



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105492900 A

(43) 申请公布日 2016. 04. 13

(21) 申请号 201480047566. 8

(22) 申请日 2014. 08. 28

(30) 优先权数据

14/013, 638 2013. 08. 29 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2016. 02. 26

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2014/068319 2014. 08. 28

(87) PCT国际申请的公布数据

W02015/028579 EN 2015. 03. 05

(71) 申请人 生命扫描苏格兰有限公司

地址 英国因弗内斯郡

(72) 发明人 M. 马勒查

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

司 72001

代理人 张金金 姜甜

(51) Int. Cl.

G01N 27/327(2006. 01)

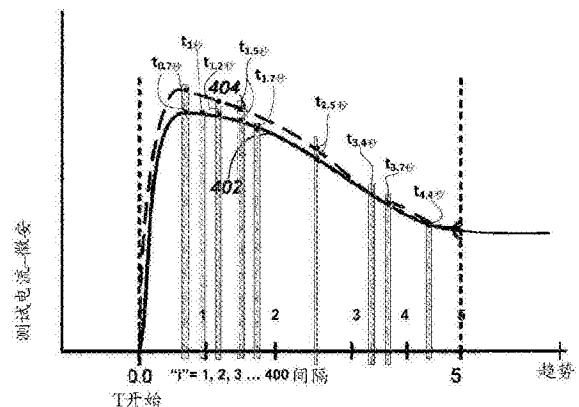
权利要求书5页 说明书14页 附图13页

(54) 发明名称

确定流体样品中的血细胞比容敏感葡萄糖值的方法和系统

(57) 摘要

本发明提供了用于在不同时间间隔从生物传感器中的每个电极为输出信号采样,以获取相应葡萄糖估计值的技术的各种实施例,所述葡萄糖估计值包括使得在各个时间间隔测量的电极的至少一个组合的输出信号加在一起以提供组合葡萄糖估计值的葡萄糖估计值。



1. 一种葡萄糖测量系统,所述葡萄糖测量系统包括:

生物传感器,所述生物传感器具有其上设置有试剂的多个电极;

和

测量仪,所述测量仪包括:

微控制器,所述微控制器耦合至功率源、存储器和所述生物传感器的多个电极,并且其中所述微控制器被配置成:

在所述至少两个电极附近施加流体样品后将信号施加到所述至少两个电极以启动具有酶的所述流体样品中的所述葡萄糖的电化学反应的测试测量序列;

在从所述测试测量序列开始的多个所选时间间隔从所述多个电极中的每一个的相应输出信号获取代表所述流体样品中的所述葡萄糖的估计值;

在从所述测试测量序列开始的多个特定时间间隔从所述多个电极的相应输出信号的组合获取代表所述流体样品中的所述葡萄糖的另一估计值;以及

从所述流体样品中的所述葡萄糖的所有所述估计值的中值确定所述流体样品的最终葡萄糖值。

2. 根据权利要求1所述的系统,其中所述微控制器在从所述测试测量序列开始后的约1.5秒、1秒、1.7秒、1.2秒和0.7秒从所述多个电极中的一个电极的所述输出信号获取葡萄糖估计值。

3. 根据权利要求2所述的系统,其中所述一个电极的所述葡萄糖估计值利用下述形式的公式来获取:

$$G_1 = \left(\left(\frac{I_{t1}}{I_{t2}} \right)^{x_1} \times \frac{x_2 I_{t3}^3 + x_3 I_{t3}^2 + x_4 I_{t3} + x_5}{x_5 I_{t6}^3 + x_7 I_{t4}^2 + x_8 I_{t4} + x_9} \times x_{10} I_{t5} - x_{11} \right) / x_{12}$$

其中 G_1 包括第一葡萄糖估计值;

I_{t1} 包括在从所述测试序列开始后的约1.5秒的时间间隔采样的输出信号;

I_{t2} 包括在从所述测试序列开始后的约1秒的时间间隔采样的输出信号;

I_{t3} 包括在从所述测试序列开始后的约1.7秒的时间间隔采样的输出信号;

I_{t4} 包括在从所述测试序列开始后的约1.2秒的时间间隔采样的输出信号;

I_{t5} 包括在从所述测试序列开始后的约0.7秒的时间间隔采样的输出信号;

x_1 包括约1.6的系数;

x_2 包括约1.9E-01的系数;

x_3 包括约-3.6E-01的系数;

x_4 包括约1.2E+01的系数;

x_5 包括约1.6的系数;

x_6 包括约1.7E-02的系数;

x_7 包括约2.1E-01的系数;

x_8 包括约-4.0E-01的系数;

x_9 包括约1E01的系数;

x_{10} 包括约2.1的系数;

x_{11} 包括约4.6E-01的系数;并且

x_{12} 包括约3.9E-01的系数。

4. 根据权利要求1所述的系统,其中所述微控制器在从所述测试测量序列开始后的约4.4秒、1.2秒、2.5秒、3.7秒和3.4秒从所述多个电极中的另一电极的所述输出信号获取葡萄糖估计值。

5. 根据权利要求4所述的系统,其中所述另一电极的所述葡萄糖估计值利用下述形式的公式来获取:

$$G_2 = \left(\left(\frac{I_{t1}}{I_{t2}} \right)^{x_1} \times \frac{x_2 I_{t3}^3 + x_3 I_{t3}^2 + x_4 I_{t3} + x_5}{x_5 I_{t6}^3 + x_7 I_{t4}^2 + x_8 I_{t4} + x_9} \times x_{10} I_{t5} - x_{11} \right) / x_{12}$$

其中 G_2 包括第二葡萄糖估计值;

I_{t1} 包括在从所述测试序列开始后的约4.4秒的时间间隔采样的输出信号;

I_{t2} 包括在从所述测试序列开始后的约1.2秒的时间间隔采样的输出信号;

I_{t3} 包括在从所述测试序列开始后的约2.5秒的时间间隔采样的输出信号;

I_{t4} 包括在从所述测试序列开始后的约3.7秒的时间间隔采样的输出信号;

I_{t5} 包括在从所述测试序列开始后的约3.4秒的时间间隔采样的输出信号;

x_1 包括约8.5E-01的系数;

x_2 包括约7.4E-01的系数;

x_3 包括约-4.2的系数;

x_4 包括约5.7的系数;

x_5 包括约1.4的系数;

x_6 包括约5E-02的系数;

x_7 包括约1.3E-01的系数;

x_8 包括约-1.5的系数;

x_9 包括约2.4的系数;

x_{10} 包括约6E-01的系数;

x_{11} 包括约-8.6的系数;并且

x_{12} 包括约1.9E-01的系数。

6. 根据权利要求1所述的系统,其中所述微控制器在从所述测试测量序列开始后的约2.5秒、0.7秒、1.5秒、1.2秒和0.5秒从所述多个电极中的两个电极的相应输出信号的总和获取葡萄糖估计值。

7. 根据权利要求6所述的系统,其中所述两个电极的所述葡萄糖估计值利用下述形式的公式来获取:

$$G_c = \left(\left(\frac{I_{t1}}{I_{t2}} \right)^{x_1} \times \frac{x_2 I_{t3}^3 + x_3 I_{t3}^2 + x_4 I_{t3} + x_5}{x_5 I_{t6}^3 + x_7 I_{t4}^2 + x_8 I_{t4} + x_9} \times x_{10} I_{t5} - x_{11} \right) / x_{12}$$

其中 G_c 包括组合葡萄糖估计值;

I_{t1} 包括在从所述测试序列开始后的约2.5秒的时间间隔采样的所述多个电极的输出信号的总和;

I_{t2} 包括在从所述测试序列开始后的约0.7秒的时间间隔采样的所述多个电极的输出信

号的总和；

I_{t3} 包括在从所述测试序列开始后的约1.5秒的时间间隔采样的所述多个电极的输出信号的总和；

I_{t4} 包括在从所述测试序列开始后的约1.2秒的时间间隔采样的所述多个电极的输出信号的总和；

I_{t5} 包括在从所述测试序列开始后的约0.5秒的时间间隔采样的所述多个电极的输出信号的总和；

x_1 包括约1的系数；

x_2 包括约3.1的系数；

x_3 包括约-1.9E01的系数；

x_4 包括约2.7E01的系数；

x_5 包括约9.8的系数；

x_6 包括约2.6的系数；

x_7 包括约-6.5的系数；

x_8 包括约-1.9E01的系数；并且

x_9 包括约6.7E01的系数；

x_{10} 包括约1.9E01的系数；

x_{11} 包括约-2.3E01的系数；并且

x_{12} 包括约3.9E-01的系数。

8. 一种使用生物传感器和葡萄糖仪确定流体样品的葡萄糖值的方法，所述生物传感器具有至少两个电极和设置于所述至少两个电极上的试剂，所述葡萄糖仪具有被配置成连接至所述生物传感器和存储器的微控制器以及功率源，所述方法包括以下步骤：

在所述生物传感器的至少两个电极附近沉积流体样品时引发测试测量序列的启动；

将输入信号施加至具有所述流体样品的所述多个电极以导致葡萄糖转化为酶副产物；

从所述多个电极和所述流体样品的多个输出信号瞬态确定多个葡萄糖浓度估计值；以

及

从所述多个葡萄糖浓度估计值的所有值的中值推导最终葡萄糖浓度。

9. 根据权利要求8所述的方法，其中所述多个葡萄糖浓度估计值的确定包括在所述测试测量序列期间的第一个时间间隔测量所述多个电极的第一电极的输出信号以及在所述测试测量序列期间的第二个时间间隔测量所述多个电极的第二电极的输出信号。

10. 根据权利要求9所述的方法，其中所述确定包括以下列形式的公式从所述第一电极的输出信号计算第一葡萄糖估计值：

$$G_1 = \left(\left(\frac{I_{t1}}{I_{t2}} \right)^{x_1} \times \frac{x_2 I_{t3}^3 + x_3 I_{t3}^2 + x_4 I_{t3} + x_5}{x_5 I_{t6}^3 + x_7 I_{t4}^2 + x_8 I_{t4} + x_9} \times x_{10} I_{t5} - x_{11} \right) / x_{12}$$

其中 G_1 包括第一葡萄糖估计值；

I_{t1} 包括在从所述测试序列开始后的约1.5秒的时间间隔采样的输出信号；

I_{t2} 包括在从所述测试序列开始后的约1秒的时间间隔采样的输出信号；

I_{t3} 包括在从所述测试序列开始后的约1.7秒的时间间隔采样的输出信号；

I_{t4} 包括在从所述测试序列开始后的约1.2秒的时间间隔采样的输出信号；
 I_{t5} 包括在从所述测试序列开始后的约0.7秒的时间间隔采样的输出信号；
 x_1 包括约1.6的系数；
 x_2 包括约1.9E-01的系数；
 x_3 包括约-3.6E-01的系数；
 x_4 包括约1.2E+01的系数；
 x_5 包括约1.6的系数；
 x_6 包括约1.7E-02的系数；
 x_7 包括约2.1E-01的系数；
 x_8 包括约-4.0E-01的系数；
 x_9 包括约1E01的系数；
 x_{10} 包括约2.1的系数；
 x_{11} 包括约4.6E-01的系数；并且
 x_{12} 包括约3.9E-01的系数。

11. 根据权利要求10所述的方法，其中所述确定包括以下列形式的公式从所述第二电极的输出信号计算第二葡萄糖估计值：

$$G_2 = \left(\left(\frac{I_{t1}}{I_{t2}} \right)^{x_1} \times \frac{x_2 I_{t3}^3 + x_3 I_{t3}^2 + x_4 I_{t3} + x_5}{x_5 I_{t6}^3 + x_7 I_{t4}^2 + x_8 I_{t4} + x_9} \times x_{10} I_{t5} - x_{11} \right) / x_{12}$$

其中 G_2 包括第二葡萄糖估计值；

I_{t1} 包括在从所述测试序列开始后的约4.4秒的时间间隔采样的输出信号；
 I_{t2} 包括在从所述测试序列开始后的约1.2秒的时间间隔采样的输出信号；
 I_{t3} 包括在从所述测试序列开始后的约2.5秒的时间间隔采样的输出信号；
 I_{t4} 包括在从所述测试序列开始后的约3.7秒的时间间隔采样的输出信号；
 I_{t5} 包括在从所述测试序列开始后的约3.4秒的时间间隔采样的输出信号；
 x_1 包括约8.5E-01的系数；
 x_2 包括约7.4E-01的系数；
 x_3 包括约-4.2的系数；
 x_4 包括约5.7的系数；
 x_5 包括约1.4的系数；
 x_6 包括约5E-02的系数；
 x_7 包括约1.3E-01的系数；
 x_8 包括约-1.5的系数；
 x_9 包括约2.4的系数；
 x_{10} 包括约6E-01的系数；
 x_{11} 包括约-8.6的系数；并且
 x_{12} 包括约1.9E-01的系数。

12. 根据权利要求9所述的方法，其中所述多个葡萄糖浓度的确定包括在所述测试测量序列期间的第三多个不同时间间隔从两个电极获取信号输出的总和。

13. 根据权利要求12所述的方法,其中所述确定包括以下列形式的公式从两个电极的所述输出信号的所述总和计算组合葡萄糖估计值:

$$G_c = \left(\frac{I_{t1}}{I_{t2}} \right)^{x_1} \times \frac{x_2 I_{t3}^3 + x_3 I_{t3}^2 + x_4 I_{t3} + x_5}{x_5 I_{t6}^3 + x_7 I_{t4}^2 + x_8 I_{t4} + x_9} \times x_{10} I_{t5} - x_{11} \Big) / x_{12}$$

其中 G_c 包括组合葡萄糖估计值;

I_{t1} 包括在从所述测试序列开始后的约4.4秒的时间间隔采样的所述多个电极的输出信号的总和;

I_{t2} 包括在从所述测试序列开始后的约2.5秒的时间间隔采样的所述多个电极的输出信号的总和;

I_{t3} 包括在从所述测试序列开始后的约0.7秒的时间间隔采样的所述多个电极的输出信号的总和;

I_{t4} 包括在从所述测试序列开始后的约1.2秒的时间间隔采样的所述多个电极的输出信号的总和;

