



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103328962 A

(43) 申请公布日 2013. 09. 25

(21) 申请号 201180057833. 6

(22) 申请日 2011. 09. 30

(30) 优先权数据

12/895, 168 2010. 09. 30 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2013. 05. 30

(86) PCT申请的申请数据

PCT/IB2011/002472 2011. 09. 30

(87) PCT申请的公布数据

W02012/042380 EN 2012. 04. 05

(71) 申请人 西拉格国际有限责任公司

地址 瑞士祖格

(72) 发明人 R·C·沙特利耶 A·M·霍奇斯

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 张懿 王忠忠

(51) Int. Cl.

G01N 27/22(2006. 01)

G01N 27/416(2006. 01)

G01N 27/327(2006. 01)

G12Q 1/00(2006. 01)

G01N 33/487(2006. 01)

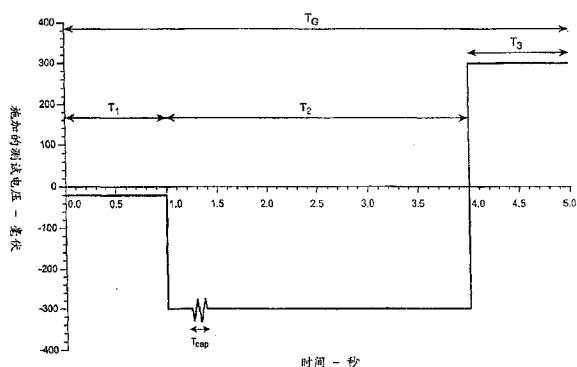
权利要求书3页 说明书23页 附图7页

(54) 发明名称

用于电化学传感器的提高的稳定性的系统和
方法

(57) 摘要

在本文中提供了用于确定样品中分析物的浓度的方法以及与所述方法相结合地使用的装置和系统。在用于确定样品中分析物的浓度的方法的一个示例性实施例中, 包括分析物的样品被提供在具有工作电极和对电极的样品分析装置中。电位被施加在所述电极之间并且与所述样品分析装置的物理性质的改变相关的参数的测量结果被计算。然后能够考虑到与所述物理性质的改变相关的所述参数来确定所述分析物的浓度。还提供了利用与物理性质的改变相关的所述参数来进行分析物浓度确定的系统和装置。



1. 一种用于确定样品中分析物的浓度的方法,所述方法包括:

将包括分析物的样品引入到样品分析装置的电化学电池中以引起所述分析物的转化,所述电化学电池具有第一电极和第二电极;

确定与所述电化学电池的物理性质相关的参数的测量结果;

计算校正因子,其中所述校正因子至少考虑到所述参数;以及

考虑到所述校正因子来确定所述分析物的浓度。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述参数包括所述电化学电池的测量电容。

3. 根据权利要求2所述的方法,其中确定所述电化学电池的所述测量电容包括:

在所述第一电极与所述第二电极之间施加第一测试电压,所述第一测试电压具有AC电压分量和DC电压分量,所述AC电压分量在所述第一测试电压的施加之后以预定量的时间被施加,所述DC电压分量具有足以在所述第二电极处引起极限测试电流的大小,所述第二电极不具有试剂层涂层;以及

将由所述AC电压分量产生的、所述测试电流的一部分处理成电容值。

4. 根据权利要求1所述的方法,其中所述物理性质与所述电化学电池的老化和所述电化学电池的存储条件中的至少一个有关。

5. 根据权利要求4所述的方法,其中所述存储条件包括存储温度和存储时间。

6. 根据权利要求1所述的方法,其中所述样品分析装置包括葡萄糖传感器。

7. 根据权利要求1所述的方法,其中所述样品分析装置包括免疫传感器。

8. 根据权利要求1所述的方法,其中所述样品包括血液。

9. 根据权利要求8所述的方法,其中所述血液包括全血。

10. 一种电化学系统,其包括:

电化学电池,其具有第一电极和第二电极;

计量器,其包括连接到所述电化学电池的控制单元以便所述控制单元在所述电化学电池的第一电极与第二电极之间施加电位;并且

所述控制单元确定与所述电化学电池的物理性质相关的参数的测量结果,并且使用所述测量结果来计算所述样品中所述分析物的校正浓度。

11. 根据权利要求10所述的电化学系统,其中所述参数包括所述电化学电池的测量电容。

12. 根据权利要求10所述的电化学系统,其中所述物理性质与所述电化学电池的老化和所述电化学电池的存储条件中的至少一个有关。

13. 根据权利要求12所述的方法,其中所述存储条件包括存储温度和存储时间。

14. 根据权利要求10所述的电化学系统,其中所述样品包括血液。

15. 根据权利要求14所述的电化学系统,其中所述血液包括全血。

16. 一种用于测量校正分析物浓度的方法,所述方法包括:

将包含分析物的样品施加到测试件;

在第一电极与第二电极之间持续第一时间间隔向所述样品施加足以在所述第二电极处使还原介质氧化的第一测试电压;

在所述第一测试电压的施加之后,在所述第一电极与所述第二电极之间持续第二时间间隔向所述样品施加足以在所述第一电极处使所述还原介质氧化的第二测试电压;

基于所述第一时间间隔和所述第二时间间隔期间的测试电流值来计算所述样品中的第一分析物浓度；

确定所述测试件的电容；以及

基于所述第一葡萄糖浓度和所述电容来计算电容校正的分析物浓度。

17. 根据权利要求 16 所述的方法，其中计算所述电容校正的分析物浓度的步骤包括：

基于所述电容和所述第一分析物浓度来计算校正因子，其中所述电容校正的分析物浓度基于所述第一分析物浓度和所述校正因子来计算。

18. 根据权利要求 16 所述的方法，其中确定所述测试件的电容包括：

在所述第一电极与所述第二电极之间施加第一测试电压，所述第一测试电压具有 AC 电压分量和 DC 电压分量，所述 AC 电压分量在所述第一测试电压的施加之后以预定量的时间被施加，所述 DC 电压分量具有足以在所述第二电极处引起极限测试电流的大小，所述第二电极不具有试剂层涂层；并且

将由所述 AC 电压分量产生的、所述测试电流的一部分处理成电容值。

19. 根据权利要求 16 所述的方法，其中当所述电容小于第一电容阈值并且所述第一分析物浓度大于第一分析物浓度阈值时所述电容校正的分析物浓度被计算。

20. 根据权利要求 16 所述的方法，其中计算所述电容校正的分析物浓度的步骤还包括：

将所述校正因子除以一百并且加一以给出中间项；以及

将所述中间项乘以所述第一分析物浓度以给出电容校正的分析物浓度。

21. 根据权利要求 16 所述的方法，其还包括：

如果确定所述校正因子大于校正因子阈值，则将所述校正因子设置为所述校正因子阈值。

22. 根据权利要求 16 所述的方法，其中当所述电容大约等于所述测试件的预定理想电容时所述校正因子大约为零。

23. 根据权利要求 16 所述的方法，其中所述分析物包括葡萄糖。

24. 一种电化学系统，其包括：

(a) 测试件，其包括被配置成与测试计量器配对的电接触部以及电化学电池，所述电化学电池包括：

(i) 彼此间隔开的第一电极和第二电极；和

(ii) 试剂；以及

(b) 测试计量器，其包括适于在电压被施加至所述测试件时从所述测试件接收电流数据，并且还适于基于计算得到的葡萄糖浓度和测量电容来确定电容校正的葡萄糖浓度的处理器。

25. 根据权利要求 24 所述的电化学系统，其中所述测试计量器包括包含葡萄糖浓度阈值和电容阈值的数据存储装置。

26. 根据权利要求 24 所述的电化学系统，其中当所述测量电容小于所述电容阈值并且计算得到的葡萄糖浓度大于所述葡萄糖浓度阈值时，所述处理器确定所述电容校正的葡萄糖浓度值。

27. 根据权利要求 24 所述的电化学系统，其中所述测量电容与所述测试件的物理性质

相关,所述测试件的物理性质与所述测试件的老化和所述测试件的存储条件中的至少一个有关。

28. 根据权利要求 27 所述的电化学系统,其中所述存储条件包括存储温度和存储时间。

用于电化学传感器的提高的稳定性的系统和方法

技术领域

[0001] 本文中所提供的系统和方法涉及医疗测试领域,特别是样品(例如包括血液在内的生理性液体)内的(一种或多种)分析物的存在和/或浓度的检测。

背景技术

[0002] 生理性液体(例如血液或诸如血浆的血液副产品)中的分析物浓度确定在当今社会中具有不断增加的重要性。这样的化验在包括临床实验室测试、家庭测试在内的各种应用和设定中得到应用,其中这样的测试的结果在各种疾病情况的诊断和处理中起到突出的作用。所关注的分析物包括用于糖尿病处理的葡萄糖、用于监控心血管情况的胆固醇等等。

[0003] 用于分析物浓度确定化验的常见方法基于电化学。在这样的方法中,水成液样品被放入传感器中的样品反应室,例如由至少两个电极,即工作电极和对电极构成的电化学电池,其中所述电极具有使它们适合于安培计测量或库仑法测量的阻抗。待分析的成分被允许与试剂反应以形成与分析物浓度成比例的量的可氧化的(或可还原的)物质。存在的可氧化的(或可还原的)物质的量然后用电化学方法估计并且与样品中的分析物浓度有关。

[0004] 所有传感器元件的所期望的属性是它们具有长的搁置寿命-也就是说,传感器元件的感测特性在制造与使用之间(即在存储期间)不会显著地改变。然而,当持续长时间段和/或在例如高温、高湿度的非最佳存储条件下被存储时,传感器的性能可能劣化。例如,使用这样的传感器进行的分析物浓度确定的准确性可能被降低。本发明的目的是克服或者改善现有技术中的这些及其他不利缺点。

发明内容

[0005] 在本文中提供了用于确定样品中分析物的浓度的系统和方法的各个方面。在一个这样的方面,所述系统和方法包括使用电化学电池,在所述电化学电池中电位被施加并且电流被测量。还能够测量与所述电化学电池的物理性质相关的参数。基于所述电流测量结果和所述与物理性质相关的参数,所述方法和系统允许分析物浓度以迅速的方式被发现而同时使所述电化学电池的物理性质的影响最小化。

[0006] 在下面所讨论的各种实施例中,所述电化学电池能够被用在诸如葡萄糖传感器或免疫传感器的各种样品分析装置中。被分析的样品能够包括血液。在一个实施例中,所述血液能够包括全血。其浓度正被分析的分析物能够包括葡萄糖。葡萄糖浓度的化验可以包括葡萄糖到葡萄糖酸的氧化。在一实施例中,具有黄素腺嘌呤二核苷酸(FAD)辅助因子的酶GDH可以被用来催化葡萄糖到葡萄糖酸的转化。在其中样品分析装置是免疫传感器的实施例中,其浓度正被分析的分析物包括C反应蛋白。

[0007] 在一个方面,一种用于确定样品中分析物的浓度的方法被公开。所述方法包括将样品引入到样品分析装置的电化学电池中以引起所述分析物的转化。能够使用各种电化学电池,包括例如具有彼此间隔开的第一电极和第二电极以及试剂的电池。一旦所述样品被

引入,所述方法就包括确定与所述电化学电池的物理性质相关的参数的测量结果以及计算校正因子,其中所述校正因子至少考虑到所述与所述电化学电池的物理性质相关的参数。所述方法然后包括考虑到所述校正因子来确定所述分析物的浓度。

[0008] 在另一方面,一种电化学系统被公开。所述电化学系统能够包括具有第一电极和第二电极的电化学电池,以及连接到所述电化学电池的计量器。所述计量器能够包括连接到所述电化学电池的控制单元以便所述控制单元在所述电化学电池的第一电极与第二电极之间施加电位,并且所述控制单元确定与所述电化学电池的物理性质相关的参数的测量结果以及使用所述测量结果来计算所述样品中分析物的校正浓度。

[0009] 在一些实施例中,所述校正因子与其相关的物理性质能够与所述电化学电池的老化和所述电化学电池的存储条件中的至少一个有关。例如,所述存储条件能够包括存储温度和存储时间。在一个方面,所述与所述电化学电池的物理性质相关的参数能够包括所述电化学电池的测量电容。

[0010] 在另一方面,一种用于测量校正分析物浓度的方法被提供。所述方法包括将样品施加到测试件。一旦所述样品被施加,所述方法就包括在第一电极与第二电极之间持续第一时间间隔施加足以在所述第二电极处使还原介质氧化的第一测试电压。在所述第一测试电压的施加之后,所述方法包括在所述第一电极与第二电极之间持续第二时间间隔施加足以在所述第一电极处使还原介质氧化的第二测试电压。然后能够基于所述第一时间间隔和所述第二时间间隔期间的测试电流值来计算第一葡萄糖浓度。

[0011] 所述方法还能够包括确定所述测试件的电容并且基于所述第一葡萄糖浓度和所述电容来计算电容校正的葡萄糖浓度。例如,计算所述电容校正的葡萄糖浓度的步骤能够包括基于所述电容和所述第一葡萄糖浓度来计算校正因子,其中所述电容校正的葡萄糖浓度基于所述第一葡萄糖浓度和所述校正因子来计算。例如,当所述电容大约等于所述测试件的预定理想电容时所述校正因子能够大约为零。在一些实施例中,计算所述电容校正的葡萄糖浓度的步骤还能够包括将所述校正因子除以一百并且加一以给出中间项以及将所述中间项乘以所述第一葡萄糖浓度以给出电容校正的葡萄糖浓度。

[0012] 在一些实施例中,当所述电容小于第一电容阈值并且所述第一葡萄糖浓度大于第一葡萄糖浓度阈值时,能够计算所述电容校正的葡萄糖浓度。在一些实施例中,所述方法还能够包括如果确定所述校正因子大于校正因子阈值,则将所述校正因子设置为所述校正因子阈值。

[0013] 在另一方面,一种电化学系统被公开。所述电化学系统能够包括测试件和测试计量器。所述测试件能够包括电化学电池以及用于与所述测试计量器配对的电接触部。所述电化学电池能够包括彼此间隔开的第一电极和第二电极以及试剂。所述测试计量器能够包括处理器,所述处理器适于从所述测试件接收电流数据并且还适于基于计算得到的葡萄糖浓度和测量电容来确定电容校正的葡萄糖浓度。例如,所述测量电容能够与所述测试件的物理性质相关,所述测试件的物理性质与所述测试件的老化和所述测试件的存储条件中的至少一个有关。所述存储条件能够例如包括存储温度和存储时间。

