



(21)申請案號：101123860

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 07 月 03 日

(51)Int. Cl. : **G01N27/00 (2006.01)**
G01N33/66 (2006.01)**G01N33/50 (2006.01)**

(30)優先權：2011/07/22 美國

61/510,687

(71)申請人：拜耳保健公司 (美國) BAYER HEALTHCARE LLC (US)
美國(72)發明人：邢瑛 CHU, AMY H. (US)；沃查爾 溫德罕 瑪莉 艾倫 WARCHAL-WINDHAM,
MARY ELLEN (US)

(74)代理人：閻啟泰；林景郁

(56)參考文獻：

CN 102016574A

WO 2011091363A2

審查人員：林桂滿

申請專利範圍項數：27 項 圖式數：9 共 73 頁

(54)名稱

具有增進測量性能之生物感測器乾燥劑系統

BIOSENSOR DESICCANT SYSTEM HAVING ENHANCED MEASUREMENT PERFORMANCE

(57)摘要

一種生物感測器系統，所述生物感測器系統用於測定樣品中的分析物濃度，所述生物感測器系統包含容器和複數個測試感測器，所述容器包含密封入該容器中的除濕劑和所述複數測試感測器。當將所述容器在 50°C 的溫度下儲存兩周，隨後將各測試感測器從所述容器中移出，通過所述至少兩個導體連接至測量裝置，然後與包含分析物的複數樣品中的一個接觸，其中，所述複數樣品含有的分析物濃度跨越 50 mg/dL-600 mg/dL 範圍，通過所述測試感測器和所述測量裝置測定各樣品中的分析物濃度時，各個經測定的分析物濃度的偏差可在 ± 10 mg/dL 或 $\pm 10\%$ 內，並且所述經測定的分析物濃度的變異係數可為至多 2.5%。

A biosensor system for determining the concentration of an analyte in a sample includes a plurality of test sensors, and includes a container including a desiccant and the plurality of test sensors, sealed in the container. When the container is stored for two weeks at a temperature of 50°C, and each test sensor is subsequently removed from the container, connected through the at least two conductors to a measurement device and then contacted with one of a plurality of samples including an analyte, where the plurality of samples has analyte concentrations that span the range of 50 mg/dL - 600 mg/dL, and the analyte concentration in each sample is determined by the test sensor and the measuring device, the bias of each determined analyte concentration may be within ± 10 mg/dL or $\pm 10\%$, and the coefficient of variation of the determined analyte concentrations may be at most 2.5%.

指定代表圖：

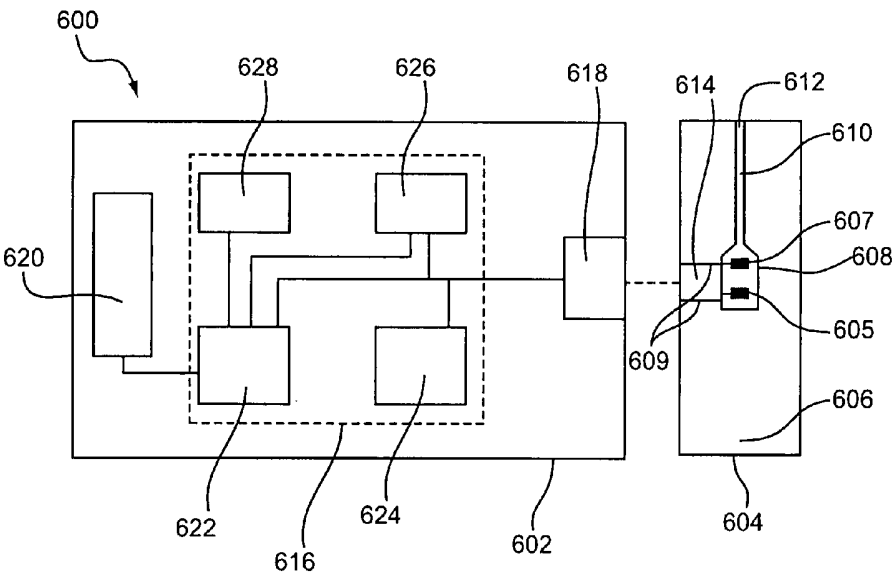


圖6

- 符號簡單說明：
- 600 . . . 生物感測器
 - 602 . . . 測量裝置
 - 604 . . . 測試感測器
 - 605 . . . 對電極
 - 606 . . . 基座
 - 607 . . . 工作電極
 - 608 . . . 儲槽
 - 609 . . . 導體
 - 610 . . . 通道
 - 612 . . . 開口
 - 614 . . . 樣品交界面
 - 616 . . . 電路
 - 618 . . . 感測器交界面
 - 620 . . . 顯示器
 - 622 . . . 處理器
 - 624 . . . 信號發生器
 - 626 . . . 任選溫度感測器
 - 628 . . . 儲存介質

生物感測器可被設計成用來對一種或多種分析物進行分析並可使用不同的樣品體積。某些生物感測器可分析單滴（如以體積計為 0.25-15 微升（ μL ））的全血。可使用臺式、攜帶型以及類似的測量裝置來使用生物感測器。攜帶型測量裝置可以是手提式的、並允許對樣品中的一種或多種分析物進行鑒定和/或定量。攜帶型測量裝置的實例包括 Bayer HealthCare(塔裏敦，紐約) 的 BREEZE® 和 CONTOUR® 測量儀，而臺式測量裝置的實例包括可從 CH Instruments (奧斯汀，德克薩斯州) 處得到的 Electrochemical Workstation。

在電化學生物感測器中，當將輸入信號施加至樣品時，由分析物的氧化/還原反應或氧化還原反應生成的電信號或對分析物進行回應的物質種類 (species) 的氧化/還原反應或氧化還原反應生成的電信號確定分析物濃度。所述輸入信號可作為單電脈衝施加或以多脈衝、序列或迴圈方式施加。可將氧化還原物質（如介體 (mediator)、酶或類似物質種類）添加到所述樣品以增強氧化還原反應期間從第一物質種類向第二物質種類的電子轉移。所述氧化還原物質可與單一分析物發生反應，由此提供了針對一部分所生成的輸出信號的特異性。

電化學生物感測器通常包含具有電接點 (electrical contacts) 的測量裝置，所述電接點連接測試感測器中的電導體。所述測試感測器可適宜於在活生物體的外部、內部或部分內部使用。當在活生物體外部使用時，將生物流體

的樣品引入所述測試感測器中的樣品儲槽中。可在引入用於分析的樣品前、在引入用於分析的樣品後、或在引入用於分析的樣品期間將所述測試感測器放置入測量裝置中。當在活生物體內部或部分在活生物體內部使用時，可將所述測試感測器連續地浸入樣品中或可將樣品間歇地引入至所述測試感測器。所述測試感測器可包括部分隔離一定體積樣品的儲槽，或者所述測試感測器可對樣品開放。類似地，所述樣品可連續地流過所述測試感測器或被中斷以進行分析。

通過在絕緣基板上配備或印刷電極（如通過在一個或複數個導體上配備一種或多種試劑組合物）可形成所述測試感測器。例如當工作電極和對電極被同種組合物塗覆時，可利用同種試劑組合物對所述導體中的複數個導體進行塗覆。本領域普通技術人員已知的多種技術可用於將所述試劑組合物配備在測試感測器上。可將所述試劑組合物作為試劑流體配備在導體上，然後進行乾燥。當將樣品引入至所述測試感測器時，所述試劑組合物開始再水化。

在每個導體上配備的試劑組合物可以相同或不同。因此，工作電極的試劑組合物可包含酶、介體和黏合劑，而對電極的試劑組合物可僅包含介體和黏合劑，該介體可與所述工作電極的介體相同或不同。試劑組合物可包含離子化劑（促進分析物的氧化或還原，如氧化還原酶）以及任意的介體或其他物質（協助分析物和工作電極之間的電子轉移）。

感測器系統用於測定樣品中的分析物濃度，所述生物感測器系統包含複數個測試感測器。各測試感測器包含：至少兩個導體，其中，所述導體中的一個是工作電極；並進一步包含試劑組合物，所述試劑組合物配備在所述工作電極上或鄰近所述工作電極。所述生物感測器系統進一步包含容器，所述容器包含密封入該容器中的除濕劑和所述複數測試感測器。當將所述容器在 50°C 的溫度下儲存兩周，隨後將各測試感測器從所述容器中移出，通過所述至少兩個導體連接至測量裝置，然後與包含分析物的複數樣品中的一個接觸，其中所述複數樣品含有的分析物濃度跨越 50 mg/dL-600 mg/dL 範圍，通過所述測試感測器和所述測量裝置測定各樣品中的分析物濃度時，各個經測定的小於 100 mg/dL 的分析物濃度的偏差 (bias) 在 ± 10 mg/dL 內；各個經測定的至少為 100 mg/dL 的分析物濃度的偏差在 $\pm 10\%$ 內。

在另一方面，本發明提供了生物感測器系統，所述生物感測器系統用於測定樣品中的分析物濃度，所述生物感測器系統包含複數個測試感測器。各測試感測器包含：至少兩個導體，其中，所述導體中的一個是工作電極；並進一步包含試劑組合物，所述試劑組合物配備在所述工作電極上或鄰近所述工作電極，其中，所述試劑組合物包含具有活性的氧化還原酶。所述生物感測器系統進一步包含容器，所述容器包含密封入該容器中的除濕劑和所述複數個測試感測器。當將所述容器在 50°C 的溫度下儲存兩周，隨後將各測試感測器從所述容器中移出時，各測試感測器的

試劑組合物保留了所述氧化還原酶活性的至少 75%。

在另一方面，本發明提供了生物感測器系統，所述生物感測器系統用於測定樣品中的分析物濃度，所述生物感測器系統包含複數個測試感測器。各測試感測器包含：至少兩個導體，其中，所述導體中的一個是工作電極；並進一步包含試劑組合物，所述試劑組合物配備在所述工作電極上或鄰近所述工作電極。所述生物感測器系統進一步包含容器，所述容器包含密封入該容器中的除濕劑和所述複數個測試感測器。當將所述容器在 50°C 的溫度下儲存兩周，隨後將各測試感測器從所述容器中移出，通過所述至少兩個導體連接至測量裝置，然後與包含分析物的複數個樣品中的一個接觸，其中所述複數樣品含有的分析物濃度跨越 50 mg/dL-600 mg/dL 範圍，通過所述測試感測器和所述測量裝置測定各樣品中的分析物濃度時，經測定的分析物濃度的變異係數 (coefficient of variation) 為至多 2.5%。

在另一方面，本發明提供了增強測試感測器測量性能的方法，所述方法包括將所述測試感測器密封入包含除濕劑的容器中。所述測試感測器包含：至少兩個導體，其中，所述導體中的一個是工作電極；以及試劑組合物，所述試劑組合物配備在所述工作電極上或鄰近所述工作電極。當在 40°C 與 10%-20% RH 的環境接觸時，所述除濕劑最多吸收其重量 15% 的水。

在另一方面，本發明提供了生物感測器系統，所述生物感測器系統用於測定樣品中的分析物濃度，所述生物感

含傳統除濕劑或無除濕劑的容器中的可比的測試感測器相比，儲存於包含這類除濕劑的容器中的測試感測器可提供對分析物濃度更準確和/或更精密的測定。因此，甚至在將所述測試感測器在非最佳條件下長時間儲存時，所述生物感測器系統的測試感測器也可提供具有快速分析時間的始終如一地準確的分析。

一種生物感測器系統，所述生物感測器系統包含複數個測試感測器，各測試感測器包含：至少兩個導體，其中，所述導體中的一個是工作電極；以及試劑組合物，所述試劑組合物配備在所述工作電極上或鄰近於所述工作電極。所述生物感測器系統進一步包含容器，所述容器包含除濕劑。將所述複數個測試感測器密封入所述容器中。

當在 40°C 與 10%-20% 相對濕度 (RH) 的環境接觸時，所述生物感測器系統的容器中的除濕劑較佳最多吸收其重量 15% 的水。當在 40°C 與 10%-20% RH 的環境接觸時，更佳者，所述除濕劑最多吸收其重量 10% 的水。當在 40°C 與 10%-20% RH 的環境接觸時，更佳者，所述除濕劑吸收其重量 5%-10% 的水。

當在 40°C 與 10%-20% RH 的環境接觸時，吸收其重量 5%-10% 的水的除濕劑的實例包括矽膠。對於 0% 至大約 60% 的 RH 值，矽膠能夠以大致與周圍環境的相對濕度成比例的水平吸收水分。因此，比起乾燥矽膠樣品從具有較高相對濕度的周圍環境中吸收的水分，相同的乾燥矽膠樣品將從具有低相對濕度的周圍環境中吸收較少水分。

相比之下，傳統上用於測試感測器容器中的分子篩除濕劑可迅速地從具有 10%-20% RH 的環境中吸收大量水分。當在 40℃ 與 5% RH 的環境接觸時，分子篩（如包含多孔結晶狀鋁矽酸鹽的分子篩）可吸收其重量 15%-20% 以上的水，然後，隨著相對濕度增高，可吸收的額外水分極少。因此，只要所吸收的水的量小於乾燥分子篩樣品的持水量（moisture capacity），乾燥分子篩樣品從具有低相對濕度的周圍環境中吸收的水的量將與相同的乾燥分子篩樣品從具有較高相對濕度的周圍環境中吸收的水的量相同。

當在 40℃ 與 10%-20% RH 的環境接觸時，可最多吸收其重量 15% 的水的除濕劑的實例包括摻混聚合物的分子篩的組合物。可通過將除濕劑與聚合物摻混來降低除濕劑的吸水能力。由於處於聚合物中的除濕劑僅部分地暴露至環境，水分吸收能夠以比純除濕劑的吸收速度要慢的速度發生。當在 40℃ 與 10%-20% RH 的環境接觸時，可最多吸收其重量 15% 的水的除濕劑的另一實例包括分子篩與矽膠的摻混物。對所述摻混物中的分子篩和矽膠的類型及相對量進行選擇，使得能夠設計該共混組合物在低相對濕度下所吸收的總水分。

圖 1A-圖 1C 示出了來自葡萄糖濃度為 400 毫克/分升（mg/dL）且血細胞比容量為 40% 的全血樣品的測試感測器輸出信號。所述測試感測器以 50 個測試感測器的組被密封在容器中，所述容器具有 22.5 mg/測試感測器的傳統除濕劑“分子篩 13x”（圖 1A）、30 mg/測試感測器的矽膠（圖 1B）

或無除濕劑（圖 1C）。所述“分子篩 13x”除濕劑包含具有“X 型”晶體結構（包含大約 9 埃的有效孔開口）的矽酸鋁鈉（sodium alumino-silicate）。對於各類型的除濕劑，將半數的所述容器在 50℃ 儲存兩周，同時將另外半數的所述容器在 -20℃ 儲存兩周。在 50℃ 兩周的熱應激環境是通常被用來評價生物感測器適用期末期性能的加速應力條件。在所述儲存期後，將測試感測器從它們的容器中移出，通過它們的導體連接至測量裝置，與包含葡萄糖作為分析物的全血樣品接觸，並用於進行所述全血樣品的電化學分析。

如 Wu 等人在發明名稱爲“Gated Amperometry”的美國專利公開 2008/0173552 中和 Wu 在發明名稱爲“Rapid-Read Gated Amperometry”的美國專利公開 2009/0145779 中所述的，通過測量裝置輸入至測試感測器的信號爲門控安培脈衝序列，並且一個或複數個輸出電流值與樣品的分析物濃度相關。以引用的方式將這些專利申請關於門控安培脈衝序列和輸出電流值與分析物濃度的相關性的公開內容並入本文。

圖 1D 描述了門控脈衝序列，其中，輸入信號包含多脈衝。將從所述脈衝得到的輸出信號電流值繪製在各脈衝上方。將所記錄的中間信號電流值繪製爲圓圈。各 i 值爲回應所述輸入信號的輸出信號電流值。 i 值下標中的第一個數位表示脈衝數，下標中的第二個數位表示記錄電流值時的輸出信號的次序。例如， $i_{2,3}$ 表示對於第二脈衝所記錄的第三電流值。

用於生成圖 1A-圖 1C 的圖的脈衝包含由 7 次弛豫分隔開的 8 次激發。第二次激發到第八次激發的持續時間為約 0.4 s，第二次弛豫到第七次弛豫的持續時間為約 1 s。在第二次激發到第八次激發期間記錄了三個輸出電流值。

輸出電流值（如圖 1A-圖 1D 中所表示的值）可通過相關性（correlation）與樣品中的分析物濃度相關聯。通過繪製針對包含分析物的一系列儲液中的已知濃度分析物在分析中的特定時間下的輸出電流，可得到輸出電流值與樣品的分析物濃度的相關性。為使來自輸出信號的輸出電流值與樣品的分析物濃度相關，來自所述激發的起始電流值優選比在隨後的衰減（decay）中的電流值更高。優選地，與樣品的分析物濃度相關的輸出電流值來自如下衰減：所述衰減包含反映測試感測器最大動力學性能的電流資料。構成輸出電流基礎的氧化還原反應動力學受複數因素的影響。這些因素可包括：試劑組合物再水化速度、酶系統與分析物反應速度、酶系統將電子轉移至介體的速度以及介體將電子轉移至電極的速度。

