярной последовательности опроса, и по меньшей мере один отличающийся расширенный импульс имеет другую  
40 расширенную амплитуду, которая не равна регулярной амплитуде по меньшей мере одного регулярного входного импульса.

Процессор вычисляет также время задержки, когда объем образца является недостаточным; и процессор определяет, является ли объем образца достаточным для анализа по меньшей мере одного аналита в образце, после времени задержки.

45 Предпочтительно биосенсор содержит дисплей, соединенный с процессором, при этом процессор показывает сигнал ошибки на дисплее в ответ на условие недостаточного заполнения, процессор останавливает подачу возбуждающего измерительного сигнала, процессор запрашивает у пользователя добавить больше образца, процессор управляет

генератором сигнала для подачи еще одной регулярной последовательности опроса, процессор определяет, когда по меньшей мере один выходной импульс в ответ на регулярную последовательность опроса достигает по меньшей мере одного порога наличия образца, процессор управляет генератором сигнала для подачи еще одной расширенной последовательности опроса, процессор определяет, когда по меньшей мере один отличающийся выходной импульс в ответ на расширенную последовательность опроса достигает по меньшей мере одного порога объема образца, и процессор управляет генератором сигнала для подачи возбуждающего измерительного сигнала, когда объем образца является достаточным для анализа по меньшей мере одного аналита в образце. Биосенсор дополнительно содержит интерфейс образца, по меньшей мере, с двумя электродами и по меньшей мере одним медиатором. Биосенсор дополнительно содержит интерфейс образца с интегрирующим электродом и рабочим электродом, при этом интегрирующий и рабочий электрод включают в себя окислительно-восстановительную пару. Интегрирующий электрод содержит подэлемент. Биосенсор дополнительно содержит медиатор, размещенный между интегрирующим и рабочим электродами, при этом медиатор, по существу, не размещен между рабочим электродом и подэлементом, причем медиатор включает в себя медиатор с двухэлектронным переходом, а регулярная и расширенная последовательности опроса и возбуждающий измерительный сигнал являются частью электрохимического сенсорного анализа.

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

Изобретение может быть лучше понято со ссылками на прилагаемые чертежи и описание. Элементы на чертежах необязательно приведены в масштабе, при этом акцент сделан на иллюстрации принципов изобретения.

На чертежах:

Фиг. 1 изображает способ оценки объема образца в биосенсоре;

Фиг. 2 представляет собой диаграмму обычной и расширенной последовательностей опроса сигнала опроса и тестового сигнала возбуждения в биосенсоре с системой распознавания недостаточного заполнения;

Фиг. 3 представляет собой диаграмму обычной и расширенной последовательностей опроса другого сигнала опроса с тестовым сигналом возбуждения, использованным на фиг.2;

Фиг.4 представляет собой диаграмму обычной и расширенной последовательностей опроса дополнительного сигнала опроса и дополнительного тестового сигнала возбуждения в биосенсоре с системой распознавания недостаточного заполнения;

Фиг.5А представляет собой диаграмму обычной и расширенной последовательностей опроса циклического сигнала опроса и тестового сигнала возбуждения в биосенсоре с системой распознавания недостаточного заполнения;

Фиг.5В представляет собой диаграмму обычной и расширенной последовательностей опроса другого циклического сигнала опроса и другого тестового сигнала возбуждения в биосенсоре с системой распознавания недостаточного заполнения;

Фиг.6 иллюстрирует результаты исследования объема образца для обычной системы обнаружения недостаточного заполнения;

Фиг.7 иллюстрирует %-популяцию показаний для глюкозы для исследования объема образца с фиг.6;

Фиг.8 иллюстрирует исследование объема образца для системы распознавания недостаточного заполнения;

Фиг.9 иллюстрирует %-популяцию показаний для глюкозы для исследования объема

образца с фиг.8;

Фиг.10 изображает схематическое представление сенсорной полоски, используемой с биосенсором, имеющим систему распознавания недостаточного заполнения;

5 Фиг.11 изображает диаграмму выходных сигналов объема, сгенерированных в ответ на расширенную последовательность опроса, иллюстрирующую диапазон выходных сигналов объема, который демонстрирует условие достаточного заполнения;

Фиг.12 изображает диаграмму выходных сигналов объема, сгенерированных в ответ на расширенную последовательность опроса, иллюстрирующую диапазон выходных сигналов объема, который демонстрирует условие недостаточного заполнения;

10 Фиг.13 изображает диаграмму, иллюстрирующую выходные токи для восстановления  $O_2$  и восстановления медиатора в ответ на входной потенциал;

Фиг.14 изображает схему входных и выходных сигналов, используемых в моделировании;

15 Фиг.15 изображает развернутый вид двух последних циклов сигнала опроса, тестового сигнала возбуждения и выходных сигналов, показанных на фиг.14;

Фиг.16 изображает схематическое представление биосенсора с системой распознавания недостаточного заполнения;

#### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ВАРИАНТОВ ВОПЛОЩЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

20 Система распознавания недостаточного заполнения производит оценку того, нужно ли анализировать образец биологической жидкости относительно одного или более определяемых веществ на основании объема образца. Система распознавания недостаточного заполнения обнаруживает наличие образца, определяет, имеет ли образец объем, достаточный для анализа, указывает, когда объем образца не является достаточным для анализа, и начинает или останавливает анализ образца на основании объема образца. Система распознавания недостаточного заполнения может повысить достоверность и/или точность анализа образца посредством определения того, является ли образец достаточно большим, до начала анализа.

30 Система распознавания недостаточного заполнения может быть реализована в биосенсоре или аналогичном устройстве. Биосенсор подает сигнал опроса и тестовый сигнал возбуждения в образец. Сигнал опроса генерирует один или более выходных сигналов опроса для образца, которые могут быть использованы для определения наличия образца и для определения того, имеет ли образец объем, достаточный для анализа. Тестовый сигнал возбуждения генерирует один или более выходных сигналов тестирования, которые могут быть использованы для определения концентрации одного или более определяемых веществ в образце. Сигнал опроса и тестовый сигнал возбуждения могут представлять собой электрические сигналы, такие как потенциал, ток, их комбинацию и т.п. Тестовый сигнал возбуждения может представлять собой оптический, электрический и т.п. сигнал, используемый для определения одного или более определяемых веществ в образце. Биосенсор может применяться для определения 40 концентраций одного или более определяемых веществ, таких как глюкоза, мочева кислота, лактат, холестерин, билирубин, кетон и т.п., в биологической жидкости, такой как цельная кровь, моча, слюна и т.п. Могут быть измерены концентрации других определяемых веществ, включая концентрации в других биологических жидкостях.

45 Сигнал опроса содержит обычную последовательность опроса из одного или более обычных входных импульсов, за которой следует расширенная последовательность опроса из одного или более расширенных входных импульсов. Обычные входные импульсы, по существу, одинаковы, но могут использоваться и различающиеся обычные входные импульсы. Обычные последовательности опроса могут генерировать один

или более выходных сигналов образца, когда образец присутствует в биосенсоре. Таким образом, выходной сигнал образца может быть использован для обнаружения наличия образца.

5 Расширенная последовательность опроса содержит один или более расширенных входных импульсов. Один или более расширенных входных импульсов, или ни один из них, могут быть, по существу, такими же, как и обычные входные импульсы. По меньшей мере, один расширенный входной импульс в расширенной последовательности опроса отличается от обычных входных импульсов обычной последовательности опроса. Отличающийся расширенный входной импульс может быть последним или другим  
10 расширенным входным импульсом в расширенной последовательности опроса. Расширенная последовательность опроса может генерировать один или более выходных сигналов объема в ответ на объем образца. Выходной сигнал объема может быть использован для определения, имеет ли образец достаточный объем для анализа.

В случае, когда сигнал опроса подается в образец в биосенсоре, каждый импульс  
15 сигнала опроса обычно генерирует соответствующий выходной импульс из образца. Один или более выходных импульсов формируют выходной сигнал опроса. Каждый обычный входной импульс обычной последовательности опроса генерирует обычный выходной импульс в выходном сигнале образца. Биосенсор обнаруживает наличие образца, когда по меньшей мере один из обычных выходных импульсов достигает  
20 порога образца, и затем подает расширенную последовательность опроса.

Каждый расширенный входной импульс расширенной последовательности опроса генерирует расширенный выходной импульс в выходном сигнале объема. Расширенные и обычные выходные импульсы являются, по существу, одинаковыми, когда  
25 расширенные и обычные входные импульсы являются одинаковыми. В случае, когда расширенный входной импульс отличается от обычного входного импульса, расширенный выходной импульс отличается от обычного выходного импульса. Отличающийся расширенный выходной импульс реагирует на объем образца в биосенсоре, и, следовательно, может быть использован для определения, имеет ли образец достаточный объем.

30 Один или более порогов объема могут быть использованы для определения того, что образец имеет достаточный или недостаточный объем, объем, диапазон объемов, или комбинацию указанного, и т.п. Образец имеет достаточный объем, когда отличающийся расширенный выходной импульс достигает выбранного порога объема. Образец имеет недостаточный объем, когда отличающийся расширенный выходной  
35 импульс не достигает порога объема. Образец имеет объем или диапазон объема, когда отличающийся расширенный выходной импульс достигает порога объема или достигает одного порога объема, но не достигает другого порога объема. Могут быть использованы другие пороги, включая пороги для других критериев.

На фиг.1 представлен способ оценки объема образца в биосенсоре с системой  
40 распознавания недостаточного заполнения. На этапе 102 биосенсор активируется. На этапе 104 биосенсор подает обычную последовательность опроса сигнала опроса. На этапе 106 биосенсор обнаруживает наличие образца. На этапе 108 биосенсор подает расширенную последовательность опроса сигнала опроса в образец. На этапе 110 биосенсор определяет, является ли объем образца достаточным для анализа. На этапе  
45 112 биосенсор указывает, когда объем образца не является достаточным для анализа. На этапе 114, биосенсор подает тестовый сигнал возбуждения, когда объем образца является достаточным для анализа. На этапе 116 биосенсор определяет концентрацию определяемого вещества.

На этапе 102 на фиг.1 биосенсор активируется. Биосенсор может быть активирован переключателем или кнопкой питания, сенсорным механизмом, который определяет, когда до биосенсора дотронулся пользователь, или когда его держит пользователь, другим механизмом, который определяет, когда сенсорная полоска помещается в устройство тестирования, и т.п. После активации подается питание или больше питания, и, таким образом, начинается или усиливается функционирование электрических схем в биосенсоре. Вначале биосенсор может запускать одну или более диагностических процедур, получать температуру окружающей среды и/или выполнять другие подготовительные функции для проведения анализа. Биосенсор может откладывать и/или повторять выполнение подготовительных функций до тех пор, пока сенсорная полоска не будет находиться в устройстве тестирования, или до другого желаемого момента времени или действия. После активации биосенсор, по существу, готов к приему образца биологической жидкости и определению концентрации одного или более определяемых веществ в образце.

На этапе 104 на фиг.1 биосенсор подает обычную последовательность опроса сигнала опроса в местоположение, в котором помещен образец биологической жидкости. Местоположение может представлять собой резервуар в сенсорной полоске и т.п. В сигнале опроса может содержаться одна или более обычных последовательностей опроса. На каждой из фиг.2-5 показаны обычные последовательности опроса сигнала опроса. Могут быть использованы другие обычные последовательности опроса и сигналы опроса.

Обычная последовательность опроса является частью сигнала опроса. Сигнал опроса представляет собой электрический сигнал, такой как ток или потенциал, который пульсирует, или включается и выключается, на заданной частоте или в заданном интервале. Сигнал опроса, по существу, представляет собой последовательность импульсов опроса, разделенных интервалами релаксации. В течение импульса опроса электрический сигнал «включен». «Включен» включает в себя временные интервалы, в течение которых присутствует электрический сигнал. В течение интервала релаксации амплитуда электрического сигнала значительно снижается по сравнению с тем, когда электрический сигнал «включен». «Снижение» включает в себя снижение электрического сигнала, по меньшей мере, на порядок величины по сравнению с тем, когда электрический сигнал «включен». «Снижение» также включает в себя ситуацию, когда электрический сигнал снижается до выключения. «Выключение» включает в себя временные интервалы, в течение которых электрический сигнал не присутствует. «Выключение» не включает в себя временные интервалы, в течение которых электрический сигнал присутствует, но, по существу, не имеет амплитуды. Электрический сигнал может быть переключен между включением и выключением посредством, соответственно, выключения и включения электрической схемы. Электрическая схема может включаться и выключаться механически, электрически и т.п. Могут быть использованы другие механизмы включения/выключения.

Обычная последовательность опроса представляет собой группу из одного или более интервалов обычных входных импульсов. Интервал обычного входного импульса представляет собой сумму обычного входного импульса и обычного интервала релаксации. Каждый обычный входной импульс имеет обычную амплитуду и ширину обычного входного импульса. Обычная амплитуда указывает интенсивность потенциала, тока и т.п. для электрического сигнала. Обычная амплитуда может изменяться или быть постоянной в течение обычного входного импульса. Ширина обычного входного импульса представляет собой временную продолжительность обычного входного

импульса. Ширина обычного входного импульса в обычной последовательности опроса может изменяться или быть, по существу, одинаковой. Каждый обычный интервал релаксации имеет обычную ширину релаксации, которая представляет собой временную продолжительность обычной релаксации. Ширина интервала обычной релаксации в  
5 обычной последовательности опроса может изменяться или быть, по существу, одинаковой.

Обычные последовательности опроса могут выбираться на основании окислительно-восстановительной реакции, одного или более определяемых веществ, количества и/или конфигурации электродов, одного или более медиаторов, окислительно-восстановительной пары, электрохимического или оптического процесса, комбинации  
10 указанного и т.п. Выбор обычных последовательностей опроса включает в себя выбор количества импульсов, количества и порядка обычных и отличающихся обычных входных импульсов, амплитуды и ширины обычного импульса, комбинации указанного и т.п. Обычные входные импульсы могут выбираться с целью повышения или понижения  
15 возможности достижения обычным выходным сигналом порога объема. Возможность включает в себя шансы или вероятность достижения, по существу, желаемого результата. Обычные последовательности опроса могут выбираться в ответ на другие критерии.

Обычная последовательность опроса может иметь ширину обычного входного импульса менее чем около 500 миллисекунд (мс) и интервал обычного входного импульса  
20 менее чем около 2 секунд (с). Обычная последовательность опроса может иметь ширину обычного входного импульса менее чем около 100 мс и интервал обычного входного импульса менее чем около 500 мс. Обычная последовательность опроса может иметь ширину обычного входного импульса в диапазоне от около 0,5 миллисекунд до около 75 мс и интервал обычного входного импульса в диапазоне от около 5 мс до около 300  
25 мс. Обычная последовательность опроса может иметь ширину обычного входного импульса в диапазоне от около 1 миллисекунды до около 50 мс и интервал обычного входного импульса в диапазоне от около 10 мс до около 250 мс. Обычная последовательность опроса может иметь ширину обычного входного импульса около 5 мс и интервал обычного входного импульса около 125 мс. Обычная  
30 последовательность опроса может иметь и другую ширину импульсов и интервалы импульсов.

Биосенсор подает обычную последовательность опроса в образец в течение обычного периода опроса. Обычный период опроса может быть установлен или выбран как имеющий продолжительность менее чем около 15 минут (мин), 5 мин, 2 мин или 1 мин.  
35 Обычный период опроса может быть длиннее. Однако в действительности обычный период опроса может быть переменным, поскольку биосенсор может остановить обычный сигнал опроса сразу же после обнаружения наличия образца, в другой момент времени, или после другого действия. После того, как обычный период опроса завершился, и не было обнаружено образца, биосенсор может деактивироваться, войти  
40 в спящий режим или начать другой обычный период опроса. Биосенсор может циклически переключаться между множеством обычных периодов опроса до тех пор, пока не будет завершено выбранное количество обычных периодов опроса или пока не появится завершающее событие, такое как деактивация биосенсора, обнаружение наличия образца и т.п. Биосенсор может входить в спящий режим после обычного  
45 периода опроса или в другой выбранный момент времени или после другого выбранного события, при этом биосенсор практически деактивируется или входит в менее активное состояние до получения следующих входных данных.

Обычный период опроса может находиться в интервале от около 0,5 с до около 15

мин. Обычный период опроса может находиться в интервале от около 5 с до около 5 мин. Обычный период опроса может находиться в интервале от около 10 с до около 2 мин. Обычный период опроса может находиться в интервале от около 20 с до около 60 с. Обычный период опроса может находиться в интервале от около 30 до около 40 с. Обычный период опроса может иметь менее чем около 200, 100, 50 или 25 интервалов между импульсами. Обычный период опроса может иметь от около 2 до около 150 интервалов между импульсами. Обычный период опроса может иметь от около 5 до около 50 интервалов между импульсами. Обычный период опроса может иметь от около 5 до около 15 интервалов между импульсами. Обычный период опроса может иметь около 10 интервалов между импульсами. Также могут быть использованы другие обычные периоды опроса.

На этапе 106 с фиг.1 биосенсор определяет, когда образец биологической жидкости доступен для анализа. Биосенсор обнаруживает наличие образца в биосенсоре, когда образец генерирует один или более выходных сигналов образца в ответ на обычную последовательность опроса. Образец может присутствовать в резервуаре сенсорной полоски или в любом другом месте в биосенсоре. В случае, когда обычная последовательность опроса подается в образец, каждый обычный входной импульс обычной последовательности опроса обычно генерирует обычный выходной импульс. Один или более обычных выходных импульсов формируют выходной сигнал образца. Биосенсор обнаруживает наличие образца, когда по меньшей мере один из обычных выходных импульсов достигает порога образца, и после этого подает расширенную последовательность опроса. Один или более выходных сигналов образца представляют собой электрические сигналы, такие как ток или потенциал. Биосенсор может показывать выходные сигналы образца на дисплее и/или может сохранять выходные сигналы образца в запоминающем устройстве.

Выходной сигнал образца показывает наличие образца, когда один или более обычных выходных импульсов в выходном сигнале образца достигают одного или более порогов образца. «Достигают» означает, что выходные импульсы, по существу, равны порогу или превышают его, или что выходные сигналы только превышают порог. Несмотря на то, что достижение описано относительно положительной ориентации, достижение также может включать в себя наличие выходных импульсов, по существу, равных порогу или меньших его, или только меньших, когда используется противоположная или отрицательная ориентация. В случае, когда образец отсутствует, биосенсор продолжает обычный период опроса, циклически проходит через один или более обычных периодов опроса, начинает или перезапускает обычный период опроса, деактивирует биосенсор, входит в спящий режим, выполняет комбинацию перечисленного и т.п.

Биосенсор обнаруживает наличие образца, когда один или более обычных выходных импульсов в выходном сигнале образца достигают одного или более порогов образца. Один или более порогов образца и один или более обычных входных импульсов могут быть выбраны для генерации обычного выходного импульса для образца, который представляет собой реакцию на наличие образца. Обычный входной импульс может быть выбран для: (1) генерации обычного выходного импульса, который достигает порога образца, когда образец присутствует или когда объем образца равен выбранному минимальному объему образца или превышает его; и (2) отсутствия генерации обычного выходного импульса, который достигает порога образца, когда образец не присутствует, или когда объем образца меньше выбранного минимального объема образца. Обычный входной импульс может быть выбран для генерации обычного выходного импульса,

который достигает или не достигает порога образца, независимо от объема образца, или независимо от того, равен ли объем образца минимальному объему образца или превышает его. Таким образом, обычный выходной импульс будет сгенерирован, когда

5 Могут быть выбраны другие обычные входные импульсы.

Пороги образца могут выбираться для различения наличия и отсутствия образца, различения случаев, когда образец превышает или не превышает выбранный минимальный объем образца, и т.п. Пороги образца могут представлять собой заранее определенные пороговые значения, хранящиеся в запоминающем устройстве, могут

10 быть получены из таблицы преобразования и т.п. Заранее определенные пороговые значения могут быть получены на основании статистического анализа лабораторных исследований. Могут быть использованы другие заранее определенные пороговые значения. Пороги образца могут представлять собой измеренные или вычисленные пороговые значения, определенные на основании выходных сигналов. Могут быть

15 использованы другие измеренные или вычисленные пороговые значения. Пороги образца могут выбираться для идентификации случаев, когда один или более выходных сигналов сильнее или слабее, на основании образца, объема образца и т.п.