[0014] 在一个示例性实施例中,所述测试计量器能够包括包含葡萄糖浓度阈值和电容阈值的数据存储装置。例如,在一些实施例中,当所述测量电容小于所述电容阈值并且所述计算得到的葡萄糖浓度大于所述葡萄糖浓度阈值时,所述处理器能够确定所述电容校正的葡

葡萄糖浓度值。

[0015] 在上面所讨论的各种系统和方法中,确定所述电化学电池的电容的示例性方法能够包括在所述第一电极与所述第二电极之间施加第一测试电压。所述第一测试电压能够具有 AC 电压分量和 DC 电压分量,并且所述 AC 电压分量能够在所述第一测试电压的施加之后以预定量的时间被施加。所述测试电压还能够具有 DC 电压分量,其具有足以在所述第二电极处引起极限测试电流的大小,所述第二电极不具有试剂层涂层。所述方法还能够包括将由所述 AC 电压分量产生的、所述测试电流的一部分处理成所述电化学电池的电容值。

[0016] 这些及其他实施例、特征和优点当结合被首先简短地描述的附图参考本发明的各种示例性实施例的以下更详细的说明来理解时对于本领域的技术人员而言将变得显而易见。

附图说明

[0017] 本公开内容的各种特征在所附权利要求中被特别地阐明。能够通过参考阐述示意性的、非限定性实施例的以下详细说明和附图得到对这样的特征的更好理解,其中:

[0018] 图 1A 示意了示例性测试件的透视图;

[0019] 图 1B 示意了图 1A 的测试件的分解透视图;

[0020] 图 1C 示意了图 1A 的测试件的远侧部的透视图;

[0021] 图 2 示意了图 1A 的测试件的底部平面图;

[0022] 图 3 示意了图 1A 的测试件的侧面平面图;

[0023] 图 4A 示意了图 1A 的测试件的顶部平面图;

[0024] 图 4B 示意了与图 4A 的箭头 4B-4B 一致的测试件的远侧部的部分侧视图;

[0025] 图 5 示意了测试计量器与测试件接触垫电对接的简化图解;

[0026] 图 6 示意了依照本发明的免疫传感器的示例性实施例的分解图;

[0027] 图 7A 示意了其中测试计量器持续规定时间间隔施加多个测试电压的测试电压波形;

[0028] 图 7B 示意了用图 6 的测试电压波形产生的测试电流瞬态;

[0029] 图 8A 示意了其中测试计量器与图 7A 相比较而言持续规定时间间隔以相反极性施加多个测试电压的测试电压波形;

[0030] 图 8B 示意了用图 8A 的测试电压产生的测试电流瞬态;

[0031] 图 9 是示出了针对多次测试的、电容与偏差百分数之间的关系的图表。

[0032] 实施方式

[0033] 以下详细说明应该参考附图来阅读,在附图中不同图中的相同元件被一致地编号。未必按比例绘制的附图描绘了所选择的实施例并且不是旨在限制本发明的范围。详细说明通过示例的方式、而不是通过限制的方式示意本发明的原理。

[0034] 如本文中所用的那样,用于任何数值或范围的术语“大约”或“近似”指示允许各部件的部分或集合如本文中所描述的那样为其预定目的而起作用的适合的尺寸容差。此外,如本文中所用的那样,术语“患者”、“寄主”、“使用者”和“对象”指的是任何人或动物对象,并且不是旨在将系统或方法限制于人类使用,但是在人类患者中对本发明的使用表示优选实施例。

[0035] 现将对某些示例性实施例进行描述以提供对本文中所公开的系统和方法的结构、功能、制造以及使用的原理的全面理解。这些实施例中的一个或多个示例在附图中被示意。本领域的技术人员将理解的是，在本文中具体描述并且在附图中示意的系统和方法是非限制性示例性实施例，并且本公开内容的范围仅由权利要求来限定。与一个示例性实施例相结合地示意或描述的特征可以与其他实施例的特征组合。这样的修改和变化旨在被包括在本公开内容的范围内。

[0036] 目前公开的系统和方法适合于用在各种各样的样品中的各种各样的分析物的确定中，并且特别适合用在全血、血浆、血清、组织液或其衍生物中的分析物的确定中。在示例性实施例中，基于具有相对电极的薄层池设计和快的（例如分析时间为大约 5 秒的）三脉冲电化学检测的葡萄糖测试系统需要小的样品（例如大约 $0.4 \mu\text{L}$ ），并且能够提供血糖测量的提高的可靠性和准确性。在化验分析物的反应电池中，样品中的葡萄糖能够使用葡萄糖脱氢酶被氧化成葡萄糖酸内酯，并且电化学活性介质能够被用于使电子从所述酶向钽工作电极往复运动。更特别地，涂布反应电池中的至少一个电极的试剂层能够包括基于吡咯喹啉醌 (PPQ) 辅助因子和铁氰化物的葡萄糖脱氢酶 (GDH)。在另一实施例中，基于 PPQ 辅助因子的酶 GDH 可以用基于黄素腺嘌呤二核苷酸 (FAD) 辅助因子的酶 GDH 代替。当血液或控制溶液被投配到反应室中时，葡萄糖被 GDH(ox) 氧化并且在该过程中将 GDH(ox) 转化为 GDH(red)，如下面在化学转化 T. 1 中所示出的那样。应注意，GDH(ox) 指的是 GDH 的氧化态，而 GDH(red) 指的是 GDH 的还原态。

[0037] T. 1D- 葡萄糖 +GDH(ox) $\rightarrow$ 葡萄糖酸 +GDH(red)

[0038] 恒电位器能够被用来向工作电极和对电极施加三脉冲电位波形，从而产生用来计算葡萄糖浓度的测试电流瞬态。进一步地，从测试电流瞬态得到的附加信息可以被用来在样品基质之间进行区分并且对由于血细胞比容、温度变化、电化学活性成分而导致的血液样品的可变性进行校正，并且标识可能的系统误差。

[0039] 本方法原则上能够与具有间隔开的第一和第二电极以及试剂层的任何类型的电化学电池一起使用。例如，电化学电池能够具有测试件的形式。在一个方面，测试件可以包括两个相对电极，其被薄的间隔件分开以用于限定试剂层位于其中的样品收容室或区。申请人注意到，其他类型的测试件，包括例如具有共面电极的测试件也可以与本文中所描述的方法一起使用。

[0040] 电化学电池

[0041] 图 1A-4B 示出了适合与本文中所描述的方法一起使用的示例性测试件 62 的各种视图。如图所示，测试件 62 能够包括从近侧端 80 向远侧端 82 延伸的延长主体，并且具有外侧边缘 56、58。主体 59 的近侧部能够包括具有多个电极 164、166 和试剂 72 的样品反应室 61，而测试件主体 59 的远侧部能够包括被配置用于与测试计量器电通信的特征。在使用中，生理性液体或控制溶液能够被输送到样品反应室 61 以用于电化学分析。

[0042] 在示意性实施例中，测试件 62 能够包括第一电极层 66 和第二电极层 64，同时间隔件 60 被定位在它们之间。第一电极层 66 能够提供第一电极 166 和用于将第一电极 166 电连接到第一电接触部 67 的第一连接轨道 76。类似地，第二电极层 64 能够提供第二电极 164 和用于将第二电极 64 电连接到第二电接触部 63 的第二连接轨道 78。

[0043] 在一个实施例中，样品反应室 61 由如图 1A-4B 所示的第一电极 166、第二电极 164

以及间隔件 60 来限定。具体地,第一电极 166 和第二电极 164 分别限定样品反应室 61 的底部和顶部。间隔件 60 的切断区域 68 能够限定样品反应室 61 的侧壁。在一个方面,样品反应室 61 能够进一步包括数个出入口 70,其提供样品入口和 / 或出口。例如,出入口中的一个能够提供液体样品入口,而另一个出入口能够充当出口。

[0044] 样品反应室 61 能够具有小的容积。例如,该容积的范围能够从大约 0.1 微升到大约 5 微升,优选地为大约 0.2 微升到大约 3 微升,并且更优选地为大约 0.3 微升到大约 1 微升。如本领域的技术人员将理解的那样,样品反应室 61 能够具有各种其他这样的容积。为了提供小的样品容积,切断 68 能够具有范围从大约 0.01cm^2 到大约 0.2cm^2 的面积,优选地为大约 0.02cm^2 到大约 0.15cm^2 ,并且更优选地为大约 0.03cm^2 到大约 0.08cm^2 的面积。类似地,本领域的技术人员将理解的是,容积切断 68 能够具有各种其他这样的面积。此外,第一电极 166 和第二电极 164 的间隔范围能够在大约 1 微米到大约 500 微米,优选地为大约 10 微米到大约 400 微米,并且更优选地为大约 40 微米到大约 200 微米。在其他实施例中,这样的范围能够在各种其他值之间变化。电极的紧密间隔还能够允许氧化还原循环发生,其中在第一电极 166 处产生的氧化介质能够扩散到第二电极 164 以还原,并且随后扩散回到第一电极 166 以再次氧化。

[0045] 在测试件主体 59 的远侧端,第一电接触部 67 能够被用来建立与测试计量器的电连接。如图 2 所示,第二电接触部 63 能够由测试计量器通过 U 形槽 65 来访问。申请人注意到,测试件 62 能够包括被配置用于电连接到测试计量器的各种可替换的电接触部。例如,美国专利 No. 6,379,513 公开了一种电化学电池连接装置,通过引用将其整体并入本文。

[0046] 在一个实施例中,第一电极层 66 和 / 或第二电极层 64 可以是由诸如金、钯、碳、银、铂、氧化锡、铟、钨及其组合(例如掺杂钨的氧化锡)的材料形成的导电材料。另外,电极能够通过由各种工艺将导电材料布置到绝缘片(未示出)上来形成,所述各种工艺举例来说诸如为溅射、无电镀或丝网印刷工艺。在一个示例性实施例中,第二电极层 64 可以是溅射的金电极而第一电极层 66 可以是溅射的钯电极。能够被用作间隔层 60 的适合的材料包括各种绝缘材料,举例来说诸如为塑料(例如 PET、PETG、聚酰亚胺、聚碳酸酯、聚苯乙烯)、硅、陶瓷、玻璃、粘合剂及其组合。

[0047] 试剂层 72 能够使用诸如从管末端配发的狭缝式涂布、喷墨以及丝网印刷的工艺而被布置在样品反应室 61 内。这样的工艺例如在以下美国专利中被描述:美国专利 No. 6,749,887、6,869,411、6,676,995 以及 6,830,934,这些参考文件中的每一个都通过引用整体被并入本文。在一个实施例中,试剂层 72 能够至少包括介质和酶,并且能够被沉积到第一电极 166 上。各种介质和 / 或酶都在本公开内容的精神和范围内。例如,适合的介质包括铁氰化物、二茂铁、二茂铁衍生物、二吡啶钌络合物以及醌类衍生物。适合的酶的示例包括葡萄糖氧化酶、基于吡咯喹啉醌(PQQ)辅助因子的葡萄糖脱氢酶(GDH)、基于烟酰胺腺嘌呤二核苷酸辅助因子的 GDH 以及基于 FAD 的 GDH[E. C. 1.1.99.10]。将适合于制作试剂层 72 的一个示例性试剂配方在作为美国公开专利申请 No. 2004/0120848 公开的、题为“Method of Manufacturing a Sterilized and Calibrated Biosensor-Based Medical Device”的待决美国专利申请 No. 10/242,951 中被描述,通过引用将其整体并入本文。

[0048] 或者第一电极 166 或者第二电极 164 能够被用作工作电极,其根据测试计量器的所施加的测试电位的极性而使有限量的介质氧化或还原。例如,如果限流种类是还原介质,

则只要相对于第二电极 164 施加足够正的电位,它就能在第一电极 166 处被氧化。在这样的情况下,第一电极 166 执行工作电极的功能而第二电极 164 执行对 / 参考电极的功能。应注意的是,除非针对测试件 62 另外陈述,否则在下文中将相对于第二电极 164 来陈述由测试计量器 100 所施加的所有电位。

[0049] 类似地,如果相对于第二电极 164 施加足够负电压,则经还原的介质能够在第二电极 164 处被氧化。在这样的情况下,第二电极 164 能够执行工作电极的功能而第一电极 166 能够执行对 / 参考电极的功能。

[0050] 初始地,目前公开的方法能够包括将一定量的所关心的液体样品引入到测试件 62 中,所述测试件 62 包括第一电极 166、第二电极 164 和试剂层 72。液体样品可以是全血或其衍生物或小部分或者是控制溶液。例如血液的液体样品能够经由出入口 70 被投配到样品反应室 61 中。在一个方面,出入口 70 和 / 或样品反应室 61 能够被配置为使得毛细管作用使液体样品充满样品反应室 61。

[0051] 图 5 提供了测试计量器 100 与第一电接触部 67 和第二电接触部 63 对接的简化图解,所述第一电接触部 67 和第二电接触部 63 分别与测试件 62 的第一电极 166 和第二电极 164 电通信。测试计量器 100 能够被配置成分别经由第一电接触部 67 和第二电接触部 63 电连接到第一电极 166 和第二电极 164 (如图 2 和图 5 所示)。如本领域的技术人员将理解的那样,各种测试计量器均能够与本文中所描述的方法一起使用。然而,在一个实施例中,测试计量器至少包括可以包括一个或多个控制单元的处理器,所述控制单元被配置用于执行能够考虑到与电化学电池的物理性质相关的至少一个测量参数来计算校正因子的计算,以及被配置用于数据分类和 / 或存储。微处理器能够采用举例来说诸如为德州仪器 (Texas Instrument) MSP430 的混合信号微处理器 (MSP) 的形式。TI-MSP430 能够被配置成还执行恒电位器功能和电流测量功能的一部分。此外,MSP430 还能够包括易失性存储器和非易失性存储器。在另一实施例中,许多电子部件能够与采用专用集成电路形式的微控制器集成。

[0052] 如图 5 所示,电接触部 67 能够包括两个叉股 67a、67b。在一个示例性实施例中,测试计量器 100 分别地连接到叉股 67a、67b,使得当测试计量器 100 与测试件 62 对接时电路是完整的。测试计量器 100 能够测量叉股 67a、67b 之间的电阻或电连续性,以确定测试件 62 是否电连接到测试计量器 100。申请人注意到,测试计量器 100 能够使用各种传感器和电路来确定测试件 62 什么时候相对于测试计量器 100 正确地被定位。

