



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

G01N 27/22 (2006.01); G01N 33/487 (2006.01)

(21)(22) Заявка: 2013120039, 30.09.2011

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
30.09.2011

Дата регистрации:
15.03.2018

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
30.09.2010 US 12/895,168

(43) Дата публикации заявки: 10.11.2014 Бюл. № 31

(45) Опубликовано: 15.03.2018 Бюл. № 8

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 30.04.2013

(86) Заявка РСТ:
IB 2011/002472 (30.09.2011)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2012/042380 (05.04.2012)

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

(72) Автор(ы):

**ШАТЕЛЬЕ Рональд С. (AU),
ХОДЖЕС Аластэр М. (AU)**

(73) Патентообладатель(и):

ЦИЛАГ ГМБХ ИНТЕРНЭШНЛ (CH)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: WO 03069304 A2, 21.08.2003. US
2010089775 A1, 15.04.2010. US 2004256248 A1,
23.12.2004. EP 1312919 A2, 21.05.2003.

(54) СИСТЕМЫ И СПОСОБЫ ДЛЯ УЛУЧШЕННОЙ СТАБИЛЬНОСТИ ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКИХ
СЕНСЕРОВ

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к области медицинского тестирования, в частности к определению концентрации аналита в образце. Способ определения концентрации аналита в образце включает: введение образца с аналитом в электрохимическую ячейку; определение первой концентрации аналита; определение результата измерения параметра, коррелирующего с физическим свойством электрохимической ячейки; вычисление поправочного коэффициента и определение концентрации аналита с учетом

поправочного коэффициента. Электрохимическая ячейка имеет первый и второй электроды, при этом на втором электроде отсутствует покрытие из слоя реагента. При этом определение емкости электрохимической ячейки содержит: приложение первого тестового потенциала E_1 между первым и вторым электродами, приложение второго тестового потенциала E_2 между первым и вторым электродами и обработку части тестовых токов посредством суммирования токов. Также раскрывается вариант способа определения

концентрации аналита в образце и варианты электрохимической системы. Группа изобретений обеспечивает сохранение точности определения

концентрации аналита во время хранения электрохимической системы. 4 н. и 15 з.п. ф-лы, 9 ил., 4 табл., 5 пр.

R U 2 6 4 7 4 7 3 C 2

R U 2 6 4 7 4 7 3 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

G01N 27/22 (2006.01); *G01N 33/487* (2006.01)(21)(22) Application: **2013120039, 30.09.2011**(24) Effective date for property rights:
30.09.2011Registration date:
15.03.2018

Priority:

(30) Convention priority:
30.09.2010 US 12/895,168(43) Application published: **10.11.2014** Bull. № 31(45) Date of publication: **15.03.2018** Bull. № 8(85) Commencement of national phase: **30.04.2013**(86) PCT application:
IB 2011/002472 (30.09.2011)(87) PCT publication:
WO 2012/042380 (05.04.2012)

Mail address:

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

(72) Inventor(s):

**SHATELE Ronald S. (AU),
KHODZHES Alaster M. (AU)**

(73) Proprietor(s):

TSILAG GMBKH INTERNESHNL (CH)(54) **SYSTEMS AND METHODS FOR IMPROVED STABILITY OF ELECTROCHEMICAL SENSORS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: group of inventions refers to medical testing, in particular, to the determination of analyte concentration in a sample. Method for determining analyte concentration in a sample includes: provision of a sample with an analyte into an electrochemical cell; determination of the first analyte concentration; determination of the measuring result of a parameter correlating with the physical property of electrochemical cell; correction factor calculation and determination of the analyte concentration taking into account the correction factor. Electrochemical cell has a first and a second electrodes, while on the second electrode there

is no coating from the reagent layer. In this case, determination of electrochemical cell capacity contains: application of the first test potential E_1 between first and second electrodes, application of the second test potential E_2 between first and second electrodes and processing a portion of the test currents by summation currents. Variant of the method for determining analyte concentration in sample and variants of the electrochemical system are also disclosed.

EFFECT: group of inventions ensures the preservation of the accuracy of analyte concentration determination during electrochemical system storage.

19 cl, 9 dwg, 4 tbl, 5 ex

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Представленные здесь система и способ относятся к области медицинского тестирования, в частности, определения наличия и/или концентрации аналита (аналитов) в образце (например, физиологических жидкостей, включая кровь).

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Значение определения концентрации аналита в физиологических жидкостях (например, в крови или препаратах крови, таких как плазма) в современном обществе непрерывно возрастает. Такой анализ находит применение во множестве сфер и условий, таких как клиническое лабораторное тестирование, тестирование на дому и т.д., где результаты тестирования играют значительную роль в диагностике и контроле многих заболеваний. Представляющие интерес аналиты включают глюкозу при контроле диабета, холестерин при контроле сердечно-сосудистых заболеваний и др.

Общий способ определения концентрации аналита основан на электрохимии. В таких способах жидкий водный образец помещают в реакционную камеру для образца в сенсоре, например, в электрохимическую ячейку, содержащую не менее двух электродов, т.е. рабочий электрод и противозлектрод, причем электроды имеют импеданс, который делает их пригодными для амперометрического или кулонометрического измерения. Анализируемому компоненту дают прореагировать с реагентом, образуя окисляемое (или восстанавливаемое) вещество в количестве, пропорциональном концентрации аналита. Затем это количество имеющегося окисляемого (или восстанавливаемого) вещества оценивают электрохимически и соотносят с концентрацией аналита в образце.

Желательное качество всех элементов сенсора заключается в том, чтобы они обладали длительным сроком годности, т.е. чтобы характеристика чувствительности элемента сенсора не изменялась значительным образом между производством и применением (т.е. во время хранения). Однако при хранении в течение продолжительных периодов времени и/или в неоптимальных условиях хранения, например, при высоких температурах, высокой влажности и т.д., эксплуатационные качества сенсоров могут ухудшиться. Например, точность определений концентрации аналита, выполненных при помощи таких сенсоров, может снизиться. Задачей настоящего изобретения является преодоление или частичное устранение этих и других недостатков в уровне техники.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Здесь представлены разные аспекты системы и способа определения концентрации аналита в образце (пробе). В одном таком аспекте системы и способы включают применение электрохимической ячейки, в которой прикладывают потенциал и измеряют ток. Можно также измерить параметр, коррелирующий с физическим свойством электрохимической ячейки. На основании измерений тока и параметра, коррелирующего с физическим свойством, способы и системы позволяют быстро найти концентрацию аналита при минимизации влияния физического свойства электрохимической ячейки.

В различных обсуждаемых далее вариантах реализации электрохимическую ячейку можно использовать в различных устройствах для анализа образцов, таких как сенсоры (датчики) глюкозы или иммуносенсоры. Анализируемый образец может содержать кровь. В одном варианте реализации кровь может содержать цельную кровь. Аналит, концентрацию которого анализируют, может включать глюкозу. Анализ концентрации глюкозы может включать окисление глюкозы до глюконовой кислоты. В одном варианте реализации можно использовать фермент глюкозодегидрогеназу (GDH) в присутствии кофактора флавинадениндинуклеотида (FAD) для катализа превращения глюкозы в глюконовую кислоту. В тех вариантах реализации, в которых устройство для анализа образцов является иммуносенсором, аналит, концентрацию которого анализируют,

может включать С-реактивный белок.

В одном из аспектов раскрыт способ определения концентрации аналита в образце. Способ включает введение образца в электрохимическую ячейку устройства для анализа образцов, чтобы вызвать превращение аналита. Можно использовать различные электрохимические ячейки, включая, например, ячейку с первым и вторым электродами в разнесенном взаимном расположении и реагентом. После введения образца способ включает в себя определение параметра, коррелирующего с физическим свойством электрохимической ячейки, и вычисление поправочного коэффициента, причем поправочный коэффициент учитывает по меньшей мере параметр, коррелирующий с физическим свойством электрохимической ячейки. Затем способ включает в себя определение концентрации аналита с учетом поправочного коэффициента. В другом аспекте раскрыта электрохимическая система. Электрохимическая система может включать электрохимическую ячейку с первым электродом и вторым электродом и измерительный прибор, соединенный с электрохимической ячейкой. Измерительный прибор может включать в себя блок управления, соединенный с электрохимической ячейкой так, чтобы блок управления прикладывал потенциал между первым электродом и вторым электродом электрохимической ячейки и чтобы блок управления определял результат измерения параметра, коррелирующего с физическим свойством электрохимической ячейки, и использовал упомянутый результат измерения для расчета скорректированной (т.е. с поправкой) концентрации аналита в образце.

В некоторых вариантах реализации физическое свойство, с которым коррелирует поправочный коэффициент, может быть связано с по меньшей мере одним из старения электрохимической ячейки и/или условия хранения электрохимической ячейки. Например, условие хранения может включать температуру хранения и время хранения. В одном аспекте параметр, коррелирующий с физическим свойством электрохимической ячейки, может включать измеренную емкость электрохимической ячейки.

В другом аспекте представлен способ измерения концентрации аналита с поправкой. Способ включает нанесение образца на тестовую полоску. После нанесения образца способ включает приложение в течение первого интервала времени между первым электродом и вторым электродом первого тестового напряжения, достаточного для окисления первого медиатора на втором электроде. После приложения первого тестового напряжения способ включает приложение в течение второго интервала времени между первым электродом и вторым электродом второго тестового напряжения, достаточного для окисления восстановленного медиатора на первом электроде. Затем можно рассчитать первую концентрацию глюкозы на основании значений тестового тока в течение первого интервала времени и второго интервала времени.

Этот способ может включать определение емкости тестовой полоски и вычисление концентрации глюкозы с поправкой на емкость на основании первой концентрации глюкозы и емкости. Например, этап вычисления концентрации глюкозы с поправкой на емкость может включать вычисление поправочного коэффициента на основании емкости и первой концентрации глюкозы, причем концентрацию глюкозы с поправкой на емкость вычисляют на основании первой концентрации глюкозы и поправочного коэффициента. Например, поправочный коэффициент может быть около нуля, когда емкость примерно равна предварительно определенной идеальной емкости тестовой полоски. В этих вариантах реализации этап вычисления концентрации глюкозы с поправкой на емкость дополнительно может включать деление поправочного коэффициента на сто и добавление единицы для получения промежуточного члена, и

умножение промежуточного члена на первую концентрацию глюкозы для получения концентрации глюкозы с поправкой на емкость.

В некоторых вариантах реализации концентрацию глюкозы с поправкой на емкость можно рассчитывать, когда емкость ниже первого порога емкости, а первая концентрация глюкозы выше первого порога концентрации глюкозы. В некоторых вариантах реализации способ также может включать определение того, больше ли поправочный коэффициент, чем пороговое значение поправочного коэффициента, в этом случае поправочный коэффициент принимают равным пороговому значению поправочного коэффициента.

В другом аспекте представлена электрохимическая система. Электрохимическая система может включать тестовую полоску и тестер (измерительный прибор для проведения тестов). Тестовая полоска может включать электрохимическую ячейку и электрические контакты для сопряжения с тестером. Электрохимическая ячейка может включать первый электрод и второй электрод в разнесенном взаимном расположении и реагент. Тестер может включать в себя процессор, приспособленный для получения данных о токе от тестовой полоски, а также приспособленный для определения концентрации глюкозы с поправкой на емкость на основании вычисленной концентрации глюкозы и измеренной емкости. Например, измеренная емкость может коррелировать с физическим свойством тестовой полоски, соотносящимся с по меньшей мере одним из старения тестовой полоски и условия хранения тестовой полоски. Условие хранения может включать, например, температуру хранения и время хранения.

В одном примерном варианте реализации тестовое устройство может включать хранилище данных, содержащее порог концентрации глюкозы и порог емкости. В некоторых вариантах реализации, например, процессор может определять значение концентрации глюкозы с поправкой на емкость, когда измеренная емкость меньше, чем порог емкости, а вычисленная концентрация глюкозы выше, чем порог концентрации глюкозы.

В различных обсужденных выше системах и способах примерный способ определения емкости электрохимической ячейки может включать приложение первого тестового напряжения между первым электродом и вторым электродом. Первое тестовое напряжение может иметь переменноточковую компоненту напряжения и постоянноточковую компоненту напряжения, и переменноточковая компонента напряжения может быть приложена на заданное количество времени после приложения первого тестового напряжения. Тестовое напряжение также может иметь постоянноточковую компоненту напряжения с достаточной величиной, чтобы вызвать предельный тестовый ток на втором электроде, причем на втором электроде отсутствует покрытие слоем реагента. Способ также может включать обработку части тестовых токов, возникающей в результате приложения переменноточковой компоненты напряжения, в значение емкости электрохимической ячейки.

Эти и другие варианты реализации, признаки и преимущества станут очевидными специалистам при учете приведенного ниже более подробного описания различных примерных вариантов реализации изобретения в сочетании с соответствующими чертежами, которые сначала кратко описаны.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

Различные признаки настоящего изобретения изложены со скрупулезностью в прилагаемой формуле изобретения. Эти признаки можно лучше понять, обратившись к следующему подробному описанию, где приведены пояснительные, неограничивающие варианты реализации, и к соответствующим чертежам, на которых:

ФИГ. 1А иллюстрирует изображение в перспективе примерной тестовой полоски;
 ФИГ. 1В иллюстрирует изображение в перспективе с пространственным разделением
 деталей тестовой полоски с ФИГ. 1А;

ФИГ. 1С иллюстрирует изображение в перспективе дистальной части тестовой
 5 полоски с ФИГ. 1А;

ФИГ. 2 иллюстрирует вид снизу тестовой полоски с ФИГ. 1А;

ФИГ. 3 иллюстрирует вид сбоку тестовой полоски с ФИГ. 1А;

ФИГ. 4А иллюстрирует вид сверху тестовой полоски с ФИГ. 1А;

ФИГ. 4В иллюстрирует частичный вид сбоку дистальной части тестовой полоски,
 10 согласующийся со стрелками 4В-4В на ФИГ. 4А;

ФИГ. 5 иллюстрирует упрощенную схему, показывающую тестер, электрически
 сопрягающийся с контактными площадками тестовой полоски;

ФИГ. 6 иллюстрирует вид с пространственным разделением деталей примерного
 варианта реализации иммуносенсора в соответствии с настоящим изобретением;

15 ФИГ. 7А иллюстрирует форму сигнала тестового напряжения, с которой тестер
 прикладывает множество тестовых напряжений в течение предписанных интервалов
 времени;

ФИГ. 7В иллюстрирует транзистент тестового тока, сгенерированного с формой
 сигнала тестового напряжения по ФИГ. 6;

20 ФИГ. 8А иллюстрирует форму сигнала тестового напряжения, с которой тестер
 прикладывает множество тестовых напряжений при противоположной полярности в
 течение предписанных интервалов времени по сравнению с ФИГ. 7А;

ФИГ. 8В иллюстрирует транзистент тестового тока, сгенерированного с тестовыми
 напряжениями по ФИГ. 8А;

25 ФИГ. 9 - это график, на котором показана взаимосвязь между емкостью и процентной
 долей смещения для множества тестов.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Следующее подробное описание следует читать с обращением к чертежам, на которых
 аналогичные элементы на различных чертежах пронумерованы одинаково. Чертежи,
 30 не требующие масштабирования, изображают избранные варианты реализации и не
 предназначены ограничивать объем изобретения. Подробное описание иллюстрирует
 в качестве примера, а не ограничения, принципы изобретения.

Использованные здесь термины "примерно" или "приблизительно" для любых
 численных значений или диапазонов указывают на подходящее допустимое отклонение
 35 величины, позволяющее детали или набору компонентов функционировать по своему
 назначению, как описано ниже. Кроме того, использованные здесь термины "пациент",
 "реципиент", "пользователь" и "объект" относятся к любому объекту - человеку или
 животному и не предназначены ограничиваться системами или способами для
 применения в отношении человека, хотя применение данного изобретения в отношении
 40 пациента-человека представляет собой предпочтительный вариант реализации.

Далее будут описаны некоторые примерные варианты реализации, дающие общее
 представление о принципах конструкции, функционировании, изготовлении и применении
 обсуждаемых далее систем и способов. Один и более из примеров этих вариантов
 реализации показаны на сопроводительных чертежах. Специалисты поймут, что системы
 45 и способы, особо описанные далее и показанные на прилагаемых чертежах,
 представляют собой неограничивающие примерные варианты реализации и что объем
 настоящего изобретения определяется исключительно формулой изобретения. Признаки,
 проиллюстрированные или описанные в связи с одним примерным вариантом

реализации, могут быть скомбинированы с признаками других вариантов реализации. Предполагается, что такие изменения и вариации входят в объем настоящего изобретения.