Пороги образца могут выбираться для идентификации случаев, когда изменение одного или более выходных сигналов является реакцией на состояние образца. Пороги

20 образца могут быть выбраны посредством теоретического анализа, по желаемой точности и/или достоверности анализа, или по другим критериям. Порог образца может быть равен нулю или близок к нулю, что указывает на наличие образца, когда образец генерирует любой выходной сигнал образца. Порог образца может выбираться для повышения или уменьшения достоверности и/или точности обнаружения наличия

25 образца. Могут быть использованы другие пороги образца.

В случае, когда обнаружено наличие образца, биосенсор может останавливать обычную последовательность опроса немедленно, в конце обычного периода опроса, или в любой другой выбранный момент времени. В случае, когда наличие образца не

30 обнаружено, биосенсор продолжает подавать обычную последовательность опроса в течение одного или более обычных периодов опроса. После того, как один или более обычных периодов опроса завершились, и наличие образца не было обнаружено, биосенсор может деактивироваться, входить в спящий режим, или перезапускать один или более обычных периодов опроса.

Биосенсор может начинать отсчет времени с момента, когда был обнаружен образец, до момента подачи тестового сигнала возбуждения или в течение расширенной

35 последовательности импульсов. Биосенсор может отсчитывать другие периоды времени. Отсчет может быть частью буфера для задержки следующего действия в ответ на медленно наполняющийся образец. В случае, когда биосенсор не обнаруживает наличия образца, определяет, что объем образца является недостаточным, и т.п., биосенсор

40 может проверять выходные импульсы из обычного или расширенного сигналов опроса после одного или более периодов задержки до начала выполнения следующего действия. Периоды задержки могут быть меньше 3 мин, около 2 мин, или около 1 минуты. Периоды задержки могут находиться в диапазоне от около 5 с до около 120 с, от около 10 с до около 90 с, от около 10 с до около 60 с, и от около 20 с до около 45 с. Могут

45 быть выбраны другие периоды задержки. Отсчет может быть использован для других критериев, например, для выполнения других измерений, или выполнения другого действия.

Биосенсор также определяет, когда в резервуар для анализа было добавлено большее

количество образца. В процессе работы биосенсор может перезапускать один или более обычных периодов опроса в случае, когда образец имеет недостаточный для анализа объем. Биосенсор может запрашивать у пользователя добавление большего количества образца в сенсорную полосу. В случае, когда дополнительный образец присутствует в резервуаре сенсорной полоски, больший объем образца также генерирует один или более выходных сигналов образца в ответ на обычную последовательность опроса. Как обсуждалось, выходной сигнал образца показывает наличие или отсутствие дополнительного образца в случае, когда выходной сигнал образца достигает или не достигает, соответственно, одного или более порогов образца. В случае отсутствия дополнительного образца, биосенсор продолжает обычный период опроса, циклически проходит через один или более обычных периодов опроса, начинает или перезапускает обычный период опроса, деактивирует биосенсор, входит в спящий режим, и т.п.

Биосенсор может использовать множество порогов образца для обнаружения дополнительного образца в сенсорной полоске. Биосенсор может иметь первый или начальный порог образца для обнаружения первоначального наличия образца в сенсорной полоске. Биосенсор может иметь второй порог или порог пополнения для определения того, что в сенсорную полосу было добавлено большее количество образца, например, после того как биосенсор запросил у пользователя добавление большего количества образца. Могут быть использованы другие множественные пороги образца.

На этапе 108 с фиг.1 биосенсор подает расширенную последовательность опроса сигнала опроса в образец биологической жидкости. Биосенсор подает расширенную последовательность опроса в образец после обнаружения наличия образца. Биосенсор может подавать расширенную последовательность опроса непосредственно в конце обычной последовательности опроса, после переходного периода, или в другой заранее определенный момент времени. «Непосредственно» включает в себя небольшое или нулевое время перехода от обычной последовательности опроса к расширенной последовательности опроса. Биосенсор может переходить от обычной последовательности опроса к расширенной последовательности опроса без паузы или перерыва. При переходе обычная последовательность опроса и часть расширенной последовательности опроса могут оказаться одной и той же последовательностью, особенно в случае, когда обычная амплитуда обычных входных импульсов и расширенная амплитуда первоначального(-ых) расширенного(-ых) входного(-ых) импульса(-ов), по существу, одинаковы. В сигнале опроса может содержаться одна или более расширенных последовательностей опроса. На каждой из фиг.2-5 показаны расширенные последовательности опроса сигнала опроса. Могут быть использованы другие расширенные последовательности опроса и сигналы опроса.

Расширенная последовательность опроса является частью сигнала опроса. Расширенная последовательность опроса представляет собой группу из одного или более интервалов расширенных входных импульсов. Интервал расширенного входного импульса представляет собой сумму расширенного входного импульса и интервала релаксации расширенного импульса. Каждый расширенный входной импульс имеет расширенную амплитуду и ширину расширенного входного импульса. Расширенная амплитуда показывает интенсивность потенциала, тока и т.п. для электрического сигнала. Расширенная амплитуда может изменяться или быть постоянной в течение расширенного входного импульса. Ширина расширенного входного импульса представляет собой временную продолжительность расширенного входного импульса. Ширина расширенного входного импульса в расширенной последовательности опроса

может изменяться или быть, по существу, одной и той же. Каждый интервал расширенной релаксации имеет ширину интервала расширенной релаксации, которая представляет собой временную продолжительность интервала расширенной релаксации. Ширина расширенной релаксации в расширенной последовательности опроса может

5 изменяться или быть, по существу, одной и той же.

Расширенная последовательность опроса может содержать один или более отличающихся расширенных входных импульсов, а также один или более аналогичных расширенных входных импульсов, или не содержать последних. Отличающиеся расширенные входные импульсы отличаются от обычных входных импульсов обычной

10 последовательности опроса. Аналогичные расширенные входные импульсы, по существу, являются такими же, как обычные входные импульсы обычной последовательности опроса. Последний и/или другой расширенный входной импульс могут отличаться от обычных входных импульсов. Расширенные последовательности опроса могут содержать один или более высоких расширенных входных импульсов и

15 один или более низких расширенных входных импульсов. Расширенные последовательности опроса могут содержать только один отличающийся расширенный входной импульс. Расширенные последовательности опроса могут содержать только отличающиеся расширенные входные импульсы. Расширенные последовательности опроса могут содержать два или более расширенных входных импульсов с пошаговым

20 понижением, пошаговым повышением, или их комбинацией, все из которых могут представлять собой отличающиеся расширенные входные импульсы или могут быть комбинацией аналогичных и отличающихся расширенных входных импульсов.

«Пошаговое понижение» включает в себя расширенные входные импульсы, для которых расширенная амплитуда уменьшается с каждым последующим входным импульсом.

25 «Пошаговое повышение» включает в себя расширенные входные импульсы, для которых расширенная амплитуда увеличивается с каждым последующим входным импульсом. Увеличения и уменьшения расширенной амплитуды могут совпадать или не совпадать. Могут быть использованы другие расширенные последовательности опроса.

Расширенные последовательности опроса могут выбираться на основании

30 окислительно-восстановительной реакции, одного или более определяемых веществ, количества и/или конфигурации электродов, одного или более медиаторов, окислительно-восстановительной пары, электрохимического или оптического процесса, комбинации указанного и т.п. Выбор расширенных последовательностей опроса включает в себя выбор количества импульсов или циклов, количества и порядка

35 следования аналогичных и отличающихся расширенных входных импульсов, расширенной амплитуды и ширины импульсов, комбинации указанного и т.п. Расширенные входные импульсы могут выбираться с целью улучшения или ухудшения возможности достижения выходным сигналом объема порога объема. Расширенные последовательности опроса могут выбираться в ответ на другие критерии.

40 Отличающиеся расширенные импульсы не совпадают с обычными импульсами.

«Отличающиеся» означает расширенные импульсы с расширенной амплитудой, которая не совпадает с обычной(-ыми) амплитудой(-ами) обычного(-ых) импульса(-ов).

«Отличающиеся» означает расширенные импульсы, имеющие постоянную амплитуду, когда обычный(-е) импульс(-ы) имеет(-ют) переменную(-ые) амплитуду(-ы).

45 «Отличающиеся» означает расширенные импульсы, имеющие переменную амплитуду, когда обычный(-е) импульс(-ы) имеет(-ют) постоянную(-ые) амплитуду(-ы).

«Отличающиеся» означает расширенные импульсы с шириной расширенного импульса, которая не совпадает с шириной(-ами) обычного(-ых) импульса(-ов). Могут быть

использованы другие отличающиеся расширенные импульсы.

Расширенная последовательность опроса может представлять собой цикл расширенных входных импульсов. Цикл включает в себя два или более расширенных входных импульсов, включающих в себя по меньшей мере один отличающийся расширенный входной импульс. Цикл включает в себя серию расширенных последовательностей опроса, которые могут быть или не быть одинаковыми. Цикл может включать в себя один или более аналогичных расширенных входных импульсов, которые, по существу, являются такими же, как и обычные импульсы обычной последовательности опроса. Цикл может включать в себя один или более отличающихся расширенных входных импульсов, которые могут быть или не быть, по существу, одинаковыми. Цикл может включать в себя два или более расширенных входных импульсов с пошаговым понижением, пошаговым повышением, или их комбинацией. Могут быть использованы другие циклы.

Расширенные последовательности опроса могут иметь ширину расширенного входного импульса, меньшую чем около 500 мс и интервал расширенного входного импульса, меньший чем около 2 с. Расширенные последовательности опроса могут иметь ширину расширенного входного импульса, меньшую чем около 100 мс и интервал расширенного входного импульса, меньший чем около 500 мс. Расширенная последовательность опроса могут иметь ширину расширенного входного импульса в диапазоне от около 0,5 миллисекунд до около 75 мс и интервал расширенного входного импульса в диапазоне от около 5 мс до около 300 мс. Расширенные последовательности опроса могут иметь ширину расширенного входного импульса в диапазоне от около 1 миллисекунд до около 50 мс и интервал расширенного входного импульса в диапазоне от около 10 мс до около 250 мс. Расширенные последовательности опроса могут иметь ширину расширенного входного импульса около 5 мс и интервал расширенного входного импульса около 125 мс. Расширенные последовательности опроса могут иметь другую ширину импульсов и другие интервалы между импульсами.

Биосенсор подает расширенную последовательность опроса в образец в течение расширенного периода опроса. Расширенные периоды опроса могут быть менее чем 15 мин, 5 мин, 2 мин, или 1 минуты. Расширенные периоды опроса могут быть длиннее. Расширенные периоды опроса могут быть, по существу, постоянными или зафиксированными для улучшения определения объема образца или достаточности объема образца. Расширенные периоды опроса могут выбираться для выполнения функции буфера для медленно заполняющегося образца. Могут быть использованы другие расширенные периоды опроса.

После расширенного периода опроса биосенсор может деактивироваться, входить в спящий режим, начинать еще один расширенный период опроса, начинать еще один обычный период опроса, циклически выполнять множество обычных периодов опроса в случае, когда объем образца не является достаточным для анализа и т.п. В случае, когда объем образца является достаточным для анализа, биосенсор может подавать тестовый сигнал возбуждения непосредственно после расширенного периода опроса или в другой выбранный момент времени.

Расширенные периоды опроса могут находиться в интервале от около 0,5 секунд до около 15 мин. Расширенные периоды опроса могут находиться в интервале от около 5 с до около 5 мин. Расширенные периоды опроса могут находиться в интервале от около 10 с до около 2 мин. Расширенные периоды опроса могут находиться в интервале от около 20 с до около 60 с. Расширенные периоды опроса могут находиться в интервале от около 30 с до около 40 с. Расширенные периоды опроса могут иметь менее чем около

200, 100, 50 или 25 интервалов между импульсами. Расширенные периоды опроса могут иметь от около 2 до около 150 интервалов между импульсами. Расширенные периоды опроса могут иметь от около 5 до около 50 интервалов между импульсами. Расширенные периоды опроса могут иметь от около 5 до около 15 интервалов между импульсами.

5 Расширенные периоды опроса могут иметь около 10 интервалов между импульсами. Могут быть использованы другие расширенные периоды опроса.

На этапе 110 с фиг.1 биосенсор определяет, является ли объем образца достаточным или недостаточным для анализа одного или более определяемых веществ. «Достаточный для анализа» включает в себя выбранный объем образца, минимальный и/или  
10 максимальный объем образца, один или более диапазонов объема образца и т.п. «Достаточный для анализа» включает в себя один или более объемов образца, выбранных для желаемой точности и/или достоверности анализа определяемого вещества или других расчетных критериев. «Достаточный для анализа» включает в себя отсутствие образца, по существу, слишком маленького для анализа одного или  
15 более определяемых веществ. «Не являющийся достаточным» или «недостаточный» для анализа включают в себя объемы образцов, не удовлетворяющих одному или более указанным выше или другим критериям достаточности. Биосенсор является недостаточно заполненным, или условие недостаточного заполнения выполняется, когда объема образца не является достаточным или является недостаточным для  
20 анализа. Условие недостаточного заполнения включает в себя наличие образца биологической жидкости в биосенсоре, имеющего размер или объем, не являющийся достаточно большим для того, чтобы биосенсор точно и/или достоверно проанализировал концентрацию одного или более определяемых веществ в биологической жидкости. Объемы образца, достаточные или недостаточные для анализа,  
25 могут быть определены экспериментально, теоретически, посредством комбинации того и другого, и т.п.

Биосенсор обнаруживает один или более выходных сигналов объема, сгенерированных образцом в ответ на расширенную последовательность опроса. В случае, когда расширенные последовательности опроса выдаются в образец, каждый  
30 расширенный входной импульс расширенной последовательности опроса генерирует расширенный выходной импульс. Один или более расширенных выходных импульсов формируют выходной сигнал объема. Выходные сигналы объема представляют собой электрические сигналы, такие как ток или потенциал. Выходные сигналы объема могут быть, по существу, такими же, как выходные сигналы образца, за исключением того,  
35 что один или более отличающихся расширенных входных импульсов могут генерировать один или более отличающихся расширенных выходных импульсов. Биосенсор может показывать выходные сигналы объема на дисплее и/или может сохранять выходные сигналы объема в запоминающем устройстве.

Выходные сигналы объема содержат аналогичные и расширенные выходные импульсы. Расширенные входные импульсы расширенной последовательности опроса генерируют аналогичные расширенные выходные импульсы или отличающиеся  
40 расширенные выходные импульсы для образца. Аналогичные расширенные выходные импульсы генерируются в ответ на аналогичные расширенные входные импульсы. Отличающиеся расширенные выходные импульсы генерируются в ответ на  
45 отличающиеся расширенные входные импульсы и на основании объема образца в биосенсоре. Таким образом, отличающиеся расширенные выходные импульсы могут быть использованы для определения объема образца, для определения того, имеет ли образец достаточный объем, комбинации указанного и подобных критериев.

Биосенсор определяет, является ли объем образца достаточным или недостаточным для анализа в ответ на один или более выходных сигналов объема. Биосенсор определяет, что объем образца является достаточным, когда один или более отличающихся расширенных выходных импульсов в выходном сигнале объема достигают одного или более порогов объема. Биосенсор определяет, что объем образца является недостаточным, когда ни один из отличающихся расширенных выходных импульсов в выходном сигнале объема не достигает одного или более порогов объема. В случае, когда биосенсор обнаруживает отличающийся расширенный выходной импульс, который показывает, что объем образца является недостаточным, биосенсор может показывать, что объем образца является недостаточным, ожидать добавления образца, перезапускать расширенную последовательность опроса сразу же или после отсчета периода задержки (период задержки может позволить осуществить достаточное заполнение медленно заполняющегося образца), перезапускать обычную последовательность опроса, входить в спящий режим, деактивироваться, выполнять комбинацию указанного выше и т.п. Биосенсор может использовать один или более порогов объема для определения объема образца или диапазона объемов, равен ли объем образца одному или более объемам, превышает их и/или меньше их, и т.п.

Биосенсор определяет, является ли объем образца достаточным или недостаточным, когда один или более отличающихся расширенных выходных импульсов в выходном сигнале объема достигают или не достигают, соответственно, одного или более порогов объема. В случае, когда образец имеет меньший или недостаточный объем (условие недостаточного заполнения), образец покрывает меньшую часть электродов в сенсорной полоске, чем образец с большим или достаточным объемом (условие достаточного заполнения). «Меньший» и «большой» показывают различие между недостаточным и достаточным объемом образца, соответственно. «Меньший» и «большой» могут выбираться на основании экспериментального анализа, теоретического анализа, желаемой достоверности и/или точности объема или анализа, используемой окислительно-восстановительной пары или медиатора(-ов), конфигурации электродов, комбинации указанного и т.п.

Объем покрытия электродов связан с объемом образца и может повлиять на расширенные выходные импульсы, сгенерированные по расширенным входным импульсам расширенной последовательности опроса. Один или более порогов объема и один или более отличающихся расширенных входных импульсов могут выбираться для генерации отличающегося расширенного выходного импульса для образца, который соответствует объему образца. Расширенный входной импульс может выбираться для генерации отличающегося расширенного выходного импульса, который: (1) достигает порога объема, когда образец покрывает больше электродов, что показывает, что образец имеет достаточный или желаемый объем (условие достаточного заполнения); и (2) не достигает порога объема, когда образец покрывает меньше электродов, что показывает, что образец не имеет достаточного или желаемого объема (условие недостаточного заполнения). Могут выбираться другие отличающиеся расширенные выходные импульсы.

Пороги объема могут выбираться для различения условий недостаточного заполнения и достаточного заполнения, разных объемов, минимального и/или максимального объемов, диапазонов объема, конкретных объемов, комбинации указанного и т.п. Пороги объема могут представлять собой предварительно определенные значения, хранящиеся в запоминающем устройстве, полученные из таблицы преобразования и т.п. Предварительно определенные пороговые значения могли быть получены на

основании статистического анализа лабораторных исследований. Могут быть использованы другие предварительно определенные значения. Пороги объема могут представлять собой измеренные или вычисленные пороговые значения, полученные на основании одного или более выходных сигналов. Могут быть использованы другие измеренные или вычисленные пороговые значения. Пороги объема могут выбираться для идентификации случаев, когда один или более выходных сигналов сильнее или слабее, на основании объема образца. Пороги объема могут выбираться для идентификации случаев, когда изменение в одном или более выходных сигналах являются реакцией на условие объема. Пороги объема могут выбираться на основании теоретического анализа, желаемой достоверности и/или точности анализа, или на основании других критериев. Порог объема может быть нулевым или близким к нулю, показывающим, что любой объем образца является достаточным для анализа. Порог объема может быть, по существу, таким же, как и порог образца. Пороги объема могут выбираться для улучшения или ухудшения возможности достижения выходным сигналом объема порога объема. Возможность включает в себя шансы или вероятность достижения, по существу, желаемого результата. Могут быть использованы другие пороги объема.

Пороги объема могут выбираться для увеличения или уменьшения точности и/или достоверности анализа, для определения объема образца, определения того, что объем образца является недостаточным, для комбинации указанного и т.п. Может иметься диапазон или ряд порогов объема, показывающих объем образца, или что образец имеет достаточный для анализа объем. В пределах данного диапазона или ряда, один или более порогов объема могут точнее и/или достовернее показывать объем или достаточность объема образца, чем другие пороги объема. Таким образом, данные более точные и/или более достоверные пороги объема могут выбираться вместо других порогов объема, показывающих объем или достаточность объема образца.

Система распознавания недостаточного заполнения может использовать множество порогов объема для определения объема образца или степени недостаточного заполнения биосенсора. В случае, когда выходной сигнал объема превышает один из порогов объема, но не превышает другой порог объема, такой выходной сигнал объема будет показывать, что объем образца находится между объемами, ассоциированным с этими порогами объема. Для обеспечения более точного определения объема может быть использовано большее количество порогов объема.

Также для определения, является ли объем образца достаточным для множества анализов или различных анализов, может быть использовано множество порогов объема. В случае, когда выходной сигнал объема находится между порогами объема, данный выходной сигнал объема может показывать, что объем образца является достаточным для одного анализа, но не для второго анализа, например, при анализе содержания глюкозы и холестерина в цельной крови. Для выполнения других определений на основании объема образца могут быть использованы другие пороги объема.