[0053] 在一个实施例中,布置在测试计量器 100 中的电路能够在第一电接触部 67 与第二电接触部 63 之间施加测试电位和 / 或电流。一旦测试计量器 100 识别到片 62 已被插入,测试计量器 100 就接通并且启动液体检测模式。在一个实施例中,液体检测模式使测试计量器 100 在第一电极 166 与第二电极 164 之间施加 1 微安的恒定电流。因为测试件 62 初始地是干燥的,所以测试计量器 100 测量最大电压,其受到测试计量器 100 内的硬件限制。然而,一旦使用者将液体样品投配到出入口 70 上,这就使样品反应室 61 变得充满。当液体样品桥接了第一电极 166 与第二电极 164 之间的间隙时,测试计量器 100 将测量所测量的电压的降低 (例如如在美国专利 No. 6, 193, 873 中所描述的那样,通过引用将其整体并入本文),其低于使测试计量器 100 自动地启动葡萄糖测试的预定阈值。

[0054] 应注意的是,当仅样品反应室 61 的一部分被填充时所测量的电压可以降低到预定阈值以下。自动地识别液体被施加的方法不一定指示样品反应室 61 已被完全填充,而仅

能够确认一定量的液体存在于样品反应室 61 中。一旦测试计量器 100 确定液体已被施加到测试件 62, 则可能仍然需要短的但非零的时间量来允许液体完全填充样品反应室 61。

[0055] 供与本文中所公开的方法中的至少一些相结合地使用的样品分析装置的另一示例性实施例, 即免疫传感器 110 被示意在图 6 中, 并且在 Chatelier 等人的题为“Adhesive Compositions for Use in an Immunosensor”并于 2009 年 9 月 30 日提交的序号为 12/570, 268 的美国专利申请中被描述, 通过引用将其内容整体并入本文。能够在免疫传感器内形成多个室, 包括填充室, 通过其样品能够被引入到免疫传感器中; 反应室, 通过其样品能够与一种或多种期望的材料反应; 以及检测室, 通过其样品的特定成分的浓度能够被确定。这些室能够在免疫传感器的第一电极、第二电极以及隔离件的至少一部分中形成。该免疫传感器还能够包括通风孔以允许空气根据需要进入和排出免疫传感器, 以及第一和第二密封部件, 用来选择性地密封通气孔的第一和第二侧。第一密封部件还能够形成填充室的壁。

[0056] 如图所示, 免疫传感器 110 包括有两种液体试剂 130、132 在其上成带状的第一电极 112。第一电极 112 能够使用被用于形成电极的任何数量的技术来形成, 但在一个实施例中, 填充以硫酸钡的聚对苯二甲酸乙二酯 (PET) 片被用金溅射涂布。PET 片还能够填充以二氧化钛。形成电极的其他非限定性示例在 Hodges 等人的题为“Electrochemical Cell”并于 2000 年 11 月 10 日提交的美国专利 No. 6, 521, 110 中被公开, 通过引用将其内容整体并入本文。

[0057] 同样地, 液体试剂 130、132 能够具有数个不同组分。在一个实施例中, 第一液体试剂 130 包括在包含蔗糖以及诸如普朗尼克®嵌段共聚物的泊洛沙姆、诸如柠康酸盐的抗凝血剂以及钙离子的缓冲液中与诸如 GDH-PQQ 的酶偶联的抗体。在一个实施例中, 第二液体试剂 132 包括铁氰化物、葡萄糖以及诸如吩嗪乙基硫酸盐的第二介质在诸如稀释的柠康酸溶液的酸性缓冲液中的混合物。第一和第二试剂 130、132 能够被弄干到第一电极 112 上。数个技术能够被用来使试剂 130、132 变干, 但在一个实施例中, 在试剂 130、132 在第一电极 112 上的成带之后, 一个或多个红外线干燥器能够被应用于试剂 130、132。还能够使用一个或多个空气干燥器, 例如在红外干燥器之后。在本文中对第一试剂和第一液体试剂以及第二试剂和第二液体试剂的提及被可交换地使用, 并且对于特定实施例来说未必是试剂在给定时间处于它们的液体或干燥的形式的指示。进一步地, 与第一和第二液体试剂关联的成分中的一些根据需要能够被可交换地和 / 或在第一和第二试剂两者中使用。通过非限制性示例的方式, 抗凝血剂能够与第一液体试剂 130 和第二液体试剂 132 中的任一个或两者关联。

[0058] 能够在试剂 130、132 之间用溅射涂布的金形成线, 使得试剂 132 的边缘非常接近于或者接触该线。该线能够使用激光烧蚀或者用尖锐的金属边缘来施加。在一个示例性实施例中, 能够在试剂 130、132 在电极上成带之前施加该线。该线能够被设计成使检测室下面的第一电极 112 的部分与将在反应室下面的部分电绝缘。这能够在电化学化验期间提供对工作电极的面积 of 的更好限定。

[0059] 免疫传感器 110 还能够包括有一个或多个包含表面结合抗原的磁珠 134 在其上的第二电极 114。抗原能够被配置成与置于第一电极 112 上的抗体和反应室 118 内的样品反应, 如将在下面进一步详细地描述的那样。本领域的技术人员将认识到, 置于第一电极 112

和第二电极 114 上的成分可以是可交换的。因此,第一电极 112 能够包括一个或多个磁珠 134 而第二电极 114 能够包括在其上成带的两种液体试剂 130、132。进一步地,尽管在所示意的实施例中电极 112 的长度形成免疫传感器 110 的整个主体的长度,但是在其他实施例中电极可以仅是用作第一或第二电极的免疫传感器的层的一部分,或者多个电极能够被布置在免疫传感器的单个层上。进一步地,因为施加到免疫传感器的电压能够被翻转和 / 或交替,所以第一和第二电极中的每一个都能够在不同的阶段被用作工作电极和对电极或对 / 参考电极。为了便于描述的目的,在本申请中第一电极被认为是工作电极而第二电极被认为是参考电极。

[0060] 置于第一电极 112 与第二电极 114 之间的隔离件 116 能够具有各种形状和尺寸,但它通常被配置成使第一电极 112 与第二电极 114 理想地接合以形成免疫传感器 110。在一个示例性实施例中,隔离件 116 在两侧包括粘合剂。隔离件 116 能够进一步在隔离件 116 的两侧中的每一侧包括释放衬垫。能够以形成至少两个腔的方式来切割隔离件 116。第一腔能够被形成以被用作反应室 118 而第二腔能够被形成以被用作检测室 120。在一个实施例中,隔离件 116 能够被切割使得反应室 118 与电极 112、114 对齐以允许在那里进行抗原 - 抗体反应,同时检测室 120 与电极 112、114 对齐以允许在那里进行亚铁氰化物的电化学确定。

[0061] 在一个实施例中,隔离件 116 能够以允许第二电极 114 的磁珠 134 和第一电极 112 的第一试剂 130 被至少部分地布置在反应室 118 中并且允许第一电极 112 的第二试剂 132 的铁氰化物 - 葡萄糖组合被至少部分地布置在检测室 120 中的方式放置在第一电极 112 上。在第一和第二液体试剂 130、132 的每一个中包括抗凝血剂可以是有利的,使得抗凝血剂与反应室 118 和检测室 120 中的每一个关联。在一些实施例中,第一电极 112 和第二电极 114 中的一个与隔离件 116 的组合能够被层叠在一起以形成双叠层,而在其他实施例中,第一电极 112、第二电极 114 以及隔离件 116 中的每一个的组合能够被层叠在一起以形成三叠层。替换地,还可以添加附加的层。

[0062] 填充室 122 能够通过在第一电极 112 和第二电极 114 中的一个以及隔离件 116 中打孔来形成。在所示意的实施例中,通过在第一电极 112 和隔离件 116 中打孔来形成填充室,使得第一电极 112 中的孔与反应室 118 重叠。如图所示,填充室 122 能够与检测室 120 隔开一定距离。这样的配置允许进入样品通过填充室 122 进入免疫传感器 110 并且流入反应室 118 中以在第一电极 112 和在第二电极 114 上成带的磁珠 134 上例如与包括与缓冲液中的酶偶联的抗体的第一液体试剂 130 反应,而不用进入检测室 120。一旦样品已反应,它就然后能够流入检测室 120 中以与第二液体试剂 132 一起经历化学或物理转化,所述第二液体试剂 132 例如为酸性缓冲液中的铁氰化物、葡萄糖以及第二介质的混合物。

[0063] 出口 124 能够通过穿过两个电极 112、114 中的每一个和隔离件 116 打孔来形成,使得出口 124 延伸通过整个免疫传感器 110。所述孔能够以适合的方式形成,举例来说诸如在数个不同位置中钻孔或打孔,但在一个示例性实施例中,它能够和与反应室 118 间隔开的检测室 120 的区域重叠。

[0064] 出口 124 能够以数个不同的形式密封。在所示意的实施例中,第一密封部件 140 位于第一电极 112 上以密封出口 124 的第一侧,而第二密封部件 142 位于第二电极 114 上以密封出口 124 的第二侧。密封部件能够由任何数量的材料制成和 / 或包括任何数量的材

料。通过非限定性示例的方式,密封部件中的任一个或两者可以是亲水胶粘带或 **Scotch®** 胶带。密封部件的胶粘侧能够面向免疫传感器 110。如图所示,第一密封部件 140 不仅能够形成出口 124 的密封,而且它还能够形成填充室 122 的壁以便样品能够被包含在其中。结合到第一密封部件 140 的胶粘侧上的性质能够与填充室 122 关联。例如,如果第一密封部件 140 包括使其具有亲水性和 / 或水溶性的性质,则当样品被布置在其中时填充室能够保持充分润湿。进一步地,密封部件 140、142 能够与免疫传感器 110 选择性地关联和分离以根据需要提供对免疫传感器 110 和置于其中的部件的通风和 / 或密封。

[0065] 通常能够在免疫传感器的构建中使用粘合剂。能够以其将粘合剂结合到本公开内容的免疫传感器及其他样品分析装置中的方式的非限制性示例能够在 Chatelier 等人的、题为“Adhesive Compositions for Use in Immunosensor”并于 2009 年 9 月 30 日提交的序号为 12/570,268 的美国专利申请中找到,通过引用将其内容整体并入本文。

[0066] 虽然本公开内容讨论了与免疫传感器相关的各种不同实施例,但是免疫传感器的其他实施例也能够与本公开内容的方法一起使用。这样的实施例的非限制性示例包括在 Hodges 等人的题为“Direct Immunosensor Assay”并于 2002 年 3 月 21 日提交的美国专利申请公开 No. 2003/0180814、Hodges 等人的题为“Immunosensor”并于 2004 年 4 月 22 日提交的美国专利申请公开 No. 2004/0203137、Rylatt 等人的题为“Biosensor Apparatus and Methods of Use”并于 2005 年 11 月 21 日提交的美国专利申请公开 No. 2006/0134713 以及要求美国专利申请公开 No. 2003/0180814 和 2004/0203137 中的每一个的优先权的序号为 12/563,091 的美国专利申请中所描述的那些,其中的每一个都通过引用整体被并入本文。

[0067] 在一个实施例中,免疫传感器 110 能够被配置成被放置到计量器中,所述计量器例如经由适合的电路而被配置成将电位施加到电极 112、114 并且测量由电位的施加产生的电流。在一个实施例中,免疫传感器包括用来接合计量器的一个或多个接头 117。其他特征还能够被用来使免疫传感器 110 与计量器接合。计量器能够包括数个不同特征。例如,计量器能够包括磁体,其被配置成在其他部件流向另一室的同时将免疫传感器 110 的某些部件维持在一个室中。在一个示例性实施例中,计量器的磁体被定位成使得一旦将免疫传感器 110 放置在计量器中,磁体就被布置在反应室 118 下面。这能够允许磁体帮助阻止任何磁珠 134,并且更特别地阻止与磁珠 134 结合的任何抗体-酶偶联流入检测室 120。

[0068] 计量器的交替特征包括加热元件。加热元件能够帮助加速反应速率并且通过降低粘度以期望的方式来帮助样品流过免疫传感器 110。加热元件还能够允许一个或多个室和 / 或置于其中的样品被加热到预定温度。加热到预定温度能够帮助提供准确性,例如通过减小或去除反应发生时温度改变的影响。

[0069] 进一步地,穿孔仪器还能够与计量器关联。穿孔仪器能够被配置成在期望的时间对第一和第二密封部件中的至少一个进行穿孔,以便空气能够流出通气孔并且液体能够从反应室流入检测室。

[0070] 免疫传感器 110 和测试件 62 还能够被配置成与控制单元关联。控制单元能够被配置成执行各种功能。在一个示例性实施例中,控制单元能够测量样品在它被引入到装置时的填充时间。在另一实施例中,控制单元能够被配置成确定血液样品的血细胞比容值。在又一实施例中,控制单元能够被配置成考虑到填充时间来计算样品中分析物的浓度。实际上,至少部分地取决于所期望的功能和通过其系统被设计成测量填充时间的方法,控制单元能

够包括数个不同的特征。

[0071] 控制单元还能够测量系统的其他方面。通过非限制性示例的方式,控制单元能够被配置成测量免疫传感器的一个或多个室或者测试件的温度。它还能够被配置成测量样品的温度、样品的颜色、免疫传感器或测试件的电容或者样品和 / 或系统的各种其他特性和 / 或性质。通过另外的非限定性示例的方式,控制单元能够被配置成将填充时间确定的结果、电容测量的结果、分析物浓度确定的结果和 / 或血细胞比容测量结果传送到外部设备。这能够以任何数量的方式来实现。在一个实施例中,控制单元能够被硬连线到微处理器和 / 或显示装置。在另一实施例中,控制单元能够被配置成无线地将数据从控制单元发射到微处理器和 / 或显示装置。

[0072] 系统的其他部件还能够被配置成进行这样的测量。例如,免疫传感器或计量器能够被配置成测量免疫传感器的一个或多个室或者测试件的温度,测量或推断样品的温度,或者测量、确定或推断样品和 / 或系统的各种其他特性和 / 或性质。又进一步地,本领域的技术人员将认识到,控制单元的这些特征能够被互换并且选择性地组合在单个控制单元中。例如,控制单元能够既确定填充时间、电容,还测量室的温度。在另一实施例中,多个控制单元能够一起被用于至少部分地基于各种控制单元的配置和待执行的所期望的功能来执行各种功能。

