



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102597759 B

(45) 授权公告日 2016. 01. 13

(21) 申请号 201080050089. 2

G01N 33/487(2006. 01)

(22) 申请日 2010. 10. 22

(56) 对比文件

(30) 优先权数据

61/259, 807 2009. 11. 10 US

WO 2007/131036 A1, 2007. 11. 15,

WO 2007/131036 A1, 2007. 11. 15,

CN 101297196 A, 2008. 10. 29,

US 2007/0080073 A1, 2007. 04. 12,

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2012. 05. 04

审查员 瓮龙明

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2010/053765 2010. 10. 22

(87) PCT国际申请的公布数据

W02011/059670 EN 2011. 05. 19

(73) 专利权人 拜尔健康护理有限责任公司

地址 美国纽约

(72) 发明人 伍焕平 约瑟夫·E·佩里

克里斯廷·特里普 埃里克·莫勒

(74) 专利代理机构 北京信慧永光知识产权代理

有限责任公司 11290

代理人 梁兴龙 武玉琴

(51) Int. Cl.

G01N 27/416(2006. 01)

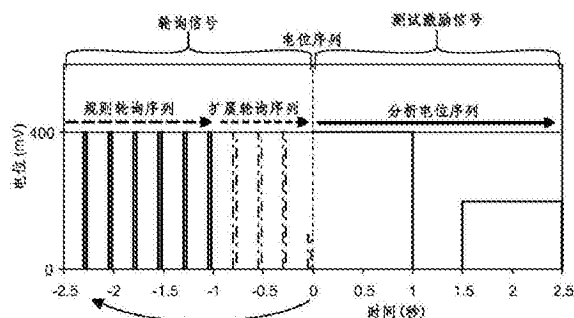
权利要求书8页 说明书27页 附图8页

(54) 发明名称

用于生物传感器的未足量识别系统

(57) 摘要

本发明提供一种具有未足量识别系统的生物传感器,其响应于样品体积评估是否分析样品的一种或多种分析物。该未足量识别系统将轮询和测试激励信号施加至样品。该轮询信号产生一个或多个轮询输出信号,其可用于检测何时样品存在且用于测定样品是否具有充足体积以用于分析。该测试激励信号产生一个或多个测试输出信号,其可被用于测定样品中的一种或多种分析物的浓度。



1. 一种用于评估生物传感器中的样品体积的方法,包括:

施加规则轮询序列,其中在施加所述规则轮询序列的期间中,所述规则轮询序列基本上消除样品中的至少一种分析物的浓度的不可逆改变;

检测样品的存在;

施加扩展轮询序列,其中在施加所述扩展轮询序列的期间中,所述扩展轮询序列基本上消除样品中的至少一种分析物的浓度的不可逆改变;

检测样品体积是否足以用于分析样品中的至少一种分析物;

当样品体积不足以用于分析样品中的至少一种分析物时发出指示;以及

当样品体积足以用于分析样品中的至少一种分析物时施加测试激励信号。

2. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述扩展轮询序列具有至少一个不同的扩展输入脉冲。

3. 如权利要求 1 所述的方法,

其中所述的检测样品的存在包括检测何时至少一个规则输出脉冲达到至少一个样品阈值,和

其中所述的检测样品体积是否足以用于分析样品中的至少一种分析物包括检测何时至少一个不同的扩展输出脉冲达到至少一个体积阈值。

4. 如权利要求 1 ~ 3 中任一项所述的方法,还包括:

检测选定的体积和体积范围中的至少一个;以及

当样品体积不足时计数延迟期间;

其中所述的检测样品体积是否足以用于分析样品中的至少一种分析物发生在所述延迟期间之后。

5. 如权利要求 1 ~ 3 中任一项所述的方法,还包括测定样品中的至少一种分析物的浓度。

6. 如权利要求 1 ~ 3 中任一项所述的方法,其中所述测试激励信号具有至少一个测试输入脉冲,所述至少一个测试输入脉冲具有与所述规则轮询序列的至少一个规则输入脉冲的规则幅值基本上相同的测试幅值。

7. 如权利要求 1 ~ 3 中任一项所述的方法,其中所述扩展轮询序列中最后的脉冲是不同的扩展脉冲。

8. 如权利要求 2 所述的方法,其中

所述规则轮询序列具有至少一个规则输入脉冲;以及

所述扩展轮询序列具有至少一个类似的扩展输入脉冲,其中所述至少一个类似的扩展输入脉冲具有与所述至少一个规则输入脉冲的规则幅值基本上相同的扩展幅值,并且

其中所述至少一个不同的扩展脉冲具有与所述至少一个规则输入脉冲的规则幅值不同的另一个扩展幅值。

9. 如权利要求 1 ~ 3 中任一项所述的方法,其中

所述规则轮询序列具有至少一个规则输入脉冲;以及

所述扩展轮询序列具有至少一个循环,其中每个循环具有至少一个类似的扩展输入脉冲和至少一个不同的扩展输入脉冲,并且其中每个循环中最后的脉冲优选是不同的扩展脉冲。

10. 如权利要求 9 所述的方法, 其中所述至少一个类似的扩展输入脉冲具有与所述至少一个规则输入脉冲的规则幅值基本上相同的扩展幅值, 并且其中所述至少一个不同的扩展脉冲具有与所述至少一个规则输入脉冲的规则幅值不同的另一个扩展幅值。

11. 如权利要求 1~3 中任一项所述的方法, 其中所述的当样品体积不足以用于分析样品中的至少一种分析物时发出指示包括:

停止所述测试激励信号;

要求使用者添加更多样品;

将另一个规则轮询序列施加至较大样品;

检测较大样品的存在;

将具有至少一个不同的扩展输入脉冲的另一个扩展轮询序列施加至较大样品; 以及检测较大样品是否具有足以用于分析样品中的至少一种分析物的样品体积。

12. 如权利要求 3 所述的方法, 还包括:

检测未达到至少一个体积阈值的初始扩展输出脉冲;

从所述初始扩展输出脉冲开始计数延迟期间; 以及

在所述延迟期间之后检测达到一个或多个体积阈值的随后的扩展输出脉冲。

13. 如权利要求 1~3 中任一项所述的方法, 其中所述规则和扩展轮询序列以及所述测试激励信号是门控电流分析法的电化学分析的一部分。

14. 一种具有未足量识别系统的生物传感器, 包括:

传感带, 其具有位于基底上的样品接口, 其中所述样品接口与工作电极和对电极电连通, 所述工作电极和所述对电极位于由所述基底形成的储集器中; 和

测量装置, 其具有连接至传感器接口的处理器, 其中所述传感器接口具有信号发生器, 并且其中所述传感器接口与所述样品接口电连通; 以及

其中所述处理器指示所述信号发生器以施加规则轮询序列, 其中在施加所述规则轮询序列的期间中, 所述规则轮询序列基本上消除样品中的至少一种分析物的浓度的不可逆改变,

其中所述处理器检测样品的存在,

其中所述处理器指示所述信号发生器以施加扩展轮询序列, 其中在施加所述扩展轮询序列的期间中, 所述扩展轮询序列基本上消除样品中的至少一种分析物的浓度的不可逆改变,

其中所述处理器检测样品体积是否足以用于分析样品中的至少一种分析物,

其中当样品体积足以用于分析样品中的至少一种分析物时, 所述处理器指示所述信号发生器以施加测试激励信号, 和

其中所述处理器响应于测试输出信号测定样品中的至少一种分析物的浓度。

15. 如权利要求 14 所述的生物传感器, 还包括:

比较器, 其连接至所述处理器和所述传感器接口,

其中所述比较器检测何时至少一个规则输出脉冲达到至少一个样品阈值, 以及

其中所述比较器检测何时至少一个不同的扩展输出脉冲达到至少一个体积阈值。

16. 如权利要求 14 或 15 所述的生物传感器, 其中所述处理器指示所述信号发生器以施加具有至少一个测试输入脉冲的测试激励信号, 所述至少一个测试输入脉冲具有与所述规

则轮询序列的至少一个规则输入脉冲的规则幅值基本上相同的测试幅值。

17. 如权利要求 14 或 15 所述的生物传感器, 其中所述处理器检测选定的体积和体积范围中的至少一个。

18. 如权利要求 14 或 15 所述的生物传感器, 其中所述扩展轮询序列中最后的脉冲是不同的扩展脉冲。

19. 如权利要求 14 或 15 所述的生物传感器,

其中所述扩展轮询序列具有至少一个类似的扩展输入脉冲和至少一个不同的扩展脉冲,

其中所述至少一个类似的扩展输入脉冲具有与所述规则轮询序列的至少一个规则输入脉冲的规则幅值基本上相同的扩展幅值, 并且

其中所述至少一个不同的扩展脉冲具有与所述至少一个规则输入脉冲的规则幅值不同的另一个扩展幅值。

20. 如权利要求 14 或 15 所述的生物传感器, 其中所述扩展轮询序列具有至少一个循环, 其中每个循环具有至少一个类似的扩展输入脉冲和至少一个不同的扩展输入脉冲。

21. 如权利要求 20 所述的生物传感器,

其中所述至少一个类似的扩展输入脉冲具有与所述规则轮询序列的至少一个规则输入脉冲的规则幅值基本上相同的扩展幅值, 并且

其中所述至少一个不同的扩展脉冲具有与所述至少一个规则输入脉冲的规则幅值不同的另一个扩展幅值, 并且其中每个循环中最后的脉冲优选是不同的扩展脉冲。

22. 如权利要求 14 或 15 所述的生物传感器,

其中当样品体积不足时, 所述处理器计数延迟期间; 以及

其中在所述延迟期间之后, 所述处理器检测样品体积是否足以用于分析样品中的至少一种分析物。

23. 如权利要求 14 或 15 所述的生物传感器, 还包括:

显示器, 其连接至所述处理器,

其中所述处理器响应于未足量条件在所述显示器上显示误差信号,

其中所述处理器停止所述测试激励信号,

其中所述处理器要求使用者添加更多样品,

其中所述处理器指示所述信号发生器以施加另一个规则轮询序列,

其中所述处理器检测何时至少一个规则输出脉冲达到至少一个样品阈值,

其中所述处理器指示所述信号发生器以施加另一个扩展轮询序列,

其中所述处理器检测何时至少一个不同的扩展输出脉冲达到至少一个体积阈值, 和

其中当样品体积足以用于分析样品中的至少一种分析物时, 所述处理器指示所述信号发生器以施加测试激励信号。

24. 如权利要求 14 或 15 所述的生物传感器, 其中所述对电极包括子元件。

25. 一种用于评估生物传感器中的样品体积的方法, 包括:

施加规则轮询序列, 其中在施加所述规则轮询序列的期间中, 所述规则轮询序列基本上消除样品中的至少一种分析物的浓度的不可逆改变;

检测样品的存在;

施加具有至少一个不同的扩展输入脉冲的扩展轮询序列,其中在施加所述扩展轮询序列的期间中,所述扩展轮询序列基本上消除样品中的至少一种分析物的浓度的不可逆改变;以及

检测样品体积是否足以用于分析样品中的至少一种分析物。

26. 如权利要求 25 所述的方法,还包括当样品体积足以用于分析样品中的至少一种分析物时施加测试激励信号。

27. 如权利要求 26 所述的方法,还包括测定样品中的至少一种分析物的浓度。

28. 如权利要求 26 所述的方法,其中所述规则和扩展轮询序列以及所述测试激励信号是门控电流分析法的电化学分析的一部分。

29. 如权利要求 26 所述的方法,其中所述测试激励信号具有至少一个测试输入脉冲,所述至少一个测试输入脉冲具有与所述规则轮询序列的至少一个规则输入脉冲的规则幅值基本上相同的测试幅值。

30. 如权利要求 25 所述的方法,还包括检测选定的体积和体积范围中的至少一个。

31. 如权利要求 25 所述的方法,其中所述扩展轮询序列中最后的脉冲是不同的扩展脉冲。

32. 如权利要求 25 所述的方法,其中

所述规则轮询序列具有至少一个规则输入脉冲;以及

所述扩展轮询序列具有至少一个类似的扩展输入脉冲,其中所述至少一个类似的扩展输入脉冲具有与所述至少一个规则输入脉冲的规则幅值基本上相同的扩展幅值,并且

其中所述至少一个不同的扩展脉冲具有与所述至少一个规则输入脉冲的规则幅值不同的另一个扩展幅值。

33. 如权利要求 25 所述的方法,其中

所述规则轮询序列具有至少一个规则输入脉冲;以及

所述扩展轮询序列具有至少一个循环,其中每个循环具有至少一个类似的扩展输入脉冲和至少一个不同的扩展输入脉冲。

34. 如权利要求 33 所述的方法,其中所述至少一个类似的扩展输入脉冲具有与所述至少一个规则输入脉冲的规则幅值基本上相同的扩展幅值,并且其中所述至少一个不同的扩展脉冲具有与所述至少一个规则输入脉冲的规则幅值不同的另一个扩展幅值。

35. 如权利要求 33 所述的方法,其中每个循环中最后的脉冲是不同的扩展脉冲。

36. 如权利要求 25 所述的方法,还包括:

当样品体积不足时计数延迟期间;以及

在所述延迟期间之后检测样品体积是否足以用于分析样品中的至少一种分析物。

37. 如权利要求 26 所述的方法,还包括当样品体积不足以用于分析样品中的至少一种分析物发出指示。

38. 如权利要求 37 所述的方法,还包括:

停止所述测试激励信号;

要求使用者添加更多样品;

施加另一个规则轮询序列;

检测较大样品的存在;

将具有至少一个不同的扩展输入脉冲的另一个扩展轮询序列施加至较大样品 ;以及检测较大样品是否具有足以用于分析样品中的至少一种分析物的样品体积。

39. 如权利要求 25 所述的方法,还包括使用至少一种介体改善样品输出信号和体积输出信号中的至少一个。

40. 如权利要求 39 所述的方法,其中所述至少一个介体包括双电子转移介体。

41. 一种用于评估生物传感器中的样品体积的方法,包括:

施加规则轮询序列,其中在施加所述规则轮询序列的期间中,所述规则轮询序列基本上消除样品中的至少一种分析物的浓度的不可逆改变;

检测何时至少一个规则输出脉冲达到至少一个样品阈值;

施加扩展轮询序列,其中在施加所述扩展轮询序列的期间中,所述扩展轮询序列基本上消除样品中的至少一种分析物的浓度的不可逆改变;

检测何时至少一个不同的扩展输出脉冲达到至少一个体积阈值;

当样品体积不足以用于分析样品中的至少一种分析物时发出指示 ;以及

当样品体积足以用于分析样品中的至少一种分析物时施加测试激励信号。

42. 如权利要求 41 所述的方法,其中所述扩展轮询序列中最后的脉冲是不同的扩展脉冲。

43. 如权利要求 41 所述的方法,还包括:

施加至少一个类似的扩展输入脉冲,所述至少一个类似的扩展输入脉冲具有与所述至少一个规则输入脉冲的规则幅值基本上相同的扩展幅值 ;以及

施加至少一个不同的扩展脉冲,所述至少一个不同的扩展脉冲具有与所述至少一个规则输入脉冲的规则幅值不同的另一个扩展幅值。

44. 如权利要求 43 所述的方法,还包括施加具有至少一个测试输入脉冲的测试激励信号,所述至少一个测试输入脉冲具有与所述至少一个规则输入脉冲的规则幅值基本上相同的测试幅值。

45. 如权利要求 43 所述的方法,其中所述扩展轮询序列具有至少一个循环,其中每个循环具有至少一个类似的扩展输入脉冲和至少一个不同的扩展输入脉冲。

46. 如权利要求 45 所述的方法,其中所述至少一个类似的扩展输入脉冲具有与所述至少一个规则输入脉冲的规则幅值基本上相同的扩展幅值,并且其中所述至少一个不同的扩展脉冲具有与所述至少一个规则输入脉冲的规则幅值不同的另一个扩展幅值。

47. 如权利要求 45 所述的方法,其中每个循环中最后的脉冲是不同的扩展脉冲。

48. 如权利要求 41 所述的方法,还包括:

检测未达到至少一个体积阈值的初始扩展输出脉冲;

从所述初始扩展输出脉冲开始计数延迟期间 ;以及

在所述延迟期间之后检测达到一个或多个体积阈值的随后的扩展输出脉冲。

49. 如权利要求 41 所述的方法,还包括:

停止所述测试激励信号;

要求使用者添加更多样品;

将另一个规则轮询序列施加至较大样品;

检测何时来自较大样品的至少一个规则输出脉冲达到至少一个样品阈值;

将扩展轮询序列施加至较大样品；

检测何时来自较大样品的至少一个不同的扩展输出脉冲达到至少一个体积阈值；以及
当样品体积足以用于分析样品中的至少一种分析物时将测试激励信号施加至较大样品。

50. 如权利要求 41 所述的方法，还包括使用至少一种介体改善样品输出信号和体积输出信号中的至少一个。

51. 如权利要求 50 所述的方法，其中所述至少一个介体包括双电子转移介体。

52. 如权利要求 41 所述的方法，还包括测定样品中的至少一种分析物的浓度。

53. 如权利要求 52 所述的方法，其中所述规则和扩展轮询序列以及所述测试激励信号是门控电流分析法的电化学分析的一部分。

54. 一种具有未足量识别系统的生物传感器，包括：

传感带，其具有位于基底上的样品接口，其中所述样品接口邻近于由所述基底形成的储集器；和

测量装置，其具有连接至传感器接口的处理器，其中所述传感器接口具有信号发生器，并且其中所述传感器接口与所述样品接口电连通；以及

其中所述处理器指示所述信号发生器以施加规则轮询序列，其中在施加所述规则轮询序列的期间中，所述规则轮询序列基本上消除样品中的至少一种分析物的浓度的不可逆改变，

其中所述处理器检测样品的存在，

其中所述处理器指示所述信号发生器以施加扩展轮询序列，其中在施加所述扩展轮询序列的期间中，所述扩展轮询序列基本上消除样品中的至少一种分析物的浓度的不可逆改变，

其中所述处理器检测样品体积是否足以用于分析样品中的至少一种分析物，

其中当样品体积足以用于分析样品中的至少一种分析物时，所述处理器指示所述信号发生器以施加测试激励信号，和

其中所述处理器响应于测试输出信号测定样品中的至少一种分析物的浓度。

55. 如权利要求 54 所述的生物传感器，还包括：

比较器，其连接至所述处理器和所述传感器接口，

其中所述比较器检测何时至少一个规则输出脉冲达到至少一个样品阈值，以及

其中所述比较器检测何时至少一个不同的扩展输出脉冲达到至少一个体积阈值。

56. 如权利要求 54 所述的生物传感器，其中所述处理器指示所述信号发生器以施加具有至少一个测试输入脉冲的测试激励信号，所述至少一个测试输入脉冲具有与所述规则轮询序列的至少一个规则输入脉冲的规则幅值基本上相同的测试幅值。