當具有衰減電流值的激發的起始電流值是多次激發中的最大值時，在門控安培脈衝序列激發期間可達到測試感測器的最大動力學性能。優選地，當具有衰減電流值的激發所得到的電流終值（last in time current value）是多次激發所得到的最大電流終值時，達到測試感測器的最大動力學性能。更佳者，當具有衰減電流值的激發的起始電流值是多次激發中的最大值，並且同一激發所得到的電流終值

是多次激發所得到的最大電流終值時，達到測試感測器的最大動力學性能。可在具有衰減電流值的第一次激發時達到最大動力學性能，或者可在隨後的激發（如具有衰減電流值的第二次激發、第三次激發或更後面的激發）時達到最大動力學性能。

可就參數“峰值時間”描述最大動力學性能，所述“峰值時間”為在包含分析物的樣品與測試感測器接觸後，電化學測試感測器獲得其最大輸出電流值的時間。最大輸出電流值較佳用於與樣品的分析物濃度的相關性。測試感測器的峰值時間較佳為在向所述測試感測器中引入樣品後小於約 7 s、更佳為小於約 5 s。較佳者，所述峰值時間為在向所述測試感測器中引入樣品後約 0.4 s 至約 7 s 內、更佳為約 0.6 s 至約 6.4 s 內、更佳選為約 1 s 至約 5 s 內、並且最佳為約 1.1 s 至約 3.5 s 內。

參照圖 1A，對於已密封入具有傳統除濕劑的容器中的測試感測器，在 50°C 儲存兩周後（峰值時間= ~ 3.5 s）比起在 -20°C 儲存兩周後（峰值時間= ~ 2 s）具有更長的峰值時間。相比之下，對於與矽膠除濕劑密封的感測器（圖 1B）或者未與除濕劑密封的感測器（圖 1C），在 50°C 儲存兩周後的峰值時間比起在 -20°C 儲存兩周後（峰值時間= ~ 2 s）的峰值時間沒有增加。因此，當儲存溫度從 -20°C 增高至 50°C 時，用傳統除濕劑儲存的測試感測器獲得最大輸出電流值所需的時間增加了 75% ($75\% = 100\% \times [(3.5\text{s} - 2\text{s}) / 2\text{s}]$)；而當儲存溫度從 -20°C 增高至 50°C 時，用矽膠除濕劑儲存的測試

感測器或者未用除濕劑儲存的測試感測器獲得最大輸出電流值所需的時間顯示出 0% 的增加。

由於測試感測器的葡萄糖結果通常源自於在固定時間點測定的輸出電流，測試感測器電流曲線（current profile）的任何變化可產生不一致的葡萄糖分析結果。對於在較短時間（如 10 s 以下）下進行的分析而言，不準確度增高尤其明顯。對於用於圖 1A-圖 1C 檢測的測試感測器，與傳統除濕劑密封的測試感測器的電流曲線的變化導致了在所述生物感測器的偏差方面不期望的增高。

在準確度和/或精密度方面對生物感測器系統的測量性能進行了限定。準確度反映了隨機誤差分量和系統誤差分量的聯合效應。系統誤差（或真實度）是生物感測器系統測定的樣品分析物濃度的平均值與樣品分析物濃度的一個或複數採納的參考值（accepted reference values）之間的差異。真實度可表示為平均偏差，較大的平均偏差值代表著較低的真實度，並由此得到較低的準確度。精密度反映了對於平均值來說的多次分析物讀數之間的一致性程度。分析中的一個或複數誤差導致了由生物感測器系統測定的分析物濃度的偏差和/或不精密。因此，生物感測器系統的分析誤差降低使得準確度增高，並因此在測量性能方面得以改進。

根據樣品中的分析物濃度，可將偏差表示為“絕對偏差”或“百分比偏差”。絕對偏差可用測量單位如 mg/dL 來表示，並可用於分析物濃度小於 100 mg/dL 的情況。百分比

偏差可表示為絕對偏差值相對於參考值的百分比，並可用於分析物濃度至少為 100 mg/dL 的情況。採納的參考值可由校準用儀器（如可從 YSI 公司（Yellow Springs，俄亥俄州）得到的 YSI 2300 STAT PLUS™ 葡萄糖分析儀）獲得。

落入所選偏差邊界的“偏差限”的分析的百分比表示接近於參考濃度的經測定的分析物濃度的百分比。因此，所述偏差限限定了經測定的分析物濃度與參考濃度的接近程度。對於小於 100 mg/dL 的分析物濃度，該偏差限可表示為絕對偏差限；或對於至少為 100 mg/dL 的分析物濃度而言，該偏差限可表示為百分比偏差限。例如，比起在所進行的 100 次分析中有 80 次（80%）落入 $\pm 10\%$ 的偏差限來說，在所進行的 100 次分析中有 95 次（95%）落入 $\pm 10\%$ 的偏差限為更準確的結果。類似地，比起在所進行的 100 次分析中有 95 次落入 $\pm 10\%$ 的偏差限來說，在所進行的 100 次分析中有 95 次落入 $\pm 5\%$ 的偏差限為更準確的結果。因此，落入所選偏差限的分析的百分比的增高、或落入更窄偏差限內的分析的百分比的增高表示生物感測器系統測量性能的增高。

圖 2A 和圖 2B 描述了血細胞比容量為 40% 且葡萄糖濃度為 50 mg/dL、100 mg/dL、400 mg/dL 或 600 mg/dL 的全血樣品的葡萄糖分析的偏差（絕對偏差或百分比偏差）的圖。將分析中所使用的測試感測器以 50 個測試感測器的組密封入包含 0-22.5 mg/測試感測器的傳統除濕劑分子篩 13x 的容器中（圖 2A）、或包含 0-30 mg/測試感測器的矽膠的容

器中（圖 2B），並在 50°C 儲存兩周。在所述儲存期後，將測試感測器從它們的容器中移出，通過它們的導體連接至測量裝置，然後與全血樣品中的一個接觸。

在無除濕劑時（0 mg 除濕劑/測試感測器），對於包含低濃度葡萄糖（50 mg/dL）的樣品而言，測試感測器熱應激後的血糖分析具有 15 mg/dL 的正偏差；對於具有 100 mg/dL 和 400 mg/dL 葡萄糖濃度的樣品而言，所述血糖分析具有 7%-10% 的偏差；對於包含高濃度葡萄糖（600 mg/dL）的樣品而言，所述血糖分析幾乎無偏差。將測試感測器與傳統分子篩除濕劑一起密封，校正了具有低濃度葡萄糖和正常濃度葡萄糖的樣品的正偏差；然而，隨著除濕劑水平增高，具有 600 mg/dL 葡萄糖的樣品的偏差增高至 -10% 和 -15%（圖 2A）。相比之下，對於具有小於 100 mg/dL 葡萄糖的樣品而言，用 30 mg/感測器的矽膠進行儲存的感測器的偏差在 5 mg/dL 偏差內，對於具有 100 mg/dL-600 mg/dL 葡萄糖的樣品而言，所述偏差在 $\pm 5\%$ 偏差內（圖 2B）。

相比於未與除濕劑（圖 1C）或與較弱的矽膠除濕劑（圖 1B、圖 2B）密封的進行了類似處理的測試感測器的結果，在傳統除濕劑存在的情況下，對於在 50°C 密封兩周的測試感測器而言，在分析峰值時間（圖 1A）和分析偏差（圖 2A）方面的增高令人驚訝。通常，除濕劑已被用於防止試劑組合物的組分（包括介體）在測試感測器使用前的轉化。因此，出乎意料的是，相對於未用除濕劑或用較弱的除濕劑儲存的可比的測試感測器，尤其是當分析樣品具有高的分

析物濃度時，用傳統除濕劑儲存的測試感測器將削弱所述測試感測器的準確度和/或其適用期。

對於包含密封入具有除濕劑的容器中的複數測試感測器的生物感測器系統而言，可通過以下方式對該系統的準確度進行評價：使用測試感測器測定具有已知濃度（跨越一定的濃度範圍）分析物的樣品中分析物含量，然後計算測定值相對於實際濃度的偏差。在此評價中，將複數測試感測器在 50°C 的溫度下密封入包含除濕劑的容器中兩周，其中，各測試感測器包含：至少兩個導體，所述導體中的一個是工作電極；以及試劑組合物，所述試劑組合物配備在所述工作電極上或鄰近所述工作電極。然後，將各測試感測器從容器中移出，通過所述至少兩個導體連接至測量裝置，與具有已知分析物含量的樣品中的一個接觸，並用於測定樣品中的分析物濃度。

在此此實例中，對於分析物濃度跨越 50 mg/dL-600 mg/dL 範圍的樣品而言，較佳者，經測定的小於 100 mg/dL 的分析物濃度中的 95% 在 ± 10 mg/dL 偏差限內，經測定的至少為 100 mg/dL 的分析物濃度中的 95% 在 $\pm 10\%$ 百分比偏差限內。用語“分析物濃度跨越 50 mg/dL-600 mg/dL 範圍”的意思是樣品中的至少一個的分析物濃度為 50 mg/dL，其他樣品中的至少一個的分析物濃度為 600 mg/dL。如果有的話，剩餘樣品可具有 50 mg/dL 和 600 mg/dL 之間的分析物濃度。更佳者，經測定的小於 100 mg/dL 的分析物濃度中的 97%、99% 或 100% 在 ± 10 mg/dL 偏差限內，經測定的至少為

100 mg/dL 的分析物濃度中的 97%、99%或 100%在 $\pm 10\%$ 百分比偏差限內。

在上述實例中，較佳者，經測定的小於 100 mg/dL 的分析物濃度中的 95%、97%、99%或 100%在 ± 7 mg/dL 偏差限內，經測定的至少為 100 mg/dL 的分析物濃度中的 95%、97%、99%或 100%在 $\pm 7\%$ 百分比偏差限內。更佳者，經測定的小於 100 mg/dL 的分析物濃度中的 95%、97%、99%或 100%在 ± 5 mg/dL 偏差限內，經測定的至少為 100 mg/dL 的分析物濃度中的 95%、97%、99%或 100%在 $\pm 5\%$ 百分比偏差限內。較佳者，，在此此實例中，密封入容器中的測試感測器的數量為至少 5 個，較佳為至少 10 個、至少 25 個、至少 50 個或至少 100 個。較佳者，在此此實例中，所述樣品具有跨越 10 mg/dL-600 mg/dL 範圍的分析物濃度。

生物感測器系統的精密度可表示為複數經測定的分析物濃度的偏差相對於平均值的分散度 (spread) 或方差 (variance)。可計算使用測試感測器進行的多次分析的平均值和標準差，其中，標準差描述了多次分析相互間的分散度。可由平均值和標準差計算變異係數 (CV%)，其中，CV%被定義為 (標準差/平均值) *100%。經測定的分析物濃度的較低分散度反映為較小的標準差，該較小的標準差又得到較小的 CV%。因此，CV%可被認為是多次分析的精密度的指標，CV%的降低表示生物感測器系統測量性能的增高。

對於包含密封入具有除濕劑的容器中的複數測試感測

器的生物感測器系統而言，可通過如下方式評價該系統的精密度：使用測試感測器測定具有已知濃度分析物的樣品的分析物含量，然後計算該測定值的 CV%。在此評價中，將複數測試感測器在 50°C 的溫度下密封入包含除濕劑的容器中兩周，其中，各測試感測器包含：至少兩個導體，所述導體中的一個為工作電極；以及試劑組合物，所述試劑組合物配備在所述工作電極上或鄰近所述工作電極。然後，將各測試感測器從所述容器中移出，通過所述至少兩個導體連接至測量裝置，與具有已知分析物含量的樣品中的一個接觸，並用於測定樣品中的分析物濃度。然後計算經測定的分析物濃度的 CV%。在此實例中，經測定的分析物濃度的 CV% 優選為至多 2.5%。經測定的分析物濃度的 CV% 更優選為至多 2%。

表 1 列出了血細胞比容量為 42% 且葡萄糖濃度為 50 mg/dL、100 mg/dL、400 mg/dL 或 600 mg/dL 的全血樣品的葡萄糖分析的 CV%。將該分析中使用的測試感測器以 50 個測試感測器的組密封入容器中，所述容器不含除濕劑、具有 7.5 mg/測試感測器的傳統除濕劑分子篩 13x 或 22.5 mg/測試感測器的傳統除濕劑分子篩 13x、或者具有 10 mg/測試感測器的矽膠除濕劑或 30 mg/測試感測器的矽膠除濕劑。將所述容器在 50°C 儲存兩周。在所述儲存期後，將測試感測器從它們的容器中移出，通過它們的導體連接至測量裝置，與全血樣品中的一個接觸，並用於測定樣品中的葡萄糖濃度。所列出的各結果是基於使用 10 個測試感測器的測定值。

表 1 在 50°C 熱應激 2 周的測試感測器的分析精密度

除濕劑		葡萄糖濃度的 CV% (%) :			
類型	含量 (mg/感測器)	50 mg/dL	100 mg/dL	400 mg/dL	600 mg/dL
無	0	1.9	1.8	2.4	1.3
分子篩	7.5	2.4	4.9	1.5	2.8
	22.5	2.9	2.4	2.1	2.0
矽膠	10.0	3.3	1.6	2.5	1.4
	30.0	1.5	1.1	1.3	1.1

表 2 列出了如表 1 所述的葡萄糖分析的 CV%，但是，其中的測試感測器是在 -20°C 儲存兩周。所列出的各結果是基於使用 10 個測試感測器的測定值。

表 2 在 -20°C 儲存 2 周的測試感測器的分析精密度

除濕劑		葡萄糖濃度的 CV% (%) :			
類型	含量 (mg/感測器)	50 mg/dL	100 mg/dL	400 mg/dL	600 mg/dL
無	0	2.9	2.9	1.6	1.0
分子篩	7.5	1.3	1.5	3.4	1.3
	22.5	5.8	4.2	1.9	1.5
矽膠	10.0	1.8	3.3	1.6	1.3
	30.0	1.8	2.1	2.0	1.3

觸。由於所述樣品不含葡萄糖，測量到的背景電流歸因於處於經還原的氧化態的物質（如還原的介體）的存在。

在無除濕劑時儲存在容器中的測試感測器（圖 3A 和圖 3B 中的 0 mg 除濕劑/感測器）顯示出在熱應激後生物感測器背景電流方面的大的增高：背景電流從 25°C 的~90 毫微安培（nA）增高至 50°C 的~175 nA。此增高與如下傳統理論一致：除濕劑對維持測試感測器中的低背景電流（可能是通過防止介體的自還原）很重要。感測器背景電流的增高可能是在具有較低葡萄糖濃度（50 mg/dL 或 100 mg/dL）的樣品中產生圖 2A 和圖 2B 中所示的正分析偏差的原因。比起在矽膠存在的情況下儲存的測試感測器（10 mg/感測器；圖 3B），在傳統分子篩除濕劑存在的情況下儲存的測試感測器（圖 3A）需要較少的除濕劑（7.5 mg/感測器）來維持低背景電流。因此，傳統除濕劑看起來達到了抑制介體還原過早發生的預期作用。

在圖 3A 的實例中，與傳統除濕劑在 50°C 儲存兩周的測試感測器的背景電流為與傳統除濕劑在 -20°C 儲存兩周的相同測試感測器的經測量的背景電流的大約 $\pm 30\%$ 以內（7.5 mg/感測器）或大約 $\pm 20\%$ 以內（22.5 mg/感測器）（ $\sim 30\% = [(90 \text{ nA} - 70 \text{ nA}) / 70 \text{ nA}] \times 100\%$ ； $\sim 20\% = [(90 \text{ nA} - 75 \text{ nA}) / 75 \text{ nA}] \times 100\%$ ）。在圖 3B 的實例中，與 30 mg/感測器的矽膠除濕劑在 50°C 儲存兩周的測試感測器的背景電流為與傳統除濕劑在 -20°C 儲存兩周的相同測試感測器的經測量的背景電流的大約 $\pm 10\%$ 以內（ $\sim 10\% = [(85 \text{ nA} - 80 \text{ nA}) / 80 \text{ nA}] \times 100\%$ ）。

因此，對於包含密封入容器中的複數測試感測器的生物感測器系統而言，可通過如下方式來評價儲存期間介體過早發生的還原：使用測試感測器測量不含分析物的樣品的電化學分析中的背景電流。在此評價中，將複數測試感測器在 50°C 的溫度下密封入容器中兩周，其中，各測試感測器包含：至少兩個導體，所述導體中的一個是工作電極；以及試劑組合物，所述試劑組合物包含配備在所述工作電極上或鄰近於所述工作電極的介體。然後，將各測試感測器從所述容器中移出，通過所述至少兩個導體連接至測量裝置，並與不含分析物的樣品接觸，然後用於測量背景電流。較佳者，經測量的背景電流是在於-20°C 儲存兩周的相同測試感測器的經測量的背景電流的 $\pm 20\%$ 內。較佳者，經測量的背景電流是在於-20°C 儲存兩周的相同測試感測器的經測量的背景電流的 $\pm 10\%$ 內或 $\pm 5\%$ 內。