[0073] 分析物浓度测试

[0074] 在一个实施例中,一旦测试计量器 100 已确定液体已被引入(例如投配)到测试件 62 中,测试计量器 100 就能够通过如图 7A 所示的那样持续规定间隔将多个测试电位施加到测试件 62 来执行葡萄糖测试。葡萄糖测试时间间隔 T_G 表示执行葡萄糖测试(但未必与葡萄糖测试关联的所有计算)的时间量,其中葡萄糖测试时间间隔 T_G 能够包括持续第一测试电位时间间隔 T_1 的第一测试电位 E_1 、持续第二测试电位时间间隔 T_2 的第二测试电位 E_2 以及持续第三测试电位时间间隔 T_3 的第三测试电位 E_3 。进一步地,如图 7A 所示,第二测试电位时间间隔 T_2 能够包括恒定(DC)测试电压分量和叠加的交流(AC)或振荡测试电压分量。叠加的交流测试电压分量能够持续由 T_{cap} 所指示的时间间隔被施加。葡萄糖测试时间间隔 T_G 的范围能够例如从大约 1 秒到大约 5 秒。

[0075] 如上面所讨论的那样,或者第一电极 166 或者第二电极 164 能够被用作工作电极,其取决于测试计量器的所施加的测试电位的极性而使有限的介质氧化或者还原。应注意的是,除非另外陈述,否则将在下文中相对于第二电极 164 来陈述由测试计量器 100 所施加的所有电位。然而,申请人注意到,还能够相对于第一电极 166 来陈述由测试计量器 100 所施加的测试电位,在这种情况下在下面所讨论的测试电位和测量电流的极性将被反转。

[0076] 在第一,第二以及第三测试电位时间间隔期间所测量的多个测试电流值可以以范围从每大约 1 纳秒大约一次测量到每大约 100 毫秒大约一次测量的频率执行。申请人注意到,名称“第一”、“第二”以及“第三”是为了方便而被选择的,而未必反映测试电位按其被施加的顺序。例如,一实施例能够具有其中第三测试电压能够在第一和第二测试电压的施加之前被施加的电位波形。虽然以串行方式使用三个测试电压的实施例被描述了,但是申请人注意到,葡萄糖测试能够包括不同数量的开路测试电压。申请人注意到,葡萄糖测试时间间隔能够包括任何数量的开路电位时间间隔。例如,葡萄糖测试时间间隔能够在一个或多个测试电位时间间隔之前和 / 或之后仅包括两个测试电位时间间隔和 / 或开路电位时

间间隔。在另一示例性实施例中,葡萄糖测试能够包括持续第一时间间隔的开路、持续第二时间间隔的第二测试电压以及持续第三时间间隔的第三测试电压。

[0077] 如图 7A 所示,测试计量器 100 可以持续第一测试电位时间间隔 T_1 (例如在大约 0 到大约 1 秒的范围内) 施加第一测试电位 E_1 (例如如图 7A 所示的大约 -20mV)。从图 7A 中的零 (0) 秒的初始点起,第一测试电位时间间隔 T_1 的范围能够从大约 0.1 秒到大约 3 秒,并且优选地为从大约 0.2 秒到大约 2 秒,以及最优选地为从大约 0.3 秒到大约 1 秒。第一测试电位时间间隔 T_1 可足够长,使得样品反应室 61 能够被完全填充以样品,并且还使得试剂层 72 能够至少部分地溶解或变成溶剂化物。在其他实施例中,第一测试电位时间间隔 T_1 能够包括任何其他期望的时间范围。

[0078] 在一个实施例中,测试计量器 100 能够在当测试计量器能够检测到所述片被填充以样品时与第二测试电位 E_2 被施加之前之间的持续时间内在电极之间施加第一测试电位 E_1 。在一个方面,测试电位 E_1 是小的。例如,该电位的范围可以是大约 -1mV 到大约 -100mV ,优选地为大约 -5mV 到大约 -50mV ,并且最优选地为大约 -10mV 到大约 -30mV 。与施加较大的电压差相比,较小的电位在较小程度上干扰减少的介质浓度梯度,但仍然足以得到样品中的可氧化物质的测量。测试电位 E_1 能够持续填充的检测与当第二测试电位 E_2 被施加时之间的时间的一部分被施加,或者能够持续整个该段时间被施加。如果测试电位 E_1 将持续该时间的一部分被使用,则开路能够持续该时间的剩余部分被施加。任何数量的开路和电压电位施加的组合能够被应用,只要施加小的电位 E_1 的总时期足以得到指示存在于样品中的可氧化物质的存在和 / 或量的电流测量结果,所述开路和电压电位被施加的顺序和次数在这个实施例中不是关键的。在优选实施例中,小电位 E_1 基本上持续在当填充被检测到时与当第二测试电位 E_2 被施加时之间的整个时期被施加。

[0079] 在第一时间间隔 T_1 期间,测试计量器 100 测量结果得到的第一电流瞬态,其能够被称为 $i_a(t)$ 。电流瞬态表示由测试计量器在特定测试电位时间间隔期间所测量的多个电流值。第一电流瞬态可以是电流值在第一测试电位时间间隔上的积分,或平均值或第一测试电位时间间隔期间测量的单个电流值乘以第一测试电位时间间隔的时间间隔。在一些实施例中,第一电流瞬态能够包括在第一测试电位时间间隔期间的各种时间间隔上所测量的电流值。在一个实施例中,第一电流瞬态 $i_a(t)$ 能够被测量持续在大约 0.05 秒到大约 1.0 秒的范围中的时间,并且所述范围优选地为大约 0.1 秒到大约 0.5 秒,以及最优选地为大约 0.1 秒到大约 0.2 秒。在其他实施例中,第一电流瞬态 $i_a(t)$ 能够被测量持续其他期望的时间范围。如在下面所讨论的那样,第一电流瞬态的一部分或全部能够在本文所描述的方法中被用来确定控制溶液或血液样品是否被施加到测试件 62。第一瞬态电流的大小受到样品中容易氧化的物质的存在影响。血液通常包含在第二电极 164 处容易氧化的内源性和外源性化合物。相反地,控制溶液能够被配制成使得它不包含可氧化的化合物。然而,血液样品组分能够变化并且对于高粘度血液样品来说第一电流瞬态的大小将典型地比低粘度血液样品小 (在某些情况下甚至小于控制溶液样品),因为样品反应室 61 在大约 0.2 秒以后可能未被完全填充。不完全的填充将使第一电极 166 和第二电极 164 的有效面积降低,这进而又能够使第一电流瞬态降低。因此,样品中可氧化物质的存在本身由于血液样品的变化而并不总是充分的判别因素。

[0080] 一旦第一时间间隔 T_1 已过去,测试计量器 100 就能够在第一电极 166 与第二电极

164 之间持续第二测试电位时间间隔 T_2 (例如如图 7A 所示的大约 3 秒) 施加第二测试电位 E_2 (例如如图 7A 所示的大约 -300mV)。第二测试电位 E_2 可以是介质氧化还原电位的足够负的值以便极限氧化电流在第二电极 164 处出现。例如, 当使用铁氰化物和 / 或亚铁氰化物作为介质时, 第二测试电位 E_2 的范围能够从大约 -600mV 到大约 0mV, 优选地为从大约 -600mV 到大约 -100mV, 并且更优选地为大约 -300mV。同样地, 图 6 中指示为 t_{cap} 的时间间隔也可以在一时间范围内持续, 但在一个示例性实施例中, 它具有大约 20 毫秒的持续时间。在一个示例性实施例中, 叠加的交流测试电压分量在第二测试电压 V_2 的施加以后的大约 0.3 秒到大约 0.32 秒之后被施加, 并且引发两个周期的正弦波, 所述正弦波的频率大约为 109Hz 并且具有大约 +/-50mV 的幅度。在第二测试电位时间间隔 T_2 期间, 测试计量器 100 能够测量第二电流瞬态 $i_b(t)$ 。

[0081] 第二测试电位时间间隔 T_2 可足够长以基于极限氧化电流的大小来监控样品反应室 61 中还原介质 (例如亚铁氰化物) 的生成速率。还原介质可以由试剂层 72 中的一系列化学反应来产生。在第二测试电位时间间隔 T_2 期间, 有限的还原介质在第二电极 164 处被氧化, 并且非有限的氧化介质在第一电极 166 处被还原以在第一电极 166 与第二电极 164 之间形成浓度梯度。如将被描述的那样, 第二测试电位时间间隔 T_2 应该足够地长以便在第二电极 164 处能够产生足够数量的铁氰化物。可能在第二电极处 164 处需要足够数量的铁氰化物以便用于在第三测试电位 E_3 期间在第一电极 166 处使亚铁氰化物氧化的极限电流能够被测量。第二测试电位时间间隔 T_2 的范围能够从大约 0 秒到大约 60 秒, 并且优选地为从大约 1 秒到大约 10 秒, 以及最优选地为从大约 2 秒到大约 5 秒。

[0082] 图 7B 示出了在第二测试电位时间间隔 T_2 的起始处的相对小的峰值 i_{pb} , 随后是氧化电流的绝对值在第二测试电位时间间隔 T_2 (例如在大约 1 秒到大约 4 秒的范围内) 期间的逐渐增加。小的峰值由于还原介质在大约 1 秒处的初始耗尽而出现。氧化电流的逐渐增加归因于亚铁氰化物通过试剂层 72 的产生, 随后其扩散到第二电极 164。

[0083] 在第二电位时间间隔 T_2 已过去以后, 测试计量器 100 能够在第一电极 166 与第二电极 164 之间持续第三测试电位时间间隔 T_3 (例如如图 6 所示的那样在大约 4 秒到大约 5 秒的范围内) 施加第三测试电位 E_3 (例如如图 7A 所示的大约 +300mV)。在第三测试电位时间间隔 T_3 期间, 测试计量器 100 能够测量第三电流瞬态, 其可以被称为 $i_c(t)$ 。第三测试电位 E_3 可以是介质氧化还原电位的足够正的值以便极限氧化电流在第一电极 166 处被测量。例如, 当使用铁氰化物和 / 或亚铁氰化物作为介质时, 第三测试电位 E_3 的大小的范围能够从大约 0mV 到大约 600mV, 优选地为从大约 100mV 到大约 600mV, 并且更优选地为大约 300mV。

[0084] 第二测试电位时间间隔 T_2 和第三测试电位时间间隔 T_3 各自的范围能够从大约 0.1 秒到大约 4 秒。对于图 7A 所示的实施例, 第二测试电位时间间隔 T_2 是大约 3 秒而第三测试电位时间间隔 T_3 是大约 1 秒。如上面所提到的那样, 开路电位时间段能够被允许在第二测试电位 E_2 与第三测试电位 E_3 之间过去。替换地, 第三测试电位 E_3 能够在第二测试电位 E_2 的施加之后被施加。注意, 第一、第二或第三电流瞬态的一部分通常可以被称为电池电流或电流值。

[0085] 第三测试电位时间间隔 T_3 可足够长以基于氧化电流的大小来监控还原介质 (例如亚铁氰化物) 在第一电极 166 附近的扩散。在第三测试电位时间间隔 T_3 期间, 有限的

还原介质在第一电极 166 处被氧化,并且非有限量的氧化介质在第二电极 164 处被还原。第三测试电位时间间隔 T_3 的范围能够从大约 0.1 到大约 5 秒,并且优选地为从大约 0.3 秒到大约 3 秒,以及最优选地为从大约 0.5 秒到大约 2 秒。

[0086] 图 7B 示出了在第三测试电位时间间隔 T_3 的起始处的相对大的峰值 i_{pc} ,随后是稳态电流的降低。在一个实施例中,第一测试电位 E_1 和第二测试电位 E_2 两者都具有第一极性,而第三测试电位 E_3 具有第二极性,其与第一极性相反。然而,申请人注意到,能够取决于分析物浓度以其被确定的方式和/或取决于测试样品和控制溶液以其被区分的方式来选择第一、第二以及第三测试电位的极性。

[0087] 电容测量

[0088] 在一些实施例中,电容能够被测量。电容测量本质上能够测量由离子层在电极-液体界面处的形成产生的离子双层电容。电容的大小能够被用来确定样品是控制溶液还是血液样品。例如,当控制溶液在反应室内时,测量电容的大小能够大于当血液样品在反应室中时的测量电容的大小。如将在下面更详细地描述的那样,测量电容能够在各种方法中被用来校正电化学电池的物理性质的改变对该电化学电池进行的测量的影响。例如,测量电容的变化能够与电化学电池的老化和电化学电池的存储条件中的至少一个有关。

[0089] 通过非限制性示例的方式,在美国专利 No. 7,195,704 和 7,199,594 中能够找到用于对测试件执行电容测量的方法和机制,其中的每一个都通过引用整体被并入本文。在用于测量电容的一个示例性方法中,具有恒定分量和振荡分量的测试电压被施加到测试件。在这样的实例中,结果得到的测试电流像在下面进一步详细地描述的那样能够用数学方法处理以确定电容值。

[0090] 通常,当极限测试电路在具有明确限定的面积(即在电容测量期间不改变的面积)的工作电极处出现时,能够在电化学测试件中执行最准确和精确的电容测量。不会随时间而改变的明确限定的电极面积能够当在电极与间隔件之间存在紧密密封时出现。当该电流没有或者由于葡萄糖氧化或电化学衰变而迅速改变时测试电流是相对恒定的。替换地,由于葡萄糖氧化而将会看到的信号增加被伴随电化学衰变的信号减少有效地平衡的任何时间段也可以是用于测量电容的恰当的时间间隔。

[0091] 如果样品渗入到间隔件 60 与第一电极 166 中间,则在投配以样品之后第一电极 166 的面积能够随时间而潜在地改变。在测试件的实施例中,试剂层 72 能够具有比切断区域 68 大的面积,所述切断区域 68 使试剂层 72 的一部分位于间隔件 60 与第一电极层 66 中间。在某些情况下,将试剂层 72 的一部分插入间隔件 60 与第一电极层 66 中间能够允许润湿的电极面积在测试期间增加。作为结果,使第一电极的面积随时间而增加的泄漏能够在测试期间发生,这进而又能够使电容测量失真。

[0092] 与此相反,与第一电极 166 相比第二电极 164 的面积能够随时间而更稳定,因为在第二电极 164 与间隔件 60 中间不存在试剂层。因此,样品不太可能渗入到间隔件 60 与第二电极 164 中间。在第二电极 164 处使用极限测试电流的电容测量因此能够更精确,因为面积在测试期间不会改变。

[0093] 如上面所讨论的那样并且如图 7A 所示,一旦液体在测试件中被检测到,第一测试电位 E_1 (例如如图 7A 所示的大约 -20mV) 就能够被施加在电极之间持续大约 1 秒以监控液

体的填充行为并且在控制溶液与血液之间进行区分。在等式 1 中,测试电流从大约 0.05 秒到大约 1 秒被使用。这个第一测试电位 E_1 可以是相对低的,使得亚铁氰化物在电池中的分布尽可能少地被发生在第一和第二电极间处的电化学反应扰动。