57. 如权利要求 54 所述的生物传感器，其中所述处理器检测选定的体积和体积范围中的至少一个。

58. 如权利要求 54 所述的生物传感器，其中所述扩展轮询序列中最后的脉冲是不同的扩展脉冲。

59. 如权利要求 54 所述的生物传感器，

其中所述扩展轮询序列具有至少一个类似的扩展输入脉冲和至少一个不同的扩展脉

冲,

其中所述至少一个类似的扩展输入脉冲具有与所述规则轮询序列的至少一个规则输入脉冲的规则幅值基本上相同的扩展幅值,并且

其中所述至少一个不同的扩展脉冲具有与所述至少一个规则输入脉冲的规则幅值不同的另一个扩展幅值。

60. 如权利要求 54 所述的生物传感器,其中所述扩展轮询序列具有至少一个循环,其中每个循环具有至少一个类似的扩展输入脉冲和至少一个不同的扩展输入脉冲。

61. 如权利要求 59 所述的生物传感器,

其中所述至少一个类似的扩展输入脉冲具有与所述规则轮询序列的至少一个规则输入脉冲的规则幅值基本上相同的扩展幅值,并且

其中所述至少一个不同的扩展脉冲具有与所述至少一个规则输入脉冲的规则幅值不同的另一个扩展幅值。

62. 如权利要求 61 所述的生物传感器,其中每个循环中最后的脉冲是不同的扩展脉冲。

63. 如权利要求 54 所述的生物传感器,

其中当样品体积不足时,所述处理器计数延迟期间;以及

其中在所述延迟期间之后,所述处理器检测样品体积是否足以用于分析样品中的至少一种分析物。

64. 如权利要求 54 所述的生物传感器,还包括:

显示器,其连接至所述处理器,

其中所述处理器响应于未足量条件在所述显示器上显示误差信号,

其中所述处理器停止所述测试激励信号,

其中所述处理器要求使用者添加更多样品,

其中所述处理器指示所述信号发生器以施加另一个规则轮询序列,

其中所述处理器检测何时至少一个规则输出脉冲达到至少一个样品阈值,

其中所述处理器指示所述信号发生器以施加另一个扩展轮询序列,

其中所述处理器检测何时至少一个不同的扩展输出脉冲达到至少一个体积阈值,和

其中当样品体积足以用于分析样品中的至少一种分析物时,所述处理器指示所述信号发生器以施加测试激励信号。

65. 如权利要求 54 所述的生物传感器,还包括具有至少两个电极和至少一种介体的样品接口。

66. 如权利要求 54 所述的生物传感器,还包括具有对电极和工作电极的样品接口。

67. 如权利要求 66 所述的生物传感器,其中所述对电极和所述工作电极包括氧化还原对。

68. 如权利要求 66 所述的生物传感器,其中所述对电极具有子元件。

69. 如权利要求 68 所述的生物传感器,还包括放置在所述对电极和所述工作电极之间的介体,其中介体基本上未放置在所述工作电极和所述子元件之间。

70. 如权利要求 69 所述的生物传感器,其中所述介体包括双电子转移介体。

71. 如权利要求 69 所述的生物传感器,其中所述规则轮询序列以及所述测试激

励信号是电化学传感器分析的一部分。

用于生物传感器的未足量识别系统

[0001] 相关申请的参考

[0002] 本申请要求2009年11月10日提交的题目为“Underfill Recognition System for a Biosensor (用于生物传感器的未足量识别系统)”的美国临时申请 No. 61/259,807 的优先权,在此引入它的全部内容作为参考。

背景技术

[0003] 生物传感器通常分析诸如全血、尿液或唾液等生物流体的样品。样品是可能含有未知量分析物的组合物。通常,样品是液体形式并且是含水混合物。样品可以是生物样品的衍生物,如提取物、稀释物、滤出物或复水的沉淀物。生物传感器通常测定诸如酮、葡萄糖、尿酸、乳酸盐、胆固醇或胆红素等一种或多种分析物(作为存在于样品中的物质)的浓度。分析测定样品中的分析物的存在和/或浓度。

[0004] 这种分析可用来诊断和治疗生理异常。例如,糖尿病患者可使用生物传感器来测定血液中葡萄糖水平以调整饮食和/或用药。当生物流体的样品不够大时,生物传感器可能是未足量的。未足量生物传感器可能提供生物流体的不准确分析。识别并防止这些不准确分析的能力可以增大从生物传感器获得的浓度值的准确度和精确度。

[0005] 许多生物传感器测量电信号以测定生物流体样品中的分析物浓度。当激励信号被施加至样品时,分析物通常经历氧化/还原或氧化还原反应。可以将酶或类似物质添加至样品以增强氧化还原反应的特异性。激励信号通常为诸如电流或电位等电信号。氧化还原反应响应于激励信号产生输出信号。输出信号通常为诸如电流或电位等另一个电信号,其可被测量并与样品中的分析物浓度相关联。

[0006] 大多数生物传感器具有测量装置和传感带。生物流体样品被导入传感带的样品室中。传感带放置在测量装置中以用于分析。测量装置将激励信号施加至与传感带中的电导体连接的电触点,电导体通常与延伸至样品室中的工作电极、对电极、和/或其他电极连接。电极将激励传送至沉积在样品室中的样品中。激励信号引起氧化还原反应而产生输出信号。测量装置响应于输出信号测定分析物浓度。

[0007] 传感带可以包括与生物流体样品中的分析物起反应的试剂。试剂可以包括用于促进分析物氧化还原的离子化剂,以及有助于分析物与电极间的电子转移的介体或其他物质。离子化剂可以是分析物特异性酶,诸如葡萄糖氧化酶或葡萄糖脱氢酶,其催化全血样品中的葡萄糖氧化。这些试剂可以包括将酶与介体固持在一起的粘结剂。粘结剂是一种材料,它为试剂提供物理支持并容纳试剂,同时与试剂具有化学兼容性。

[0008] 许多生物传感器包括未足量检测系统以防止或筛除与不足体积的样品尺寸相关联的分析。一些未足量检测系统具有一个或多个指示电极,指示电极可以是单独的或者是用于测定样品中分析物浓度的工作电极、对电极或其他电极的一部分。其他未足量检测系统除了用来将激励信号施加至生物流体样品的对电极和工作电极外还具有第三或指示电极。其他未足量检测系统具有与对电极电连通的子元件。不同于工作电极和对电极,导电的子元件、触发电极等不用于测定由生物传感器产生的分析物特异性信号。因此,它们可以

是裸导线、含有诸如介体等非分析物特异性试剂的导体等。

[0009] 生物传感器使用指示电极、第三电极或子元件来检测传感带内的样品室的部分和/或完全充填。通常,当样品存在于样品室中时,电信号在指示电极之间、第三电极和对电极之间、或者子元件和工作电极之间经过。电信号指示样品是否存在以及样品是否部分或全部地充填样品室。使用具有第三电极的未足量检测系统的生物传感器描述于美国专利 No. 5, 582, 697 中。使用具有对电极的子元件的未足量检测系统的生物传感器描述于美国专利 No. 6, 531, 040 中。

[0010] 虽然这些未足量检测系统平衡了不同优缺点,但并不理想。这些未足量检测系统通常需要额外组件,如指示电极或第三电极。额外组件可增加传感带的制造成本,并且可由于制作的可变性而导入额外的不准确度和不精确度。这些未足量检测系统还可能需较大样品室或储集器以容纳指示电极或第三电极。较大的样品室可能增加分析物的准确和精确分析所需的样品尺寸。准确度包括由生物传感器所测得的分析物的量与样品中分析物的真实量的接近程度。准确度可以表示为生物传感器的分析物读数与参考分析物读数相比的偏差。精确度包括对相同样品的多次分析物测量的接近程度。精确度可以表示为多次测量之间的展度 (spread) 或方差。

[0011] 此外,这些未足量检测系统可能被样品室的不均匀或缓慢充填所影响。不均匀或缓慢充填可能当样品尺寸足够大时造成这些系统指示出传感带未足量充填。不均匀或缓慢充填也可能当样品尺寸不够大时造成这些系统指示出传感带被充填。

[0012] 此外,这些未足量检测系统也可能未足够早地检测到传感带未足量充填以添加更多的生物流体。检测可能在已经开始测定样品中分析物的分析之后才发生。这种延迟可能需要以新的传感带和新的生物流体样品来取代传感带。

[0013] 为此,持续需要经改良的生物传感器,特别是可以为未足量充填传感带提供益加准确和/或精确检测并响应于未足量条件的那些。本发明的系统、装置及方法克服了与常规生物传感器相关联的至少一个缺点。

发明内容

[0014] 本发明提供一种未足量识别系统,其测定生物流体的样品是否够大足以用于分析一种或多种分析物。该未足量识别系统评估样品体积以确定是否停止或继续进行样品中的一种或多种分析物的分析。

[0015] 在一种用于评估生物传感器中的样品体积的方法中,施加规则轮询序列。检测样品的存在。施加具有至少一个不同的扩展输入脉冲的扩展轮询序列。检测足以用于分析样品中的至少一种分析物的样品体积。

[0016] 在另一种用于评估生物传感器中的样品体积的方法中,施加规则轮询序列。检测何时至少一个规则输出脉冲达到至少一个样品阈值。施加扩展轮询序列。检测何时至少一个不同的扩展输出脉冲达到至少一个体积阈值。当样品体积不足以用于分析样品中的至少一种分析物时发出指示。当样品体积足以用于分析样品中的至少一种分析物时,施加测试激励信号。

[0017] 本发明提供一种具有未足量识别系统的生物传感器,包括传感带和测量装置。所述传感带具有位于基底上的样品接口。所述样品接口与位于由所述基底形成的储集器中的

工作电极和对电极电连通。所述测量装置具有连接至传感器接口的处理器。所述传感器接口具有信号发生器。所述传感器接口与所述样品接口电连通。所述处理器指示所述信号发生器以施加规则轮询序列。所述处理器检测样品的存在。所述处理器指示所述信号发生器以施加扩展轮询序列。所述处理器检测样品体积是否足以用于分析样品中的至少一种分析物。当样品体积足以用于分析样品中的至少一种分析物时,所述处理器指示所述信号发生器以施加测试激励信号。所述处理器响应于测试输出信号测定样品中的至少一种分析物的浓度。

附图说明

[0018] 结合下面的附图和说明可以更好地理解本发明。附图中的组成部分不必依照比例,而是重点在于解释本发明的原理。此外,在附图中,所有不同视图中的相应部分由相同的附图标记表示。

[0019] 图 1 描绘用于评估生物传感器中的样品体积的方法;

[0020] 图 2 为显示在具有未足量识别系统的生物传感器中轮询信号的规则和扩展轮询序列及测试激励信号的图形;

[0021] 图 3 为显示具有图 2 中使用的测试激励信号的另一个轮询信号的规则和扩展轮询序列的图形;

[0022] 图 4 为显示在具有未足量识别系统的生物传感器中额外轮询信号的规则和扩展轮询序列及额外测试激励信号的图形;

[0023] 图 5A 为显示在具有未足量识别系统的生物传感器中循环轮询信号的规则和扩展轮询序列及测试激励信号的图形;

[0024] 图 5B 为显示在具有未足量识别系统的生物传感器中另一个循环轮询信号的规则和扩展轮询序列及另一个测试激励信号的图形;

[0025] 图 6 显示对于常规未足量检测系统的样品体积研究的结果;

[0026] 图 7 显示对于图 6 的样品体积研究的葡萄糖读数的百分比群体;

[0027] 图 8 显示对于未足量识别系统的样品体积研究的结果;

[0028] 图 9 显示对于图 8 的样品体积研究的葡萄糖读数的百分比群体;

[0029] 图 10 描绘具有未足量识别系统的生物传感器所使用的传感带的示意图;

[0030] 图 11 描绘响应于扩展轮询序列所产生的体积输出信号的图形,说明显示出足量条件的体积输出信号的范围;

[0031] 图 12 描绘响应于扩展轮询序列所产生的体积输出信号的图形,说明显示出未足量条件的体积输出信号的范围;

[0032] 图 13 描绘说明来自响应于输入电位的 O_2 还原和介体还原的输出电流的图形;

[0033] 图 14 描绘在模拟中所使用的输入和输出信号的图形;

[0034] 图 15 描绘图 14 中所示的轮询信号、测试激励信号和输出信号的最后两个循环的展开图;

[0035] 图 16 描绘具有未足量识别系统的生物传感器的示意图。

具体实施方式

[0036] 未足量识别系统响应于样品体积评估是否分析生物流体样品中的一种或多种分析物。未足量识别系统检测样品是否存在,测定样品是否具有充足体积以用于分析,当样品体积不足以用于分析时发出指示,响应于样品体积开始或停止样品分析。未足量识别系统可以通过在分析之前测定样品是否足够大来改善样品分析的准确度和/精确度。

[0037] 可以在生物传感器或类似装置上实施未足量识别系统。生物传感器将轮询和测试激励信号施加至样品。轮询信号从样品产生一个或多个轮询输出信号,其可用于检测何时样品存在以及测定样品是否具有充足体积以用于分析。测试激励信号产生一个或多个测试输出信号,其可用于测定样品中的一种或多种分析物浓度。轮询和测试激励信号可以是诸如电位、电流或其组合等电信号。测试激励信号可以是用于测定样品中的一种或多种分析物的任何光、电或类似信号。可以利用生物传感器来测定诸如全血、尿液、唾液等生物流体中的诸如葡萄糖、尿酸、乳酸盐、胆固醇、胆红素、酮等一种或多种分析物浓度。可以测量其他分析物浓度,包括其他生物流体中的那些。

[0038] 轮询信号具有一个或多个规则输入脉冲的规则轮询序列,然后是一个或多个扩展输入脉冲的扩展轮询序列。各规则输入脉冲基本上相同,但是可以使用不同的规则输入脉冲。当样品存在于生物传感器中时,规则轮询序列可以产生一个或多个样品输出信号。因此,样品输出信号可以用于检测何时样品存在。

[0039] 扩展轮询序列具有一个或多个扩展输入脉冲。一个或多个扩展输入脉冲或者没有任一个扩展输入脉冲可以与规则输入脉冲基本上相同。扩展轮询序列中的至少一个扩展输入脉冲不同于规则轮询序列的规则输入脉冲。不同的扩展输入脉冲可以是扩展轮询序列中的最后或另一个扩展输入脉冲。扩展轮询序列可以响应于样品体积产生一个或多个体积输出信号。体积输出信号可以用于测定样品是否具有充足体积以用于分析。

[0040] 当轮询信号被施加至生物传感器中的样品时,轮询信号各脉冲通常从样品产生相应的输出脉冲。一个或多个输出脉冲形成轮询输出信号。规则轮询序列的各规则输入脉冲在样品输出信号中产生规则输出脉冲。当至少一个规则输出脉冲达到样品阈值时,生物传感器检测到样品的存在,然后施加扩展轮询序列。

[0041] 扩展轮询序列的各扩展输入脉冲在体积输出信号中产生扩展输出脉冲。当扩展和规则输入脉冲相同时,扩展和规则输出脉冲基本上相同。当扩展输入脉冲不同于规则输入脉冲时,扩展输出脉冲不同于规则输出脉冲。不同的扩展输出脉冲响应于生物传感器中的样品体积,由此可以用于检测样品是否具有充足体积。

[0042] 一个或多个体积阈值可以用于检测何时样品具有充足或不足体积、体积、体积范围或其组合等。当不同的扩展输出脉冲达到选定的体积阈值时,样品具有充足体积。当不同的扩展输出脉冲未达到体积阈值时,样品具有不足体积。当不同的扩展输出脉冲达到体积阈值或达到一个体积阈值而未达到另一个体积阈值时,样品具有体积或体积范围。可以使用其他阈值,包括用于其他标准的那些。

[0043] 图1表示用于评估具有未足量识别系统的生物传感器中的样品体积的方法。102中,生物传感器被激活。104中,生物传感器施加轮询信号规则轮询序列。106中,生物传感器检测样品的存在。108中,生物传感器将轮询信号的扩展轮询序列施加至样品。110中,生物传感器检测样品体积是否足以用于分析。112中,当样品不足以用于分析时,生物传感器发出指示。114中,当样品体积足以用于分析时,生物传感器施加测试激励信号。116中,

生物传感器测定分析物浓度。

[0044] 在图 1 的 102 中,生物传感器被激活。生物传感器可以通过电源开关或按钮、测定何时由使用者触摸或握持生物传感器的感测机构、测定何时将传感带放置在测量装置等内的另一个机构来激活。当激活时,供给电力,由此开始或增加生物传感器中的电路的操作。生物传感器初始可以执行一个或多个诊断程序,获得环境温度,和 / 或执行用于进行分析的其他准备功能。生物传感器可以延迟和 / 或重复执行准备功能,直到传感带在测量装置中或者在另一个所需时间或动作时。在激活后,生物传感器基本上准备好接收生物流体的样品,并且准备好测定样品中一种或多种分析物的浓度。

[0045] 在图 1 的 104 中,生物传感器将轮询信号的规则轮询序列施加至放置生物流体样品的位置。该位置可以是传感带中的储集器等。轮询信号中可以存在一个或多个规则轮询序列。图 2~5 均显示出轮询信号的规则轮询序列。可以使用其他的规则轮询序列和轮询信号。

[0046] 规则轮询序列是轮询信号的一部分。轮询信号是以设定频率或间隔形成脉冲或接通及关断的诸如电流或电位等电信号。轮询信号基本上是被轮询弛豫所分离的轮询脉冲的序列。在轮询脉冲期间,电信号为接通。接通包括出现电信号时的时间期间。在轮询弛豫期间,电信号相对于电信号为接通时幅值显著减小。减小包括相对于电信号为接通时电信号减小至少一个数量级。减小还包括电信号减小至关断。关断包括未出现电信号时的时间期间。关断不包括出现电信号但基本上无幅值的时间期间。电信号可以分别通过关闭和开启电路而切换于接通与关断之间。电路可以机械地、电气地或以类似方式开启和关闭。可以使用其他接通 / 关断机制。

[0047] 规则轮询序列是一个或多个规则输入脉冲间隔的一组。规则输入脉冲间隔是规则输入脉冲和规则弛豫的总和。各规则输入脉冲具有规则幅值和规则输入脉冲宽度。规则幅值指示出电信号电位、电流等的强度。规则幅值在规则输入脉冲期间可以改变或为常数。规则输入脉冲宽度是规则输入脉冲的时间时程。规则轮询序列中的规则输入脉冲宽度可以改变或者基本上相同。各规则弛豫具有规则弛豫宽度,其是规则弛豫的时间时程。规则轮询序列中的规则弛豫宽度可以改变或者基本上相同。