在圖 1-圖 5 中所使用的測試感測器的試劑組合物中的介體為雙電子轉移介體 3-(2',5'-二磺基苯基亞氨基)-3H-吩噻吡雙鈉鹽。在測試感測器儲存期間觀察到的水分的作用被認為適用於其他雙電子轉移介體，如其它有機醌和氫醌。這類介體的實例包括：菲咯啉醌 (phenanthroline quinone)；吩噻吡和吩噻吡衍生物，如：3-苯基亞胺基-3H-吩噻吡 (PIPT) 和 3-苯基亞胺基-3H-吩噻吡 (PIPO)；3-(苯基氨基)-3H-吩噻吡；吩噻吡；和 7-羥基-9,9-二甲基-9H-吡啶-2-酮及其衍生物。在測試感測器儲存期間觀察到的水分的作用還被認為適用於單電子轉移介體，如 1,1'-二甲基二

茂鐵、亞鐵氰化物以及鐵氰化物、六胺合鈉（III）和六胺合鈉（II）。

對這些關於峰值時間、偏差和/或精密度的令人驚訝的結果的一種可能的解釋是較弱的除濕劑可提供對測試感測器試劑組合物中的酶的預料不到地良好保護。比起傳統除濕劑，較弱的除濕劑（如矽膠）看起來與 FAD-GDH 酶更為相容，而且所述較弱的除濕劑還對介體提供了足夠的保護。尤其是對於高葡萄糖樣品，此前可能低估了酶活性損失對生物感測器測量性能的影響。

圖 4 描述了在具有不同類型和水平的除濕劑的容器中於 -20°C （菱形符號）、 50°C （三角形符號）或室溫（正方形符號）密封兩周的測試感測器的感測器內 FAD-GDH 酶活性的圖。實心符號對應于傳統分子篩除濕劑，空心符號對應於矽膠除濕劑。這兩種除濕劑看起來都不會使得酶活性在 -20°C 顯著損失。在 50°C 儲存兩周後，密封入無除濕劑容器中的感測器的感測器內酶活性的損失大約為 13%（0 mg 除濕劑/感測器； $13.4\% = 100\% \times [(0.819 \text{ U/感測器} - 0.709 \text{ U/感測器}) / 0.819 \text{ U/感測器}]$ ）。在 50°C 密封入具有傳統分子篩除濕劑（實心三角形符號）的容器中兩周的感測器的酶活性降低了大約 40%，甚至是在相對低水平的 7.5 mg 除濕劑/感測器時也如此（ $38.7\% = 100\% \times [(0.819 \text{ U/感測器} - 0.502 \text{ U/感測器}) / 0.819 \text{ U/感測器}]$ ）；而對於 22.5 mg 除濕劑/感測器的情況， $40.3\% = 100\% \times [(0.819 \text{ U/感測器} - 0.489 \text{ U/感測器}) / 0.819 \text{ U/感測器}]$ ）。相比之下，在 50°C 密封入具有 10 mg 矽膠除

濕劑（空心三角形符號）的容器中兩周的感測器的保留酶活性比與 7.5 mg 傳統除濕劑密封的感測器的酶活性高出約 28% ($28.3\% = 100\% \times [(0.644 \text{ U/感測器} - 0.502 \text{ U/感測器}) / 0.502 \text{ U/感測器}]$)。在 50°C 儲存兩周後，與矽膠除濕劑密封的感測器保持了酶活性的大約 73%-79%（空心三角形符號；保留 73.4% 對應於減少 $26.6\% = 100\% \times [(0.819 \text{ U/感測器} - 0.601 \text{ U/感測器}) / 0.819 \text{ U/感測器}]$ ；保留 78.6% 對應於減少 $21.4\% = 100\% \times [(0.819 \text{ U/感測器} - 0.644 \text{ U/感測器}) / 0.819 \text{ U/感測器}]$)。甚至對於室溫貯藏而言，密封入具有傳統分子篩除濕劑（實心正方形符號）的容器中的測試感測器顯示出比密封入具有矽膠除濕劑的容器中的測試感測器的保留酶活性低大約 5% 的保留酶活性（空心正方形符號；即 $4.5\% = 100\% \times [(0.763 \text{ U/感測器} - 0.729 \text{ U/感測器}) / 0.763 \text{ U/感測器}]$ ； $5.2\% = 100\% \times [(0.753 \text{ U/感測器} - 0.714 \text{ U/感測器}) / 0.753 \text{ U/感測器}]$ ）。

圖 4 的結果結合圖 1-圖 3 的結果與如下分析相一致：FAD-GDH 酶需要最低水平的水分以維持其天然結構和活性。對於密封入具有傳統分子篩除濕劑的容器中並隨後用於測定 600 mg/dL 的葡萄糖濃度的感測器的實例，隨分子篩除濕劑增多而增高的負偏差（圖 2A）與 FAD-GDH 酶活性的大約 40% 損失相關（圖 4）。相比之下，對於密封入具有矽膠除濕劑的容器中並隨後用於測定 600 mg/dL 的葡萄糖濃度的感測器而言，隨矽膠除濕劑增多而相對恒定並且近零的偏差（圖 2B）與 FAD-GDH 酶活性的僅 21-27% 損失相

關 (圖 4)。

表 3 列出了在 50°C，在具有不同類型除濕劑的容器中密封兩周的測試感測器的感測器內 FAD-GDH 酶活性 (“酶回收 %”)。這些測試感測器包含含有山梨醇作為酶穩定劑的試劑組合物或無酶穩定劑的試劑組合物。所使用的除濕劑是矽膠、分子篩 13x (MS-13x) 和包含分子篩 4A 的瓶套筒 (bottle sleeve)。所述 “分子篩 4A” 除濕劑包含具有 “A 型” 晶體結構的矽酸鋁鈉，所述晶體結構包含大約 4 埃的有效孔開口。通過對試劑流體進行沉積和乾燥形成用於對照測試感測器的試劑組合物，所述試劑流體包含水、80 毫摩爾 (mM) 3-(2',5'-二磺基苯基亞胺基)-3H-吩噻吡雙鈉鹽介體、3.75 酶單位 FAD-GDH/ μ L、重量平均分子量 (M_w) 為 300,000 的 0.2% (w/w) 羥乙基纖維素 (HEC) 黏合劑、 M_w 為 90,000 的 0.362% (w/w) HEC 黏合劑、112.5 mM Na_2HPO_4 緩衝鹽、0.225% (w/w) N-辛醯基-N-甲基-D-葡萄糖胺 (MEGA-8) 和 0.01% (w/w) 甲基椰油醯基牛磺酸鈉 (Geropon TC-42)。如用於對照感測器的試劑組合物一樣製備標記有 “山梨醇” 的用於測試感測器的試劑組合物，不同之處在於該試劑組合物還包含 0.4% (w/w) 的山梨醇。

表 3 除濕劑和試劑組合物對酶活性的影響

除濕劑	酶回收%	
	對照	山梨醇
矽膠	83.8	89.4
分子篩 13x	73.4	82.1
包含分子篩 4A 的瓶套筒	74.0	79.0

在此實例中，密封入具有純分子篩除濕劑或瓶套筒除濕劑的容器中的測試感測器在酶活性方面分別減少了 26.6% 和 26%。相比之下，密封入具有矽膠除濕劑的容器中的測試感測器在酶活性方面僅減少了 16.2%。因此，用矽膠除濕劑代替分子篩除濕劑或瓶套筒除濕劑提供了酶穩定性方面 38%-39% 的改進 ($39\% = 100\%[(26.6\% - 16.2\%)/26.6\%]$ ； $38\% = 100\%[(26\% - 16.2\%)/26\%]$)。具有 0.4% 山梨醇的試劑組合物中的酶的穩定化作用減少了對於各除濕劑的酶活性損失。然而，與分子篩除濕劑或瓶套筒除濕劑密封的山梨醇穩定化的測試感測器引起的酶失活大約是矽膠除濕劑引起的酶失活的兩倍（對於傳統分子篩，失活 17.9%；對於瓶套，失活 21%；而對於矽膠，失活 10.6%）。

表 4 列出了於 50°C 密封入具有不同類型除濕劑的容器中兩周的測試感測器的感測器內 FAD-GDH 酶活性（“酶回收 %”）。所使用的除濕劑為矽膠、分子篩 13x 和兩種不同的摻混聚合物的除濕劑（塗覆有分子篩的聚丙烯膜和塗覆有矽膠的聚丙烯膜）。從 Multisorb Technologies（Buffalo, NY）處得到所述摻混聚合物的除濕劑。通過對根據上述表 3 的對照測試感測器的試劑流體製備的試劑流體進行沉積和乾燥，形成了用於測試感測器的試劑組合物。

表 4 除濕劑對酶活性的影響

除濕劑	酶回收%
矽膠	86.4
分子篩 13x	76.1
具有分子篩的聚丙烯膜	83.0
具有矽膠的聚丙烯膜	87.1

在此實例中，聚丙烯與分子篩除濕劑的摻混提供了 83% 的酶活性保留，這與通過矽膠除濕劑提供的酶活性保留（86.4%）相當。因此，抑制分子篩的除濕能力使酶在熱應力期間得以保留其活性。

因此，對於包含密封入具有除濕劑的容器中的複數測試感測器的生物感測器系統而言，可通過如下方式來對該系統進行評價：將所述測試感測器在不同條件下儲存後，測量所述測試感測器的試劑組合物中的氧化還原酶活性的保留。在此評價中，將複數測試感測器在 50°C 的溫度下密封在包含除濕劑的容器中兩周，其中，各測試感測器包含：至少兩個導體，所述導體中的一個為工作電極；以及試劑組合物，所述試劑組合物配備在所述工作電極上或鄰近所述工作電極，並且所述試劑組合物包含具有活性的氧化還原酶。然後從所述容器中移出測試感測器，對各測試感測器的試劑組合物中的氧化還原酶的活性進行測量。在此實例中，各測試感測器的試劑組合物較佳保留至少 75% 的氧化還原酶活性。更佳者，在此實例中，各測試感測器的試

劑組合物較佳保留至少 80% 的氧化還原酶活性、並且更佳保留至少 85% 的氧化還原酶活性。優選地，在此實例中，在所述複數測試感測器中的測試感測器的數量為至少 5 個，優選為至少 10 個、至少 25 個、至少 50 個或至少 100 個。

可調節一個或複數輸出電流值（如在圖 1A-圖 1D 中所描述的輸出電流值）與樣品的分析物濃度之間的相關性以補償（account for）測量中的誤差。校正與生物感測器分析有關的誤差的一種途徑是利用由輸出電流值的中間電流值萃取的索引函數（index function）來調節用於由輸出電流值測定樣品中的分析物濃度的相關性。索引函數可補償用於由輸出電流值測定分析物濃度的相關性的一個或複數誤差，所述誤差可引起經測定的分析物濃度的偏差。索引函數對應於由分析中的一個或複數誤差而引起的分析物濃度和輸出電流值之間的相關性中的偏差。

分析物濃度測定中的偏差可由從一個或複數誤差參數中獲得的一個或複數 ΔS 值來表示。所述 ΔS 值代表由一個或複數誤差參數測定的分析物濃度和輸出電流值之間的相關性的斜率偏差（slope deviation）。所述相關性的斜率對應於針對樣品分析物濃度的給定變化而在輸出電流方面的變化。可將對應於斜率或斜率變化的索引函數歸一化，以減少輸出電流值變化的統計學影響、改進輸出電流值變化的差異（differentiation in variations）、使輸出電流值的測量標準化及它們的組合等。可將經調節的相關性用於由輸出

電流值來測定生物樣品中的分析物濃度，並且與傳統生物感測器相比具有改進的準確度和/或精密度。在如下文獻中描述了使用索引函數和 ΔS 值進行的誤差校正：例如，Wu 的發明名稱爲“Slope-Based Compensation”的美國專利公開 2009/0177406；以及 2009 年 12 月 8 日提交的發明名稱爲“Complex Index Functions”的國際專利申請 No. PCT/US2009/067150（作爲 WO 2010/077660 公開）。以引用的方式，將這些專利申請關於使用索引函數和 ΔS 值進行誤差校正的公開內容引入本文中。

索引函數可包含由輸出信號（如在圖 1A-圖 1D 中描述的輸出信號）萃取的比率。例如，中間輸出信號值可在單個脈衝-信號衰減迴圈內進行比較，如比率 $R3=i_{3,3}/i_{3,1}$ 等，其中， $i_{3,3}$ 表示對於第三信號衰減所記錄的第三電流值，而 $i_{3,1}$ 表示對於第三信號衰減所記錄的第一電流值。在另一實例中，可比較獨立的脈衝-信號衰減迴圈之間的中間輸出信號值，如比率 $R4/3=i_{4,3}/i_{3,3}$ 等，其中， $i_{4,3}$ 表示對於第四信號衰減所記錄的第三電流值。

索引函數可包含從輸出信號（如在圖 1A-圖 1D 中描述的輸出信號）萃取的比率的組合。在一個實例中，索引函數可包含比率的比率，如 $\text{Ratio}3/2=R3/R2$ ， $\text{Ratio}4/3=R4/R3$ 等。在另一實例中，索引函數可包含索引的組合。例如，組合索引 Index-1 可表示爲 $\text{Index-1}=R4/3-\text{Ratio}3/2$ 。在另一實例中，組合索引函數 Index-2 可表示爲 $\text{Index-2}=(R4/3)^p-(\text{Ratio}3/2)^q$ ，其中， p 和 q 獨立地爲正數。

當函數包含經權重係數修正的項的組合時，索引函數為複合函數。所述組合優選為線性組合，但是可使用為各項提供權重係數的其他組合方法。各項可包含一個或複數誤差參數。下面給出了複合索引函數的實例：

$$f(\text{CIndex}) = a_1 + (a_2)(R3/2) + (a_3)(R4/3) + (a_4)(R5/4) + (a_5)(R3/2)(G_{\text{raw}}) + (a_6)(R4/3)(G_{\text{raw}}) + (a_7)(R3/2)(\text{Temp}) + (a_8)(R4/3)(\text{Temp}) + (a_9)(\text{Temp}) + (a_{10})(G_{\text{raw}}) + \dots \quad (\text{方程式 1}),$$

其中， a_1 為常數， a_2 - a_{10} 獨立地為權重係數， G_{raw} 為無補償時的經測定的樣品的分析物濃度，Temp 為溫度。各權重係數 (a_2 - a_{10}) 後面跟隨有其相關聯的項。

由方程式 1 表示的複合索引函數中有至少三種基本類型的項：(1) 由輸出信號萃取的單個比率索引，如 $R3/2$ 和 $R4/3$ ；(2) 由輸出信號萃取的比率索引與溫度或 G_{raw} 之間的交互作用項，如 $(R3/2)(G_{\text{raw}})$ 和 $(R3/2)(\text{Temp})$ ；以及 (3) 溫度和 G_{raw} 。所述項可包含除誤差參數外的值，包括 G_{raw} 。還可使用其他項，所述其他項包括但不限於如此前所述的組合索引函數。當用適當的值對所述項進行替換時，可對所述複合索引函數求解以提供複合索引值。可對複數項進行統計處理以確定一個或複數常數和權重係數。可將統計包軟體（包括 MINITAB（MINITAB 公司，State College，PA））用於進行所述統計處理。

可通過回歸或其他數學方法確定常數 a_1 。儘管在方程

式 1 中示出了單個常數，但也可不需要常數；可使用多於一個常數，並且常數可等於 0。因此，所述複合索引函數中可包含或不包含一個或複數常數。

複合索引函數包含經權重係數修正的至少兩個項，所述權重係數提供了分別權衡各項對所述索引函數的貢獻的能力。權重係數為除 1 或 0 外的數值。優選地，各項包含經權重係數修正的誤差參數。更優選地，複合索引函數的各個非常數項均經權重係數修正。權重係數可具有正值或負值。可通過對基於複數分析物濃度、不同血細胞比容水平、不同溫度等的組合收集的實驗資料進行統計處理來確定權重係數。

較佳者，葡萄糖分析中的索引函數校正與血細胞比容量的變化有關的誤差。例如，可將傳統生物感測器系統設置為報告假定為 40% (v/v) 血細胞比容量的全血樣品的葡萄糖濃度，而不考慮樣品的實際血細胞比容量。在這些系統中，對包含低於或高於 40% 血細胞比容的血樣進行的任何葡萄糖測量將包含誤差，並因此具有可歸因於血細胞比容影響的偏差。

通過使用產生隨血細胞比容量而變化的輸出信號的測試感測器，可有助於對與血細胞比容量變化有關的誤差進行校正的索引函數的計算。對於一些生物感測器，R5/4 比率參數充當了樣品中的血細胞比容的指示，並已被用於調節經測量的分析物濃度以補償樣品的血細胞比容量。R5/4 比率參數代表了回應門控安培脈衝序列（如圖 1A-圖 1D 的

序列) 的第 4 脈衝和第 5 脈衝而由分析物生成的電流之間的關係。

圖 5 描述了相對於在 -20°C 儲存兩周的測試感測器的 R5/4 比率參數，在 50°C 儲存兩周的測試感測器的 R5/4 比率參數的變化的圖，其中，所述測試感測器在所述測試感測器的工作電極上具有各種水平的酶密度。兩種類型的資料點代表了兩種不同的陰離子表面活性劑 Phospholan CS131 (聚氧乙烯壬基酚磷酸酯 (nonylphenol ethoxylate phosphate)) 和 Geropon TC-42。