[0094] 能够在第一测试电位 E_1 之后施加具有较大的绝对大小的第二测试电位 E_2 (例如如图 7A 中所示的大约 -300mV),以便能够在第二电极 164 处测量极限电流。第二测试电位 E_2 能够包括 AC 电压分量和 DC 电压分量。AC 电压分量能够在第二测试电位 E_2 的施加之后的预定量的时间处被施加,并且进一步地,其能够是频率为大约 109 赫兹并且具有大约 +/-50 毫伏的幅度的正弦波。在优选实施例中,在第二测试电位 E_2 的施加之后的预定量的时间的范围能够从大约 0.3 秒到大约 0.4 秒。替换地,预定量的时间可以是其中作为时间的函数的测试电流瞬态具有大约为零的斜率的时间。在另一实施例中,预定量的时间可以是峰值电流 (例如 i_{pb}) 衰变大约 50% 所需要的时间。至于 DC 电压分量,其能够在第一测试电位的起始处被施加。DC 电压分量能够具有足以在第二电极处引起极限测试电流的大小,举例来说诸如为相对于第二电极的大约 -300mV。

[0095] 与图 4B 一致,试剂层 72 未被涂布到第二电极 164 上,其使绝对峰值电流 i_{pb} 的大小与绝对峰值电流 i_{pc} 的大小相比为相对低的。试剂层 72 能够被配置成在分析物存在的情况下产生还原介质,并且靠近第一电极的还原介质的量能够有助于相对高的绝对峰值电流 i_{pc} 。在一个实施例中,当样品被引入到测试件中时,至少试剂层 72 的酶部分能够被配置成基本上不从第一电极扩散到第二电极。

[0096] i_{pb} 之后的测试电流趋于在大约 1.3 秒处稳定到平坦区,并且然后当在第一电极 166 处产生的还原介质扩散到第二电极 164 时电流再次增加,所述第一电极 166 能够涂有试剂层 72,所述第二电极 164 未涂有试剂层 72。在一个实施例中,能够在测试电流值的相对平坦区处执行电容测量,这能够在大约 1.3 秒到大约 1.4 秒处执行。通常,如果电容在 1 秒之前被测量,则电容测量能够干扰相对低的第一测试电位 E_1 ,其能够被用来测量第一电流瞬态 $i_a(t)$ 。例如,叠加到 -20mV 的恒定电压分量上的大约 ± 50 mV 的振荡电压分量能够引起所测量的测试电流的显著干扰。振荡电压分量不仅干扰第一测试电位 E_1 ,而且它还能够显著地干扰在大约 1.1 秒处所测量的测试电流,这进而又能够干扰对抗氧化剂的校正。在大量测试和实验之后,出人意料地,最后确定的是,在大约 1.3 秒到大约 1.4 秒处测量电容产生准确和精确的测量结果,其不会干扰控制溶液 / 血液区分测试或血糖算法。

[0097] 在第二测试电位 E_2 之后,能够施加第三测试电位 E_3 (例如如图 7A 中所示的大约 +300mV),使测试电流在第一电极 166 处被测量,所述第一电极 166 能够涂有试剂层 72。试剂层在第一电极上的存在能够允许液体在间隔件层与电极层之间渗透,这能够使电极面积增加。

[0098] 如图 7A 所示,在示例性实施例中,109Hz 的 AC 测试电压 (峰到峰 ± 50 mV) 能够在时间间隔 t_{cap} 期间持续两个周期被施加。第一周期能够被用作调节脉冲,而第二周期能够被用来确定电容。电容估计能够通过进行交流 (AC) 波的一部分内对测试电流求和、减去直流 (DC) 偏移并且使用 AC 测试电压幅度和 AC 频率对结果进行归一化来得到。这个计算提供了片的电容的测量结果,这由片样品室在它被填充以样品时支配。

[0099] 在一个实施例中,能够通过处于输入的 AC 电压跨过 DC 偏移,即输入电压的 AC 分量为零 (零交点) 的时间点的任一侧的四分之一 AC 波内对测试电流求和来测量电容。这

如何转化为电容的测量结果的推导将在下面被进一步详细地描述。等式 1 能够示出在时间间隔 t_{cap} 期间作为时间的函数的测试电流大小：

[0100] 等式 1 $i(t) = i_0 + st + I \sin(\omega t + \phi)$

[0101] 其中项 $i_0 + st$ 表示由恒定测试电压分量引起的测试电流。通常，DC 电流分量被认为是随时间而线性地改变（由于正在进行的葡萄糖反应产生亚铁氰化物）并且因此由常数 i_0 来表示，所述常数 i_0 是时间零（零交点）处的 DC 电流，而 DC 电流的斜率 s 随时间而改变。AC 电流分量由 $I \sin(\omega t + \phi)$ 来表示，其中 I 是电流波的幅度， ω 是其频率，并且 ϕ 是其相对于输入电压波的相移。项 ω 还能够被表示为 $2\pi f$ ，其中 f 是以赫兹为单位的 AC 波的频率。项 I 还能够如等式 2 所示的那样被表示：

[0102] 等式 2 $I = \frac{V}{|Z|}$

[0103] 其中 V 是所施加的电压信号的幅度并且 $|Z|$ 是复阻抗的大小。项 $|Z|$ 还能够如等式 22 所示的那样被表示：

[0104] 等式 3 $|Z| = \frac{R}{\sqrt{1 + \tan^2 \phi}} = \frac{R}{\sqrt{1 + \omega^2 R^2 C^2}}$

[0105] 其中 R 是阻抗的实部并且 C 是电容。

[0106] 能够从零交点之前的一个四分之一波长到零交点之后的一个四分之一波长对等式 1 进行积分以产生等式 4：

[0107] 等式 4 $\int_{-1/4f}^{1/4f} i(t) dt = i_0 \left[t \right]_{-1/4f}^{1/4f} + \frac{s}{2} \left[t^2 \right]_{-1/4f}^{1/4f} + I \int_{-1/4f}^{1/4f} \sin(\omega t + \phi) dt$,

[0108] 其能够被简化为等式 5：

[0109] 等式 5 $\int_{-1/4f}^{1/4f} i(t) dt = \frac{i_0}{2f} + \frac{I \sin \phi}{\pi f}$ 。

[0110] 通过将等式 2 代入到等式 1 中，然后代入到等式 4 中，并且然后重新排列，等式 6 结果是：

[0111] 等式 6 $C = \frac{1}{2V} \left(\int_{-1/4f}^{1/4f} i(t) dt - \frac{i_0}{2f} \right)$ 。

[0112] 等式 6 中的积分项能够使用等式 7 所示的电流的和来近似：

[0113] 等式 7 $\int_{-1/4f}^{1/4f} i(t) dt \approx \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n i_k \frac{1}{2f}$

[0114] 其中从零交点之前的一个四分之一波长到零交点之后的一个四分之一波长对测试电流 i_k 求和。将等式 7 代入到等式 6 中产生等式 8：

[0115] 等式 8 $C = \frac{\frac{1}{n} \sum_{k=1}^n i_k - i_0}{4Vf}$,

[0116] 其中 DC 偏移电流 i_0 能够通过围绕零交点的一个全正弦周期内对测试电流求平均而得到。

[0117] 在另一实施例中，能够通过对电流求和来得到电容测量结果，不是围绕电压零交

点,而是围绕电流的最大 AC 分量对电流求和。因此,在等式 7 中,能够在围绕电流最大值的四分之一波长内对测试电流求和,而不是在位于电压零交点的任一侧的四分之一波长内求和。这等价于假定响应于 AC 激励的电路元件是纯电容器,所以 ϕ 是 $\pi/2$ 。因此,等式 5 可以简化为等式 9:

$$[0118] \quad \text{等式 9} \quad \int_{-1/4f}^{1/4f} i(t) = \frac{i_0}{2f} + \frac{I}{\pi f}。$$

[0119] 在这种情况下,这被认为是合理的假定,因为未涂布的电极被极化使得电流流动的 DC 或实部分量独立于在用在 AC 激励中的电压范围内施加的电压。因此,响应于 AC 激励的阻抗的实部是无限的,从而意味着纯电容性元件。等式 9 然后能够与等式 6 一起被用来产生不需要积分近似的简化电容等式。最终结果是在不是对围绕电压交叉点而是对围绕电流的最大 AC 分量的电流求和时的电容测量结果是更精确的。

[0120] CS/ 血液辨别测试

[0121] 在一些实施例中,能够执行控制溶液 (CS)/ 血液辨别测试。如果 CS/ 血液辨别测试确定样品是血液,则能够执行一系列步骤,其能够包括:血糖算法的应用、血细胞比容校正、血液温度校正以及误差检查;并且如果 CS/ 血液辨别测试确定样品是 CS(即不是血液),则能够执行一系列步骤,其能够包括:CS 葡萄糖算法的应用、CS 温度校正以及误差检查。如果不存在误差,则测试计量器输出葡萄糖浓度,但如果存在误差,则测试能够输出误差消息。

[0122] 在一个实施例中,控制溶液 (CS) 的特性被用来区分控制溶液与血液。例如,氧化还原物质在样品中的存在和 / 或浓度、反应动力学和 / 或电容能够被用来区分控制溶液与血液。本文中所公开的方法能够包括计算第一参考值和第二参考值的步骤,第一参考值表示样品中的氧化还原浓度,第二参考值表示样品与试剂的反应速率。在一个实施例中,第一参考值是干扰物氧化电流而第二参考值是反应完成指数。

[0123] 在一个实施例中,CS/ 血液辨别测试能够包括第一参考值和第二参考值。第一值能够基于第一时间间隔 T_1 内的电流值来计算,而第二参考值能够基于第二时间间隔 T_2 和第三时间间隔 T_3 两者期间的电流值。在一个实施例中,第一参考值能够通过执行在使用图 7A 的测试电压波形时的第一时间电流瞬态期间得到的电流值的求和来得到。通过非限制性示例的方式,第一参考值 i_{sum} 能够由等式 10 来表示:

$$[0124] \quad \text{等式 10} \quad i_{sum} = \sum_{t=0.05}^1 i(t)$$

[0125] 其中项 i_{sum} 是电流值的总和而 t 是时间。有时被称为残余反应指数的第二参考值能够通过第二时间间隔期间的电流值与第三时间间隔期间的电流值的比 Y 来得到,如等式 11 所示:

$$[0126] \quad \text{等式 11} \quad Y = \text{abs}\left(\frac{i(3.8)}{i(4.15)}\right)$$

[0127] 其中 abs 表示绝对值函数并且对于这个特定示例来说,3.8 和 4.15 分别表示第二和第三时间间隔的以秒为单位的时间。

[0128] 辨别标准能够被用来基于等式 10 的第一参考值和等式 11 的第二参考来确定样品是控制溶液还是血液。例如,等式 10 的第一参考值能够与预定阈值相比较,而等式 11 的第二参考值能够与预定阈值函数相比较。预定阈值可例如为大约 12 微安。预定阈值函数可

以基于使用等式 10 的第一参考值的函数。更具体地,如等式 12 所示,在等式 10 中的 i_{sum} 的任一个的计算得到的值由 X 来表示的情况下,预定阈值函数 F_{pdt} 可以是:

$$[0129] \quad \text{等式 12} \quad F_{PDT} = Z \frac{X-12}{X}$$

[0130] 其中 Z 可以是常数,举例来说诸如为大约 0.2。因此,如果如等式 10 所示的 i_{sum} 大于或等于例如大约 12 微安的预定阈值,并且如果如等式 11 所示的电流值在第二时间间隔期间与在第三时间间隔期间的比 Y 小于预定阈值函数 F_{pdt} 的值,则 CS/ 血液辨别测试能够将样品标识为血液,否则该样品是控制溶液。

[0131] 血糖算法

[0132] 如果样品被标识为血液样品,则能够对测试电流值执行血糖算法。假定测试件具有如图 1A-4B 所示的相对面或面层布置,并且电位波形被施加到如图 7A 或图 8A 所示的测试件,葡萄糖浓度 $[G]$ 能够使用如等式 (Eq.) 13 所示的葡萄糖算法来计算:

$$[0133] \quad \text{等式 13} \quad [G] = \left(\frac{|i_2|}{|i_3|} \right)^p [(a|i_1|) - Z]$$

[0134] 在等式 13 中, $[G]$ 是葡萄糖浓度, i_1 是第一电流值, i_2 是第二电流值, 以及 i_3 是第三电流值, 并且项 p 、 Z 以及 a 是凭经验得到的校准常数。等式 13 的推导能够在于 2005 年 9 月 30 日提交并且题为“Method and Apparatus for Rapid Electrochemical Analysis”的待决美国公开专利申请 No. 2007/0074977 (美国专利申请序号 No. 11/240, 797) 中找到, 通过引用将其整体并入本文。等式 13 中的所有测试电流值 (例如 i_1 、 i_2 以及 i_3) 都使用电流的绝对值。第一电流值 i_1 和第二电流值 i_2 是从第三电流瞬态计算的, 而第三电流值 i_3 是从第二电流瞬态计算的。申请人注意到, 名称“第一”、“第二”以及“第三”为了方便起见而被选择, 并且未必反映电流值被计算的顺序。此外, 在等式 13 中声明的所有电流值 (例如 i_1 、 i_2 以及 i_3) 都使用电流的绝对值。在一实施例中, i_2 可以基于在第三电流瞬态期间收集的一个或多个电流值, 而 i_3 可以基于在第二电流瞬态期间收集的一个或多个电流值。在另一实施例中, i_2 可以基于大约在第三电流瞬态结束时收集的一个或多个电流值, 而 i_3 可以基于大约在第二电流瞬态结束时收集的一个或多个电流值。 i_2 和 i_3 两者可以针对相应时间间隔的一部分使用求和、积分或求平均来计算。

[0135] 在另一实施例中, 项 i_1 能够被限定为包括来自第二和第三电流瞬态的峰电流值以允许更准确的葡萄糖浓度, 如等式 14 所示:

$$[0136] \quad \text{等式 14} \quad i_1 = i_2 \left\{ \frac{i_{pc} - 2i_{pb} + i_{ss}}{i_{pc} + i_{ss}} \right\}$$