[0048] 规则轮询序列可以响应于氧化还原反应、一种或多种分析物、电极的数量和 / 或构造、一种或多种介体、氧化还原对、电化学或光学过程、或其组合等来选择。规则轮询序列的选择包括脉冲的数量、类似或不同的规则输入脉冲的数量和顺序、规则幅值和脉冲宽度或其组合等。规则输入脉冲可被选择成增大或减小达到体积阈值的规则输出信号的可能性。可能性包括基本上实现所需结果的偶然性或概率。规则轮询序列可以响应于其他标准来选择。

[0049] 规则轮询序列可以具有小于约 500 毫秒 (ms) 的规则输入脉冲宽度和小于约 2 秒 (sec) 的规则输入脉冲间隔。规则轮询序列可以具有小于约 100ms 的规则输入脉冲宽度和小于约 500ms 的规则输入脉冲间隔。规则轮询序列可以具有约 0.5ms~ 约 75ms 的规则输入脉冲宽度和约 5ms~ 约 300ms 的规则输入脉冲间隔。规则轮询序列可以具有约 1ms~ 约 50ms 的规则输入脉冲宽度和约 10ms~ 约 250ms 的规则输入脉冲间隔。规则轮询序列可以具有约 5ms 的规则输入脉冲宽度和约 125ms 的规则输入脉冲间隔。规则轮询序列可以具有其他脉冲宽度和脉冲间隔。

[0050] 生物传感器在规则轮询期间中将规则轮询序列施加至样品。规则轮询期间可以被设置或选择成小于约 15 分钟 (min)、5min、2min 或 1min。规则轮询期间可以更长。然而,由于生物传感器在检测到样品存在时、在另一个时间或另一个动作时可以立即停止规则轮询信号,因此规则轮询期间实际上可以是变量。在规则轮询期间结束并且没有样品被检测到之后,生物传感器可以停用、进入睡眠模式或者开始另一个规则轮询期间。生物传感器可以循环通过多个规则轮询期间,直至完成选定数量的规则轮询期间或者发生诸如生物传感器停用、检测到样品存在等终止事件。生物传感器可以在规则轮询期间后或在另一个选定时间或事件时进入睡眠模式,此时生物传感器接近停用或进入不太激活状态,直到获得进一步输入。

[0051] 规则轮询期间可以为约 0.5sec~约 15min。规则轮询期间可以为约 5sec~约 5min。规则轮询期间可以为约 10sec~约 2min。规则轮询期间可以为约 20sec~约 60sec。规则轮询期间可以为约 30sec~约 40sec。规则轮询期间可以具有小于约 200、100、50 或 25 个脉冲间隔。规则轮询期间可以具有约 2~约 150 个脉冲间隔。规则轮询期间可以具有约 5~约 50 个脉冲间隔。规则轮询期间可以具有约 5~约 15 个脉冲间隔。规则轮询期间可以具有约 10 个脉冲间隔。可以使用其他规则轮询期间。

[0052] 在图 1 的 106 中,生物传感器检测何时生物流体样品可用于分析。当样品响应于规则轮询序列产生一个或多个样品输出信号时,生物传感器检测到样品存在于生物传感器中。样品可以存在于生物传感器的传感带的储集器中或其他地方。当施加规则轮询序列至样品时,规则轮询序列的各规则输入脉冲通常产生规则输出脉冲。一个或多个规则输出脉冲形成样品输出信号。当至少一个规则输出脉冲达到样品阈值时,生物传感器检测到样品的存在,然后施加扩展轮询序列。一个或多个样品输出信号是诸如电流或电位等电信号。生物传感器可以在显示器上显示样品输出信号和 / 或可以在存储装置中储存样品输出信号。

[0053] 当样品输出信号中的一个或多个规则输出脉冲达到一个或多个样品阈值时,样品输出信号指示出样品存在。达到包括输出脉冲基本上等于或大于阈值,或者输出脉冲仅大于阈值。虽然达到是相对于正取向来描述的,但是当使用相反或负取向时,达到可以包括输出脉冲基本上等于或小于、或者仅小于阈值。当没有样品存在时,生物传感器继续规则轮询期间、循环通过一个或多个规则轮询期间、开始或重启规则轮询期间、停用生物传感器、进入睡眠模式或其组合等。

[0054] 当样品输出信号中的一个或多个规则输出脉冲达到一个或多个样品阈值时,生物传感器检测到样品存在。一个或多个样品阈值和一个或多个规则输入脉冲可被选择成响应于样品存在而从样品产生规则输出脉冲。规则输入脉冲可被选择成:(1) 当样品存在或当样品等于或大于选定的最小样品体积时产生达到样品阈值的规则输出脉冲;(2) 当样品不存在或当样品小于选定的最小样品体积时不产生达到样品阈值的规则输出脉冲。无论样品体积如何,或者无论样品体积等于或大于选定的最小样品体积,规则输入脉冲都可被选择成产生达到或未达到样品阈值的规则输出脉冲。因此,当发生未足量条件或足量条件时,都会产生规则输出脉冲。可以选择其他的规则输入脉冲。

[0055] 样品阈值可被选择成区分何时样品存在或不存在、何时样品超过或未超过选定的最小样品体积等。样品阈值可以是在存储装置中储存的预定阈值、从查询表中获得的等等。预定阈值可以从实验工作的统计分析发展而来。可以使用其他预定阈值。样品阈值可以是

响应于输出信号确定的经测量或计算的阈值。可以使用其他的经测量或计算的阈值。样品阈值可被选择成响应于样品、样品体积等而识别何时一个或多个输出信号较强或较弱。

[0056] 样品阈值可被选择成识别何时一个或多个输出信号的改变响应于样品条件。样品阈值可以通过理论分析、分析所需的精确度和 / 或准确度、或者其他标准来选择。样品阈值可以是零或接近零,这表明,当样品产生任何样品输出信号时样品都存在。样品阈值可被选择成增大或降低检测何时样品存在的准确度和 / 精确度。可以使用其他的样品阈值。

[0057] 当检测到样品存在时,生物传感器可以在规则轮询期间结束时立即地、或在另一个选定时间时停止规则轮询序列。当未检测到样品存在时,生物传感器继续施加规则轮询序列通过一个或多个规则轮询期间。在一个或多个规则轮询期间完成并且没有检测到样品之后,生物传感器可以停用、进入睡眠模式或重启一个或多个规则轮询期间。

[0058] 生物传感器可以开始计数从检测到样品直至施加测试激励信号的时间或者扩展脉冲序列的时程。生物传感器可以计数其他时间期间。计数可以是响应于缓慢充填样品而延迟进一步动作的缓冲区的一部分。当生物传感器检测到样品不存在、样品体积不足等时,在采取进一步动作之前,生物传感器可以检查在一个或多个延迟期间后来自规则或扩展轮询信号的输出脉冲。延迟期间可以小于约 3min、约 2min 或约 1min。延迟期间可以为约 5sec~ 约 120sec、约 10sec~90sec、约 10sec~ 约 60sec 和约 20sec~45sec。可以选择其他的延迟期间。计数可以用于其他标准,例如,进行其他测试或采取其他动作。

[0059] 生物传感器还检测何时更多样品已被添加到储集器中以用于分析。在使用中,当样品具有不足体积以用于分析时,生物传感器可以重启一个或多个规则轮询期间。生物传感器可以要求使用者添加更多样品至传感带。当额外样品存在于传感带的储集器中时,更大的样品体积也响应于规则轮询序列而产生一个或多个样品输出信号。如前面所讨论的,当样品输出信号分别达到或未达到一个或多个样品阈值时,样品输出信号指示额外样品是否存在或不存在。当没有额外样品存在时,生物传感器继续规则轮询期间、循环通过一个或多个规则轮询期间、开始或重启规则轮询期间、停用生物传感器、进入睡眠模式等。

[0060] 生物传感器可以使用多个样品阈值以检测传感带中的额外样品。生物传感器可以具有第一或初始样品阈值以检测传感带中样品的初始存在。生物传感器可以具有第二或再充填样品阈值以检测何时更多样品已被添加到传感带,例如在生物传感器要求使用者添加更多样品之后。可以使用其他的多个样品阈值。

[0061] 在图 1 的 108 中,生物传感器将轮询信号的扩展轮询序列施加至生物流体样品。在检测到样品存在之后,生物传感器将扩展轮询序列施加至样品。生物传感器可以在规则轮询序列结束时立即地、在转变期间之后、或在另一个选定时间时施加扩展轮询序列。立即即包括从规则轮询序列到扩展轮询序列的转变时间很少或没有转变时间。生物传感器可以在没有中断或间断的情况下将规则轮询序列转变至扩展轮询序列。转变可以使规则轮询序列和扩展轮询序列的一部分似乎是相同序列,尤其是当规则输入脉冲的规则幅值和初始扩展输入脉冲的扩展幅值基本上相同时。轮询信号中可以存在一个或多个扩展轮询序列。图 2~5 均显示出轮询信号的扩展轮询序列。可以使用其他的扩展轮询序列和轮询信号。

[0062] 扩展轮询序列是轮询信号的一部分。扩展轮询序列是一个或多个扩展输入脉冲间隔的一组。扩展输入脉冲间隔是扩展输入脉冲和扩展弛豫的总和。各扩展输入脉冲具有扩展幅值和扩展输入脉冲宽度。扩展幅值指示出电信号的电位、电流等的强度。扩展幅值在

扩展输入脉冲期间可以改变或为常数。扩展输入脉冲宽度是扩展输入脉冲的时间时程。扩展轮询序列中的扩展输入脉冲宽度可以改变或者基本上相同。各扩展弛豫具有扩展弛豫宽度,其是扩展弛豫的时间时程。扩展轮询序列中的扩展弛豫可以改变或者基本上相同。

[0063] 扩展轮询序列可以具有一个或多个不同的扩展输入脉冲和一个或多个没有任何类似的扩展输入脉冲。不同的扩展输入脉冲不同于规则轮询序列的规则输入脉冲。类似的扩展输入脉冲与规则轮询序列的规则输入脉冲基本上相同。最后的和 / 或另一个扩展输入脉冲可以不同于规则输入脉冲。扩展轮询序列可以具有一个或多个较高的扩展输入脉冲和一个或多个较低的扩展输入脉冲。扩展轮询序列可以仅具有一个不同的扩展输入脉冲。扩展轮询序列可以仅具有不同的扩展输入脉冲。扩展轮询序列可以具有降压、升压或其组合的两个或多个扩展输入脉冲,其可以是全部不同的扩展输入脉冲或者类似和不同的扩展输入脉冲的组合。降压包括扩展幅值随着每个后续输入脉冲减小的扩展输入脉冲。升压包括扩展幅值随着每个后续输入脉冲增大的扩展输入脉冲。各扩展幅值中的增大和减小可以相同或不同。可以使用其他的扩展轮询序列。

[0064] 扩展轮询序列可以响应于氧化还原反应、一种或多种分析物、电极的数量和 / 或构造、一种或多种介体、氧化还原对、电化学或光学过程、或其组合等来选择。扩展轮询序列的选择包括脉冲或循环的数量、类似或不同的扩展输入脉冲的数量和顺序、扩展幅值和脉冲宽度或其组合等。扩展输入脉冲可被选择成增大或减小达到体积阈值的体积输出信号的可能性。扩展轮询序列可以响应于其他标准来选择。

[0065] 不同的扩展脉冲与规则脉冲不同。不同包括扩展幅值与规则脉冲的规则幅值不同的扩展脉冲。不同包括当规则脉冲具有可变幅值时具有恒定幅值的扩展脉冲。不同包括当规则脉冲具有恒定幅值时具有可变幅值的扩展脉冲。不同包括扩展脉冲宽度与规则脉冲的规则脉冲宽度不同的扩展脉冲。可以使用其他的不同的扩展脉冲。

[0066] 扩展轮询序列可以是扩展输入脉冲的循环。循环包括两个或多个扩展输入脉冲,其中包括至少一个不同的扩展输入脉冲。循环包括一系列可以相同或不同的扩展轮询序列。循环可以具有与规则轮询序列的规则脉冲基本上相同的一个或多个类似的扩展输入脉冲。循环可以具有彼此基本上相同或不同的一个或多个不同的扩展输入脉冲。循环可以具有降压、升压或其组合的两个或多个扩展输入脉冲。可以使用其他循环。

[0067] 扩展轮询脉冲序列可以具有小于约 500ms 的扩展输入脉冲宽度和小于约 2sec 的扩展输入脉冲间隔。扩展轮询序列可以具有小于约 100ms 的扩展输入脉冲宽度和小于约 500ms 的扩展输入脉冲间隔。扩展轮询序列可以具有约 0.5ms~ 约 75ms 的扩展输入脉冲宽度和约 5ms~ 约 300ms 的扩展输入脉冲间隔。扩展轮询序列可以具有约 1ms~ 约 50ms 的扩展输入脉冲宽度和约 10ms~ 约 250ms 的扩展输入脉冲间隔。扩展轮询序列可以具有约 5ms 的扩展输入脉冲宽度和约 125ms 的扩展输入脉冲间隔。扩展轮询序列可以具有其他脉冲宽度及脉冲间隔。

[0068] 生物传感器在扩展轮询期间中将扩展轮询序列施加至样品。扩展轮询期间可以小于约 15min、5min、2min 或 1min。扩展轮询期间可以更长。扩展轮询期间可以是基本上恒定或固定的,以改善样品体积的检测或样品体积的充足性。扩展轮询信号可被选择成充当用于缓慢充填样品的缓冲区。可以使用其他扩展轮询期间。

[0069] 在扩展轮询期间之后,生物传感器可以停用、进入睡眠模式、开始另一个扩展轮询

期间、开始另一个规则轮询期间、当样品体积不足以用于分析时循环通过多个规则轮询期间等。当样品体积足以用于分析时,生物传感器可以在扩展轮询期间后立即地或在其他选定时间施加测试激励信号。

[0070] 扩展轮询期间可以为约 0.5sec~约 15min。扩展轮询期间可以为约 5sec~约 5min。扩展轮询期间可以为约 10sec~约 2min。扩展轮询期间可以为约 20sec~约 60sec。扩展轮询期间可以为约 30sec~约 40sec。扩展轮询期间可以具有小于约 200、100、50、25 个脉冲间隔。扩展轮询期间可以具有约 2~约 150 个脉冲间隔。扩展轮询期间可以具有约 5~50 个脉冲间隔。扩展轮询期间可以具有约 5~约 15 个脉冲间隔。扩展轮询期间可以具有约 10 个脉冲间隔。可以使用其他扩展轮询期间。

[0071] 在图 1 的 110 中,生物传感器检测样品体积是否足以或不足以用于分析一种或多种分析物。足以用于分析包括选定的样品体积、最小和 / 或最大的样品体积、样品体积的一个或多个范围等。足以用于分析包括被选择用于分析物分析要求的准确度和 / 或精确度或者其他设计标准的一个或多个样品体积。足以用于分析包括对于一种或多种分析物的任何分析而言不存在样品基本上太小。不充足或不足以用于分析包括不具有上述或其他充足标准中的一种或多种的样品体积。当样品体积不充足或不足以用于分析时,生物传感器是未足量充填的或发生未足量条件。未足量条件包括具有未大到足以使生物传感器准确地和 / 或精确地分析生物流体中一种或多种分析物浓度的尺寸或体积的生物传感器中的生物流体样品。可以实验地、理论地或其组合等测定足以或不足以用于分析的样品体积。

[0072] 生物传感器响应于扩展轮询序列检测由样品产生的一个或多个体积输出信号。当扩展轮询序列被施加至样品时,扩展轮询序列的各扩展输入脉冲产生扩展输出脉冲。一个或多个扩展输出脉冲形成体积输出信号。体积输出信号是诸如电流或电位等电信号。体积输出信号可以与样品输出信号基本上相同,除了一个或多个不同的扩展输入脉冲可以产生一个或多个不同的扩展输出脉冲。生物传感器可以在显示器上显示体积输出信号和 / 或可以在存储装置中储存体积输出信号。

[0073] 体积输出信号具有类似的扩展输出脉冲。扩展轮询序列的扩展输入脉冲从样品产生类似的扩展输出脉冲或不同的扩展输出脉冲。类似的扩展输出脉冲响应于类似的扩展输入脉冲而产生。不同的扩展输出脉冲响应于不同的扩展输入脉冲而产生,且响应于生物传感器中的样品体积。因此,不同的扩展输出脉冲可以用于检测样品体积、样品是否具有充足体积、其组合或类似标准。

[0074] 生物传感器响应于一个或多个体积输出信号检测样品体积是否足以或不足以用于分析。当体积输出信号中的一个或多个不同的扩展输出脉冲达到一个或多个体积阈值时,生物传感器检测样品体积是否充足。当体积输出信号中没有不同的扩展输出脉冲达到一个或多个体积阈值时,生物传感器检测样品体积是否不足。当生物传感器检测到指示样品体积不足的不同的扩展输出脉冲时,生物传感器可以指示样品体积不足、等待额外样品、立即地或在计数延迟期间之后(延迟期间可以允许缓慢充填样品的足量充填)重启扩展轮询序列、重启规则轮询序列、进入睡眠模式、停用或其组合等。生物传感器可以使用一个或多个体积阈值以测定样品体积或体积范围、样品体积是否等于、大于和 / 或小于一个或多个体积等。

[0075] 当体积输出信号中的一个或多个不同的扩展输出脉冲分别达到或未达到一个或

多个体积阈值时,生物传感器检测样品体积是否充足或不足。当样品具有较少或不足体积(未足量条件)时,样品覆盖传感带中的电极少于具有较多或充足体积(完全充填条件)的样品。较少和较多覆盖可以区分不足和充足样品。较少和较多覆盖可以响应于实验数据、理论分析、体积或分析所需的精确度和/或准确度、所用的氧化还原对或介体、电极构造或其组合等来选择。

[0076] 电极覆盖的量与样品体积相关并且可以影响从扩展轮询序列的扩展输入脉冲所产生的扩展输出脉冲。一个或多个体积阈值和一个或多个不同的扩展输入脉冲可被选择成响应于样品体积从样品产生不同的扩展输出脉冲。扩展输入脉冲可被选择成产生不同的扩展输出脉冲:(1)当样品覆盖较多的电极时达到体积阈值,表明样品具有充足或所需的体积(足量条件);(2)当样品覆盖较少的电极时未达到体积阈值,表明样品不具有充足或所需的体积(未足量条件)。可以选择其他的不同的扩展输出脉冲和阈值。