I_{t5} 包括在从所述测试序列开始后的约0.5秒的时间间隔采样的所述多个电极的输出信号的总和;

x_1 包括约1的系数;

x_2 包括约3.1的系数;

x_3 包括约-1.9E01的系数;

x_4 包括约2.7E01的系数;

x_5 包括约9.8的系数;

x_6 包括约2.6的系数;

x_7 包括约-6.5的系数;

x_8 包括约-1.9E01的系数;并且

x_9 包括约6.7E01的系数;

x_{10} 包括约1.9E01的系数;

x_{11} 包括约-2.3E01的系数;并且

x_{12} 包括约3.9E-01的系数。

确定流体样品中的血细胞比容敏感葡萄糖值的方法和系统

[0001] 优先权

[0002] 根据巴黎公约和《美国法典》第35卷第119和120条,本申请要求先前提交的美国专利申请序列号14/013,638的权益,该申请提交于2013年8月29日(代理人案卷号DDI5275USNP),其先前专利申请以引用方式并入,如同在本文中阐述了本申请一样。

背景技术

[0003] 电化学葡萄糖测试条例如用于 OneTouch[®] Ultra[®] 全血测试套件(购自 LifeScan, Inc.)的那些被设计成测量糖尿病患者的血液样本中的葡萄糖浓度。葡萄糖的测量可基于葡萄糖氧化酶(GO)对葡萄糖的选择性氧化来进行。葡萄糖测试条中可发生的反应由下面的公式1和公式2概括。

[0004] 公式1 葡萄糖+GO_(氧化)→葡萄糖酸+GO_(还原)

[0005] 公式2 $GO_{(还原)} + 2Fe(CN)_6^{3-} \rightarrow GO_{(氧化)} + 2Fe(CN)_6^{4-}$

[0006] 如公式1中所示,葡萄糖被葡萄糖氧化酶的氧化形式(GO_(氧化))氧化成葡萄糖酸。应该指出的是,GO_(氧化)还可被称为“氧化的酶”。在公式1的反应过程中,氧化的酶GO_(氧化)被转化为其还原状态,其被表示为GO_(还原)(即,“还原的酶”)。接着,如公式2中所示,还原的酶GO_(还原)通过与Fe(CN)₆³⁻(被称作氧化介体或铁氰化物)反应而被再氧化回GO_(氧化)。在GO_(还原)重新生成回其氧化状态GO_(氧化)的过程中,Fe(CN)₆³⁻被还原成Fe(CN)₆⁴⁻(被称作还原介体或亚铁氰化物)。

[0007] 当用施加于两个电极之间的测试电压进行上述反应时,可通过在电极表面处经还原介体的电化学再氧化来生成测试输出信号。因此,由于在理想环境下,上述化学反应过程中生成的亚铁氰化物的量与布置在电极之间的样品中葡萄糖的量成正比,所以生成的测试输出信号将与样品的葡萄糖含量成比例。诸如铁氰化物的介体是接受来自酶(例如葡萄糖氧化酶)的电子并随后将该电子供给电极的化合物。随着样品中的葡萄糖浓度增加,所形成的还原介体的量也增加;因此,源自还原介体的再氧化的测试输出信号与葡萄糖浓度之间存在直接关系。具体地,电子在整个电界面上的转移致使测试输出信号流动(每摩尔被氧化的葡萄糖对应2摩尔的电子)。因此,由于葡萄糖的引入而产生的测试输出信号可被称为葡萄糖输出信号。

[0008] 由于获知血液中(尤其是患有糖尿病的人的血液中)的葡萄糖浓度会非常重要,已经利用上述原理开发出测试仪,以使普通人能够在任何给定的时间对其血液进行采样和测试,以便确定其葡萄糖浓度。通过测试仪检测所产生的葡萄糖输出信号,并利用借助简单的数学公式将测试输出信号与葡萄糖浓度联系起来的算法将其转换为葡萄糖浓度读数。一般来讲,该测试仪与一次性测试条结合使用,除了酶(例如葡萄糖氧化酶)和介体(例如铁氰化物)之外,一次性测试条可以包括样品接收室和设置在样品接收室内的至少两个电极。在使用中,使用者可戳刺其手指或其他方便的部位以引起出血,然后将血液样本引入样品接收室中,从而开始上述化学反应。

发明内容

[0009] 在一个方面,申请人已设计出包括生物传感器和测试仪的葡萄糖测量系统。生物传感器具有其上设置有试剂的多个电极。测量仪包括耦合至功率源、存储器和生物传感器的多个电极的微控制器。微控制器被配置成:在至少两个电极附近施加流体样品后将信号施加到所述至少两个电极以启动具有酶的流体样品中的葡萄糖的电化学反应的测试测量序列;在从测试测量序列开始的多个所选时间间隔从多个电极中的每一个的相应输出信号获取代表流体样品中的葡萄糖的估计值;在从测试测量序列开始后的多个特定时间间隔从多个电极的相应输出信号的组合获取代表流体样品中的葡萄糖的另一估计值;以及从流体样品中的葡萄糖的所有估计值的中值确定流体样品的最终葡萄糖值。

[0010] 在第二方面,提供了一种利用生物传感器和葡萄糖仪来确定流体样品的葡萄糖值的方法。生物传感器具有至少两个电极和设置于至少两个电极上的试剂。葡萄糖仪具有被配置成连接至生物传感器和存储器的微控制器以及功率源。该方法可通过如下步骤实现:在生物传感器的至少两个电极附近沉积流体样品时引发测试测量序列的启动;将输入信号施加至具有流体样品的多个电极以导致葡萄糖转化为酶副产物;从多个电极和流体样品的多个输出信号瞬态确定多个葡萄糖浓度估计值;以及从多个葡萄糖浓度估计值的所有值的中值推导最终葡萄糖浓度。

[0011] 对于这些方面而言,也可以在这些之前公开方面的多种组合中使用以下特性:微控制器在从测试测量序列开始后的约1.5秒、1秒、1.7秒、1.2秒和0.7秒从多个电极中的一个电极的输出信号获取葡萄糖估计值;微控制器在从测试测量序列开始后的约4.4秒、1.2秒、2.5秒、3.7秒和3.4秒从多个电极中的另一电极的输出信号获取葡萄糖估计值;微控制器在从测试测量序列开始后的约2.5秒、0.7秒、1.5秒、1.2秒和0.5秒从多个电极中的两个电极的相应输出信号的总和获取葡萄糖估计值;利用以下形式的公式来获取一个电极的葡萄糖估计值:

[0012]

$$G_1 = \left(\left(\frac{I_{t1}}{I_{t2}} \right)^{x_1} \times \frac{x_2 I_{t3}^3 + x_3 I_{t3}^2 + x_4 I_{t3} + x_5}{x_5 I_{t6}^3 + x_7 I_{t4}^2 + x_8 I_{t4} + x_9} \times x_{10} I_{t5} - x_{11} \right) / x_{12}$$

[0013] 其中 G_1 可包括第一葡萄糖估计值;

[0014] I_{t1} 可为在从测试序列开始后的约1.5秒的时间间隔采样的输出信号;

[0015] I_{t2} 可包括在从测试序列开始后的约1秒的时间间隔采样的输出信号;

[0016] I_{t3} 可包括在从测试序列开始后的约1.7秒的时间间隔采样的输出信号;

[0017] I_{t4} 可包括在从测试序列开始后的约1.2秒的时间间隔采样的输出信号;

[0018] I_{t5} 可包括在从测试序列开始后的约0.7秒的时间间隔采样的输出信号;

[0019] x_1 可包括约1.6的系数;

[0020] x_2 可包括约1.9E-01的系数;

[0021] x_3 可包括约-3.6E-01的系数;

[0022] x_4 可包括约1.2E+01的系数;

[0023] x_5 可包括约1.6的系数;

- [0024] x_6 可包括约1.7E-02的系数；
 [0025] x_7 可包括约2.1E-01的系数；
 [0026] x_8 可包括约-4.0E-01的系数；
 [0027] x_9 可包括约2.4的系数；
 [0028] x_{10} 可包括约2.1的系数；
 [0029] x_{11} 可包括约4.6E-01的系数；并且
 [0030] x_{12} 可包括约3.9E-01的系数；
 [0031] 利用下述形式的公式来获取其他另一极的葡萄糖估计值：
 [0032]

$$G_2 = \left(\left(\frac{I_{t1}}{I_{t2}} \right)^{x_1} \times \frac{x_2 I_{t3}^3 + x_3 I_{t3}^2 + x_4 I_{t3} + x_5}{x_5 I_{t6}^3 + x_7 I_{t4}^2 + x_8 I_{t4} + x_9} \times x_{10} I_{t5} - x_{11} \right) / x_{12}$$

- [0033] 其中 G_2 可包括第二葡萄糖估计值；
 [0034] I_{t1} 可包括在从测试序列开始后的约4.4秒的时间间隔采样的输出信号；
 [0035] I_{t2} 可包括在从测试序列开始后的约1.2秒的时间间隔采样的输出信号；
 [0036] I_{t3} 可包括在从测试序列开始后的约2.5秒的时间间隔采样的输出信号；
 [0037] I_{t4} 可为在从测试序列开始后的约3.7秒的时间间隔采样的输出信号；
 [0038] I_{t5} 可为在从测试序列开始后的约3.4秒的时间间隔采样的输出信号；
 [0039] x_1 可包括约8.5E-01的系数；
 [0040] x_2 可包括约7.4E-01的系数；
 [0041] x_3 可包括约-4.2的系数；
 [0042] x_4 可包括约5.7的系数；
 [0043] x_5 可包括约1.4的系数；
 [0044] x_6 可包括约5E-02的系数；
 [0045] x_7 可包括约1.3E-01的系数；
 [0046] x_8 可包括约-1.5的系数；
 [0047] x_9 可包括约2.4的系数；
 [0048] x_{10} 可包括约6E-01的系数；
 [0049] x_{11} 可包括约-8.6的系数；并且
 [0050] x_{12} 可包括约1.9E-01的系数；
 [0051] 利用下述形式的公式来获取两个电极的葡萄糖估计值：
 [0052]

$$G_c = \left(\left(\frac{I_{t1}}{I_{t2}} \right)^{x_1} \times \frac{x_2 I_{t3}^3 + x_3 I_{t3}^2 + x_4 I_{t3} + x_5}{x_5 I_{t6}^3 + x_7 I_{t4}^2 + x_8 I_{t4} + x_9} \times x_{10} I_{t5} - x_{11} \right) / x_{12}$$

- [0053] 其中 G_c 可包括组合葡萄糖估计值；
 [0054] I_{t1} 可包括在从测试序列开始后的约2.5秒的时间间隔采样的多个电极的输出信号的总和；

- [0055] I_{t2} 可包括在从测试序列开始后的约0.7秒的时间间隔采样的多个电极的输出信号的总和；
- [0056] I_{t3} 可包括在从测试序列开始后的约1.5秒的时间间隔采样的多个电极的输出信号的总和；
- [0057] I_{t4} 可包括在从测试序列开始后的约1.2秒的时间间隔采样的多个电极的输出信号的总和；
- [0058] I_{t5} 可包括在从测试序列开始后的约0.5秒的时间间隔采样的多个电极的输出信号的总和；
- [0059] x_1 可包括约1的系数；
- [0060] x_2 可包括约3.1的系数；
- [0061] x_3 可包括约 $-1.9E01$ 的系数；
- [0062] x_4 可包括约 $2.7E01$ 的系数；
- [0063] x_5 可包括约9.8的系数；
- [0064] x_6 可包括约2.6的系数；
- [0065] x_7 可包括约 -6.5 的系数；
- [0066] x_8 可包括约 $-1.9E01$ 的系数；并且
- [0067] x_9 可包括约 $6.7E01$ 的系数；
- [0068] x_{10} 可包括约 $1.9E01$ 的系数；
- [0069] x_{11} 可包括约 $-2.3E01$ 的系数；并且
- [0070] x_{12} 可包括约 $3.9E-01$ 的系数。
- [0071] 对于本领域的技术人员而言，当结合将被首先简要描述的附图来参阅以下对本发明示例性实施例的更详细说明时，这些和其他实施例、特征和优点将变得显而易见。

附图说明

- [0072] 并入本文中并且构成本说明书一部分的附图示出当前本发明的优选实施例，并且与上面所给出的概述和下面所给出的详述一起用于解释本发明的特征(其中类似的数字表示类似的元件)，其中：
- [0073] 图1示出了葡萄糖测量系统。
- [0074] 图2以简化示意图形式示出了测试仪200的部件。
- [0075] 图3A示出了图1的系统的测试条100。
- [0076] 图3B示出了图1的系统的替代性测试条100'的透视图。
- [0077] 图3C示出了具有与图5的系统一起使用的阻抗测量电极的生物传感器条100''。
- [0078] 图3D示出了图3C的条的平面图。
- [0079] 图4A示出了时间相对于施加至图1或图3C的测试条的电势的曲线图。
- [0080] 图4B示出了时间相对于来自图1或图3C的测试条的输出电流的曲线图。
- [0081] 图5示出了示例性技术中利用的逻辑进程。
- [0082] 图6A和6B提供了估计葡萄糖值 G_1 (由工作电极WE1测量)、 G_2 (由工作电极WE2测量)、 G_c (由WE1和WE2之和测量)和最终葡萄糖值 G_f 中的每一个的比较结果。
- [0083] 图6C和6D提供了估计葡萄糖值 G_1 (由工作电极WE1测量)、 G_2 (由工作电极WE2测

量)、Gc(由WE1和WE2之和测量)和最终葡萄糖值Gf中的每一个的变异系数(CV)和标准偏差(SD)的比较结果。

[0084] 图7A提供了已知技术、估计葡萄糖值G1(由工作电极WE1测量)、G2(由工作电极WE2测量)、Gc(由WE1和WE2的测量信号之和测量)和最终葡萄糖值Gf之间在测量低于83mg/dL的参照葡萄糖方面的准确度的比较结果。

[0085] 图7B提供了已知技术、估计葡萄糖值G1(由工作电极WE1测量)、G2(由工作电极WE2测量)、Gc(由WE1和WE2的信号之和测量)和最终葡萄糖值Gf之间在测量等于或高于83mg/dL的参照葡萄糖方面的准确度的比较结果。

[0086] 图8A示出了为低于83mg/dL的参照葡萄糖值使用本技术的参照葡萄糖值和测量葡萄糖值之间的“偏差”或误差(以 $\pm 10\text{mg/dL}$ 为基准)。

[0087] 图8B示出了为等于或高于83mg/dL的参照葡萄糖值使用本技术的参照葡萄糖值和测量葡萄糖值之间的“偏差”或误差(以 $\pm 12\%$ 误差为基准)。