[0137] 项 i_{pb} 表示第二测试电位时间间隔 T_2 的峰电流值而项 i_{pc} 表示第三测试电位间隔 T_3 的峰电流值。项 i_{ss} 是稳态电流的估计, 其是预测在缺少正在进行的化学反应的情况下在第三测试电位 E_3 之后的长时间处出现的电流。用于计算 i_{ss} 的方法的一些示例能够在美国专利 No. 5, 942, 102 和 6, 413, 410 中找到, 其中的每一个都通过引用整体被并入本文。使用峰电流值来计及生理样品中的干扰物在于 2006 年 3 月 31 提交并且题为“Methods and Apparatus for Analyzing a Sample in the Presence of Interferents”的美国公开专利申请 No. 2007/0227912 (美国专利申请序号 No. 11/278, 341) 中被描述, 其全部从而通过

引用结合在本文中。

[0138] 在一个实施例中,等式 13 和等式 14 能够被一起用来计算或者血液或者控制溶液的葡萄糖浓度。在另一实施例中,等式 13 和等式 14 的算法能够与第一组校准因子(即 a 、 p 和 Z)一起被用于血液,而第二组校准因子能够被用于控制溶液。当使用两个不同组的校准因子时,本文中所描述的用于辨别测试液体和控制溶液的方法能够提高分析物浓度计算的有效性。

[0139] 图 7A 和 7B 所示的示例示出了当未涂有试剂的电极充当用于电压测量的参考电极时第一和第二施加电压的极性为负,而同时第三施加电压的极性为正。然而,如果涂有试剂的电极充当用于电压测量的参考电极,则所施加的电压能够具有与图 7 所示的序列相反的极性。例如,在图 8A 和图 8B 的优选实施例中,第一和第二施加电压的极性是正的,而同时第三施加电压的极性为负。在两种情况下,葡萄糖的计算是相同的,因为未涂有试剂的电极在第一和第二施加电压期间充当阳极,而涂有试剂的电极在第三施加电压期间充当阳极。

[0140] 此外,如果测试计量器确定样品是控制溶液(与血液相对),则测试计量器能够存储结果得到的、控制溶液的葡萄糖浓度,使得使用者可以独立于控制溶液数据来回故测试样品浓度数据。例如,控制溶液的葡萄糖浓度能够被存储在单独的数据库中,能够被标记和/或丢弃(即不存储或者存储持续短时间段)。

[0141] 能够识别控制溶液的另一优点是测试计量器能够被编程为自动地将控制溶液的测试的结果(例如葡萄糖浓度)与控制溶液的预期葡萄糖浓度相比较。例如,测试计量器能够预先编程有针对(一种或多种)控制溶液的(一个或多个)预期葡萄糖度。替换地,使用者能够为控制溶液输入预期葡萄糖浓度。当测试计量器识别控制溶液时,测试计量器能够将所测量的控制溶液葡萄糖浓度与预期葡萄糖浓度相比较以确定该计量器是否正在正确地起作用。如果所测量的葡萄糖浓度超出预期范围,则测试计量器能够输出警告消息以向使用者报警。

[0142] 填充时间校正

[0143] 在一些实施例中,分析物浓度能够基于样品的填充时间来校正。这样的方法的一个示例在于 2009 年 9 月 30 日提交的、Ronald C. Chatelier 和 Alastair M. Hodges 的题为“Systems, Devices and Methods for Improving Accuracy of Biosensors Using Fill Time”的共同待决专利申请(申请序号 12/649,594)中被公开,并且通过引用将其整体并入本文。在这样的示例性方法中,样品被引入到具有工作电极和对电极的样品分析装置的电化学电池中。电位能够被施加在电化学电池的工作电极和对电极之间,并且样品到例如电化学电池的毛细管空间中的填充时间能够被检测。能够至少考虑到样品的填充时间来计算前脉冲时间,并且电位能够持续等于前脉冲时间的时间长度被施加在工作电极与对电极之间。然后能够确定样品中分析物的浓度。通过考虑到填充时间来计算前脉冲时间,能够针对分析物浓度实现更准确的结果。例如,诸如能够由跨样品改变的血细胞比容水平而产生的那些的误差能够被计及,由此导致样品中分析物的浓度的更准确确定。在用于检测样品中分析物的浓度的替换实施例中,能够基于所确定的初始填充速度而不是所确定的填充时间来对误差进行校正。这样的方法的一个示例在于 2009 年 10 月 30 日提交的、Ronald C. Chatelier, Dennis Rylatt, Linda Raineri 和 Alastair M. Hodges 的题为“System, Device and Methods for Measuring Whole Blood Haematocrit Based on Initial Fill

Velocity”的共同待决专利申请（申请序号 12/649, 509）中被公开，并且通过引用将其整体并入本文。

[0144] 温度校正

[0145] 在本发明的系统和方法的一些实施例中，由于减弱的来自温度的影响，能够对测试电流值应用血液温度校正以向分析物浓度提供提高的准确性。用于计算温度校正的分析物浓度的方法能够包括测量温度值并且计算温度校正值 C_T 。温度校正值 C_T 可以基于温度值和分析物浓度，例如葡萄糖浓度。因此，温度校正值 C_T 然后能够被用来针对温度对分析物浓度进行校正。

[0146] 初始地，能够获得未针对温度校正的分析物浓度，诸如来自以上等式 13 的葡萄糖浓度 $[G]$ 。温度值也能够被测量。温度能够使用被结合到测试计量器中的热敏电阻或其他温度读取装置来测量，或者通过任何数量的其他机构或装置来测量。随后，能够执行确定以确定温度值 T 是否大于第一温度阈值 T_1 。例如，温度阈值 T_1 可以是大约 15°C 。如果温度值 T 大于 15°C ，则第一温度函数能够被应用以确定温度校正值 C_T 。如果温度值 T 不大于 15°C ，则第二温度函数能够被应用以确定温度校正值 C_T 。

[0147] 用于计算温度校正值 C_T 的第一温度函数能够具有等式 15 的形式：

$$[0148] \quad \text{等式 15} \quad C_T = -K_9(T-T_{RT})+K_{10}[G](T-T_{RT})$$

[0149] 其中 C_T 是校正值， K_9 是第九常数（例如 0.59）， T 是温度值， T_{RT} 是室温值（例如 22°C ）， K_{10} 是第十常数（例如 0.00004），并且 $[G]$ 是葡萄糖浓度。当 T 大约等于 T_{RT} 时， C_T 是大约零。在一些实例中，第一温度函数能够被配置成在室温下本质上没有校正，使得变化能够在日常环境条件下被减少。用于计算第二校正值 C_T 的第二温度函数能够具有等式 16 的形式：

[0150] 等式 16 $C_T = -K_{11}(T-T_{RT})-K_{12}[G](T-T_{RT})-K_{12}[G](T-T_1)+K_{14}[G](T-T_1)$ 其中 C_T 是校正值， K_{11} 是第十一常数（例如 0.59）， T 是温度值， T_{RT} 是室温值， K_{12} 是第十二常数（例如 0.00004）， $[G]$ 是葡萄糖浓度， K_{13} 是第十三常数（例如 1.2）， T_1 是第一温度阈值，并且 K_{14} 是第十四常数（例如 0.005）。

[0151] 在使用等式 15 计算 C_T 以后，能够执行几个截断函数以确保 C_T 被约束到预定范围，由此减轻异常值的风险。在一个实施例中， C_T 能够被限于具有 -10 到 +10 的范围。例如，能够执行确定以确定 C_T 是否大于 10。如果 C_T 大于 10，则 C_T 被设置为 10。如果 C_T 不大于 10，则执行确定以确定 C_T 是否小于 -10。如果 C_T 小于 -10 则 C_T 能够被设置为 -10。如果 C_T 是已经在 -10 与 +10 之间的值，则通常不需要截断。

[0152] 一旦 C_T 被确定了，就能够计算温度校正的葡萄糖浓度。例如，能够执行确定以确定未针对温度校正的葡萄糖浓度（例如 $[G]$ ）是否小于 100mg/dL。如果 $[G]$ 小于 100mg/dL，则等式 17 能够被用来通过将校正值 C_T 加到葡萄糖浓度 $[G]$ 来计算温度校正的葡萄糖浓度 G_T ：

$$[0153] \quad \text{等式 17} \quad G_T = [G]+C_T。$$

[0154] 如果 $[G]$ 不小于 100mg/dL，则等式 18 能够被用来通过将 C_T 除以一、加一并且然后乘以葡萄糖浓度 $[G]$ 来计算温度校正的葡萄糖浓度 G_T ：

$$[0155] \quad \text{等式 18} \quad G_T = [G][1+0.01 \times C_T]。$$

[0156] 一旦确定葡萄糖浓度已针对温度的影响被校正，葡萄糖浓度就能够被输出，例如

到显示器。

[0157] 老化 / 存储校正

[0158] 在本发明的系统和方法的一些实施例中,另外的校正因子能够被应用于计算得到的葡萄糖浓度。这个校正因子能够被用来通过针对老化和 / 或存储条件对传感器性能的影响进行校正来提供提高的准确性。例如,能够测量与传感器的物理性质相关的参数并且该参数能够被用来计算校正的分析物浓度。在一些实施例中,与传感器的物理性质相关的参数能够是传感器的测量电容。

[0159] 例如在上面更详细地描述的类型电化学电池的传感器的测量电容能够与传感器的老化和 / 或存储条件相关。通过非限制性示例的方式,电化学电池的电容能够受到在电化学电池的制造中使用的粘合剂从间隔件层到样品反应室中的缓慢流动影响。随着传感器诸如在存储期间,特别是在升高的温度下老化,粘合剂能够流入反应室并且覆盖传感器的参考和 / 或对电极。例如,粘合剂能够引起电极的面积减少,这能够影响由传感器所进行的测量的准确性。电极面积的减少还能够与传感器的电容的降低相关。传感器的测量电容因此能够被用来计算校正因子,其能够被用来提高使用传感器进行的读取的准确性。

[0160] 在一个示例性实施例中,用于计算校正分析物浓度的方法能够包括测量电化学电池的物理性质,例如电容并且计算校正因子 C_c 。校正因子 C_c 可以基于所测量的物理性质。因此,校正因子 C_c 能够被用来计算校正分析物浓度。

[0161] 初始地,能够获得未校正的分析物浓度,诸如来自以上等式 13 的葡萄糖浓度 $[G]$ 。替换地,在下面所讨论的算法中使用的分析物浓度可以是已使用任何其他校正方法先前校正过的校正分析物浓度,例如上面更详细地讨论的温度和 / 或填充时间校正的分析物浓度。还能够例如使用上面所讨论的电容测量方法来得到传感器的测量电容。随后,能够执行确定以确定测量电容值 C 是否小于电容阈值 C_1 。在一些实施例中,电容阈值 C_1 可以是同类型的传感器的平均或理想电容。如果电容值 C 小于电容阈值 C_1 并且如果未校正 (或先前已校正) 的分析物浓度 $[G]$ 大于分析物浓度阈值 $[G_1]$,则电容校正函数能够被用来确定校正因子 C_c 。如果电容值 C 不小于电容阈值 C_1 和 / 或如果未校正 (或先前已校正) 的分析物浓度 $[G]$ 不大于分析物浓度阈值 $[G_1]$,则校正因子 C_c 能够被设置为零。例如,在一个实施例中,电容阈值 C_1 可以是大约 559 纳法拉并且分析物浓度阈值 $[G_1]$,例如葡萄糖浓度可以是大约 100mg/dL。因此,如果电容值 C 和 / 或分析物浓度 $[G]$ 具有 (一个或多个) 预定范围,则校正因子 C_c 能够使用电容校正函数来确定,否则校正因子 C_c 能够被设置为零。

[0162] 用于在测量电容值 C 小于电容阈值 C_1 并且未校正 (或先前已校正) 的分析物浓度 $[G]$ 大于分析物浓度阈值 $[G_1]$ 时计算电容校正因子 C_c 的电容校正函数能够具有等式 19 的形式:

[0163] 等式 19 $C_c = K_c (C_1 - C)$

[0164] 其中 C_c 是校正因子, K_c 是凭经验得到的常数 (例如 0.152), C_1 是电容阈值 (例如 559 纳法拉), 并且 C 是测量电容值。

[0165] 在例如使用等式 19 计算 C_c 后,几个截断函数能够被执行以确保 C_c 被约束到预定范围,由此通过限制应用于数据的最大校正来减轻异常值的风险。在一个实施例中,如果 C_c 大于截止值,则 C_c 能够被设置为该截止值。例如,能够执行确定以确定 C_c 是否大于截止值,例如 5。如果 C_c 大于截止值,例如 5,则 C_c 被设值为该截止值,例如 5。如果 C_c 不大于该截

止值,则通常不需要截断。

[0166] 一旦 C_c 被确定,则能够计算电容校正的葡萄糖浓度。例如,能够执行确定以确定未校正(或先前已校正)的分析物浓度 $[G]$ 是否小于分析物浓度阈值 $[G_1]$,例如如果分析物是葡萄糖,则分析物浓度阈值为 100mg/dL。如果 $[G]$ 小于分析物浓度阈值 $[G_1]$,则没有进一步的校正被应用。如果 $[G]$ 大于分析物浓度阈值 $[G_1]$,则等式 20 能够被用来通过将 C_c 除以一、加一并且然后乘以分析物浓度 $[G]$ 来计算电容校正的葡萄糖浓度 G_c :

[0167] 等式 18 $G_c = [G][1+0.01xC_c]$ 。

[0168] 一旦已针对老化和/或存储被校正的分析物浓度被确定,则葡萄糖浓度可以被输出,例如到显示器。

[0169] 示例 1

[0170] 用于针对用在电化学系统中的传感器的老化进行校正的算法的发展由以下示例来展示。在以下示例中,系统包括具有两个相对电极的传感器,其中试剂被设计为与样品反应并且在一个电极上被弄干。多个样品被提供用于分析以测试本文中所公开的系统、装置以及方法的性能。样品是包含了三种不同水平的血细胞比容和两种不同水平的葡萄糖的血液样品,其中的每一个都是已知的,因此测试结果的比较能够与实际结果相比较以确定系统、装置以及方法的准确性。三种水平的血细胞比容近似为 20%、37-45% 和 60%。两种水平的葡萄糖浓度近似为 250mg/dL 和 500mg/dL。测试三种水平的血细胞比容和两种水平的葡萄糖允许所公开的系统、装置以及方法的准确性在广泛的浓度水平上被确认。

[0171] 在这个示例中,第一组传感器在 5 摄氏度下被存储持续 4-21 周。第二组传感器在 30 摄氏度和 65% 的相对湿度下被存储持续 4-21 周。传感器被用上面所讨论的血液的样品来测试。在葡萄糖测量期间,传感器的电容也被计算。每个样品还使用 YSI2700 临床仪器来测试以给出葡萄糖的基线测量,基于传感器的测量与所述葡萄糖的基线测量相比较以提供 NGL 偏差数据。示出了相对于电容的 NGL 偏差的图 9 示意了在这些测试中得到的数据。如图 9 所示,偏差百分数与电容相关。特别地,较低的测量电容与增加的负偏差相关,如由图表中的回归线所示出的那样。