[0077] 体积阈值可被选择成区分未足量和足量条件、不同的体积、最小和/或最大体积、体积范围、特定体积或其组合等。体积阈值可以是在存储装置中储存的预定阈值、从查询表中获得的等等。预定阈值可以从实验工作的统计分析发展而来。可以使用其他预定阈值。体积阈值可以是响应于一个或多个输出信号的经测量或计算的阈值。可以使用其他的经测量或计算的阈值。体积阈值可被选择成识别何时一个或多个输出信号响应于样品体积而较强或较弱。体积阈值可以通过理论分析、分析所需的精确度和/或准确度、或者其他标准来选择。体积阈值可以是零或接近零,这表明,任何样品体积都足以用于分析。体积阈值可以与样品阈值基本上相同。体积阈值可被选择成增大或减小达到体积阈值的体积输出信号的可能性。可能性包括基本上实现所需结果的偶然性或概率。可以使用其他的体积阈值。

[0078] 体积阈值可被选择成增大或减小分析的准确度和/或精确度、检测样品体积、检测样品体积不足或其组合等。可以存在指示样品体积或样品具有充足体积以用于分析的体积阈值的范围或数量。在这个范围或数量内,一个或多个体积阈值在指示样品的体积或体积充足性方面可以比其他的体积阈值更准确和/或更精确。因此,可以选择这些更准确和/或更精确的体积阈值来替代其他的体积阈值,从而指示样品的体积或体积充足性。

[0079] 未足量识别系统可以使用多个体积阈值以测定样品体积或生物传感器的未足量程度。当体积输出信号超过一个体积阈值且未超过另一个体积阈值时,该体积输出信号会指示出样品体积在与这些体积阈值相关联的体积之间。可以使用更多的体积阈值以提供更准确的体积测定。

[0080] 多个体积阈值还可用于测定是否有充足的样品体积用于多个或不同的分析。当体积输出信号在两个体积阈值之间时,该体积输出信号可以指示出有充足的样品体积用于一个分析而非第二个分析,例如当分析全血中的葡萄糖和胆固醇时。多个体积阈值可以用于执行响应于样品体积的其他测定。

[0081] 可以针对其他设计因素来选择一个或多个阈值。一个或多个扩展输入脉冲可以响应于选定的设计因素产生一个或多个扩展轮询输出脉冲。这些输出脉冲可以用于测定何时满足设计因素,从而是否开始测试激励信号、重启另一个规则轮询序列、重启另一个扩展轮询序列、采取其他动作等。

[0082] 扩展轮询序列中的循环可以用于创建缓慢充填样品的缓冲区或延迟区。虽然体积输出信号中的初始扩展输出脉冲可以指示出不足体积,但是当样品基本上完全充填时,随

后或最后的扩展输出脉冲可以指示出充足体积。扩展轮询序列中的循环可以用于其他标准,例如在有或没有多个阈值以测定样品的体积或体积范围的情况下。

[0083] 当最后的低扩展轮询输出不符合体积阈值时,将产生规则和扩展轮询序列。该循环可以无限期地继续直至样品体积符合体积阈值或继续选定数量的轮询序列,如前面所讨论的。在此期间,可以将额外样品添加至传感带,以触发符合体积阈值。图 2~5 描绘了循环操作。

[0084] 在图 1 的 112 中,当样品具有不足体积以用于分析时,生物传感器发出指示。生物传感器响应于一个或多个体积输出信号产生一个或多个误差信号或其他指示。生物传感器或其他地方的指示可以表明样品尺寸对于使用者而言不够大,例如用图标、闪光、发光二极管、声音、文本消息等。生物传感器或其他地方的指示还可以表明样品尺寸对于生物传感器而言不够大,其可以响应于不足的样品尺寸执行一些功能或动作,如停止分析、重启轮询信号、停用生物传感器等。生物传感器可以在检测之后立即地和 / 或在分析物的分析之前产生一个或多个指示。生物传感器可以在分析样品中的一种或多种分析物的期间或之后产生一个或多个指示。一个或多个指示可以在显示装置上显示和 / 或在存储装置中保存。

[0085] 一个或多个指示可以包括要求使用者将生物流体添加至样品。要求可以是指示或可以响应于指示。请求可以是在进行分析物的分析之前添加样品。生物传感器可以响应于表明样品尺寸不够大的一个或多个指示和 / 或响应于一个或多个体积输出信号而停止分析物分析。停止包括不开始、阻止开始或暂停分析。

[0086] 生物传感器可以要求使用者添加更多样品。生物传感器可以响应于样品体积或未足量程度要求使用者更多或更少的额外样品。例如,生物传感器可以要求使用者将较大量、双倍尺寸、或两个额外样品添加至生物传感器,如当样品体积小于所需样品体积的一半或其他选定部分时。可选择地,当样品体积接近于而不是相当充足体积以用于分析时,生物传感器可以要求使用者添加较少量、一半尺寸、或其他选定部分的额外样品。一个或多个体积阈值可以用于避免要求使用者将第三或更多额外样品添加至生物传感器以用于单一分析。

[0087] 在图 1 的 114 中,当充足的样品体积可用于分析时,生物传感器施加测试激励信号。当体积输出信号达到一个或多个体积阈值时,生物传感器将测试激励信号施加至样品,由此表明样品体积足以用于分析,如前面所讨论的。可以在轮询信号的扩展轮询序列后立即施加测试激励信号。可以在轮询信号的扩展轮询序列后的选定时间期间之内施加测试激励信号。可以停止施加测试激励信号,直至体积输出信号表明充足的样品可用于分析。测试激励信号可以启动样品中分析物浓度的电化学、光学等分析和 / 或可以是其一部分。

[0088] 测试激励信号是以设定频率或间隔形成脉冲或接通及关断的诸如电流或电位等电信号。图 2~5 均显示测试激励信号,其是门控电流分析法的电化学分析的分析电位序列。可以使用其他的测试激励信号。样品响应于测试激励信号产生测试输出信号。测试激励信号是诸如电流或电位等电信号,其可用于测定样品中的一种或多种分析物浓度。

[0089] 测试激励信号是被测试弛豫所分离的测试脉冲的序列。在测试脉冲期间,电信号为接通。接通包括出现电信号时的时间期间。在测试弛豫期间,电信号相对于电信号为接通时幅值显著减小。减小包括相对于电信号为接通时电信号减小至少一个数量级。减小还包括电信号减小至关断。关断包括未出现电信号时的时间期间。关断不包括出现电信号但基本上无幅值的时间期间。电信号可以分别通过关闭和开启电路而切换于接通与关断之间。

电路可以机械地、电气地或以类似方式开启和关闭。可以使用其他接通 / 关断机制。

[0090] 测试激励信号可以具有一个或多个测试脉冲间隔。测试脉冲间隔是测试脉冲和测试弛豫的总和。各测试脉冲具有测试幅值和测试脉冲宽度。各测试脉冲可以具有相同或不同的测试幅值和 / 或相同或不同的测试脉冲宽度。测试幅值指示出电信号的电位、电流等的强度。测试幅值在测试脉冲期间可以改变或为常数。测试脉冲宽度是测试脉冲的时间时程。测试激励信号中的测试脉冲宽度可以改变或者基本上相同。各测试弛豫具有测试弛豫宽度,其是测试弛豫的时间时程。测试激励信号中的测试弛豫宽度可以改变或者基本上相同。

[0091] 测试激励信号可以具有小于约 5sec 的测试脉冲宽度和小于约 15sec 的测试脉冲间隔。测试激励信号可以具有小于约 3、2、1.5 或 1sec 的测试脉冲宽度和小于约 13、7、4、3、2.5 或 1.5sec 的测试脉冲间隔。测试激励信号可以具有约 0.1sec~ 约 3sec 的测试脉冲宽度和约 0.2sec~ 约 6sec 的测试脉冲间隔。测试激励信号可以具有约 0.1sec~ 约 2sec 的测试脉冲宽度和约 0.2sec~ 约 4sec 的测试脉冲间隔。测定激励信号可以具有约 0.1sec~ 约 1.5sec 的测试脉冲宽度和约 0.2sec~ 约 3.5sec 的测试脉冲间隔。测试激励信号可以具有约 0.4sec~ 约 1.2sec 的测试脉冲宽度和约 0.6sec~ 约 3.7sec 的测试脉冲间隔。测试激励信号可以具有约 0.5sec~ 约 1.5sec 的测试脉冲宽度和约 0.75sec~ 约 2.0sec 的测试脉冲间隔。测试激励信号可以具有约 1sec 的测试脉冲宽度和约 1.5sec 的测试脉冲间隔。测试激励信号可以具有其他脉冲宽度和脉冲间隔。

[0092] 生物传感器在测试期间将测试激励信号施加至样品。测试期间可以具有与轮询期间或者规则和扩展轮询序列任一个相同或不同的时程。测试激励信号可以是电化学或光学分析系统的一部分或其添加物。

[0093] 测试激励信号的测试期间可以小于约 180、120、90、60、30、15、10 或 5sec。测试期间可以为约 1sec~ 约 100sec。测试期间可以为约 1sec~ 约 25sec。测试期间可以为约 1sec~ 约 10sec。测试期间可以为约 2sec~ 约 3sec。测试期间可以为约 2.5sec。测试期间可以具有小于约 50、25、20、15、10、8、6 或 4 个测试脉冲间隔。测试期间可以具有约 2~ 约 50 个测试脉冲间隔。测试期间可以具有约 2~ 约 25 个测试脉冲间隔。测试期间可以具有约 2~ 约 15 个测试脉冲间隔。测试期间可以具有约 10 个测试脉冲间隔。可以使用其他测试期间。

[0094] 在图 1 的 116 中,生物传感器从测试输出信号测定样品的分析物浓度。轮询和测试激励信号可以是用于测定生物流体样品中的一种或多种分析物浓度的电化学或光学传感器系统的一部分或其添加物。样品响应于测试激励信号产生一个或多个测试输出信号。生物传感器测量由样品所产生的测试输出信号。生物传感器可以在显示器上显示测试输出信号和 / 或可以在存储装置中储存测试输出信号。生物传感器将测试输出信号与样品中分析物的浓度相关联。

[0095] 在电化学和光学传感器系统中,样品中的分析物的氧化 / 还原或氧化还原反应产生一个或多个分析或测试输出信号。氧化还原反应是指在两种物质之间、涉及至少一个电子从第一物质转移到第二物质的化学反应。氧化还原反应包括氧化和还原半电池反应。氧化半电池反应涉及到第一物质失去至少一个电子。还原半电池反应涉及到第二物质增加至少一个电子。被氧化物质的离子电荷增大值等于失去的电子数。同样,被还原物质的离子电荷降低值等于得到的电子数。可以将酶或类似物质添加至样品以增强氧化还原反应的特

异性。

[0096] 光学传感器系统一般测量由化学指示剂与分析物氧化还原反应物的反应所吸收或产生的光量。酶可连同化学指示剂一起被包括以增强反应动力学。测试激励信号通过光学传感器系统启动分析。测试输出信号或来自光学系统的光可被转换成诸如电流或电位等电信号,其可被用于测定分析物浓度。

[0097] 在光吸收光学系统中,化学指示剂产生吸光的反应产物。来自光源的入射激励光束被导向样品。入射光束可以从样品反射回去或透射经过样品至检测器。检测器收集并测量衰减的入射光束(测试输出信号)。由反应产物所衰减的光量是样品中的分析物浓度的指标。

[0098] 在光产生式光学系统中,化学检测器响应于分析物氧化还原反应发荧光或发光。检测器收集并测量所产生的光(测试输出信号)。由化学指示剂所产生的光量是样品中的分析物浓度的指标。

[0099] 在电化学传感器系统中,测试激励信号引发生物流体样品中的分析物的氧化还原反应。测试激励信号可以是电位或电流且可以是恒定的、可变的或其组合,例如当施加 AC 信号连同 DC 信号偏移时。测试激励信号可以作为单脉冲或多脉冲、序列或循环来施加。可以使用酶或类似物质来增强分析物的氧化还原反应。可以使用介体来维持酶的氧化态。介体是一种可以被氧化或被还原且可以转移一个或多个电子的物质。介体是试剂,它不是目标分析物,而是提供对分析物的间接测量。更简单而言,介体响应于分析物的氧化或还原而发生氧化还原反应。然后,被氧化或被还原的介体在传感带的工作电极处发生相对的反应,而恢复到其初始的氧化数。氧化还原反应产生可以在瞬时和/或稳态输出期间不断地或周期性地测量的测试输出信号。可以使用诸如电流分析法、电量分析法、电压分析法、门控电流分析法、门控电压分析法等各种电化学方法。

[0100] 在电流分析法中,将电位或电压施加至生物流体样品。分析物的氧化还原反应响应于电位而产生电流。电流以恒定电位在固定时间测量以量化样品中的分析物。电流分析法一般测量分析物被氧化或被还原的速率以测定样品中的分析物浓度。使用电流分析法的生物传感器系统描述于美国专利 No. 5,620,579 ;5,653,863 ;6,153,069 ;和 6,413,411 中。

[0101] 在电量分析法中,将电位施加至生物流体样品以彻底氧化或还原样品内的分析物。电位产生电流,将电流对氧化/还原的时间积分,从而产生代表分析物浓度的电荷。电量分析法一般得到样品内分析物的总量,从而必须知道样品体积。对于全血葡萄糖测量使用电量分析法的生物传感器系统描述于美国专利 No. 6,120,676 中。

[0102] 在电压分析法中,向生物流体样品施加变化的电位。分析物的氧化还原反应响应于施加的电位而产生电流。随着施加的电位测量电流,以量化样品中的分析物。电压分析法一般测量分析物被氧化或被还原的速率以测定样品中的分析物浓度。

[0103] 在门控电流分析法和门控电压分析法中,可以使用脉冲式激励,它们分别记载在 2007 年 12 月 19 日提交的美国专利公开 No. 2008/0173552 和 2006 年 2 月 26 日提交的美国专利公开 No. 2008/0179197 中。

[0104] 测试激励和输出信号可以连同电化学传感器系统的脉冲式激励和输出信号被加入或并入。测试激励信号可以是在门控电流分析法或门控电压分析法系统中施加至样品的测试激励信号的一部分。测试激励信号可以是在测试期间中施加至样品的测试激励信号的

一部分。测试输出信号可以是在测试期间中由样品所产生的测试输出信号的一部分。测试激励和输出信号可以连同其他电化学传感器系统被加入或并入。

[0105] 在具有未足量识别系统的生物传感器中,在施加轮询信号的期间中,轮询序列的规则和扩展幅值可被选择成减少或基本上消除样品中分析物浓度的任何不可逆改变。“不可逆改变”是指质量、体积、化学或电学性质或其组合等从初始条件到不能被撤消或基本上回到初始条件的另一个条件的改变。轮询信号中的一个或多个较大的规则或扩展幅值可以不可逆地改变样品中的分析物浓度。较大的幅值或较长的脉冲宽度不可逆地氧化、还原或以其他方式改变样品中的分析物。较小的幅值或较短的脉冲宽度不会不可逆地氧化、还原或以其他方式改变样品中的分析物。在将分析物浓度与氧化还原反应的扩散速率相关联的分析中,一旦分析物的一部分被具有较大幅值或较长脉冲宽度的脉冲不可逆地改变,就不能获得初始扩散速率。在这些分析中,脉冲宽度更可能改变分析物浓度。

[0106] 在使用门控电流分析法的具有未足量识别系统的生物传感器中,轮询信号中的一个或多个大脉冲可以氧化或改变样品中分析物的一部分,例如全血中的葡萄糖。轮询序列的规则和扩展幅值可以很小,例如小于约 1.5 伏 (V)、1.0V、800 毫伏 (mV)、600mV 或 500mV。规则和扩展幅值可以为约 5mV~约 800mV、约 25mV~约 600mV 或约 50mV~约 500mV。规则幅值可以为约 300mV~约 800mV、约 350mV~约 600mV 或约 400mV~约 500mV。扩展幅值可以为约 5mV~350mV、约 10mV~约 250mV、约 25mV~约 150mV 或约 50mV~约 100mV。可以使用其他生物传感器,包括具有其他电化学和光学分析的那些。

[0107] 在使用门控电流分析法的具有未足量识别系统的生物传感器中,轮询信号中的一个或多个长脉冲宽度可以氧化或改变样品中分析物的一部分,例如全血中的葡萄糖。规则和扩展轮询序列的脉冲宽度可以很短,例如至多 50ms 或至多 20ms。规则和扩展脉冲宽度可以为约 1ms~约 15ms 或约 5ms~约 10ms。可以使用其他生物传感器,包括具有其他电化学和光学分析的那些。

[0108] 在使用门控电流分析法的具有未足量识别系统的生物传感器中,轮询输出信号可以具有小于约 1,500 毫微安 (nA)、1,000nA 或 500nA 的电流。轮询输出信号响应于轮询信号而产生,其包括规则和扩展轮询序列。轮询输出信号包括样品和体积输出信号。样品输出信号响应于规则轮询序列而产生。体积输出信号响应于扩展轮询序列而产生。样品输出信号可以具有约 5nA~约 800nA、约 50nA~约 500nA、约 100nA~约 400nA 或约 200nA~约 300nA 的电流。体积输出信号可以具有约 5nA~约 800nA、约 50nA~约 500nA、约 100nA~400nA 或约 200nA~约 300nA 的电流。可以使用其他生物传感器,包括具有其他电化学和光学分析的那些。

[0109] 图 2~5 为显示在具有未足量识别系统的生物传感器中使用的轮询和测试激励信号的图形。轮询信号具有规则和扩展轮询序列。轮询和测试激励信号是门控电流分析法的电化学分析的一部分,因此,测试激励信号是分析电位序列。可以使用其他轮询和测试激励信号,包括用于生物流体中分析物的其他电化学和光学分析的那些,并且轮询信号先于电量分析或电压分析的测试激励信号。

[0110] 在图 2 中,轮询信号具有 6 个规则输入脉冲的规则轮询序列和 4 个扩展输入脉冲的扩展轮询序列。规则输入脉冲具有约 400mV 的规则幅值。扩展轮询序列具有 3 个类似的扩展输入脉冲,然后是 1 个不同的扩展输入脉冲。3 个类似的扩展输入脉冲具有约 400mV 的

扩展幅值。不同的扩展输入脉冲是最后的扩展输入脉冲且具有约 100mV 的扩展幅值。规则和扩展轮询信号的脉冲宽度和弛豫宽度基本上相同。反向箭头表明规则轮询序列和 / 或扩展轮询序列在需要时可以重启,例如当没有样品存在、样品具有不足体积或者其他标准时。

[0111] 图 2 的分析电位序列具有分析脉冲宽度为约 1sec 和弛豫宽度为约 0.5sec 的两个分析脉冲。第一个分析脉冲具有约 400mV 的分析脉冲电位,其与规则轮询序列的规则输入脉冲的规则幅值以及扩展轮询序列的类似扩展输入脉冲的扩展幅值基本上相同。第二个分析脉冲具有约 200mV 的分析脉冲电位。第一个分析脉冲基本上在扩展轮询序列中最后的扩展输入脉冲结束时开始。