Описанные здесь системы и способы пригодны для применения при определении широкого спектра аналитов в широком спектре образцов и особенно пригодны для определения аналитов в цельной крови, плазме, сыворотке, межклеточной жидкости или их производных. В примерном варианте реализации система теста на глюкозу на основе тонкослойной ячейки с противоположными электродами и трехимпульсным быстрым электрохимическим детектированием (например, время анализа примерно 5 секунд) требует небольшого образца (например, примерно 0,4 мкл) и может обеспечить повышенную надежность и точность измерений уровня глюкозы в крови. В реакционной ячейке для анализа аналита глюкозу в образце может быть окислена до глюконолактона при помощи глюкозодегидрогеназы, и при этом может быть использован электрохимически активный медиатор для переноса электронов от этого фермента к палладиевому рабочему электроду. Конкретнее, покрытие из слоя реагента по меньшей мере одного из электродов в реакционной ячейке может включать глюкозодегидрогеназу (GDH) в присутствии кофактора пирролохинолинхинона (PQQ) и феррицианида. В другом варианте реализации фермент GDH в присутствии кофактора PQQ можно заменить на фермент GDH в присутствии кофактора флавинадениндинуклеотида (FAD). При добавлении в реакционную камеру крови или контрольного раствора глюкоза окисляется под действием 60H(окисл.), и в этом процессе происходит превращение CDH (окисл.) в GDH(восст.), как показано в химической реакции Т.1 ниже. Отметим, что CDH (окисл.) относится к окисленному состоянию GDH, а GDH(восст.) относится к восстановленному состоянию GDH.

Т.1 D-глюкоза+GDH(окисл.)→глюконовая кислота+GDH (восст.)

Можно использовать потенциостат для приложения трехимпульсного сигнала напряжения между рабочим электродом и противоэлектродом, что приводит к появлению транзиентов тестового тока, используемых для расчета концентрации глюкозы. Затем дополнительную информацию, полученную из транзиентов тестового тока, можно использовать для распознавания матриц образцов и поправки на изменчивость в образцах крови из-за гематокрита, колебания температуры, электрохимически активных компонентов, а также выявления возможных системных ошибок.

Данные способы можно, в принципе, применять в случае любого типа электрохимической ячейки с разнесенными первым и вторым электродами и слоем реагента. Например, электрохимическая ячейка может быть в виде тестовой полоски. В одном аспекте тестовая полоска может включать два противоположных электрода, разделенных тонкой прокладкой для ограничения принимающей образец камеры или зоны, в которой расположен слой реагента. Заявители отмечают, что с описанными здесь способами можно также использовать другие типы тестовых полосок, включая, например, тестовые полоски с копланарными электродами.

Электрохимические ячейки

На ФИГ. 1А-4В показаны различные виды примерной тестовой полоски 62, пригодной для применения с описанными здесь способами. Как показано, тестовая полоска 62 может включать продолговатое тело, простирающееся от проксимального конца 80 до дистального конца 82, с боковыми краями 56, 58. Проксимальная часть тела 59 может включать реакционную камеру 61 для образца с несколькими электродами 164, 166 и реагентом 72, тогда как дистальная часть тела 59 тестовой полоски может

включать элементы для обеспечения электрической связи с тестером. При эксплуатации в реакционную камеру 61 для образца вводят физиологическую жидкость или контрольный раствор для электрохимического анализа.

В показанном варианте реализации тестовая полоска 62 может включать первый электродный слой 66 и второй электродный слой 64 с расположенным между ними слоем 60 прокладки. Первый электродный слой 66 может обеспечивать первый электрод 166 и первую соединительную дорожку 76 для электрического соединения первого электрода 166 с первым электрическим контактом 67. Аналогично, второй электродный слой 64 может обеспечивать второй электрод 164 и вторую соединительную дорожку 78 для электрического соединения второго электрода 164 со вторым электрическим контактом 63.

В одном варианте реализации реакционная камера 61 для образца ограничена первым электродом 166, вторым электродом 164 и прокладкой 60, как показано на ФИГ. 1А-4В. Точнее, первый электрод 166 и второй электрод 164 образуют, соответственно, дно и верх реакционной камеры 61 для образца. Вырез 68 прокладки 60 может образовывать боковые стенки реакционной камеры 61 для образца. В одном аспекте реакционная камера 61 для образца может дополнительно включать ряд отверстий 70, которые обеспечивают вход образца и/или вентиляционное отверстие. Например, одно из отверстий может обеспечивать поступление жидкого образца, а другое отверстие может действовать как вентиляционное отверстие.

Реакционная камера 61 для образца может иметь малый объем. Например, объем может составлять от примерно 0,1 микролитра до примерно 5 микролитров, предпочтительно от примерно 0,2 микролитра до примерно 3 микролитров, а еще более предпочтительно от примерно 0,3 микролитра до примерно 1 микролитра. Как будет понятно специалистам, реакционная камера 61 для образца может иметь различные другие такие объемы. Для обеспечения, малого объема образца вырез 68 может иметь площадь в диапазоне от примерно $0,01\text{ см}^2$ до примерно $0,2\text{ см}^2$, предпочтительно от примерно $0,02\text{ см}^2$ до примерно $0,15\text{ см}^2$, а еще более предпочтительно от примерно $0,03\text{ см}^2$ до примерно $0,08\text{ см}^2$. Аналогично, специалистам будет понятно, что объемный вырез 68 может иметь разные другие такие площади. Кроме того, первый и второй электроды 166, 164 могут отстоять друг от друга на расстояние от примерно 1 микрона до примерно 500 микрон, предпочтительно в диапазоне от примерно 10 микрон до примерно 400 микрон, а еще более предпочтительно в диапазоне от примерно 40 микрон до примерно 200 микрон. В других вариантах реализации такой диапазон может колебаться между различными другими значениями. Близкое расположение электродов может также обеспечивать возможность окислительно-восстановительного циклирования, при котором окисленный медиатор, образовавшийся на первом электроде 166, может диффундировать ко второму электроду 164, чтобы восстанавливаться, а затем диффундировать обратно к первому электроду 166, чтобы вновь окисляться.

На дистальном конце тела 59 тестовой полоски первый электрический контакт 67 можно использовать для установления электрического соединения с тестером. Доступ тестера ко второму электрическому контакту 63 можно обеспечить через U-образную прорезь 65, как показано на ФИГ. 2. Заявители отмечают, что тестовая полоска 62 может содержать ряд альтернативных электрических контактов, предназначенных для обеспечения электрического соединения с тестером. Например, патент США №6379513, все содержание которого настоящим включено сюда по ссылке, описывает средства подсоединения электрохимической ячейки.

В одном варианте реализации первый электродный слой 66 и/или второй электродный слой 64 могут представлять собой проводящий материал, образованный из таких материалов, как золото, палладий, углерод, серебро, платина, оксид олова, иридий, индий и их сочетания (например, легированный индием оксид олова). Кроме того, электроды можно сформировать путем нанесения проводящего материала на изолирующий лист (не показан) при помощи различных технологий, таких как, например, напыление, нанесение покрытия методом химического восстановления или трафаретная печать. В одном примерном варианте реализации второй электродный слой 64 может представлять собой напыленный золотой электрод, а первый электродный слой 66 может представлять собой напыленный палладиевый электрод. Подходящие материалы, которые можно использовать в качестве слоя 60 прокладки, включают различные изоляторы, такие как, например, пластики (например, ПЭТ, ПЭТГ, полиимид, поликарбонат, полистирол), кремний, керамика, стекло, клеи и их сочетания.

Слой реагента 72 можно нанести внутри реакционной камеры 61 для образца при помощи таких технологий, как щелевое нанесение, нанесение с подачей из конца трубки, нанесение чернилами и трафаретная печать. Такие технологии описаны, например, в следующих патентах США №№: 6749887, 6869411, 6676995, и 6830934, каждый из которых целиком включен сюда по ссылке. В одном из вариантов реализации слой реагента 72 может включать, по меньшей мере, медиатор и фермент и может быть осажден на первый электрод 166. В пределы сути и объема данного изобретения попадают различные медиаторы и/или ферменты. Например, подходящие медиаторы включают феррицианид, ферроцен, производные ферроцена, комплексы бипиридилосмия и производные хинона. Примеры подходящих ферментов включают глюкозооксидазу, глюкозодегидрогеназу (GDH) в присутствии кофактора пирролохинолинхинона (PQQ), GDH в присутствии кофактора никотинамидадениндинуклеотида и GDH в присутствии кофактора флавинадениндинуклеотида [E.C.1.1.99.10]. Один из примерных составов реагентов, пригодный для формирования слоя реагента 72, описан в совместно поданной заявке на патент США №10/242951, озаглавленной: "Способ производства стерилизованного и калиброванного биосенсорного медицинского устройства", опубликованной под номером публикации заявки на патент США № 2004/0120848, которая настоящим целиком включена сюда по ссылке.

Либо первый электрод 166, либо второй электрод 164 могут функционировать как рабочий электрод, окисляющий или восстанавливающий лимитирующее количество медиатора в зависимости от полярности приложенного тестового потенциала тестера. Например, если лимитирующее ток вещество представляет собой восстановленный медиатор, то оно может окисляться на первом электроде 166, пока к нему приложен достаточно положительный потенциал по отношению ко второму электроду 164. В такой ситуации первый электрод 166 выполняет функцию рабочего электрода, а второй электрод 164 выполняет функцию противоиэлектрода/электрода сравнения. Следует отметить, что если не указано иное для тестовой полоски 62, все потенциалы, приложенные тестером 100, будут далее указаны в отношении второго электрода 164.

Аналогично, если приложен достаточно отрицательный потенциал по отношению ко второму электроду 164, то восстановленный медиатор может окисляться на втором электроде 164. В такой ситуации второй электрод 164 выполняет функцию рабочего электрода, а первый электрод 166 выполняет функцию противоиэлектрода/электрода сравнения.

Изначально предлагаемый способ может включать введение некоторого количества представляющего интерес жидкого образца в тестовую полоску 62, которая имеет

первый электрод 166, второй электрод 164 и слой реагента 72. Жидкий образец может представлять собой цельную кровь или ее производную или фракцию, или же контрольный раствор. Жидкий образец, например, кровь, можно ввести в реакционную камеру 61 для образца через отверстие 70. В одном аспекте отверстие 70 и/или реакционная камера 61 для образца могут быть сконструированы так, что действие капиллярных сил заставляет жидкий образец заполнять реакционную камеру 61 для образца.

На ФИГ. 5 показана упрощенная схема тестера 100, сопрягающегося с первым электрическим контактом 67 и вторым электрическим контактом 63, которые электрически связаны соответственно с первым электродом 166 и вторым электродом 164 тестовой полоски 62. Тестер 100 может быть выполнен с возможностью электрического соединения с первым электродом 166 и вторым электродом 164 через первый электрический контакт 67 и второй электрический контакт 63 соответственно (как показано на ФИГ. 2 и 5). Как будет понятно специалистам, в описанном здесь способе можно использовать множество различных тестеров. Однако в одном варианте реализации тестер включает в себя по меньшей мере процессор, который может включать в себя один или более блоков управления, предназначенных для выполнения расчетов, позволяющих вычислять поправочный коэффициент с учетом по меньшей мере одного измеряемого параметра, коррелирующего с физическим свойством электрохимической ячейки, а также предназначенных для сортировки и/или хранения данных.

Микропроцессор может быть в виде процессора смешанного типа (MSP), т.е. аналого-цифрового, такого как, например, Texas Instrument MSP 430. TI-MSP 430 может быть также предназначен выполнять часть функции потенциостата и функции измерения тока. Кроме того, MSP 430 также может включать в себя энергозависимую и долговременную память. В другом варианте реализации многие из электронных компонентов могут быть интегрированы с микроконтроллером в виде специализированной интегральной схемы.

Как показано на ФИГ. 5, электрический контакт 67 может включать в себя два штыря 67a, 67b. В одном примерном варианте реализации тестер 100 отдельно соединяется со штырями 67a, 67b так, чтобы при сопряжении тестера 100 с тестовой полоской 62 цепь замыкалась. Тестер 100 может измерять сопротивление или неразрывность электрической цепи между штырями 67a, 67b, чтобы определить, присутствует ли электрическое подключение между тестовой полоской 62 и тестером 100. Заявители отмечают, что тестер 100 может использовать множество различных сенсоров и цепей для определения того, правильно ли расположена тестовая полоска 62 по отношению к тестеру 100.

В одном варианте реализации цепь, расположенная в тестере 100, может прикладывать тестовый потенциал и/или ток между первым электрическим контактом 67 и вторым электрическим контактом 63. Как только тестер 100 выявляет, что была вставлена полоска 62, тестер 100 включается и запускает режим обнаружения жидкости. В одном варианте реализации режим обнаружения жидкости вынуждает тестер 100 подавать постоянный ток в 1 микроампер между первым электродом 166 и вторым электродом 164. Поскольку тестовая полоска 62 изначально сухая, тестер 100 измеряет максимальное напряжение, которое ограничено аппаратными средствами в тестере 100. Однако как только пользователь вводит жидкий образец во входное отверстие 70, это приводит к заполнению реакционной камеры 61 для образца. Когда жидкий образец заполняет промежуток между первым электродом 166 и вторым электродом 164, тестер 100 измеряет уменьшение измеренного напряжения (например, как описано в патенте США

№6193873, который целиком включен сюда по ссылке), которое ниже заданного порога, что заставляет тестер 100 автоматически начинать тест на глюкозу.

Следует отметить, что измеренное напряжение может уменьшаться ниже заданного порога, когда заполнена только некая доля реакционной камеры 61 для образца. Способ автоматического выявления того, что жидкость нанесена, не обязательно позволяет установить, что реакционная камера 61 для образца целиком заполнена, и может только подтвердить наличие некоторого количества жидкости в реакционной камере 61 для образца. Как только тестер 100 определяет, что на тестовую полоску 62 нанесена жидкость, может потребоваться еще небольшое, но ненулевое количество времени для того, чтобы позволить жидкости целиком заполнить реакционную камеру 61 для образца.

Другой примерный вариант реализации устройства для анализа образца для применения в сочетании с по меньшей мере некоторыми из описанных здесь способов, иммуносенсор 110, показан на ФИГ. 6 и описан в заявке на патент США с порядковым №12/570268 авторов Chatelier и др., озаглавленной "Адгезивные составы для применения в иммуносенсоре" и поданной 30 сентября 2009 г., содержимое которой целиком включено сюда по ссылке. В иммуносенсоре может быть образовано множество камер, включая камеру заполнения, через которую образец может быть введен в иммуносенсор, реакционную камеру, в которой образец может прореагировать с одним и более желательными материалами, и камеру детектирования, при помощи которой можно определить концентрацию конкретного компонента образца. Эти камеры могут быть сформированы в по меньшей мере части первого электрода, второго электрода и сепаратора иммуносенсора. Иммуносенсор может также иметь вентиляционное отверстие, позволяющее воздуху входить в иммуносенсор и выходить из него по мере необходимости, и первую и вторую герметизирующие детали для селективной герметизации первой и второй сторон вентиляционного отверстия. Первая герметизирующая деталь также может образовывать стенку камеры заполнения.

Как показано, иммуносенсор 110 включает в себя первый электрод 112 с двумя нанесенными на него полосками жидких реагентов 130, 132. Первый электрод 112 может быть сформирован с применением любого числа методик, используемых для формирования электродов, но в одном варианте реализации на лист полиэтилентерефталата (ПЭТ), наполненный сульфатом бария, напыляют золото методом ионного распыления. Лист ПЭТ также может быть наполнен диоксидом титана. Другой неограничивающий пример формирования электрода раскрыт в патенте США №6521110 авторов Ходжеса и др., озаглавленном "Электрохимическая ячейка", с датой подачи 10 ноября 2000 г., содержимое которого целиком включено сюда по ссылке.

Аналогично, жидкие реагенты 130, 132 могут иметь ряд различных составов. В одном варианте реализации первый жидкий реагент 130 включает антитело, сопряженное с ферментом, такое как GDH-PQQ, в буферном растворе, содержащем сахарозу, а также полуксамер, такой как блок-сополимеры Pluronic®, антикоагулянт, такой как цитраконат, и ионы кальция. В одном варианте реализации второй жидкий реагент 132 включает смесь феррицианида, глюкозы и второго медиатора, такого как феназинэтосульфат, в кислом буферном растворе, таком как разбавленный раствор цитраконовой кислоты. Первый и второй жидкие реагенты 130, 132 могут быть высушены на первом электроде 112. Ряд методик можно использовать для сушки реагентов 130, 132, но в одном варианте реализации после нанесения полосок реагентов 130, 132 на первый электрод 112 в отношении реагентов 130, 132 могут быть

использованы одна и более инфракрасных (ИК) сушилок. Можно также использовать одну и более воздушных сушилок, например, после ИК-сушилок. Ссылки на первый реагент и первый жидкий реагент и второй реагент и второй жидкий реагент в настоящем документе взаимозаменяемы и необязательно являются указанием на то, что реагенты
 5 находятся в их жидкой или сухой форме в данное время в данном конкретном варианте реализации. Далее, некоторые из компонентов, ассоциированных с первым и вторым жидкими реагентами, можно использовать взаимозаменяемо и/или в обоих, первом и втором, жидких реагентах, по желанию. В качестве неограничивающего примера, антикоагулянт можно ассоциировать с любым из первого жидкого реагента 130 и
 10 второго жидкого реагента 132 или ими обоими.