Один или более порогов могут выбираться для конструктивных параметров. Один или более расширенных входных импульсов могут генерировать один или более расширенных выходных импульсов на основании выбранного конструктивного параметра. Данные выходные импульсы могут быть использованы для определения того, соответствует ли конструктивный параметр условию, и, следовательно, следует ли запускать тестовый сигнал возбуждения, перезапускать другую обычную последовательность опроса, перезапускать другую расширенную последовательность

опроса, выполнять другое действие и т.п.

Циклы в расширенной последовательности опроса могут быть использованы для создания буфера или задержки для медленно заполняющегося образца. Несмотря на то, что первоначальный(-е) расширенный(-е) выходной(-ые) импульс(-ы) в выходном 5 сигнале объема могут показывать недостаточный объем, последующий или последний расширенный выходной импульс может показывать достаточный объем, когда заполнение образца, по существу, завершилось. Циклы в расширенной последовательности опроса могут быть использованы для других критериев, например, с множеством порогов или без множества порогов, для определения объема или 10 диапазона объемов образца.

Обычные и расширенные последовательности опроса будут сгенерированы в случае, когда последний низкий расширенный выходной сигнал опроса не будет удовлетворять значению порога объема. Данный цикл может продолжаться бесконечно, до тех пор пока объем образца не станет соответствовать порогу объема или в течение выбранного 15 количества последовательностей опроса, как обсуждалось ранее. Во время этого в сенсорную полосу может быть добавлено дополнительное количество образца для обеспечения соответствия порогу объема. На фиг.2-5 изображены циклические операции.

На этапе 112 с фиг.1 биосенсор показывает, когда образец имеет недостаточный объем для анализа. Биосенсор генерирует один или более сигналов ошибки или других 20 указателей в ответ на один или более выходных сигналов объема. Указатели на биосенсоре или где-либо еще могут показывать пользователю, что размер образца не является достаточно большим, например, с помощью пиктограммы, мигающего света, светоизлучающего диода, звукового сигнала, текстового сообщения и т.п. Индикаторы также могут показывать, что размер образца не является достаточно большим для 25 биосенсора, который может выполнять некоторую функцию или действие в ответ на недостаточный размер образца, например, может останавливать анализ, перезапускать сигнал опроса, деактивировать биосенсор и т.п. Биосенсор может генерировать один или более указателей непосредственно после обнаружения и/или до анализа определяемого вещества. Биосенсор может генерировать один или более указателей 30 во время или после анализа одного или более определяемых веществ в образце. Один или более указателей могут быть показаны на устройстве отображения и/или сохранены в запоминающем устройстве.

Один или более указателей могут включать в себя запрос у пользователя добавления биологической жидкости в образец. Запрос может представлять собой указатель или 35 представлять собой реакцию на указатель. Запрос может быть на добавление образца до продолжения анализа определяемого вещества. Биосенсор может останавливать анализ определяемого вещества в ответ на один или более указателей и/или в ответ на один или более выходных сигналов объема, показывающих, что размер образца недостаточно большой. Остановка включает в себя отсутствие запуска, предотвращение 40 запуска или откладывание запуска анализа.

Биосенсор может запросить у пользователя добавление большего количества образца. Биосенсор может запросить у пользователя большее или меньшее дополнительное количество образца на основании объема образца или степени недостаточности 45 заполнения. Например, биосенсор может запросить у пользователя добавление большего количества, удвоение размера или добавление двух дополнительных образцов в биосенсор, например, в случае, когда объем образца меньше половины или другой выбранной части желаемого объема образца. В качестве альтернативы, биосенсор может запросить у пользователя добавление меньшего количества, половины размера

или добавление другой выбранной части дополнительного объема образца в случае, когда объем образца близок к объему, достаточному для анализа, но не соответствует ему. Один или более порогов объема могут быть использованы для предотвращения запроса у пользователя добавления третьего или большего числа образцов в биосенсор для одного анализа.

На этапе 114 с фиг.1 биосенсор подает тестовый сигнал возбуждения в случае, когда достаточный объем образца доступен для анализа. Биосенсор подает тестовый сигнал возбуждения в образец в случае, когда выходной сигнал объема достигает одного или более порогов объема, таким образом показывая, что объем образца является достаточным для анализа, как обсуждалось ранее. Тестовый сигнал возбуждения может быть подан непосредственно после расширенной последовательности опроса сигнала опроса. Тестовый сигнал возбуждения может быть подан в течение выбранного периода времени после расширенной последовательности опроса сигнала опроса. Подача тестового сигнала возбуждения может быть приостановлена до тех пор, пока выходной сигнал объема не покажет доступность для анализа достаточного количества образца. Тестовый сигнал возбуждения может инициировать и/или может являться частью электрохимического, оптического и других подобных анализов концентрации определяемого вещества в образце.

Тестовый сигнал возбуждения представляет собой электрический сигнал, такой как ток или потенциал, который пульсирует, или включается и выключается, с заданной частотой или с заданными интервалами. На каждой из фиг.2-5 показан тестовый сигнал возбуждения, представляющий собой тестовую последовательность потенциалов управляемого электрохимического амперометрического анализа. Могут быть использованы другие тестовые сигналы возбуждения. Образец генерирует тестовый выходной сигнал в ответ на тестовый сигнал возбуждения. Тестовый выходной сигнал представляет собой электрический сигнал, такой как ток или потенциал, который может быть использован для определения концентраций одного или более определяемых веществ в образце.

Тестовый сигнал возбуждения представляет собой последовательность импульсов тестирования, разделенных интервалами релаксации для тестирования. В течение тестового импульса электрический сигнал «включен». «Включен» включает в себя временные интервалы, в течение которых присутствует электрический сигнал. В течение интервала релаксации тестирования амплитуда электрического сигнала значительно снижается по сравнению с тем, когда электрический сигнал «включен». «Снижение» включает в себя снижение электрического сигнала, по меньшей мере, на порядок величины по сравнению с тем, когда электрический сигнал «включен». «Снижение» также включает в себя ситуацию, когда электрический сигнал снижается до выключения. «Выключение» включает в себя временные интервалы, в течение которых электрический сигнал не присутствует. «Выключение» не включает в себя временные интервалы, в течение которых электрический сигнал присутствует, но, по существу, не имеет амплитуды. Электрический сигнал может быть переключен между включением и выключением посредством, соответственно, закрытия и открытия электрической схемы. Электрическая схема может открываться и закрываться механически, электрически и т.п. Могут быть использованы другие механизмы включения/выключения.

Тестовый сигнал возбуждения может содержать один или более интервалов тестового импульса. Интервал тестового импульса представляет собой сумму обычного тестового импульса и интервала релаксации. Каждый тестовый импульс имеет амплитуду и ширину тестового импульса. Каждый тестовый импульс может иметь одну и ту же или

отличающуюся амплитуду тестирования и/или одну и ту же или отличающуюся ширину тестового импульса. Амплитуда тестового импульса указывает интенсивность потенциала, тока и т.п. для электрического сигнала. Тестовая амплитуда может изменяться или быть постоянной в течение тестового импульса. Ширина тестового импульса представляет собой временную продолжительность тестового импульса. Ширина тестового импульса в тестовом сигнале возбуждения может изменяться или быть, по существу, одинаковой. Каждый тестовый интервал релаксации имеет обычную ширину тестовой релаксации, которая представляет собой временную продолжительность тестовой релаксации. Ширина тестового интервала релаксации в тестовом сигнале возбуждения может изменяться или быть, по существу, одинаковой.

Тестовый сигнал возбуждения может иметь ширину тестового импульса, меньшую чем около 5 с, и интервал между тестовыми импульсами, меньший чем около 15 с. Тестовый сигнал возбуждения может иметь ширину тестового импульса, меньшую чем около 3, 2, 1,5 или 1 с, и интервал между тестовыми импульсами, меньший чем около 13, 7, 4, 3, 2,5 или 1,5 с. Тестовый сигнал возбуждения может иметь ширину тестового импульса в диапазоне от около 0,1 с до около 3 с и интервал между тестовыми импульсами в диапазоне от около 0,2 секунд до около 6 с. Тестовый сигнал возбуждения может иметь ширину тестового импульса в диапазоне от около 0,1 секунды до около 2 с и интервал между тестовыми импульсами в диапазоне от около 0,2 секунд до около 4 с. Тестовый сигнал возбуждения может иметь ширину тестового импульса в диапазоне от около 0,1 секунды до около 1,5 с и интервал между тестовыми импульсами в диапазоне от около 0,2 секунды до около 3,5 с. Тестовый сигнал возбуждения может иметь ширину тестового импульса в диапазоне от около 0,4 секунды до около 1,2 с и интервал между тестовыми импульсами в диапазоне от около 0,6 секунды до около 3,7 с. Тестовый сигнал возбуждения может иметь ширину тестового импульса в диапазоне от около 0,5 секунды до около 1,5 с и интервал между тестовыми импульсами в диапазоне от около 0,75 секунды до около 2 с. Тестовый сигнал возбуждения может иметь ширину тестового импульса около 1 секунды и интервал между тестовыми импульсами около 1,5 с. Тестовый сигнал возбуждения может иметь другую ширину импульса и интервалы между импульсами.

Биосенсор подает тестовый сигнал возбуждения в образец в течение периода тестирования. Период тестирования может иметь такую же продолжительность, как интервал опроса для обычной или расширенной последовательности опроса, или может иметь другую продолжительность. Тестовый сигнал возбуждения может являться частью системы электрохимического или оптического анализа, или являться дополнением к такой системе.

Период тестирования тестирующего сигнала возбуждения может быть меньше, чем около 180, 120, 90, 60, 30, 15, 10 или 5 с. Период тестирования может находиться в интервале от около 1 секунды до около 100 с. Период тестирования может находиться в интервале от около 1 секунды до около 25 с. Период тестирования может находиться в интервале от около 1 секунды до около 10 с. Период тестирования может находиться в интервале от около 2 с до около 3 с. Период тестирования может составлять около 2,5 с. Период тестирования может содержать менее чем около 50, 25, 20, 15, 10, 8, 6 или 4 интервалов тестирования импульсов. Период тестирования может содержать интервалы тестирования импульсов в диапазоне от около 2 до около 50. Период тестирования может содержать интервалы тестирования импульсов в диапазоне от около 2 до около 25. Период тестирования может содержать интервалы тестирования импульсов в диапазоне от около 2 до около 15. Период тестирования может содержать

около 10 интервалов тестирования импульсов. Могут быть использованы другие периоды тестирования.

На этапе 116 с фиг.1 биосенсор определяет концентрацию определяемого вещества в образце по тестовому выходному сигналу. Сигнал опроса и тестовый сигнал возбуждения могут быть частью системы электрохимических или оптических сенсоров, используемой для определения концентраций одного или более определяемых веществ в образце биологической жидкости, или являться дополнением к такой системе. Образец генерирует один или более тестовых выходных сигналов в ответ на тестовый сигнал возбуждения. Биосенсор измеряет тестовые выходные сигналы, сгенерированные образцом. Биосенсор может показывать тестовые выходные сигналы на дисплее и/или может сохранять тестовый выходной сигнал в запоминающем устройстве. Биосенсор соотносит тестовые выходные сигналы с концентрацией определяемого вещества в образце.

В системах электрохимических или оптических сенсоров реакция окисления/восстановления, или окислительно-восстановительная реакция, определяемого вещества в образце генерирует один или более сигналов количественного анализа, или тестовых выходных сигналов. Окислительно-восстановительная реакция представляет собой химическую реакцию между двумя соединениями, включающую в себя перенос по меньшей мере одного электрона от первого соединения ко второму соединению. Окислительно-восстановительная реакция включает в себя полуэлементы окисления и восстановления. Полуэлемент окисления в реакции предполагает потерю по меньшей мере одного электрона первым соединением. Полуэлемент восстановления предполагает получение по меньшей мере одного электрона вторым соединением. Ионный заряд соединения, подвергнувшегося окислению, становится более положительным на величину, равную количеству удаленных электронов. Аналогично, ионный заряд соединения, подвергнувшегося восстановлению, становится менее положительным на величину, равную количеству приобретенных электронов. Фермент или аналогичное соединение может быть добавлено в образец для повышения специфичности окислительно-восстановительной реакции.

Системы оптических сенсоров обычно измеряют количество света, поглощенное или сгенерированное реакцией химического индикатора с определяемым веществом окислительно-восстановительной реакции. Для улучшения кинетики реакции вместе с химическим индикатором может быть добавлен фермент. Тестовый сигнал возбуждения инициирует анализ в системе оптических сенсоров. Тестовый выходной сигнал или свет из оптической системы может быть преобразован в электрический сигнал, такой как ток или потенциал, который используется для определения концентрации определяемого вещества.

В оптических системах с поглощением света химический индикатор производит продукт реакции, который поглощает свет. Падающий возбуждающий пучок от источника света направляется на образец. Падающий пучок может быть отражен от образца или передан через образец на детектор. Детектор собирает и измеряет затухающий падающий пучок (тестовый выходной сигнал). Количество света, на которое произошло затухание в результате действия продукта реакции, показывает концентрацию определяемого вещества в образце.

В оптических системах с генерацией света химический детектор флуоресцирует и излучает свет в ответ на определяемое вещество окислительно-восстановительной реакции. Детектор собирает и измеряет сгенерированный свет (тестовый выходной сигнал). Количество света, произведенное химическим индикатором, показывает

концентрацию определяемого вещества в образце.

В системе электрохимических сенсоров тестовый сигнал возбуждения инициирует окислительно-восстановительную реакцию определяемого вещества в образце биологической жидкости. Тестовый сигнал возбуждения может представлять собой потенциал или ток, и может быть постоянным, переменным, или комбинацией указанного, например, в случае, когда сигнал переменного тока подается со смещением сигнала постоянного тока. Тестовый сигнал возбуждения может подаваться как единственный импульс или во множестве импульсов, последовательностей или циклов. Фермент или аналогичное соединение может быть использовано для улучшения окислительно-восстановительной реакции определяемого вещества. Медиатор может быть использован для поддержания состояния окисления фермента. Медиатор представляет собой вещество, которое может быть окислено или восстановлено, и которое может переносить один или более электронов. Медиатор является реагентом и не является представляющим интерес определяемым веществом, но обеспечивает не прямое тестирование определяемого вещества. Упрощенно, медиатор подвергается окислительно-восстановительной реакции в ответ на окисление или восстановление определяемого вещества. Затем окисленный или восстановленный медиатор подвергается противоположной реакции на рабочем электроде сенсорной полоски, и восстанавливается до своей исходной степени окисления. Окислительно-восстановительная реакция генерирует тестовый выходной сигнал, который может измеряться постоянно или периодически в течение нестационарного и/или стационарного выхода. Могут быть использованы различные электрохимические процессы, такие как амперометрия, кулонометрия, вольтамперометрия, управляемая амперометрия, управляемая вольтамперометрия, и т.п.

В амперометрии к образцу биологической жидкости прилагается потенциал или напряжение. Окислительно-восстановительная реакция определяемого вещества генерирует ток в ответ на потенциал. Ток измеряется в фиксированный момент времени при постоянном потенциале с целью количественной оценки определяемого вещества в образце. В амперометрии обычно измеряется скорость, с которой определяемое вещество окисляется или восстанавливается, с целью определения концентрации определяемого вещества в образце. Биосенсорные системы, использующие амперометрию, описаны в патентах US No. 5620579; 5653863; 6153069 и 6413411.

В кулонометрии к образцу биологической жидкости прилагается потенциал для полного окисления или восстановления определяемого вещества в образце. Потенциал генерирует ток, который интегрируется по времени окисления/восстановления с получением электрического заряда, представляющего концентрацию определяемого вещества. Кулонометрия обычно предоставляет данные о суммарном количестве определяемого вещества в образце, при этом требуется знание объема образца. Биосенсорные системы, использующие кулонометрию для тестирования глюкозы в цельной крови, описаны в патенте US No. 6120676.

В вольтамперометрии к образцу биологической жидкости прилагается переменный потенциал. Окислительно-восстановительная реакция определяемого вещества генерирует ток в ответ на прилагаемый потенциал. Ток измеряется как функция прилагаемого потенциала с целью количественной оценки определяемого вещества в образце. В вольтамперометрии обычно измеряется скорость, с которой определяемое вещество окисляется или восстанавливается, с целью определения концентрации определяемого вещества в образце.

В управляемой амперометрии и управляемой вольтамперометрии могут быть

использованы импульсные возбуждения, в соответствии с описанным в патентных публикациях US 2008/0173552, поданной 19 декабря 2007, и 2008/0179197, поданной 26 февраля 2006, соответственно.

5 Тестовые сигналы возбуждения и выходные сигналы могут быть добавлены или включены в сигналы импульсного возбуждения и выходные сигналы системы электрохимических сенсоров. Тестовый сигнал возбуждения может являться частью тестового сигнала возбуждения, подаваемого в образец в системах управляемой амперометрии и управляемой вольтамперометрии. Тестовый сигнал возбуждения может представлять собой часть тестового сигнала возбуждения, который подается в образец 10 в течение периода тестирования. Тестовый выходной сигнал может представлять собой часть тестового выходного сигнала, сгенерированного образцом в течение периода тестирования. Тестовые сигналы возбуждения и выходные сигналы могут быть добавлены или включены в другие системы электрохимических сенсоров.

15 В биосенсоре с системой распознавания недостаточного заполнения обычные и расширенные амплитуды последовательностей опроса могут выбираться с целью сокращения или, по существу, устранения любого необратимого изменения концентрации определяемого(-ых) вещества(-в) в образце во время подачи сигнала опроса.

"Необратимое изменение" представляет собой изменение массы, химических или электрических свойств, комбинации указанного и т.п. из исходного состояния в другое 20 состояние, которое не может быть отменено или, по существу, возвращено в исходное состояние. Одна или более больших обычных или расширенных амплитуд в сигнале опроса могут необратимо изменить концентрации определяемых вещества в образце. Большие амплитуды или большая ширина импульсов приводят к необратимому окислению, восстановлению или изменению другим способом определяемого(-ых) 25 вещества(-в) в образце. Меньшие амплитуды или меньшая ширина импульсов не приводят к необратимому окислению, восстановлению или изменению другим способом определяемого(-ых) вещества(-в) в образце. В анализах, которые связывают концентрацию определяемого вещества со скоростью диффузии окислительно-восстановительной реакции, исходная скорость диффузии не может быть получена 30 после того, как часть определяемого вещества была необратимо изменена импульсом с большей амплитудой или большей шириной импульса. В этих анализах имеется более высокая вероятность, что ширина импульса изменит концентрацию определяемого вещества.

35 В биосенсоре, в котором управляемая амперометрия используется с системой распознавания недостаточного заполнения, один или более больших импульсов в сигнале опроса могут окислять или изменять часть определяемого(-ых) вещества(-в) в образце, например, глюкозы в цельной крови. Обычные или расширенные амплитуды последовательностей опроса могут быть небольшими, например, менее чем около 1,5 вольт (В), 1,0 В, 800 милливольт (мВ), 600 мВ или 500мВ. Обычные и расширенные 40 амплитуды могут находиться в диапазоне от около 5 мВ до около 800 мВ, от около 25 мВ до около 600 мВ, или от около 50 мВ до около 500 мВ. Обычная амплитуда может находиться в диапазоне от около 300 мВ до около 800 мВ, от около 350 мВ до около 600 мВ, или от около 400 мВ до около 500 мВ. Расширенная амплитуда находится в диапазоне от около 5 мВ до около 350 мВ, от около 10 мВ до около 250 мВ, от около 45 25 мВ до около 150 мВ, или от около 50 мВ до около 100 мВ. Могут быть использованы другие биосенсоры, включая биосенсоры с другими электрохимическими и оптическими анализами.

В биосенсоре, в котором управляемая амперометрия используется с системой

распознавания недостаточного заполнения, одна или более больших ширины импульса в сигнале опроса могут приводить к частичному изменению определяемого(-ых) вещества(-в) в образце, такого как глюкоза в цельной крови. Ширина импульсов в обычной и расширенной последовательностях опроса может быть маленькой, например, не более чем 50 мс или не более чем 20 мс. Ширина обычных и расширенных импульсов может находиться в интервале от около 1 мс до около 15 мс или от около 5 мс до около 10 мс. Могут быть использованы другие биосенсоры, включая биосенсоры с другими электрохимическими и оптическими анализами.