[0088] 图9示出了本技术的替代性逻辑。

具体实施方式

[0089] 应结合附图来阅读下面的具体实施方式,其中不同附图中相同元件的编号相同。附图(未必按比例绘制)示出所选择的实施例,且并不旨在限制本发明的范围。以下的详细说明以举例的方式而非限制方式例示了本发明的原理。此描述将明确地使得本领域技术人员能够制备和使用本发明,并且描述了本发明的若干实施例、适应型式、变型形式、替代形式和用途,包括目前据信是实施本发明的最佳方式。

[0090] 如本文所用,针对任何数值或范围的术语“约”或“大约”表示允许零件或多个部件的集合执行如本文所述的其指定用途的适合的尺寸公差。更具体地,“约”或“大约”可指列举值的值 $\pm 10\%$ 的范围,例如“约90%”可指81%至99%的数值范围。另外,如本文所用,术语“患者”、“宿主”、“用户”和“受试者”是指任何人或动物受试者,并不旨在将系统或方法局限于人使用,但本主题发明在人类患者中的使用代表优选的实施例。如本文所用,术语“振荡信号”包括分别改变极性、或交替电流方向、或为多向的电压信号或电流信号。还如本文所用,短语“电信号”或“信号”旨在包括直流信号、交替信号或电磁谱内的任何信号。术语“处理器”、“微处理器”、或“微控制器”旨在具有相同的含义并且旨在可互换使用。

[0091] 图1示出了具有测试条100和测试仪200的葡萄糖测量系统,用于利用本文示出和描述的方法和技术测试个体血液的葡萄糖水平。测试仪200可包括用户界面输入206、210、214,其可采取按钮的形式,用于输入数据、菜单导航和执行命令。数据可包括表示分析物浓度的值和/或与个体的日常生活方式相关的信息。与日常生活方式相关的信息可包括个体食物摄取、药物使用、健康检查的发生率、总体健康状态和运动水平。测试仪200还可包括显示器204,其可用于报告所测量的葡萄糖水平,且便于输入生活方式相关信息。

[0092] 测量仪200可包括第一用户界面输入206、第二用户界面输入210和第三用户界面输入214。用户界面输入206、210和214方便输入和分析存储在测试装置中的数据,使用户能通过显示器204上显示的用户界面进行导航。用户界面输入206、210和214包括第一标记208、第二标记212和第三标记216,其有助于将用户界面输入与显示器204上的字符相关联。

[0093] 可通过将测试条100插入到测试条端口连接器220中,通过按压并短暂地保持第一

用户界面输入206或者通过检测整个数据端口218上的数据流量而开启测试仪200。可通过取出测试条100、按压并短暂地保持第一用户界面输入206、导航到主菜单屏幕并从主菜单屏幕选择测试仪关闭选项、或者通过在预定时间内不按压任何按钮而关闭测试仪200。显示器204可任选地包括背光源。

[0094] 在一个实施例中,测试仪200可被配置成可在例如从第一测试条批转换到第二测试条批时不从任何外部源接收校准输入。因此,在一个示例性实施例中,测试仪被配置成不从外部源接收校准输入,该外部源诸如用户界面(例如,输入206、210、214)、插入的测试条、单独的代码键或代码条或数据端口218的无线或有线代码。当所有的测试条批具有基本一致的校准特性时,此类校准输入是不必要的。校准输入可以是归于特定测试条批的一组值。例如,校准输入可包括特定测试条批的批斜率和批截距值。校准输入,诸如批斜率和截距值,可预设于测试仪中,如下文将描述。

[0095] 参照图2,示出了测试仪200的示例性内部布局。测试仪200可包括处理器300,其在本文所述和所示的一些实施例中为32位的RISC微控制器。在本文所述和所示的优选实施例中,处理器300优选地选自由Texas Instruments(Dallas Texas)制造MSP 430系列超低功率微控制器。处理器可经I/O端口314双向连接至存储器302,存储器302在本文所述和所示的一些实施例中为EEPROM。另外经I/O端口214连接至处理器300的是数据端口218、用户界面输入键206、210和214以及显示驱动器320。数据端口218可连接至处理器300,从而使数据能够在存储器302和外部装置(例如个人计算机)之间传输。用户界面输入键208、210和214直接连接至处理器300。处理器300经显示驱动器320控制显示器204。在测试仪200的制备期间,存储器302可预装有校准信息,例如批斜率和批截距值。一旦通过测试条端口连接器220从测试条接收到合适的信号(例如电流),即可从处理器300访问和使用预装的校准信息,从而利用信号和校准信息计算出对应的分析物水平(例如血糖浓度),而不需从任何外部源接收校准输入。

[0096] 在本文所述和所示的实施例中,测试仪200可包括专用集成电路(ASIC)304,以提供在对血液中葡萄糖水平进行测量的过程中使用的电子电路,所述血液已施加在插入测试条端口连接器220的测试条100上。模拟电压可经由模拟接口306传送到ASIC 304或从ASIC 304传送出。来自模拟接口306的模拟信号可通过A/D转换器316转换为数字信号。处理器300还包括核308、ROM 310(含有计算机代码)、RAM 312和时钟318。在一个实施例中,处理器300配置成(或编程为):例如在分析物测量后的一个时间段使所有用户界面输入无效,在显示单元作出分析物值显示后即进行的单个输入除外。在一个另选的实施例中,处理器300配置成(或编程为):忽略来自所有用户界面输入的任何输入,在显示单元作出分析物值显示后即进行的单个输入除外。

[0097] 图3A为测试条100的示例性分解透视图,所述测试条100可包括设置在衬底5上的七个层。设置在衬底5上的七个层可为导电层50(其也可称为电极层50)、绝缘层16、两个重叠的试剂层22a和22b、包括粘合部分24、26和28的粘合剂层60、亲水层70和顶层80。测试条100可通过一系列步骤来制造,其中利用例如丝网印刷工艺来将导电层50、绝缘层16、试剂层22和粘合剂层60依次沉积在衬底5上。亲水层70和顶层80可由卷材设置并层合到衬底5上,作为一体式层合物或者作为单独的层。需注意,试剂包括酶和诸如粘结剂之类的其他材料,以及允许试剂在生物传感器中实现其指定用途的其他材料。如图3A所示,测试条100具

有远侧部分3和近侧部分4。

[0098] 测试条100可包括样品接收室92,血样可通过所述样品接收室抽取。样品接收室92可包括位于近端的入口和位于测试条100的侧边缘处的出口,如图3A所示。血样94可施加到入口以装填样品接收室92,使得能够测量葡萄糖。邻近试剂层22布置的第一粘合剂垫24和第二粘合剂垫26的侧边缘各自限定样品接收室92的壁,如图3A所示。样品接收室92的底部或者“底板”可包括衬底5、导电层50和绝缘层16的一部分,如图3A所示。样品接收室92的顶部或者“顶板”可包括远侧亲水部分32,如图3A所示。

[0099] 对于测试条100,如图3A所示,衬底5可用作有助于支撑随后施加的层的衬底。衬底5可为聚酯薄片的形式,该聚酯薄片例如是聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET)材料(由Mitsubishi供应的Hostaphan PET)。衬底5可以为卷形式,标称350微米厚,370毫米宽,以及大约60米长。

[0100] 需要导电层来形成电极,所述电极可用于葡萄糖的电化学测量。导电层50可由丝网印刷到衬底5上的碳素油墨制成。在丝网印刷工艺中,将碳素油墨加载到丝网上,然后利用刮墨刀将油墨透过丝网转印。印刷的碳素油墨可利用约140°C的热空气干燥。碳素油墨可包括VAGH树脂、碳黑、石墨(KS15)和用于该树脂、碳和石墨的混合物的一种或多种溶剂。更具体地,碳素油墨可包含在碳素油墨中比率为约2.90:1的碳黑:VAGH树脂、以及比率为约2.62:1的石墨:碳黑。

[0101] 如图3A所示,对于测试条100,导电层50可包括参考电极10、第一工作电极12、第二工作电极14、第一接触垫13、第二接触垫15、基准接触垫11、第一工作电极轨道8、第二工作电极轨道9、参考电极轨道7和条检测棒17。导电层可由碳素油墨形成。第一接触垫13、第二接触垫15和参考接触垫11可适于电连接至测试仪。第一工作电极轨道8提供从第一工作电极12至第一接触垫13的电连续通道。相似地,第二工作电极轨道9提供从第二工作电极14至第二接触垫15的电连续通道。相似地,参考电极轨道7提供从参考电极10至参考接触垫11的电连续通道。条检测棒17电连接至参考接触垫11。测试仪可通过测量参考接触垫11与条检测棒17之间的导通来检测测试条100已被正确插入,如图3A所示。

[0102] 图3B示出了测试条100的替代型式测试条100'。在该型式中,顶层38'、亲水性膜层34'和隔件29已结合在一起,以形成用于安装到衬底5上的一体式组件,所述衬底5具有邻近绝缘层16'设置的试剂层22'。

[0103] 图3C为另一个测试条100”的示例性分解透视图,所述测试条可包括设置在衬底5上的七个层。设置在衬底5上的七个层可为第一导电层50(其还可称为电极层50)、绝缘层16、两个重叠的试剂层22a和22b、包括粘合部分24、26和28的粘合剂层60、亲水层70和形成测试条100”的覆盖件94的顶层80。测试条100”可通过一系列步骤来制造,其中利用例如丝网印刷工艺来将导电层50、绝缘层16、试剂层22和粘合剂层60依次沉积在衬底5上。应该指出的是,电极10、12和14被设置为接触试剂层22a和22b,而物理特性感测电极19a和20a为间隔开的并且不与试剂层22接触。亲水层70和顶层80可由卷材设置并层合到衬底5上,作为一体式层合物或者作为单独的层。如图3C所示,测试条100”具有远侧部分3和近侧部分4。

[0104] 测试条100”可包括其中可吸取或沉积生理流体样品95的样品接收室92(图3D)。本文所述的生理流体样品可为血液。样品接收室92可包括位于近端的入口和位于测试条100”的侧边缘处的出口,如图3C所示。流体样品95可沿轴L-L(图3D)施加至入口以装填样品接收

室92,使得能够测量葡萄糖。与试剂层22相邻定位的第一粘合剂垫24和第二粘合剂垫26的侧边缘各自限定样品接收室92的壁,如图3C所示。样品接收室92的底部或者“底板”可包括衬底5、导电层50和绝缘层16的一部分,如图3C所示。样品接收室92的顶部或者“顶板”可包括远侧亲水部分32,如图3C所示。对于测试条100”,如图3C所示,衬底5可用作有助于支撑随后施加的层的衬底。衬底5可为聚酯薄片的形式,该聚酯薄片例如是聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET)材料(由Mitsubishi供应的Hostaphan PET)。衬底5可以为卷形式,标称350微米厚,370毫米宽,以及大约60米长。

[0105] 导电层被用来形成电极,所述电极可用于葡萄糖的电化学测量。第一导电层50可由丝网印刷到衬底5上的碳素油墨制成。在丝网印刷工艺中,将碳素油墨加载到丝网上,然后利用刮墨刀将油墨透过丝网转印。印刷的碳素油墨可利用约140°C的热空气干燥。碳素油墨可包括VAGH树脂、碳黑、石墨(KS15)和用于该树脂、碳和石墨的混合物的一种或多种溶剂。更具体地,碳素油墨可包含在碳素油墨中比率为约2.90:1的碳黑:VAGH树脂、以及比率为约2.62:1的石墨:碳黑。

[0106] 如图3C所示,对于测试条100”,第一导电层50可包括参考电极10、第一工作电极12、第二工作电极14、第三和第四物理特性感测电极19a和19b、第一接触垫13、第二接触垫15、参考接触垫11、第一工作电极轨道8、第二工作电极轨道9、参考电极轨道7和条检测棒17。物理特性感测电极19a和20a具有相应的电极轨道19b和20b。导电层可由碳素油墨形成。第一接触垫13、第二接触垫15和参考接触垫11可适于电连接至测试仪。第一工作电极轨道8提供从第一工作电极12至第一接触垫13的电连续通道。相似地,第二工作电极轨道9提供从第二工作电极14至第二接触垫15的电连续通道。相似地,参考电极轨道7提供从参考电极10至参考接触垫11的电连续通道。条检测棒17电连接至参考接触垫11。第三电极轨道19b和第四电极轨道20b连接到相应的电极19a和20a。测试仪可通过测量参考接触垫11与条检测棒17之间的导通来检测测试条100”已被正确插入,如图3C所示。

[0107] 图4A为施加到本文所述的示例性测试条上的测试电压的示例性图表。将流体样品施加到示例性测试条之前,测试仪200处于流体检测模式,其中在第二工作电极14和参考电极10之间施加合适量值(例如,约400毫伏)的第一测试电压。优选地同时在第一工作电极12和参考电极10之间施加约400毫伏的第二测试电压。

[0108] 另选地,还可同时施加第二测试电压,使得施加第一测试电压的时间间隔与施加第二测试电压的时间间隔重叠。在设置为零的起始时间检测到生理流体之前的流体检测时间间隔 t_{FD} 期间(但在沉积流体样品后),测试仪可处于流体检测模式。在流体检测模式中,测试仪200确定何时将流体施加到示例性测试条上,使得流体润湿第二工作电极14和参考电极10。一旦试验测试仪200由于例如在第二工作电极14处测量的测试输出信号充分增大而识别出生理流体已施加,则试验测试仪200分配为零的第二标记(称为时间“0”),并启动测试时间间隔 T_s 。在测试时间间隔 T_s 结束时,移除测试电压。为简单起见,图4A仅示出施加到示例性测试条的第一测试电压。

[0109] 在下文中,描述了如何从输出信号瞬态(即作为时间的函数的以纳安计的测量电输出信号响应)来确定各个葡萄糖估计值,所述输出信号瞬态是在将图4A的测试电压施加至本文所述和所示的生物传感器100、100'或100”时测量的。