[0172] 示例 2

[0173] 电容校正算法的结果由以下示例来展示。在这个示例中,从示例 1 所讨论的实验中获得的数据基于上面更详细地讨论的校正算法而被校正。表 1 示出了通过应用校正算法所获得的葡萄糖测量结果的改善,所述数据表示偏差的百分数,当 $G < 80\text{mg/dL}$ 时所述偏差在由 YSI2700 临床仪器所进行的测量的给定数量的 mg/dL 之内,或者当 $G \geq 80\text{mg/dL}$ 时所述偏差在由 YSI2700 临床仪器所进行的测量的给定%之内。同样在表 1 中示出的是平均偏差和均方根偏差。

[0174] 表 1

[0175]		未校正数据	校正数据
	在 10%或 10mg/dL 之内的%偏差	93.48	94.84
	在 12%或 12mg/dL 之内的%偏差	97.29	97.73
	在 15%或 15mg/dL 之内的%偏差	99.21	99.29
	平均偏差	-1.67	-0.25
	RMS 偏差	5.45	5.15

[0176] 表的右列中的电容校正数据示出了当使用测量电容校正葡萄糖值时每个参数的改善。

[0177] 示例 3

[0178] 测试对更严重老化的传感器使用电容校正算法的结果由以下示例来展示。在这个示例中,该算法面临 60,864 个传感器的大得多的数据集的挑战,其中传感器在 5-40 摄氏度下被存储。表 2 中的结果示出了当使用所公开的电容校正算法时准确性和精度的一致改善。

[0179] 表 2

[0180]		未校正数据	校正数据
	在 10%或 10mg/dL 之内的%偏差	91.09	93.14
	在 12%或 12mg/dL 之内的%偏差	95.54	96.77
	在 15%或 15mg/dL 之内的%偏差	98.47	98.94
	平均偏差	-0.26	0.41
	全局 SD 偏差	5.83	5.40
	RMS 偏差	5.83	5.42
	联合精度	2.15	2.18
	测试的数量	60,864	60,864

[0181] 示例 4

[0182] 在高温下对未老化(刚制造好)的传感器使用电容校正算法的结果由以下示例来展示。在这个示例中,刚制造好的传感器在 5-45 摄氏度的温度范围内被测试。表 3 中的结果示出了当遍及各种模拟的高温天气条件应用电容校正算法时传感器的性能未显著地劣化。

[0183] 表 3

	未校正数据	校正数据
在 10%或 10mg/dL 之内的%偏差	96.39	96.37
在 12%或 12mg/dL 之内的%偏差	98.73	98.71
在 15%或 15mg/dL 之内的%偏差	99.73	99.71
[0184] 平均偏差	-0.51	-0.49
全局 SD 偏差	4.68	4.68
RMS 偏差	4.71	4.70
联合精度	2.44	2.43
测试的数量	5,178	5,178

[0185] 示例 5

[0186] 在室温下在扩大的血细胞比容和葡萄糖范围内对多个传感器制造批次和血液样品使用电容校正算法的结果由以下示例来展示。在这个示例中,传感器在室温下被测试。表 4 中的结果示出了电容校正算法还在室温下在扩大的血细胞比容和葡萄糖范围内提供准确的结果。

[0187] 表 4

	未校正数据	校正数据
在 10%或 10mg/dL 之内的%偏差	98.46	98.43
在 12%或 12mg/dL 之内的%偏差	99.39	99.38
在 15%或 15mg/dL 之内的%偏差	99.83	99.83
[0188] 平均偏差	-0.02	0.12
全局 SD 偏差	3.81	3.84
RMS 偏差	3.81	3.84
联合精度	1.86	1.88
测试的数量	50,997	50,997

[0189] 虽然已经就具体变化和示意图而言对本发明进行了描述,但本领域的技术人员将认识到,本发明不限于所描述的变化和图。此外,在上面所描述的方法和步骤指示按特定顺序发生的特定事件的情况下,本领域的技术人员将认识到特定步骤的排序可以被修改并且这样的修改是依照本发明的变化的。另外,在可能的情况下步骤中的一些可以在并行过程中同时被执行,以及如在上面所描述的那样顺序地被执行。因此,在存在本发明的变化方面,意图是本专利也将涵盖那些变化,所述变化在本公开内容的精神内或者等同于在权利要求中记载的发明。本文中所引用的所有公开文本和参考文献专门通过引用整体被并入本文。