На напыленном золоте между реагентами 130, 132 можно сформировать линию так, что край реагента 132 находится очень близко к линии или соприкасается с ней. Линию можно нанести путем лазерного выжигания или при помощи металлического острья. В одном примерном варианте реализации линию можно сформировать до того, как
 15 полоски реагентов 130, 132 нанесены на электрод. Линия может быть предназначена для электрической изоляции области первого электрода 112 под камерой детектирования от области, которая будет под реакционной камерой. Это может обеспечить лучшее определение площади рабочего электрода во время электрохимического анализа.

Иммуносенсор 110 также может включать в себя второй электрод 114 с одним или
 20 более магнитными бусинками 134, содержащими поверхностно-связанные на них антигены. Антигены можно подобрать так, чтобы они реагировали с антителом, расположенным на первом электроде 112, и образцом внутри реакционной камеры 118, как подробно описано далее. Специалист согласится, что компоненты, расположенные на первом электроде 112 и на втором электроде 114, могут быть взаимозаменяемыми.
 25 Таким образом, первый электрод 112 может включать один и более магнитных бусинок 134, а второй электрод 114 может включать две нанесенные на него полоски жидких реагентов 130, 132. Далее, хотя в описанном варианте реализации длина электрода 112 соответствует всей длине всего тела иммуносенсора 110, в других вариантах реализации электрод может представлять собой только часть слоя иммуносенсора, которая служит
 30 первым или вторым электродами, или же множественные электроды могут быть расположены на одном слое иммуносенсора. Кроме того, поскольку приложенное к иммуносенсору напряжение можно поменять на обратное или сделать переменным, каждый из первого и второго электродов может на разных стадиях служить и рабочим электродом, и противозлектродом или противозлектродом сравнения. Для простоты
 35 описания в настоящей заявке первый электрод рассматривается как рабочий электрод, а второй электрод - как противозлектрод или противозлектрод сравнения.

Сепаратор 116, расположенный между первым и вторым электродами 112, 114, может иметь множество различных форм и размеров, но обычно он сконфигурирован так, чтобы желательным образом соприкасаться с первым и вторым электродами 112, 114,
 40 образуя иммуносенсор 110. В одном примерном варианте реализации сепаратор 116 содержит клей на обеих сторонах. Сепаратор 116 может дополнительно включать антиадгезионный материал с каждой из двух сторон сепаратора 116. Сепаратор 116 может быть вырезан таким образом, что образует по меньшей мере две полости. Первая полость может быть образована так, чтобы служить реакционной камерой 118, а вторая
 45 полость - камерой 120 детектирования. В одном варианте реализации сепаратор 116 может быть надсечен так, чтобы реакционная камера 118 была совмещена с электродами 112, 114, позволяя проходить в ней реакции антиген-антитело, а камера 120 детектирования была совмещена с электродами 112, 114, обеспечивая возможность

электрохимического определения в ней ферроцианида.

В одном варианте реализации сепаратор 116 можно поместить на первый электрод 112 таким образом, который позволяет магнитным бусинкам 134 второго электрода 114 и первому реагенту 130 первого электрода 112 быть по меньшей мере частично расположенными в реакционной камере 118, а сочетанию феррицианид-глюкоза второго реагента 132 первого электрода 112 быть по меньшей мере частично расположенным в камере 120 детектирования. Может быть полезно включить антикоагулянт и в первый, и во второй жидкие реагенты 130, 132 с тем, чтобы антикоагулянт был ассоциирован и с реакционной камерой 118, и с камерой 120 детектирования. В некоторых вариантах реализации сочетание одного из первого и второго электродов 112, 114 и сепаратора 116 можно ламинировать вместе с образованием двухслойного ламината, тогда как в других вариантах реализации можно ламинировать вместе сочетание каждого из первого электрода 112, второго электрода 114 и сепаратора 116 с образованием трехслойного ламината. Альтернативно, можно также добавить дополнительные слои.

Камера 122 заполнения может быть сформирована путем пробивания отверстия в одном из первого и второго электродов 112, 114 и сепараторе 116. В показанном варианте реализации камера заполнения сформирована путем пробивания отверстия в первом электроде 112 и сепараторе 116 так, чтобы отверстие в первом электроде 112 перекрывалось с реакционной камерой 118. Как показано, камера 122 заполнения может находиться на расстоянии от камеры 120 детектирования. Такая конфигурация позволяет образцу входить в иммуносенсор 110 через камеру 122 заполнения и протекать в реакционную камеру 118, чтобы там прореагировать, например, с первым жидким реагентом 130, включающим антитело, сопряженное с ферментом в буферном растворе на первом электроде 112, и магнитными бусинками 134, нанесенными полосками на второй электрод 114, без попадания в камеру 120 детектирования. После того, как образец прореагировал, он может затекать в камеру 120 детектирования, претерпевая химическое или физическое превращение со вторым реагентом 132, например, смесью феррицианида, глюкозы и второго медиатора в кислом буферном растворе.

Вентиляционное отверстие 124 может быть сформировано путем пробивания отверстия через каждый из двух электродов 112, 114 и сепаратор 116 так, чтобы вентиляционное отверстие 124 проходило через весь иммуносенсор 110. Отверстие может быть сформировано любым подходящим образом, например, просверлено или пробито в нескольких различных местах, но в одном примерном варианте реализации оно может перекрываться с областью камеры 120 детектирования, которая расположена отдельно от реакционной камеры 118.

Вентиляционное отверстие 124 можно герметизировать несколькими различными способами. В показанном варианте реализации первая герметизирующая деталь 140 расположена на первом электроде 112 для герметизации первой стороны вентиляционного отверстия 124, а вторая герметизирующая деталь 142 расположена на втором электроде 114 для герметизации второй стороны вентиляционного отверстия 124. Герметизирующие детали могут быть изготовлены из любого числа материалов и/или могут включать любое число материалов. В качестве неограничивающего примера, любая из герметизирующих деталей или они обе могут представлять собой гидрофильную липкую ленту или клейкую ленту Scotch®. Клейкие стороны герметизирующих деталей могут быть обращены к иммуносенсору 110. Как показано, первая герметизирующая деталь 140 может не только формировать уплотнение вентиляционного отверстия 124, но и образовывать стенку камеры 122 заполнения так, чтобы в ней мог содержаться образец. Свойства, реализованные на клейкой стороне

первой герметизирующей детали 140, могут быть связаны с камерой 122 заполнения. Например, если первая герметизирующая деталь 140 имеет свойства, делающие ее гидрофильной и/или водорастворимой, камера заполнения может оставаться хорошо смоченной, когда в ней расположен образец. Далее, герметизирующие детали 140, 142
 5 могут селективно связываться с иммуносенсором 110 или разъединяться с ним, обеспечивая по мере необходимости вентиляцию и/или герметизацию иммуносенсора 110 и расположенных в нем деталей.

В конструкции иммуносенсора, как правило, можно использовать клейкие вещества. Неограничивающие примеры способов, которыми клейкие вещества могут быть
 10 включены в состав иммуносенсоров и других устройств для анализа образца по настоящему изобретению, можно найти в заявке на патент США с порядковым №12/570268 авторов Chatelier и др., озаглавленной "Клейкие составы для применения в иммуносенсоре", поданной 30 сентября 2009 г., содержимое которой уже было целиком включено сюда по ссылке.

В то время как в настоящем документе обсуждается ряд различных вариантов реализации, относящихся к иммуносенсорам, другие варианты реализации иммуносенсоров также можно использовать со способами по настоящему изобретению. Неограничивающие примеры таких вариантов реализации включают описанные в публикации заявки на патент США №2003/0180814 авторов Ходжеса и др.,
 15 озаглавленной "Прямой иммуносенсорный анализ" и поданной 21 марта 2002 г., публикации заявки на патент

США №2004/0203137 авторов Ходжеса и др., озаглавленной "Иммуносенсор" и поданной 22 апреля 2004 г., публикации заявки на патент США №2006/0134713 авторов Rylatt и др., озаглавленной "Биосенсорное устройство и способы применения" и поданной
 25 21 ноября 2005 г., и заявке на патент США с порядковым №12/563091, которая испрашивает приоритет по каждой из публикаций заявок на патент США №№2003/0180814 и 2004/0203137, каждая из которых целиком включена сюда по ссылке.

В одном варианте реализации иммуносенсор 110 может быть выполнен с возможностью размещения в измерительном приборе, который выполнен с
 30 возможностью, например, через подходящую цепь (схему), подавать потенциал на электроды 112, 114 и измерять ток, возникающий в результате подачи потенциала. В одном варианте реализации иммуносенсор включает в себя один или более выводов 117 для взаимодействия с измерительным прибором. Также можно использовать другие признаки для взаимодействия иммуносенсора 110 с измерительным прибором.

Измерительный прибор может иметь ряд различных признаков. Например, измерительный прибор может включать в себя магнит, который выполнен с
 35 возможностью удерживать определенные компоненты иммуносенсора 110 в одной камере, тогда как другие перетекают в другую. В одном примерном варианте реализации магнит измерительного прибора расположен так, что, при помещении иммуносенсора
 40 110 в измерительный прибор, магнит расположен ниже реакционной камеры 118. Это может позволить магниту содействовать удерживанию любых магнитных бусинок 134 и, в частности, любого конъюгата антитело-фермент, который связан с бусинками 134, от попадания в камеру 120 детектирования.

Альтернативный признак измерительного прибора включает нагревательный
 45 элемент. Нагревательный элемент может способствовать ускорению реакции и содействовать протеканию образца через иммуносенсор 110 желательным образом за счет снижения вязкости. Нагревательный элемент может также позволять нагревать одну или более камер и/или расположенный в ней/них образец до заданной температуры.

Нагрев до заданной температуры может помочь обеспечить точность, например, за счет снижения или устранения влияния изменений температуры по мере протекания реакций.

Далее, с измерительным прибором может быть также ассоциирован колющий инструмент. Колющий инструмент может быть выполнен с возможностью прокалывать по меньшей мере одну из первой и второй герметизирующих деталей в желаемое время с тем, чтобы воздух мог вытекать из вентиляционного отверстия, а жидкость могла протекать из реакционной камеры в камеру детектирования.

Иммуносенсор 110 и тестовая полоска 62 могут также быть выполнены с возможностью связываться с блоком управления. Блок управления может быть выполнен с возможностью выполнять ряд различных функций. В одном примерном варианте реализации блок управления способен измерять время заполнения образцом при его введении в устройство. В другом варианте реализации блок управления может быть выполнен с возможностью определять значение гематокрита образца крови. В еще одном варианте реализации блок управления может быть выполнен с возможностью рассчитывать концентрацию аналита в образце с учетом времени заполнения. Фактически, блок управления может иметь ряд различных признаков, зависящих, по меньшей мере отчасти, от желательной функциональности и того способа, которым система предназначена измерять время заполнения.

Блок управления также может измерять другие аспекты системы. В качестве неограничивающего примера, блок управления может быть выполнен с возможностью измерять температуру одной или более камер иммуносенсора или тестовой полоски. Он также может быть выполнен с возможностью измерять температуру образца, цвет образца, емкость иммуносенсора или тестовой полоски или ряд различных других характеристик и/или свойств образца и/или системы. В качестве еще одного неограничивающего примера, блок управления может быть выполнен с возможностью передавать результаты определения времени заполнения, результаты измерения емкости, результаты определения концентрации аналита и/или измерения гематокрита на внешнее оборудование. Это может быть осуществлено при помощи ряда способов. В одном варианте реализации блок управления может быть соединен кабелем с микропроцессором и/или устройством отображения. В другом варианте реализации блок управления может быть выполнен с возможностью передавать при помощи беспроводной связи данные от блока управления микропроцессору и/или устройству отображения.

Другие компоненты системы также могут быть выполнены с возможностью проводить такие измерения. Например, иммуносенсор или измерительный прибор может быть выполнен с возможностью измерять температуру одной или более камер иммуносенсора и тестовой полоски, измерять или выводить температуру образца, или же измерять, определять или выводить ряд различных других характеристик и/или свойств образца и/или системы. Далее, специалист согласится, что эти признаки блока управления могут быть взаимозаменяемыми или могут выборочно сочетаться в едином блоке управления. Например, блок управления может и определять время заполнения и емкость, и измерять температуру камеры. В других вариантах реализации несколько блоков управления можно использовать совместно для выполнения различных функций, основываясь по меньшей мере отчасти на конфигурациях различных блоков управления и желательных функциях, подлежащих выполнению.

Тест на концентрацию аналита

В одном варианте реализации, как только тестер 100 определил, что жидкость введена

(например, дозированно нанесена) в/на тестовую полосу 62, тестер 100 может выполнять тест на глюкозу путем приложения к тестовой полоске 62 множества тестовых потенциалов в течение предписанных интервалов, как показано на ФИГ. 7А. Интервал времени теста на глюкозу T_G представляет собой величину времени для выполнения

5 теста на глюкозу (но необязательно для всех расчетов, относящихся к тесту на глюкозу), причем интервал времени теста на глюкозу T_G может включать первый тестовый потенциал E_1 в течение интервала времени T_1 при первом тестовом потенциале, второй тестовый потенциал E_2 в течение интервала времени T_2 при втором тестовом потенциале

10 и третий тестовый потенциал E_3 в течение интервала времени T_3 при третьем тестовом потенциале. Далее, как показано на ФИГ. 7А, интервал времени T_2 при втором тестовом потенциале может включать постоянную (постояннотоковую) компоненту тестового напряжения и наложенную на нее переменную (переменнотоковую), или колебательную, компоненту тестового напряжения. Наложенную переменную компоненту тестового

15 напряжения можно прикладывать в течение интервала времени, обозначенного как $T_{\text{емк}}$. Интервал времени теста на глюкозу T_G может составлять, например, от примерно 1 секунды до примерно 5 секунд.

Как указано выше, либо первый электрод 166, либо второй электрод 164 может

20 функционировать как рабочий электрод, окисляющий или восстанавливающий лимитирующее количество медиатора, в зависимости от полярности приложенного тестового потенциала тестера. Следует отметить, что если не указано иное, все прикладываемые тестером 100 потенциалы будут далее указаны по отношению ко второму электроду 164. Однако заявители отмечают, что прикладываемые тестером

25 100 тестовые потенциалы также могут быть указаны по отношению к первому электроду 166, и в этом случае полярность тестовых потенциалов и обсуждаемых далее измеренных токов поменяется на противоположную.

Множество значений тестового тока, измеренных в течение интервалов времени при первом, втором и третьем тестовых потенциалах, можно получить на частоте,

30 составляющей от примерно одного измерения за приблизительно 1 наносекунду до примерно одного измерения за приблизительно 100 миллисекунд. Заявители отмечают, что названия "первый", "второй" и "третий" выбраны для удобства и необязательно отражают порядок, в котором прикладывают потенциалы. Например, в одном варианте реализации может иметь место форма сигнала потенциала, при котором третье тестовое

35 напряжение может быть приложено до приложения первого и второго тестового напряжения. В то время как описан вариант реализации с использованием трех тестовых напряжений последовательным образом, заявители отмечают, что тест на глюкозу может включать различное число напряжений разомкнутой цепи и тестовых напряжений. Заявители отмечают, что интервал времени теста на глюкозу может включать любое

40 число интервалов времени при потенциале разомкнутой цепи. Например, интервал времени теста на глюкозу может включать только два интервала времени при тестовом потенциале и/или интервалы времени при потенциале разомкнутой цепи до и/или после одного и более интервалов времени при тестовом потенциале. В другом примерном варианте реализации тест на глюкозу может включать потенциал разомкнутой цепи в течение первого интервала времени, второе тестовое напряжение в течение второго

45 интервала времени и третье тестовое напряжение в течение третьего интервала времени.