В биосенсоре, в котором управляемая амперометрия используется с системой распознавания недостаточного заполнения, выходные сигналы опроса могут иметь ток, меньший, чем около 1500 наноампер (нА), 1000 нА или 500 нА. Выходные сигналы опроса генерируются в ответ на сигналы опроса, которые содержат обычные и расширенные последовательности опроса. Выходные сигналы опроса содержат выходные сигналы образца и объема. Выходные сигналы образца генерируются в ответ на обычные последовательности опроса. Выходные сигналы объема генерируются в ответ на расширенные последовательности опроса. Выходные сигналы образца могут иметь ток в диапазоне от около 5 нА до около 800 нА, от около 50 нА до около 500 нА, от около 100 нА до около 400 нА, или от около 200 нА до около 300 нА. Выходные сигналы объема могут иметь ток в диапазоне от около 5 нА до около 800 нА, от около 50 нА до около 500 нА, от около 100 нА до около 400 нА, или от около 200 нА до около 300 нА. Могут быть использованы другие биосенсоры, включая биосенсоры с другими электрохимическими и оптическими анализами.

Фиг.2-5 представляют собой диаграммы, иллюстрирующие сигналы опроса и тестовые сигналы возбуждения, используемые в биосенсоре с системой распознавания недостаточного заполнения. Сигналы опроса содержат обычные и расширенные последовательности опроса. Сигналы опроса и тестовые сигналы возбуждения являются частью анализа управляемой амперометрии, таким образом, тестовые сигналы возбуждения представляют собой последовательности анализирующих потенциалов. Могут быть использованы другие сигналы опроса и тестовые сигналы возбуждения, включая используемые в других электрохимических и оптических анализах определяемых веществ в биологических жидкостях и сигналы опроса, которые предшествуют тестовому сигналу возбуждения в кулонометрии и вольтамперометрии.

На фиг.2 сигнал опроса имеет обычную последовательность опроса из шести обычных входных импульсов и расширенную последовательность опроса из четырех расширенных входных импульсов. Обычные входные импульсы имеют обычную амплитуду около 400 мВ. Расширенная последовательность опроса имеет три аналогичных расширенных входных импульса, за которыми следует отличающийся расширенный входной импульс. Три аналогичных расширенных входных импульса имеют расширенную амплитуду около 400 мВ. Отличающийся расширенный входной импульс является последним расширенным входным импульсом и имеет расширенную амплитуду около 100 мВ. Ширина импульса и ширина релаксации обычных и расширенных сигналов опроса, по существу, одинакова. Обратная стрелка иллюстрирует тот факт, что обычная последовательность опроса и/или расширенная последовательность опроса могут быть перезапущены при необходимости, например, в случае отсутствия образца, когда образец имеет недостаточный объем, или при выполнении других критериев.

Последовательность тестовых потенциалов с фиг.2 имеет два тестовых импульса с шириной тестового импульса около 1 с и шириной релаксации около 0,5 с. Первый тестовый импульс имеет потенциал тестового импульса около 400 мВ, который, по

существо, равен обычным амплитудам обычных входных импульсов обычной последовательности опроса и расширенным амплитудам аналогичных расширенных входных импульсов расширенной последовательности опроса. Второй тестовый импульс имеет потенциал тестового импульса около 200 мВ. Первый тестовый импульс  
5 начинается, по существу, в конце последнего расширенного входного импульса в расширенной последовательности опроса.

На фиг.3 сигнал опроса имеет обычную последовательность опроса из шести обычных входных импульсов и расширенную последовательность опроса из четырех расширенных входных импульсов. Обычные входные импульсы имеют обычную амплитуду около  
10 400 мВ. Расширенная последовательность опроса имеет один аналогичный расширенный входной импульс, за которым следуют три отличающихся расширенных входных импульса. Аналогичный расширенный входной импульс имеет расширенную амплитуду около 400 мВ, которая, по существу, совпадает с обычными амплитудами обычных входных импульсов. Отличающиеся расширенные входные импульсы имеют пошаговое  
15 понижение, или снижающиеся расширенные амплитуды, около 300 мВ, около 200 мВ и около 100 мВ, которые отличаются от обычных амплитуд обычных входных импульсов. Ширина импульсов и ширина релаксации обычных и расширенных сигналов опроса, по существу, одинакова. Обратная стрелка иллюстрирует тот факт, что обычная последовательность опроса и/или расширенная последовательность опроса могут быть  
20 перезапущены при необходимости, например, в случае отсутствия образца, когда образец имеет недостаточный объем, или при выполнении других критериев. Последовательность тестовых потенциалов на фиг.3, по существу, такая же, как и на фиг.2.

На фиг.4 сигнал опроса имеет обычную последовательность опроса из девяти  
25 обычных входных импульсов и расширенную последовательность опроса из двух расширенных входных импульсов. Обычные входные импульсы имеют обычную амплитуду около 450 мВ. Расширенная последовательность опроса имеет один аналогичный расширенный входной импульс, за которым следует отличающийся расширенный входной импульс. Аналогичный расширенный входной импульс имеет  
30 расширенную амплитуду около 450 мВ, которая, по существу, совпадает с обычными амплитудами обычных входных импульсов. Отличающийся расширенный входной импульс имеет расширенную амплитуду около 100 мВ, которая отличается от обычных амплитуд обычных входных импульсов. Ширина импульсов и ширина релаксации обычных и расширенных сигналов опроса, по существу, одинакова. Несмотря на то,  
35 что изображение обратной стрелки отсутствует, обычная последовательность опроса и/или расширенная последовательность опроса могут быть перезапущены при необходимости, например, в случае отсутствия образца, когда образец имеет недостаточный объем, или при выполнении других критериев.

Последовательность тестовых потенциалов на фиг.4 содержит семь тестовых  
40 импульсов, имеющих различную ширину импульса от около 0,25 с до около 0,5 с и различную ширину релаксации от около 0,25 с до около 1 с. Первый тестовый импульс имеет потенциал тестового импульса около 400 мВ. Второй тестовый импульс имеет потенциал тестового импульса около 200 мВ. Каждый из тестовых импульсов с третьего по седьмой имеет потенциал тестового импульса около 250 мВ. Первый тестовый  
45 импульс начинается, по существу, в конце последнего расширенного входного импульса в расширенной последовательности опроса.

На фиг.5А и фиг.5В расширенные последовательности опроса содержат множество циклов расширенных входных импульсов с более высокими и более низкими

расширенными амплитудами. На фиг.5А расширенная последовательность опроса содержит двухимпульсные циклы, которые включают в себя один более высокий импульс и один более низкий импульс. На фиг.5В расширенная последовательность опроса содержит трехимпульсные циклы, которые включают в себя два более высоких импульса и один более низкий импульс.

На фиг.5А сигнал опроса содержит обычную последовательность опроса из шестнадцати обычных входных импульсов и расширенную последовательность опроса из двадцати двух расширенных входных импульсов. Обычные входные импульсы имеют обычную амплитуду около 450 мВ. Расширенная последовательность опроса содержит одиннадцать циклов, каждый из которых имеет импульс начала цикла и импульс конца цикла. Импульс начала цикла представляет собой аналогичный расширенный входной импульс с расширенной амплитудой около 450 мВ, которая, по существу, совпадает с обычными амплитудами обычных входных импульсов. Импульс конца цикла представляет собой отличающийся расширенный входной импульс с расширенной амплитудой около 100 мВ, которая отличается от обычных амплитуд обычных входных импульсов. Ширина импульсов и ширина релаксации обычных и расширенных сигналов опроса, по существу, одинакова. Несмотря на то, что изображение обратной стрелки отсутствует, обычная последовательность опроса и/или расширенная последовательность опроса могут быть перезапущены при необходимости, например, в случае отсутствия образца, когда образец имеет недостаточный объем, или при выполнении других критериев. Хотя фиг.5А иллюстрирует обычную последовательность опроса, после которой следует расширенная последовательность опроса с одиннадцатью циклами, обычная последовательность опроса может быть реализована после каждого цикла или после множества циклов расширенной последовательности опроса.

Последовательность тестовых потенциалов содержит пять тестовых импульсов, имеющих различную ширину импульса от около 0,25 с до около 0,5 с и различную ширину релаксации от около 0,25 с до около 1 с. Первый тестовый импульс имеет потенциал тестового импульса около 400 мВ. Второй тестовый импульс имеет потенциал тестового импульса около 200 мВ. Каждый из тестовых импульсов с третьего по пятый имеет потенциал тестового импульса около 250 мВ. Первый тестовый импульс начинается, по существу, в конце последнего расширенного входного импульса в расширенной последовательности опроса.

На фиг.5В сигнал опроса содержит обычную последовательность опроса из семи обычных входных импульсов и расширенную последовательность опроса из двадцати одного расширенного входного импульса. Обычные входные импульсы имеют обычную амплитуду около 450 мВ. Расширенная последовательность опроса содержит семь циклов, каждый из которых имеет импульс начала цикла, импульс середины цикла и импульс конца цикла. Импульсы начала и середины циклы представляют собой аналогичные расширенные входные импульсы с расширенной амплитудой около 450 мВ, которая, по существу, совпадает с обычной амплитудой обычных входных импульсов. Импульс конца цикла представляет собой отличающийся расширенный входной импульс с расширенной амплитудой около 100 мВ, которая отличается от обычных амплитуд обычных входных импульсов. Ширина импульсов и ширина релаксации обычных и расширенных сигналов опроса, по существу, одинакова. Несмотря на то, что изображение обратной стрелки отсутствует, обычная последовательность опроса и/или расширенная последовательность опроса могут быть перезапущены при необходимости, например, в случае отсутствия образца, когда образец имеет недостаточный объем, или при выполнении других критериев. Хотя

фиг.5В иллюстрирует обычную последовательность опроса, после которой следует расширенная последовательность опроса с семью циклами, обычная последовательность опроса может быть реализована после каждого цикла или после множества циклов расширенной последовательности опроса.

5 Последовательность тестовых потенциалов содержит семь тестовых импульсов, имеющих различную ширину импульса от около 0,25 с до около 0,5 с и различную ширину релаксации от около 0,25 с до около 1 с. Первый тестовый импульс имеет потенциал тестового импульса около 400 мВ. Второй тестовый импульс имеет потенциал тестового импульса около 200 мВ. Каждый из тестовых импульсов с третьего по шестой  
10 имеет потенциал тестового импульса около 250 мВ. Седьмой тестовый импульс имеет потенциал тестового импульса, который изменяется от около 250 мВ до около 600 мВ. Первый тестовый импульс начинается, по существу, в конце последнего расширенного входного импульса в расширенной последовательности опроса.

На фиг.2-5, обычные последовательности опроса содержат множество обычных входных импульсов, которые, по существу, одинаковы. Образец генерирует обычный выходной импульс в ответ на каждый обычный входной импульс. Наличие образца определяется в случае, когда обычный выходной импульс достигает порога образца, как обсуждалось ранее. В случае, когда ни один обычный выходной импульс не достигает порога образца, обычная последовательность опроса перезапускается и/или  
20 выполняются другие действия. В случае, когда определяется наличие образца, подается расширенная последовательность опроса.

Каждая расширенная последовательность опроса на фиг.2-5 содержит по меньшей мере один аналогичный расширенный входной импульс и по меньшей мере один отличающийся расширенный входной импульс. Образец генерирует аналогичные и  
25 отличающиеся расширенные выходные импульсы в ответ на эти расширенные последовательности опроса. Образец имеет достаточный или недостаточный объем в случае, когда отличающийся расширенный выходной импульс достигает или не достигает, соответственно, порога объема. В случае, когда образец имеет достаточный объем, подается тестовый сигнал возбуждения.

30 Отличающиеся расширенные входные импульсы в расширенных последовательностях опроса на фиг.2-5 генерируют отличающиеся расширенные выходные импульсы для образца. На фиг.2 и фиг.4 только последний входной импульс в расширенной последовательности опроса представляет собой отличающийся расширенный входной импульс. Таким образом, выходной сигнал объема для расширенной последовательности  
35 опроса с фиг.2 будет содержать три аналогичных расширенных выходных импульса, после которых будет следовать один отличающийся расширенный выходной импульс. В отличие от этого, выходной сигнал объема на фиг.4 будет содержать один аналогичный расширенный выходной импульс, после которого будет следовать один отличающийся расширенный выходной импульс.

40 На фиг.3 последние три входных импульса в расширенной последовательности опроса представляют собой отличающиеся расширенные входные импульсы. В этих трех отличающихся расширенных выходных импульсах расширенные амплитуды уменьшаются или пошагово снижаются с каждым следующим импульсом. Выходной сигнал объема для расширенной последовательности опроса с фиг.3 будет содержать  
45 один аналогичный расширенный выходной импульс, после которого будут следовать три отличающихся расширенных выходных импульса, каждый из которых будет иметь пошагово снижающиеся амплитуды. Объем образца или диапазон объемов образца может быть определен в случае, когда с расширенной последовательностью опроса с

фиг.3 используются один или более порогов объема.

На фиг.5А и фиг.5В расширенные последовательности опроса представляют собой циклы аналогичных и отличающихся расширенных входных импульсов. Образец генерирует циклические выходные сигналы объема в ответ на циклические расширенные последовательности опроса. Каждый цикл в выходном сигнале объема для расширенной последовательности опроса с фиг.5А будет иметь один аналогичный расширенный выходной импульс, после которого будет следовать один отличающийся расширенный выходной импульс. Каждый цикл в выходном сигнале объема для расширенной последовательности опроса с фиг.5В будет содержать два аналогичных расширенных выходных импульса, после которых будет следовать один отличающийся расширенный выходной импульс. Циклы могут создавать буфер для медленно заполняющегося образца, определения объема или диапазона объемов образца, комбинации указанного и т.п.

Хотя системы обнаружения недостаточного заполнения идентифицируют условия недостаточного заполнения, эти системы обнаружения недостаточного заполнения обычно не производят тестирование глюкозы в случае, когда выполняется условие недостаточного заполнения, и, следовательно, требуется проведение нового анализа с использованием новой сенсорной полоски. В отличие от этого, система распознавания недостаточного заполнения может запросить у пользователя добавление большего количества образца к сенсорной полоске в случае, когда выполняется условие недостаточного заполнения. Анализ может быть выполнен с использованием той же самой сенсорной полоски. Таким образом, система распознавания недостаточного заполнения может снизить количество сенсорных полосок и соответствующих издержек, связанных с условиями недостаточного заполнения. Система распознавания недостаточного заполнения имеет другие преимущества по сравнению с системами обнаружения недостаточного заполнения, такие как повышение достоверности и/или точности анализа, оценку объема и т.п. в биосенсоре.

На фиг.6-9 иллюстрируется сравнение обычных систем обнаружения недостаточного заполнения и системы распознавания недостаточного заполнения. На фиг.6 и 8 показана абсолютная систематическая ошибка и процентная систематическая ошибка ( $Bias/\% - Bias$ ) замеров глюкозы относительно объема образца. Систематическая ошибка может быть выражена как «абсолютная систематическая ошибка» или «процентная систематическая ошибка». Абсолютная систематическая ошибка может быть выражена в единицах тестирования, таких как мг/дл, тогда как процентная систематическая ошибка может быть выражена как процентное отношение значения абсолютной систематической ошибки к контрольному значению. В данном исследовании объема контрольные значения концентрации определяемого вещества были получены для полностью заполненных сенсорных полосок. Взаимосвязь  $Bias/\% - Bias$  представляет неточность замера или тестирования глюкозы в образце для образца с известной или стандартной концентрацией глюкозы, который был полностью заполнен. На фиг.6-9 в случае, когда  $Bias/\% - Bias$  превышает ограничение  $\pm 15\%$ , определялось, что анализ ошибочен. В случае, когда  $Bias/\% - Bias$  было меньше либо равно ограничению  $\pm 15\%$ , определялось, что анализ не содержит ошибки в определении концентрации глюкозы.

Фиг.6 иллюстрирует результаты исследования объема образца, выполненного путем заполнения множества сенсорных полосок объемами образца цельной крови в диапазоне от 0,2 до 0,45 мкл. Таким образом, данные на фиг.6 показывают ошибки тестирования глюкозы, ассоциированные с объемами, меньшими функционального объема, который в данном исследовании объемов составлял 0,45 мкл. Функциональный объем

представляет собой объем образца, для которого 95% или более замеров глюкозы имеют систематическую ошибку в пределах заданного ограничения, в данном исследовании объема составлявшего  $\leq \pm 15\%$ .

Каждый анализ, соответствующий единичной сенсорной полоске, представлен ромбом. Среди всех анализов, представленных ромбами, находящиеся в пределах ограничения  $\pm 15\%$  также представлены треугольниками. Среди всех анализов, представленных ромбами, те, в которых было определено недостаточное заполнение с применением обычного способа, также представлены квадратами. При использовании обычной системы анализа, представленные квадратами, были бы зафиксированы как ошибка анализа, что потребовало бы использования новой полоски и образца. Наполнение объема образца, меньшего чем около 0,45 мкл, приводило к тому, что все меньше и меньше анализов попадало в интервал  $\pm 15\%$  ограничения. Большинство отрицательных систематических ошибок соответствовало недостаточно заполненным объемам от 0,25 мкл до 0,35 мкл. Таким образом, основной источник ошибок может быть отнесен к недостаточному заполнению биосенсоров.

На фиг.7 показаны два графика %-популяции замеров глюкозы для исследования объема образца с фиг.6 относительно объема образца. Первый график показывает процент популяции измерений глюкозы, в которых были обнаружены ошибки, то есть, в случае, когда Bias/%-Bias превышало ограничение  $\pm 15\%$ . Второй график показывает процент популяции измерений глюкозы, в которых не были обнаружены ошибки, то есть, в случае, когда Bias/%-Bias не превышало ограничение  $\pm 15\%$ . Первый график обнаруженных ошибок, по существу, представляет собой зеркальное отражение или противоположность второго графика, для которого ошибки обнаружены не были. При уменьшении объема образца с 0,45 мкл количество замеров глюкозы в пределах ограничения  $\pm 15\%$  снижалось от около 100% до около 5% при 0,35 мкл и меньших объемах образца. В противоположность этому, при уменьшении объема образца с 0,45 мкл, количество недостаточно заполненных сенсоров возрастало от около 0% до около 95% при 0,35 мкл и меньших объемах образца. Для заполнения объема образца от 0,2 мкл до около 0,35 мкл только около 5% анализов попадали в диапазон ограничения  $\pm 15\%$  в данном исследовании объема. Таким образом, для объемов заполнения около 0,35 мкл и ниже 95% анализов должны были бы быть повторены с новой сенсорной полоской.

На фиг.8 показан график Bias/%-Bias замеров глюкозы относительно объемов образца для исследования объемов в биосенсорах, имеющих систему распознавания недостаточного заполнения, которая была намеренно недостаточно заполнена при первом наполнении, и после этого была заполнена в процессе второго наполнения в ответ на способ с фиг.1. Объем образца, показанный на фиг.8, представляет собой объем образца при первом наполнении. Из всех анализов (представленных ромбами) большинство также представлено квадратами, что показывает, что результаты анализа попадали в ограничение  $\pm 15\%$  после того, как недостаточное заполнение было распознано посредством способа с фиг.1 и было добавлено дополнительное количество образца. Таким образом, данные на фиг.8 показывают, что ошибки в замерах глюкозы, ассоциированные с меньшими объемами образца при первом наполнении, сокращаются и, по существу, устраняются после добавления дополнительного количества образца в ответ на способ с фиг.1. Большинство значений Bias/%-Bias находятся в пределах ограничения  $\pm 15\%$ , в частности, при объеме образца в первом наполнении, находящемся в диапазоне от 0,25 мкл до 0,35 мкл. Значения, выходящие за пределы ограничения, могут быть идентифицированы путем дополнительного тестирования с применением

системы распознавания недостаточного заполнения. Таким образом, основной источник ошибки, относящийся к недостаточному заполнению биосенсоров, может быть сокращен или, по существу, устранен посредством второго наполнения биосенсора на основании системы распознавания недостаточного заполнения.

5 На Фиг.9 показано наложение двух множеств графиков %-популяции замеров глюкозы в исследовании объема образца с фиг.8 относительно объема образца. Каждое множество графиков включает в себя два графика. Первое множество графиков (пунктирные линии) показывает Bias/%-Bias замеров глюкозы относительно объема образца для биосенсоров, намеренно недостаточно заполненных при первом  
10 наполнении. Второе множество графиков (сплошные линии) показывает Bias/%-Bias замеров глюкозы относительно объема образца для биосенсоров, намеренно недостаточно заполненных при первом наполнении и после этого заполненных вторым наполнением. Каждое множество графиков содержит два графика, которые показывают процент популяции анализов глюкозы, где были и не были обнаружены ошибки  
15 недостаточного заполнения, то есть, в случаях, когда Bias/%-Bias превышало или не превышало ограничение  $\pm 15\%$ .