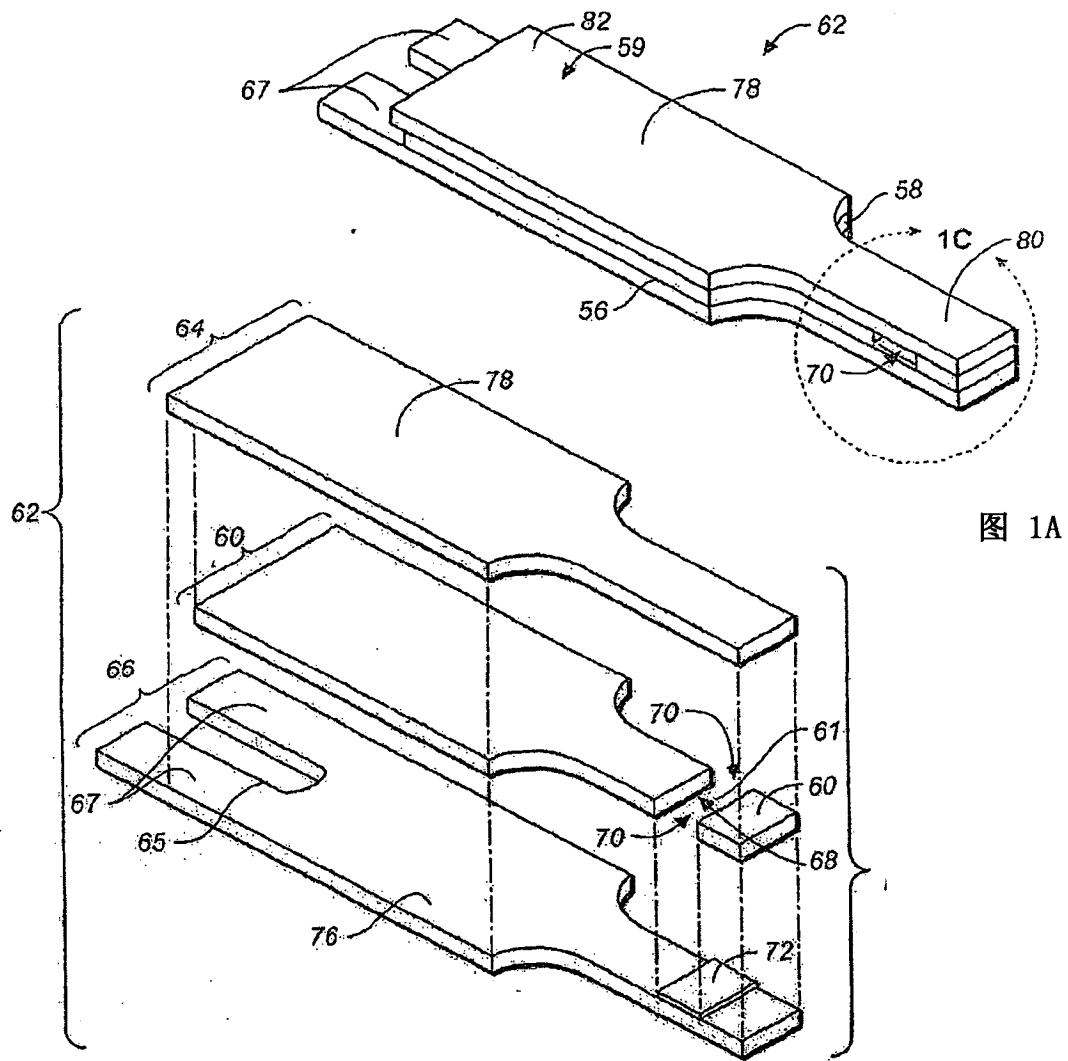


图 1A

图 1B

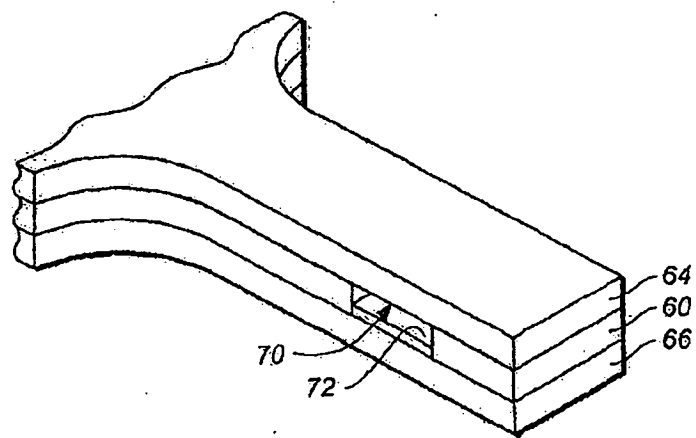


图 1C

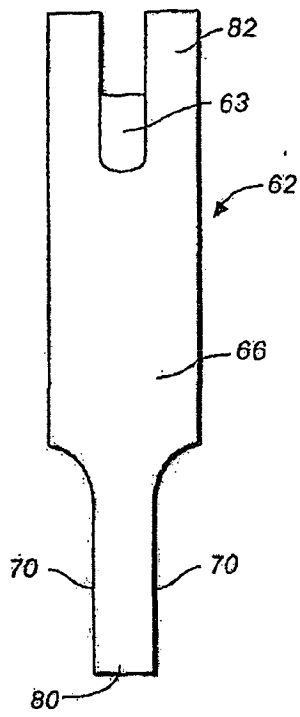


图 2

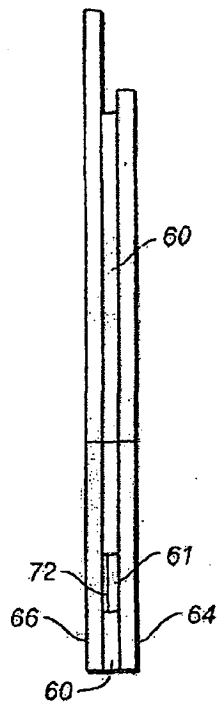


图 3

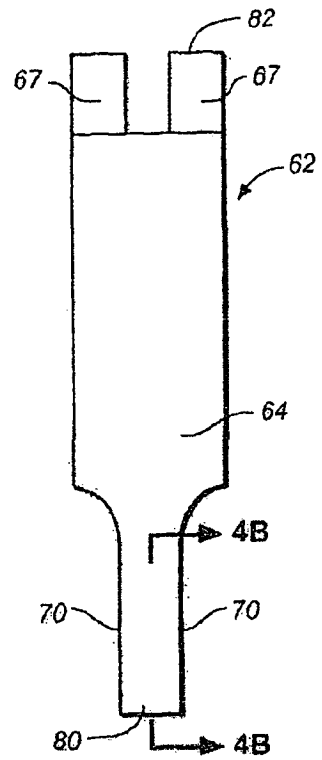


图 4A

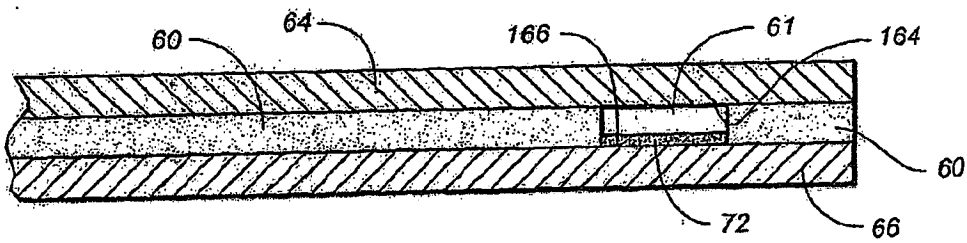


图 4B

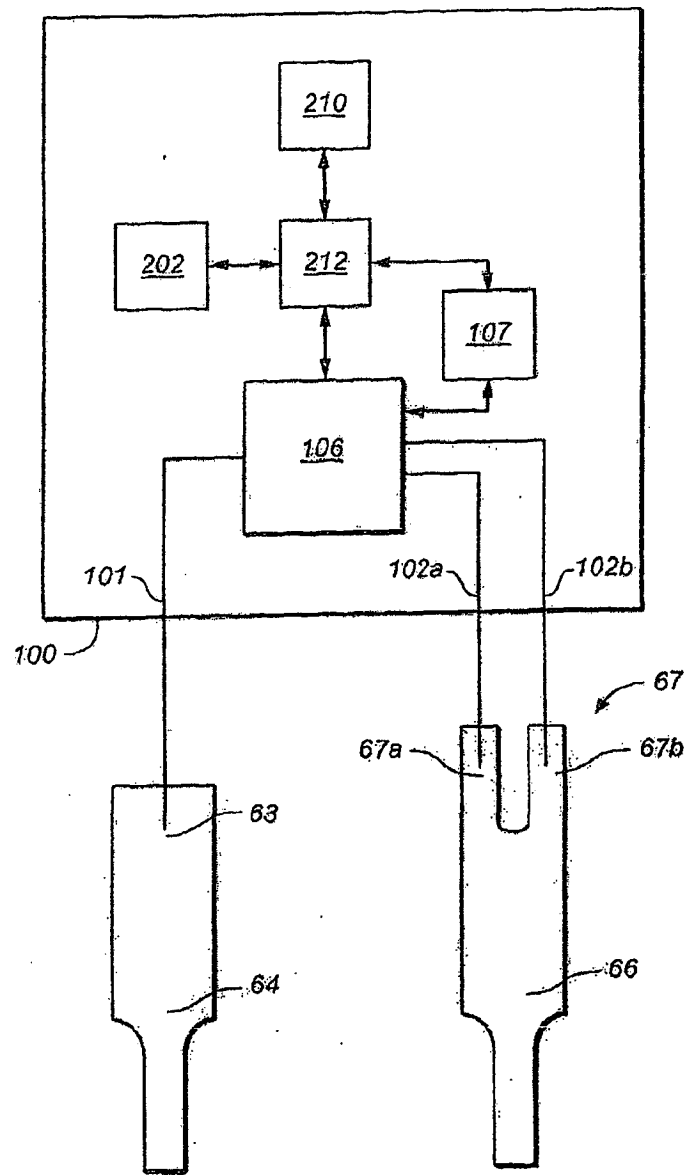


图 5

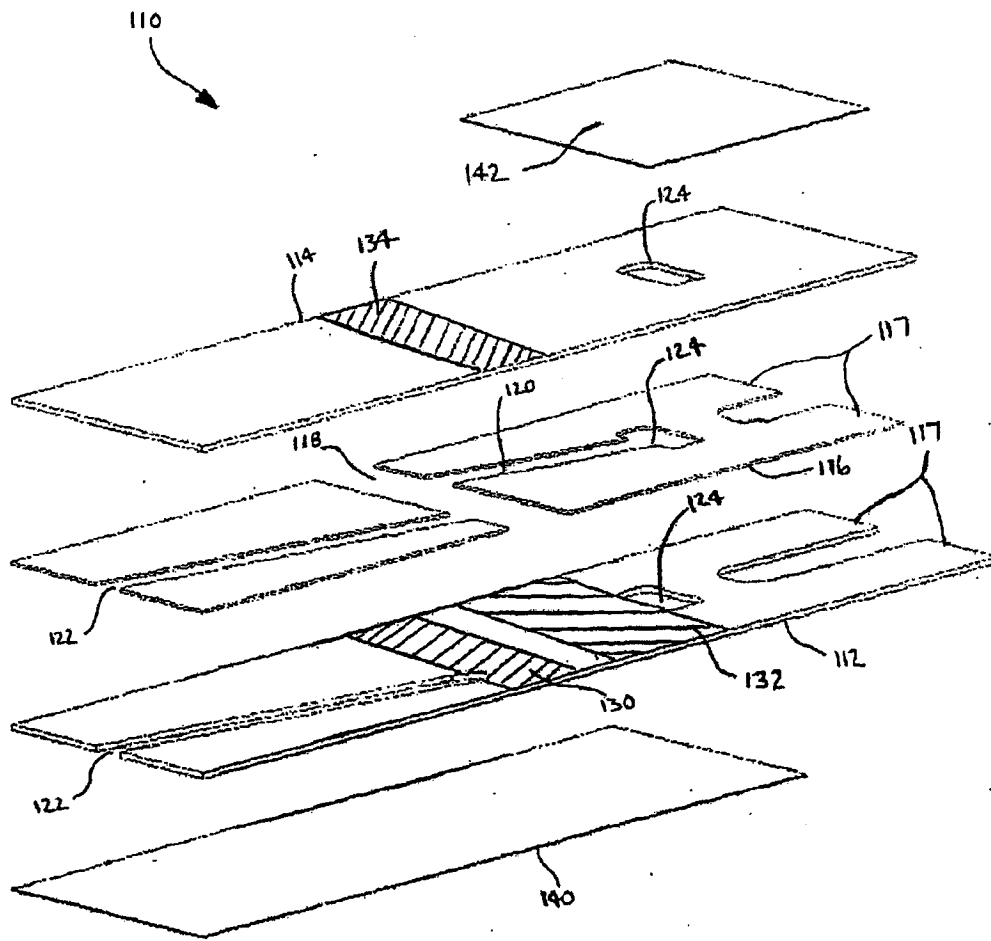


图 6

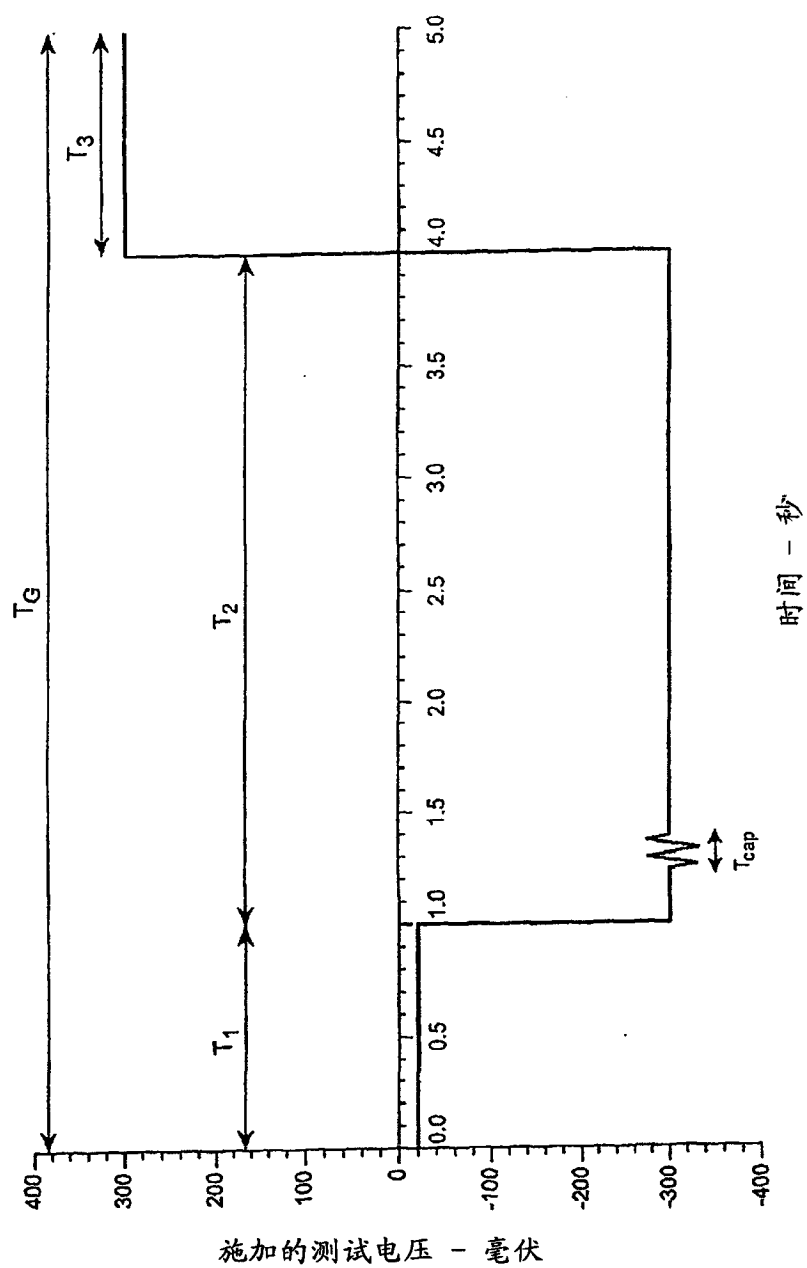


图 7A

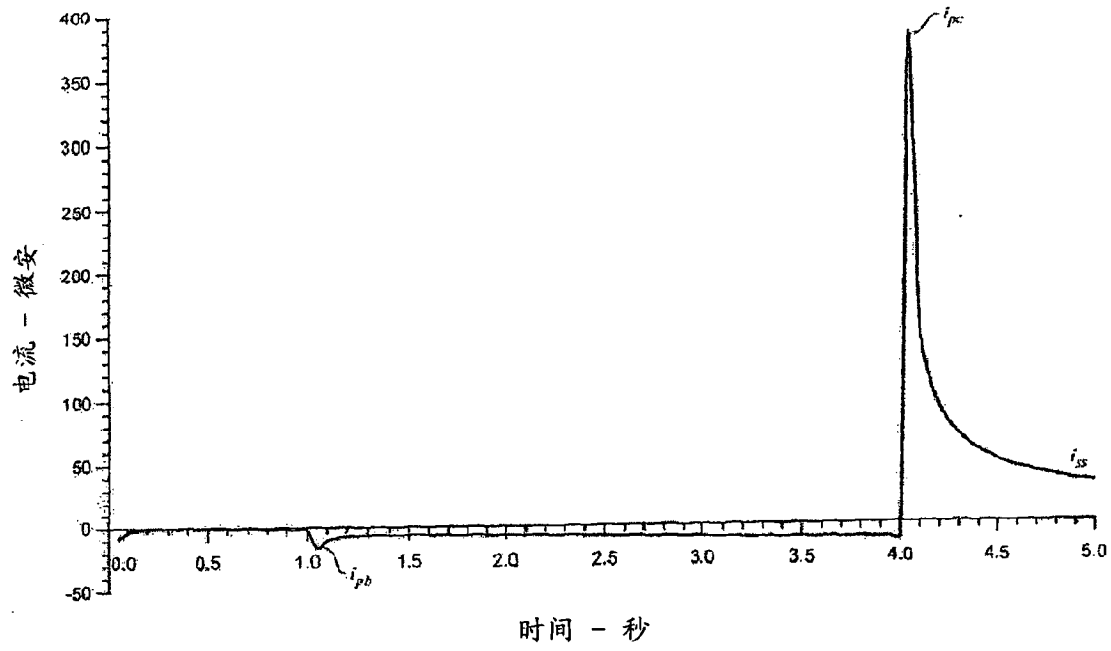


图 7B

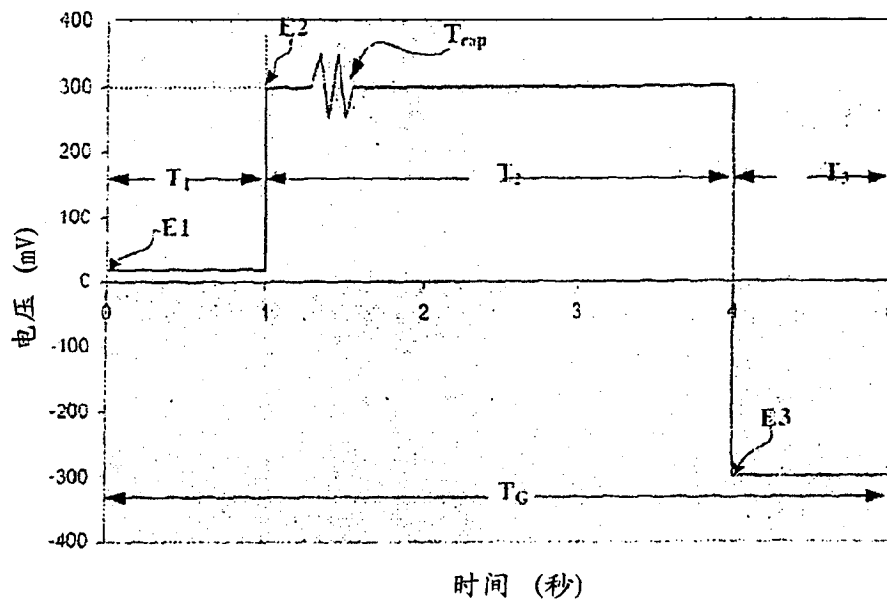


图 8A

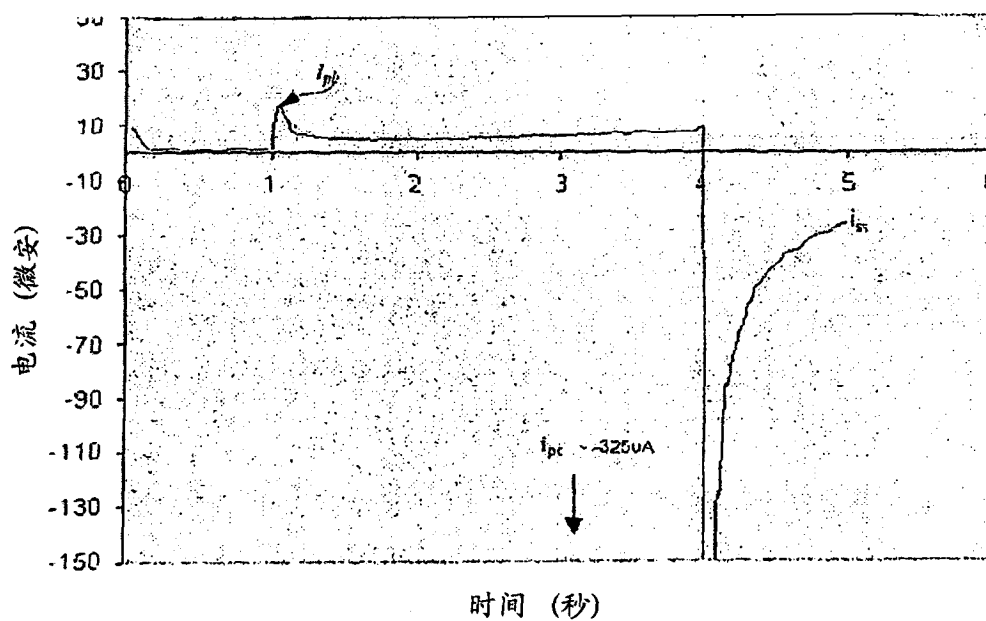


图 8B

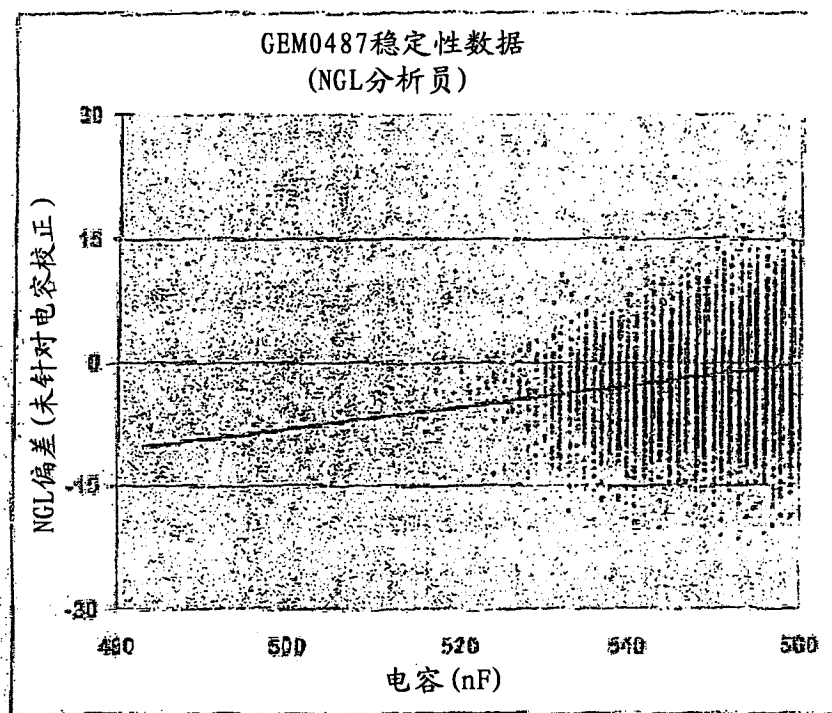


图 9