Как показано на ФИГ. 7А, тестер 100 может прикладывать первый тестовый потенциал E_1 (например, примерно -20 мВ, как показано на ФИГ. 7А) в течение

интервала времени T_1 при первом тестовом потенциале (например, в диапазоне от примерно 0 до примерно 1 секунды). Интервал времени T_1 при первом тестовом потенциале может составлять от примерно 0,1 секунды до примерно 3 секунд, а предпочтительно от примерно 0,2 секунды до примерно 2 секунд, и наиболее предпочтительно от примерно 0,3 секунды до примерно 1 секунды от начальной точки при нуле (0) секунд на ФИГ. 7А. Интервал времени T_1 при первом тестовом потенциале может быть достаточно продолжительным, чтобы реакционная камера 61 для образца могла целиком заполниться образцом, а также чтобы слой реагента 72 мог по меньшей мере частично раствориться или сольватироваться. В других вариантах реализации интервал времени T_1 при первом тестовом потенциале может включать любые другие желательные промежутки времени.

В одном варианте реализации тестер 100 может прикладывать первый тестовый потенциал E_1 между электродами с некой длительностью между моментом, когда тестер может обнаруживать, что полоска заполняется образцом, и до того момента, как приложен второй тестовый потенциал E_2 . В одном аспекте тестовый потенциал E_1 небольшой. Например, этот потенциал может быть в диапазоне от примерно -1 до примерно -100 мВ; предпочтительно в диапазоне от примерно -5 мВ до примерно -50 мВ, и наиболее предпочтительно в диапазоне от примерно -10 мВ до примерно -30 мВ. Меньший потенциал в меньшей степени сказывается на градиенте концентрации восстановленного медиатора по сравнению с приложением большей разности потенциалов, но все же достаточен для получения некой меры окисленных веществ в образце. Тестовый потенциал E_1 можно прикладывать в течение некоторой части времени между обнаружением заполнения и приложением второго тестового потенциала E_2 , или же можно прикладывать в течение всего этого отрезка времени. Если тестовый потенциал E_1 следует использовать в течение части времени, то в оставшуюся часть времени может быть приложен потенциал разомкнутой цепи. Сочетание некоторого числа приложений потенциала разомкнутой цепи и низких значений потенциала, их порядок и время приложения в этом варианте реализации не критичны, могут применяться при том условии, что весь отрезок времени, в течение которого прикладывают небольшой потенциал E_1 , достаточен для получения измерения тока, указывающего на наличие и/или количество окисляемых веществ, имеющихся в образце. В предпочтительном варианте реализации небольшой потенциал E_1 прикладывают в течение практически всего отрезка времени между обнаружением заполнения и приложением второго тестового потенциала E_2 .

Во время первого интервала времени T_1 тестер 100 измеряет получаемый первый транзистент тока, который можно обозначить как $i_a(t)$. Транзистент тока представляет собой множество значений тока, измеренных тестером в течение некоторого интервала времени при конкретном тестовом потенциале. Первый транзистент тока может быть интегралом значений тока по всему интервалу времени при первом тестовом потенциале или же средним или единственным значением тока, измеренным в течение интервала времени при первом тестовом потенциале, умноженным на интервал времени интервала времени при первом тестовом потенциале. В некоторых вариантах реализации первый транзистент тока может включать значения тока, измеренные в течение различных интервалов времени на протяжении интервала времени при первом тестовом потенциале. В одном варианте реализации первый транзистент тока $i_a(t)$ можно измерить в течение

времени в диапазоне от примерно 0,05 секунды до примерно 1,0 секунды, а предпочтительно в диапазоне от примерно 0,1 секунды до примерно 0,5 секунды, и наиболее предпочтительно от примерно 0,1 секунды до примерно 0,2 секунды. В других вариантах реализации первый транзистент тока $i_a(t)$ можно измерить в течение других заданных промежутков времени. Как обсуждается ниже, в описанных здесь способах можно использовать часть первого транзистента тока или весь первый транзистент тока для определения того, нанесли ли на тестовую полосу 62 контрольный раствор или образец крови. На величину первого транзистента тока влияет наличие легко окисляемых веществ в образце. Кровь обычно содержит эндогенные и экзогенные соединения, которые легко окисляются на втором электроде 164. Напротив, состав контрольного раствора может быть подобран так, что он не содержит окисляемых соединений. Однако состав образца крови может меняться, и величина первого транзистента тока для образцов крови с высокой вязкостью будет, как правило, ниже, чем для образцов с низкой вязкостью (в некоторых случаях даже ниже, чем у образцов контрольного раствора), поскольку реакционная камера 61 для образца может не быть целиком заполнена образцом через примерно 0,2 секунды. Недостаточное заполнение будет вызывать снижение эффективной площади первого электрода 166 и второго электрода 164, что, в свою очередь, может вызвать снижение первого транзистента тока. Таким образом, наличия окисляемых веществ в образце, само по себе, не всегда является достаточно отличительным фактором из-за различий в образцах крови.

По истечении первого интервала времени T_1 тестер 100 может приложить второй тестовый потенциал E_2 между первым электродом 166 и вторым электродом 164 (например, примерно -300 мВ, как показано на ФИГ. 7А) в течение интервала времени T_2 при втором тестовом потенциале (например, примерно 3 секунды, как показано на ФИГ. 7А). Второй тестовый потенциал E_2 может быть достаточно отрицательным значением окислительно-восстановительного потенциала медиатора, так чтобы на втором электроде 164 протекал предельный ток окисления. Например, при использовании в качестве медиатора феррицианида и/или ферроцианида второй тестовый потенциал E_2 может составлять от примерно -600 мВ до примерно нуля мВ, предпочтительно от примерно -600 мВ до примерно -100 мВ, а наиболее предпочтительно, примерно -300 мВ. Аналогично, интервал времени, обозначенный как $temk$ на ФИГ. 7А, может также длиться некоторый промежуток времени, но в одном примерном варианте реализации его продолжительность составляет примерно 20 миллисекунд. В одном примерном варианте реализации наложенную переменную компоненту тестового напряжения прикладывают через примерно 0,3 секунды - примерно 0,32 секунды после приложения второго тестового напряжения, и она порождает два периода синусоидальной волны с частотой примерно 109 Гц и амплитудой примерно +/-50 мВ. Во время интервала времени T_2 при втором тестовом потенциале тестер 100 может измерять второй транзистент тока $i_b(t)$.

Интервал времени T_2 при втором тестовом потенциале может быть достаточно продолжительным для контроля скорости образования восстановленного медиатора (например, ферроцианида) в реакционной камере 61 для образца на основании величины предельного тока окисления. Восстановленный медиатор может образовываться в результате ряда химических реакций в слое реагента 72. В течение интервала времени T_2 при втором тестовом потенциале на втором электроде 164 окисляется предельное (лимитирующее) количество восстановленного медиатора, а на первом электроде 166

восстанавливается неопредельное количество окисленного медиатора с образованием градиента концентрации между первым электродом 166 и вторым электродом 164. Как будет описано ниже, интервал времени T_2 при втором тестовом потенциале должен быть достаточно долгим, чтобы на втором электроде 164 могло образоваться достаточное количество феррицианида. На втором электроде 164 может потребоваться достаточное количество феррицианида с тем, чтобы можно было измерить предельный ток окисления ферроцианида на первом электроде 166 при третьем тестовом потенциале E_3 . Интервал времени T_2 при втором тестовом потенциале может составлять от примерно 0 секунд до примерно 60 секунд, а предпочтительно от примерно 1 секунды до примерно 10 секунд, и наиболее предпочтительно от примерно 2 секунд до примерно 5 секунд.

На ФИГ. 7В показан относительно небольшой пик i_{pb} в начале интервала времени T_2 при втором тестовом потенциале с последующим постепенным возрастанием абсолютного значения тока окисления в течение интервала времени при втором тестовом потенциале (т.е. в диапазоне от примерно 1 секунды, до примерно 4 секунд). Этот небольшой пик возникает вследствие исходного обеднения по восстановленному медиатору при примерно 1 секунде. Постепенное возрастание тока окисления приписывают образованию ферроцианида слоем реагента 72 с его последующей диффузией ко второму электроду 164.

По истечении интервала времени T_2 при втором тестовом потенциале тестер 100 может приложить третий тестовый потенциал E_3 между первым электродом 166 и вторым электродом 164 (например, примерно +300 мВ, как показано на ФИГ. 7А) в течение интервала времени T_3 при третьем тестовом потенциале (например, в промежутке от примерно 4 до примерно 5 секунд, как показано на ФИГ. 7А). Во время интервала времени T_3 при третьем тестовом потенциале тестер 100 может измерять третий транзистент тока, который может быть обозначен как $i_c(t)$. Третий тестовый потенциал E_3 может быть достаточно положительным значением окислительно-восстановительного потенциала медиатора, чтобы на первом электроде 166 протекал предельный ток окисления. Например, при использовании в качестве медиатора феррицианида и/или ферроцианида величина третьего тестового потенциала E_3 может составлять от примерно нуля мВ до примерно 600 мВ, предпочтительно от примерно 100 мВ до примерно 600 мВ, а наиболее предпочтительно, примерно 300 мВ.

Интервал времени T_2 при втором тестовом потенциале и интервал времени T_3 при третьем тестовом потенциале могут составлять от примерно 0,1 секунды до примерно 4 секунд каждый. Для варианта реализации, показанного на ФИГ. 7А, интервал времени T_2 при втором тестовом потенциале составлял примерно 3 секунды, а интервал времени T_3 при третьем тестовом потенциале - примерно 1 секунду. Как указано выше, между вторым тестовым потенциалом E_2 и третьим тестовым потенциалом E_3 можно дать пройти некоторому отрезку времени при потенциале разомкнутой цепи. Альтернативно, третий тестовый потенциал E_3 можно прикладывать после приложения второго тестового потенциала E_2 . Отметим, что часть первого, второго или третьего транзистента тока можно в целом назвать током в ячейке или вообще значением тока.

Интервал времени T_3 при третьем тестовом потенциале может быть достаточно продолжительным для контроля диффузии восстановленного медиатора (например,

ферроцианида) около первого электрода 166 на основании величины тока окисления. В течение интервала времени T_3 при третьем тестовом потенциале предельное количество восстановленного медиатора окисляется на первом электроде 166, а на втором электроде 164 восстанавливается неопределенное количество окисленного медиатора. Интервал времени T_3 при третьем тестовом потенциале может составлять от примерно 0,1 секунд до примерно 5 секунд, а предпочтительно от примерно 0,3 секунды до примерно 3 секунд, и наиболее предпочтительно от примерно 0,5 секунды до примерно 2 секунд.

На ФИГ. 7В показан относительно большой пик i_{pc} в начале интервала времени T_3 при третьем тестовом потенциале с последующим снижением до стационарного тока. В одном варианте реализации первый тестовый потенциал E_1 и второй тестовый потенциал E_2 - оба имеют первую полярность, а третий тестовый потенциал E_3 имеет вторую полярность, противоположную первой. Однако заявители отмечают, что полярность первого, второго и третьего тестовых потенциалов можно выбирать в зависимости от того способа, которым определяют концентрацию аналита, и/или в зависимости от того способа, которым различают исследуемые образцы и контрольные растворы.

Измерение емкости

В некоторых вариантах реализации можно измерить емкость. Измерение емкости может измерять, по существу, емкость двойного ионного слоя, возникающую при формировании ионных слоев на границе раздела электрод/жидкость. Величину этой емкости можно использовать для определения того, является ли образец контрольным раствором или образцом крови. Например, если в реакционной камере находится контрольный раствор, величина измеренной емкости может быть выше величины измеренной емкости в случае, когда в реакционной камере находится образец крови. Как будет подробно обсуждаться далее, измеренную емкость можно использовать в различных способах для внесения поправки на влияния изменений в физическом свойстве электрохимической ячейки при измерениях, выполняемых с использованием электрохимической ячейки. Например, изменения в измеренной емкости могут быть связаны с по меньшей мере одним из старения электрохимической ячейки и условия хранения электрохимической ячейки.

В качестве неограничивающего примера, способы и механизмы проведения измерений емкости на тестовых полосках можно найти в патентах США №№7195704 и 7199594, каждый из которых целиком включен сюда по ссылке. В одном примерном способе измерения емкости к тестовой полоске прикладывают тестовое напряжение с постоянной и колебательной компонентами. В таком случае результирующий тестовый ток можно математически обработать, как подробно описано ниже, для определения значения емкости.

Как правило, в случае, когда на рабочем электроде с четко определенной площадью (т.е. площадью, которая остается неизменной при измерении емкости) имеет место предельный тестовый ток, можно выполнить наиболее точные и воспроизводимые измерения емкости электрохимической тестовой полоски. Четко определенная площадь электрода, которая не меняется со временем, может иметь место в случае наличия герметичного уплотнения между электродом и прокладкой. Тестовый ток является относительно постоянным, когда ток не меняется быстро вследствие окисления или электрохимического разложения глюкозы. Альтернативно, любой промежуток времени, в который возрастание сигнала, предположительно связанное с окислением глюкозы,

эффективно компенсируется падением сигнала, сопровождающим электрохимическое разложение, также может быть подходящим для измерения емкости интервалом времени.

Площадь первого электрода 166 теоретически может меняться во времени после введения образца, если образец попадает между прокладкой 60 и первым электродом 166. В варианте реализации тестовой полоски слой реагента 72 может иметь площадь 5 большую, чем площадь выреза 68, вследствие чего часть слоя реагента 72 оказывается между прокладкой 60 и первым электродным слоем 66. При определенных обстоятельствах попадание части слоя реагента 72 между прокладкой 60 и первым электродным слоем 66 может приводить к возрастанию площади смоченного электрода 10 во время теста. В результате, во время теста может произойти утечка, что вызывает возрастание площади первого электрода со временем, что, в свою очередь, может помешать измерению емкости.

Напротив, площадь второго электрода 164 может быть более стабильной во времени по сравнению с первым электродом 166, поскольку между вторым электродом 164 и 15 прокладкой 60 отсутствует слой реагента. Таким образом, менее вероятно, что образец попадет между прокладкой 60 и вторым электродом 164. Поэтому измерение емкости, при котором используется предельный тестовый ток на втором электроде 164, может быть более точным, поскольку в ходе теста площадь не меняется.

Как обсуждалось выше и показано на ФИГ. 7А, при обнаружении жидкости в 20 тестовой полоске можно приложить первый тестовый потенциал E_1 (например, примерно -20 мВ, как показано на ФИГ. 7А) между электродами в течение примерно 1 секунды для контроля заполняющего поведения жидкости и проведения различия между контрольным раствором и кровью. В уравнении 1 применяют тестовые токи от примерно 0,05 до примерно 1 секунды. Этот первый тестовый потенциал E_1 может быть 25 относительно низким с тем, чтобы распределение ферроцианида в ячейке искажалось как можно меньше при протекании электрохимических реакций на первом и втором электродах.

Второй тестовый потенциал E_2 (например, примерно -300 мВ, как показано на ФИГ. 30 7А) с большей абсолютной величиной можно приложить после первого тестового потенциала E_1 , так чтобы на втором электроде 164 мог быть измерен предельный ток. Второй тестовый потенциал E_2 может включать переменноточковую и постоянноточковую компоненты напряжения. Переменноточковая компонента напряжения может быть приложена на заданное количество времени после приложения второго тестового 35 потенциала E_2 и, кроме того, может быть синусоидальной волной с частотой примерно 109 Гц и амплитудой примерно +/-50 милливольт. В предпочтительном варианте реализации заданное количество времени может составлять от примерно 0,3 секунды до примерно 0,4 секунды после приложения второго тестового потенциала E_2 .

Альтернативно, заданное количество времени может быть тем временем, когда 40 транзистент тестового тока как функция времени имеет примерно нулевой наклон. В другом варианте реализации заданное количество времени может представлять собой время, необходимое для того, чтобы пиковый ток (например, i_{pb}) снизился на примерно 50%. Что касается постоянноточковой компоненты напряжения, то ее можно приложить 45 в начале первого тестового потенциала. Постоянноточковая компонента напряжения может иметь достаточную величину, чтобы вызвать протекание предельного тестового тока на втором электроде, такого как, например, примерно -300 мВ относительно второго электрода.

В соответствии с ФИГ. 4В на второй электрод 164 не нанесен слой реагента 72, что приводит к достаточно низкой величине абсолютного пикового тока i_{pb} по сравнению с величиной абсолютного пикового тока i_{pc} . Слой реагента 72 может быть выполнен с возможностью образования восстановленного медиатора в присутствии аналита, а количество восстановленного медиатора вблизи от первого электрода может вносить вклад в относительно высокий абсолютный пиковый ток i_{pc} . В одном варианте реализации по меньшей мере часть фермента в слое реагента 72 может быть приспособлена практически не диффундировать с первого электрода ко второму электроду при введении образца в тестовую полосу.