[0110] 现在参见图4A、4B和5,其示出了本技术如何确定流体样品(可以为血液或对照/校

准样品)中的葡萄糖浓度。在图5的步骤802中,旋转测试仪(通过,例如,开关或插入测试条)。在步骤804,测试仪将测试信号施加至测试条的电极,其通常为约+100毫伏至约+600毫伏。在其中电极包括碳素油墨并且介体为铁氰化物的一个实施例中,测试测量信号为约+400毫伏。另一介体和电极材料组合将需要不同的测试电压或信号。如图4A所示,测试电压的持续时间通常为反应期间后约5秒,通常为反应期间后约3秒,并且小于10秒。通常,时间 T_s 是相对于时间 t_0 测量的。不存在流体沉积时,图4A中保持电压400。在流体检测期间,系统从步骤808和810监视电极12或14中的至少一个的输出信号,使得电极的信号由于葡萄糖和试剂之间的酶反应而有足够的上升(图4B)。一旦信号由于反应而存在足够的输出(图4B),则测试测量定时器被设置为零并为步骤812启动 T_s 的持续时间,并且测量电极10、12和14中的每一个的输出信号。即在步骤812,可以假设葡萄糖和试剂之间的反应在零时间生成第一工作电极的输出信号瞬态402,同样为第二工作电极生成输出信号瞬态404,如此处在图4B中所示。输出信号402和404(来自相应工作电极)以时间间隔“i”被测量或采样,使得对于优选实施例,存在约200~400个采样间隔。输出信号瞬态在时间间隔或峰值时间时增加到量值顶点,在该点后输出信号缓慢下降直到零时间后约5秒并达到稳态倾向。

[0111] 在步骤814,系统在从测试测量序列开始后的多个所选时间间隔从多个电极中的每一个的相应输出信号获取代表流体样品中的葡萄糖的估计值。具体地,系统以特定时间间隔在测试序列期间为工作电极12和14中的每一个的输出信号进行测量或采样。如图4B所示,系统可以从 T_{start} 开始的约0.7秒、1秒、1.2秒、1.5秒、1.7秒、2.5秒、3.4秒、3.7秒和4.4秒的时间间隔测量每个电极的输出量值(微安)。另选地,系统可测量整个测试序列 T_s 的输出信号、将时间间隔“i”(其中 $i=1,2,3\cdots 400$)的信号的量值存储到存储器中,并从存储器抽取每个电极接近0.7、1、1.2、1.5、1.7、2.5、3.4、3.7和4.4秒的时间间隔的信号的量值。一旦抽取了每个电极在特定时间间隔的输出信号的量值,系统便从以下公式3计算估计葡萄糖浓度:

$$[0112] \quad G_e = \left(\left(\frac{I_{t1}}{I_{t2}} \right)^{x_1} \times \frac{x_2 I_{t3}^3 + x_3 I_{t3}^2 + x_4 I_{t3} + x_5}{x_5 I_{t6}^3 + x_7 I_{t4}^2 + x_8 I_{t4} + x_9} \times x_{10} I_{t5} - x_{11} \right) / x_{12} \text{公式3}$$

[0113] 其中:

[0114] G_e 代表电极e的葡萄糖浓度,其中 $e=1,2,3\cdots n$;

[0115] I_{t1} 可包括在从测试序列开始后的第一时间间隔采样的输出信号;

[0116] I_{t2} 可包括在从测试序列开始后的第二时间间隔采样的输出信号;

[0117] I_{t3} 可包括在从测试序列开始后的第三个时间间隔采样的输出信号;

[0118] I_{t4} 可包括在从测试序列开始后的第四个时间间隔采样的输出信号;

[0119] I_{t5} 可包括在从测试序列开始后的第五个时间间隔采样的输出信号;并且

[0120] $x_1\cdots x_{12}$ 可包括每个电极的相应系数。

[0121] 以举例的方式,申请人已确定可以公式3.1的形式从以上公式3获取第一工作电极的估计葡萄糖浓度,如下所示:

$$[0122] \quad G_1 = \left(\left(\frac{I_{t1}}{I_{t2}} \right)^{x_1} \times \frac{x_2 I_{t3}^3 + x_3 I_{t3}^2 + x_4 I_{t3} + x_5}{x_5 I_{t6}^3 + x_7 I_{t4}^2 + x_8 I_{t4} + x_9} \times x_{10} I_{t5} - x_{11} \right) / x_{12} \text{公式3.1}$$

[0123] 其中

[0124] G_1 为第一工作电极的第一葡萄糖估计值；

[0125] I_{t1} 为在从测试序列开始后的约1.5秒的时间间隔测量的第一电极的输出信号；

[0126] I_{t2} 为在从测试序列开始后的约1秒的时间间隔测量的第一电极的输出信号；

[0127] I_{t3} 为在从测试序列开始后的约1.7秒的时间间隔测量的第一电极的输出信号；

[0128] I_{t4} 为在从测试序列开始后的约1.2秒的时间间隔测量的第一电极的输出信号；

[0129] I_{t5} 为在从测试序列开始后的约0.7秒的时间间隔测量的第一电极的输出信号；

[0130] x_1 为约1.6的系数；

[0131] x_2 为约1.9E-01的系数；

[0132] x_3 为约-3.6E-01的系数；

[0133] x_4 为约1.2E+01的系数；

[0134] x_5 为约1.6的系数；

[0135] x_6 为约1.7E-02的系数；

[0136] x_7 为约2.1E-01的系数；

[0137] x_8 为约-4.0E-01的系数；

[0138] x_9 为约1E01的系数；

[0139] x_{10} 为约2.1的系数；

[0140] x_{11} 为约4.6E-01的系数；并且

[0141] x_{12} 为约3.9E-01的系数。

[0142] 相似地，葡萄糖浓度的估计值可以公式3.2的形式从第二工作电极获取，如下所示：

$$[0143] \quad G_2 = \left(\frac{I_{t1}}{I_{t2}} \right)^{x_1} \times \frac{x_2 I_{t3}^3 + x_3 I_{t3}^2 + x_4 I_{t3} + x_5}{x_5 I_{t6}^3 + x_7 I_{t4}^2 + x_8 I_{t4} + x_9} \times x_{10} I_{t5} - x_{11} \quad \text{公式3.2}$$

[0144] 其中

[0145] G_2 为从第二工作电极获取的第二葡萄糖估计值；

[0146] I_{t1} 为在从测试序列开始后的约4.4秒的时间间隔测量的第二电极的输出信号；

[0147] I_{t2} 为在从测试序列开始后的约1.2秒的时间间隔测量的第二电极的输出信号；

[0148] I_{t3} 为在从测试序列开始后的约2.5秒的时间间隔测量的第二电极的输出信号；

[0149] I_{t4} 为在从测试序列开始后的约3.7秒的时间间隔测量的第二电极的输出信号；

[0150] I_{t5} 为在从测试序列开始后的约3.4秒的时间间隔测量的第二电极的输出信号；

[0151] x_1 为约8.5E-01的系数；

[0152] x_2 为约7.4E-01的系数；

[0153] x_3 为约-4.2的系数；

[0154] x_4 为约5.7的系数；

[0155] x_5 为约1.4的系数；

[0156] x_6 为约5E-02的系数；

[0157] x_7 为约1.3E-01的系数；

[0158] x_8 为约-1.5的系数；

[0159] x_9 为约2.4的系数；

[0160] x_{10} 为约6E-01的系数；

[0161] x_{11} 为约-8.6的系数；并且

[0162] x_{12} 为约1.9E-01的系数。

[0163] 系统也可从每个电极的输出信号的组合获取代表流体样品中的葡萄糖的另一估计值。即对于该特定时间间隔，在多个特定时间间隔中的每一个中在每个电极处测量得到的信号加在一起。例如，在图4B中，在信号为0.7秒时的量值的组合的情况下，系统会测量t0.7秒时电极402和404中的每一个的信号，并将它们加在一起得到葡萄糖的估计值。在一个实施例中，可以下列公式3.3的形式从多个电极的总和获取估计葡萄糖：

$$[0164] \quad G_c = \left(\frac{I_{t1}}{I_{t2}} \right)^{x_1} \times \frac{x_2 I_{t3}^3 + x_3 I_{t3}^2 + x_4 I_{t3} + x_5}{x_5 I_{t6}^3 + x_7 I_{t4}^2 + x_8 I_{t4} + x_9} \times x_{10} I_{t5} - x_{11} \quad \text{公式3.3}$$

[0165] 其中 G_c 为组合葡萄糖估计值；

[0166] I_{t1} 为在从测试序列开始后的约2.5秒的时间间隔采样的多个电极(如电极12和14)的输出信号的总和；

[0167] I_{t2} 为在从测试序列开始后的约0.7秒的时间间隔采样的多个电极(如电极12和14)的输出信号的总和；

[0168] I_{t3} 为在从测试序列开始后的约1.5秒的时间间隔采样的多个电极(如电极12和14)的输出信号的总和；

[0169] I_{t4} 为在从测试序列开始后的约1.2秒的时间间隔采样的多个电极(如电极12和14)的输出信号的总和；

[0170] I_{t5} 为在从测试序列开始后的约0.5秒的时间间隔采样的多个电极(如电极12和14)的输出信号的总和；

[0171] x_1 可包括约1的系数；

[0172] x_2 可包括约3.1的系数；

[0173] x_3 可包括约-1.9E01的系数；

[0174] x_4 可包括约2.7E01的系数；

[0175] x_5 可包括约9.8的系数；

[0176] x_6 可包括约2.6的系数；

[0177] x_7 可包括约-6.5的系数；

[0178] x_8 可包括约-1.9E01的系数；并且

[0179] x_9 可包括约6.7E01的系数；

[0180] x_{10} 可包括约1.9E01的系数；

[0181] x_{11} 可包括约-2.3E01的系数；并且

[0182] x_{12} 可包括约3.9E-01的系数。

[0183] 针对相应的公式3.1、3.2和3.3，提供了表A作为引用测试序列启动后的时间间隔的参数和信号测量的示例性摘要。

[0184] 表A: 定时和参数

项目	G_1	G_2	G_c
电极的采样输出信号	WE1 (电极 12)	WE2 (电极 14)	电极 12 和 14 的总和 (WE1+WE2)
约该时间的 t_1	1.47 秒	4.41 秒	2.45 秒
约该时间的 t_2	0.98 秒	1.22 秒	0.73 秒
约该时间的 t_3	1.71 秒	2.45 秒	1.47 秒
约该时间的 t_4	1.22 秒	3.68 秒	1.22 秒
约该时间的 t_5	0.73 秒	3.43 秒	0.49 秒
约该值的 x_1	1.61E+00	8.46E-01	1.04E+00
[0185] 约该值的 x_2	1.88E-01	7.43E-01	3.06E+00
约该值的 x_3	-3.64E-01	-4.21E+00	-1.94E+01
约该值的 x_4	1.24E+01	5.74E+00	2.74E+01
约该值的 x_5	1.61E+00	1.37E+00	9.76E+00
约该值的 x_6	1.74E-02	5.01E-02	2.63E+00
约该值的 x_7	2.10E-01	1.28E-01	-6.53E+00
约该值的 x_8	-4.04E-01	-1.50E+00	-1.94E+01
约该值的 x_9	1.01E+01	2.35E+00	6.67E+01
约该值的 x_{10}	2.05E+00	6.01E-01	1.96E+01
约该值的 x_{11}	4.59E-01	-8.63E+00	-2.27E+01
约该值的 x_{12}	3.86E-01	1.91E-01	3.94E-01

[0186] 一旦确定了多个估计葡萄糖浓度(数量取决于生物传感器中的电极数量),系统可以通过从一组葡萄糖估计值获取中值来获取代表流体样品中的实际葡萄糖的最终葡萄糖值。例如,如果 $G_1=110\text{mg/dL}$, $G_2=115\text{mg/dL}$ 且 $G_3=112\text{mg/dL}$,系统会将最终葡萄糖值设置为等于 G_3 的中值,其介于 G_1 和 G_2 或 112mg/dL 之间。

[0187] 据信,上述技术允许测量系统在各个估计值之间选择具有最优精确度和准确度的估计值。即给定对葡萄糖和血细胞比容敏感的信号以及具有更高准确度的另一信号之间的选项,并且两个信号趋异较大,则系统会选择介于其之间的信号,即这些趋异信号的中值。这可以在图6A和6B中隐含看出,其中第一工作电极12或WE1的信号显示出对葡萄糖和血细胞比容更大的相关性,而图6C和6D中第二电极14或WE2的信号显示出更低的变异系数(CV%)和标准偏差(SD,以微安为单位)。图7A和7B确认本发明技术趋于以更误差或偏差提供更高的再现性。具体地,相对于图7A,无论是否利用第一葡萄糖估计值、第二葡萄糖估计值或组合葡萄糖估计值(G_1 、 G_2 或 G_c)中的任一个,估计值中的任一个(或最终结果)都在 $\pm 10\text{mg/dL}$ 的偏差内对于值具有80%或更高的良好再现性(对于低于 83mg/dL 的参照葡萄糖测量)。相比之下,使用已知测量技术,再现性始终低于约70%。相似地,如图7B所示,三个估计值(G_1 、 G_2 、 G_c)和最终结果 G_f 具有比已知技术基本上高得多的再现性。因此,据信本技术已提供对此前不可用的领域的至少一种技术效应或技术贡献。

[0188] 图8A展示了对于小于 83mg/dL 的这些测量,葡萄糖测量的偏差或误差(相比于参照值)基本上在 $\pm 10\text{mg/dL}$ 的期望偏差或误差范围内。相似地,图8B展示了与参照值相比,葡萄

糖测量的偏差(等于或高于83mg/dL)基本上在 $\pm 12\%$ 的期望范围内。图8A和8B中本技术在精确度方面的表现能够汇总在下面的表1中:

[0189] 表1:精确度表现

[0190]

技术	总体	对于低于 83mg/dL 的测量	对于等于或高于 83mg/dL 的测量
已知技术	72.1%	95.7%的结果在 $\pm 10\text{mg/dL}$ 内	65.1%的结果在 $\pm 12\%$ 内
第一葡萄糖估计值 G_1	94.2%	96.4%的结果在 $\pm 10\text{mg/dL}$ 内	93.6%的结果在 $\pm 12\%$ 内
第二葡萄糖估计值 G_2	93.8%	97.9%的结果在 $\pm 10\text{mg/dL}$ 内	92.6%的结果在 $\pm 12\%$ 内
组合葡萄糖估计值 G_c	92.9%	98.4%的结果在 $\pm 10\text{mg/dL}$ 内	91.2%的结果在 $\pm 12\%$ 内
最终葡萄糖 G_f (G_1 、 G_2 或 G_c) 的中值	94.7%	97.9%的结果在 $\pm 10\text{mg/dL}$ 内	93.8%的结果在 $\pm 12\%$ 内