Первое множество графиков на фиг.9 (пунктирные линии) показывает Bias/%-Bias для биосенсоров после первого заполнения. При уменьшении объема образца с 0,45 мкл количество замеров глюкозы в пределах ограничения  $\pm 15\%$  снижалось от около  
20 100% до около 20% при 0,35 мкл, и затем снижалось до около 5% при 0,25 мкл. В противоположность этому, при уменьшении объема образца с 0,45 мкл, количество замеров глюкозы, выходящих за пределы ограничения  $\pm 15\%$ , возрастало от около 0% до около 80% при 0,35 мкл, и затем возрастало до около 95% при 0,25 мкл.

Второе множество графиков на фиг.9 (сплошные линии) показывает Bias/%-Bias для биосенсоров, которые были намеренно недостаточно заполнены при первом наполнении, и после этого были заполнены в процессе второго наполнения в ответ на способ  
25 распознавания недостаточного заполнения с фиг.1. При уменьшении объема образца с 0,45 мкл количество замеров глюкозы, выходящих за пределы ограничения  $\pm 15\%$ , возрастало от около 0% до около 35% при 0,35 мкл. Однако, в отличие от тенденции  
30 первого множества графиков, где количество замеров глюкозы вне ограничения  $\pm 15\%$  продолжало увеличиваться, наблюдалась обратная тенденция, и количество замеров глюкозы вне ограничения  $\pm 15\%$  снижалось до около 5% при 0,25 мкл. Кроме того, при уменьшении объема образца с 0,45 мкл количество замеров глюкозы в пределах  
35 ограничения  $\pm 15\%$  сначала снижалось от около 100% до около 65% при 0,35 мкл, и затем увеличивалось до около 95% при 0,25 мкл. Разность или интервал между количеством замеров глюкозы вне ограничения  $\pm 15\%$  при отсутствии второго  
40 наполнения и в биосенсорах, имевших второе заполнение в ответ на способ фиг.1, представляет собой потенциальную экономию в результате сокращения количества сенсорных полосок, непроизводительных использованных по причине недостаточного объема образца для анализа.

Система распознавания недостаточного заполнения может быть реализована в биосенсоре, который подает сигнал опроса и тестовый сигнал возбуждения в образец в сенсорной полоске. Сенсорная полоска может иметь различные конфигурации, включая конфигурации с множеством электродов и проводников. Сенсорная полоска может  
45 иметь 2, 3, 4 или более электродов. Сенсорная полоска может иметь один или более рабочих электродов, один или более интегрирующих электродов, один или более других электродов, комбинацию указанного и т.п. Сенсорная полоска может иметь 2, 3, 4 или более проводников. Сенсорная полоска может иметь по меньшей мере один

интегрирующий электрод, по меньшей мере один рабочий электрод и по меньшей мере один переключающий электрод, который может представлять собой отдельный электрод или подэлемент интегрирующего электрода. Сенсорная полоска с рабочим, интегрирующим и переключающим электродами описана в патенте US No. 6531040.

5 Могут быть использованы другие биосенсоры, включая биосенсоры с дополнительными электродами и другими конфигурациями.

Система распознавания недостаточного заполнения может быть реализована в биосенсоре с использованием сенсорной полоски с выбранной конфигурацией, составом и другими свойствами. Сенсорная полоска может иметь выбранную схему размещения  
10 электродов, состав и свойства электродов, систему медиаторов, окислительно-восстановительную пару, комбинацию указанного и т.п. Сенсорная полоска может быть использована с выбранными обычными последовательностями опроса, расширенными последовательностями опроса, тестовыми сигналами возбуждения, комбинацией указанного и т.п. Свойства сенсорной полоски могут выбираться для  
15 улучшения одного или более выходных сигналов опроса, которые включают в себя выходные сигналы образца и объема. Улучшение включает в себя наличие легче обнаруживаемого выходного сигнала. «Обнаруживаемый» означает наличие более сильного и/или легче отличимого выходного сигнала опроса. Улучшение включает в себя наличие легче обнаруживаемого выходного сигнала опроса в случае, когда  
20 происходит желаемое событие, например, в случае, когда присутствует образец, или в случае, когда объем образца является достаточным или недостаточным. Улучшение включает в себя наличие легче обнаруживаемого выходного сигнала опроса по сравнению с тем же самым выходным сигналом опроса без одного или более выбранных свойств сенсорной полоски. Улучшение включает в себя наличие легче обнаруживаемого  
25 выходного сигнала опроса по сравнению с другими выходными сигналами опроса. Улучшение включает в себя наличие легче обнаруживаемого выходного сигнала в течение одной части сигнала опроса, но не в течение другой части, например, в течение расширенной последовательности опроса, но не обычной последовательности опроса.

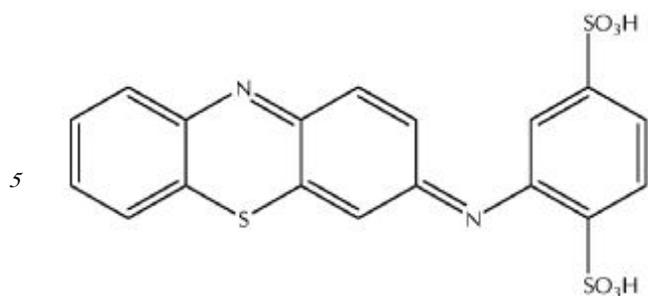
На фиг.10 показано схематическое представление сенсорной полоски 1002,  
30 использованной с биосенсором, имеющим систему распознавания недостаточного заполнения. Сенсорная полоска 1002 формирует резервуар 1004. Сенсорная полоска 1002 имеет интегрирующий электрод 1006 и рабочий электрод 1008, размещенные в резервуаре 1004. "Размещенный в резервуаре" включает в себя частичное или полное нахождение в резервуаре, нахождение смежно с резервуаром или рядом с ним, и другие  
35 подобные размещения, при которых электроды будут иметь электрическое соединение с образцом, размещенным в резервуаре. Интегрирующий электрод 1006 включает в себя подэлемент 1010, который размещается в резервуаре 1004 ниже по потоку относительно рабочего электрода 1008. Медиатор размещается между интегрирующим электродом 1006 и рабочим электродом 1008. Медиатор может быть размещен на  
40 интегрирующем электроде 1006, на рабочем электроде 1008, на сенсорной полоске 1002 в резервуаре 1004, в комбинации указанного и т.п. Другие компоненты сенсорной полоски 1002 были пропущены для ясности. Могут быть использованы другие сенсорные полоски, включая полоски с другими медиаторами или без них, без переключающих электродов и с другими компоновками электродов. Могут быть использованы другие  
45 сенсорные полоски, включая полоски с тремя электродами и вторым медиатором, таким как феррицианид, на третьем электроде.

Медиатор, используемый в сенсорной полоске 1002, может выбираться для обеспечения того, что первое окислительно-восстановительное соединение на

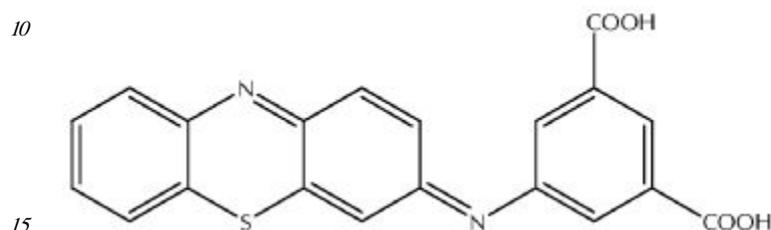
интегрирующем электроде 1006 будет иметь окислительно-восстановительный потенциал, отличающийся от потенциала второго окислительно-восстановительного соединения на подэлементе 1010. Отличающийся окислительно-восстановительный потенциал также может быть получен посредством выбора электродов с другим  
5 составом материалов и/или с другими свойствами. В случае, когда в подэлементе 1010 медиатор не используется, для обеспечения отличающегося окислительно-восстановительного потенциала может быть использован еще один медиатор. В случае, когда подается сигнал опроса, восстановленные формы соединений, имеющих самый низкий окислительно-восстановительный потенциал, окисляются в первую очередь,  
10 или окисленные формы соединений, имеющих самый высокий окислительно-восстановительный потенциал, восстанавливаются в первую очередь, в зависимости от того, является ли окислительно-восстановительная реакция окислительной или восстановительной. В случае, когда окислительно-восстановительная реакция является восстановительной, соединения, имеющие более высокий окислительно-восстановительный потенциал, восстанавливаются легче. В случае, когда окислительно-восстановительная реакция является окислительной, соединения, имеющие более низкий окислительно-восстановительный потенциал, окисляются легче. Различные окислительно-восстановительные потенциалы могут улучшить обычные выходные сигналы и/или выходные сигналы объема, точность и/или достоверность оценки объема  
15 и/или анализа определяемого вещества, комбинацию указанного и т.п.

Медиатор, М, может представлять собой медиатор с одноэлектронным переносом или медиатор с многоэлектронным переносом. Медиаторы с одноэлектронным переносом представляют собой химические вещества, способные к захвату одного дополнительного электрона в условиях электрохимической реакции. Медиаторы с  
25 одноэлектронным переносом включают в себя такие соединения, как 1,1'-диметил-ферроцен, ферроцианид и феррицианид, и гексаамин рутения (III) и рутения (II). Медиаторы с многоэлектронным переносом представляют собой химические вещества, способные к захвату более чем одного электрона в условиях электрохимической реакции. Медиаторы с многоэлектронным переносом включают в себя медиаторы с  
30 двухэлектронным переносом, такие как органические хиноны и гидрохиноны, включая фенантролин-хинон; производные фенотиазина и феноксазина; 3-(фениламино)-3Н-феноксазины; фенотиазины; и 7-гидрокси-9,9-диметил-9Н-акридин-2-один и его производные. Медиаторы с двухэлектронным переносом также включают в себя электроактивные органические молекулы, описанные в патентах US No. 5393615; 5498542; и 5520786.

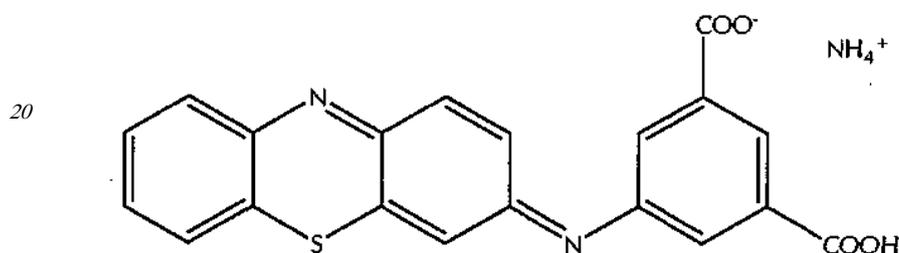
Медиаторы с двухэлектронным переносом включают в себя 3-фенилимино-3Н-фенотиазины (PIPT) и 3-фенилимино-3Н-феноксазины (PIPO). Медиаторы с двухэлектронным переносом также включают в себя карбоновую кислоту или соль, такую как соли аммония, или производные фенотиазина. Медиаторы с двухэлектронным  
40 переносом также включают в себя (Е)-2-(3Н-фенотиазин-3-илидин-амино)бензол-1,4-дисульфокислоту (структура I), (Е)-5-(3Н-фенотиазин-3-илидин-амино)-изофталевую кислоту (структура II), аммоний (Е)-3-(3Н-фенотиазин-3-илидин-амино)-5-карбоксібензоат (структура III), а также их комбинации. Структурные формулы данных медиаторов представлены ниже. Хотя показана только двуокислотная форма медиатора со структурой I, также включены и дищелочные соли металлов кислоты. Натриевая соль кислоты может быть использована для медиатора со структурой I. Также могут быть использованы щелочные соли металлов медиатора со структурой II.



Структура I



Структура II



Структура III

Медиаторы с двухэлектронным переносом могут иметь окислительно-восстановительные потенциалы, которые, по меньшей мере, на 100 мВ, предпочтительнее, по меньшей мере, на 150 мВ ниже, чем у феррицианида. Могут быть использованы другие медиаторы с двухэлектронным переносом. Могут быть использованы другие медиаторы и комбинации медиаторов, включая различные медиаторы на интегрирующем электроде 1006 и подэлементе 1010, третий медиатор на третьем электроде в сенсорной полоске, имеющей три электрода, и т.п.

На фиг.10 интегрирующий электрод 1006 и подэлемент 1010 имеют различные окислительно-восстановительные потенциалы. Медиатор, М, (не показан) создает первый окислительно-восстановительный потенциал на интегрирующем электроде 1006. В подэлементе 1010 отсутствует медиатор, и, таким образом, он имеет отличающийся окислительно-восстановительный потенциал. Различные окислительно-восстановительные потенциалы могут улучшать выходные сигналы опроса, сгенерированные образцом в сенсорной полоске. Порог объема может выбираться для лучшего различения в случае, когда выходной сигнал опроса происходит из высоких и низких соединений окислительно-восстановительной реакции, и, таким образом, увеличивать различие между случаем, когда образец имеет достаточный объем (условие достаточного заполнения) и случаем, когда образец имеет недостаточный объем (условие недостаточного заполнения), соответственно.

На фиг.11 и фиг.12 показаны графики выходных сигналов объема, которые могут быть сгенерированы образцом в сенсорной полоске 1002 с фиг.10 в ответ на расширенную последовательность опроса, выданную в сенсорную полоску. Образец представляет собой цельную кровь. Сенсорная полоска используется в биосенсоре,

имеющем тестовый сигнал возбуждения управляемой амперометрии. Таким образом, расширенная последовательность опроса будет потенциалом, и выходные сигналы объема будут токами. Могут быть использованы другие биосенсоры с системой распознавания недостаточного заполнения, включая биосенсоры с другими электрохимическими и оптическими анализами. Могут анализироваться другие биологические образцы и определяемые вещества.

Фиг.11 иллюстрирует условие достаточного заполнения, при котором потенциал рабочего электрода сравнивается с потенциалом интегрирующего электрода, имеющим потенциал около нуля вольт. Стрелка вперед показывает более высокий потенциал опроса, тогда как стрелка назад показывает более низкий потенциал опроса. М обозначает приблизительное положение потенциала рабочего электрода на кривой тока-напряжения на медиаторе, которое в данном случае может быть порядка 0,2-0,25 В. Выходные токи, полученные от более высокого и более низкого расширенных потенциалов получаются из кривой 1100, и практически совпадают в отношении кривой, поскольку оба генерируются на плато окисления 1110 медиатора.  $O_2$  показывает приблизительный окислительно-восстановительный потенциал кислорода в образце (порядка от -0,3 до -0,5 В). Однако, поскольку восстановительный потенциал  $O_2$  значительно ниже, чем восстановительный потенциал медиатора, то электрохимическое соединение с рабочим электродом преобладает для медиатора на интегрирующем электроде при условии достаточного заполнения.

Фиг.12 иллюстрирует условие недостаточного заполнения, при котором образец покрывает подэлемент и рабочие электроды, но не покрывает интегрирующий электрод. Таким образом, потенциал рабочего электрода электрохимически соединен с потенциалом подэлемента, а интегрирующий электрод не участвует значительным образом в электрохимии. Поскольку потенциал подэлемента, по существу, определяется восстановительным потенциалом  $O_2$ , который значительно ниже потенциала медиатора, то выходные токи, получаемые от более высоких и более низких расширенных потенциалов опроса, сдвигаются влево вдоль кривой 1200 относительно их положений на кривой 1100 с фиг.11. Когда более низкий потенциал передвигается влево вдоль кривой 1200 на фиг.12, соответствующий выходной ток передвигается от плато окисления 1210, следовательно, обеспечивая значительно более низкий выходной ток. Таким образом, в случае, когда расширенный импульс опроса переключается с более высокого потенциала на более низкий потенциал при условии недостаточного заполнения на фиг.12, более низкий ток может быть сгенерирован из более низкого потенциала относительно полностью заполненного сенсора, в соответствии с кривой силы тока-потенциала.

На фиг.11 и фиг.12 более высокий потенциал может составлять 0,4 В до около 0,6 В. Более высокий потенциал также может составлять от около 0,4 В до около 0,5 В. Более низкий потенциал может составлять 0,1 В до около 0,3 В. Более низкий потенциал также может составлять от около 0,15 В до около 0,2 В. Могут быть использованы другие более высокие и более низкие потенциалы, и потенциалы могут выбираться на основании восстановительного потенциала медиатора. Более высокие и более низкие потенциалы также могут выбираться для обеспечения желаемого разделения выходных токов.

При использовании образец цельной крови помещается в резервуар 1004 сенсорной полоски 1002. Биосенсор подает обычную последовательность опроса сигнала опроса в образец. В случае, когда обнаружено наличие образца, биосенсор переходит к расширенной последовательности опроса, как обсуждалось ранее. Образец генерирует

выходные сигналы объема в ответ на расширенную последовательность опроса. Биосенсор определяет, имеет ли образец недостаточный или достаточный объем для анализа; выполняется ли условие недостаточного заполнения или условие достаточного заполнения.

5 В случае, когда образец (цельная кровь) покрывает подэлемент 1010 и рабочий электрод 1008, но не покрывает интегрирующий электрод 1006, образец имеет недостаточный объем для анализа (условие недостаточного заполнения). Для условия недостаточного заполнения могут быть использованы другие критерии. «Покрывает» включает в себя соединение, касание, наличие электрического соединения и т.п. Когда  
10 на рабочем электроде 1008 происходит окисление, в подэлементе 1010 происходит восстановление. Одним из таких восстановлений является восстановление кислорода, присутствующего в жидком образце крови. Таким образом, восстановление кислорода способствует генерации первого расширенного выходного сигнала в случае, когда сенсорная полоска 1002 имеет условие недостаточного заполнения.

15 В случае, когда образец (цельная кровь) покрывает подэлемент 1010, рабочий электрод 1008 и интегрирующий электрод 1006, образец имеет достаточный для анализа объем (условие достаточного заполнения). Для условия достаточного заполнения могут быть использованы другие критерии. Расширенная последовательность опроса восстанавливает медиатор, М. Окислительно-восстановительные соединения медиатора,  
20 М, на интегрирующем электроде 1006 имеют более высокий окислительно-восстановительный потенциал, чем окислительно-восстановительные соединения кислорода на подэлементе 1010. Следовательно, восстановление медиатора генерирует второй расширенный выходной сигнал, который отличается от первого расширенного выходного сигнала восстановления кислорода.

25 На фиг.13 изображены циклические диаграммы вольтамперометрии, иллюстрирующие выходные токи для восстановления кислорода и восстановления медиатора в ответ на входной потенциал. Входной потенциал приведен относительно опорного значения для Ag/AgCl в 0,1 М NaCl. Восстановление кислорода генерирует очень низкий положительный ток, если генерирует вообще, и, по существу, останавливает генерацию  
30 анодного (окислительного) тока, когда потенциал увеличивается от около -0,60 В до около 0 В. Выходной ток восстановления медиатора переходит от отрицательного к положительному при увеличении потенциала от около -0,30 В до около 0,30 В. В случае, когда сенсорная полоска недостаточно заполнена, рабочий электрод окисляет восстановленный медиатор, полученный в результате ферментной реакции, тогда как  
35 подэлемент восстанавливает кислород. Это формирует полную окислительно-восстановительную реакцию через реакции в полуэлементе между рабочим электродом и подэлементом. Хотя имеется наложение выходных токов от восстановления кислорода и восстановления медиатора между около -0,30 В и около 0 В, выходные токи выше около 0 В, по существу, происходят только из восстановления медиатора. Таким  
40 образом, порог объема может выбираться на основании расширенного выходного сигнала опроса, включающего в себя выходные токи только для восстановления медиатора, или из комбинации восстановлений медиатора и кислорода, с тем чтобы расширенный выходной сигнал опроса включал в себя выходные токи только из реакции медиатора или из комбинации выходных токов из реакций медиатора и кислорода.

45 Могут выбираться другие пороги объема.

Порог объема может выбираться для различения первых расширенных выходных сигналов, возникающих в результате восстановления кислорода, и вторых расширенных выходных сигналов, возникающих в результате восстановления медиатора, М.