Тестовые токи после i_{pb} имеют тенденцию к установлению плато при приблизительно 1,3 секунды, а затем ток снова возрастает по мере того, как восстановленный медиатор, образовавшийся на первом электроде 166, который может быть покрыт слоем реагента 72, диффундирует ко второму электроду 164, не покрытому слоем реагента 72. В одном варианте реализации измерение емкости можно проводить на относительно плоском участке тестового тока, т.е. его можно проводить на отрезке от примерно 1,3 секунды до примерно 1,4 секунды. Как правило, если емкость измеряют до 1 секунды, то измерение емкости может повлиять на относительно низкий первый тестовый потенциал E_1 , который можно использовать для измерения первого транзиента тока $i_a(t)$. Например, колебательная компонента напряжения порядка ± 50 мВ, накладываемая на постоянную компоненту напряжения -20 мВ, может вызвать значительное возмущение измеренного тестового тока. Колебательная компонента напряжения не только влияет на первый тестовый потенциал E_1 , но и значительно возмущает тестовые токи, измеренные при примерно 1,1 секунды, что, в свою очередь, может мешать поправке на антиоксиданты. После большого объема тестирования и экспериментирования, наконец, было установлено, что, как ни удивительно, измерение емкости на участке от примерно 1,3 секунды до примерно 1,4 секунды приводило к точным и воспроизводимым измерениям, которые не мешали тесту по различению контрольного раствора/крови или алгоритму определения глюкозы в крови.

После второго тестового потенциала E_2 можно приложить третий тестовый потенциал E_3 (например, примерно +300 мВ, как показано на ФИГ. 7А), вызывая измерение тестового тока на первом электроде 166, который может быть покрыт слоем реагента 72. Наличие слоя реагента на первом электроде может позволить жидкости проникать между слоем прокладки и слоем электрода, что может привести к увеличению площади электрода.

Как показано на ФИГ. 7А, в примерном варианте реализации можно приложить тестовое напряжение переменного тока с частотой 109 Гц (размах сигнала ± 50 мВ) на 2 периода в течение интервала времени темк. Первый период можно использовать как подготовительный импульс, а второй период можно использовать для определения емкости. Оценку емкости можно получить суммированием тестового тока по части кривой переменного тока, за вычетом постоянноточкового смещения, и нормированием результата с использованием амплитуды тестового напряжения переменного тока и частоты переменного тока. Этот расчет дает результат измерения емкости полоски, доминирующий вклад в которую вносит камера для образца полоски в случае, когда она заполнена образцом.

В одном варианте реализации емкость можно измерить путем суммирования тестового тока за четверть периода волны переменного тока с любой стороны от той временной

точки, в которой входное напряжение переменного тока пересекает постояннотокковое смещение, т.е. когда переменнотокковая компонента входного напряжения равна нулю (точка перехода через нуль). Выведение того, как это превращается в результат измерения емкости, подробно описано ниже. Из уравнения 1 следует, что величина

$$\text{Ур. 1 } i(t) = i_0 + st + I \sin(\omega t + \phi),$$

где члены $i_0 + st$ представляют тестовый ток, вызванный постоянной компонентой тестового напряжения. В общем, постоянная компонента тока считается линейно меняющейся со временем (вследствие протекающей реакции глюкозы с образованием ферроцианида) и поэтому представлена константой i_0 , которая является постоянным током в нулевой момент времени (точке перехода через нуль), а s - наклон изменения постоянного тока со временем. Переменная компонента тока представлена как $I \sin(\omega t + \phi)$, где I - это амплитуда волны тока, ω - его частота, а ϕ - это сдвиг его фазы по отношению к волне приложенного напряжения. Величину s можно также выразить как $2\pi f$, где f - частота волны переменного тока в герцах. Величину I можно также представить в виде уравнения 2:

$$\text{Ур. 2 } I = \frac{V}{|Z|},$$

где V - это амплитуда сигнала приложенного напряжения, а $|Z|$ - это величина комплексного импеданса. Величину $|Z|$ можно также представить в виде уравнения 3:

$$\text{Ур. 3 } |Z| = \frac{R}{\sqrt{1 + \tan^2 \phi}} = \frac{R}{\sqrt{1 + \omega^2 R^2 C^2}},$$

где R - это действительная часть импеданса, а C - емкость.

Уравнение 1 можно проинтегрировать от четверти длины волны до точки перехода через нуль до четверти длины волны после точки перехода через нуль, получив уравнение 4:

$$\text{Ур. 4 } \int_{-\frac{1}{4f}}^{\frac{1}{4f}} i(t) dt = i_0 \left[t \right]_{-\frac{1}{4f}}^{\frac{1}{4f}} + \frac{s}{2} \left[t^2 \right]_{-\frac{1}{4f}}^{\frac{1}{4f}} + I \int_{-\frac{1}{4f}}^{\frac{1}{4f}} \sin(\omega t + \phi) dt,$$

которое можно упростить до уравнения 5:

$$\text{Ур. 5 } \int_{-\frac{1}{4f}}^{\frac{1}{4f}} i(t) dt = \frac{i_0}{2f} + \frac{I \sin \phi}{\pi f}.$$

При подстановке уравнения 2 в уравнение 1, а затем в уравнение 4, с последующим преобразованием, получаем уравнение 6: Ур. 6 $C = \frac{1}{2V} \left(\int_{-\frac{1}{4f}}^{\frac{1}{4f}} i(t) dt - \frac{i_0}{2f} \right).$

Интегральный член в уравнении 6 можно аппроксимировать суммой токов, показанной в уравнении 7:

$$\text{Ур. 7 } \int_{-\frac{1}{4f}}^{\frac{1}{4f}} i(t) dt \approx \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n i_k$$

где тестовые токи i_k просуммированы от четверти длины волны до точки перехода через нуль до четверти длины волны после точки перехода через нуль. При подстановке

уравнения 7 в уравнение 6 получаем уравнение 8:

$$\text{Ур. 8} \quad C = \frac{\frac{1}{n} \sum_{k=1}^n i_k - i_o}{4Vf},$$

где ток постояннотокowego смещения i_o может быть получен путем усреднения тестового тока за один полный период синусоиды около точки перехода через нуль.

В другом варианте реализации результаты измерения емкости можно получить суммированием токов не около точки перехода напряжения через нуль, а, напротив, около максимума переменной компоненты тока. Таким образом, в уравнении 7 вместо суммирования за четверть длины волны с любой стороны от точки перехода напряжения через нуль тестовый ток можно суммировать на четверти длины волны около максимума тока. Это равносильно предположению о том, что элемент цепи, отвечающий проявлению переменного тока, - это чистая емкость (конденсатор), так что $\varphi = \pi/2$. Таким образом, уравнение 5 можно свести к уравнению 9:

$$\text{Ур. 9} \quad \int_{-1/4f}^{1/4f} i(t) dt = \frac{i_o}{2f} + \frac{I}{\pi f}.$$

Это представляется разумным предположением в данном случае, поскольку электрод без покрытия поляризован настолько, что постоянная, или действительная, компонента протекающего тока не зависит от приложенного напряжения в диапазоне напряжений, применяемых при возбуждении переменного тока. Соответственно, действительная часть импеданса, отвечающая за проявление переменного тока, бесконечна, подразумевая чисто емкостной элемент. Тогда уравнение 9 можно использовать с уравнением 6 для получения упрощенного уравнения емкости, не требующего интегрального приближения. Общий результат заключается в том, что измерения емкости при суммировании токов не вокруг точки перехода напряжения через нуль, а около максимума переменной компоненты тока, были более точны.

Тест на различение контрольный раствор/кровь

В некоторых вариантах реализации можно проводить тест на различение контрольный раствор (КР)/кровь. Если тест на различение КР/кровь определяет, что образец представляет собой кровь, то может быть выполнена серия этапов, которая может включать: применение алгоритма определения глюкозы в крови, поправку на гематокрит, поправку на температуру крови и проверки на наличие ошибок; а если тест на различение КР/кровь определяет, что образец представляет собой КР (т.е. не кровь), то может быть выполнена серия этапов, которая может включать: применение алгоритма определения глюкозы в КР, поправку на температуру КР и проверки на наличие ошибок. Если ошибки отсутствуют, тогда тестер выводит концентрацию глюкозы, а если ошибки имеются, тест может выводить сообщение об ошибке.

В одном варианте реализации характеристики контрольного раствора (КР) используют для того, чтобы отличить контрольные растворы от крови. Например, для того чтобы отличить контрольные растворы от крови, можно использовать наличие и/или концентрацию окислительно-восстановительных частиц в образце, кинетику реакции и/или емкость. Описанный здесь способ может включать этап расчета первого контрольного значения, которое характеризует концентрацию окислительно-восстановительных частиц в образце, и второго контрольного значения, которое характеризует скорость реакции образца с реагентом. В одном варианте реализации первое контрольное значение представляет собой ток мешающего окисления, а второе

контрольное значение -это показатель завершения реакции.

В одном варианте реализации тест на различие КР/кровь может включать первое контрольное значение и второе контрольное значение. Первое контрольное значение можно рассчитать на основе значений тока в первый интервал времени T_1 , а второе контрольное значение может быть основано на значениях тока в течение как второго интервала времени T_2 , так и третьего интервала времени T_3 . В одном варианте реализации первое контрольное значение можно получить путем выполнения суммирования значений тока, полученных в первом транзiente тока при использовании формы сигнала тестового напряжения по ФИГ. 7А. В качестве неограничивающего примера, первое контрольное значение i_{sum} можно представить уравнением 10: Ур. 10

$$i_{sum} = \sum_{t=0,05}^1 i(t),$$

где член i_{sum} - это сумма значений тока, а t - это время. Второе контрольное значение, иногда обозначаемое как показатель остаточной реакции, можно получить как отношение Y значений тока в течение второго интервала времени и третьего интервала времени, как показано в уравнении 11:

$$Y = abs\left(\frac{i(3,8)}{i(4,15)}\right),$$

где abs обозначает функцию абсолютного значения, а 3,8 и 4,15 - продолжительность в секундах соответственно второго и третьего интервалов времени в данном конкретном примере.

Чтобы определить, является ли образец контрольным раствором или кровью, можно использовать критерий различия на основании первого контрольного значения из уравнения 10 и второго контрольного значения из уравнения 11. Например, первое контрольное значение из уравнения 10 можно сравнить с заданным порогом, а второе контрольное значение из уравнения 11 можно сравнить с заданной пороговой функцией. Заданный порог может, например, быть равным 12 микроамперам. Заданная пороговая функция может быть основана на функции первого контрольного значения из уравнения 10. А именно, как показано в уравнении 12, где расчетное значение i_{sum} в уравнении 10 представлено как X , заданная пороговая функция F_{pdt} может иметь вид:

$$F_{pdt} = Z \frac{X - 12}{X},$$

где Z может быть константой, такой как, например, примерно 0,2. Таким образом, тест на различие КР/кровь может идентифицировать образец как кровь, если значение i_{sum} , показанное в уравнении 10, больше или равно заданному порогу, например, примерно 12 микроамперам, и если отношение Y значений тока в течение второго интервала времени и третьего интервала времени, показанное в уравнении 11, меньше значения заданной пороговой функции F_{pdt} , а, в противном случае, образец представляет собой контрольный раствор.

Алгоритм определения глюкозы в крови

Если образец идентифицирован как образец крови, можно выполнить алгоритм определения глюкозы в крови по значениям тестовых токов. Принимая, что тестовая полоска имеет структуру с противоположными сторонами или структуру, показанную на ФИГ. 1А-4В, и что к тестовой полоске прикладывают сигнал потенциала формы, показанной на ФИГ. 7А или ФИГ. 8А, можно рассчитать концентрацию глюкозы $[G]$,

используя алгоритм определения глюкозы, показанный в уравнении (Ур.) 13:

$$\text{Ур. 13 } [G] = \left(\frac{|i_2|}{|i_3|} \right)^p (a|i_1| - Z).$$

5 В уравнении 13 $[G]$ - концентрация глюкозы, i_1 - первое значение тока, i_2 - второе значение тока, и i_3 - третье значение тока, а члены p , Z и a - это эмпирически выведенные калибровочные постоянные. Вывод уравнения 13 можно найти в публикации совместно
10 поданной заявки на патент США №2007/0074977 (заявка на патент США с порядковым №11/240797), поданной 30 сентября 2005 г. и озаглавленной "Способ и устройство для быстрого электрохимического анализа", которая настоящим целиком включена сюда по ссылке. Все значения тестового тока (например, i_1 , i_2 и i_3) в уравнении 13 отвечают абсолютному значению тока. Первое значение тока i_1 и второе значение тока i_2 вычисляют из третьего транзиента тока, а третье значение тока i_3 вычисляют из второго
15 транзиента тока. Заявители отмечают, что названия "первый", "второй" и "третий" выбраны для удобства и необязательно отражают порядок расчета значений тока. Кроме того, все значения тока (например, i_1 , i_2 и i_3), указанные в уравнении 13, отвечают абсолютным значениям тока. В одном варианте реализации i_2 может быть основано
20 на одном и более значениях тока, снятых при третьем транзиенте тока, а i_3 может быть основано на одном и более значениях тока, снятых при втором транзиенте тока. В другом варианте реализации i_2 может быть основано на одном и более значениях тока, снятых ближе к концу третьего транзиента тока, а i_3 может быть основано на одном и
25 более значениях тока, снятых ближе к началу второго транзиента тока. Как i_2 , так и i_3 можно рассчитать при помощи суммирования, интегрирования или усреднения по части соответствующих интервалов времени.

В другом варианте реализации член i_1 можно определить как включающий пиковые значения тока из второго и третьего транзиентов, что дает более точную концентрацию
30 глюкозы, как показано в уравнении 14:

$$\text{Ур. 14 } i_1 = i_2 \left\{ \frac{i_{pc} - 2i_{pb} + i_{ss}}{i_{pc} + i_{ss}} \right\}.$$

Член i_{pb} обозначает пиковое значение тока в течение интервала времени T_2 при
35 втором тестовом потенциале, а член i_{pc} обозначает пиковое значение тока в течение интервала времени T_3 при третьем тестовом потенциале. Член i_{ss} - это оценочное значение стационарного тока, представляющего собой ток, который, как прогнозируется, будет иметь место при больших временах после приложения третьего
40 тестового потенциала E_3 в отсутствие протекающих химических реакций. Некоторые примеры способов расчета i_{ss} можно найти в патентах США №№5942102 и 6413410, каждый из которых настоящим целиком включен сюда по ссылке. Применение пиковых значений тока для учета мешающих компонентов в физиологическом образце описано
45 в публикации заявки на патент США №2007/0227912 (заявка на патент США с порядковым №11/278341), поданной 31 марта 2006 г. и озаглавленной "Способы и устройство для анализа образца в присутствии мешающих компонентов", которая настоящим целиком включена сюда по ссылке.

В одном варианте реализации можно использовать вместе уравнение 13 и уравнение

14 для расчета концентрации глюкозы либо в крови, либо в контрольном растворе. В другом варианте реализации можно использовать алгоритм из уравнения 13 и уравнения 14 в случае крови с первым набором калибровочных коэффициентов (т.е. a , p и Z), а для контрольного раствора можно использовать второй набор калибровочных

5 коэффициентов. При применении двух различных наборов калибровочных коэффициентов описанные здесь способы проведения различия между исследуемой жидкостью и контрольным раствором могут улучшить эффективность вычислений концентрации аналита.

Пример, проиллюстрированный на ФИГ. 7А и 7В, показывает полярность первого и второго приложенных напряжений отрицательной, а третьего приложенного

10 напряжения положительной, когда не покрытый реагентом электрод действует как электрод сравнения для измерений напряжения. Однако приложенные напряжения могут иметь полярность, противоположную последовательности, показанной на ФИГ. 7А, если покрытый реагентом электрод действует как электрод сравнения для измерений

15 напряжения. Например, в предпочтительном варианте реализации по ФИГ. 8А и 8В, полярность первого и второго приложенных напряжений положительная, тогда как полярность третьего приложенного напряжения отрицательная. В обоих случаях расчет глюкозы тот же, поскольку не покрытый реагентом электрод действует как анод при первом и втором приложенных напряжениях, а при третьем приложенном напряжении

20 анодом служит покрытый реагентом электрод.

Кроме того, если тестер определяет, что образец представляет собой контрольный раствор (а не кровь), тестер может сохранять полученное значение концентрации глюкозы в контрольном образце, так чтобы пользователь мог просматривать данные по концентрации в исследуемом образце отдельно от данных о контрольном растворе.

25 Например, концентрации глюкозы в контрольных растворах можно сохранять в отдельной базе данных, можно помечать и/или отбрасывать (т.е. не хранить или хранить в течение короткого промежутка времени).

