



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101374455 B

(45) 授权公告日 2013. 10. 16

(21) 申请号 200780003444. 9

(22) 申请日 2007. 02. 23

(30) 优先权数据

60/776, 986 2006. 02. 27 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2008. 07. 24

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2007/004712 2007. 02. 23

(87) PCT申请的公布数据

W02007/100651 EN 2007. 09. 07

(73) 专利权人 拜尔健康护理有限责任公司

地址 美国纽约

(72) 发明人 伍焕平 克里斯廷·D·纳尔森

(74) 专利代理机构 北京信慧永光知识产权代理

有限责任公司 11290

代理人 梁兴龙 陈桂香

(51) Int. Cl.

A61B 5/00 (2006. 01)

(56) 对比文件

US 4431004 A, 1984. 02. 14,

US 2004256248 A1, 2004. 12. 23,

US 6233471 B1, 2001. 05. 15,

CN 100446724 C, 2008. 12. 31,

审查员 郑其蔚

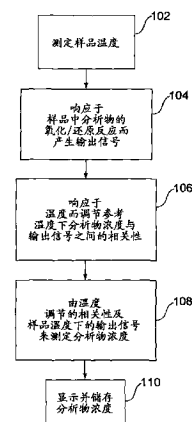
权利要求书3页 说明书16页 附图6页

(54) 发明名称

用于生物传感器系统的温度调节的分析物测定

(57) 摘要

本发明公开一种生物传感器系统,它由分析物的氧化/还原反应所产生的输出信号来测定分析物浓度。该生物传感器系统调节用于由一个温度下的输出信号测定分析物浓度的相关性,从而由其他温度下的输出信号测定分析物浓度。参考温度下的分析物浓度与输出信号之间的温度调节的相关性可用于由样品温度下的输出信号测定分析物浓度。



1. 一种用于测定生物流体样品中分析物浓度的方法,其包括:

测定样品温度;

响应于所述样品中分析物的氧化还原反应而产生输出信号;

响应于温度而调节参考温度下分析物浓度与输出信号之间的相关性;及

由所述温度调节的相关性及所述样品温度下的输出信号来测定分析物浓度;

其中分析物浓度与输出信号之间的所述温度调节的相关性表示如下:

$$A_R = \frac{OS_T - Int_T}{S_T}$$

其中  $A_R$  为参考温度下的分析物浓度,  $OS_T$  为样品温度下的输出信号,  $Int_T$  为由截距的标准化温度函数调节的截距, 及  $S_T$  为由斜率的标准化温度函数调节的斜率。

2. 如权利要求 1 所述的方法,还包括响应于斜率的标准化温度函数及截距的标准化温度函数而调节所述相关性。

3. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述斜率的标准化温度函数包括标准化斜率的回归分析。

4. 如权利要求 3 所述的方法,其中所述斜率的标准化温度函数  $f(T)$  表示如下:

$$f(T) = a_2 T^2 + a_1 T + a_0$$

其中  $T$  为样品温度,及  $a_2$ 、 $a_1$  和  $a_0$  为表示标准化斜率的回归分析的系数。

5. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述截距的标准化温度函数包括标准化截距的回归分析。

6. 如权利要求 5 所述的方法,其中所述截距的标准化温度函数  $g(T)$  表示如下:

$$g(T) = b_2 T^2 + b_1 T + b_0$$

其中  $T$  为样品温度,及  $b_2$ 、 $b_1$  和  $b_0$  为表示标准化截距的回归分析的系数。

7. 如权利要求 1 所述的方法,还包括响应于电化学过程而产生所述输出信号。

8. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述输出信号包括光。

9. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述输出信号包括电信号。

10. 如权利要求 1 所述的方法,还包括响应于脉冲输入信号而产生所述输出信号。

11. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述分析物包括葡萄糖并且所述生物流体包括全血。

12. 一种用于响应于温度而调节参考温度下分析物浓度与输出信号之间的相关性的方法,其包括:

针对参考温度和至少一个其他温度而测定分析物浓度与输出信号之间的相关性;

建立所述参考温度的相关性的斜率和截距的标准化温度函数;及

响应于所述斜率和截距的标准化温度函数而调节所述参考温度的所述相关性。

13. 如权利要求 12 所述的方法,其中所述斜率的标准化温度函数包括标准化斜率的回归分析。

14. 如权利要求 13 所述的方法,其中所述斜率的标准化温度函数  $f(T)$  表示如下:

$$f(T) = a_2 T^2 + a_1 T + a_0$$

其中  $T$  为样品温度,及  $a_2$ 、 $a_1$  和  $a_0$  为表示标准化斜率的回归分析的系数。

15. 如权利要求 12 所述的方法,其中所述截距的标准化温度函数包括标准化截距的回

归分析。

16. 如权利要求 15 所述的方法,其中所述截距的标准化温度函数  $g(T)$  表示如下:

$$g(T) = b_2 T^2 + b_1 T + b_0$$

其中  $T$  为样品温度,及  $b_2$ 、 $b_1$  和  $b_0$  为表示标准化截距的回归分析的系数。

17. 如权利要求 12 所述的方法,其中参考温度下分析物浓度与输出信号之间的所述相关性表示如下:

$$G_R = \frac{i_R - Int_R}{S_R}$$

其中  $G_R$  为参考温度下的分析物浓度,  $i_R$  为参考温度下的输出信号,  $Int_R$  为参考温度的相关性的截距,及  $S_R$  为参考温度的相关性的斜率。