在較高的酶濃度下，儲存在 50°C 的測試感測器和儲存在 -20°C 的測試感測器的 R5/4 比率參數間的差異較小。此趨勢對用於試劑組合物中的兩種類型的陰離子表面活性劑來說都很明顯。由於可將 R5/4 比率參數用作校正分析物測量的索引函數中的變數，需要該參數由於環境因素而引起的變化較小。因此，由較弱的除濕劑提供的增高的酶活性保留可提供減少校正因數可變性 (variability) 的額外益處。

在圖 1-圖 5 中使用的測試感測器的試劑組合物中的酶為 FAD-GDH 酶。在測試感測器儲存期間觀察到的殘留水分的作用被認為適用於其他實質上水溶性的酶系統，所述酶系統例如包括以下系統：醇脫氫酶、乳酸脫氫酶、 β -羥基丁酸脫氫酶、葡萄糖-6-磷酸脫氫酶、葡萄糖氧化酶 (GOx)、葡萄糖脫氫酶、甲醛脫氫酶、蘋果酸脫氫酶和/或 3-羥基類固醇脫氫。

較佳的酶系統為氧非依賴性的，因此實質上不被氧氣

氧化。一種這類氧非依賴性酶家族為葡萄糖脫氫酶 (GDH)。使用不同的輔酶或輔因數，可通過不同的介體以不同的方式對 GDH 進行介導。取決於其與 GDH 的結合情況，輔因數（如黃素腺嘌呤二核苷酸 (FAD)）可緊緊地由主酶 (host enzyme) 保持住，如對於 FAD-GDH 的情況；或輔因數（如吡咯喹啉醌 (PQQ)）可以共價鍵連接至所述主酶，如 PQQ-GDH 的情況。這些酶系統的每一種中的輔因數可永久地由所述主酶保持住，或者可在向試劑流體中加入所述酶系統前重構所述輔酶與脫輔基酶。還可將輔酶獨立地添加到試劑流體中的主酶部分中以協助主酶的催化功能，例如煙醯胺腺嘌呤二核苷酸 NAD/NADH⁺ 或煙醯胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 NADP/NADPH⁺ 與 NAD 依賴性的葡萄糖脫氫酶 (NAD-GDH) 聯合的情況。

用於測試感測器的試劑組合物的成分和用於形成所述試劑組合物的試劑流體的成分例如記載於：Zhu 的發明名稱爲 “Porous Particle Reagent Compositions, Devices, and Methods for Biosensors” 的美國專利公開 2009/0178936；和 2009 年 12 月 7 日提交的作爲 WO 2010/0077598 公開的發明名稱爲 “Low Total Salt Reagent Compositions And Systems For Biosensors” 的國際專利申請 No. PCT/US2009/066963。以引用的方式將這些專利申請關於試劑組合物成分和用於形成試劑組合物的流體的公開內容並入本文。

測試感測器中的酶活性和測試感測器的測量性能看起來都受到了所述感測器的容器中所使用的除濕劑類型的影

響。當在 40°C 與 10%-20% RH 的環境接觸時，最多吸收其重量 15% 的水、或較佳最多吸收其重量 10% 或其重量 5%-10% 的水的除濕劑可在試劑組合物中提供殘留水分水平，使得酶甚至在缺乏酶穩定劑（如糖或糖醇）的情況下也維持在其活性狀態。相比之下，通過強力除濕劑（如分子篩）使得所述試劑組合物過度乾燥可導致酶失活。較弱的除濕劑通過只在當包裝中的濕度水平超過 20% RH 時才從環境中吸收水，可平衡用於測試感測器的容器中的介體和酶對水分相反的需求。因此，較弱的除濕劑可保護介體免于高水分而不會對酶活性產生有害影響。

可通過將測試感測器密封入包含下述除濕劑的容器中來增強測試感測器的測量性能：所述除濕劑在 40°C 與 10%-20% RH 的環境接觸時最多吸收其重量 15% 的水。例如，與密封入不含除濕劑或具有傳統除濕劑（如分子篩）的容器中的測試感測器相比，密封入包含下述除濕劑的容器中的測試感測器可具有增高的測量準確度：所述除濕劑在 40°C 與 10%-20% RH 的環境接觸時最多吸收其重量 15% 的水。在另一實例中，與密封入不含除濕劑或具有傳統除濕劑（如分子篩）的容器中的測試感測器相比，密封入包含下述除濕劑的容器中的測試感測器可保留測試感測器的試劑組合物中的氧化還原酶更高百分比的活性：所述除濕劑在 40°C 與 10%-20% RH 的環境接觸時最多吸收其重量 15% 的水。在另一實例中，與密封入不含除濕劑或具有傳統除濕劑（如分子篩）的容器中的複數測試感測器相比，密

封入包含下述除濕劑的容器中的複數測試感測器可具有增高的測量精密度：所述除濕劑在 40°C 與 10%-20% RH 的環境接觸時最多吸收其重量 15% 的水。

圖 6 描述了表示使用測試感測器測定樣品中的分析物濃度的生物感測器 600 的示意圖。可利用所述生物感測器 600 來測定生物流體（如全血、尿、唾液等）中的一種或多種分析物（如醇、葡萄糖、尿酸、乳酸鹽/酯、膽固醇、膽紅素、游離脂肪酸、甘油三酯、蛋白質、酮、苯丙氨酸、酶等）的濃度。雖然示出了一種具體構造，但是生物感測器 600 可具有其他構造，包括具有額外部件的生物感測器 600。

所述生物感測器系統 600 包含測量裝置 602 和測試感測器 604。所述測量裝置 602 可作為臺式裝置、攜帶型或手提式裝置等進行使用。手提式裝置為人手可拿住且為攜帶型的裝置。手提式裝置的實例為可從 Bayer HealthCare, LLC (Elkhart, IN) 得到的 Ascensia® Elite Blood Glucose Monitoring System 的測量裝置。保留了容器中（所述容器中儲存測試感測器 604）的殘留水分水平的除濕劑改進了生物感測器 600 在測定樣品中的分析物濃度方面的準確度和/或精密度。

所述測試感測器 604 具有基座 606，所述基座 606 形成具有開口 612 的儲槽 608。任選的通道 610 可提供所述儲槽 608 和所述開口 612 之間的流體連通。所述儲槽 608 和所述通道 610 可由具有孔口的蓋（未示出）遮蓋。所述儲槽 608

限定出部分封閉的腔體 (volume)。所述儲槽 608 可包含組合物 (如水膨脹聚合物或多孔聚合物基質)，所述組合物協助保留液體樣品。試劑可沉積於所述儲槽 608 和/或通道 610 中。試劑包含一種或多種酶、介體、黏合劑和其他活性或非反應性物質種類。在工作電極 607 處的試劑組合物可包含總鹽量低的試劑組合物。可使用相同或不同的試劑組合物 (優選缺乏酶系統的試劑組合物) 來形成對電極 605。所述測試感測器 604 還可具有樣品交界面 614，所述樣品交界面 614 與所述儲槽 608 的部分封閉的腔體電連通。所述測試感測器 604 可具有其他構造。

將所述測試感測器 604 配備為鄰接於所述測量裝置 602。鄰接包括所述樣品交界面 614 與所述感測器交界面 618 電連通的位置。電連通包括所述感測器交界面 618 中的接點和所述樣品交界面 614 中的導體 609 之間的輸入和/或輸出信號的有線或無線轉移。

所述樣品交界面 614 具有連接至所述工作電極 607 和所述對電極 605 的導體 609。所述電極可實質上在同一平面內或在多於一個平面內。所述電極 605、607 可配備在形成所述儲槽 608 的基座 606 表面上。所述電極 605、607 可延伸或伸入 (project into) 所述儲槽 608。電介質層可部分地覆蓋所述導體 609 和/或所述電極 605、607。介體可配備在所述工作電極和對電極上或鄰近所述工作電極和對電極。所述樣品交界面 614 可具有其他電極和導體。

所述測量裝置 602 包括連接至感測器交界面 618 和顯

示器 620 的電路 616。所述電路 616 包括連接至信號發生器 624、任選的溫度感測器 626 和儲存介質 628 的處理器 622。測量裝置 602 可具有其他部件和構造。

作為對所述處理器 622 的回應，所述信號發生器 624 提供電激發信號至所述感測器交界面 618。通過所述感測器交界面 618 可將電激發信號傳輸至樣品交界面 614，從而將電激發信號施加到所述樣品。電激發信號可為電勢或電流，並且可以是常量、變數或其組合，如與 DC 信號偏置 (DC signal offset) 一起施用 AC 信號。可將電激發信號作為單脈衝或以多脈衝、序列或迴圈方式施加。所述信號發生器 624 還可記錄由所述感測器交界面 618 處接收的信號，從而作為發生器-記錄器。

所述任選的溫度感測器 626 測定了樣品分析期間所使用的溫度。可通過以下方式得出樣品溫度：直接測量、由輸出信號計算或假定為等同或類似於測量的環境溫度或使用所述生物感測器 600 的測量裝置 602 的溫度。可使用熱敏電阻、溫度計、紅外感測器、熱電堆或其他溫度傳感裝置測量所述溫度。可將其他技術用於測定樣品溫度。

所述儲存介質 628 可以是磁性儲槽、光學儲槽或半導體儲槽、其他儲存裝置等。所述儲存介質 628 可以是遠端存取的可移動存儲裝置（如存儲卡）、固定存儲裝置等。

所述處理器 622 使用處理器可讀軟體代碼及儲存在所述儲存介質 628 中的資料實施分析物分析和資料處理。所述處理器 622 可回應所述感測器交界面 618 上測試感測器

604 的存在、向測試感測器 604 進行的樣品施加以及用戶輸入等而起始分析物分析。所述處理器 622 指導所述信號發生器 624 提供電輸入信號至所述感測器交界面 618。

所述處理器 622 接收並測量來自所述感測器交界面 618 的輸出信號。輸出信號可以是電信號，如電流或電勢。輸出信號可包括輪詢 (polling) 輸出信號，如在未足量管理系統 (underfill management system) 中使用的輪詢輸出信號。輸出信號包括回應樣品中的可測物質種類的氧化還原反應而生成的分析性輸出信號，該輸出信號用於測定樣品的分析物濃度。處理器 622 可將輪詢輸出信號和/或分析性輸出信號與一個或複數閾值進行比較。

所述處理器 622 較佳測量輸出信號以獲得來自激發(該激發中的起始電流值高於隨後的衰減中的電流值)的、在向所述測試感測器 604 中引入樣品後小於約 3 s 的時間內的電流值。更佳者，所述處理器 622 測量輸出信號以獲得在向所述測試感測器 604 中引入樣品後小於約 3 s 的時間內的電流值；以及獲得從激發記錄的第一電流值，其中，繼第一電流值後的電流值不斷地降低。甚至更優選地，所述處理器 622 測量輸出信號以獲得在向所述測試感測器 604 中引入樣品後小於約 3 s 的時間內的電流值；獲得從激發記錄的第一電流值，其中，繼第一電流值後的電流值不斷地降低；以及獲得所述測試感測器的最大動力學性能期間的電流值。

所述處理器 622 使用一個或複數相關性方程經由輸出

信號來確定分析物濃度。分析物分析的結果可被輸出至顯示器 620 並可被儲存在所述儲存介質 628 中。優選地，分析物分析的結果在向測試感測器中引入樣品後 5 s 或更短時間內被輸出至所述顯示器 620；更優選地，所述結果在向測試感測器中引入樣品後 3 s 或更短時間內被輸出至所述顯示器 620。

涉及分析物濃度和輸出電流值的相關性方程可由圖形方法、數學方法或其組合等表示。所述相關性方程可由儲存在所述儲存介質 628 中的程式編號 (PNA) 表或其他查詢表等表示。可由儲存在所述儲存介質 628 中的電腦可讀軟體代碼提供關於實施分析物分析的說明書。所述代碼可以是物件代碼或描述或控制本文所述的功能的其他任意代碼。來自分析物分析的資料可接受一種或多種資料處理，包括在所述處理器 622 中測定衰變速率、K 常數、比率等。

所述感測器界面 618 具有與所述測試感測器 604 的樣品界面 614 中的導體 609 連接或電連通的接點。電連通包括通過有線、無線等。所述感測器界面 618 通過所述接點將來自所述信號發生器 624 的電激發信號傳輸至樣品界面 614 中的導體 609。所述感測器界面 618 還將來自樣品界面 614 的輸出信號傳輸至所述處理器 622 和/或所述信號發生器 624。

所述顯示器 620 可為類比的或數位的。所述顯示器可以是 LCD、LED、OLED、TFT、真空熒光顯示器或其他適合於顯示讀數的顯示器。可使用其他顯示器。所述顯示器

620 與所述處理器 622 電連通。如當與所述處理器 622 處於無線連通時，所述顯示器 620 可從所述測量裝置 602 中分離。或者，如當所述測量裝置 602 與遠端計算裝置、用藥劑量泵等電連通時，所述顯示器 620 可從所述測量裝置 602 中移出。

在使用中，所述生物感測器系統 600 在對樣品進行分析前啟動並運行一個或複數診斷程式或其他預置功能。所述測試感測器 604 的樣品交界面 614 與所述測量裝置 602 的感測器交界面 618 處於電連通和/或光連通。電連通包括在所述感測器交界面 618 中的接點和所述樣品交界面 614 中的導體之間轉移輸入和/或輸出信號。所述測試感測器 604 接收樣品，較佳為生物流體的液體形式的樣品。通過向所述開口 612 中引入樣品，將所述樣品轉移入由所述儲槽 608 形成的腔體中。所述樣品流過任選的通道 610 進入所述儲槽 608，填充所述腔體同時排出該腔體此前所含的空氣。所述樣品與沉積於所述通道 610 和/或儲槽 608 中的試劑發生化學反應。較佳者，所述樣品為流體，更佳為液體。

處理器 622 較佳識別存在或不存在用於分析的樣品。樣品交界面 614 提供樣品輸出信號至所述感測器交界面 618。處理器 622 接收來自感測器交界面 618 的樣品輸出信號。處理器 622 可在顯示器 620 上顯示出樣品輸出信號和/或可將樣品輸出信號儲存在所述儲存介質 628 中。當樣品輪詢輸出信號達到一個或複數樣品閾值時或當兩個或複數電極間存在導電性時，處理器 622 可檢測出存在樣品。當

樣品輪詢輸出信號沒有達到一個或複數樣品閾值時或當兩個或複數電極間不存在導電性時，處理器 622 可檢測出不存在樣品。

圖 7 描述了包含容器 710 的生物感測器系統 700，所述容器 710 包含除濕劑和複數個測試感測器 730。所述容器 710 包含封閉件 712，所述封閉件 712 可將所述測試感測器 730 密封在容器 710 中。所述系統 700 可包含密封入容器 710 中的至少 5 個、至少 10 個、至少 25 個、至少 50 個或至少 100 個測試感測器 730。所述容器 710 可包含處於該容器中的獨立包裝（如包含所述除濕劑的小袋或盤）中的除濕劑 720。所述容器 710 可包含處於所述封閉件 712 中的除濕劑 722。所述容器 710 可包含處於容器壁中的除濕劑 724，如處於包含所述除濕劑的模制套筒中。所述容器 710 可包含處於該容器基座中的除濕劑 726。所述容器 710 可由多種材料製成，包括塑膠、金屬箔和/或玻璃。可選擇處於所述容器 710 中的除濕劑的量和類型，從而在該容器中提供預定的水分水平。

圖 8A 和圖 8B 描述了測試感測器 800。圖 8A 為經組裝的測試感測器 800 的透視圖，該測試感測器 800 包含至少部分地由蓋 820 遮蓋的感測器基座 810，所述感測器基座 810 包含孔口 830、樣品覆蓋區 840 和輸入端開口 850。在基座 810 和蓋 820 之間形成部分封閉的儲槽 860。還可使用其他測試感測器設計。

通過向所述開口 850 中引入液體，可將用於分析的液

體樣品轉移入所述儲槽 860 中。所述液體填充了所述儲槽 860，同時通過所述孔口 830 排出該儲槽 860 此前包含的空氣。所述儲槽 860 可包含協助保留所述儲槽中的液體樣品的保留組合物 (retention composition) (未示出)。保留組合物的實例包括：水膨脹聚合物，如羧甲基纖維素和聚乙二醇；以及多孔聚合物基質，如右旋糖酐和聚丙烯醯胺。

圖 8B 表示移除了蓋 820 的測試感測器 800 的俯視圖。導體 870 和 880 可分別在從測量裝置交界面 855 到工作電極 875 和對電極 885 的電介質層 890 下運行。所述工作電極 875 和對電極 885 可如圖中所述的實質上處於同一平面內，或處於不同的平面內 (未示出)。所述工作電極 875 和對電極 885 可距離蓋 820 的上部至少 $100\ \mu\text{m}$ 。所述電介質層 890 可部分地覆蓋電極 875、885，並且可由任何合適的介電材料 (如絕緣聚合物) 製成。