Другое преимущество возможности распознавания контрольного раствора заключается в том, что тестер может быть запрограммирован на автоматическое

30 сравнение результатов (например, концентрации глюкозы) теста контрольного раствора с ожидаемой концентрацией глюкозы в контрольном растворе. Например, тестер можно перепрограммировать с учетом ожидаемого уровня(ей) глюкозы в контрольном растворе(ах). Альтернативно, пользователь мог бы вводить ожидаемую концентрацию глюкозы для контрольного раствора. Когда тестер распознает контрольный раствор,

35 тестер может сравнивать измеренную концентрацию глюкозы в контрольном растворе с ожидаемой концентрацией глюкозы для определения правильности функционирования устройства. Если измеренная концентрация глюкозы находится вне ожидаемого диапазона, тестер может выводить предупреждающее сообщение для оповещения пользователя.

40 Поправка на время заполнения

В некоторых вариантах реализации в концентрацию аналита можно вносить поправку на основании времени заполнения образцом. Один пример такого способа описан в совместно поданной заявке на патент, озаглавленной "Системы, устройства и способы

45 повышения точности биосенсоров с использованием времени заполнения" авторов Рональда К. Шателье (Ronald C. Chatelier) и Аластэра М. Ходжеса (Alastair M. Hodges) (порядковый номер заявки 12/649594), поданной 30 декабря 2009 г. и настоящим целиком включенной сюда по ссылке. В таких примерных способах образец вносят в электрохимическую ячейку устройства для анализа образца, которое снабжено рабочим

электродом и противоэлектродом. Между рабочим электродом и противоэлектродом электрохимической ячейки может быть приложен электрический потенциал и может быть определено время заполнения образцом, например, капиллярного пространства электрохимической ячейки. Продолжительность предшествующего импульса можно
 5 рассчитать с учетом, по меньшей мере, времени заполнения образцом, а электрический потенциал можно приложить между рабочим электродом и противоэлектродом в течение отрезка времени, равного продолжительности предшествующего импульса. Затем можно определить концентрацию аналита в образце. Вычисляя продолжительность предшествующего импульса с учетом времени заполнения, можно
 10 получить более точные результаты по концентрации аналита. Например, можно учесть погрешности, такие как возникающие в результате колебания уровней гематокрита в разных образцах, что позволяет более точно определить концентрации аналитов в образцах. В альтернативном варианте реализации при определении концентрации аналита в образце погрешности можно точнее скорректировать, исходя из определяемой
 15 исходной скорости заполнения, а не определяемого времени заполнения. Один пример такого способа раскрыт в совместно поданной заявке на патент, озаглавленной "Системы, устройства и способы измерения гематокрита в цельной крови на основании исходной скорости заполнения" авторов Рональда К. Шателье (Ronald C. Chatelier), Дениса Райлерта (Dennis Rylart), Линды Райнери (Linda Raineri) и Аластэра М. Ходжеса (Alastair M. Hodges) (порядковый номер заявки 12/649509), поданной 30 декабря 2009 г. и настоящим целиком включенной сюда по ссылке.

Поправка на температуру

В некоторых вариантах реализации систем и способов по настоящему изобретению в значения тестового тока можно внести поправку на температуру крови для получения
 25 концентрации аналита с повышенной точностью благодаря сниженному влиянию температуры.

Способ расчета концентрации аналита с поправкой на температуру может включать измерение значения температуры и вычисление величины поправки на температуру C_T . Величина поправки на температуру C_T может быть основана на значении
 30 температуры и концентрации аналита, например, концентрации глюкозы. Соответственно, величину поправки на температуру C_T можно использовать для внесения в концентрацию аналита поправки на температуру.

Изначально можно получить концентрацию аналита без поправки на температуру, такую как концентрация глюкозы $[G]$ согласно приведенному выше уравнению 13.
 35 Также можно измерить значение температуры. Температуру можно измерить при помощи термистора или другого устройства для считывания температуры, встроенного в тестер, или при помощи любого числа прочих механизмов или средств. Как следствие, можно провести определение, чтобы определить, выше ли значение температуры T , чем первое пороговое значение температуры T_1 . Например, пороговое значение
 40 температуры T_1 может составлять примерно 15°C . Если значение температуры T выше 15°C , то можно использовать первую функцию температуры для определения величины поправки на температуру C_T . Если значение температуры T не выше 15°C , тогда можно использовать вторую функцию температуры для определения величины поправки на
 45 температуру C_T .

Первая функция температуры для расчета величины поправки на температуру C_T может иметь форму уравнения 15:

$$\text{Ур. 15 } C_T = -K_9(T - T_{RT}) + K_{10}[G] (T - T_{RT}),$$

где C_T - величина поправки, K_9 - девятая постоянная (например, 0,59), T - это значение температуры, T_{RT} - это значение комнатной температуры (например, 22°C), K_{10} - десятая постоянная (например, 0,00004), а $[G]$ - концентрация глюкозы. Когда T примерно равна T_{RT} , C_T примерно равна нулю. В некоторых случаях первая функция температуры может быть предназначена фактически не включать поправки при комнатной температуре, так чтобы можно было уменьшить изменения при стандартных условиях окружающей среды. Вторая функция температуры для расчета величины второй поправки C_T может иметь форму уравнения 16:

$$\text{Ур. 16 } C_T = -K_{11}(T - T_{RT}) - K_{12}[G] (T - T_{RT}) - K_{13}[G] (T - T_1) + K_{14}[G] (T - T_1),$$

где C_T - это величина поправки, K_{11} - это одиннадцатая постоянная (например, 0,59), T - это значение температуры, T_{RT} - это значение комнатной температуры, K_{12} - это двенадцатая постоянная (например, 0,00004), $[G]$ - это концентрация глюкозы, K_{13} - это тринадцатая постоянная (например, 1,2), T_1 - это первое пороговое значение температуры, а K_{14} - это четырнадцатая постоянная (например, 0,005).

После расчета C_T согласно уравнению 15 можно применить пару функций прерывания, чтобы гарантировать, что C_T находится в заданном диапазоне, тем самым снижая риск выброса. В одном варианте реализации C_T можно ограничить диапазоном от -10 до +10. Например, можно провести определение, чтобы определить, больше ли C_T , чем 10. Если C_T больше 10, то C_T устанавливается равным 10. Если C_T не превышает 10, то проводят определение, чтобы определить, ниже ли C_T , чем -10. C_T можно установить равным -10, если C_T ниже -10. Если значение C_T уже находится между -10 и +10, то такого усечения, как правило, не требуется. После определения C_T можно рассчитать концентрацию глюкозы с поправкой на температуру. Например, можно провести определение, чтобы определить, ниже ли концентрация глюкозы без поправки на температуру (например, $[G]$), чем 100 мг/дл. Если $[G]$ ниже 100 мг/дл, то можно использовать уравнение 17 для расчета концентрации глюкозы с поправкой на температуру, G_T , путем добавления величины поправки C_T к концентрации глюкозы $[G]$:

$$\text{Ур. 17 } G_T = [G] + C_T.$$

Если $[G]$ не ниже 100 мг/дл, то можно использовать уравнение 18 для расчета концентрации глюкозы с поправкой на температуру G_T путем деления C_T на сто, добавления единицы и умножения на концентрацию глюкозы $[G]$:

$$\text{Ур. 18 } G_T = [G] [1 + 0,01 \times C_T].$$

После определения концентрации глюкозы, в которую была внесена поправка на влияния температуры, концентрацию глюкозы можно вывести, например, на дисплей.

Поправка на старение/хранение

В некоторых вариантах реализации систем и способов по настоящему изобретению в вычисленную концентрацию глюкозы может быть внесен еще один поправочный коэффициент. Этот поправочный коэффициент можно использовать для обеспечения повышенной точности за счет корректировки на влияние старения и/или условий хранения на рабочие характеристики сенсора. Например, можно измерить параметр, коррелирующий с физическим свойством сенсора, и этот параметр можно использовать

для расчета скорректированной концентрации аналита. В некоторых вариантах реализации параметр, коррелирующий с физическим свойством сенсора, может быть измеренной емкостью сенсора.

Измеренная емкость сенсора, например, электрохимической ячейки подробно описанного выше типа, может соотноситься со старением и/или условиями хранения сенсора. В качестве неограничивающего примера, на емкость электрохимической ячейки может повлиять медленное течение клея, применяемого при изготовлении электрохимической ячейки, из слоя прокладки в реакционную камеру для образца. По мере старения сенсора, как например, при хранении, особенно при повышенных температурах, клей может затекать в реакционную камеру и покрывать электрод сравнения и/или противозлектрод сенсора. Например, клей может вызвать снижение площади электродов, что может повлиять на точность измерений, выполняемых при помощи сенсора. Снижение площади электродов также может коррелировать со снижением емкости сенсора. Поэтому измеренную емкость сенсора можно использовать для расчета поправочного коэффициента, который может быть применен для улучшения точности показаний, снятых с использованием сенсора.

В одном примерном варианте реализации способ расчета скорректированной концентрации аналита может включать измерение физического свойства электрохимической ячейки, например, емкости, и вычисление поправочного коэффициента C_c . Поправочный коэффициент C_c может быть основан на измеренном физическом свойстве. Соответственно, поправочный коэффициент C_c можно использовать для расчета скорректированной концентрации аналита.

Изначально можно получить нескорректированную концентрацию аналита, такую как концентрация глюкозы $[G]$ из вышеприведенного уравнения 13. Альтернативно, концентрация аналита, применяемая в обсуждаемых ниже алгоритмах, может представлять собой скорректированную концентрацию аналита, которая была ранее скорректирована с использованием каких-либо других способов введения поправки, например, концентраций аналита с поправками на температуру и/или время заполнения, более подробно описанных выше. Можно также получить измеренную емкость сенсора, например, используя обсуждавшиеся выше методы измерения емкости. Затем можно провести определение, чтобы определить, ниже ли измеренное значение емкости C , чем пороговое значение емкости C_1 . В некоторых вариантах реализации пороговое значение емкости C_1 может представлять собой среднюю или идеальную емкость сенсоров того же типа. Если значение емкости C ниже порогового значения емкости C_1 и если нескорректированная (или ранее скорректированная) концентрация аналита $[G]$ выше порога концентрации аналита $[G_1]$, то можно использовать функцию поправки на емкость для определения поправочного коэффициента C_c . Если значение емкости C не ниже порогового значения емкости C_1 и/или если нескорректированная (или ранее скорректированная) концентрация аналита $[G]$ не выше порога концентрации аналита $[G_1]$, то можно установить поправочный коэффициент C_c равным нулю. Например, в одном варианте реализации пороговое значение емкости C_1 может составлять примерно 559 нанофарад, а порог концентрации аналита $[G_1]$, например, концентрации глюкозы, может составлять примерно 100 мг/дл. Соответственно, если значение емкости C и/или концентрация аналита $[G]$ находятся в заданном(ых) интервале(ах), поправочный коэффициент C_c можно определить с применением функции поправки на емкость, иначе

же поправочный коэффициент C_c может быть принят равным нулю.

Функция поправки на емкость для расчета поправочного коэффициента емкости C_c , когда измеренное значение емкости C ниже порогового значения емкости C_1 , а нескорректированная (или ранее скорректированная) концентрация аналита $[G]$ выше порога концентрации аналита $[G_1]$, может принимать форму уравнения 19:

$$\text{Ур. 19 } C_c = K_c(C_1 - C),$$

где C_c - это поправочный коэффициент, K_c - это эмпирически выведенная постоянная (например, 0,152), C_1 - это пороговое значение емкости (например, 559 нанофарад), а C - это измеренное значение емкости.

После расчета C_c , например, согласно уравнению 19, можно выполнить пару функции прерывания, чтобы гарантировать, что C_c оказался в заданном интервале, тем самым снижая риск выброса путем ограничения максимальной поправки, применяемой к данным. В одном варианте реализации, если C_c выше, чем значение отсечки, C_c можно установить равным значению отсечки. Например, можно выполнить определение, чтобы определить, выше ли C_c , чем значение отсечки, например, 5. Если C_c выше значения отсечки, например, 5, то C_c устанавливаются равным значению отсечки, например, 5. Если C_c не выше значения отсечки, то, как правило, такого усечения не требуется.

После определения C_c можно рассчитать концентрацию глюкозы с поправкой на емкость. Например, можно провести определение, чтобы определить, ниже ли нескорректированная (или ранее нескорректированная) концентрация аналита $[G]$, чем порог концентрации аналита $[G_1]$, например, 100 мг/дл, если аналитом является глюкоза. Если $[G]$ ниже порога концентрации аналита $[G_1]$, то дополнительной поправки не вносят. Если $[G]$ выше порога концентрации аналита $[G_1]$, то можно использовать уравнение 20 для расчета концентрации глюкозы с поправкой на емкость G_c путем деления C_c на сто, добавления единицы и умножения на концентрацию аналита $[G]$:

$$\text{Ур. 20 } G_c = [G] [1 + 0,01 \times C_c].$$

После определения концентрации аналита, в которую была внесена поправка на старение и/или хранение, концентрацию глюкозы можно вывести, например, на дисплей.

ПРИМЕР 1

Разработка алгоритма для внесения поправки на старение («возраст») сенсоров, используемых в электрохимической системе, продемонстрирована на следующем примере. В следующем примере система включала в себя сенсор с двумя противоположными электродами, с предназначенными реагировать с образцом реагентами, высушенными на одном электроде. Для анализа был предоставлен ряд образцов для тестирования рабочих характеристик описанных здесь систем, устройств и способов. Образцы представляли собой образцы крови с тремя различными уровнями гематокрита и двумя различными уровнями глюкозы, каждый из которых был известен, так что результаты тестов можно было сравнить с фактическими результатами для определения точности систем, устройств и способов. Три уровня гематокрита составляли приблизительно 20%, 37-45% и 60%. Два уровня глюкозы составляли приблизительно 250 мг/дл и 500 мг/дл. Тестирование трех уровней гематокрита и двух уровней глюкозы позволило подтвердить точность описанных систем, устройств и способов в широком спектре уровней концентрации.

В этом примере первую группу сенсоров хранили при 5°C в течение 4-21 недель. Вторую группу сенсоров хранили при 30°C и относительной влажности 65% в течение 4-21 недель. Сенсоры тестировали при помощи обсужденных выше образцов крови. Во время измерений глюкозы также рассчитывали емкость сенсоров. Каждый образец также тестировали с использованием клинического прибора YSI 2700 для получения базового измерения глюкозы, с которым сравнивали данные измерений на основе сенсоров для получения данных смещения NGL. На ФИГ. 9, где показана зависимость смещения NGL от емкости, приведены данные, полученные в этих тестах. Как показано на ФИГ. 9, процентная доля смещения коррелирует с емкостью. В частности, меньшая измеренная емкость коррелирует с увеличенным отрицательным смещением, как показано линией регрессии на графике.

ПРИМЕР 2

Результаты алгоритма поправки на емкость продемонстрированы на следующем примере. В этом примере данные, полученные в эксперименте, обсужденном в Примере 1, корректировали на основе алгоритма поправки, подробно обсужденного выше. В таблице 1 показано улучшение в результатах измерения глюкозы при применении алгоритма поправки; причем данные соответствуют процентным долям смещения, которые находятся в пределах некоего данного числа мг/дл от измерений, выполненных клиническим прибором YSI 2700, когда $G < 80$ мг/дл, или же в пределах некоего данного % от измерений, выполненных клиническим прибором YSI 2700, когда $G \geq 80$ мг/дл. Также в таблице 1 приведены среднее смещение и среднеквадратичное смещение.

Таблица 1

	Нескорректированные	Скорректированные
	данные	данные
% смещений в пределах 10%	93,48	94,84
или 10 мг/дл		
% смещений в пределах 12%	97,29	97,73
или 12 мг/дл		
% смещений в пределах 15%	99,21	99,29
или 15 мг/дл		
Среднее смещение	-1,67	-0,25
Среднеквадратичное	5,45	5,15
смещение		

Данные с поправкой на емкость в правом столбце таблицы показывают улучшение каждого параметра, когда значения содержания глюкозы корректировали с использованием измеренной емкости.

ПРИМЕР 3

Результаты тестирования применения алгоритма поправки на емкость с более сильно

состаренными сенсорами продемонстрированы на следующем примере. В этом примере алгоритм был проверен на гораздо большем наборе данных от 60864 сенсоров, причем сенсоры хранили при 5-40°C. Результаты в таблице 2 показывают согласующееся улучшение в точности и воспроизводимости при использовании описанного алгоритма поправки на емкость.