[0191] 在表1中能够看到,最终葡萄糖估计值 G_f (其为 G_1 、 G_2 、 G_c 的中值)具有94.7%的最佳整体表现。对于低于83mg/dL的测量,组合葡萄糖估计值 G_c 的表现比 G_f 更好,98.4%的测量在 $\pm 10\text{mg/dL}$ 内,而在受试者葡萄糖测量高于83mg/dL时,最终葡萄糖估计值 G_f 表现更好,93.8%的测量在 $\pm 12\%$ 的可接受偏差内。

[0192] 从表1可以看出,对于低于预先确定的阈值TH的测量,在这种情况下为83mg/dL,组合葡萄糖估计值 G_c 更精确。此外,从表1还可以看出,对于高于预先确定的阈值TH的葡萄糖测量,最终葡萄糖 G_f 更精确。因此,已提供变型,其中系统已编程以接受在估计葡萄糖值中的任一个低于特定阈值TH(如低于83mg/dL)时,系统会将最终葡萄糖 G_f 设置为等于组合葡萄糖估计值 G_c ,而非所有三个葡萄糖估计值的中值。另一方面,在葡萄糖估计值中的任一个高于另一预先确定的阈值TH(如80mg/dL)时,系统会将最终葡萄糖值 G_f 设置为等于多个葡萄糖估计值(如 G_1 、 G_2 、 G_c)的中值中的一个,或第一葡萄糖估计值 G_1 。该另选实施例在图9中作为流程900有所描述。

[0193] 在图9中,步骤802-820与上文相对于图5所述相同,因此此处不重复。因此,描述将从步骤818开始,其中在确定组合葡萄糖估计值后,在步骤902查询是否有估计值中的任一个低于诸如(例如)80mg/dL或100mg/dL之类预先确定的阈值。如果查询返回假,则系统会在步骤820获取最终葡萄糖值 G_f ,其为先前获取的多个葡萄糖估计值的中值。如果查询902返回真,则系统会在步骤904将最终葡萄糖值 G_f 设置为等于组合葡萄糖估计值。步骤820允许本系统利用特定测试条对高于特定阈值的葡萄糖估计值的响应,这时估计值的中值更精确,如先前在表1中对 G_f 的说明。同样,在任何葡萄糖估计值低于阈值TH时,步骤904允许本系统更精确,如在表1中对组合葡萄糖估计值 G_c 的说明。在步骤906,系统返回主程序。

[0194] 尽管流程900基于从表1中收集的在实现更高精确度方面的见解,但据信在进行大量测量时,本文所述技术的表现应在技术的精确度角度进行考虑。具体地,测试了约19014个条(来自约21批)以获知使用四种不同技术的葡萄糖测量的精确度。该测试总结在下表2

中：

[0195] 表2:精确度

技术	SD [mg/dL]	CV [%]
已知技术	2.27	3.77
[0196] 第一葡萄糖估计值 G_1	2.77	5.06
第二葡萄糖估计值 G_2	0.84	5.39
组合葡萄糖估计值 G_c	1.91	5.11
最终葡萄糖估计值 G_f	1.55	4.94

[0197] 从表2可以看出,尽管第二葡萄糖估计值 G_2 具有最低的标准偏差,但它具有5.39%的最高变异系数。SD和CV之间的最佳权衡取舍看起来是表2中的最终葡萄糖值 G_f 。这展示了所选方法的改进的精确度,因为精确度和准确度的最佳情形组合在一起得到最高的表现输出(“ G_f ”),如上文相对于图5的描述。

[0198] 虽然已经根据特定的变型和示例性附图描述了本发明,但是本领域普通技术人员将认识到本发明不限于所描述的变型或附图。此外,其中上述方法和步骤表示按特定次序发生的特定事件,本文之意是某些特定步骤不必一定按所描述的次序执行,而是可以按任意次序执行,只要该步骤允许实施例能够用作它们所需的目的。因此,如果存在本发明的变型并且所述变型属于可在权利要求书中找到的本发明公开内容或等效内容的实质范围内,则本专利旨在也涵盖这些变型。