所述對電極 885 可支援測試感測器 800 的工作電極 875 上的電化學活性。通過由惰性物料 (如碳) 形成對電極 885，並在所述儲槽 860 內包含可溶的氧化還原物質種類 (如鐵氰化物介體)，可向感測器系統提供支援所述工作電極 875 上的電化學活性的電勢。對電極 885 處的電勢可為通過由氧化還原對 (如 Ag/AgCl) 形成對電極 885 實現的參考電勢，從而提供複合的參考-對電極。或者，所述測試感測器 800 可與第三導體和電極 (未示出) 一起提供，從而向所述感測器系統提供參考電勢。所述工作電極 875 的面積可與所述對電極 885 的面積相同，或所述電極中的一個可具有

比起另一個電極來說更大的面積。目前，優選工作電極面積比對電極面積小。

圖 9 表示圖 8B 的測試感測器的端視圖，示出了所述工作電極 875 和所述對電極 885 的層狀結構。所述導體 870 和 880 可被直接配備在基座 810 上。表面導體層 970 和 980 任選地可被分別配備在所述導體 870 和 880 上。所述表面導體層 970 和 980 可由與所述導體 870、880 相同或不同的材料製成。

用於形成所述導體 870、880 和所述表面導體層 970、980 的材料可包含任何電導體。優選電導體為非離子化的，從而使材料在樣品分析期間不會經受淨氧化或淨還原。所述導體 870 和 880 優選包含金屬糊狀物或金屬（如金、銀、鉑、鈮、銅或鎢）薄層。所述表面導體層 970 和 980 優選包含碳、金、鉑、鈮或它們的組合。如果導體上不存在表面導體層，所述導體優選由非離子化材料製成。

所述試劑組合物 975 和 985 可被分別配備在所述導體 870 和 880 上或鄰近所述導體 870 和 880。術語“在……上”被定義為“在……上方”並與所述方向有關。例如，如果第一元素在第二元素的至少一部分上沉積，所述第一元素便被稱為在所述第二元素上。在另一實例中，如果第一元素存在於第二元素的至少一部分的上方，所述第一元素便被稱為在所述第二元素上。術語“在……上”的使用並不排除在所描述的上部元素和下部元素之間存在的物質。例如，第一元素在其上表面上可具有鍍層，而處於第一元素

的至少一部分及其上部塗層上方的第二元素可被稱為在所述第一元素上。因此，術語“在……上”的使用可以意味著或不意味著所涉及的兩個元素處於直接接觸。

所述試劑組合物包含試劑和黏合劑。所述黏合劑包含至少一種實質上水溶性的聚合材料，並任選可包含實質上水不溶性的多孔顆粒。所述多孔顆粒可為聚合材料提供額外的物理結構。在例如 Zhu 的發明名稱為“Porous Particle Reagent Compositions, Devices, and Methods for Biosensors”的美國專利公開 2009/0178936 A1 中公開了用於試劑組合物的多孔顆粒實例。當被樣品水化時，所述黏合劑可形成凝膠或凝膠狀材料。任選層 990 可配備在導體 870 和/或表面導體層 970 上。所述任選的層 990 可缺少試劑組合物 975 的一種或多種成分。

所述試劑組合物 975 和 985 可包含相同或不同的試劑。當包含相同的試劑時，所述試劑組合物 975 和 985 可為相同的組合物。當包含不同的試劑時，可選擇存在於第一試劑組合物 975 中的試劑，以用於與所述工作電極 875 一起使用，而存在於第二試劑組合物 985 中的試劑可被選作用於與所述對電極 885 一起使用。例如，所述試劑組合物 985 中的試劑可包含介體以促進樣品和所述導體 880 之間的電子自由流動。類似地，所述試劑組合物 975 中的試劑可包含酶系統和任選的介體以促進分析物的反應。

包含於所述試劑組合物 975 中的酶系統對於分析物可以是特異性的並可促進分析物的反應，同時增強感測器系

統對於分析物、特別是在複雜生物樣品中的分析物的特異性。所述酶系統可包含一種或多種酶、輔因數和/或參與與分析物的氧化還原反應的其他部分。例如，可將醇氧化酶用於提供對樣品中醇的存在敏感的測試感測器。此系統可用於測量血液醇濃度。在另一實例中，可將葡萄糖脫氫酶或葡萄糖氧化酶用於提供對樣品中的葡萄糖的存在敏感的測試感測器。此系統可用於例如在已知患有糖尿病或懷疑患有糖尿病的患者中測量血糖濃度。

試劑組合物（如 975 和 985）的成分可相對於所述組合物的規格定量，或所述成分可相對於在其上配備了所述組合物的感測器的另一規格（如儲存體積或工作電極面積）定量。在一個實例中，對於每平方毫米（ mm^2 ）試劑組合物表面積，可以將試劑組合物的成分定量為微克（ μg ）、納克（ ng ）、納摩爾（ nmol ）或酶單位（U），其中，所述試劑組合物的表面積為試劑組合物的二維面積。在另一實例中，對於每微升（ μL ）儲存體積，可以將試劑組合物的成分定量為微克（ μg ）、納摩爾（ nmol ）或酶單位（U）。在另一實例中，對於每平方毫米（ mm^2 ）工作電極面積，可以將試劑組合物的成分定量為微克（ μg ）、納摩爾（ nmol ）或酶單位（U）。

用作黏合劑的合適的實質上水溶性的聚合材料可包括聚環氧乙烷（PEO）、羧甲基纖維素（CMC）、聚乙烯醇（PVA）、羥乙基纖維素（HEC）、羥丙基纖維素（HPC）、羥乙基纖維素乙基醚、羧甲基乙基纖維素、聚乙烯吡咯烷

酮 (PVP)、聚氨基酸 (如聚賴氨酸)、聚苯乙烯磺酸鹽/酯、明膠、丙烯酸、甲基丙烯酸、馬來酸酐、上述物質的鹽、上述物質的衍生物以及上述物質的組合。聚合材料包括單體、預聚物和形成或具有重複單元的其他材料。可使用其他聚合材料。

對於每 mm^2 試劑組合物表面積，所述試劑組合物較佳包含約 $0.14\ \mu\text{g}$ -約 $0.43\ \mu\text{g}$ 的黏合劑、更佳包含約 $0.17\ \mu\text{g}$ -約 $0.38\ \mu\text{g}$ 的黏合劑、並且更佳包含約 $0.22\ \mu\text{g}$ -約 $0.35\ \mu\text{g}$ 的黏合劑。對於每 μL 儲存體積，所述試劑組合物較佳包含約 $1\ \mu\text{g}$ -約 $3\ \mu\text{g}$ 的黏合劑、更佳包含約 $1.2\ \mu\text{g}$ -約 $2.6\ \mu\text{g}$ 的黏合劑、並且更佳包含約 $1.5\ \mu\text{g}$ -約 $2.3\ \mu\text{g}$ 的黏合劑。對於每 mm^2 工作電極面積，所述試劑組合物較佳包含約 $1\ \mu\text{g}$ -約 $7.5\ \mu\text{g}$ 的黏合劑、更佳包含約 $1.2\ \mu\text{g}$ -約 $6.5\ \mu\text{g}$ 的黏合劑、並且更佳包含約 $1.5\ \mu\text{g}$ -約 $5.7\ \mu\text{g}$ 黏合劑。

所述試劑組合物較佳包含緩衝鹽。當使所述試劑組合物與含水樣品接觸時，所述緩衝鹽較佳使該混合物的 pH 維持為約 4.5-約 7.5、更佳為約 6-約 7。可挑選用於試劑組合物的優選的 pH 和緩衝鹽來維持酶活性。目前較佳基於磷酸鹽的緩衝液，但是可使用其他緩衝鹽。較佳者，緩衝鹽包含 Na_2HPO_4 。

對於每 mm^2 試劑組合物表面積，所述試劑組合物較佳包含約 $2.30\ \text{nmol}$ -約 $9.54\ \text{nmol}$ 的緩衝鹽、更佳包含約 $2.80\ \text{nmol}$ -約 $6.43\ \text{nmol}$ 的緩衝鹽、並且更佳包含約 $3.40\ \text{nmol}$ -約 $4.77\ \text{nmol}$ 的緩衝鹽。對於每 μL 儲存體積，所述試劑組

合物較佳包含約 16 nmol-約 67 nmol 的緩衝鹽、更佳包含約 20 nmol-約 45 nmol 的緩衝鹽、並且更佳包含約 24 nmol-約 34 nmol 的緩衝鹽。對於每 mm^2 工作電極面積，所述試劑組合物較佳包含約 16 nmol-約 167 nmol 的緩衝鹽、更佳包含約 20 nmol-約 113 nmol 的緩衝鹽、並且更佳包含約 24 nmol-約 84 nmol 的緩衝鹽。

所述試劑組合物可包含單電子或雙電子的實質上水溶性的介體。基於其電化學活性，可將介體分成兩組。單電子轉移介體為在電化學反應條件下能夠接受一個額外電子的化學部分 (chemical moieties)，而雙電子轉移介體為在電化學反應條件下能夠接受兩個額外電子的化學部分。單電子轉移介體的實例包括以下化合物：如 1,1'-二甲基二茂鐵、亞鐵氰化物和鐵氰化物、以及六胺合鈦 (III) 和六胺合鈦 (II)。雙電子轉移介體的實例包括有機醌和氫醌，例如如上所述的 PIPT 和 PIPO；以及這些吩噻吡衍生物的羧酸或鹽（如銨鹽），如 (E)-2-(3H-吩噻吡-3-亞基氨基) 苯-1,4-二磺酸、(E)-5-(3H-吩噻吡-3-亞基氨基) 間苯二甲酸、(E)-3-(3H-吩噻吡-3-亞基氨基)-5-羧基苯甲酸銨；以及上述物質的組合物。其他雙電子轉移介體的實例包括美國專利 No. 5,393,615、5,498,542 和 5,520,786 中描述的電活性有機分子。

上文列出的雙電子轉移介體可包含無機非過渡金屬鹽作為雜質。所述無機非過渡金屬鹽通常為硫酸根離子 ($[\text{SO}_4]^{2-}$) 的鹼金屬鹽或鹼土金屬鹽。例如，(E)-2-(3H-吩

噻吡-3-亞基氨基)苯-1,4-二磺酸可包含無機非過渡金屬鹽作為雜質，所述雜質相對於介體的質量百分比為 1% (w/w) -50% (w/w)，如 3% (w/w) -30% (w/w)、4% (w/w) -25% (w/w) 以及 5% (w/w) -21% (w/w)。

對於每 mm^2 試劑組合物表面積，所述試劑組合物較佳包含約 1.70 nmol-約 4.76 nmol 的介體、更佳包含約 2.30 nmol-約 5.14 nmol 的介體、並且更佳包含約 2.80 nmol-約 4.00 nmol 的介體。對於每 μL 儲存體積，所述試劑組合物較佳包含約 12 nmol-約 40 nmol 的介體、更佳包含約 16 nmol-約 36 nmol 的介體、並且更佳包含約 20 nmol-約 28 nmol 的介體。對於每 mm^2 工作電極面積，所述試劑組合物較佳包含約 12 nmol-100 nmol 的介體、更佳包含約 16 nmol-約 90 nmol 的介體、並且更佳包含約 20 nmol-約 70 nmol 的介體。較佳者，對於每 mm^2 試劑組合物表面積，所述試劑組合物包含至多 4.76 nmol 的介體、對於每 μL 儲存體積，所述試劑組合物包含至多 40 nmol 的介體、或對於每 mm^2 工作電極面積，所述試劑組合物包含至多 100 nmol 的介體。

所述試劑組合物還包含實質上水溶性的酶系統，例如如上所述的 FAD-GDH 系統。對於每 mm^2 試劑組合物表面積，所述試劑組合物優選包含約 0.07 活性單位-約 0.3 活性單位 (U，如製造商的說明) 的酶系統、更佳包含約 0.09 U-約 0.25 U 的酶系統、並且更佳包含約 0.1 U-約 0.2 U 的酶系統。對於每 μL 儲存體積，所述試劑組合物較佳包含約 0.5 U-約 1.8 U 的酶系統、更佳包含約 0.6 U-約 1.6 U 的酶系統、

並且更佳包含約 0.8 U-約 1.4 U 的酶系統。對於每 mm^2 工作電極面積，所述試劑組合物較佳包含約 0.5 U-約 5 U 的酶系統、更佳包含約 0.6 U-約 4 U 酶系統、並且更佳包含約 0.8 U-約 3.5 U 的酶系統。

所述試劑組合物較佳包含非離子型表面活性劑。所述表面活性劑可為如下的任何非離子型表面活性劑：協助具有期望粘度和穩定度的膠態懸浮液的形成、並且與沉積方法和分析相容的非離子型表面活性劑。所述非離子型表面活性劑的實例包括糖基表面活性劑，如 N-庚醯基-N-甲基葡萄糖胺、N-辛醯基-N-甲基-葡萄糖胺、N-壬醯基-N-甲基葡萄糖胺、N-癸醯基-N-甲基葡萄糖胺、辛基 β -D-吡喃葡萄糖苷、己基 β -D-吡喃葡萄糖苷和正庚基 β -D-吡喃葡萄糖苷。目前，如 N-辛醯基-N-甲基-D-葡萄糖胺（作為 MEGA 8 出售，可從 DOJINDO (Gaithersburg, MD) 得到）的糖基表面活性劑和如 PEG-30 四甲基癸炔二醇表面活性劑（例如 SURFYNOL 485，可從 Air Products (Allentown, PA) 得到）的基於乙氧基化物的中性表面活性劑是優選的。

對於每 mm^2 試劑組合物表面積，所述試劑組合物較佳包含約 $0.04\ \mu\text{g}$ -約 $0.24\ \mu\text{g}$ 的非離子型表面活性劑、更佳包含約 $0.07\ \mu\text{g}$ -約 $0.21\ \mu\text{g}$ 的非離子型表面活性劑、並且更佳包含約 $0.09\ \mu\text{g}$ -約 $0.18\ \mu\text{g}$ 的非離子型表面活性劑。對於每 μL 儲存體積，所述試劑組合物優選包含約 $0.3\ \mu\text{g}$ -約 $1.7\ \mu\text{g}$ 的非離子型表面活性劑、更佳包含約 $0.5\ \mu\text{g}$ -約 $1.5\ \mu\text{g}$ 的非離子型表面活性劑、並且更佳包含約 $0.6\ \mu\text{g}$ -約 $1.3\ \mu\text{g}$

的非離子型表面活性劑。對於每 mm^2 工作電極面積，所述試劑組合物優選包含約 $0.3 \mu\text{g}$ -約 $4.3 \mu\text{g}$ 的非離子型表面活性劑、更佳包含約 $0.5 \mu\text{g}$ -約 $3.8 \mu\text{g}$ 的非離子型表面活性劑、並且更佳包含約 $0.6 \mu\text{g}$ -約 $3.2 \mu\text{g}$ 的非離子型表面活性劑。

所述試劑組合物任選地包含陰離子表面活性劑。所述表面活性劑可為如下的任何陰離子表面活性劑：協助試劑組合物的明確周界的形成、並且與沉積方法和分析相容的陰離子表面活性劑。所述陰離子表面活性劑的實例包括：磷酸酯，如烷基酚聚氧乙烯磷酸酯；硫酸鹽/酯，如烷基酚聚氧乙烯硫酸鹽/酯；以及磺酸鹽/酯，如烷基磺酸鹽/酯和雜烷基磺酸鹽/酯。所述陰離子表面活性劑的具體實例包括：聚氧乙烯壬基酚磷酸酯 Phospholan CS131 和 Phospholan CS141、聚氧乙烯壬基酚硫酸鈉（Witcolate D-51-53）、甲基椰油鹽基牛磺酸鈉（Geropon TC-42）和二辛基磺基琥珀酸鈉。

對於每 mm^2 試劑組合物表面積，所述試劑組合物較佳包含約 3 納克-16 納克（ng）的陰離子表面活性劑、更佳包含 4 ng-12 ng 的陰離子表面活性劑、並且更佳包含 5.5 ng-9 ng 的陰離子表面活性劑。對於每 μL 儲存體積，所述試劑組合物較佳包含約 20 ng-140 ng 的陰離子表面活性劑、更佳包含 30 ng-80 ng 的陰離子表面活性劑、並且更佳包含 35 ng-60 ng 的陰離子表面活性劑。對於每 mm^2 工作電極面積，所述試劑組合物較佳包含約 10 ng-350 ng 的陰離子表面活

性劑、更佳包含 30 ng-220 ng 的陰離子表面活性劑、並且更佳包含 40 ng-150 ng 陰離子表面活性劑。

所述試劑組合物較佳為總鹽量低的試劑組合物，所述試劑組合物具有比起傳統試劑組合物更低濃度的緩衝鹽和/或更低濃度的其他鹽。對於每 mm^2 試劑組合物表面積，所述總鹽量低的試劑組合物較佳包含至多 9.54 nmol 的緩衝鹽、以及在介體中包含至多 20% (w/w) 的無機非過渡金屬鹽。對於每 mm^2 試劑組合物表面積，更佳所述總鹽量低的試劑組合物包含至多 6.43 nmol 的緩衝鹽、以及在所述介體中包含至多 10% (w/w) 的無機非過渡金屬鹽。對於每 mm^2 試劑組合物表面積，更佳所述總鹽量低的試劑組合物包含至多 4.77 nmol 的緩衝鹽、以及在所述介體中包含至多 5% (w/w) 的無機非過渡金屬鹽。