Таблица 2

	Нескорректированные	Скорректированные
	данные	данные
10		
	% смещений в пределах 10%	91,09
	или 10 мг/дл	93,14
15	% смещений в пределах 12%	95,54
	или 12 мг/дл	96,77
	% смещений в пределах 15%	98,47
20	или 15 мг/дл	98,94
	Среднее смещение	-0,26
	Общее стандартное	5,83
25	отклонение смещения	5,40
	Среднеквадратичное	5,83
	смещение	5,42
30	Совокупная	2,15
	воспроизводимость	2,18
35	Число тестов	60864
		60864

ПРИМЕР 4

Результаты тестирования применения алгоритма поправки на емкость с несостаренными (свежеизготовленными) сенсорами при высоких температурах продемонстрированы на следующем примере. В этом примере свежеизготовленные сенсоры тестировали в диапазоне температур 5-45°C. Результаты в таблице 3 показывают, что рабочие характеристики сенсоров значительно не ухудшались при применении алгоритма поправки на емкость для целого ряда различных смоделированных высокотемпературных погодных условий.

Таблица 3

	Нескорректированные	Скорректированные	
5	данные	данные	
	% смещений в пределах 10%	96,39	96,37
	или 10 мг/дл		
10	% смещений в пределах 12%	98,73	98,71
	или 12 мг/дл		
	% смещений в пределах 15%	99,73	99,71
15	или 15 мг/дл		
	Среднее смещение	-0,51	-0,49
	Общее стандартное	4,68	4,68
20	отклонение смещения		
	Среднеквадратичное	4,71	4,70
	смещение		
25	Совокупная	2,44	2,43
	воспроизводимость		
30	Число тестов	5178	5178

ПРИМЕР 5

Результаты применения алгоритма поправки на емкость к множественным производственным партиям сенсоров и образцам крови в расширенном диапазоне значений гематокрита и содержаний глюкозы при комнатной температуре продемонстрированы на следующем примере. В этом примере сенсоры тестировали при комнатной температуре. Результаты в таблице 4 показывают, что алгоритм поправки на емкость также обеспечивает точные результаты в расширенном диапазоне значений гематокрита и содержаний глюкозы при комнатной температуре.

Таблица 4

	Нескорректированные	Скорректированные	
5	данные	данные	
	% смещений в пределах	98,46	98,43
	10% или 10 мг/дл		
10	% смещений в пределах	99,39	99,38
	12% или 12 мг/дл		
	% смещений в пределах	99,83	99,83
15	15% или 15 мг/дл		
	Среднее смещение	-0,02	0,12
	Общее стандартное	3,81	3,84
20	отклонение смещения		
	Среднеквадратичное	3,81	3,84
	смещение		
25	Совокупная	1,86	1,88
	воспроизводимость		
	Число тестов	50997	50997
30			

Хотя изобретение было описано в виде частных вариантов и иллюстративных фигур, специалист в данной области техники поймет, что изобретение не ограничивается описанными вариантами или фигурами. Кроме того, в случае, когда описанные выше способы и этапы указывают на определенные события, происходящие в определенном порядке, специалист в данной области техники поймет, что порядок определенных этапов можно изменить и что такие изменения согласуются с вариантами изобретения. Кроме того, некоторые из этапов можно осуществлять одновременно в параллельном процессе, если возможно, а также осуществлять последовательно, как описано выше. Таким образом, с учетом того, что имеются варианты изобретения, которые находятся в рамках сути описания изобретения или эквивалентны изобретениям, заявленным в формуле изобретения, замысел заключается в том, чтобы настоящий патент охватывал также и эти варианты. Все процитированные здесь публикации и ссылки включены сюда в явном виде целиком по ссылке.

(57) Формула изобретения

1. Способ определения концентрации аналита в образце, включающий:
введение образца с аналитом в электрохимическую ячейку устройства для анализа образца, чтобы вызвать превращение аналита,

причем электрохимическая ячейка имеет первый электрод и второй электрод, при этом на втором электроде отсутствует покрытие из слоя реагента;

определение первой концентрации аналита в образце;

определение результата измерения параметра, коррелирующего с физическим свойством электрохимической ячейки, причем упомянутый параметр содержит измеренную емкость электрохимической ячейки, а физическое свойство связано с по меньшей мере одним из старения электрохимической ячейки и условия хранения электрохимической ячейки;

вычисление поправочного коэффициента, при этом упомянутый поправочный коэффициент определяют с помощью уравнения $C_c = K_c(C_1 - C)$, где C_c представляет собой поправочный коэффициент, K_c представляет собой эмпирически выведенную постоянную, имеющую значение 0,152, C_1 представляет собой пороговое значение емкости, представляющее собой среднюю или идеальную емкость сенсоров того же типа, а C представляет собой измеренное значение емкости; и

определение концентрации аналита с учетом этого поправочного коэффициента C_c с помощью функции $G_c = [G][1 + 0,01 \times C_c]$, где $[G]$ представляет собой первую концентрацию аналита, а G_c представляет собой скорректированную концентрацию аналита, и

при этом определение упомянутой измеренной емкости электрохимической ячейки содержит:

приложение первого тестового потенциала E_1 между первым электродом и вторым электродом;

приложение второго тестового потенциала E_2 между первым электродом и вторым электродом,

причем второй тестовый потенциал E_2 имеет постояннотокową компоненту напряжения и наложенную на нее переменнотокową компоненту напряжения, причем упомянутую переменнотокową компоненту напряжения прикладывают на заданное количество времени при втором тестовом потенциале E_2 ; постояннотокową компоненту напряжения прикладывают в начале первого тестового потенциала, при этом постояннотокová компонента напряжения имеет достаточную величину, чтобы вызвать предельный тестовый ток на втором электроде, и

обработку части тестовых токов, возникающей в результате переменнотоковой компоненты напряжения, посредством суммирования токов между примерно четвертью длины волны до и примерно четвертью длины волны после либо максимума переменнотоковой компоненты, либо точки перехода через нуль переменнотоковой компоненты.

2. Способ по п.1, при этом упомянутое условие хранения содержит температуру хранения и время хранения.

3. Способ по п.1, при этом устройство для анализа образца содержит сенсор глюкозы.

4. Способ по п.1, при этом устройство для анализа образца содержит иммуносенсор.

5. Способ по п.1, при этом образец содержит кровь.

6. Способ по п.5, при этом кровь содержит цельную кровь.

7. Электрохимическая система для определения концентрации аналита в образце, содержащая:

электрохимическую ячейку с первым электродом и вторым электродом;

измерительный прибор, включающий в себя блок управления, соединенный с электрохимической ячейкой так, что блок управления прикладывает потенциал между

первым электродом и вторым электродом электрохимической ячейки, при этом на втором электроде отсутствует покрытие из слоя реагента, и

блок управления определяет первую концентрацию аналита в образце, результат измерения параметра, коррелирующего с физическим свойством электрохимической ячейки, и использует упомянутый результат измерения для вычисления скорректированной концентрации аналита в образце с помощью функции $G_c = [G][1 + 0,01 \times C_c]$, где $[G]$ представляет собой первую концентрацию аналита, G_c представляет собой скорректированную концентрацию аналита, а C_c представляет собой поправочный коэффициент,

причем упомянутый поправочный коэффициент определяется с помощью уравнения $C_c = K_c(C_1 - C)$, где C_c представляет собой поправочный коэффициент, K_c представляет собой эмпирически выведенную постоянную, имеющую значение 0,152, C_1 представляет собой пороговое значение емкости, представляющее собой среднюю или идеальную емкость сенсоров того же типа, а C представляет собой измеренное значение емкости, при этом упомянутое физическое свойство связано с по меньшей мере одним из старения электрохимической ячейки и условия хранения электрохимической ячейки, при этом упомянутый параметр содержит измеренную емкость электрохимической ячейки,

при этом блок управления определяет измеренную емкость посредством: приложения первого тестового потенциала E_1 между первым электродом и вторым электродом;

приложения второго тестового потенциала E_2 между первым электродом и вторым электродом,

при этом второй тестовый потенциал E_2 имеет постояннотокową компоненту напряжения и наложенную на нее переменнотокową компоненту напряжения, при этом упомянутая переменнотокová компонента напряжения прикладывается на заданное количество времени при втором тестовом потенциале E_2 , постояннотокová компонента напряжения прикладывается в начале первого тестового потенциала и имеет достаточную величину, чтобы вызвать предельный тестовый ток на втором электроде.

8. Электрохимическая система по п.7, при этом упомянутое условие хранения содержит температуру хранения и время хранения.

9. Электрохимическая система по п.8, при этом образец содержит кровь.

10. Электрохимическая система по п.9, при этом кровь содержит цельную кровь.

11. Способ определения концентрации аналита в образце, включающий:

нанесение образца, содержащего аналит, на тестовую полосу;

приложение к образцу в течение первого интервала времени T_1 между первым электродом и вторым электродом первого тестового потенциала E_1 , достаточного для окисления восстановленного медиатора на втором электроде, при этом на втором электроде отсутствует покрытие из слоя реагента;

после приложения первого тестового потенциала E_1 приложение к образцу в течение второго интервала времени T_2 между первым электродом и вторым электродом второго тестового потенциала E_2 , достаточного для окисления восстановленного медиатора на первом электроде;

по истечении второго тестового интервала T_2 приложение к образцу в течение

третьего интервала времени T_3 между первым электродом и вторым электродом третьего тестового потенциала E_3 ;

вычисление первой концентрации аналита в образце с помощью уравнения $[G] = (i_2 /$

5 $i_3)^p (\alpha i_1 - Z)$, где $[G]$ представляет собой концентрацию аналита в образце, i_1 представляет собой первое значение тока, вычисленное по третьему транзиенту тока, i_2 представляет собой второе значение тока, вычисленное по третьему транзиенту тока, i_3 представляет собой третье значение тока, вычисленное по второму транзиенту тока, а p , Z и α

10 представляют собой эмпирически выведенные калибровочные постоянные;

причем второй транзиент тока представляет собой множество значений тока, измеренных во время второго тестового интервала T_2 ;

причем третий транзиент тока представляет собой множество значений тока, измеренных во время третьего тестового интервала T_3 ;

15 определение емкости тестовой полоски, содержащее:

приложение первого тестового потенциала E_1 между первым электродом и вторым электродом;

приложение второго тестового потенциала E_2 между первым электродом и вторым электродом,

20 при этом второй тестовый потенциал E_2 имеет постояннотокową компоненту напряжения и наложенную на нее переменнотокową компоненту напряжения, при этом упомянутую переменнотокową компоненту напряжения прикладывают на заданное количество времени при втором тестовом потенциале E_2 , а постояннотокová

25 компонента напряжения имеет достаточную величину, чтобы вызвать предельный тестовый ток на втором электроде; и

обработку части тестовых токов, возникающей в результате переменнотоковой компоненты напряжения, в значение емкости посредством суммирования токов между примерно четвертью длины волны до и примерно четвертью длины волны после либо

30 максимума переменнотоковой компоненты, либо точки перехода через ноль переменнотоковой компоненты; и

вычисление концентрации аналита с поправкой на емкость на основании первой концентрации аналита и определенной емкости с помощью функции $G_c = [G][1 + 0,01 \times C_c]$, где $[G]$ представляет собой первую концентрацию аналита, G_c представляет собой

35 скорректированную концентрацию аналита, а C_c представляет собой поправочный коэффициент,

причем упомянутый поправочный коэффициент определяют с помощью уравнения $C_c = K_c(C_1 - C)$, где C_c представляет собой поправочный коэффициент, K_c представляет собой эмпирически выведенную постоянную, имеющую значение 0,152, C_1 представляет собой пороговое значение емкости, представляющее собой среднюю или идеальную емкость сенсоров того же типа, а C представляет собой измеренное значение емкости,

40 при этом определенная емкость коррелирует с физическим свойством тестовой полоски, соотносящимся с по меньшей мере одним из старения тестовой полоски и условия хранения тестовой полоски.

12. Способ по п.11, при этом этап вычисления концентрации аналита с поправкой на емкость дополнительно содержит:

деление поправочного коэффициента на сто и добавление единицы для получения

промежуточного члена; и

умножение промежуточного члена на первую концентрацию аналита для получения концентрации аналита с поправкой на емкость.

13. Способ по п.11, дополнительно содержащий:

5 определение того, больше ли поправочный коэффициент, чем пороговое значение поправочного коэффициента, ограничивающее максимальную поправку, и в этом случае приравнивание поправочного коэффициента к пороговому значению поправочного коэффициента.

14. Способ по п.11, при этом поправочный коэффициент равен нулю, когда
10 измеренное значение емкости не меньше, чем средняя емкость тестовой полоски, причем средняя емкость тестовой полоски представляет собой среднюю емкость сенсоров того же типа.

15. Способ по п.11, при этом аналит содержит глюкозу.

16. Электрохимическая система для определения концентрации глюкозы в образце,
15 содержащая:

(а) тестовую полоску, включающую в себя электрические контакты, выполненные с возможностью сопряжения с тестером, и электрохимическую ячейку, содержащую:

(i) первый электрод и второй электрод в разнесенном взаимном расположении, при этом на втором электроде отсутствует покрытие из слоя реагента; и

20 (ii) реагент; и

(b) тестер, включающий в себя процессор, приспособленный для получения данных о токе от тестовой полоски при приложении потенциалов к тестовой полоске для определения первой концентрации глюкозы в образце, а также приспособленный для определения концентрации глюкозы с поправкой на емкость на основании первой
25 концентрации глюкозы и измеренной емкости,

причем концентрация глюкозы с поправкой на емкость вычисляется с помощью функции $G_c = [G][1 + 0,01 \times C_c]$, где $[G]$ представляет собой первую концентрацию глюкозы, G_c представляет собой скорректированную концентрацию глюкозы, а C_c представляет собой поправочный коэффициент,

30 причем упомянутый поправочный коэффициент определяется с помощью уравнения $C_c = K_c(C_1 - C)$, где C_c представляет собой упомянутый поправочный коэффициент, K_c представляет собой эмпирически выведенную постоянную, имеющую значение 0,152, C_1 представляет собой пороговое значение емкости, представляющее собой среднюю или идеальную емкость сенсоров того же типа, а C представляет собой измеренное значение емкости;

и при этом определение измеренной емкости тестовой полоски содержит:

приложение первого тестового потенциала E_1 между первым электродом и вторым электродом,

40 приложение второго тестового потенциала E_2 между первым электродом и вторым электродом, при этом второй тестовый потенциал E_2 имеет постояннотокую компоненту напряжения и наложенную на нее переменнотокую компоненту напряжения, при этом упомянутая переменнотоквая компонента напряжения прикладывается на заданное количество времени при втором тестовом потенциале E_2 ,
45 а постояннотоквая компонента напряжения имеет достаточную величину, чтобы вызвать предельный тестовый ток на втором электроде; и

обработку части тестовых токов, возникающей в результате переменнотоквой

компоненты напряжения, в значение емкости посредством суммирования токов между примерно четвертью длины волны до и примерно четвертью длины волны после либо максимума переменноточковой компоненты, либо точки перехода через нуль переменноточковой компоненты,

- 5 при этом измеренная емкость коррелирует с физическим свойством тестовой полоски, соотносящимся с по меньшей мере одним из старения тестовой полоски и условия хранения тестовой полоски.

17. Электрохимическая система по п.16, при этом упомянутый тестер включает в себя хранилище данных, содержащее порог концентрации глюкозы, составляющий 100
10 мг/дл, и упомянутое пороговое значение емкости.

18. Электрохимическая система по п.16, при этом упомянутый процессор определяет концентрацию глюкозы с поправкой на емкость, когда измеренная емкость меньше, чем упомянутое пороговое значение емкости, а вычисленная концентрация глюкозы выше, чем порог концентрации глюкозы, составляющий 100 мг/дл.

- 15 19. Электрохимическая система по п.16, при этом упомянутое условие хранения содержит температуру хранения и время хранения.