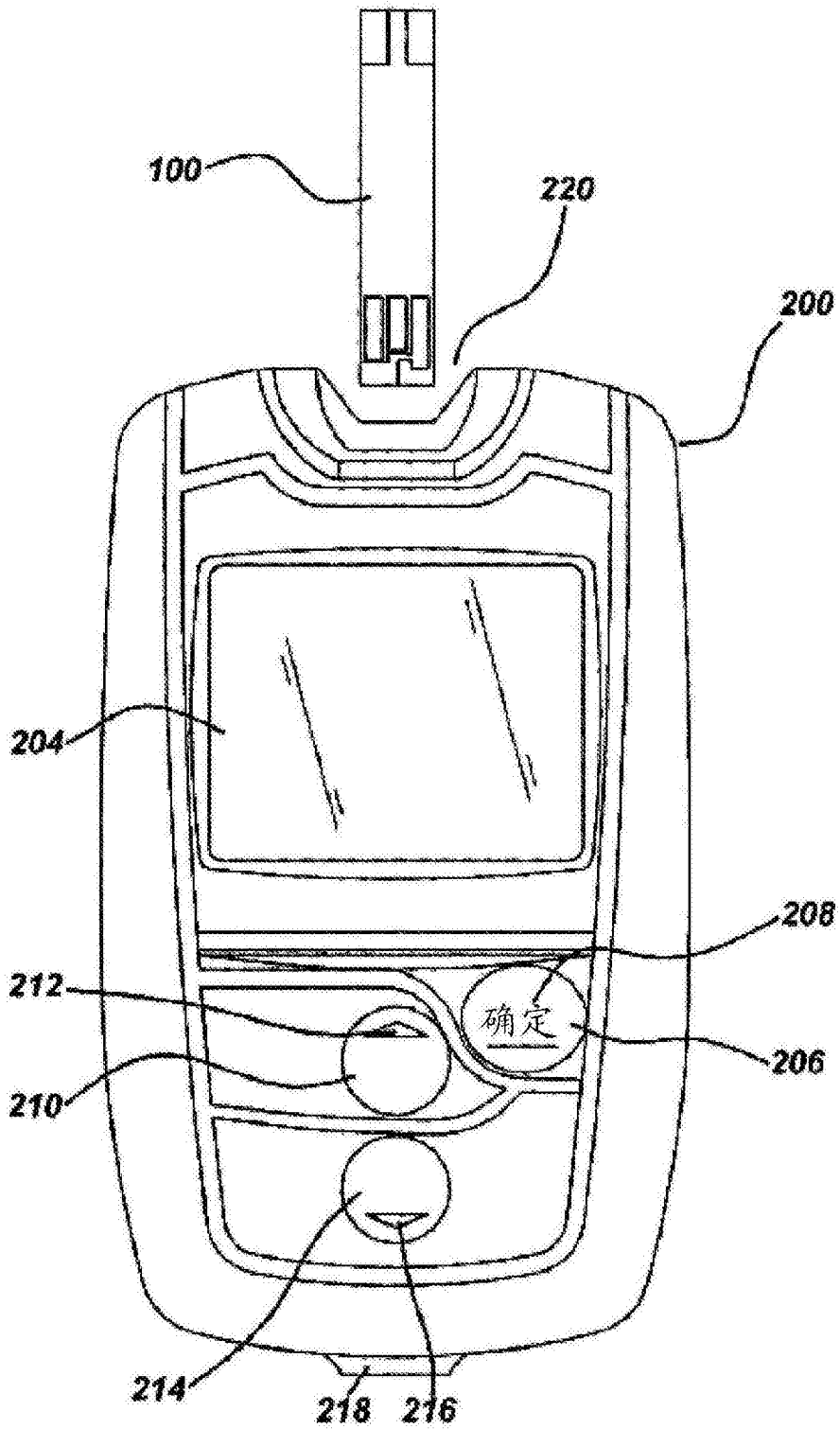


图1

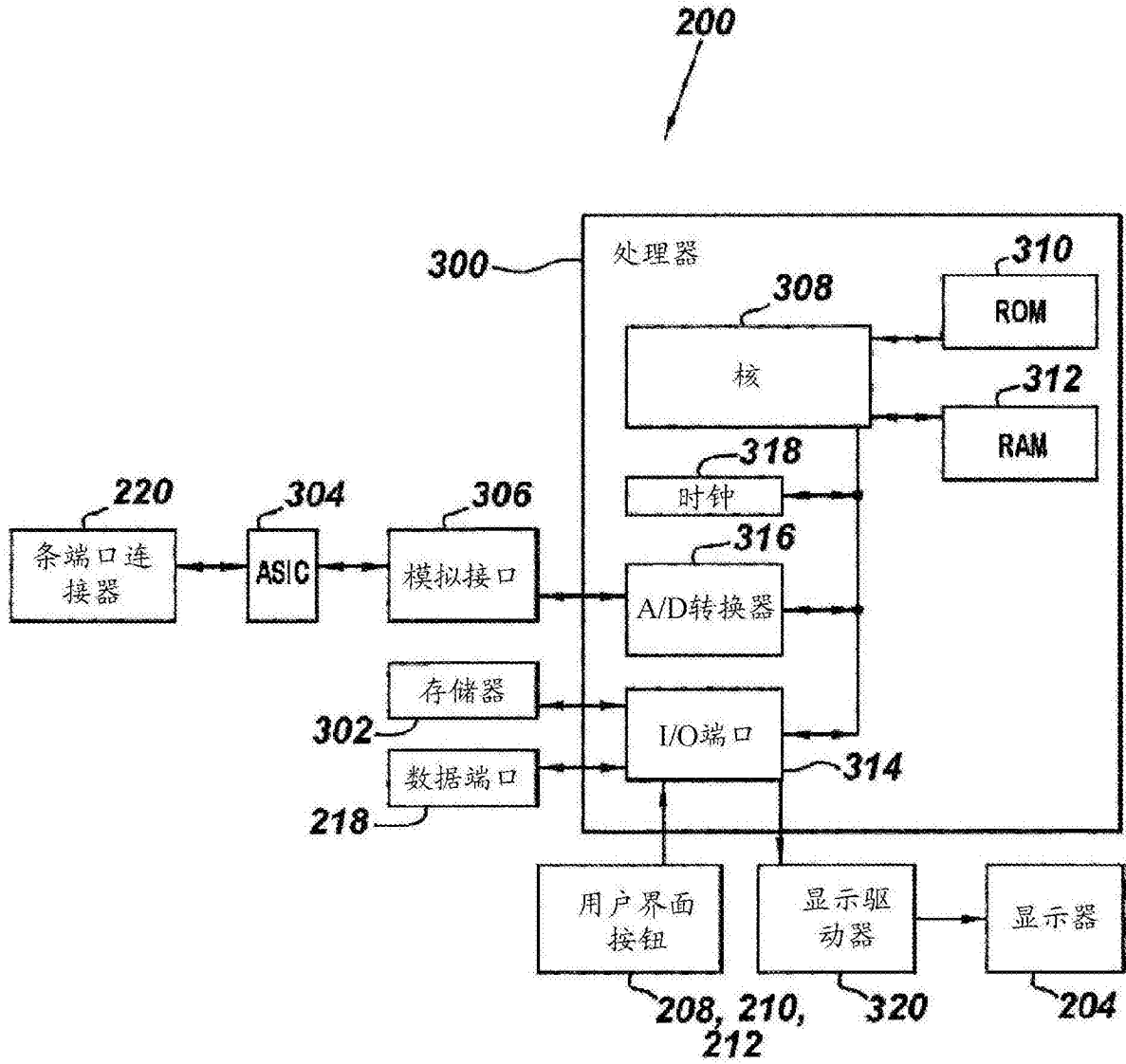


图2

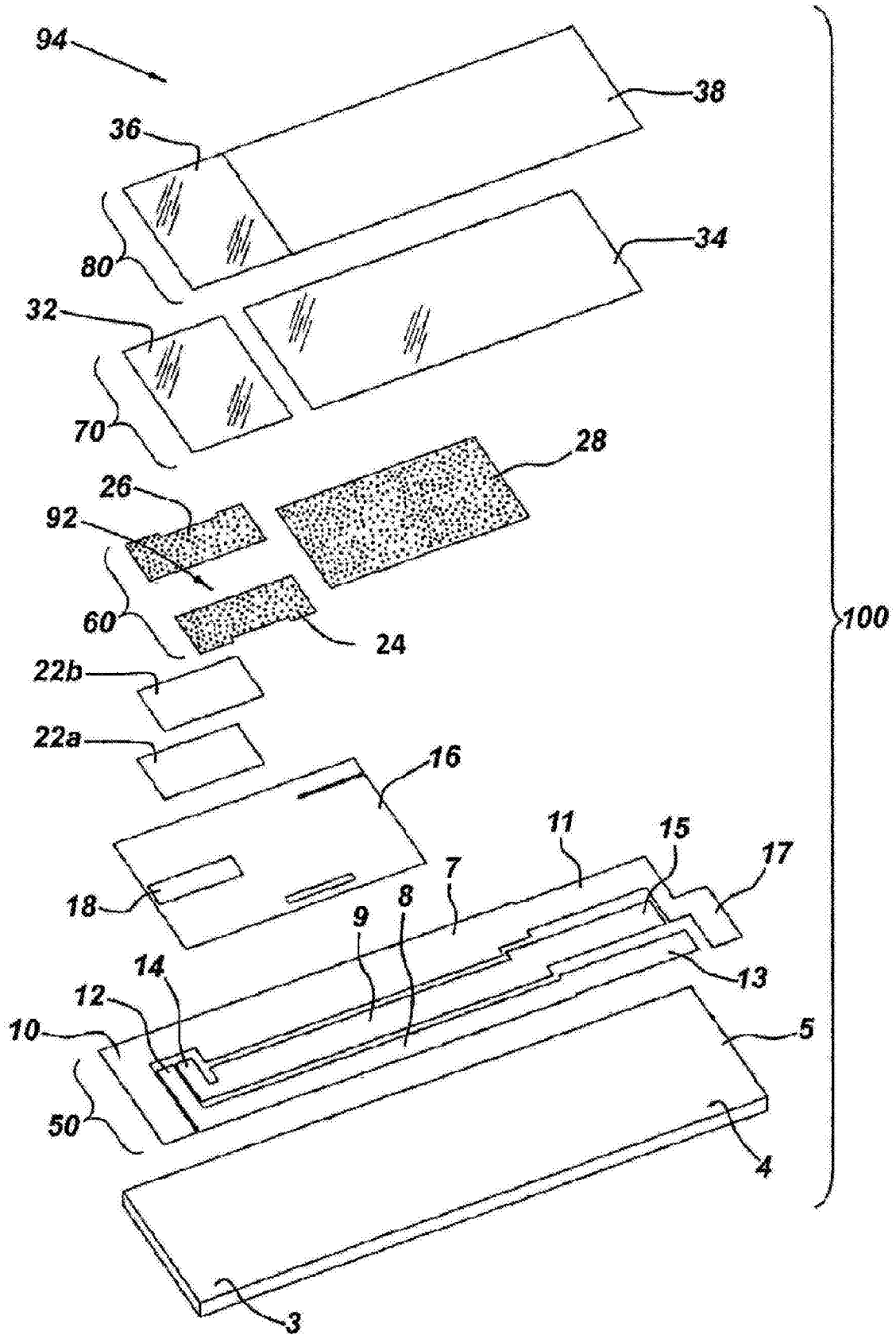


图3A

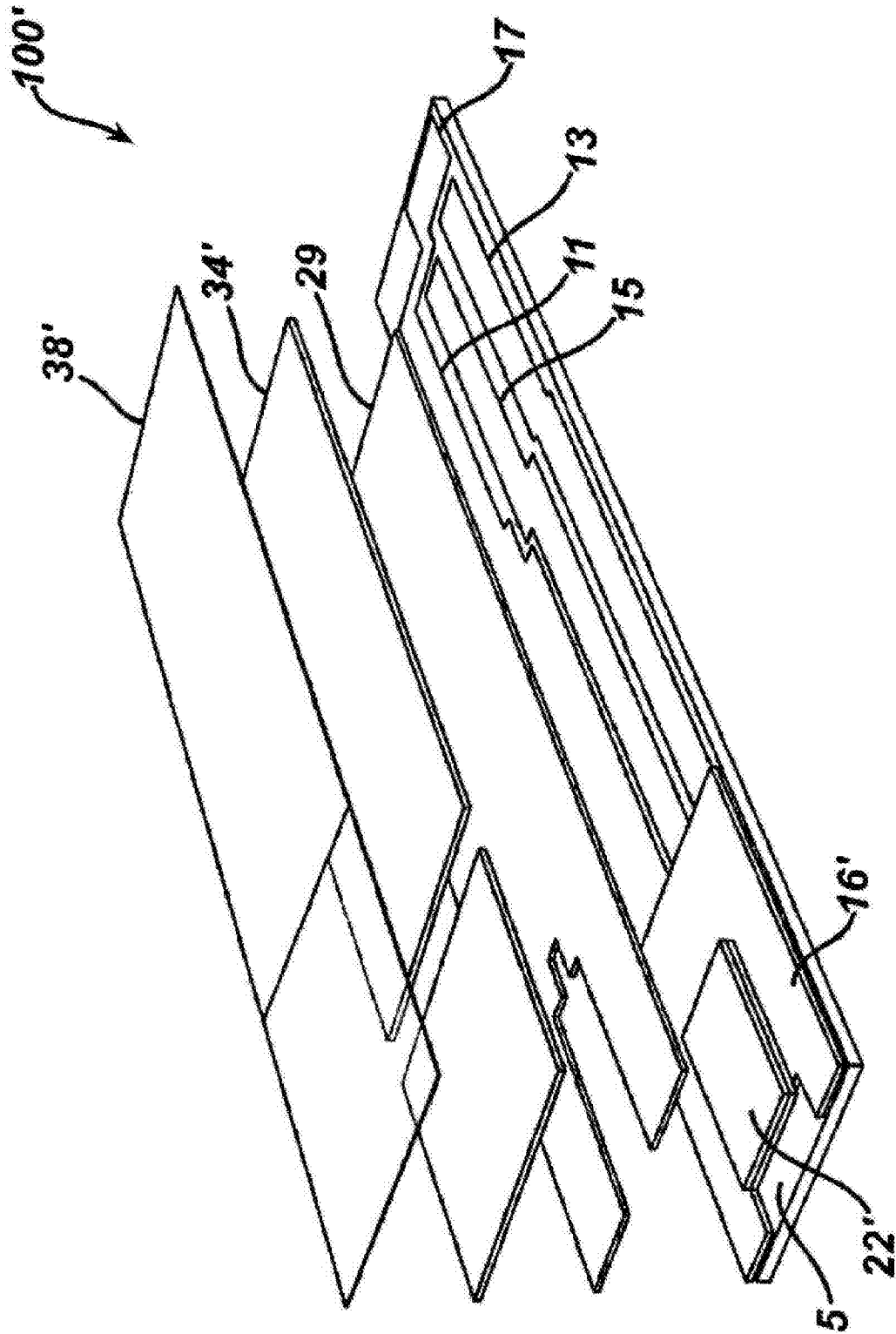


图3B

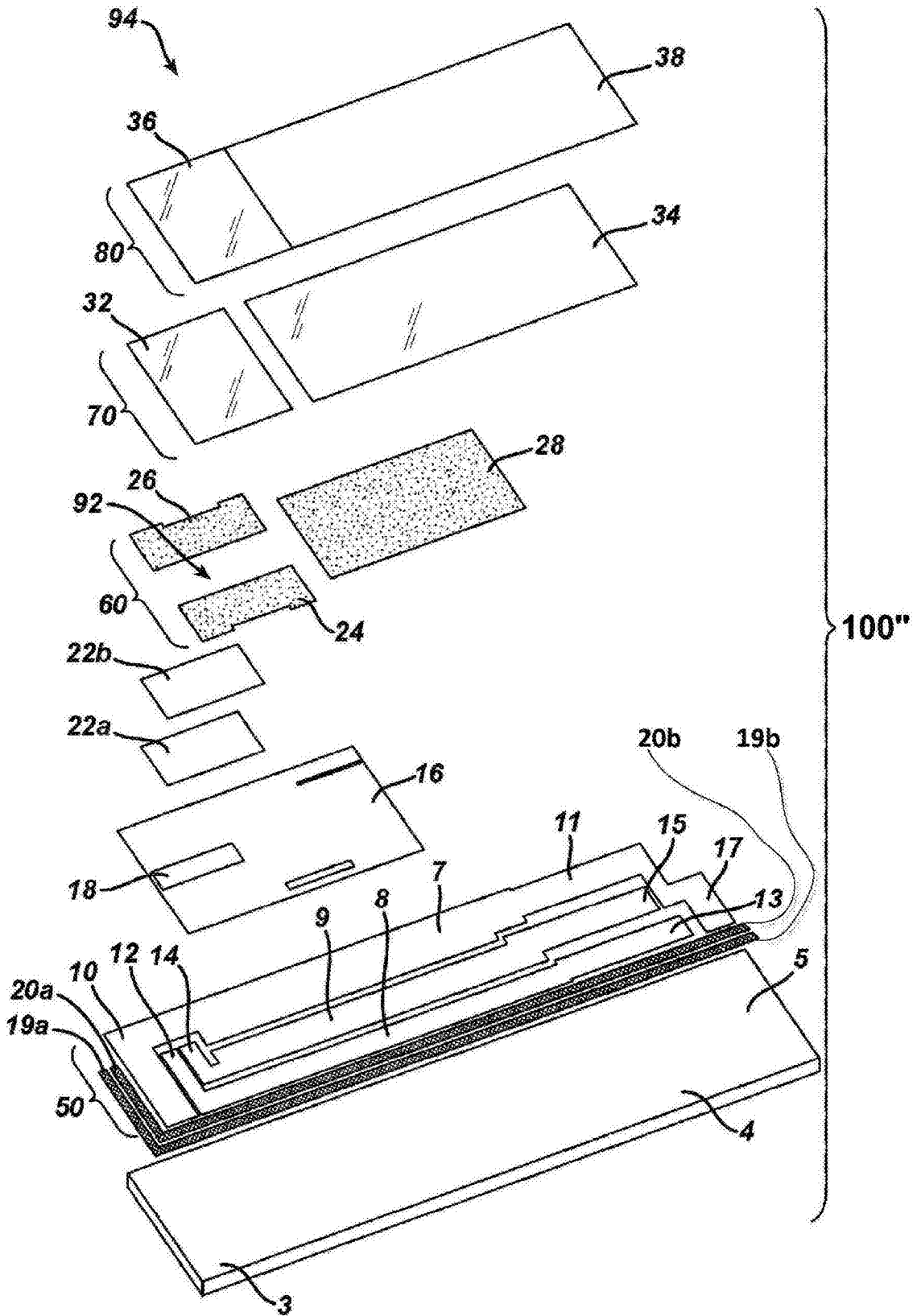


图3C

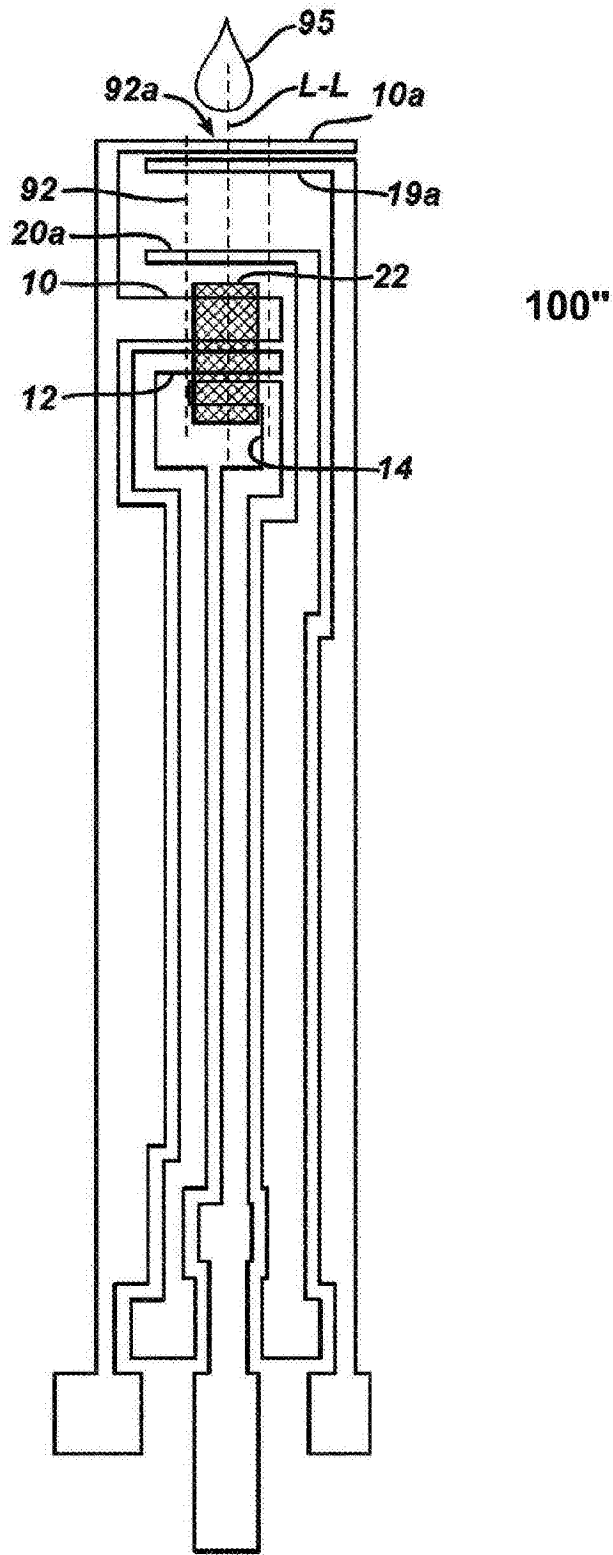