[0112] 在图 3 中,轮询信号具有 6 个规则输入脉冲的规则轮询序列和 4 个扩展输入脉冲的扩展轮询序列。规则输入脉冲具有约 400mV 的规则幅值。扩展轮询序列具有 1 个类似的扩展输入脉冲,然后是 3 个不同的扩展输入脉冲。类似的扩展输入脉冲具有约 400mV 的扩展幅值,其与规则输入脉冲的规则幅值基本上相同。不同的扩展输入脉冲降压或具有约 300mV、约 200mV 和约 100mV 的降低的扩展幅值,其不同于规则输入脉冲的规则幅值。规则和扩展轮询信号的脉冲宽度和弛豫宽度基本上相同。反向箭头表明规则轮询序列和 / 或扩展轮询序列在需要时可以重启,例如当没有样品存在、样品具有不足体积或者其他标准时。图 3 中的分析电位序列与图 2 中基本上相同。

[0113] 在图 4 中,轮询信号具有 9 个规则输入脉冲的规则轮询序列和 2 个扩展输入脉冲的扩展轮询序列。规则输入脉冲具有约 450mV 的规则幅值。扩展轮询序列具有 1 个类似的扩展输入脉冲,然后是 1 个不同的扩展输入脉冲。类似的扩展输入脉冲具有约 450mV 的扩展幅值,其与规则输入脉冲的规则幅值基本上相同。不同的扩展输入脉冲具有约 100mV 的扩展幅值,其不同于规则输入脉冲的规则幅值。规则和扩展轮询信号的脉冲宽度和弛豫宽度基本上相同。虽然没有显示反向箭头,但是规则轮询序列和 / 或扩展轮询序列在需要时可以重启,例如当没有样品存在、样品具有不足体积或者其他标准时。

[0114] 图 4 中的分析电位序列包括具有约 0.25sec~约 0.5sec 的不同脉冲宽度和约 0.25sec~约 1sec 的不同弛豫宽度的 7 个分析脉冲。第一个分析脉冲具有约 400mV 的分析脉冲电位。第二个分析脉冲具有约 200mV 的分析脉冲电位。第三到第七个分析脉冲均具有约 250mV 的分析脉冲电位。第一个分析脉冲基本上在扩展轮询序列中最后的扩展输入脉冲结束时开始。

[0115] 在图 5A 和图 5B 中,扩展轮询序列包括具有较高和较低扩展幅值的扩展输入脉冲的多个循环。在图 5A 中,扩展轮询序列具有二 - 脉冲循环,其包括一个较高脉冲和一个较低脉冲。在图 5B 中,扩展轮询序列具有三 - 脉冲循环,其包括两个较高脉冲和一个较低脉冲。

[0116] 在图 5A 中,轮询信号具有 16 个规则输入脉冲的规则轮询序列和 22 个扩展输入脉冲的扩展轮询序列。规则输入脉冲具有约 450mV 的规则幅值。扩展轮询序列具有 11 个循环,每个循环具有开始循环脉冲和结束循环脉冲。开始循环脉冲是具有约 450mV 的扩展幅值的类似扩展输入脉冲,其与规则输入脉冲的规则幅值基本上相同。结束循环脉冲是具有约 100mV 的扩展幅值的不同的扩展输入脉冲,其不同于规则输入脉冲的规则幅值。规则和扩展轮询信号的脉冲宽度和弛豫宽度基本上相同。虽然没有显示反向箭头,但是规则轮询序列和 / 或扩展轮询序列在需要时可以重启,例如当没有样品存在、样品具有不足体积或

者其他标准时。虽然图 5A 显示规则轮询序列后是具有 11 个循环的扩展轮询序列,但是规则轮询序列可以在扩展轮询序列的每个循环之后或在扩展轮询序列的多个循环之后实施。

[0117] 分析电位序列包括具有约 0.25sec~ 约 0.5sec 的不同脉冲宽度和约 0.25sec~ 约 1sec 的不同弛豫宽度的 5 个分析脉冲。第一个分析脉冲具有约 400mV 的分析脉冲电位。第二个分析脉冲具有约 200mV 的分析脉冲电位。第三到第五个分析脉冲均具有约 250mV 的分析脉冲电位。第一个分析脉冲基本上在扩展轮询序列中最后的扩展输入脉冲结束时开始。

[0118] 在图 5B 中,轮询信号具有 7 个规则输入脉冲的规则轮询序列和 21 个扩展输入脉冲的扩展轮询序列。规则输入脉冲具有约 450mV 的规则幅值。扩展轮询序列具有 7 个循环,每个循环具有开始循环脉冲、中间循环脉冲和结束循环脉冲。开始和中间循环脉冲是具有约 450mV 的扩展幅值的类似的扩展输入脉冲,其与规则输入脉冲的规则幅值基本上相同。结束循环脉冲是具有约 100mV 的扩展幅值的不同的扩展输入脉冲,其不同于规则输入脉冲的规则幅值。规则和扩展轮询信号的脉冲宽度和弛豫宽度基本上相同。虽然没有显示反向箭头,但是规则轮询序列和 / 或扩展轮询序列在需要时可以重启,例如当没有样品存在、样品具有不足体积或者其他标准时。虽然图 5B 显示规则轮询序列后是具有 7 个循环的扩展轮询序列,但是规则轮询序列可以在扩展轮询序列的每个循环之后或在扩展轮询序列的多个循环之后实施。

[0119] 分析电位序列包括具有约 0.25sec~ 约 0.5sec 的不同脉冲宽度和约 0.25sec~ 约 1sec 的不同弛豫宽度的 7 个分析脉冲。第一个分析脉冲具有约 400mV 的分析脉冲电位。第二个分析脉冲具有约 200mV 的分析脉冲电位。第三到第六个分析脉冲均具有约 250mV 的分析脉冲电位。第七个分析脉冲具有约 250mV~600mV 的变化的分析脉冲电位。第一个分析脉冲基本上在扩展轮询序列中最后的扩展输入脉冲结束时开始。

[0120] 在图 2~5 中,规则轮询序列具有基本上相同的多个规则输入脉冲。样品响应于各规则输入脉冲产生规则输出脉冲。如前面所讨论的,当规则输出脉冲达到样品阈值时检测到样品存在。当没有规则输出脉冲达到样品阈值时,规则轮询序列重启和 / 或采取其他动作。当检测到样品存在时,施加扩展轮询序列。

[0121] 在图 2~5 中的各扩展轮询序列具有至少一个类似的扩展输入脉冲和至少一个不同的扩展输入脉冲。样品响应于这些扩展轮询序列产生类似和不同的扩展输出脉冲。当不同的扩展输出脉冲分别达到或未达到体积阈值时,样品具有充足或不足的体积。当样品具有充足体积时,施加测试激励信号。

[0122] 在图 2~5 的扩展轮询序列中的不同的扩展输入脉冲从样品产生不同的扩展输出脉冲。在图 2~4 中,在扩展轮询序列中仅最后的输入脉冲是不同的扩展输入脉冲。因此,来自图 2 的扩展轮询序列的体积输出信号具有 3 个类似的扩展输出脉冲,然后是 1 个不同的扩展输出脉冲。相比而言,来自图 4 的体积输出信号具有 1 个类似的扩展输出脉冲,然后是 1 个不同的扩展输出脉冲。

[0123] 在图 3 中,扩展轮询序列中最后的 3 个输入脉冲是不同的扩展输入脉冲。在这三个不同的扩展输入脉冲中,扩展幅值随着每个后面的脉冲降低或降压。来自图 3 的扩展轮询序列的体积输出信号具有 1 个类似的扩展输出脉冲,然后是具有降压幅值的 3 个不同的扩展输出脉冲。当一个或多个体积阈值与图 3 的扩展轮询序列一起使用时,可以测定样品体积或样品体积范围。

[0124] 在图 5A 和图 5B 中,扩展轮询序列是类似和不同的扩展输入脉冲的循环。样品响应于循环的扩展轮询序列产生循环的体积输出信号。在来自图 5A 的扩展轮询序列的体积输出信号中的每个循环具有 1 个类似的扩展输出脉冲,然后是 1 个不同的扩展输出脉冲。在来自图 5B 的扩展轮询序列的体积输出信号中的每个循环具有 2 个类似的扩展输出脉冲,然后是 1 个不同的扩展输出脉冲。各循环可以产生用于缓慢充填样品的缓冲区、测定样品体积或样品体积范围或其组合等。

[0125] 当常规未足量检测系统识别出未足量条件时,这些未足量检测系统在未足量条件下通常拒绝葡萄糖测量,由此需要利用新传感带的新分析。相比而言,未足量识别系统在未足量条件下能够要求使用者添加更多的样品至传感带。可以使用同一传感带进行分析。因此,未足量识别系统可以减少与未足量条件相关的传感带数量和相关成本。与未足量检测系统相比,未足量识别系统具有其他优势,例如改善在生物传感器中的分析精确度和 / 或准确度、体积评估等。

[0126] 图 6~9 描绘了常规未足量检测系统和未足量识别系统的对比。图 6~8 绘制了相关于样品体积的葡萄糖读数的绝对偏差或偏差百分比 (偏差 /%– 偏差)。偏差可以用“绝对偏差”或“偏差百分比”表示。绝对偏差可以用诸如 mg/dL 等测量单位表示,而偏差百分比可以表示为绝对偏差值与参考值的百分比。在该体积研究中,分析物浓度参考值从足量充填的传感带获得。偏差 /%– 偏差关系代表对于足量充填的具有已知或标准葡萄糖浓度的样品而言,来自生物传感器的葡萄糖读数或测量的不准确度。在图 6~9 中,当偏差 /%– 偏差超过 $\pm 15\%$ 限值时,分析被确定存在误差。当偏差 /%– 偏差小于或等于 $\pm 15\%$ 限值时,分析被确定在葡萄糖浓度测定中没有误差。

[0127] 图 6 显示通过充填具有 $0.2\sim 0.45\ \mu\text{L}$ 的全血样品体积的多个传感带所执行的样品体积研究的结果。因此,图 6 中的数据表明与小于功能体积 (在该体积研究中为 $0.45\ \mu\text{L}$) 的体积相关的葡萄糖测量中的误差。功能体积是指造成 95% 以上的葡萄糖读数具有规定限值 (在该体积研究中为 $\leq \pm 15\%$) 内的偏差的样品体积。

[0128] 对应于单个传感带,各分析用菱形表示。在由菱形表示的总分析中,在 $\pm 15\%$ 限值内的那些还由三角形表示。在由菱形表示的总分析中,利用常规方法被确定为未足量的那些还由正方形表示。利用常规系统,由正方形表示的分析应报告分析误差,从而需要新的传感带和样品。充填小于约 $0.45\ \mu\text{L}$ 的样品体积导致落入 $\pm 15\%$ 限值内的分析越来越少。大多数负偏差对应于 $0.25\ \mu\text{L}\sim 0.35\ \mu\text{L}$ 的未足量体积。因此,误差的主要来源可以归因于未足量充填生物传感器。

[0129] 图 7 描绘来自图 6 的样品体积研究的葡萄糖读数相对于样品体积的百分比群体 (%– 群体) 的两个图形。第一个图形显示检测到误差的葡萄糖测量的群体百分比,例如当偏差 /%– 偏差超过 $\pm 15\%$ 限值时。第二个图形显示未检测到误差的葡萄糖测量的群体百分比,例如当偏差 /%– 偏差未超过 $\pm 15\%$ 限值时。检测到误差的第一个图形基本上是未检测到误差的第二个图形的镜像或对立面。随着样品体积从 $0.45\ \mu\text{L}$ 减小,在 $\pm 15\%$ 限值内的葡萄糖读数的数量从约 100% 降至在 $0.35\ \mu\text{L}$ 和更小样品体积处的约 5%。相反,随着样品体积从 $0.45\ \mu\text{L}$ 减小,未足量充填的传感器的数量从约 0% 增加至在 $0.35\ \mu\text{L}$ 和更小样品体积处的约 95%。对于约 $0.2\ \mu\text{L}\sim 0.35\ \mu\text{L}$ 的充填样品体积而言,在该特定体积研究中仅有约 5% 的分析落入 $\pm 15\%$ 限值内。因此,对于 $0.35\ \mu\text{L}$ 以下的充填体积而言,95% 的分析应利用

新的传感带重复进行。

[0130] 图 8 描绘来自具有未足量识别系统的生物传感器的体积研究的葡萄糖读数相对于样品体积的偏差 /%– 偏差的图形,其响应于图 1 的方法通过第一次充填故意未足量充填并且后面利用第二次充填来充填。图 8 所示的样品体积是第一次充填的样品体积。在所有的分析(由菱形表示)中,大多数还由正方形表示,表明分析在通过图 1 的方法识别未足量并添加额外样品之后落入 $\pm 15\%$ 限值内。因此,图 8 中的数据表明,经响应于图 1 的方法添加额外的样品,与对第一次充填的较小样品体积相关的葡萄糖测量中的误差被减小或基本上消除。大多数偏差 /%– 偏差值在 $\pm 15\%$ 限值内,特别是在 $0.25\ \mu\text{L}\sim 0.35\ \mu\text{L}$ 的第一次充填样品体积范围时。可以通过使用未足量识别系统的额外测试来识别限值之外的那些。因此,归因于未足量充填生物传感器的误差的主要来源可以通过响应于未足量识别系统而进行生物传感器的第二次充填来减小或基本上消除。

[0131] 图 9 描绘来自图 8 的样品体积研究的葡萄糖读数相对于样品体积的 %– 群体的两个图形集合的覆盖图。每个图形集合含有两个图形。第一个图形集合(虚线)显示对于第一次充填故意未足量充填的生物传感器而言葡萄糖读数相对于样品体积的偏差 /%– 偏差。第二个图形集合(实线)显示对于第一次充填故意未足量充填并且后面利用第二次充填来充填的生物传感器而言葡萄糖读数相对于样品体积的偏差 /%– 偏差。每个图形集合具有两个图形,显示检测到和未检测到未足量误差的葡萄糖分析的群体百分比,如当偏差 /%– 偏差超过或未超过 $\pm 15\%$ 限值时。

[0132] 图 9 中的第一个图形集合(虚线)显示在第一次充填之后生物传感器的偏差 /%– 偏差。随着样品体积从 $0.45\ \mu\text{L}$ 减小,落入 $\pm 15\%$ 限值内的葡萄糖读数的数量从约 100% 降至在 $0.35\ \mu\text{L}$ 的约 20%,然后降至在 $0.25\ \mu\text{L}$ 的约 5%。相反,随着样品体积从 $0.45\ \mu\text{L}$ 减小,在 $\pm 15\%$ 限值外的葡萄糖读数的数量从约 0% 增加至在 $0.35\ \mu\text{L}$ 的约 80%,然后增加至在 $0.25\ \mu\text{L}$ 的约 95%。

[0133] 图 9 中的第二个图形集合(实线)显示响应于图 1 的未足量识别方法对于第一次充填故意未足量充填并且后面利用第二次充填来充填的生物传感器而言的偏差 /%– 偏差。随着样品体积从 $0.45\ \mu\text{L}$ 减小,在 $\pm 15\%$ 限值外的葡萄糖读数从约 0% 增加至 $0.35\ \mu\text{L}$ 的约 35%。然而,代替遵循第一个图形集合的在 $\pm 15\%$ 限值外的葡萄糖读数的数量继续增加的趋势,其趋势被逆转并且在 $\pm 15\%$ 限值外的葡萄糖读数的数量降至在 $0.25\ \mu\text{L}$ 的约 5%。此外,随着样品体积从 $0.45\ \mu\text{L}$ 减小,落入 $\pm 15\%$ 限值内的葡萄糖读数的数量首先从约 100% 降至 $0.35\ \mu\text{L}$ 的约 65%,然后升至在 $0.25\ \mu\text{L}$ 的约 95%。没有第二次充填的在 $\pm 15\%$ 限值外的葡萄糖读数的数量和响应于图 1 的方法具有第二次充填的生物传感器之间的差异或间隙代表由于不足样品体积用于分析造成的被浪费传感带数量减少带来的潜在节省。

[0134] 未足量识别系统可以在将轮询和测试激励信号施加至传感带中的样品的生物传感器上实施。传感带可以具有各种构造,包括具有多个电极和导体的那些。传感带可以具有 2、3、4 或更多个电极。传感带可以具有一个或多个工作电极、一个或多个对电极、一个或多个其他电极或其组合等。传感带可以具有 2、3、4 或更多个导体。传感带可以具有至少一个对电极、至少一个工作电极和至少一个触发电极,触发电极可以是单独电极或对电极的子元件。具有工作电极、对电极和触发电极的传感带描述于美国专利 No. 6,531,040 中。可以使用其他生物传感器,包括具有额外电极和不同构造的那些。

[0135] 未足量识别系统可以在使用具有选定构造、组成或其他性能的传感带的生物传感器上实施。传感带可以具有选定的电极模式、电极组成或性能、介体体系、氧化还原对或其组合等。传感带可以与选定的规则轮询序列、扩展轮询序列、测试激励信号或其组合等一起使用。传感带性能可被选择成改善一种或多种轮询输出信号，包括样品和体积输出信号。改善包括具有更具可检测性的轮询输出信号。可检测性包括具有较强和 / 或更独特的轮询输出信号。改善包括在发生所需事件时（例如当样品存在时或者当样品体积充足或不足时）具有更具可检测性的轮询输出信号。改善包括与缺少一种或多种选定的传感带性能的相同轮询输出信号相比具有更具可检测性的轮询输出信号。改善包括与其他轮询输出信号相比具有更具可检测性的轮询输出信号。改善包括在轮询信号的一个部分而不是另一个部分的期间，例如在扩展轮询序列而不是规则轮询序列的期间，具有更具可检测性的轮询输出信号。

[0136] 图 10 描绘具有未足量识别系统的生物传感器所使用的传感带 1002 的示意图。传感带 1002 形成储集器 1004。传感带 1002 具有位于储集器 1004 中的对电极 1006 和工作电极 1008。“位于”包括部分或全部地在储集器中、临近或接近储集器、或者电极与放置在储集器中的样品电连接的位置。对电极 1006 包括放置在工作电极 1008 下游的储集器 1004 中的子元件 1010。介体放置在对电极 1006 和工作电极 1008 之间。介体可以放置在对电极 1006 上、工作电极 1008 上、储集器 1004 中的传感带 1002 上或其组合等。为清晰起见，传感带 1002 的其他部件被省略。可以使用其他传感带，包括具有其他介体和没有介体、没有触发电极和具有其他电极配置的那些。可以使用其他传感带，包括具有三个电极和在第三电极上的诸如铁氰化物等第二介体的那些。