20

25

30

35

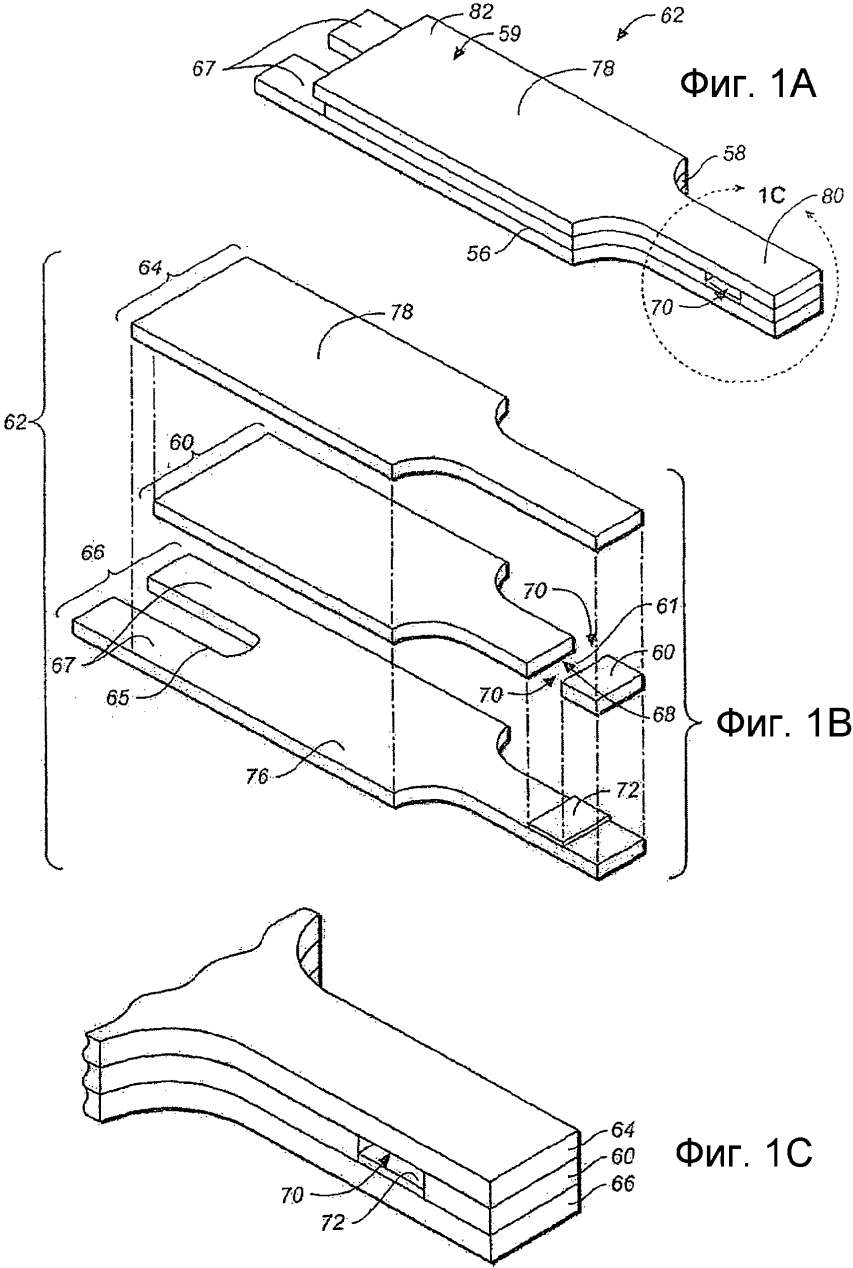
40

45

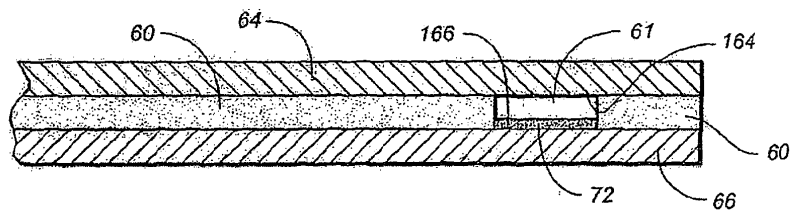
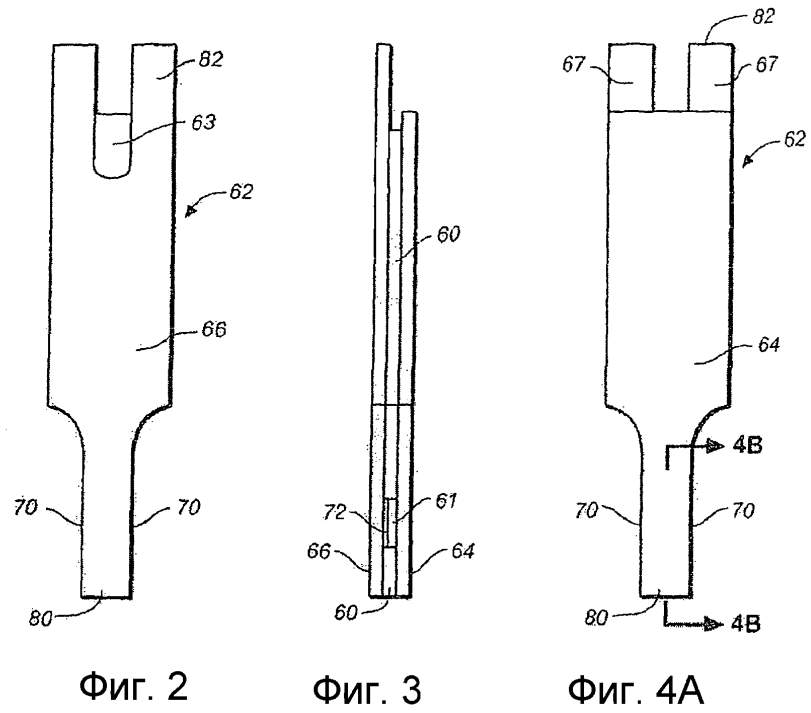
1

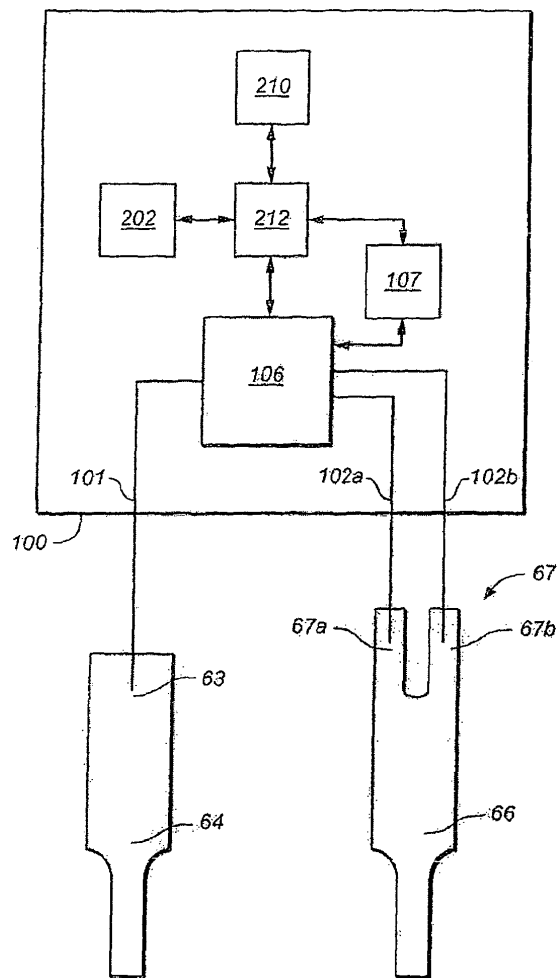
194434

1/8



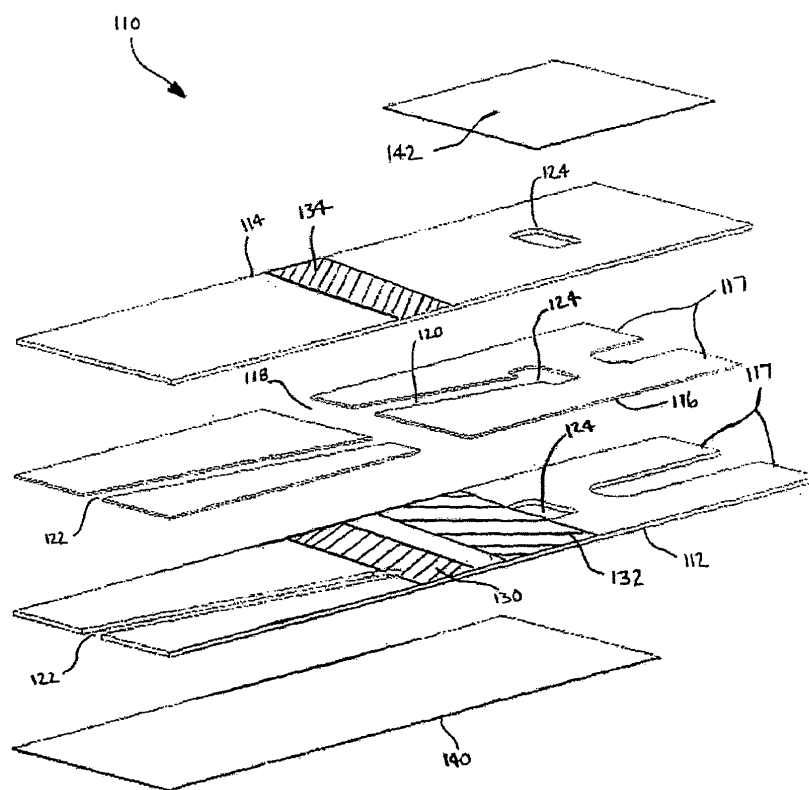
2



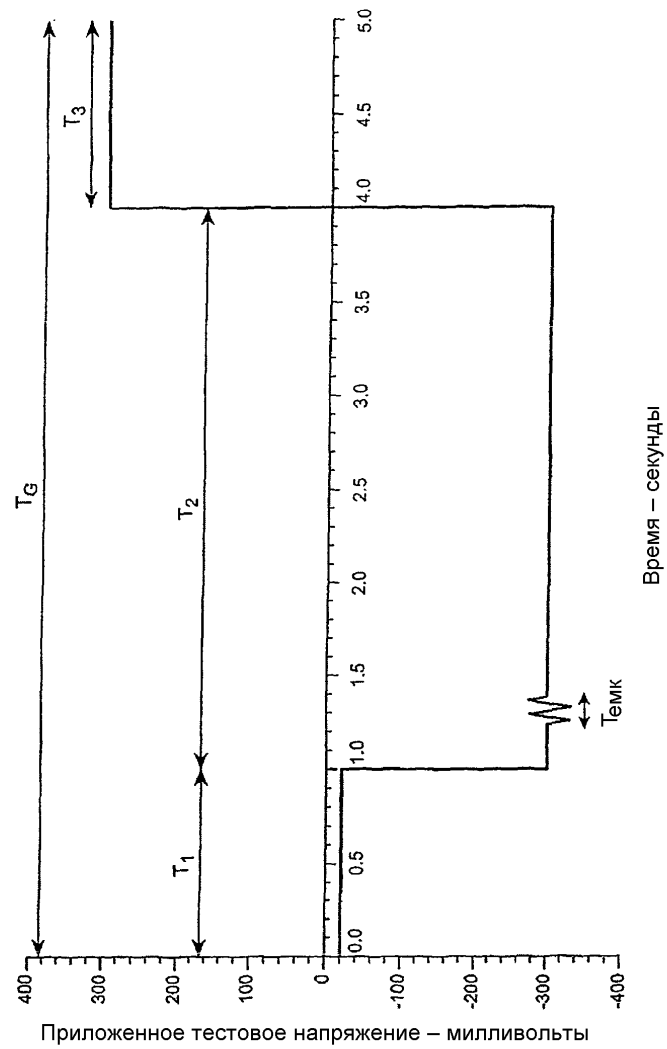


Фиг. 5

Фиг. 6

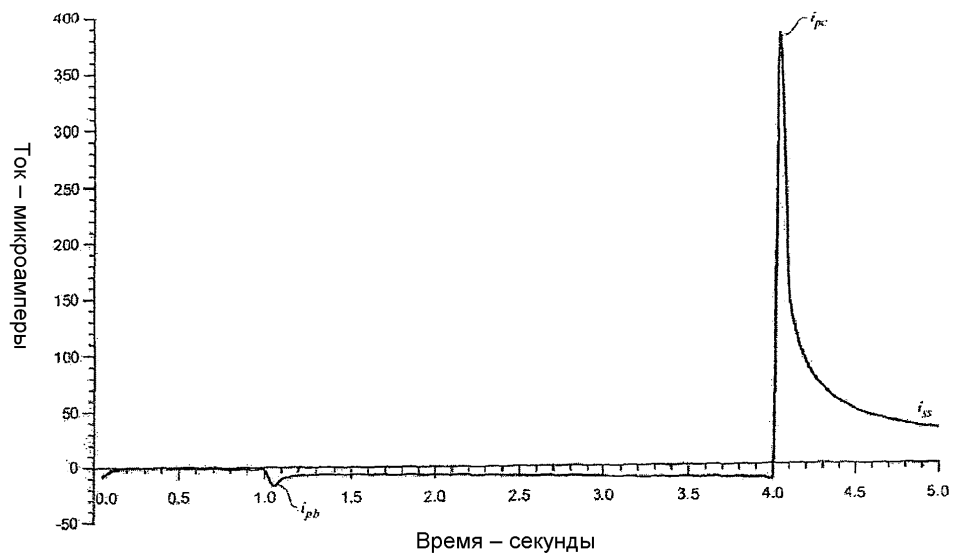


5/8



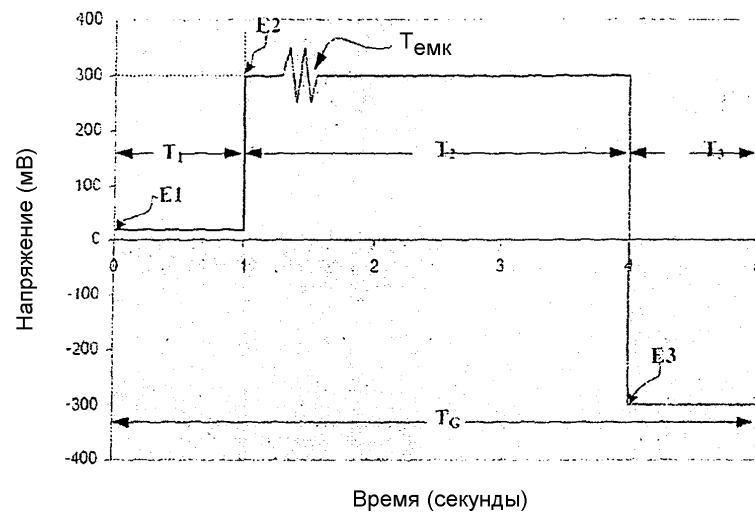
Фиг. 7А

6/8

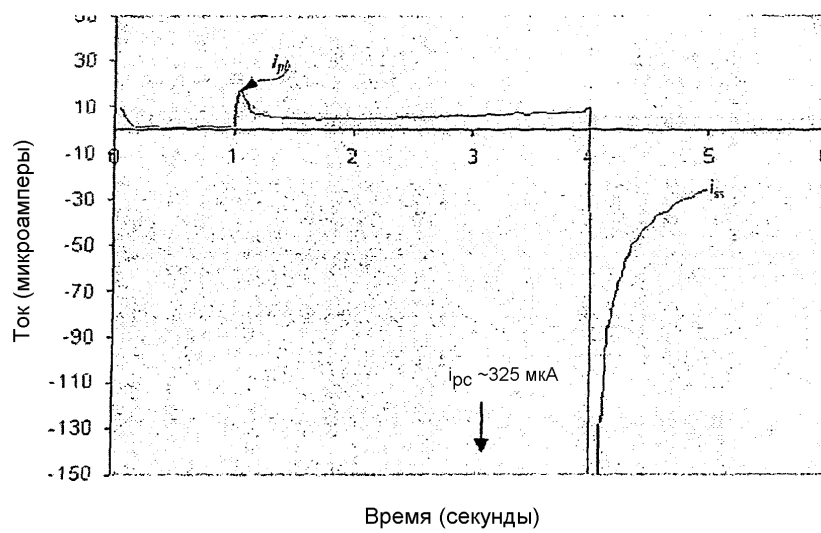


Фиг. 7В

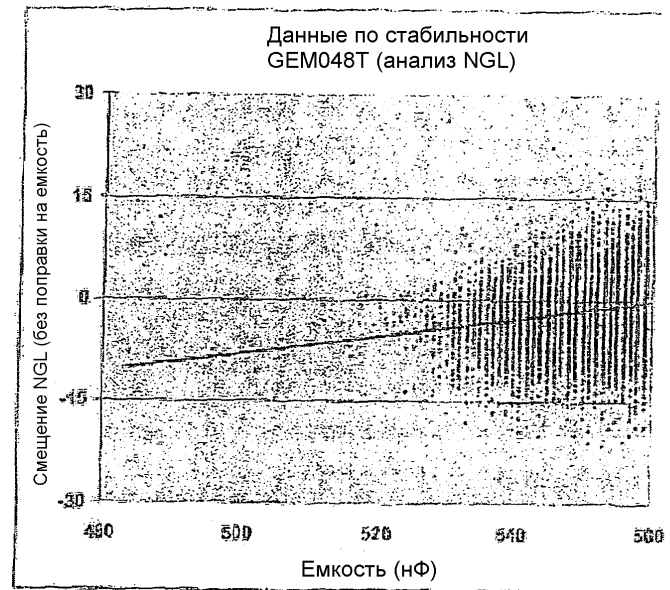
7/8



Фиг. 8А



Фиг. 8В



Фиг. 9