雖然已描述了本發明的多種實施方式，但對本領域普通技術人員來說顯而易見的是，其他的實施方式和使用方式也可能在本發明的範圍內。因此，本發明僅由所附的申請專利範圍書及其等同物限定。

【附圖說明】

參考以下附圖和描述可更好地理解本發明。圖中各構成要素並不必然是按比例，重點在於闡釋本發明的原理。

圖 1A-圖 1C 表示對於葡萄糖濃度為 400 毫克/分升 (mg/dL) 的全血樣品的來自測試感測器的輸出信號。所述測試感測器與分子篩除濕劑 (圖 1A)、矽膠除濕劑 (圖 1B) 或不與除濕劑 (圖 1C) 一起密封。

圖 1D 描述了門控脈衝序列，其中，輸入信號包括多脈衝。

圖 2A 和圖 2B 表示對於葡萄糖濃度為 50 mg/dL、100 mg/dL、400 mg/dL 或 600 mg/dL 的全血樣品進行葡萄糖分析的分析偏差的圖。所述測試感測器與多種水平的分子篩除濕劑（圖 2A）或矽膠除濕劑（圖 2B）一起密封。

圖 3A 和圖 3B 表示對於密封入包含多種水平的分子篩除濕劑（圖 3A）或矽膠除濕劑（圖 3B）的容器中並在不同溫度下儲存 2 周的測試感測器，不包含葡萄糖的全血樣品的葡萄糖分析的背景電流的圖。

圖 4 表示對於密封入包含多種類型和水平的除濕劑的容器中並在 -20°C 、 50°C 或室溫（ 25°C ）儲存兩周的測試感測器的感測器內酶活性的圖。

圖 5 表示相對於密封入容器中並在 -20°C 儲存兩周的測試感測器的 R5/4 比率參數而言，密封入容器中並在 50°C 儲存兩周的測試感測器的 R5/4 比率參數變化的圖，其中，所述測試感測器在所述測試感測器的工作電極上具有各種水平的酶密度。

圖 6 描述了表示使用測試感測器測定生物流體樣品中的分析物濃度的生物感測器的示意圖。

圖 7 描述了包含除濕劑和複數測試感測器的密封容器。

圖 8A 是經組裝的測試感測器的透視圖。

圖 8B 是圖 8A 的測試感測器（已移除蓋）的俯視圖。

圖 9 是圖 8B 的測試感測器的端視圖。

公告本

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：101123860

G01N 27/00 (2006.01)

※申請日：101.7.3

※IPC 分類：

G01N 33/50 (2006.01)

G01N 33/66 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

具有增進測量性能之生物感測器乾燥劑系統

BIOSENSOR DESICCANT SYSTEM HAVING ENHANCED
MEASUREMENT PERFORMANCE

二、中文發明摘要：

一種生物感測器系統，所述生物感測器系統用於測定樣品中的分析物濃度，所述生物感測器系統包含容器和複數個測試感測器，所述容器包含密封入該容器中的除濕劑和所述複數測試感測器。當將所述容器在 50°C 的溫度下儲存兩周，隨後將各測試感測器從所述容器中移出，通過所述至少兩個導體連接至測量裝置，然後與包含分析物的複數樣品中的一個接觸，其中，所述複數樣品含有的分析物濃度跨越 50 mg/dL-600 mg/dL 範圍，通過所述測試感測器和所述測量裝置測定各樣品中的分析物濃度時，各個經測定的分析物濃度的偏差可在 ± 10 mg/dL 或 $\pm 10\%$ 內，並且所述經測定的分析物濃度的變異係數可為至多 2.5%。

三、英文發明摘要：

A biosensor system for determining the concentration of an analyte in a sample includes a plurality of test sensors, and includes a container including a desiccant and the plurality of test sensors, sealed in the container. When the container is stored for two weeks at a temperature of 50°C, and each test sensor is subsequently removed from the container, connected through the at least two conductors to a measurement device and then contacted with one of a plurality of samples including an analyte, where the plurality of samples has analyte concentrations that span the range of 50 mg/dL - 600 mg/dL, and the analyte concentration in each sample is determined by the test sensor and the measuring device, the bias of each determined analyte concentration may be within ± 10 mg/dL or $\pm 10\%$, and the coefficient of variation of the determined analyte concentrations may be at most 2.5%.