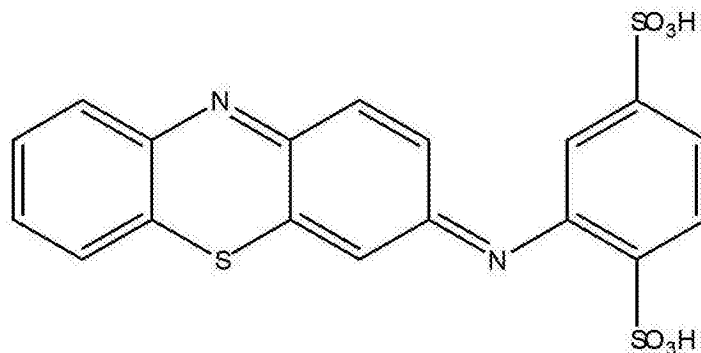
[0137] 与传感带 1002 一起使用的介体可被选择成在对电极 1006 处提供第一种氧化还原物质，其具有不同于子元件 1010 处的第二种氧化还原物质的氧化还原电位。不同的氧化还原电位还可以通过选择具有不同材料组成和 / 或性能的电极来获得。虽然在子元件 1010 处未使用介体，但是可以使用另一种介体来提供不同的氧化还原电位。当施加轮询信号时，取决于氧化还原反应正在氧化还是还原，最低氧化还原电位的物质的还原形式先被氧化或者最高氧化还原电位的物质的氧化形式先被还原。当氧化还原反应正在还原时，具有较高氧化还原电位的氧化还原物质更易被还原。当氧化还原反应正在氧化时，具有较低氧化还原电位的氧化还原物质更易被氧化。不同的氧化还原电位可以改善规则和 / 或体积输出信号、体积评估和 / 或分析物分析的准确度和 / 或精确度、或者其组合等。

[0138] 介体 M 可以是单电子转移介体或多电子转移介体。单电子转移介体是在电化学反应的条件下能够获取一个额外电子的化学实体。单电子转移介体包括诸如 1'-二甲基二茂铁、亚铁氰化物和铁氰化物以及六胺合钨(III)和六胺合钨(II)等化合物。多电子转移介体是在反应条件下能够获取超过一个电子的化学实体。多电子转移介体包括双电子转移介体，例如有机醌类和对苯二酚类，包括菲咯啉醌；吩噻嗪和吩噻嗪衍生物；3-(苯基氨基)-3H-吩噻嗪；吩噻嗪；以及 7-羟基-9,9-二甲基-9H-吖啶-2-酮及其衍生物。双电子转移介体还包括在美国专利 No. 5,393,615、5,498,542 和 5,520,786 中记载的电活性有机分子。

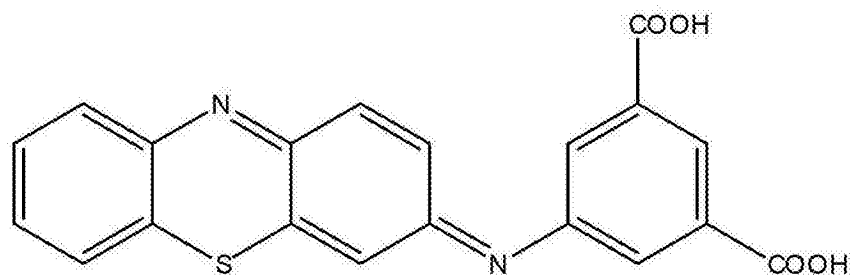
[0139] 双电子转移介体包括 3-苯基亚氨基-3H-吩噻嗪(PIPT)和 3-苯基亚氨基-3H-吩噻嗪(PIPO)。双电子介体还包括吩噻嗪衍生物的羧酸或盐，例如铵盐。双电子介体还包括

(E)-2-(3H-吩噻嗪-3-亚基氨基)苯-1,4-二磺酸(结构 I)、(E)-5-(3H-吩噻嗪-3-亚基氨基)间苯二甲酸(结构 II)、(E)-3-(3H-吩噻嗪-3-亚基氨基)-5-羧基苯甲酸铵(结构 III)及其组合。这些介体的结构式如下所示。虽然仅示出了结构 I 介体的二酸形式,但也包括酸的单和双碱金属盐。对于结构 I 介体,可以使用酸的钠盐。还可以使用结构 II 介体的碱金属盐。

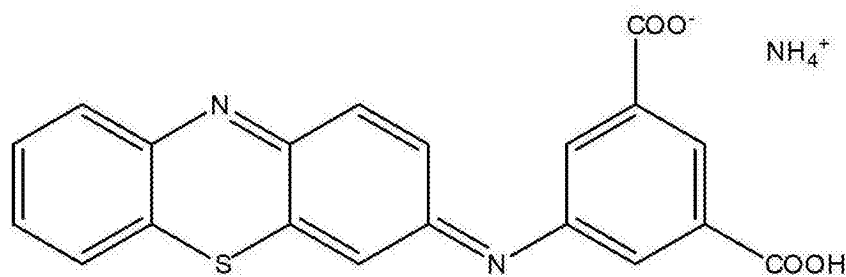
[0140]



结构I



结构II



结构III

[0141] 双电子介体可以具有比铁氰化物低至少 100mV、更优选至少 150mV 的氧化还原电位。可以使用其他双电子介体。可以使用其他介体和介体组合,包括在对电极 1006 和子元件 1010 上的不同介体、在具有三个电极的传感带的第三电极上的第三种介体等。

[0142] 在图 10 中,对电极 1006 和子元件 1010 具有不同的氧化还原电位。介体 M(未显示)在对电极 1006 处产生第一氧化还原电位。子元件 1010 缺乏介体,因而具有不同的氧化还原电位。不同的氧化还原电位可以改善由传感带中的样品所产生的轮询输出信号。体积阈值可被选择成更好地区分何时轮询输出信号来自高或低氧化还原电位的物质,因而增大了在样品具有充足体积(足量条件)与样品具有不足体积(未足量条件)之间的差异。

[0143] 图 11 和图 12 描绘响应于施加至传感带的扩展轮询序列而能够由图 10 的传感带

1002 中的样品所产生的体积输出信号的图形。样品为全血。传感带用在具有门控电流分析的测试激励信号的生物传感器中。因此,扩展轮询序列为电位,体积输出信号为电流。可以使用其他具有未足量识别系统的生物传感器,包括具有其他电化学和光学分析的那些。可以分析其他生物样品和分析物。

[0144] 图 11 显示将工作电极电位与对电极的约零伏电位作比较的足量条件。正向箭头代表较高轮询电位,而反向箭头代表较低轮询电位。M 代表工作电极在基于介体的电流-电压曲线中的近似电位位置,其在此情况下可以为 0.2~0.25V。从较高和较低扩展轮询电位获得的输出电流从曲线 1100 获得,并且相对于曲线基本上相同,因为二者都从介体的氧化平台 1110 产生。 O_2 代表样品中氧气的近似氧化还原电位(约 -0.3~-0.5V)。然而,由于 O_2 的还原电位显著低于介体的还原电位,所以在足量条件下由对电极上的介体控制与工作电极的电化学耦合。

[0145] 图 12 显示将样品覆盖子元件和工作电极但未覆盖对电极的未足量条件。因此,工作电极电位被电化学耦合到子元件的电位,并且对电极未显著参与电化学。由于子元件的电位基本上由 O_2 的还原电位限定,其显著低于介体的电位,因此从较高和较低扩展轮询电位获得的输出电流相对于它们在图 11 中的曲线 1100 上的位置沿着曲线 1200 迁移至左边。随着较低电位沿着图 12 中的曲线 1200 向左移动,相应的输出电流从氧化平台 1210 移开,从而提供了显著较低的输出电流。因此,当扩展轮询脉冲在图 12 的未足量条件下从较高电位切换至较低电位时,根据电压分析曲线,可以从相对于足量充填的生物传感器的较低电位产生较低电流。

[0146] 在图 11 和图 12 中,较高电位可以为约 0.4V~约 0.6V。较高电位还可以为约 0.4V~约 0.5V。较低电位可以为约 0.1V~约 0.3V。较低电位还可以为约 0.15V~约 0.2V。可以使用其他的较高和较低电位,并且各电位可以响应于介体的还原电位来选择。较高和较低电位还可被选择成在输出电流中提供所需的分离。

[0147] 在使用中,将全血样品放置在传感带 1002 的储集器 1004 中。生物传感器将轮询信号的规则轮询序列施加至样品。当检测到样品存在时,生物传感器转变至扩展轮询序列,如前面所讨论的。样品响应于扩展轮询序列产生体积输出信号。生物传感器检测样品是否具有不足或充足的体积以用于分析;是否存在未足量条件或足量条件。

[0148] 当样品(全血)覆盖子元件 1010 和工作电极 1008 但未覆盖对电极 1006 时,样品具有不足体积以用于分析(未足量条件)。对于未足量条件可以使用其他标准。覆盖包括连接、接触、电连通等。随着在工作电极 1008 上发生氧化,在子元件 1010 上发生还原。一种这样的还原是存在于血液的液体样品中的氧气的还原。因此,当传感带 1002 具有未足量条件时,氧气的还原有助于产生第一扩展输出信号。

[0149] 当样品(全血)覆盖子元件 1010、工作电极 1008 和对电极 1006 时,样品具有充足体积以用于分析(足量条件)。对于足量条件可以使用其他条件。扩展轮询序列还原介体 M。在对电极 1006 处的介体 M 的氧化还原物质的氧化还原电位比在子元件 1010 处的氧气的氧化还原物质的高。因此,介体还原产生第二扩展输出信号,其不同于氧气还原的第一扩展输出信号。

[0150] 图 13 描绘了循环伏安图,说明来自响应于输入电位的氧气还原和介体还原的输出电流。输入电位相对于 0.1M NaCl 中的 Ag/AgCl 参考电位。随着电位从约 -0.60V 增加

至约 0V, 氧气还原产生非常少 (若有) 的正电流并且基本上停止产生阳极 (氧化) 电流。随着电位从约 -0.30V 增加至约 0.30V, 来自介体还原的电流输出从负转变为正。当传感带未足量充填时, 工作电极氧化从酶反应所产生的被还原介体, 同时子元件还原氧气。这样通过工作电极和子元件之间的半电池反应形成了完全的氧化还原反应。虽然在约 -0.30V~ 约 0V 之间存在来自氧气还原和介体还原的电流输出的重叠, 但是大于约 0V 的电流输出基本上仅来自介体还原。因此, 体积阈值可以响应于扩展输出轮询信号来选择, 包括仅来自介体还原或来自介体和氧气还原的组的电流输出, 使得扩展输出轮询信号包括仅来自介体反应或来自介体和氧气反应的电流输出组合的电流输出。可以选择其他阈值体积。

[0151] 体积阈值可被选择成区分源自氧气还原的第一扩展输出信号与源自介体 M 的还原的第二扩展输出信号。区分包括将基本上全部的第一扩展输出信号与基本上全部的第二扩展输出信号分离的体积阈值。区分包括将基本上全部的第一扩展输出信号和小于全部的第二扩展输出信号与第二扩展输出信号的其余部分分离的体积阈值。区分包括将基本上全部的第二扩展输出信号和小于全部的第一扩展输出信号与第一扩展输出信号的其余部分分离的体积阈值。区分包括被选择成改善生物传感器和 / 或体积评估的准确度和 / 精确度的体积阈值。区分包括被选择成辨别高和低的氧化还原电位物质或电极电位的体积阈值。区分包括被选择成响应于其他标准以分离第一和第二扩展输出信号的体积阈值。多个体积阈值可被选择成响应于样品的体积、三种以上的介体或氧化还原物质、或者其他标准来区分轮询输出信号。

[0152] 生物传感器测量并将轮询输出信号与体积阈值相比较。当轮询输出信号未达到体积阈值时, 该轮询输出信号是第一扩展输出信号, 表明样品覆盖子元件 1010 和工作电极 1008 但未覆盖对电极 1006。因此, 样品具有不足体积以用于分析, 传感带是未足量充填的。相比而言, 当轮询输出信号达到体积阈值时, 该轮询输出信号包括第二扩展输出信号, 表明样品充分覆盖子元件 1010、工作电极 1008 和对电极 1006。因此, 样品具有充足体积以用于分析, 传感带被认为是足量充填的。

[0153] 具有未足量识别系统的生物传感器的模拟表明, 氧化还原对的存在对于使用高和低轮询电位来测定样品体积是否充足是不必须的。子元件和对电极上的氧化还原对, 例如介体和氧气, 可以改善体积输出信号。然而, 高和低氧化还原电位不仅仅是响应于氧化还原对。

[0154] 在模拟中, 高和低轮询电位被施加至 $1M\Omega$ 的电阻器。高和低轮询电位与轮询信号中的规则和扩展轮询序列基本上相同。电阻器模拟传感带中的样品。电流模拟来自样品的体积输出信号。

[0155] 图 14 和图 15 描绘在模拟中所使用的输入和输出信号的图形。图 14 描绘在模拟中所使用的整个输入和输出信号的图形。图 15 描绘图 14 中所示的轮询信号、测试激励信号和输出信号的最后两个循环的展开图。输入信号包括规则和扩展轮询序列 (电位)、测试激励信号 (电位)、轮询输出信号 (电流) 和测试输出信号 (电流)。

[0156] 模拟包括在发射分析电位或测试激励信号之前的规则和扩展轮询序列的约 7 个循环。每个循环包括规则轮询序列的 2 个规则输入脉冲和扩展轮询序列的 2 个扩展输入脉冲。规则轮询序列的 2 个规则输入脉冲具有 0.45V 的规则幅值。扩展轮询序列具有 0.45V 高扩展幅值的第一扩展输入脉冲和 0.1V 低扩展幅值的第二扩展输入脉冲。扩展轮询期间

固定在 0.25sec。规则和扩展轮询序列均具有 20ms 的脉冲宽度和 100ms 的脉冲间隔。样品速率为 100 个点/sec。

[0157] 模拟施加规则轮询序列的 2 个脉冲。当来自规则轮询序列的第二规则输入脉冲（电位）的轮询输出信号（电流）达到 0.13 μ A 的阈值时，确认“样品”存在。当“样品”存在时，模拟施加扩展轮询序列。模拟在第二扩展输入脉冲的低扩展幅值期间尝试 6 次（最初 6 个循环）以达到 0.13 μ A 的阈值。在最初 6 个循环期间模拟失败，因为来自第二脉冲的低扩展幅值的轮询输出信号仅为约 0.1 μ A。在第七个循环期间，模拟成功达到 0.13 μ A 的阈值。来自第二扩展输入脉冲的低扩展幅值的轮询输出信号（电流）在约 3.4sec 处符合 0.13 μ A 的阈值。因此，模拟立即施加测试激励信号。

[0158] 图 16 描绘具有未足量识别系统的生物传感器 1600 的示意图。生物传感器 1600 测定生物流体样品中的分析物浓度。如前面所讨论的，当生物流体样品分别具有充足或不足体积或者够大或不够大时，未足量识别系统发出指示以提供一种或多种分析物的准确和/或精确分析。生物传感器 1600 包括测量装置 1602 和传感带 1604，其可作为台式装置、便携式或手持式装置等实施。手持式装置是一种可以握持在人手中并且便携的装置。手持式装置的一个例子是可得自 Bayer HealthCare, LLC, Elkhart, IN 的 Ascensia® Elite 血糖监测系统的测量装置。未足量识别系统在生物传感器中可以具有其他实施方式。

[0159] 测量装置 1602 和传感带 1604 可以适合于实施电化学传感器系统、光学传感器系统或其组合等。未足量识别系统可以在测定未足量条件何时发生、一种或多种分析物的分析、样品的体积评估等方面改善生物传感器 1600 的准确度和/或精确度。生物传感器 1600 可以用来测定诸如全血、尿液、唾液等生物流体中的诸如醇、葡萄糖、尿酸、乳酸盐、胆固醇、胆红素、游离脂肪酸、甘油三酯、蛋白质、酮、苯丙氨酸、酶等一种或多种分析物浓度。虽然显示了生物传感器 1600 的特定构造，但它可以具有其他构造，包括具有其他部件的构造。

[0160] 传感带 1604 具有形成储集器 1608 和带有开口 1612 的通道 1610 的基底 1606。储集器 1608 和通道 1610 可由带有排放口的盖所覆盖。储集器 1608 限定了部分封闭的容积。储集器 1608 可含有有助于保持液体样品（例如水膨胀型聚合物或多孔状聚合物基质）的组合物。试剂可沉积于储集器 1608 和/或通道 1610 中。试剂包括一种或多种酶、介体、粘结剂及其他活性或非反应性物种。试剂包括用于光学系统的化学指示剂。传感带 1604 可以具有与储集器 1608 电连通的样品接口 1614。样品接口 1614 可以位于传感带 1604 上以便于测量装置进入。传感带 1604 可以具有其他构造。

[0161] 样品接口 1614 具有与工作电极和对电极相连接的导体。各电极可以基本上位于同一平面上。各电极可以放置在形成储集器 1608 的基底 1606 的表面上。各电极可以伸入或插入由储集器 1608 形成的容积中。介电层可部分地覆盖导体和/或电极。对电极可以具有子元件或触发电极。子元件可位于工作电极的上游。触发电极可以是第三电极。如前面所讨论的，介体 M 可放置在工作电极和对电极之间，在触发电极和工作电极之间没有介体。可以使用其他介体或不使用介体。样品接口 1614 可以具有其他电极和导体。样品接口 1614 可以具有用于观察样品的一个或多个光入口或开孔。样品接口 1614 可以具有其他部件和构造。

[0162] 测量装置 1602 包括与传感器接口 1618 及任选的显示器 1620 相连接的电路 1616。电路 1616 包括与信号发生器 1624 及存储介质 1628 相连接的处理器 1622。测量装置 1602

可以具有其他部件和构造。

[0163] 信号发生器 1624 响应于处理器 1622 而将电输入信号提供至传感器接口 1618。电输入信号可以包括未足量识别系统中使用的轮询和测试激励信号。电输入信号可以包括用于操作或控制用于光学传感器系统的传感器接口 1618 中的检测器及光源的电信号。电输入信号可以包括电化学传感器系统中使用的测试激励信号。用于未足量识别系统的轮询和测试激励信号可以是用于电化学传感器系统的测试激励信号的一部分或与其并用。电输入信号可由传感器接口 1618 传输至样品接口 1614。电输入信号可以是电位或电流并且可以是恒定的、变化的或其组合,例如当施加具有 DC 信号偏移的 AC 信号时。电输入信号可以单脉冲或多脉冲、序列或循环的形式施加。信号发生器 1624 也可作为发生器-记录器记录来自传感器接口 1618 的信号。