Различение включает в себя пороги объема, которые разделяют, по существу, все первые расширенные выходные сигналы и, по существу, все вторые расширенные выходные сигналы. Различение включает в себя пороги объема, которые разделяют, по существу, все первые расширенные выходные сигналы, и менее чем все вторые расширенные выходные сигналы от оставшейся части вторых расширенных выходных сигналов. Различение включает в себя пороги объема, которые разделяют по существу, все вторые расширенные выходные сигналы и менее чем все первые расширенные выходные сигналы от оставшейся части первых расширенных выходных сигналов. Различение включает в себя пороги объема, выбранные для повышения точности и/или достоверности биосенсора и/или оценки объема. Различение включает в себя пороги объема, выбранные для различения соединений с высоким и низким окислительно-восстановительным потенциалом или электродным потенциалом. Различение включает в себя пороги объема, выбранные для разделения первых и вторых расширенных выходных сигналов на основании других критериев. Множество порогов объема может выбираться для различения выходных сигналов опроса на основании объема образца, трех или более медиаторов или окислительно-восстановительных соединений, или на основании других критериев.

Биосенсор измеряет и сравнивает выходной сигнал опроса с порогом объема. В случае, когда выходной сигнал опроса не достигает порога объема, данный выходной сигнал опроса представляет собой расширенный выходной сигнал, показывающий, что образец покрывает подэлемент 1010 и рабочий электрод 1008, но не покрывает интегрирующий электрод 1006. Таким образом, образец имеет недостаточный объем для анализа; сенсорная полоска недостаточно заполнена. Напротив, в случае, когда выходной сигнал опроса достигает порога объема, данный выходной сигнал опроса включает в себя второй расширенный выходной сигнал, показывающий, что образец достаточно покрывает подэлемент 1010, рабочий электрод 1008 и интегрирующий электрод 1006. Таким образом, образец имеет достаточный объем для анализа; сенсорная полоска считается достаточно заполненной.

Моделирование биосенсора с системой распознавания недостаточного заполнения показывает, что наличие окислительно-восстановительной пары не является обязательным для использования высоких и низких потенциалов опроса для определения, является ли достаточным объем образца. Окислительно-восстановительная пара на подэлементе и интегрирующем электроде, такая как медиатор и кислород, могут улучшить выходные сигналы объема. Однако высокие и низкие окислительно-восстановительные потенциалы основываются не только на окислительно-восстановительной паре.

В процессе моделирования высокие и низкие потенциалы опроса подавались в резистор с сопротивлением 1 МОм. Высокие и низкие потенциалы опроса, по существу, совпадают с обычными и расширенными последовательностями опроса в сигнале опроса. Резистор моделирует образец в сенсорной полоске. Протекание тока моделирует выходные сигналы объема из образца.

На фиг.14 и фиг.15 изображены диаграммы входных и выходных сигналов, использованных в моделировании. Фиг.14 показывает диаграммы входных и выходных сигналов, использованных в моделировании, целиком. Фиг.15 показывает расширенное изображение двух последних циклов сигналов опроса, тестового сигнала возбуждения, и выходных сигналов, показанных на фиг.14. Входные сигналы включают в себя обычные и расширенные последовательности опроса (потенциал), тестовый сигнал возбуждения (потенциал), выходные сигналы опроса (ток), и тестовый выходной сигнал

(ток).

5 Моделирование включает в себя семь циклов обычных и расширенных последовательностей опроса до запуска аналитического потенциала или тестового сигнала возбуждения. Каждый цикл включает в себя два обычных входных импульса  
 10 обычной последовательности опроса и два расширенных входных импульса расширенной последовательности опроса. Два обычных входных импульса обычной последовательности опроса имеют обычные амплитуды 0,45 В. Расширенная последовательность опроса содержит первый расширенный входной импульс с высокой расширенной амплитудой 0,45 В и второй расширенный входной импульс с низкой  
 15 расширенной амплитудой 0,1 В. Расширенный период опроса зафиксирован на 0,25 с. Каждая из обычных и расширенных последовательностей опроса имеет ширину импульса 20 мс и интервал импульсов 100 мс. Скорость образца составляет 100 пунктов/с.

15 В процессе моделирования подается два импульса обычной последовательности опроса. Наличие "образца" подтверждается в случае, когда выходной сигнал опроса (ток) для второго обычного входного импульса (потенциал) обычной последовательности опроса достигает порога 0,13 мкА. В случае, когда "образец" присутствует, в процессе моделирования подается расширенная последовательность  
 20 опроса. В процессе моделирования шесть раз (первые шесть циклов) производится попытка достижения порога 0,13 мкА в течение низкой расширенной амплитуды второго расширенного входного импульса. Моделирование не достигает цели в течение первых шести циклов, поскольку выходной сигнал опроса для низкой расширенной амплитуды вторых импульсов составляет только около 0,1 мкА. В течение седьмого цикла моделирование является успешным относительно достижения порога 0,13 мкА.  
 25 Выходной сигнал опроса (ток) для низкой расширенной амплитуды второго расширенного входного импульса соответствует порогу 0,13 мкА в момент времени около 3,4 с. Таким образом, в процессе моделирования сразу же подается тестовый сигнал возбуждения.

30 На фиг.16 изображено схематическое представление биосенсора 1600 с системой распознавания недостаточного заполнения. Биосенсор 1600 определяет концентрацию определяемого вещества в образце биологической жидкости. Система распознавания недостаточного заполнения показывает, когда образец биологической жидкости имеет достаточный или недостаточный объем, или является достаточно или недостаточно  
 35 большим, соответственно, для обеспечения точного и/или достоверного анализа одного или более определяемых веществ, как обсуждалось ранее. Биосенсор 1600 включает в себя устройство тестирования 1602 и сенсорную полоску 1604, которая может быть реализована как настольное устройство, портативное или переносное устройство и т.п. Переносное устройство представляет собой устройство, которое может поместиться в  
 40 человеческой руке и является переносным. Примером переносного устройства является устройство тестирования контроля уровня глюкозы в крови Ascensia® Elite Blood Glucose Monitoring System, поставляемое Bayer HealthCare, LLC, Elkhart, IN. Система распознавания недостаточного заполнения может иметь другие реализации в биосенсоре.

45 Устройство тестирования 1602 и сенсорная полоска 1604 могут быть приспособлены для реализации системы электрохимических сенсоров, системы оптических сенсоров, комбинации указанного и т.п. Система распознавания недостаточного заполнения может улучшить точность и/или достоверность биосенсора 1600 для определения того, когда выполняется условие недостаточного заполнения, для анализа одного или более определяемых веществ, для оценки объема образца и т.п. Биосенсор 1600 может быть

применен для определения концентраций одного или более определяемых веществ, таких как алкоголь, глюкоза, мочева кислота, лактат, холестерин, билирубин, свободные жирные кислоты, триглицериды, белки, кетоны, фенилаланин, ферменты и т.п., в биологической жидкости, такой как цельная кровь, моча, слюна и т.п. Хотя показана конкретная конфигурация, биосенсор 1600 может иметь другие конфигурации, включая конфигурации с дополнительными компонентами.

Сенсорная полоска 1604 имеет основание 1606, которое формирует резервуар 1608, и канал 1610 с отверстием 1612. Резервуар 1608 и канал 1610 могут быть накрыты крышкой с воздушным клапаном. Резервуар 1608 задает частично изолированный объем. Резервуар 1608 может содержать композицию, которая помогает удерживать жидкий образец, такой как набухающие в воде полимеры и пористые полимерные матрицы. Реагенты могут быть помещены в резервуар 1608 и/или канал 1610. Реагенты включают в себя один или более ферментов, медиаторов, связующих веществ и других активных и инертных соединений. Реагенты включают в себя химический индикатор для оптической системы. Сенсорная полоска 1604 может иметь интерфейс образца 1614, находящийся в электрическом соединении с резервуаром 1608. Интерфейс образца 1614 может быть размещен на сенсорной полоске 1604 для удобного доступа к нему устройства тестирования. Сенсорная полоска 1604 может иметь другие конфигурации.

Интерфейс образца 1614 имеет проводники, соединенные с рабочим электродом и интегрирующим электродом. Электроды могут находиться, по существу, в одной и той же плоскости. Электроды могут быть размещены на поверхности основания 1606, которое формирует резервуар 1608. Электроды могут продолжаться или выступать в объем, сформированный резервуаром 1608. Диэлектрический слой может частично покрывать проводники и/или электроды. Интегрирующий электрод может иметь подэлемент или переключающий электрод. Подэлемент может быть размещен выше по потоку относительно рабочего электрода. Переключающий электрод может представлять собой третий электрод. Медиатор, М, может быть размещен между рабочим и интегрирующим электродами, при этом медиатор между переключающим и рабочим электродами отсутствует, как обсуждалось ранее. Могут быть использованы другие медиаторы, или медиаторы могут не использоваться. Интерфейс образца 1614 может иметь другие электроды и проводники. Интерфейс образца 1614 может иметь один или более оптических порталов или отверстий для наблюдения образца. Интерфейс образца 1614 может иметь другие компоненты или конфигурации.

Устройство тестирования 1602 содержит электрические схемы 1616, соединенные с интерфейсом сенсора 1618, и, необязательно, дисплей 1620. Электрические схемы 1616 включают в себя процессор 1622, соединенный с генератором сигнала 1624, и носитель информации 1628. Устройство тестирования 1602 может иметь другие компоненты и конфигурации.

Генератор сигнала 1624 подает электрические входные сигналы на интерфейс сенсора 1618 в ответ на процессор 1622. Электрические входные сигналы могут включать в себя сигналы опроса и тестовые сигналы возбуждения, используемые в системе распознавания недостаточного заполнения. Электрические входные сигналы могут включать в себя электрические сигналы, используемые для функционирования или управления детектором и источником света в интерфейсе сенсора 1618 для системы оптических сенсоров. Электрические входные сигналы могут включать в себя тестовый сигнал возбуждения, используемый в системе электрохимических сенсоров. Сигнал опроса и тестовый сигнал возбуждения для системы распознавания недостаточного заполнения могут являться частью или быть встроены в тестовый сигнал возбуждения для системы

электрохимических сенсоров. Электрические входные сигналы могут передаваться интерфейсом сенсора 1618 в интерфейс образца 1614. Электрические входные сигналы могут представлять собой потенциал или ток, и могут быть постоянными, переменными, или комбинацией того и другого, например, в случае, когда сигнал переменного тока 5 подается со смещением сигнала постоянного тока. Электрические входные сигналы могут подаваться как единичный импульс или как множество импульсов, последовательностей или циклов. Генератор сигнала 1624 также может записывать сигналы, принятые от сенсорного интерфейса 1618, как генератор - устройство записи.

Носитель информации 1628 может представлять собой магнитную, оптическую или 10 полупроводниковую память, другое читаемое процессором запоминающее устройство и т.п. Носитель информации 1628 может представлять собой несъемное запоминающее устройство или съемное запоминающее устройство, такое как карта памяти.

Процессор 1622 реализует систему распознавания недостаточного заполнения и 15 обработку данных с использованием считываемого процессором кода программного обеспечения и данных, хранящихся на носителе информации 1628. Процессор 1622 запускает систему распознавания недостаточного заполнения в ответ на наличие сенсорной полоски 1604 в интерфейсе сенсора 1618, помещение образца в сенсорную полоску 1604, пользовательский ввод и т.п. Процессор 1622 подает генератору сигнала 1624 указание на подачу электрических входных сигналов на интерфейс сенсора 1618.

Процессор 1622 принимает и измеряет выходные сигналы от интерфейса сенсора 20 1618. Выходные сигналы могут представлять собой электрические сигналы, такие как ток или потенциал, или свет. Выходные сигналы включают в себя выходной сигнал опроса и тестовый выходной сигнал, используемые в системе распознавания недостаточного заполнения. Выходные сигналы включают в себя тестовый выходной 25 сигнал, сгенерированный в ответ на окислительно-восстановительную реакцию определяемого вещества в образце. Выходные сигналы могут быть сгенерированы с использованием оптической системы, электрохимической системы и т.п. Выходные сигналы опроса для системы распознавания недостаточного заполнения могут являться частью или быть встроены в тестовый выходной сигнал для системы электрохимических 30 сенсоров. Процессор 1622 может сравнивать выходные сигналы опроса с одним или более порогами опроса, как обсуждалось ранее.

Процессор 1622 подает сигнал ошибки или другое указание на условие недостаточного 35 заполнения в случае, когда выходной сигнал опроса показывает, что размер образца является недостаточно большим, как обсуждалось ранее. Процессор 1622 может отображать сигнал ошибки на дисплее 1620 и может сохранять сигнал ошибки и сопутствующие данные на носителе информации 1628. Процессор 1622 может подавать сигнал ошибки в любой момент времени в течение или после анализа определяемого вещества. Процессор 1622 может подавать сигнал ошибки в случае, когда условие 40 недостаточного заполнения было обнаружено, и может запрашивать у пользователя добавление большего количества биологической жидкости в сенсорную полоску 1604. Процессор 1622 может останавливать анализ определяемого вещества в случае, когда обнаружено условие недостаточного заполнения.

Процессор 1622 определяет концентрации определяемых веществ на основании 45 тестовых выходных сигналов. Результаты анализа определяемого вещества подаются на дисплей 1620 и могут сохраняться на носителе информации 1628. Инструкции относительно реализации анализа определяемого вещества могут подаваться посредством считываемого процессором кода программного обеспечения, хранящегося на носителе информации 1628. Код может представлять собой объектный код или любой

другой код, описывающий или управляющий описанной функциональностью. Данные анализа определяемого вещества могут подвергаться одной или более обработкам данных в процессоре 1622, включая определение скорости распада, постоянных К, градиентов, пересечений, и/или температуры образца.

5 Интерфейс сенсора 1618 имеет контакты, которые соединяются или электрически взаимодействуют с проводниками в интерфейсе образца 1614 сенсорной полоски 1604. Электрическое взаимодействие включает в себя взаимодействие через провода, беспроводное взаимодействие и т.п. Интерфейс сенсора 1618 передает электрические входные сигналы от генератора сигнала 1624 через контакты на разъемах в интерфейсе  
10 образца 1614. Интерфейс сенсора 1618 передает выходные сигналы от интерфейса образца 1614 процессору 1622 и/или генератору сигнала 1624. Интерфейс сенсора 1618 может включать в себя детектор, источник света и другие компоненты, используемые в системе оптических сенсоров.

Дисплей 1620 может быть аналоговым или цифровым. Дисплей 1620 может быть  
15 жидкокристаллическим, светодиодным, вакуумным флуоресцентным, или другим дисплеем, приспособленным для показа цифровых отсчетов. Могут быть использованы другие дисплеи. Дисплей 1620 электрически взаимодействует с процессором 1622. Дисплей 1620 может быть отделен от устройства тестирования 1602, например, в случае наличия беспроводного взаимодействия с процессором 1622. В качестве альтернативы,  
20 дисплей 1620 может быть удален из устройства тестирования 1602, например, в случае, когда устройство тестирования 1602 электрически взаимодействует с удаленным вычислительным устройством, дозирующим насосом для лекарств, и т.п.

В процессе использования, биосенсор 1600 активирует и выполняет одну или более  
диагностических процедур или других подготовительных функций до начала анализа  
25 образца. Сенсорная полоска 1604 размещается с возможностью взаимодействия с устройством тестирования 1602. Взаимодействие включает в себя размещения, в которых интерфейс образца 1614 находится в электрическом и/или оптическом взаимодействии с интерфейсом сенсора 1618. Электрическое взаимодействие включает в себя передачу входных и/или выходных сигналов между контактами в интерфейсе сенсора 1618 и  
30 проводниками в интерфейсе образца 1614. Оптическое взаимодействие включает в себя передачу света между оптическим порталом в интерфейсе образца 1614 и детектором в интерфейсе сенсора 1618. Оптическое взаимодействие включает в себя передачу света между оптическим порталом в интерфейсе образца 1614 и источником света в интерфейсе сенсора 1618.

35 Сенсорная полоска 1600 получает жидкий образец биологической жидкости. Образец передается в объем, сформированный резервуаром 1608, путем введения жидкости в отверстие 1612. Жидкий образец протекает через канал 1610 в резервуар 1608, заполняя объем с вытеснением ранее содержащегося в нем воздуха. Жидкий образец химически реагирует с реагентами, помещенными в канал 1610 и/или резервуар 1608.

40 Биосенсор 1600 может подавать обычную последовательность опроса сигнала опроса сразу же после активации, сразу же после завершения подготовительных функций, после выбранного периода времени, или когда производится дополнительный ввод или выполняется другое действие, такое как помещение сенсорной полоски во взаимодействие с устройством тестирования 1602. Процессор 1622 подает генератору сигнала 1624 указание на передачу обычной последовательности опроса сигнала опроса на интерфейс сенсора 1618, который подает обычную последовательность опроса в образец через электроды в интерфейсе образца 1614. Генератор сигнала 1624 циклически  
45 проходит через один или более обычных периодов опроса в соответствии с указаниями

процессора 1622, подавая обычную последовательность опроса в резервуар 1608 в сенсорной полоске 1604. В случае, когда образец присутствует в резервуаре 1608, образец генерирует выходной сигнал образца в ответ на обычную последовательность опроса.

5 Процессор 1622 определяет, когда образец биологической жидкости для анализа присутствует или не присутствует. Интерфейс образца 1614 подает выходной сигнал образца на интерфейс сенсора 1618. Процессор 1622 принимает выходной сигнал образца от сенсорного интерфейса 1618. Процессор 1622 может показывать выходной сигнал образца на дисплее 1620 и/или может сохранять выходной сигнал образца на носителе информации 1628. Процессор 1622 обнаруживает наличие образца в случае, когда  
10 выходной сигнал опроса для образца достигает одного или более порогов образца. Процессор 1622 обнаруживает отсутствие образца в случае, когда выходной сигнал опроса для образца не достигает одного или более порогов образца.

Генератор сигнала 1624 переходит от обычной последовательности опроса к расширенной последовательности опроса, в соответствии с указанием процессора 1622,  
15 в случае, когда образец присутствует. Процессор 1622 может останавливать обычную последовательность опроса и подавать расширенную последовательность опроса в образец сразу же или после выбранного периода времени. Процессор 1622 дает генератору сигнала 1624 указание на подачу расширенной последовательности импульсов на интерфейс сенсора 1618, который подает расширенную  
20 последовательность импульсов в образец через электроды в интерфейсе образца 1614. Образец генерирует выходной сигнал объема в ответ на расширенную последовательность опроса.

Процессор 1622 определяет, когда образец биологической жидкости имеет достаточный или недостаточный объем для анализа. Интерфейс образца 1614 подает  
25 выходной сигнал объема на интерфейс сенсора 1618. Процессор 1622 принимает выходной сигнал объема от сенсорного интерфейса 1618. Процессор 1622 может показывать выходной сигнал объема на дисплее 1620 и/или может сохранять выходной сигнал объема на носителе информации 1628. Процессор 1622 сравнивает выходной сигнал объема с одним или более порогами объема. Процессор 1622 определяет, что  
30 образец имеет достаточный объем, или условие достаточного заполнения, в случае, когда выходной сигнал опроса для объема достигает одного или более порогов объема. Процессор 1622 определяет, что образец имеет недостаточный объем, или условие недостаточного заполнения, в случае, когда выходной сигнал опроса для объема не достигает одного или более порогов объема.

35 В случае, когда объема образца не является достаточным для анализа, процессор 1622 может запросить у пользователя добавление большего количества образца, перезапустить обычную последовательность опроса, войти в спящий режим, остановить тестовый сигнал возбуждения, выполнить комбинацию указанного и т.п. В случае спящего режима, процессор 1622 перезапускает обычную последовательность опроса  
40 в случае, когда принимается дополнительное входное воздействие, такое как добавление большего количества образца. Для перезапуска обычной последовательности опроса процессор 1622 дает генератору сигнала 1624 указание на подачу обычной последовательности опроса сигнала опроса на интерфейс сенсора 1618, который подает обычную последовательность опроса в образец через электроды в интерфейсе образца  
45 1614. Процессор 1622 может деактивироваться или может циклически подавать обычные последовательности опроса до тех пор, пока выходной сигнал объема не будет соответствовать одному или более порогам объема, в течение фиксированного периода времени, в течение выбранного количества циклов, может выполнять комбинацию

указанного и т.п.

Процессор 1622 может запросить у пользователя добавление большего количества биологической жидкости в сенсорную полоску 1604 до продолжения анализа определяемого вещества. Процессор 1622 может подавать сигнал ошибки или другой указатель на условие недостаточного заполнения в случае, когда выходной сигнал объема показывает, что размер образца является недостаточно большим. Сигнал ошибки может быть показан на дисплее 1620 и/или сохранен на носителе информации 1628. Сигнал ошибки может включать в себя запрос или символ, запрашивающий добавление образца у пользователя. Процессор 1622 может подавать сигнал ошибки сразу же или в другой момент времени.