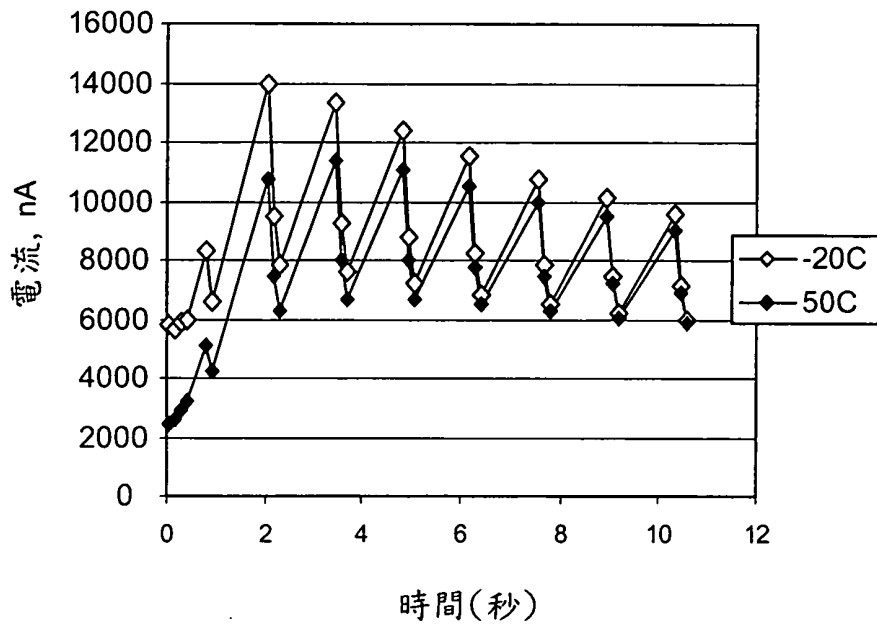


圖 1A

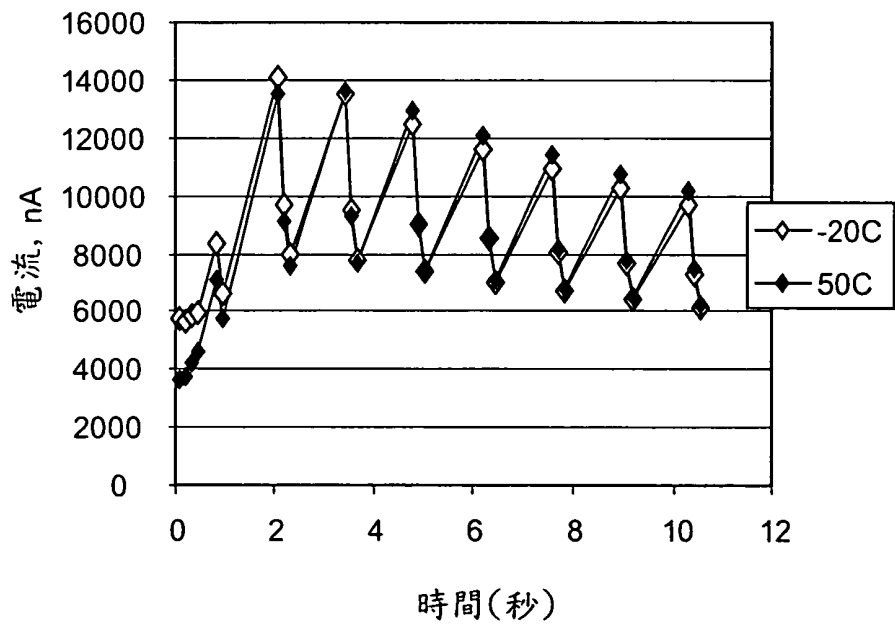


圖 1B

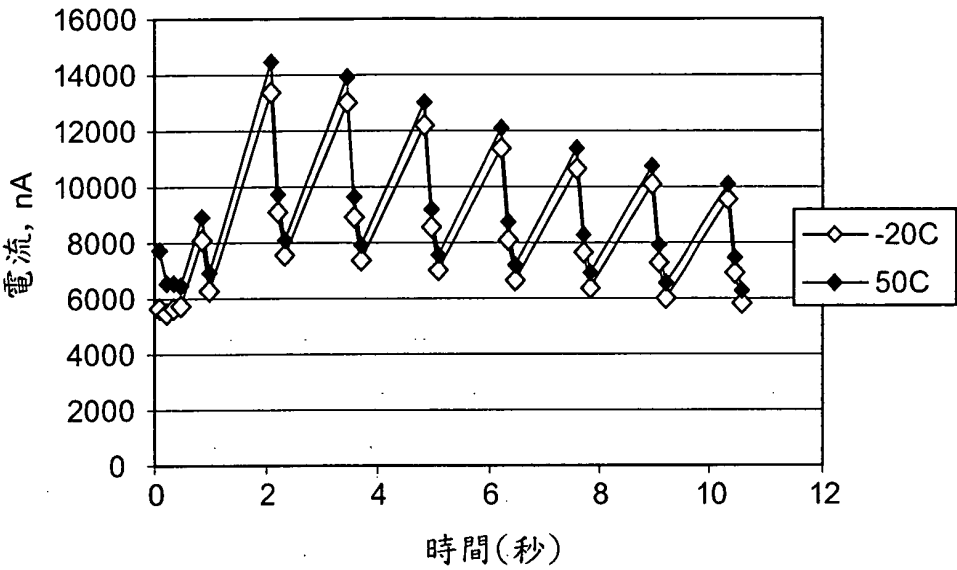


圖 1C

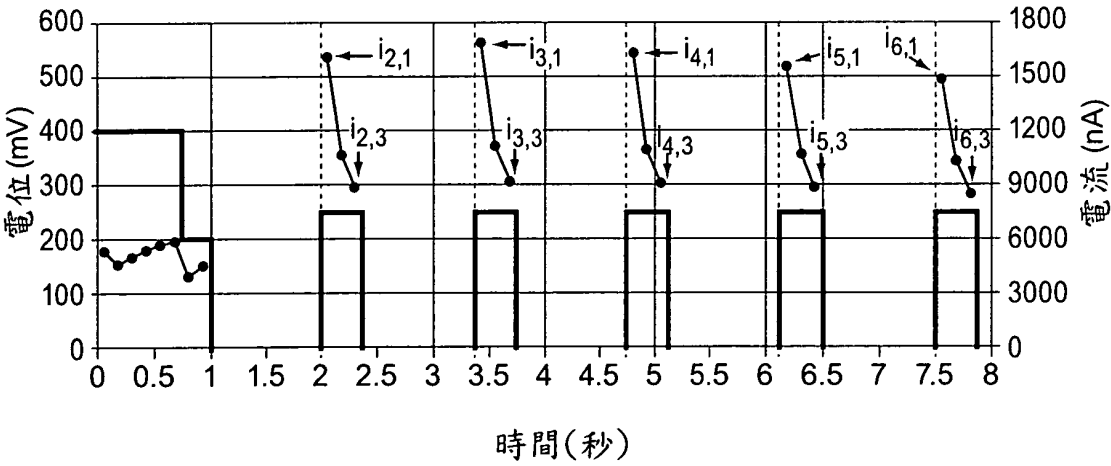


圖 1D

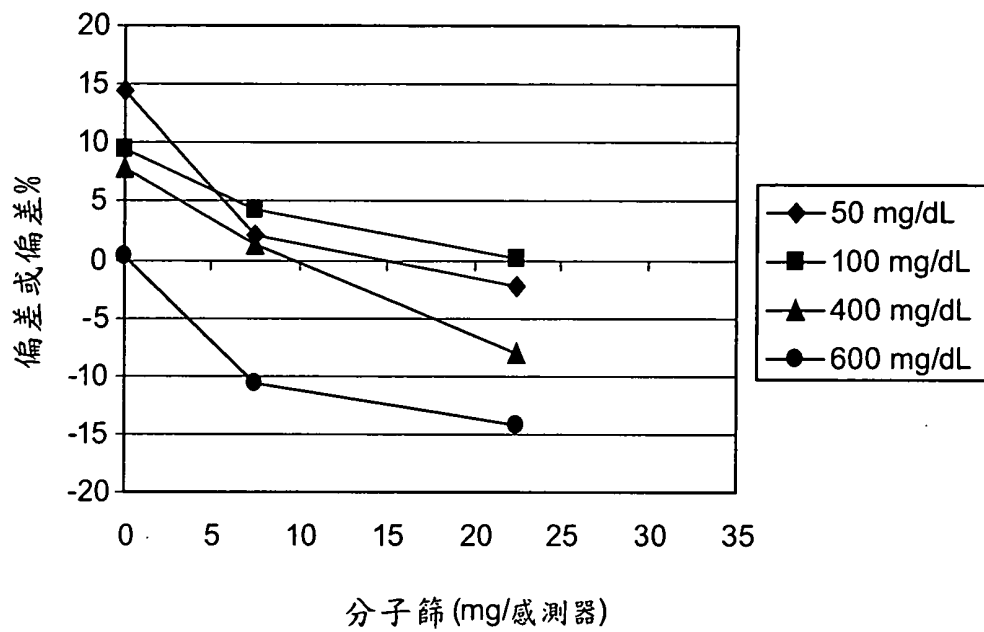


圖 2A

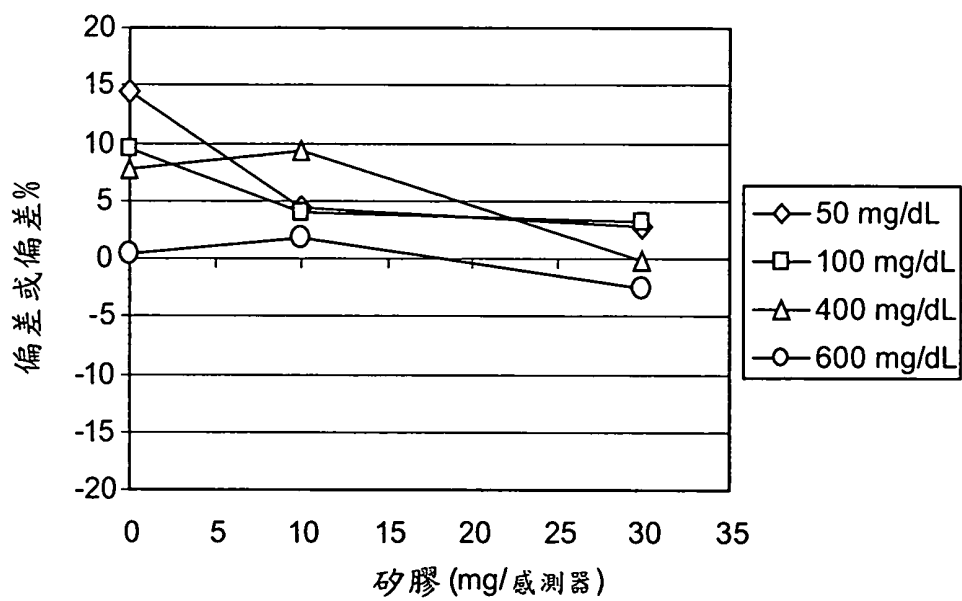


圖 2B

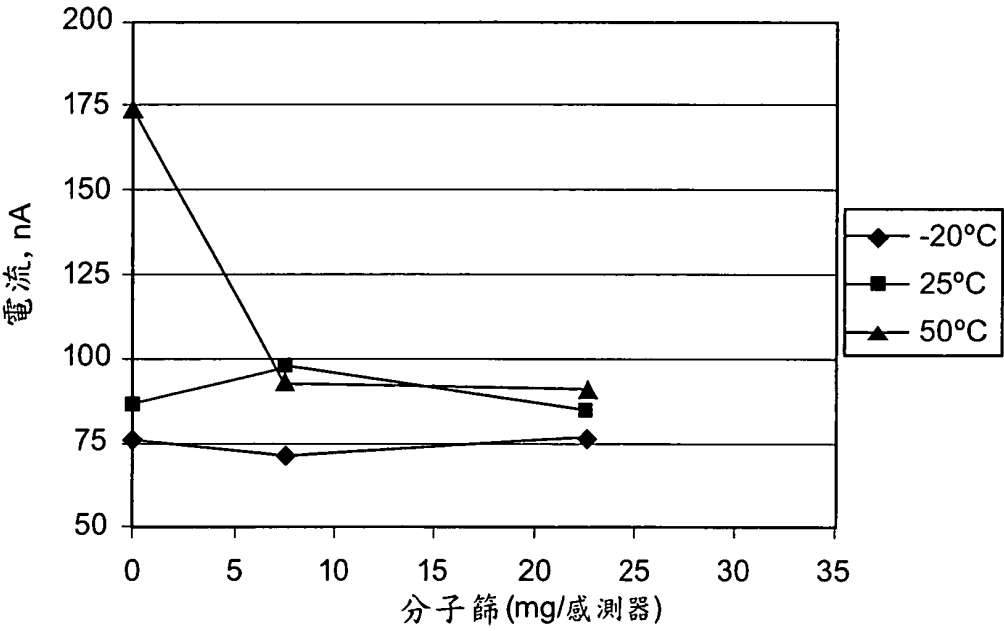


圖 3A

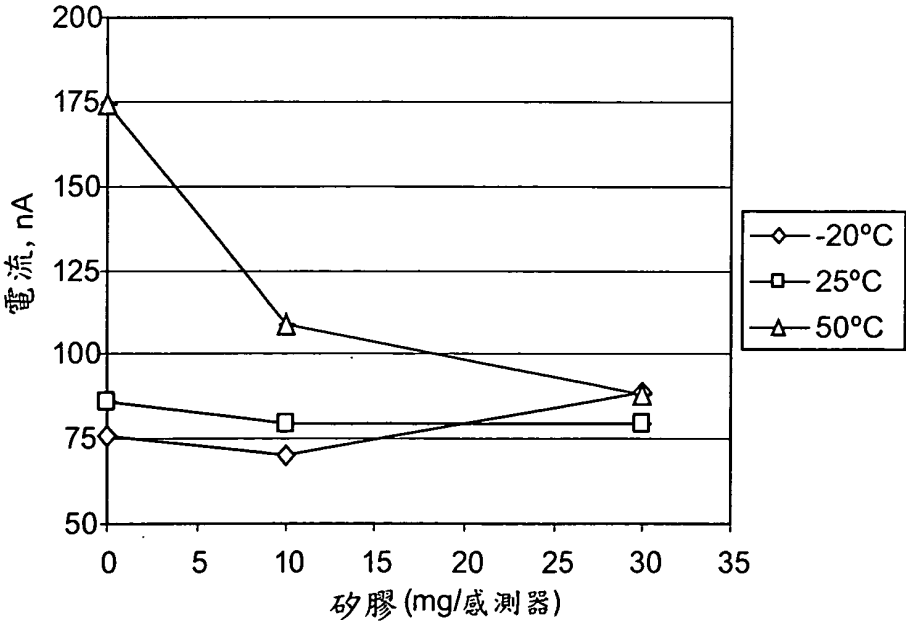


圖 3B

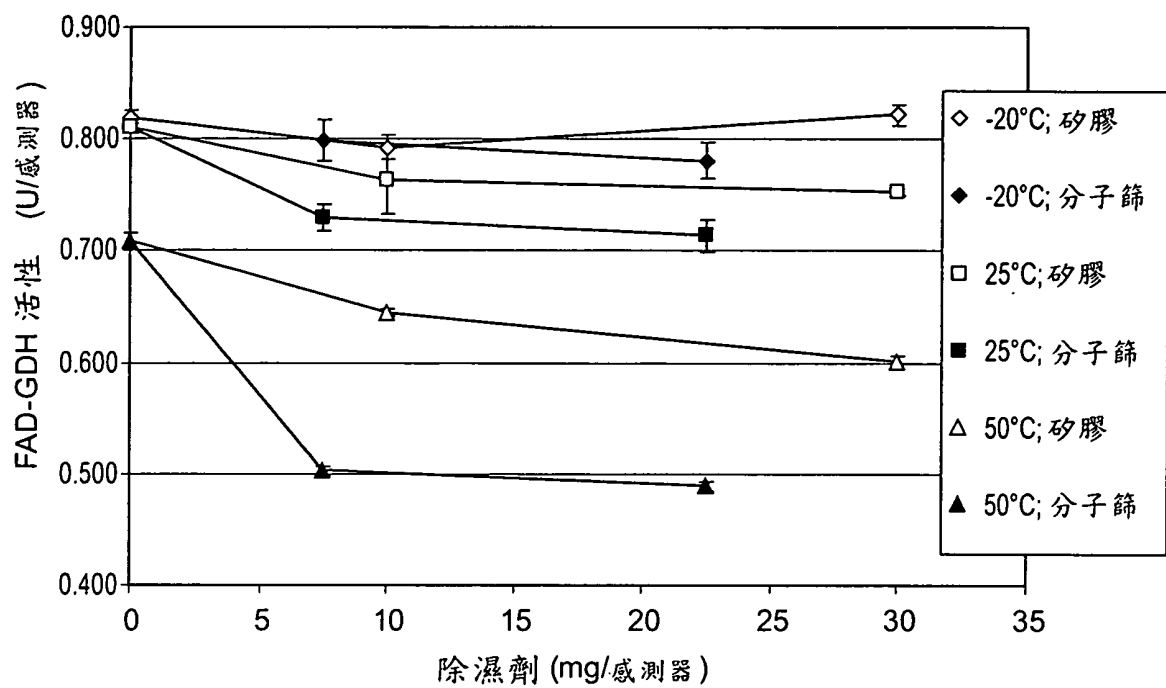


圖4

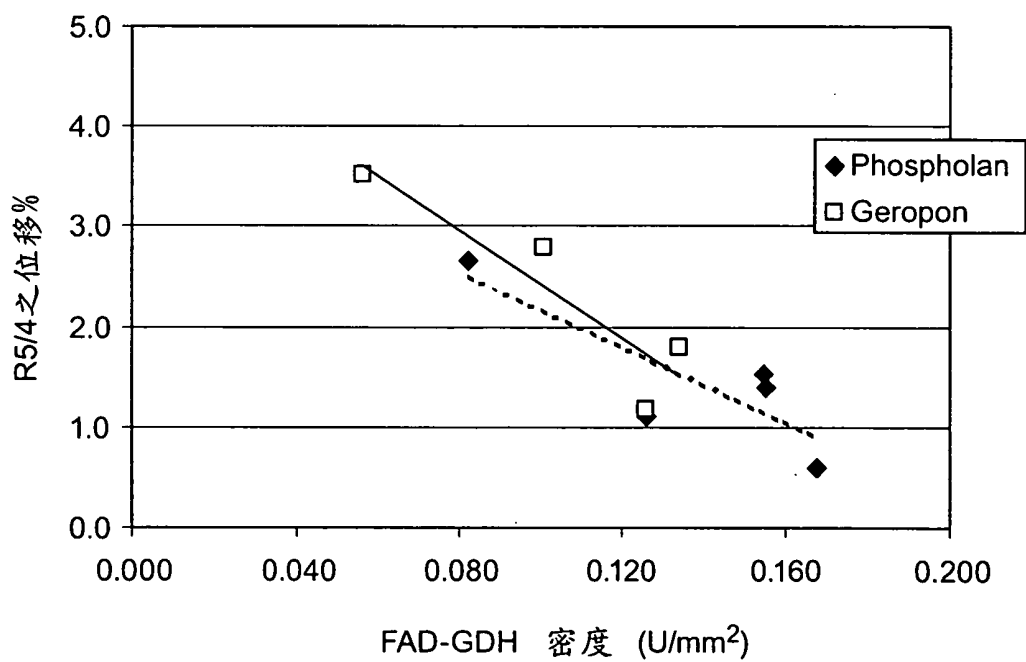


圖5

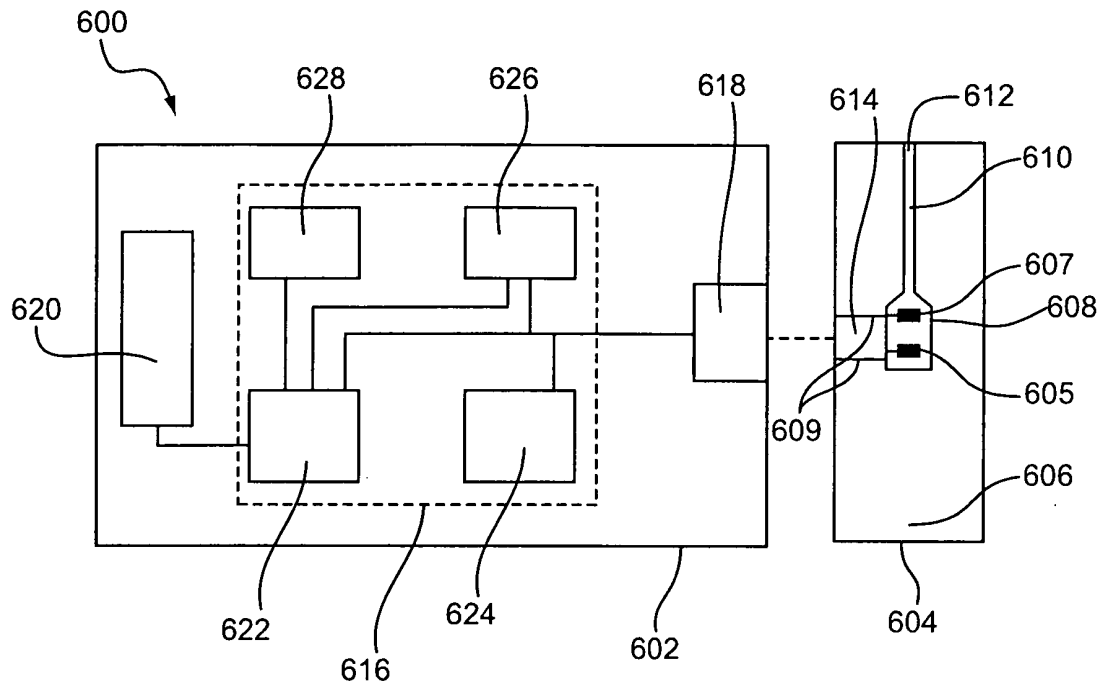


圖6

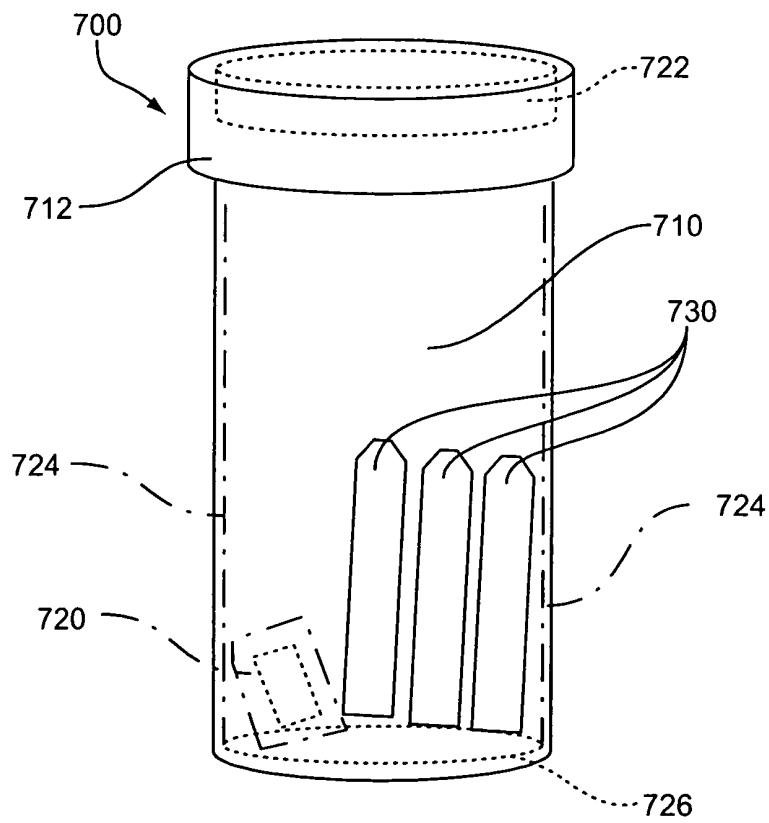


圖7

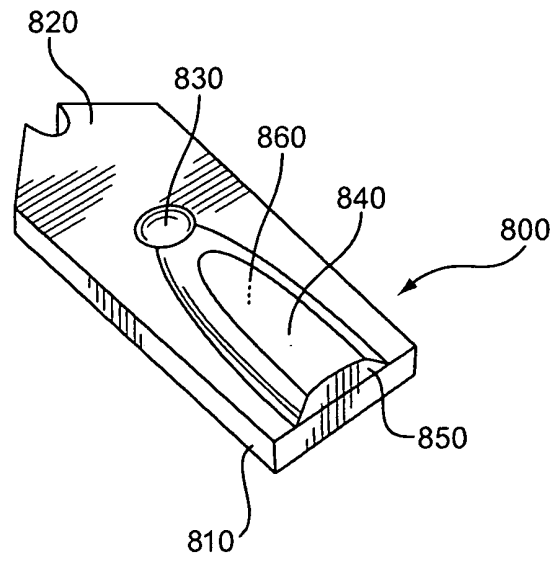


圖 8A

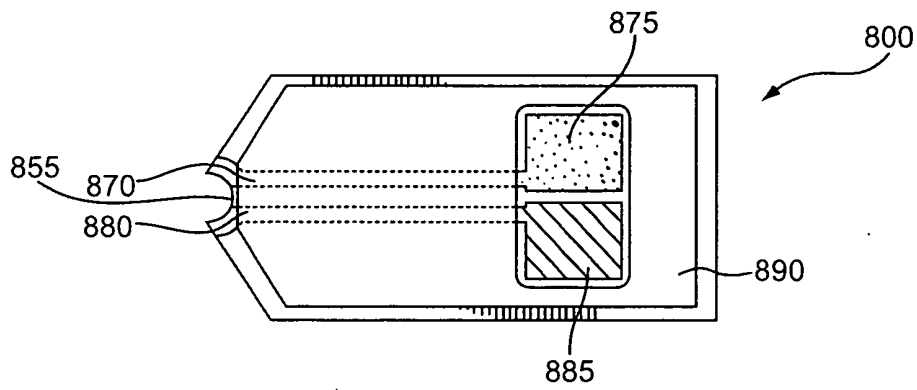


圖 8B

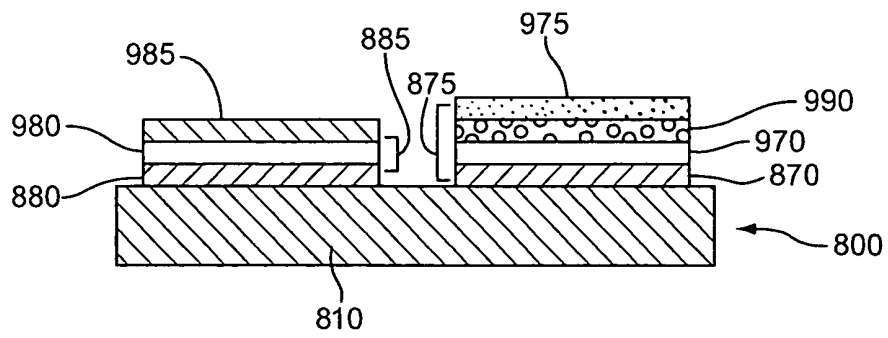


圖 9

六、發明說明：

【相關申請案的參照】

(8年1月)日修正替換頁

本申請要求 2011 年 7 月 22 日提交的、發明名稱爲“具有增強的測量性能的生物感測器除濕劑系統 (Biosensor Desiccant System Having Enhanced Measurement Performance)”的美國臨時申請 No. 61/510,687 的優先權，以引用的方式將其內容整體引入本文。

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種用於測定樣品中的分析物濃度的生物感測器系統。

【先前技術】

生物感測器提供了對生物流體（如全血、血清、血漿、尿、唾液、組織間液或細胞內液）的分析。通常，生物感測器具有對位於測試感測器中的樣品進行分析的測量裝置。所述樣品通常爲液體形式，並且可以是生物流體或生物流體的衍生物（如萃取物、稀釋物、濾液或重組（reconstituted）的沉澱物）。通過生物感測器進行的分析確定生物流體中的一種或多種分析物的存在和/或濃度。分析物的實例包括醇、葡萄糖、尿酸、乳酸鹽/酯、膽固醇、膽紅素、游離脂肪酸、甘油三酯、蛋白質、酮、苯丙胺酸或酶。所述分析可被應用於生理異常的診斷和治療中。例如，可使用生物感測器來測定糖尿病個體全血中的葡萄糖水平，而此資訊可被用於調節該個體的飲食和/或用藥。

在使用所述測試感測器前，試劑組合物的一種或多種組分可經歷化學轉化。尤其是，人們認為，在一定條件下，介體的氧化態可隨時間發生變化。在水存在的情況下，如鐵氰化物和有機醌以及氫醌等介體可經歷還原。試劑組合物中經還原的介體的存在可引起感測器的背景電流升高，尤其是對於分析物濃度低的樣品來說，這會產生不準確和不精密的分析結果。

通常，藉由將測試感測器儲存在鄰近於除濕劑處，來抑制試劑組合物中不期望的和/或過早發生的化學轉化。除濕劑通常應用於測試感測器初級包裝（如瓶或箔袋）中，以防止試劑組合物的降解，從而維持測試感測器的期望的儲存壽命（shelf life）。用於測試感測器儲存系統的傳統除濕劑可很快地吸收可能漏入包含測試感測器的包裝中的水分。用於保護測試感測器的除濕劑的實例包括分子篩，如包含多孔結晶狀鋁矽酸鹽的分子篩，所述分子篩甚至在低濕度環境下也能迅速地吸收水分。