[0164] 存储介质 1628 可以是磁存储器、光学存储器或半导体存储器、其他处理器可读存储装置等。存储介质 1628 可以是固定存储装置或诸如存储卡等可移动存储装置。

[0165] 处理器 1622 使用存储介质 1628 中存储的处理器可读软件码和数据来实施未足量识别系统和数据处理。处理器 1622 响应于传感器接口 1618 处传感带 1604 的存在、将样品涂布在传感带 1604 上、使用者输入等而开始未足量识别系统。处理器 1622 指示信号发生器 1624 将电输入信号供到传感器接口 1618。

[0166] 处理器 1622 接收和测量来自传感器接口 1618 的输出信号。输出信号可以是诸如电流或电位等电信号,或者是光。输出信号包括未足量识别系统中使用的轮询和测试输出信号。输出信号包括响应于样品中分析物的氧化还原反应所产生的测试输出信号。可以利用光学系统、电化学系统等产生输出信号。用于未足量识别系统的轮询输出信号可以是用于电化学传感器系统的测试输出信号的一部分或与其并用。如前面所讨论的,处理器 1622 可以将轮询输出信号与一个或多个轮询阈值作比较。

[0167] 如前面所讨论的,当轮询输出信号指示出样品尺寸不够大时,处理器 1622 提供未足量条件的误差信号或其他指示。处理器 1622 可以在显示器 1620 上显示误差信号并可以在存储介质 1628 中储存误差信号和相关数据。处理器 1622 可以在分析物分析期间或之后的任何时间提供误差信号。当检测到未足量条件时,处理器 1622 可以提供误差信号并且可以提示使用者将更多生物流体添加至传感带 1604。当检测到未足量条件时,处理器 1622 可以停止分析物分析。

[0168] 处理器 1622 从测试输出信号测定分析物浓度。将分析物分析的结果输出至显示器 1620 并可以在存储介质 1628 中储存。关于实施分析物分析的指令可以由储存于存储介质 1628 中的处理器可读软件码提供。代码可以是目标代码或者描述或控制所述功能的任何其他代码。可以在处理器 1622 中对分析物分析的数据进行一种或多种数据处理,包括测定衰减率、K 常数、斜率、截距和 / 或样品温度。

[0169] 传感器接口 1618 具有与传感带 1604 的样品接口 1614 中的导体连接或电连通的触点。电连通包括通过电线连通、无线连通等。传感器接口 1618 将来自信号发生器 1624 的电输入信号经由这些触点传输到样品接口 1614 中的连接器。传感器接口 1618 将来自样品接口 1614 的输出信号传输到处理器 1622 和 / 或信号发生器 1624。传感器接口 1618 可以包括检测器、光源及光学传感器系统中使用的其他部件。

[0170] 显示器 1620 可以是模拟型或数字型的。显示器 1620 可以是适合于显示数值读数

的 LCD、LED、真空荧光管或其他显示器。可以使用其他显示器。显示器 1620 与处理器 1622 电连通。显示器 1620 可与测量装置 1602 分开,例如当与处理器 1622 无线连通时。作为选择,显示器 1620 可从测量装置 1602 移除,例如当测量装置 1602 与远程计算装置、药物投药泵等电连通时。

[0171] 在使用中,生物传感器 1600 先于样品分析激活并执行一个或多个诊断程序或其他准备功能。传感带 1604 放置成与测量装置 1602 连通。连通包括在使样品接口 1614 与传感器接口 1618 电和 / 或光连通的位置。电连通包括输入和 / 或输出信号在传感器接口 1618 中的触点与样品接口 1614 中的导体之间的传递。光连通包括光在样品接口 1614 中的光入口与传感器接口 1618 中的检测器之间的转移。光连通包括光在样品接口 1614 中的光入口与传感器接口 1618 中的光源之间的转移。

[0172] 传感带 1604 接收生物流体的液体样品。通过将液体引入开口 1612,将样品转移到由储集器 1608 形成的容积中。液体样品经由通道 1610 流至储集器 1608 中,充填容积,同时排出先前容纳的空气。液体样品与沉积于通道 1610 和 / 或储集器 1608 中的试剂发生化学反应。

[0173] 生物传感器 1600 可以在激活时立即地、在完成准备功能之后立即地、在选定时间期间之后、或者当发生额外输入或其他动作时(例如将传感带放置成与测量装置 1602 连通)施加轮询信号的规则轮询序列。处理器 1622 指示信号发生器 1624 以提供轮询信号的规则轮询序列至传感器接口 1618,其将规则轮询序列经由样品接口 1614 中的电极施加至样品。信号发生器 1624 在处理器 1622 指示下循环通过一个或多个规则轮询期间,从而将规则轮询序列施加至传感带 1604 中的储集器 1608。当样品存在于储集器 1608 中时,样品响应于规则轮询序列产生样品输出信号。

[0174] 处理器 1622 检测何时存在或不存在用于分析的生物流体样品。样品接口 1614 提供样品输出信号至传感器接口 1618。处理器 1622 从传感器接口 1618 接收样品输出信号。处理器 1622 可在显示器 1620 上显示样品输出信号和 / 或可在存储介质 1628 中储存样品输出信号。当样品轮询输出信号达到一个或多个样品阈值时,处理器 1622 检测到样品存在。当样品轮询输出信号未达到一个或多个样品阈值时,处理器 1622 检测到样品不存在。

[0175] 当样品存在时,信号发生器 1624 在处理器 1622 指示下从规则轮询序列转变至扩展轮询序列。处理器 1622 可以停止规则轮询序列并且立即地或在选定时间期间后施加扩展轮询序列至样品。处理器 1622 指示信号发生器 1624 以提供扩展脉冲序列至传感器接口 1618,其经由样品接口 1614 中的电极将扩展脉冲序列施加至样品。样品响应于扩展轮询序列产生体积输出信号。

[0176] 处理器 1622 检测何时生物流体样品具有充足或不足体积以用于分析。样品接口 1614 提供体积输出信号至传感器接口 1618。处理器 1622 从传感器接口 1618 接收体积输出信号。处理器 1622 可在显示器 1620 上显示体积输出信号和 / 或可在存储介质 1628 中储存体积输出信号。处理器 1622 将体积输出信号与一个或多个体积阈值作比较。当体积轮询输出信号达到一个或多个体积阈值时,处理器 1622 检测到样品具有充足体积或足量条件。当体积轮询输出信号未达到一个或多个体积阈值时,处理器 1622 检测到样品具有不足体积或未足量条件。

[0177] 当样品体积不足以用于分析时,处理器 1622 可以要求使用者添加更多样品、重启

规则轮询序列、进入睡眠模式、停止测试激励信号或其组合等。当处于睡眠模式中时,当接收到诸如添加更多样品等额外输入时,处理器 1622 重启规则轮询序列。为了重启规则轮询序列,处理器 1622 指示信号发生器 1624 以将轮询信号的规则轮询序列施加至传感器接口 1618,其经由样品接口 1614 中的电极施加规则轮询序列至样品。处理器 1622 可以停用或可以循环通过规则轮询序列,持续达只要体积输出信号未符合一个或多个个体积阈值、持续达固定的时间期间、持续达选定的循环数或其组合等。

[0178] 处理器 1622 可以在进行分析物分析之前提示使用者将更多生物流体添加至传感带 1604。当体积输出信号表明样品尺寸不够大时,处理器 1622 可以提供未足量条件的误差信号或其他指示。误差信号可在显示器 1620 上显示和 / 或在存储介质 1628 中储存。误差信号可以包括来自使用者的请求额外样品的请求或符合。处理器 1622 可以立即地或在另一个时间提供误差信号。

[0179] 当更多样品存在于储集器 1608 中时,较大样品响应于规则轮询序列产生另一个样品输出信号。当其他样品输出信号达到同一个或另一个样品阈值时,处理器 1622 检测到更多样品存在。

[0180] 当检测到更多样品存在时,处理器 1622 停止规则轮询序列并施加扩展轮询序列至较大样品。较大样品响应于扩展轮询序列产生另一个个体积轮询输出信号。处理器 1622 将其他体积输出信号与一个或多个个体积阈值作比较。当其他体积输出信号分别达到或未达一个或多个个体积阈值时,其他体积输出信号可以表明充足样品体积(足量条件)或不足样品体积(未足量条件)。如果第二次充填后样品体积不足以用于分析,则处理器 1622 可以重复之前程序选定次数或直到获得充足体积、停止测试等。

[0181] 当处理器 1622 检测到样品具有充足体积以用于分析时,处理器 1622 指示信号发生器 1624 以施加测试激励信号至样品。传感器接口 1618 在测试期间经由样品接口 1614 施加测试激励信号至样品。样品响应于测试激励信号产生测试输出信号。样品接口 1614 提供测试输出信号至传感器接口 1618。

[0182] 处理器 1622 可以指示信号发生器 1624 以当体积输出信号达到一个或多个个体积阈值时施加测试激励信号至传感器接口 1618。处理器 1622 可以具有比较器电路以当体积输出信号达到一个或多个个体积阈值时将测试激励信号提供至传感器接口 1618。在比较器电路中,体积输出信号被导向至电气(模拟)比较器等的输入内。比较器比较体积输出信号与体积阈值。当轮询输出信号等于或大于或者仅大于体积阈值时,比较器的输出触发测试激励信号的发射。

[0183] 当样品体积足以用于分析时,处理器 1622 指示信号发生器 1624 以施加测试激励信号至传感器接口 1618。在光学系统中,传感器接口 1618 提供电输入信号以操作检测器和光源。传感器接口 1618 从检测器接收测试输出信号。在电化学系统中,传感器接口 1618 经由样品接口 1614 将测试激励信号施加至样品。用于未足量识别系统的测试激励信号可以是测试激励信号的一部分或与其并用。样品响应于测试激励信号产生来自分析物的氧化还原反应的测试输出信号。样品接口 1614 将测试输出信号提供至传感器接口 1618。

[0184] 样品响应于测试激励信号产生一个或多个测试输出信号。处理器 1622 从传感器接口 1618 接收测试输出信号。处理器 1622 测量由样品所产生的测试输出信号。处理器 1622 可在显示器 1620 上显示测试输出信号和 / 或可在存储介质 1628 中储存测试输出信

号。生物传感器 1600 响应于一个或多个测试输出信号测定样品中的一种或多种分析物浓度。

[0185] 处理器 1622 从传感器接口 1618 接收测试输出信号。处理器 1622 响应于测试输出信号测定样品的分析物浓度。处理器 1622 可在显示器 1620 上显示测试输出信号和 / 或可在存储介质 1628 中储存测试输出信号。

[0186] 在并非用于限定范围、应用或实施的前提下,可以使用以下算法来实现前述的方法和系统:

[0187] 步骤 1:接通生物传感器电源。

[0188] 步骤 2:进行生物传感器自我测试和电子设备标准化。

[0189] 步骤 3:采集初始温度和其他测量。

[0190] 步骤 4:在选定的频率、规则输入脉冲宽度和规则输入脉冲幅值下开始规则轮询脉冲序列。

[0191] 步骤 5:检查来自规则轮询脉冲序列的样品输出信号 (s)。

[0192] 若 $s < \text{样品阈值}$,则继续规则轮询脉冲序列 (步骤 #4)。

[0193] 若 $s \geq \text{样品阈值}$,则在 5ms 内重复相同的检查。

[0194] 若重复的 $s < \text{样品阈值}$,则继续规则轮询脉冲序列 (步骤 #4)。

[0195] 若重复的 $s \geq \text{样品阈值}$,则在固定的时间进行扩展轮询脉冲序列。

[0196] 步骤 6:开始扩展轮询脉冲序列:在第一扩展幅值下的第一扩展输入脉冲;在第二扩展幅值下的第二扩展输入脉冲。

[0197] 步骤 7:开始时间 0 计数 t_{ext} ,持续达扩展轮询期间的时程。

[0198] 步骤 8:在第二扩展输出脉冲的第二扩展幅值下检查来自扩展轮询脉冲序列的体积输出信号 (v)