图3D

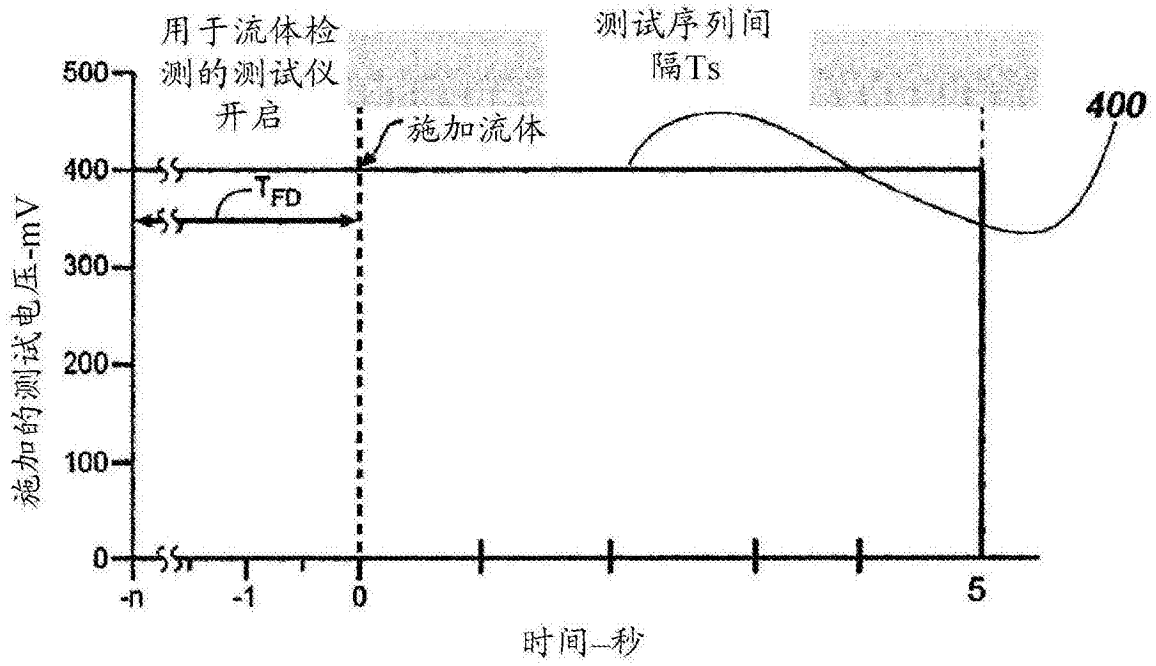


图4A

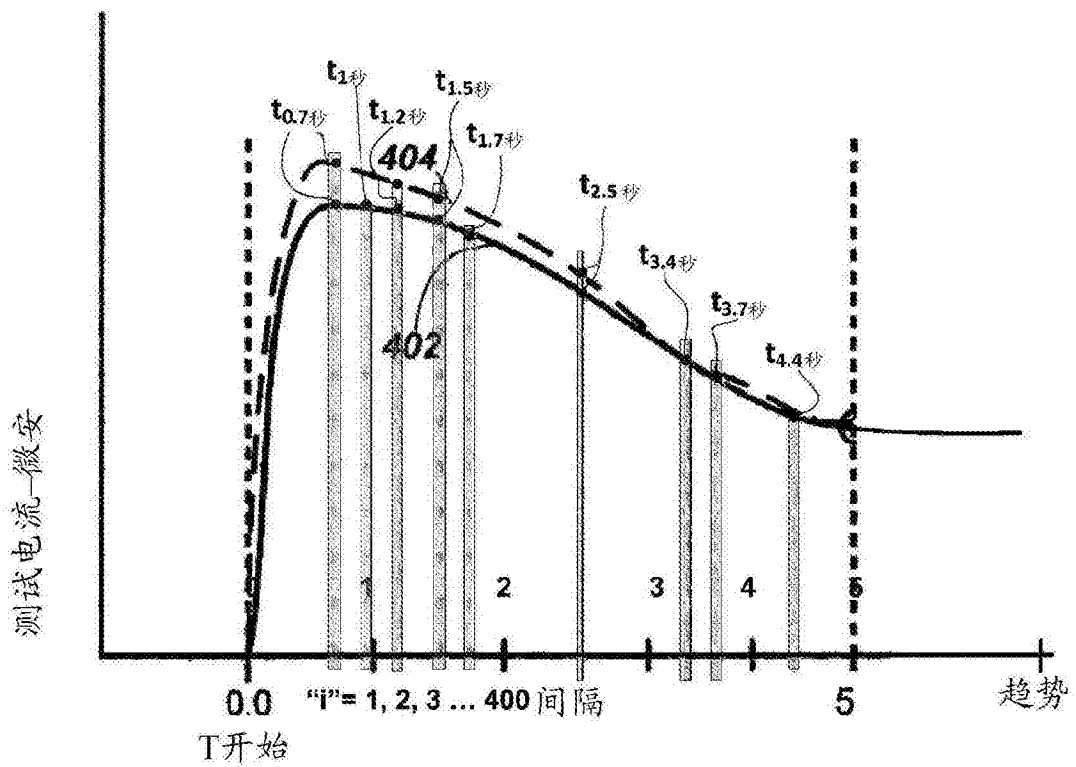


图4B

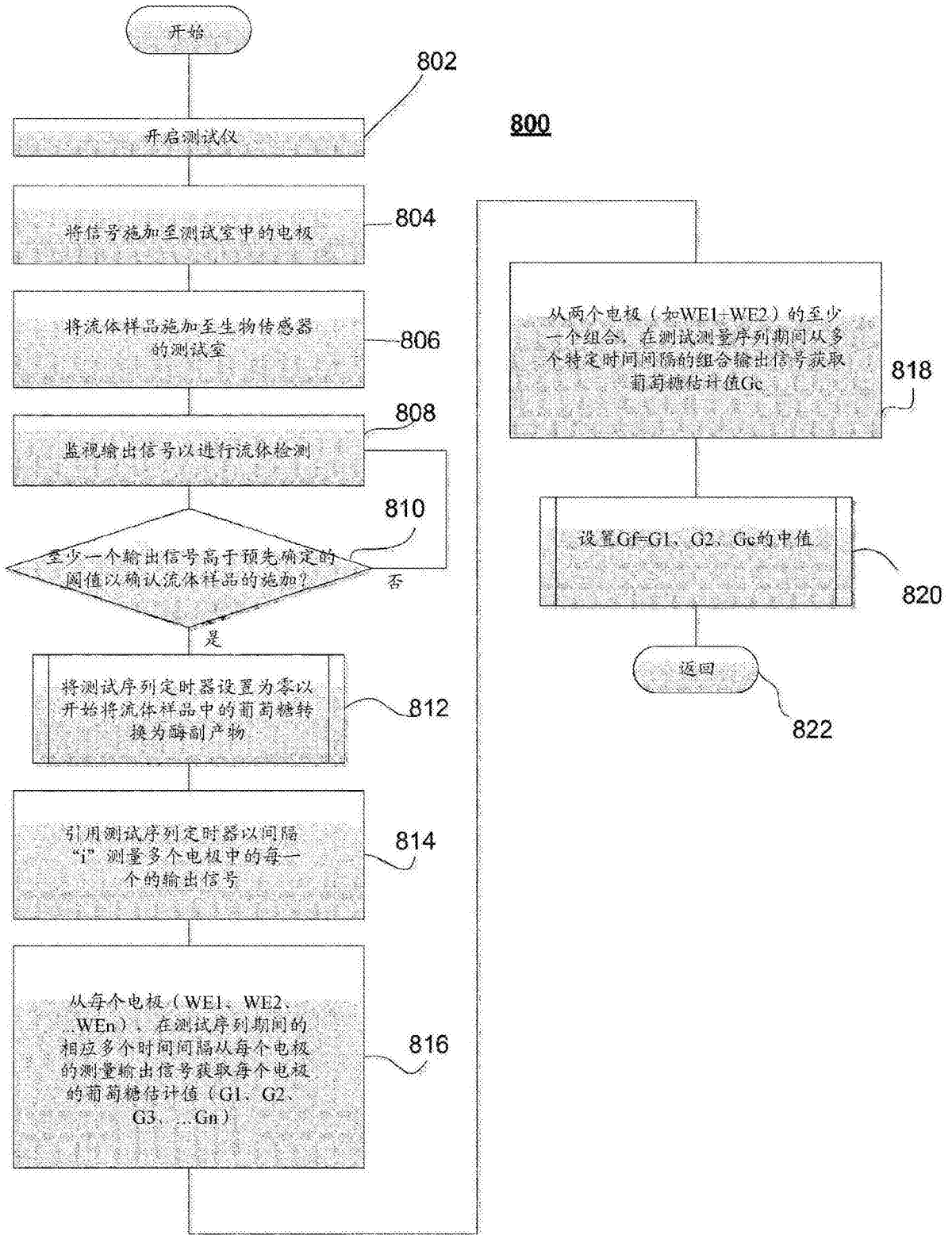


图5

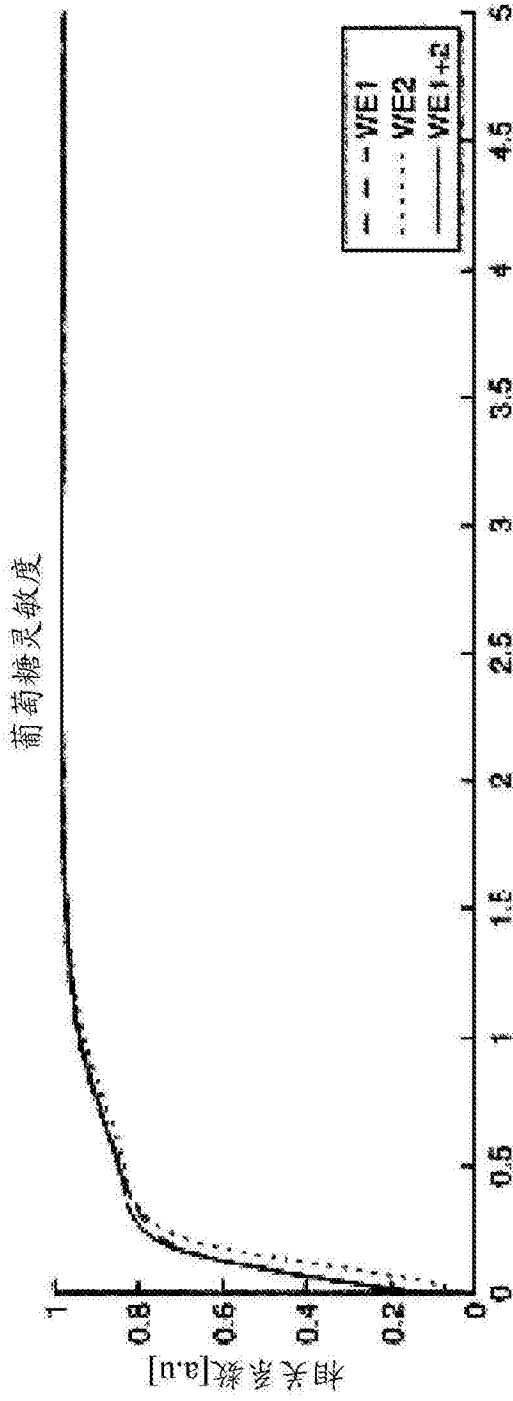


图6A

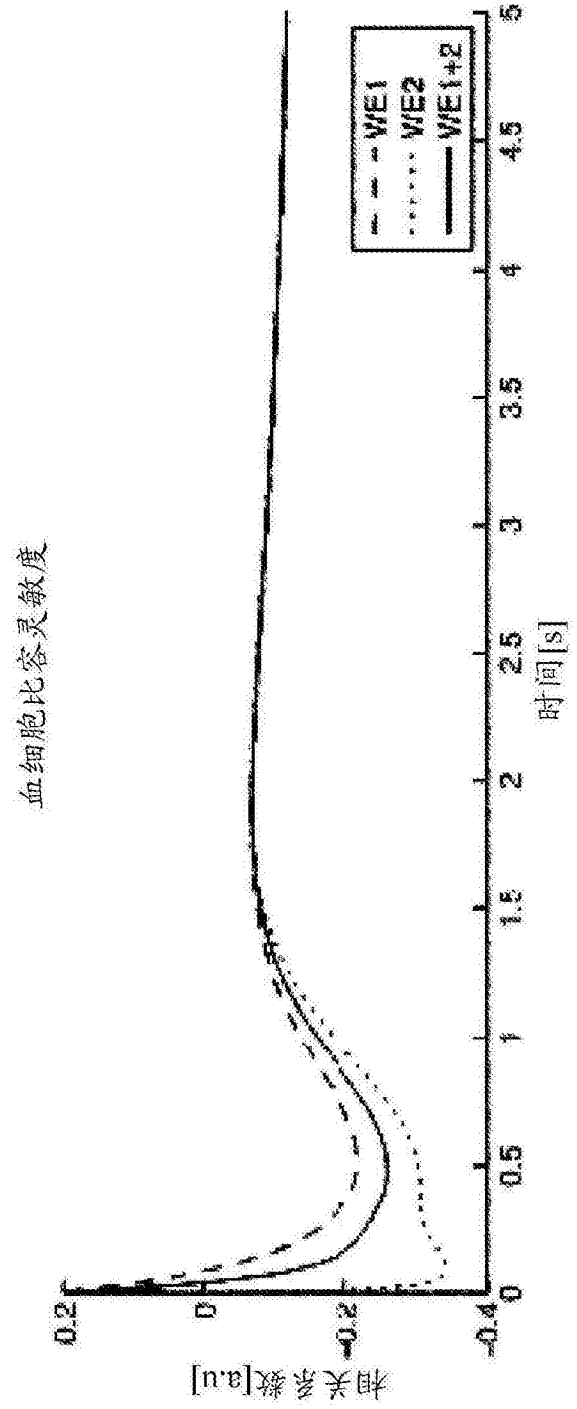


图6B