В случае, когда в резервуаре 1608 присутствует большее количество образца, большее количество образца генерирует другой выходной сигнал образца в ответ на обычную последовательность опроса. Процессор 1622 определяет наличие большего количества образца в случае, когда другой выходной сигнал образца достигает того же или другого порога образца.

В случае, когда обнаружено наличие большего количества образца, процессор 1622 останавливает обычную последовательность опроса и подает расширенную последовательность опроса в большее количество образца. Большее количество образца генерирует выходной сигнал опроса для другого объема в ответ на расширенную последовательность опроса. Затем процессор 1622 сравнивает выходной сигнал другого объема с одним или более порогами объема. Выходной сигнал другого объема может показывать достаточный объем образца (условие достаточного заполнения) или недостаточный объем образца (условие недостаточного заполнения) в случае, когда выходной сигнал другого объема достигает или не достигает, соответственно, одного или более порогов объема. Если объем образца является недостаточным для анализа после второго наполнения, процессор 1622 может повторять предшествующие процедуры выбранное количество раз или до тех пор, пока не будет получен достаточный объем, может останавливать тестирование и т.п.

В случае, когда процессор 1622 определяет, что образец имеет достаточный объем для анализа, процессор 1622 дает генератору сигнала 1624 указание на подачу тестового сигнала в образец. Интерфейс сенсора 1618 подает тестовый сигнал возбуждения в образец через интерфейс образца 1614 в течение периода тестирования. Образец генерирует тестовый выходной сигнал в ответ на тестовый сигнал возбуждения. Интерфейс образца 1614 подает тестовый выходной сигнал на интерфейс сенсора 1618.

Процессор 1622 может подавать генератору сигнала 1624 указание на подачу тестового сигнала возбуждения на интерфейс сенсора 1618 в случае, когда выходной сигнал объема достигает одного или более порогов объема. Процессор 1622 может иметь электрическую схему компаратора для подачи тестового сигнала возбуждения на интерфейс сенсора 1618 в случае, когда выходной сигнал объема достигает одного или более порогов объема. В электрической схеме компаратора выходной сигнал объема может подаваться на вход электрического (аналогового) компаратора и т.п. Компаратор сравнивает выходной сигнал объема со значением порога объема. В случае, когда выходной сигнал опроса равен или превышает, или только превышает, значение порога объема, выход компаратора инициирует запуск тестового сигнала возбуждения.

В случае, когда объем образца является достаточным для анализа, процессор 1622 дает указание генератору сигнала 1624 на подачу тестового сигнала возбуждения на интерфейс сенсора 1618. В оптической системе интерфейс сенсора 1618 обеспечивает электрические входные сигналы для функционирования детектора и источника света.

Интерфейс сенсора 1618 принимает тестовый выходной сигнал от детектора. В электрохимической системе интерфейс сенсора 1618 подает тестовый сигнал возбуждения в образец через интерфейс образца 1614. Тестовый сигнал возбуждения для системы распознавания недостаточного заполнения может представлять собой часть тестового сигнала или быть интегрированным в него. Образец генерирует тестовый выходной сигнал из окислительно-восстановительной реакции определяемого вещества в ответ на тестовый сигнал возбуждения. Интерфейс образца 1614 передает тестовый выходной сигнал на интерфейс сенсора 1618.

Образец генерирует один или более тестовых выходных сигналов в ответ на тестовый сигнал возбуждения. Процессор 1622 принимает тестовый выходной сигнал от сенсорного интерфейса 1618. Процессор 1622 измеряет тестовый выходной сигнал, сгенерированный образцом. Процессор 1622 может показывать тестовый выходной сигнал на дисплее 1620 и/или может сохранять тестовый выходной сигнал на носителе информации 1628. Биосенсор 1600 определяет концентрации одного или более определяемых веществ в образце на основании одного или более тестовых выходных сигналов.

Процессор 1622 принимает тестовый выходной сигнал от сенсорного интерфейса 1618. Процессор 1622 определяет концентрацию определяемого вещества в образце на основании тестового выходного сигнала. Процессор 1622 может показывать тестовый выходной сигнал на дисплее 1620 и/или может сохранять тестовый выходной сигнал на носителе информации 1628.

Без ограничения объема, применения или реализации, ранее описанные способы и системы могут быть реализованы с использованием такого алгоритма, как:

Этап 1: включить питание биосенсора.

Этап 2: выполнить самопроверку биосенсора и стандартизацию электроники.

Этап 3: выполнить первоначальные тестирования температуры и другие тестирования.

Этап 4: запустить обычную последовательность импульсов опроса при выбранной частоте, ширине обычного входного импульса и амплитуде обычного входного импульса.

Этап 5: проверить выходной(-ые) сигнал(-ы) образца для расширенной последовательности импульсов опроса.

Если  $s <$  порога образца, продолжить обычную последовательность импульсов опроса (Этап #4).

Если  $s \geq$  порога образца, повторить ту же самую проверку через 5 мс.

Если после повтора  $s <$  порога образца, продолжить обычную последовательность импульсов опроса (Этап #4).

Если после повтора  $s \geq$  порога образца, перейти к расширенной последовательности импульсов опроса в заданный момент времени.

Этап 6: запустить расширенную последовательность импульсов опроса: первый расширенный входной импульс с первой расширенной амплитудой; второй расширенный входной импульс со второй расширенной амплитудой.

Этап 7: начать с 0 отсчет  $t_{ext}$  продолжительности расширенного периода опроса.

Этап 8: проверить выходной сигнал объема ( $v$ ) для расширенной последовательности импульсов опроса при второй расширенной амплитуде второго расширенного входного импульса.

Если  $v <$  порога объема, возвратиться к обычной последовательности импульсов опроса (Этап #4).

Если  $v \geq$  порога объема, повторить ту же самую проверку через 5 мс.

Если после повтора  $v <$  порога объема, возвратиться к обычной последовательности импульсов опроса (Этап #4).

Если после повтора  $v \geq$  порога объема, запустить тестовый сигнал возбуждения.

Этап 9: Если  $t_{ext} > 1$  с, запустить дополнительный запрос в пользовательском интерфейсе для предупреждения пользователя о необходимости добавлении большего количества образца.

Этап 10: Если  $t_{ext} > 60$  с, выдать ошибку "недостаточное количество образца".

Несмотря на то что были описаны различные варианты осуществления изобретения, специалистам в данной области техники будет ясно, что в пределах объема изобретения возможны другие варианты осуществления и реализации.

#### Формула изобретения

1. Способ оценки объема образца в биосенсоре, содержащий подачу регулярной последовательности опроса, причем регулярная последовательность опроса, по существу, исключает необратимые изменения концентрации по меньшей мере одного аналита в образце во время подачи регулярной последовательности опроса; обнаружение наличия образца; подачу расширенной последовательности опроса, содержащей по меньшей мере один отличающийся расширенный входной импульс, причем расширенная последовательность опроса по существу исключает необратимые изменения концентрации по меньшей мере одного аналита в образце во время подачи расширенной последовательности опроса; и определение того, является ли объем образца достаточным для анализа по меньшей мере одного аналита в образце.
2. Способ по п. 1, дополнительно включающий подачу возбуждающего измерительного сигнала, когда определено, что объем образца является достаточным для анализа по меньшей мере одного аналита в образце.
3. Способ по п. 2, дополнительно содержащий определение концентрации по меньшей мере одного аналита в образце.
4. Способ по п. 2, в котором регулярные и расширенные последовательности опроса и возбуждающий измерительный сигнал являются частью управляемого электрохимического амперометрического анализа.
5. Способ по п. 2, в котором возбуждающий измерительный сигнал имеет по меньшей мере один возбуждающий измерительный входной импульс с амплитудой, которая, по существу, равна амплитуде по меньшей мере одного входного импульса регулярной последовательности опроса.
6. Способ по п. 1, в котором последний импульс в расширенной последовательности опроса представляет собой расширенный импульс, который имеет отличающуюся амплитуду, отличающуюся ширину импульса, или и то и другое, чем импульсы регулярной последовательности опроса.
7. Способ по п. 1, в котором регулярная последовательность опроса содержит по меньшей мере один регулярный входной импульс и расширенная последовательность опроса содержит по меньшей мере один аналогичный расширенный входной импульс, при этом по меньшей мере один аналогичный расширенный входной импульс имеет расширенную амплитуду, которая, по существу, равна регулярной амплитуде по меньшей мере одного регулярного

входного импульса, и

при этом по меньшей мере один отличающийся расширенный импульс имеет другую расширенную амплитуду, которая не равна регулярной амплитуде по меньшей мере одного регулярного входного импульса.

5 8. Способ по п. 1, в котором

регулярная последовательность опроса содержит по меньшей мере один регулярный входной импульс и

10 расширенная последовательность опроса содержит по меньшей мере один цикл, при этом указанный по меньшей мере один цикл содержит по меньшей мере один аналогичный расширенный входной импульс и по меньшей мере один отличающийся расширенный входной импульс.

15 9. Способ по п. 8, в котором по меньшей мере один аналогичный расширенный входной импульс имеет расширенную амплитуду, которая, по существу, равна регулярной амплитуде по меньшей мере одного регулярного входного импульса, при этом по меньшей мере один отличающийся расширенный импульс имеет другую расширенную амплитуду, которая не равна регулярной амплитуде по меньшей мере одного регулярного входного импульса.

20 10. Способ по п. 8, в котором последний импульс в по меньшей мере одном цикле представляет собой указанный по меньшей мере один отличающийся расширенный импульс.

11. Способ по п. 1, дополнительно содержащий вычисление времени задержки, когда объем образца является недостаточным; и определение того, является ли объем образца достаточным для анализа по меньшей мере одного аналита в образце, после периода задержки.

25 12. Способ по п. 1, дополнительно содержащий указание, когда объем образца не является достаточным для анализа по меньшей мере одного аналита в образце.

13. Способ по п. 2, дополнительно содержащий, когда объем образца не является достаточным для анализа по меньшей мере одного аналита в образце,

остановку подачи возбуждающего измерительного сигнала;

30 запрос у пользователя добавить больше образца;

подачу еще одной регулярной последовательности опроса;

обнаружение наличия большего образца;

35 подачу другой расширенной последовательности опроса, содержащей по меньшей мере один отличающийся расширенный входной импульс, в больший образец, при этом указанный по меньшей мере один отличающийся расширенный входной импульс имеет отличающуюся амплитуду, отличающуюся ширину импульса, или и то и другое, чем импульсы регулярной последовательности опроса; и

определение того, имеет ли больший образец объем, достаточный для анализа по меньшей мере одного аналита в образце.

40 14. Способ по п. 1, дополнительно содержащий определение по меньшей мере одного выходного сигнала наличия образца из регулярной последовательности опроса и выходного сигнала объема образца из расширенной последовательности опроса с помощью по меньшей мере одного медиатора.

45 15. Способ по п. 14, в котором по меньшей мере один медиатор включает в себя медиатор с двухэлектронным переходом.

16. Способ оценки объема образца в биосенсоре, содержащий:

подачу регулярной последовательности опроса, причем регулярная последовательность опроса, по существу, устраняет необратимые изменения

концентрации по меньшей мере одного аналита в образце во время подачи регулярной последовательности опроса;

определение, когда по меньшей мере один выходной импульс в ответ на регулярную последовательность опроса достигает по меньшей мере одного порога наличия образца;

5 подачу расширенной последовательности опроса, причем расширенная последовательность опроса, по существу, устраняет необратимые изменения концентрации по меньшей мере одного аналита в образце во время подачи расширенной последовательности опроса;

10 определение, когда по меньшей мере один отличающийся выходной импульс в ответ на расширенную последовательность опроса достигает по меньшей мере одного порога объема образца;

указание, когда объем образца является недостаточным для анализа по меньшей мере одного аналита в образце; и

15 подачу возбуждающего измерительного сигнала, когда объем образца является достаточным для анализа по меньшей мере одного аналита в образце.

17. Способ по п. 16, в котором последний импульс в расширенной последовательности опроса представляет собой отличающийся расширенный импульс, который имеет отличающуюся амплитуду, отличающуюся ширину импульса, или и то и другое, чем импульсы регулярной последовательности опроса.

20 18. Способ по п. 16, в котором осуществляют подачу по меньшей мере одного аналогичного расширенного входного импульса с расширенной амплитудой, которая, по существу, равна регулярной амплитуде по меньшей мере одного регулярного входного импульса; и

25 подачу по меньшей мере одного отличающегося расширенного импульса с другой расширенной амплитудой, которая не равна регулярной амплитуде по меньшей мере одного регулярного входного импульса.

30 19. Способ по п. 18, дополнительно содержащий подачу возбуждающего измерительного сигнала возбуждения, содержащего по меньшей мере один возбуждающий измерительный входной импульс с амплитудой сигнала, которая, по существу, равна регулярной амплитуде по меньшей мере одного регулярного входного импульса.

20. Способ по п. 18, в котором расширенная последовательность опроса содержит по меньшей мере один цикл, при этом указанный по меньшей мере один цикл содержит по меньшей мере один аналогичный расширенный входной импульс и по меньшей мере

35 один отличающийся расширенный входной импульс.

21. Способ по п. 20, в котором по меньшей мере один аналогичный расширенный входной импульс имеет расширенную амплитуду, которая, по существу, равна регулярной амплитуде по меньшей мере одного регулярного входного импульса, причем по меньшей мере один отличающийся расширенный импульс имеет другую расширенную

40 амплитуду, которая не равна регулярной амплитуде по меньшей мере одного регулярного входного импульса.

22. Способ по п. 20, в котором последний импульс в указанном цикле представляет собой по меньшей мере один отличающийся расширенный импульс.

23. Способ по п. 16, дополнительно содержащий

45 обнаружение начального расширенного выходного импульса, который не достигает по меньшей мере одного или более порогов объема образца;

вычисление времени задержки после начального расширенного выходного импульса;

и

обнаружение следующего после периода задержки расширенного выходного импульса, который не достигает одного или более порогов объема образца.

24. Способ по п. 16, дополнительно содержащий

остановку подачи возбуждающего измерительного сигнала;

запрос у пользователя добавления больше образца;

подачу еще одной регулярной последовательности опроса в больший образец;

определение, когда по меньшей мере один выходной импульс в ответ на регулярную последовательность опроса из большего образца достигает по меньшей мере одного порога наличия образца;

подачу расширенной последовательности опроса в больший образец;

определение, когда по меньшей мере один отличающийся выходной импульс в ответ на расширенную последовательность опроса из большего образца достигает по меньшей мере одного порога объема образца; и

подачу возбуждающего измерительного сигнала в больший образец, когда объем образца является недостаточным для анализа по меньшей мере одного аналита в образце.

25. Способ по п. 17, дополнительно содержащий определение по меньшей мере одного выходного сигнала наличия образца из регулярной последовательности опроса и выходного сигнала объема образца из расширенной последовательности опроса с помощью по меньшей мере одного медиатора.

26. Способ по п. 25, в котором по меньшей мере один медиатор включает в себя медиатор с двухэлектронным переходом.

27. Способ по п. 16, дополнительно содержащий определение концентрации по меньшей мере одного аналита в образце.

28. Способ по п. 27, в котором регулярные и расширенные последовательности опроса и возбуждающий измерительный сигнал возбуждения являются частью управляемого электрохимического амперометрического анализа.

29. Биосенсор (1600) с системой распознавания недостаточного заполнения, содержащий

сенсорную полосу (1604), имеющую интерфейс образца (1614) на своем основании (1606), при этом интерфейс образца прилегает к резервуару (1608), сформированному основанием (1606); и

устройство измерения (1602), имеющее процессор (1622), соединенный с интерфейсом сенсора (1618), при этом интерфейс сенсора (1618) имеет генератор сигнала (1624) и интерфейс сенсора (1618) имеет электрическую связь с интерфейсом образца (1614); при этом

процессор (1622) управляет генератором сигнала (1624) для подачи регулярной последовательности опроса, причем регулярная последовательность опроса, по существу, устраняет необратимые изменения концентрации по меньшей мере одного аналита в образце во время подачи регулярной последовательности опроса;

процессор (1622) обнаруживает наличие образца,

процессор (1622) управляет генератором сигнала (1624) для подачи расширенной последовательности опроса, причем расширенная последовательность опроса, по существу, устраняет необратимые изменения концентрации по меньшей мере одного аналита в образце во время подачи расширенной последовательности опроса, процессор (1622) определяет, является ли объем образца достаточным для анализа по меньшей мере одного аналита в образце,

процессор (1622) управляет генератором сигнала (1624) для подачи возбуждающего

измерительного сигнала, когда объем образца является достаточным для анализа по меньшей мере одного аналита в образце, и

процессор (1622) сконфигурирован для определения концентрации по меньшей мере одного аналита в образце в ответ на возбуждающий измерительный (1622) выходной сигнал.

30. Биосенсор по п. 29, дополнительно содержащий компаратор, соединенный с процессором и интерфейсом сенсора, при этом компаратор сконфигурирован для определения, когда по меньшей мере один выходной импульс в ответ на регулярную последовательность опроса достигает по меньшей мере одного порогового значения наличия образца, и компаратор сконфигурирован для определения, когда по меньшей мере один отличающийся выходной импульс в ответ на расширенную последовательность опроса достигает по меньшей мере одного порогового значения объема образца.

31. Биосенсор по п. 29, в котором процессор управляет генератором сигнала для подачи возбуждающего измерительного сигнала, содержащего по меньшей мере один возбуждающий измерительный входной импульс с амплитудой, которая, по существу, равна регулярной амплитуде по меньшей мере одного регулярного входного импульса регулярной последовательности опроса.

32. Биосенсор по п. 29, в котором последний импульс в расширенной последовательности опроса представляет собой отличающийся расширенный импульс, который имеет отличающуюся амплитуду, отличающуюся ширину импульса, или и то и другое, чем импульсы регулярной последовательности опроса.

33. Биосенсор по п. 29, в котором расширенная последовательность опроса содержит по меньшей мере один аналогичный расширенный входной импульс и по меньшей мере один отличающийся расширенный импульс,

по меньшей мере один аналогичный расширенный входной импульс имеет расширенную амплитуду, которая, по существу, равна регулярной амплитуде по меньшей мере одного регулярного входного импульса регулярной последовательности опроса, и

по меньшей мере один отличающийся расширенный импульс имеет другую расширенную амплитуду, которая не равна регулярной амплитуде по меньшей мере одного регулярного входного импульса.

34. Биосенсор по п. 29, в котором расширенная последовательность опроса содержит по меньшей мере один цикл, при этом по меньшей мере один цикл содержит по меньшей мере один аналогичный расширенный входной импульс и по меньшей мере один отличающийся расширенный входной импульс.

35. Биосенсор по п. 29, в котором по меньшей мере один аналогичный расширенный входной импульс имеет расширенную амплитуду, которая, по существу, равна регулярной амплитуде по меньшей мере одного регулярного входного импульса регулярной последовательности опроса, и

по меньшей мере один отличающийся расширенный импульс имеет другую расширенную амплитуду, которая не равна регулярной амплитуде по меньшей мере одного регулярного входного импульса.

36. Биосенсор по п. 35, в котором последний импульс в по меньшей мере одном цикле является по меньшей мере одним отличающимся расширенным импульсом.

37. Биосенсор по п. 29, в котором

процессор вычисляет время задержки, когда объем образца является недостаточным;  
и

процессор определяет, является ли объем образца достаточным для анализа по меньшей мере одного аналита в образце, после времени задержки.

5 38. Биосенсор по п. 29, дополнительно содержащий дисплей, соединенный с процессором, при этом процессор показывает сигнал ошибки на дисплее в ответ на условие недостаточного заполнения,

процессор останавливает подачу возбуждающего измерительного сигнала,  
10 процессор запрашивает у пользователя добавить больше образца, процессор управляет генератором сигнала для подачи еще одной регулярной последовательности опроса,

процессор определяет, когда по меньшей мере один выходной импульс в ответ на регулярную последовательность опроса достигает по меньшей мере одного порога  
15 наличия образца,

процессор управляет генератором сигнала для подачи еще одной расширенной последовательности опроса,

процессор определяет, когда по меньшей мере один отличающийся выходной импульс в ответ на расширенную последовательность опроса достигает по меньшей мере одного  
20 порога объема образца, и

процессор управляет генератором сигнала для подачи возбуждающего измерительного сигнала, когда объем образца является достаточным для анализа по меньшей мере одного аналита в образце.