[0199] 若 $v < \text{体积阈值}$,则返回规则轮询脉冲序列 (步骤 #4)。

[0200] 若 $v \geq \text{体积阈值}$,则在 5ms 内重复相同的检查。

[0201] 若重复的 $v < \text{体积阈值}$,则返回规则轮询脉冲序列 (步骤 #4)。

[0202] 若重复的 $v \geq \text{体积阈值}$,则开始测试激励信号。

[0203] 步骤 9:若 $t_{\text{ext}} > 1\text{sec}$,则在使用者界面中开始额外提示以警告使用者添加更多样品。

[0204] 步骤 10:若 $t_{\text{ext}} > 60\text{sec}$,则显示误差“不足样品”。

[0205] 虽然已经描述了本发明的各种实施方案,但本领域技术人员显然可以在本发明的范围做出其他实施方案和实施方式。

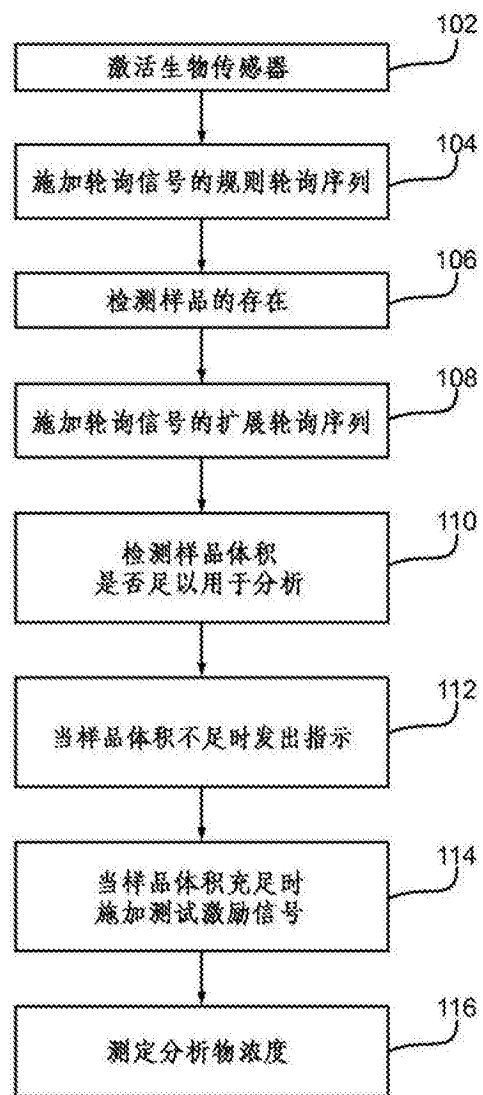


图 1

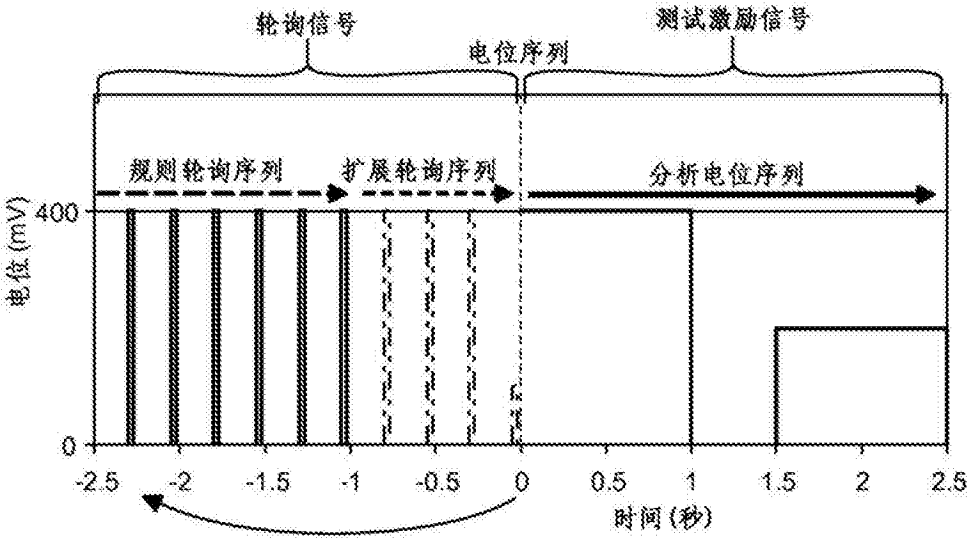


图 2

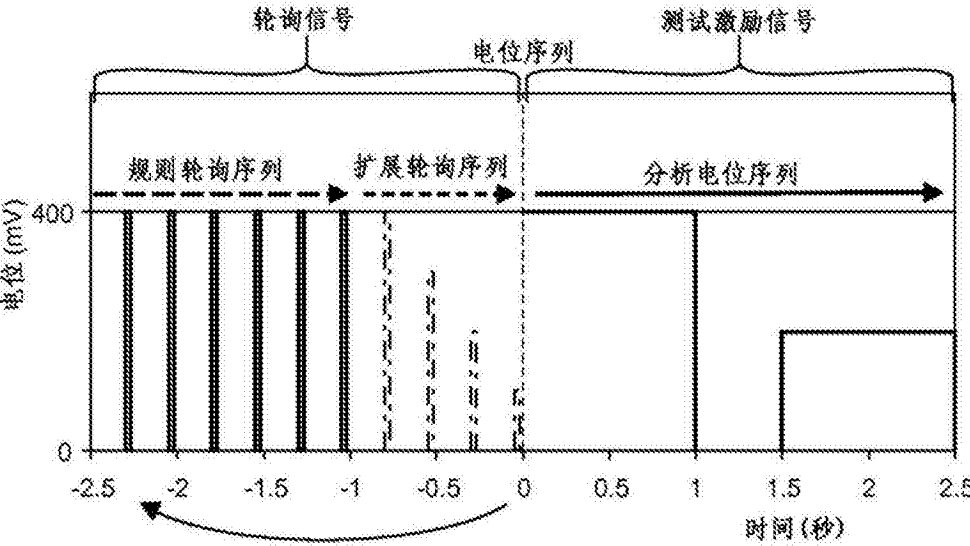


图 3

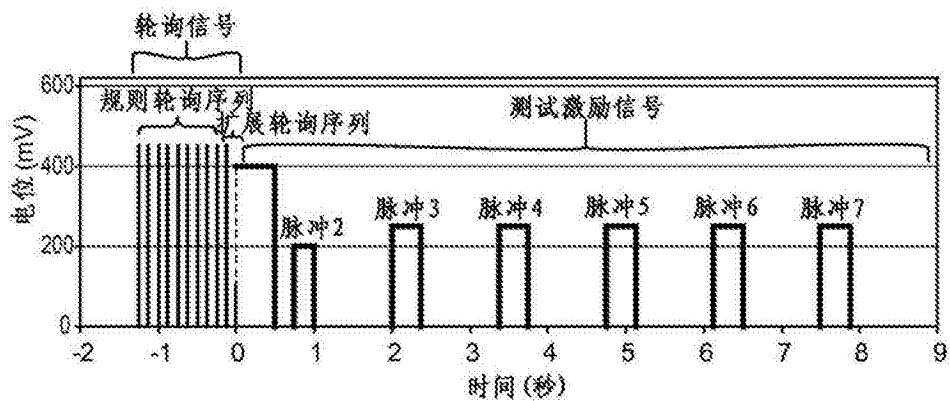


图 4

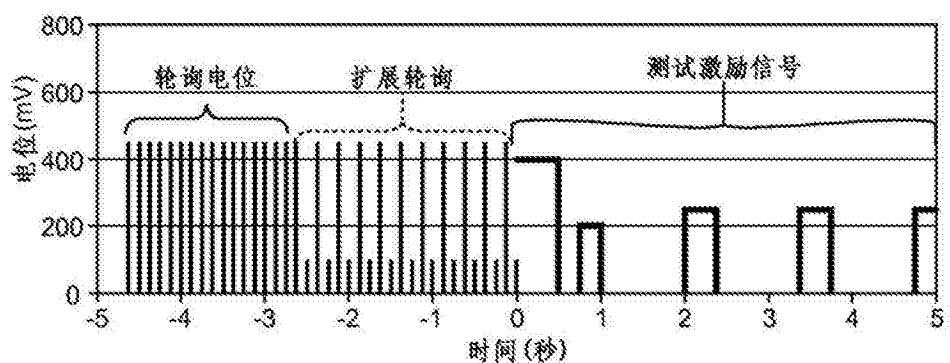


图 5A

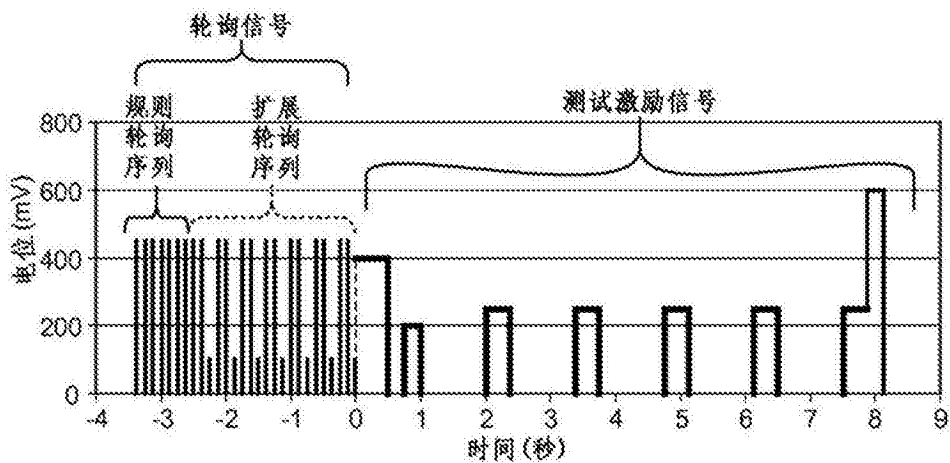


图 5B

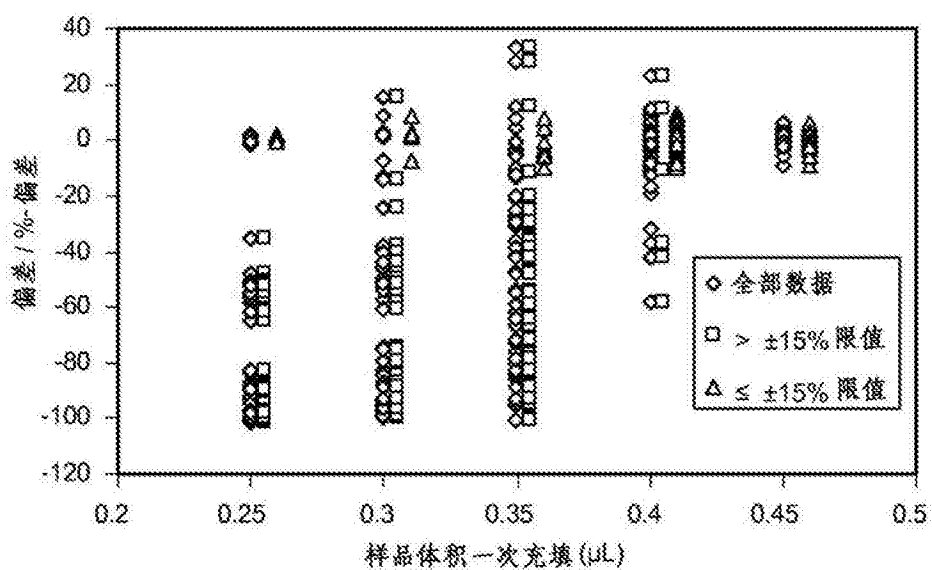


图 6

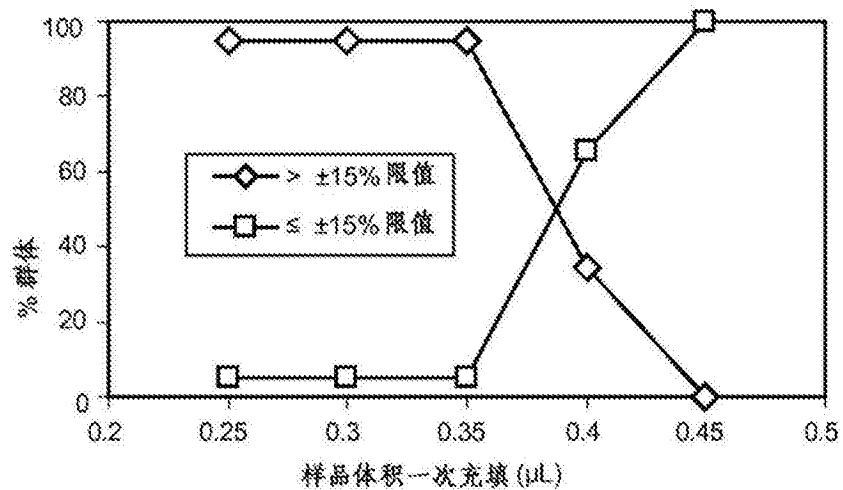


图 7

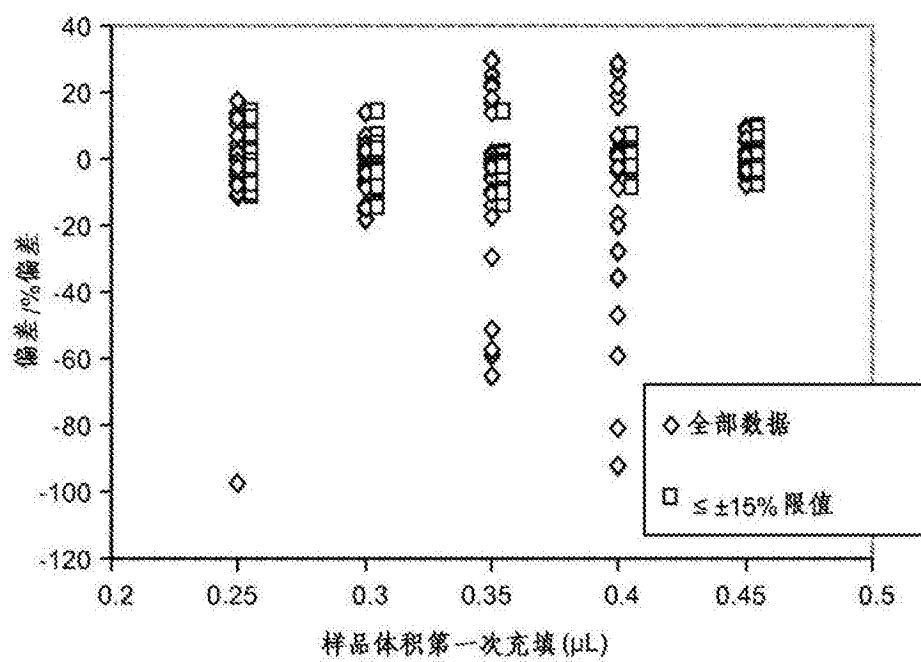


图 8

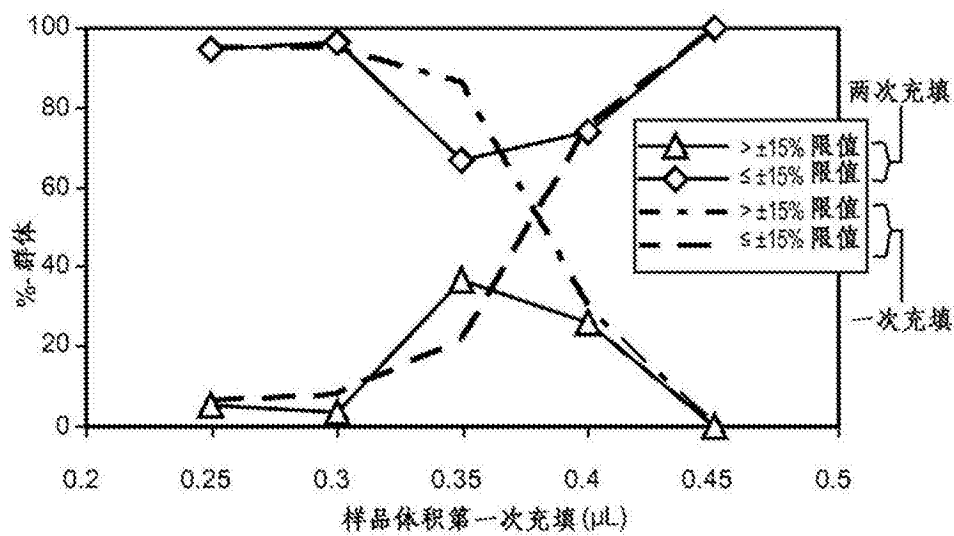


图 9

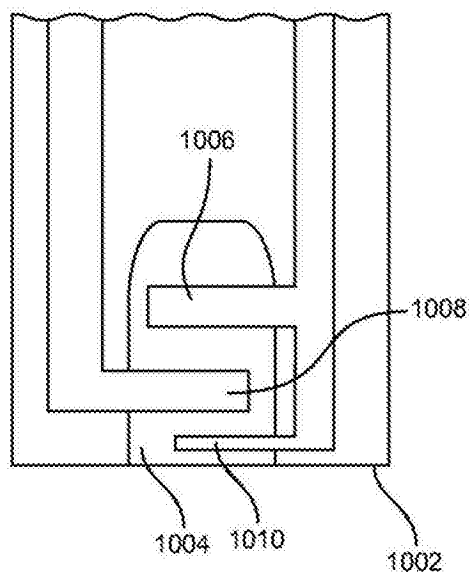


图 10

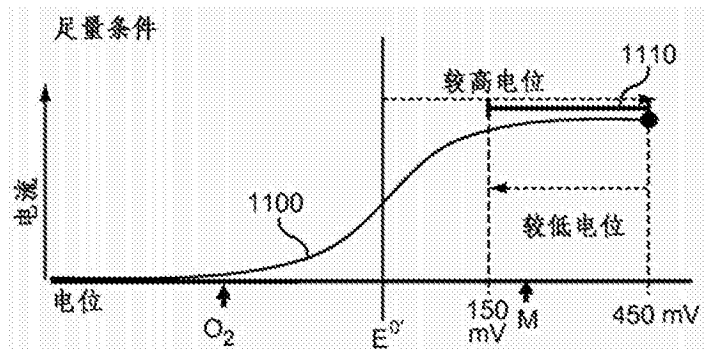


图 11

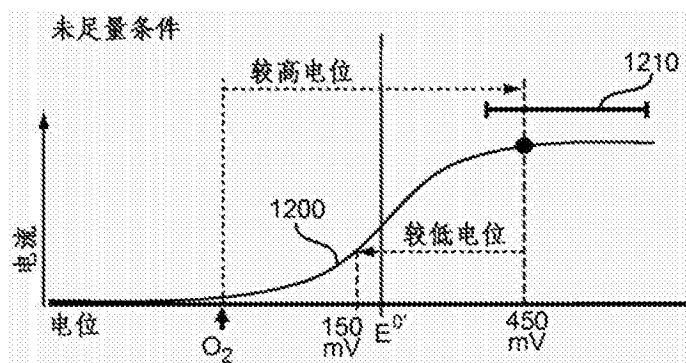


图 12

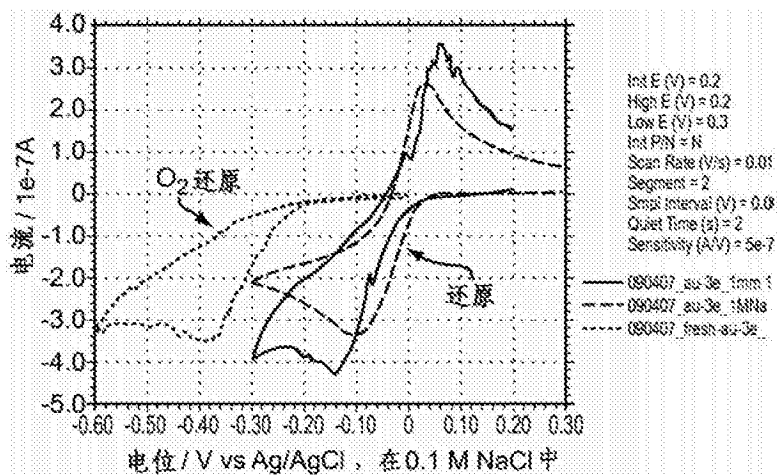


图 13

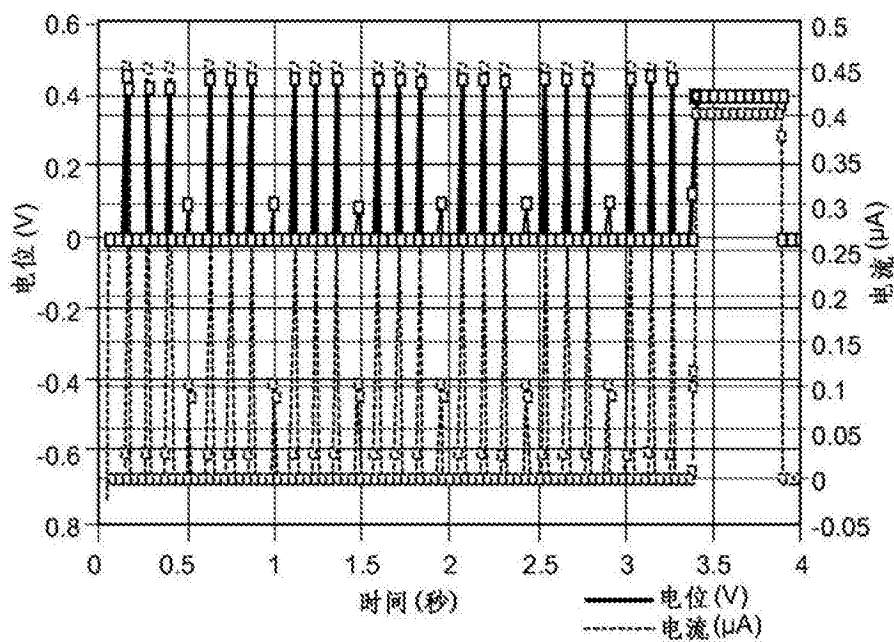


图 14

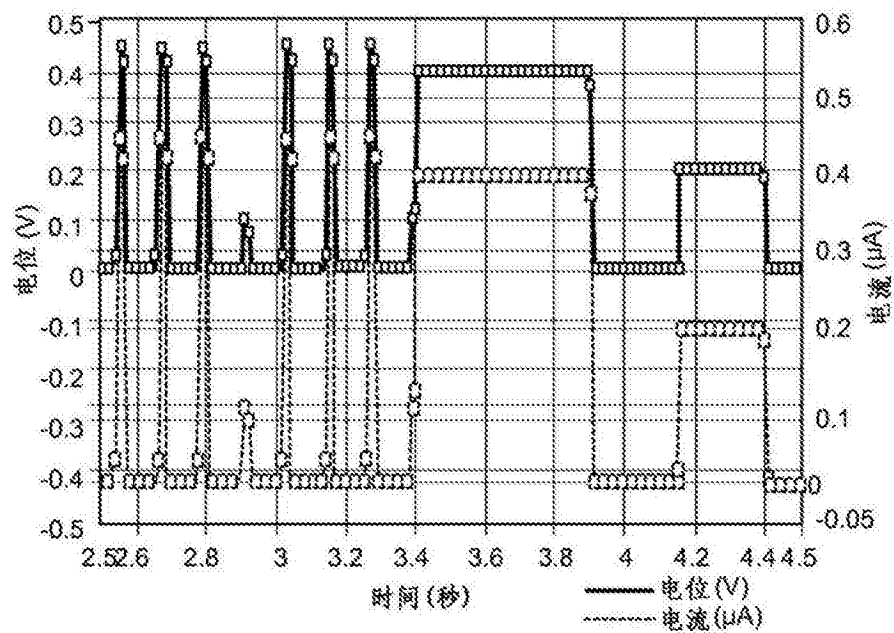


图 15

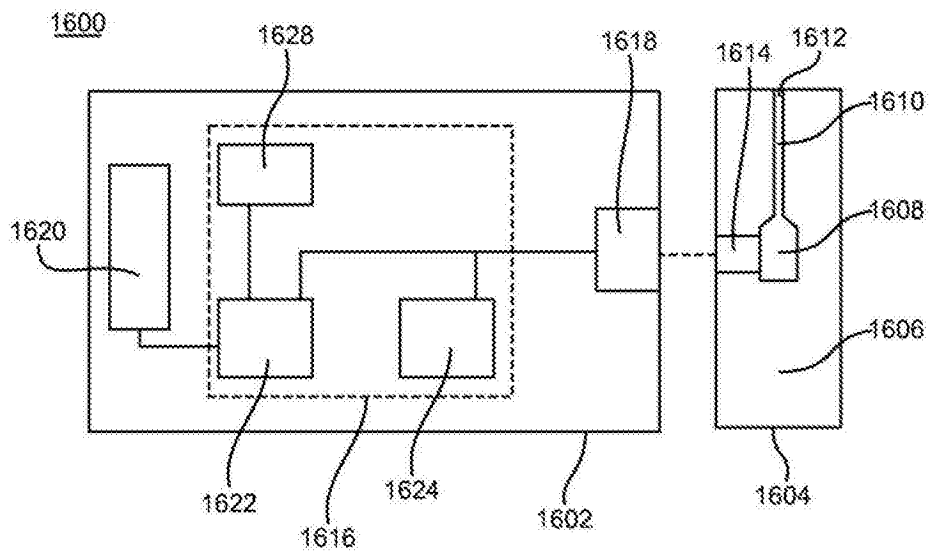


图 16