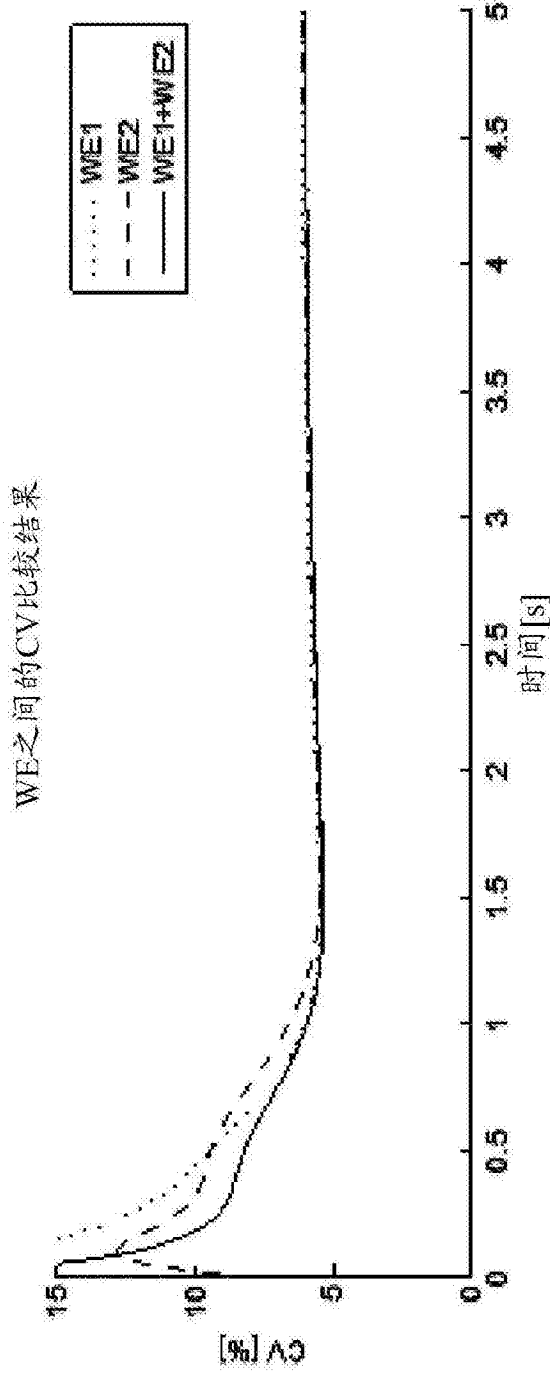


图6C

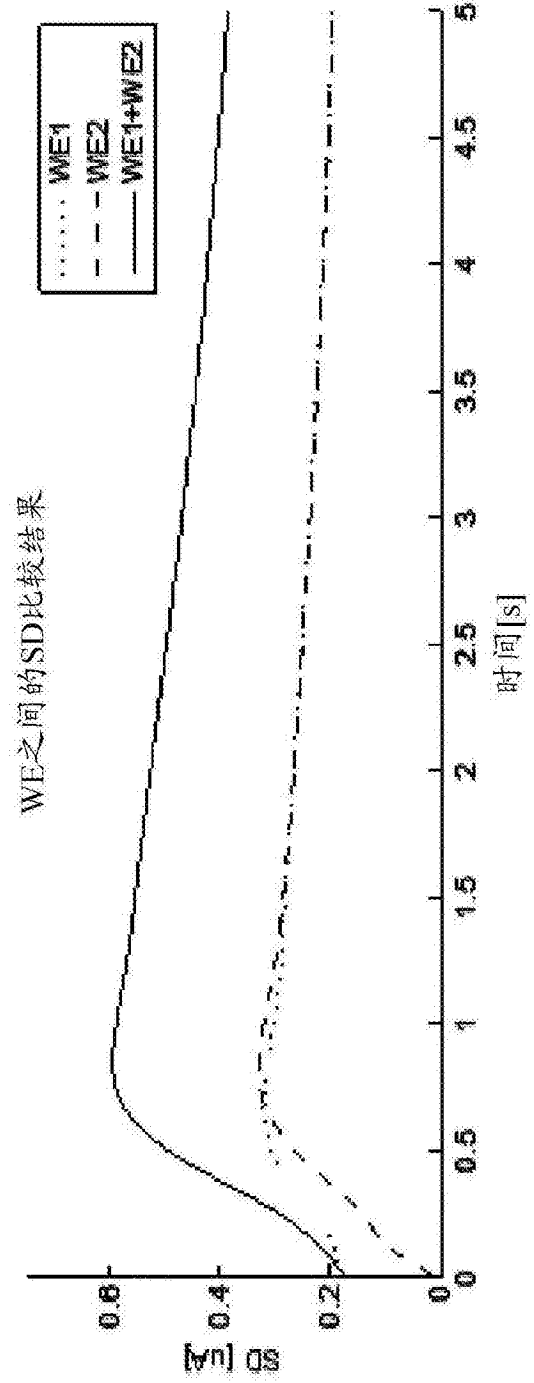


图6D

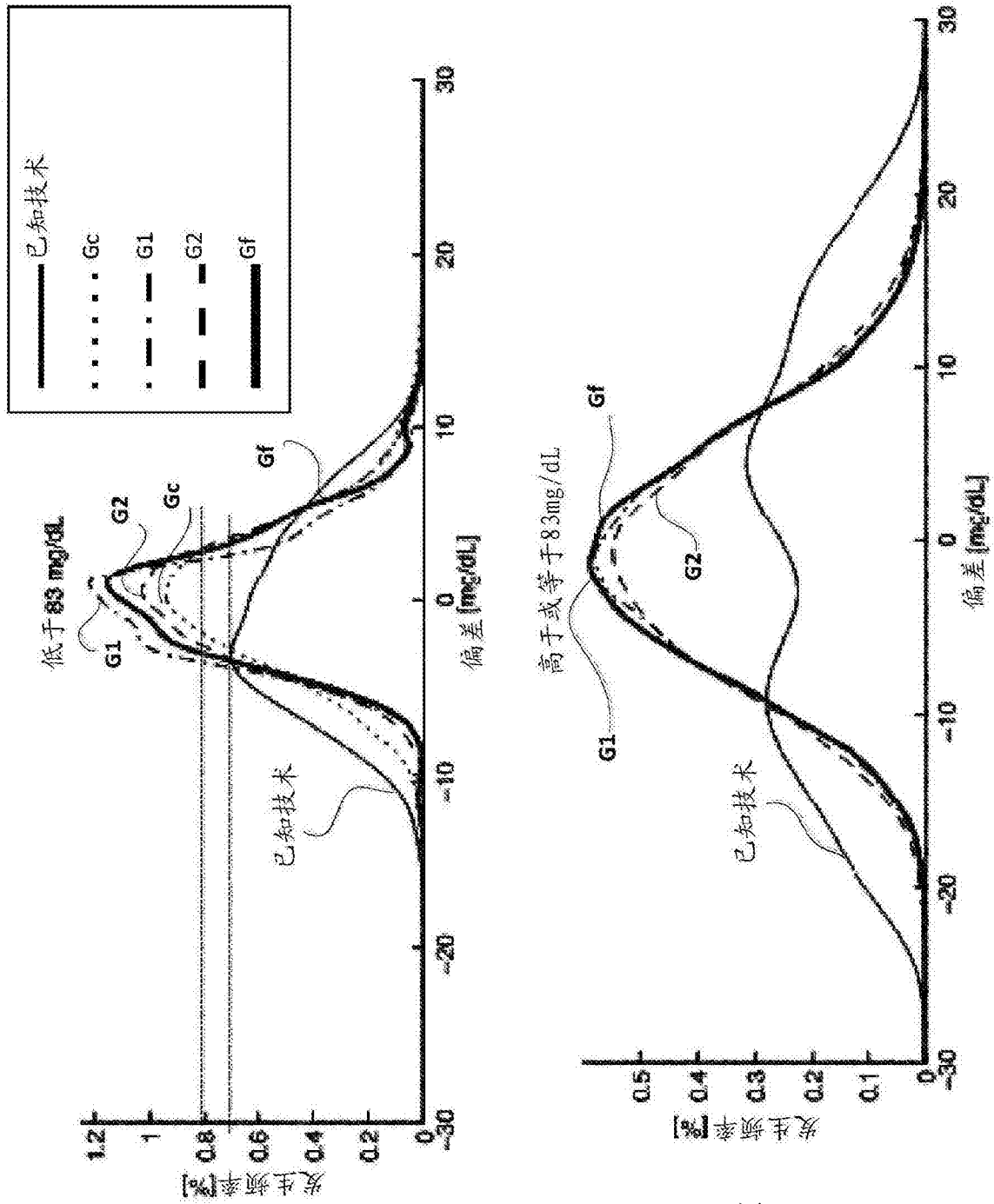


图7A

图7B

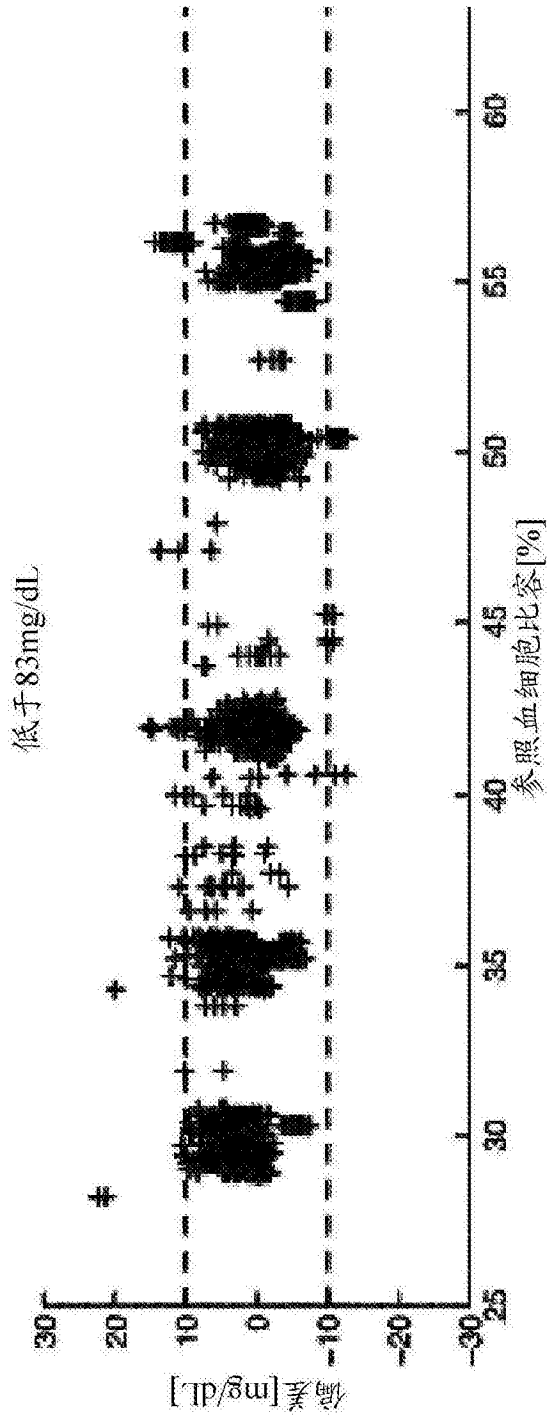


图8A

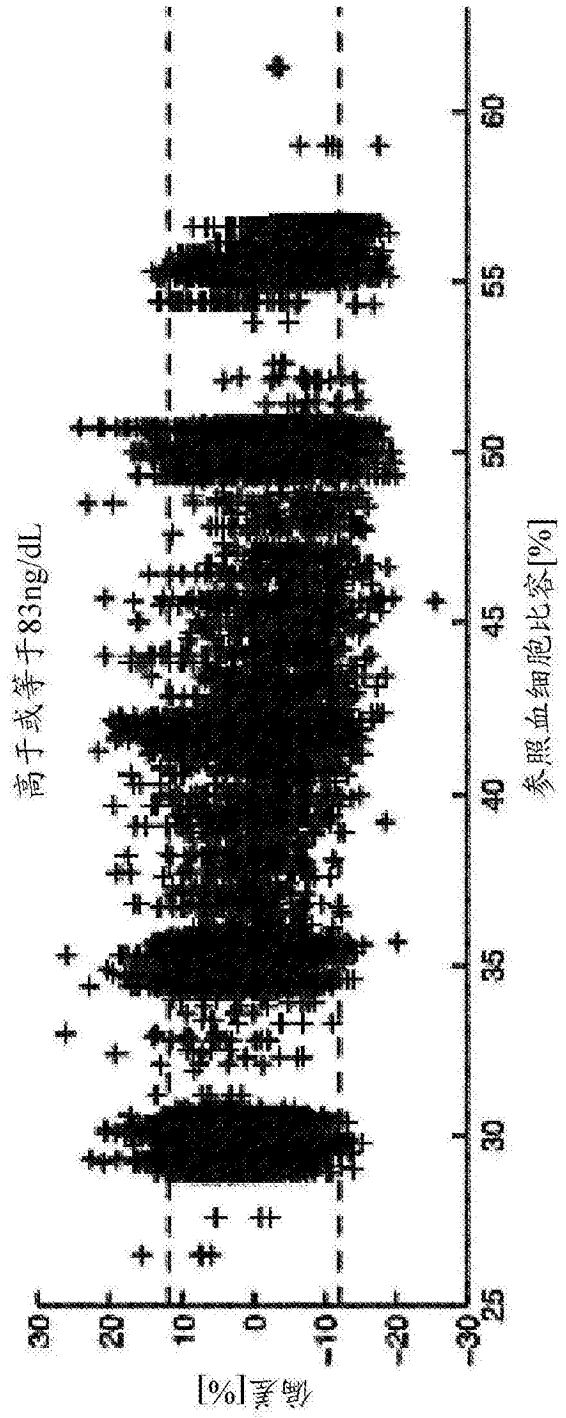


图8B

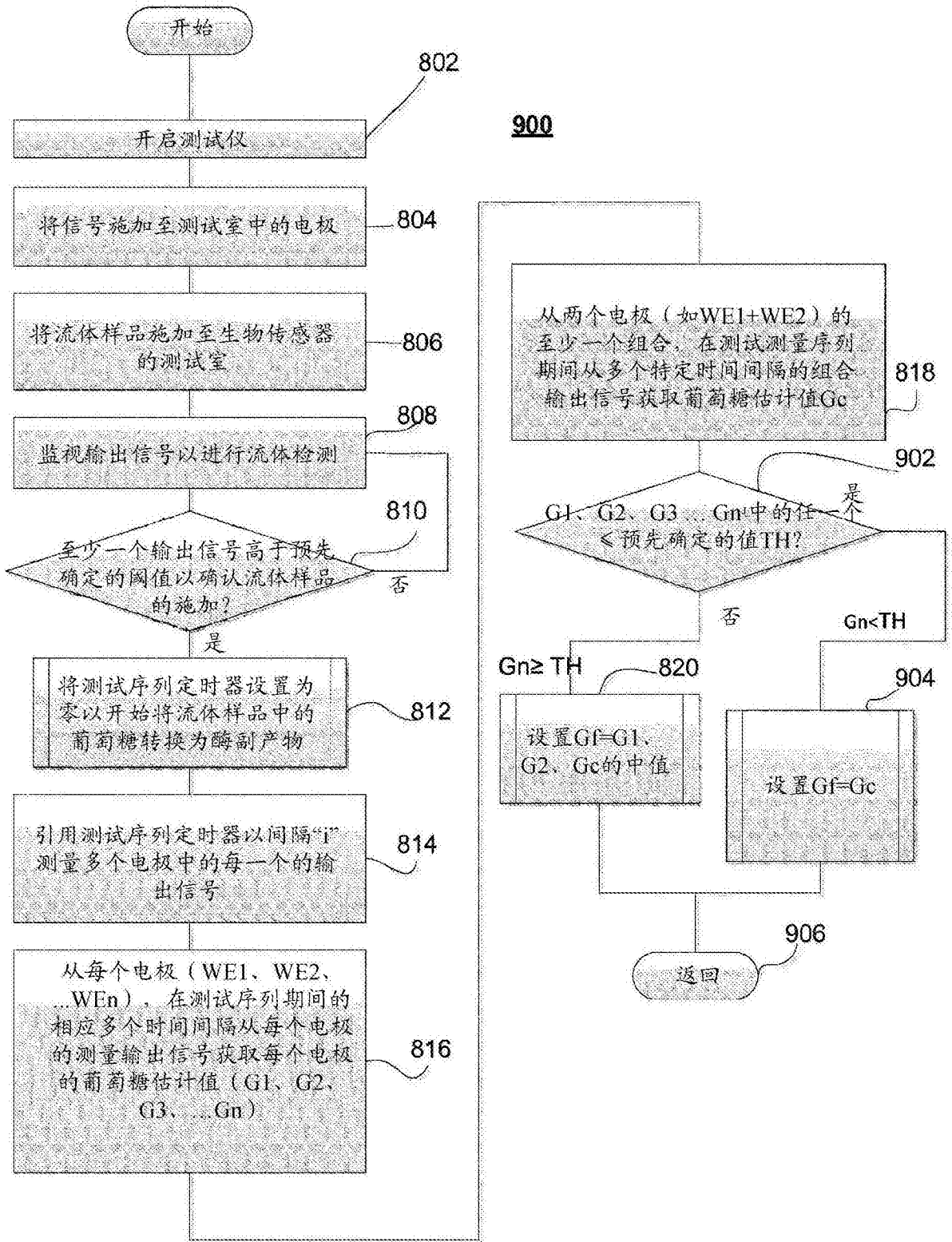


图9