39. Биосенсор по п. 29, дополнительно содержащий интерфейс образца по меньшей  
25 мере с двумя электродами и по меньшей мере одним медиатором.

40. Биосенсор по п. 29, дополнительно содержащий интерфейс образца с интегрирующим электродом и рабочим электродом.

41. Биосенсор по п. 40, в котором интегрирующий и рабочий электрод включают в себя окислительно-восстановительную пару.

30 42. Биосенсор по п. 40, в котором интегрирующий электрод содержит подэлемент.

43. Биосенсор по п. 42, дополнительно содержащий медиатор, размещенный между интегрирующим и рабочим электродами, при этом медиатор, по существу, не размещен между рабочим электродом и подэлементом.

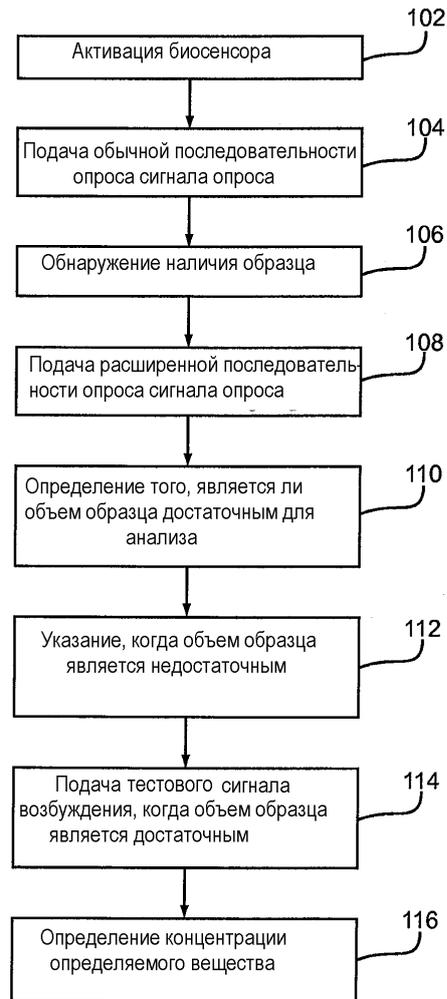
44. Биосенсор по п. 43, в котором медиатор включает в себя медиатор с  
35 двухэлектронным переходом.

45. Биосенсор по п. 43, в котором регулярная и расширенная последовательности опроса и возбуждающий измерительный сигнал являются частью электрохимического сенсорного анализа.

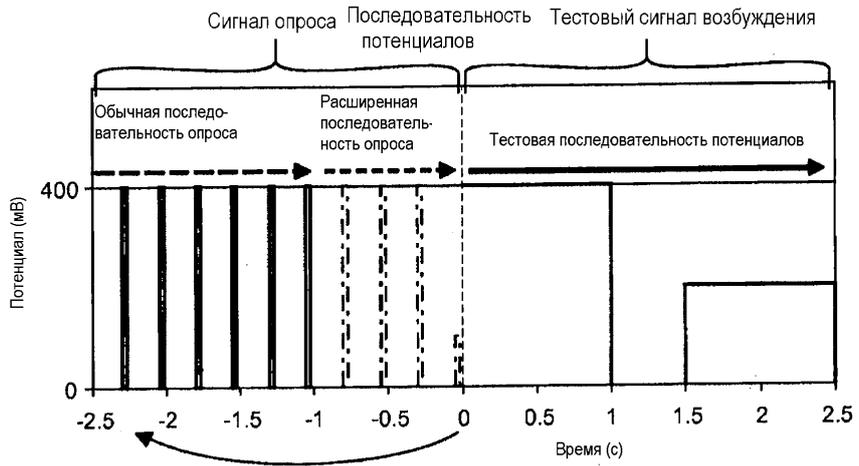
40

45

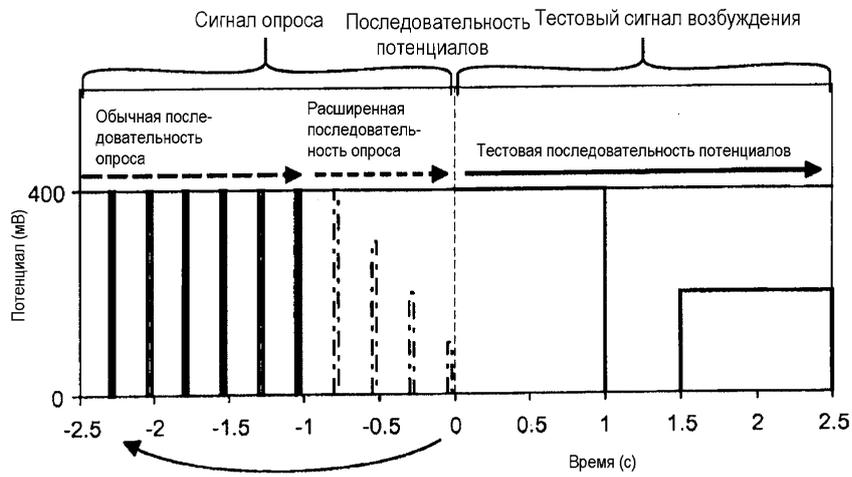
1/9



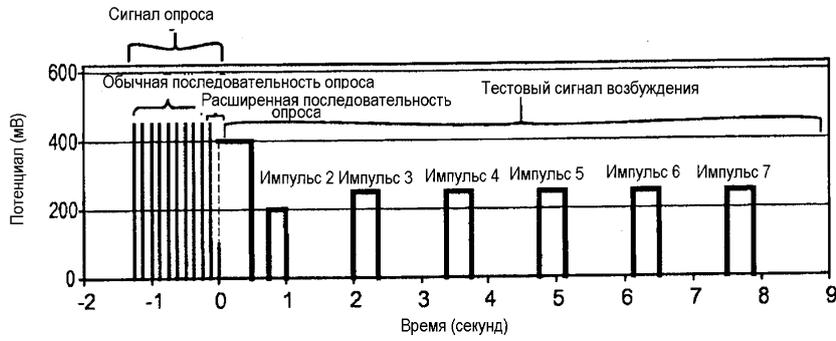
ФИГ.1



ФИГ.2



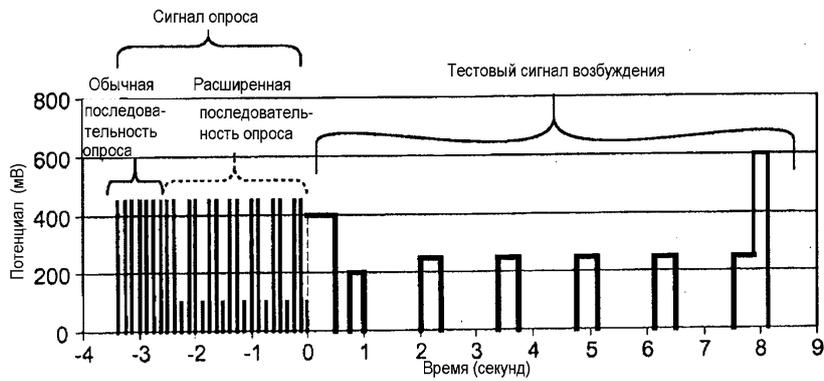
ФИГ.3



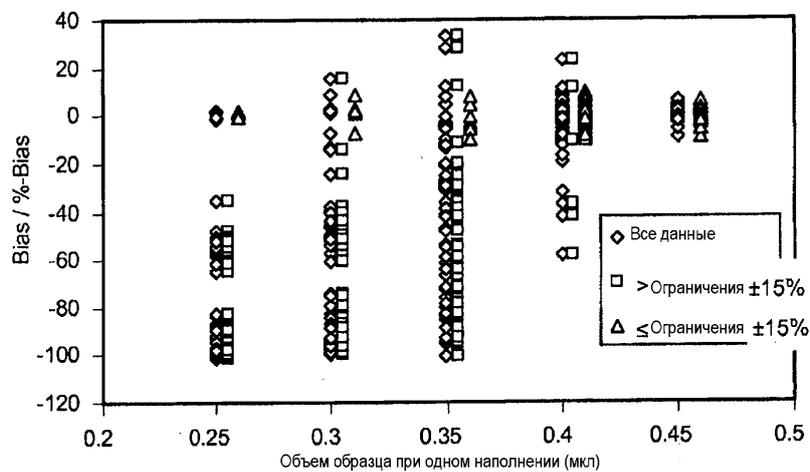
ФИГ. 4



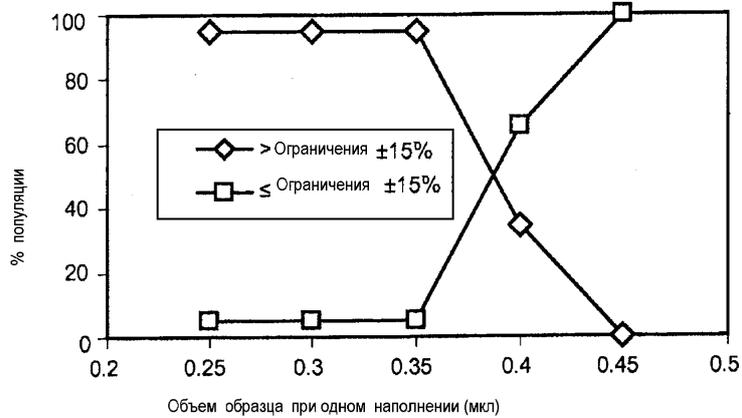
ФИГ. 5А



ФИГ. 5В

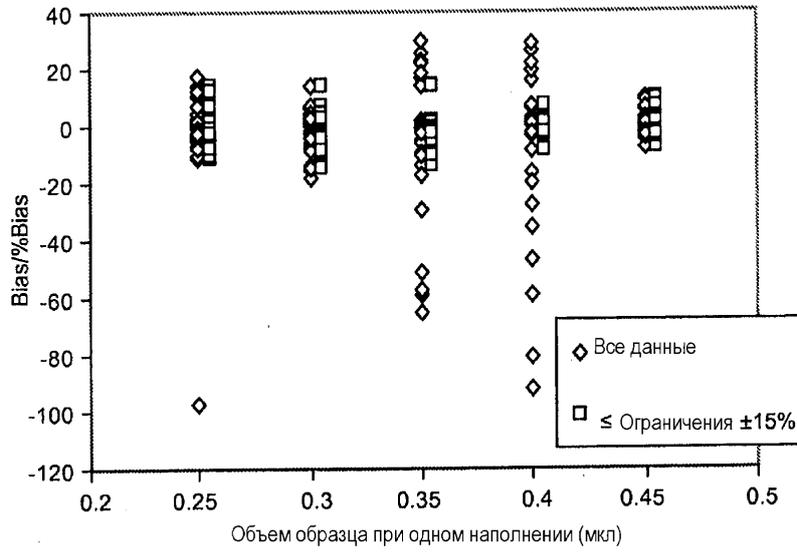


ФИГ.6

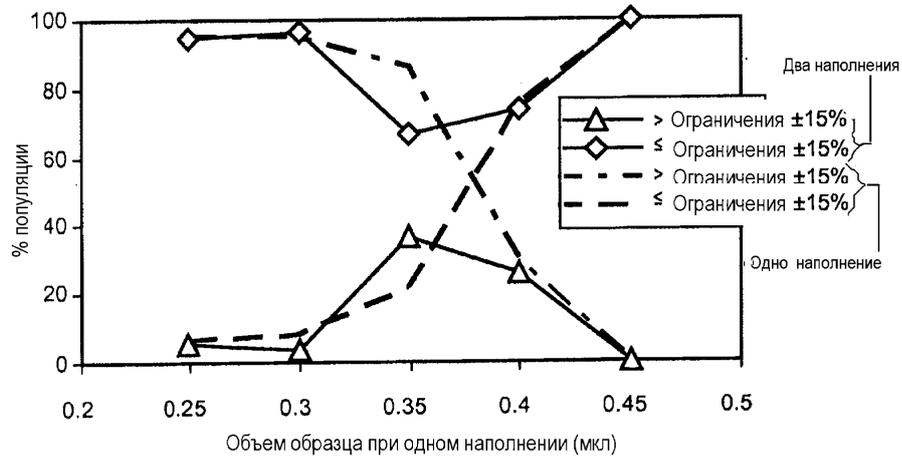


ФИГ.7

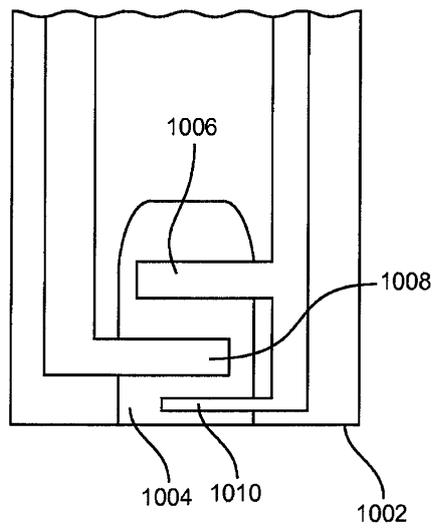
5/9



ФИГ.8

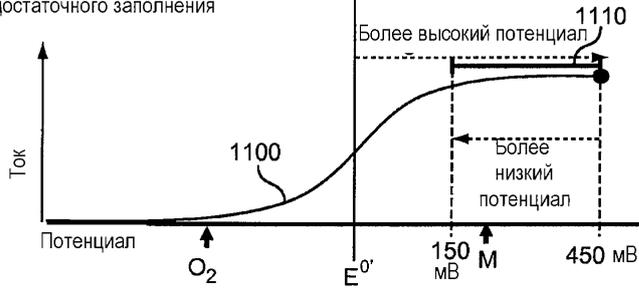


ФИГ.9



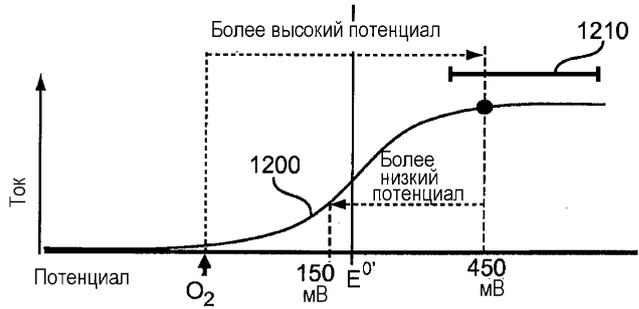
ФИГ.10

Условие достаточного заполнения

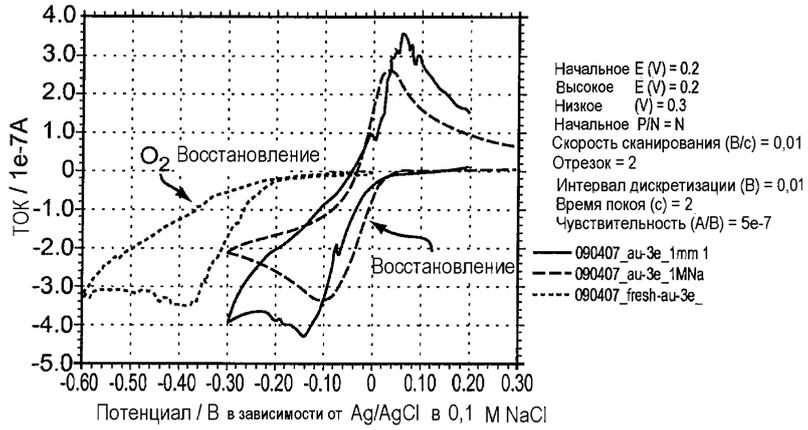


ФИГ.11

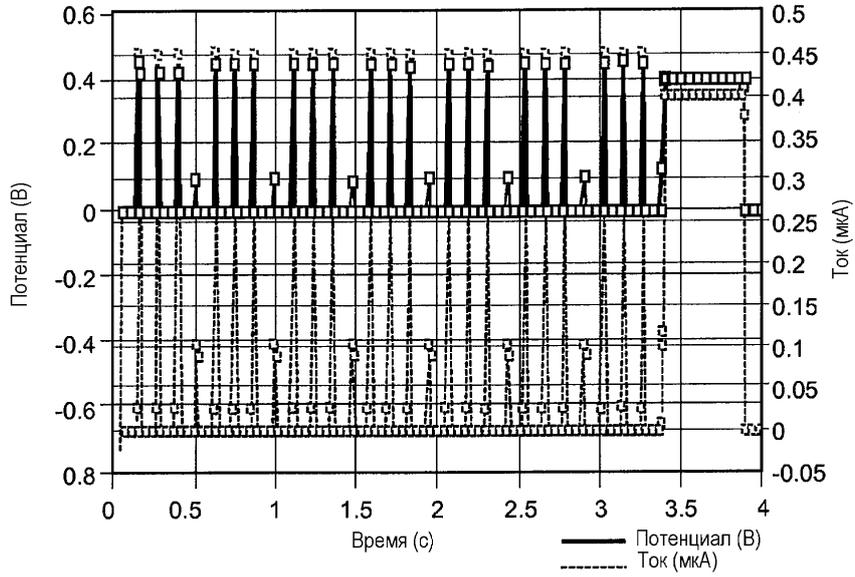
Условие недостаточного заполнения



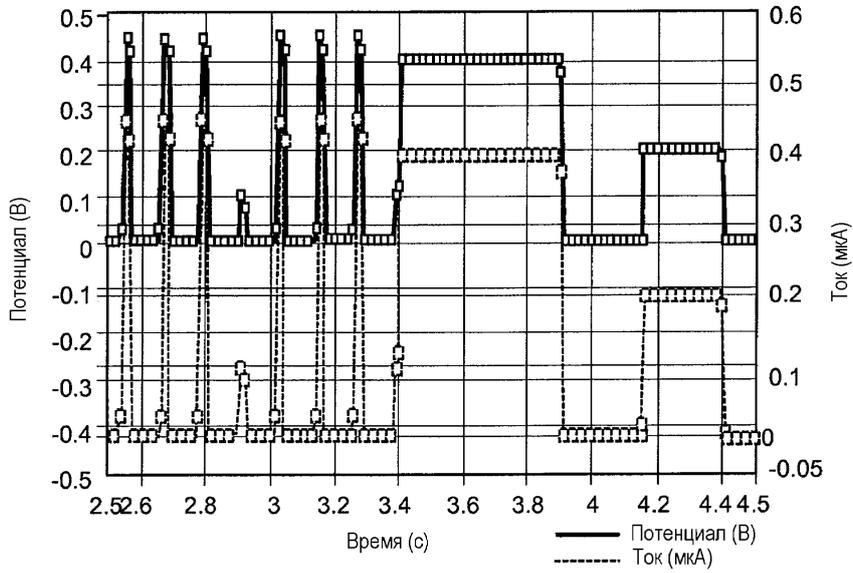
ФИГ.12



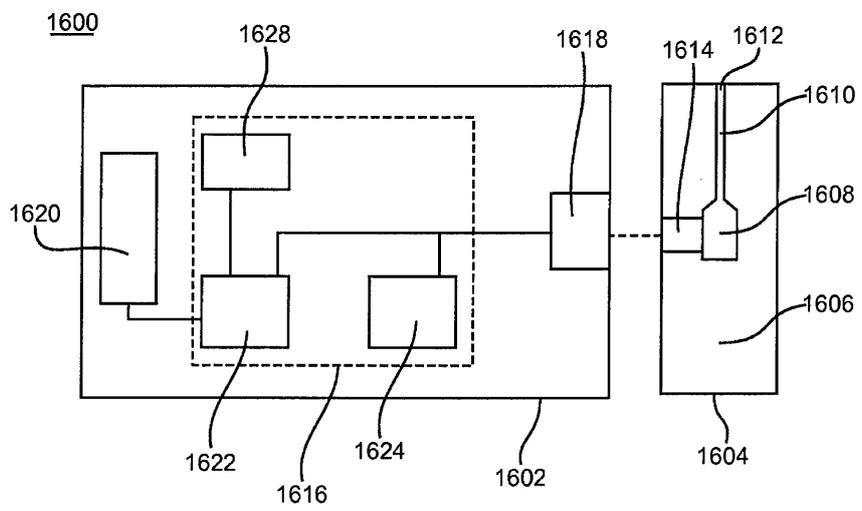
ФИГ.13



ФИГ.14



ФИГ.15



ФИГ.16