用除濕劑來保護測試感測器的缺點是試劑組合物的一種或多種組分可能需要最低水平的水分來保持它們在所述組合物中的功能。例如，FAD 依賴性葡萄糖脫氫酶（FAD-GDH）被認為需要一些殘留水分以維持其天然活性構型。削減試劑組合物中的水分至低於最低水平，可導致至少部分 FAD-GDH 的酶構象變化和失活。削減試劑組合物中的水分可導致試劑組合物的一種或多種其他組分中的至少部分的失活。

通常藉由如下方式對由於測試感測器過度乾燥而發生的試劑組合物中的酶活性損失進行處理：在試劑組合物中包含過量的酶、或向試劑組合物中添加被認為使酶穩定化的物質。能夠使測試感測器試劑組合物中的酶穩定化的物質的實例包括：糖，如海藻糖或蔗糖；以及糖醇，如甘露醇、麥芽糖醇或山梨醇。可在凍幹工藝中使用這些物質來保存酶活性。參見，例如 EP 1 785 483 A1。然而，試劑組合物中的酶或其他物質（如穩定劑）的高填裝量可產生其他困難。由於酶組分通常很貴，不希望提高酶填裝量至超出分析所需水平。此外，尤其是在較低的溫度下，酶或穩定劑可減慢試劑組合物通過樣品進行的再水化，導致分析時間較長。高出與分析物相互作用所需量外的測試感測器中的過量酶和/或試劑組合物中的過量其他成分（如介體）也能降低所述感測器的準確度。

因此，存在改進生物感測器系統的持續需求，尤其是能提供對樣品中的分析物濃度進行更加準確和/或精密測定的生物感測器系統、和/或能提供縮短的分析時間的生物感測器系統。此外，存在改進生物感測器系統的如下需求：在提供期望的準確度、精密度和/或分析時間的同時，在較寬範圍的儲藏條件下具有延長的儲存壽命的生物感測器系統。本發明的系統、裝置和方法克服了與傳統生物感測器系統有關的至少一個缺點。

【發明內容】

在一方面，本發明提供了生物感測器系統，所述生物

測器系統包含複數個測試感測器。各測試感測器包含：至少兩個導體，其中，所述導體中的一個是工作電極；並進一步包含試劑組合物，所述試劑組合物配備在所述工作電極上或鄰近於所述工作電極。所述生物感測器系統進一步包含容器，所述容器包含密封入該容器中的除濕劑和所述複數個測試感測器。當在 40°C 與 10%-20% RH 的環境接觸時，所述除濕劑最多吸收其重量 15% 的水。

在另一方面，本發明提供了生物感測器系統，所述生物感測器系統用於測定樣品中的分析物濃度，所述生物感測器系統包含複數測試感測器。各測試感測器包含：至少兩個導體，其中，所述導體中的一個是工作電極；並進一步包含試劑組合物，所述試劑組合物配備在所述工作電極上或鄰近於所述工作電極。所述生物感測器系統進一步包含容器，所述容器包含密封入該容器中的除濕劑和所述複數個測試感測器。當將所述容器在 50°C 的溫度下儲存兩周，隨後將各測試感測器從所述容器中移出，通過所述至少兩個導體連接至測量裝置，然後與包含分析物的複數樣品中的一個接觸，其中，所述複數個樣品含有的分析物濃度跨越 50 mg/dL-600 mg/dL 範圍，通過所述測試感測器和所述測量裝置測定各樣品中的分析物濃度時，各個經測定的小於 100 mg/dL 的分析物濃度的偏差在 ± 10 mg/dL 內，各個經測定的至少為 100 mg/dL 的分析物濃度的偏差在 $\pm 10\%$ 內，並且所述經測定的分析物濃度的變異係數為至多 2.5%。

在另一方面，本發明提供了生物感測器系統，所述生

物感測器系統用於測定樣品中的分析物濃度，所述生物感測器系統包含複數個測試感測器。各測試感測器包含：至少兩個導體，其中，所述導體中的一個是工作電極；並進一步包含試劑組合物，所述試劑組合物配備在所述工作電極上或鄰近於所述工作電極。所述試劑組合物包含具有活性的氧化還原酶，並且所述試劑組合物實質實質上不含糖或糖醇。所述生物感測器系統進一步包含容器，所述容器包含密封入該容器中的所述複數個測試感測器。當將所述容器在 50°C 的溫度下儲存兩周，隨後將各測試感測器從所述容器中移出時，各測試感測器的試劑組合物保留了所述氧化還原酶活性的至少 75%。所述試劑組合物可進一步包含介體，當將所述容器在 50°C 的溫度下儲存兩周，隨後將各測試感測器從該容器中移出，通過所述至少兩個導體連接至測量裝置，然後與不包含分析物的複數樣品中的一個接觸時，經測定的背景電流可為在 -20°C 儲存兩周的相同的複數個測試感測器的經測定的背景電流的 $\pm 20\%$ 內。

本發明的範圍僅由所附的申請專利範圍書限定，而不受該發明內容中的陳述的影響。

【實施方式】

一種生物感測器系統，所述生物感測器系統包含密封入容器中的測試感測器，所述容器具有保持該容器中的殘留水分水平的除濕劑。在低濕度環境中，所述除濕劑不會迅速地吸收水分，這可使得測試感測器的試劑組合物將水分維持在有助於使酶維持其活性構型的水平。與儲存於包

在無除濕劑時 (0 mg 除濕劑/測試感測器)，對於分析物濃度跨越 50 mg/dL-600 mg/dL 範圍的樣品而言，在測試感測器於 50℃ 熱應激 2 周後進行的血糖分析具有 1.3%-2.4% 的 CV% 值 (表 1 中第一行的結果)。使測試感測器與傳統分子篩除濕劑 (7.5 mg/測試感測器或 22.5 mg/測試感測器) 或與 10 mg/測試感測器的矽膠密封並沒有降低血糖分析的 CV% 的上限 (分別為 4.9%、2.9% 和 3.3%；表 1 中第 2 行-第 4 行的結果)。然而，使測試感測器與 30 mg/測試感測器的矽膠密封使血糖分析的 CV% 的上限降低至 1.5% (CV% 的範圍為 1.1%-1.5%；表 1 中最後一行的結果)。

在已將測試感測器於 -20℃ 密封 2 周後，對於血糖分析也測量到了關於 CV% 值的類似趨勢。在無除濕劑時 (0 mg 除濕劑/測試感測器)，對於分析物濃度跨越 50 mg/dL-600 mg/dL 範圍的樣品而言，在於 -20℃ 密封 2 周後，血糖分析的 CV% 值為 1.0%-2.9% (表 2 中第一行的結果)。使測試感測器與傳統分子篩除濕劑 (7.5 mg/測試感測器或 22.5 mg/測試感測器) 或與 10 mg/測試感測器的矽膠密封並沒有降低血糖分析的 CV% 的上限 (分別為 3.4%、5.8% 和 3.3%；表 2 中第 2 行-第 4 行的結果)。然而，使測試感測器與 30 mg/測試感測器的矽膠密封使血糖分析的 CV% 的上限降低至 2.1% (CV% 的範圍為 1.3%-2.1%；表 2 中最後一行的結果)。對於“在 50℃ 2 周”或“在 -20℃ 2 周”這兩種儲存條件，對於分析物濃度跨越 50 mg/dL-600 mg/dL 範圍的樣品而言，使用與 30 mg/測試感測器的矽膠密封的測試感測器進

行的血糖分析具有至多 2.1% 的 CV% 值。

用傳統分子篩除濕劑儲存的測試感測器的 CV% 值和用矽膠儲存的測試感測器的 CV% 值之間的這些差異在統計學上是顯著的。例如，對於濃度跨越 50 mg/dL-600 mg/dL 範圍的樣品而言，來自用 30 mg/感測器的矽膠在 50°C 儲存 2 周的測試感測器的經測定的葡萄糖濃度的 CV% 值（表 1 中最後一行的結果）顯著低於用 22.5 mg/感測器的分子篩除濕劑在 50°C 儲存 2 周的測試感測器的經測定的葡萄糖濃度的 CV% 值（表 1 中第 3 行的結果），可信度為至少 90%。對於濃度範圍跨越 50 mg/dL-100 mg/dL 範圍的樣品而言，來自用 30 mg/感測器的矽膠在 50°C 儲存 2 周的測試感測器的經測定的葡萄糖濃度的 CV% 值（表 1 中最後一行的結果）顯著低於用 22.5 mg/感測器的分子篩除濕劑在 50°C 儲存 2 周的測試感測器的經測定的葡萄糖濃度的 CV% 值（表 1 中第 3 行的結果），可信度為至少 95%。

圖 3A 和圖 3B 描述了不含葡萄糖的全血樣品的葡萄糖分析的背景電流的圖。將分析中所使用的測試感測器密封入容器中，所述容器不含除濕劑、具有 7.5 mg/測試感測器的傳統除濕劑分子篩 13x 或 22.5 mg/測試感測器的傳統除濕劑分子篩 13x（圖 3A）、或者具有 10 mg/測試感測器的矽膠除濕劑或 30 mg/測試感測器的矽膠除濕劑（圖 3B），並將所述測試感測器在 -20°C、室溫（25°C）或 50°C 儲存兩周。在所述儲存期後，將測試感測器從它們的容器中移出，通過它們的導體連接至測量裝置，並與全血樣品中的一個接

【主要元件符號說明】

600	生物感測器
602	測量裝置
604	測試感測器
605	對電極
606	基座
607	工作電極
608	儲槽
609	導體
610	通道
612	開口
614	樣品交界面
616	電路
618	感測器交界面
620	顯示器
622	處理器
624	信號發生器
626	任選溫度感測器
628	儲存介質
700	生物感測器系統
710	容器
712	封閉件

102 年 1 月 3 日修正替換頁

102 年 1 月 3 日修正替換頁

8年 2月 日修正替換頁

720	除濕劑
722	除濕劑
724	除濕劑
726	除濕劑
730	測試感測器
800	測試感測器
810	感測器基座
820	蓋
830	孔口
840	樣品覆蓋區
850	輸入端開口
860	部分封閉的儲槽
855	測量裝置交界面
870	導體
875	工作電極
880	導體
885	對電極
890	電介質層
970	表面導體層
975	試劑組合物
980	表面導體層

105 年 10 月 24 日修正替換頁

985 試劑組合物

990 任選層

8710 : 修正替換頁

七、申請專利範圍：

105 年 10 月 24 日修正本

1. 一種用於測定樣品中的分析物濃度的生物感測器系統，其包含：

複數個測試感測器，各測試感測器包含：

至少兩個導體，其中，該導體中的一個為工作電極；
和

試劑組合物，其配備在該工作電極上或鄰近於該工作電極；以及

容器，其含有密封入該容器中的除濕劑和複數個測試感測器，該除濕劑包括分子篩除濕劑與矽膠的摻混物；

其中，當將該容器在 50°C 的溫度下儲存兩周，隨後將各測試感測器從該容器中移出，通過該至少兩個導體連接至測量裝置，然後與包含分析物的複數個樣品中的一個接觸，藉由該測試感測器和測量裝置測定各樣品中的分析物濃度，該複數個樣品的分析物濃度跨越 50 mg/dL-600 mg/dL 範圍，

經測定的分析物濃度的變異係數為至多 2.5%。

2. 如申請專利範圍第 1 項的生物感測器系統，其中，複數個樣品的分析物濃度跨越 10 mg/dL-600 mg/dL 範圍。

3. 如申請專利範圍第 1 項的生物感測器系統，其中，當在 40°C 與 10%-20%RH 的環境接觸時，除濕劑最多吸收其重量 15% 的水。

4. 如申請專利範圍第 1 項的生物感測器系統，其中，當在 40°C 與 10%-20%RH 的環境接觸時，除濕劑最多吸收其重

量 10% 的水。

5.如申請專利範圍第 4 項的生物感測器系統，其中，當在 40°C 與 10%-20%RH 的環境接觸時，除濕劑吸收其重量 5%-10% 的水。

6.如申請專利範圍第 1 項的生物感測器系統，其中，該容器包含至多 30 mg 矽膠/測試感測器。

7.如申請專利範圍第 1 項的生物感測器系統，其中，該容器包含至多 10 mg 矽膠/測試感測器。

8.如申請專利範圍第 1 項的生物感測器系統，其中，複數個測試感測器包含至少 50 個測試感測器。

9.如申請專利範圍第 1 項的生物感測器系統，其中，複數個測試感測器包含至少 100 個測試感測器。

10.如申請專利範圍第 1 項的生物感測器系統，其中經測定的分析物濃度的變異係數為至多 2%。

11.如申請專利範圍第 1 項的生物感測器系統，其中各個經測定的小於 100 mg/dL 的分析物濃度的偏差(bias)在 ± 10 mg/dL 內，且各個經測定的至少為 100 mg/dL 的分析物濃度的偏差在 $\pm 10\%$ 內。

12.如請專利範圍第 1 至 11 項中任一項的生物感測器系統，其中各個經測定的小於 100 mg/dL 的分析物濃度的偏差(bias)在 ± 7 mg/dL 內，且各個經測定的至少為 100 mg/dL 的分析物濃度的偏差在 $\pm 7\%$ 內。

13.如請專利範圍第 1 至 11 項中任一項的生物感測器系統，其中各個經測定的小於 100 mg/dL 的分析物濃度的偏差

(bias)在 $\pm 5\text{mg/dL}$ 內，且各個經測定的至少為 100 mg/dL 的分析物濃度的偏差在 $\pm 5\%$ 內。

14.一種用於測定樣品中的分析物濃度的生物感測器系統，其包含：

複數個測試感測器，各測試感測器包含：

至少兩個導體，其中，該導體中的一個為工作電極；

和

試劑組合物，其配備在該工作電極上或鄰近於該工作電極，其中，該試劑組合物包含具有活性的氧化還原酶，並且實質上不含糖或糖醇；以及

容器，其包含密封入該容器中的複數個測試感測器，該除濕劑包括分子篩除濕劑與矽膠的摻混物；

其中，當將該容器在 50°C 的溫度下儲存兩周，隨後將各測試感測器從該容器中移出時，各測試感測器的試劑組合物保留了氧化還原酶活性的至少 75% ，

經測定的分析物濃度的變異係數為至多 2.5% 。

15.如申請專利範圍第 14 項的生物感測器系統，其中該容器進一步包含除濕劑，當在 40°C 與 $10\%-20\%\text{RH}$ 的環境接觸時，除濕劑最多吸收其重量 15% 的水。

16.如申請專利範圍第 15 項的生物感測器系統，其中，當在 40°C 與 $10\%-20\%\text{RH}$ 的環境接觸時，除濕劑最多吸收其重量 10% 的水。

17.如申請專利範圍第 16 項的生物感測器系統，其中，當在 40°C 與 $10\%-20\%\text{RH}$ 的環境接觸時，除濕劑吸收其重量

5%-10%的水。

18.如申請專利範圍第 14 項的生物感測器系統，其中，該容器包含至多 30 mg 矽膠/測試感測器。

19.如申請專利範圍第 14 項的生物感測器系統，其中，該容器包含至多 10 mg 矽膠/測試感測器。

20.如申請專利範圍第 14 項的生物感測器系統，其中，複數個測試感測器包含至少 50 個測試感測器。

21.如申請專利範圍第 14 項的生物感測器系統，其中，複數個測試感測器包含至少 100 個測試感測器。

22.如申請專利範圍第 14 項的生物感測器系統，其中各測試感測器的試劑組合物保留了氧化還原酶活性的至少 80%。

23.如申請專利範圍第 14 項的生物感測器系統，其中各測試感測器的試劑組合物保留了氧化還原酶活性的至少 85%。

24.如申請專利範圍第 14 至 23 項中任一項的生物感測器系統，其中，

試劑組合物進一步包含介體；

其中，當將該容器在 50°C 的溫度下儲存兩周，隨後將各測試感測器從該容器中移出，通過至少兩個導體連接到測量裝置，然後與不包含分析物的複數個樣品中的一個接觸時，經測量的背景電流是在 -20°C 儲存兩周的相同的複數個測試感測器的經測量的背景電流的 $\pm 20\%$ 內。

25.如申請專利範圍第 14 至 23 項中任一項的生物感測

器系統，其中，經測量的背景電流是在 -20°C 儲存兩周的相同的複數個測試感測器的經測量的背景電流的 $\pm 10\%$ 內。

26.如申請專利範圍第 1 項的生物感測器系統，其中該該試劑組合物進一步包含酶，該除濕劑於該容器中保留足以維持該酶的活性構型的殘留水分水平。

27.如申請專利範圍第 1 項的生物感測器系統，其中該該試劑組合物進一步包含氧化還原酶，其中，當將該容器在 50°C 的溫度下儲存兩周，隨後將各測試感測器從該容器中移出，其中各測試感測器的試劑組合物保留了氧化還原酶活性的至少 75%。

八、圖式：

(如次頁)

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：圖 6。

(102 年 1 月 3 日)修正替換頁

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

600	生物感測器
602	測量裝置
604	測試感測器
605	對電極
606	基座
607	工作電極
608	儲槽
609	導體
610	通道
612	開口
614	樣品交界面
616	電路
618	感測器交界面
620	顯示器
622	處理器
624	信號發生器
626	任選溫度感測器
628	儲存介質

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無