18. 如权利要求 12 所述的方法,其中所述参考温度的温度调节的相关性表示如下:

$$G_R = \frac{i_T - (Int_R * g(T))}{(S_R * f(T))}$$

其中  $G_R$  为参考温度下的分析物浓度,  $i_T$  为样品温度下的输出信号,  $Int_R$  为参考温度的相关性的截距,  $g(T)$  为截距的标准化温度函数,  $S_R$  为参考温度的相关性的斜率,及  $f(T)$  为斜率的标准化温度函数。

19. 如权利要求 12 所述的方法,其中所述输出信号包括光。

20. 如权利要求 12 所述的方法,其中所述输出信号包括电信号。

21. 如权利要求 12 所述的方法,还包括响应于脉冲输入信号而产生所述输出信号。

22. 如权利要求 12 所述的方法,其中所述分析物包括葡萄糖并且所述生物流体包括全血。

23. 一种用于测定生物流体中分析物浓度的生物传感器,其包括:

测量装置,其具有与传感器接口和温度传感器相连接的处理器;

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

其中所述处理器响应于来自所述温度传感器的样品温度而调节参考温度下分析物浓度与输出信号之间的相关性;及

其中所述处理器响应于来自所述样品接口的输出信号而由所述温度调节的相关性测定分析物浓度。

24. 如权利要求 23 所述的生物传感器,其中所述处理器响应于斜率的标准化温度函数及截距的标准化温度函数而调节所述相关性。

25. 如权利要求 23 所述的生物传感器,其中所述参考温度的温度调节的相关性表示如下:

$$G_R = \frac{i_T - (Int_R * g(T))}{(S_R * f(T))}$$

其中  $G_R$  为参考温度下的分析物浓度,  $i_T$  为样品温度下的输出信号,  $Int_R$  为参考温度的相关性的截距,  $g(T)$  为截距的标准化温度函数,  $S_R$  为参考温度的相关性的斜率,及  $f(T)$  为斜率的标准化温度函数。

26. 如权利要求 25 所述的生物传感器,其中所述斜率的标准化温度函数  $f(T)$  表示如

下：

$$f(T)=a_2T^2+a_1T+a_0$$

其中 T 为样品温度,及  $a_2$ 、 $a_1$  和  $a_0$  为表示标准化斜率的回归分析的系数。

27. 如权利要求 25 所述的生物传感器,其中所述截距的标准化温度函数  $g(T)$  表示如

下：

$$g(T)=b_2T^2+b_1T+b_0$$

其中 T 为样品温度,及  $b_2$ 、 $b_1$  和  $b_0$  为表示标准化截距的回归分析的系数。

28. 如权利要求 23 所述的生物传感器,其中所述输出信号包括光。

29. 如权利要求 23 所述的生物传感器,其中所述输出信号包括电信号。

30. 如权利要求 23 所述的生物传感器,其中所述输出信号响应于脉冲输入信号。

31. 如权利要求 23 所述的生物传感器,其中所述分析物包括葡萄糖并且所述生物流体包括全血。

## 用于生物传感器系统的温度调节的分析物测定

### 背景技术

[0001] 生物传感器系统通常对生物流体中的一种或多种分析物提供分析。这种分析通常包括对生物流体中的分析物的定量测定。这种分析用于诊断和治疗生理异常。例如,对于经常检查血糖水平以调节饮食和 / 或用药的糖尿病患者而言,测定血液中的葡萄糖水平是很重要的。对其他人而言,对尿酸、乳酸盐、胆固醇、胆红素等等的监测可能很重要。

[0002] 可以使用台式、便携式和其他测量装置来实施生物传感器系统。便携式装置可以是手持式的,并且通常包括测量装置和传感带。通常,将生物流体样品引入安置于分析用测量装置中的传感带中。生物传感器系统可以被设计成分析一种或多种分析物,并且可以使用不同量的生物流体。一些生物传感器系统可以分析一滴全血 (WB),例如体积为 1 ~ 15 微升 ( $\mu\text{L}$ ) 的全血。

[0003] 生物传感器系统通常测量输出信号以测定生物流体样品中的分析物浓度。输出信号由分析物的氧化 / 还原反应或氧化还原反应产生。可将酶或类似物质加到样品中以增强氧化还原反应。输出信号可以是电信号、光或转换为电信号的光。生物传感器系统可使用光学传感器系统或电化学传感器系统来产生输出信号。

[0004] 在光学系统中,通过测量已经与光可辨物质 (例如分析物或反应物或由化学指示剂与分析物氧化还原反应物反应而形成的产物) 发生相互作用的光,可测定分析物浓度。将发自光源的入射激发光束导向样品。光可辨物质吸收或迁移一部分入射光束的波长,从而改变入射光束波长或减小入射光束强度。检测器收集并测量经削弱或波长改变的入射光束 (即输出信号)。在其他光学系统中,当化学指示剂被激发光束照射时,其响应于分析物氧化还原反应而发出荧光或发光。检测器收集并测量这种光 (即输出信号)。

[0005] 在电化学系统中,通过测量诸如电流或电位等电信号来测定分析物浓度。通常,当将激发信号施加到样品时,分析物发生氧化还原反应。激发信号通常为诸如电流或电位等电信号。氧化还原反应响应于激发信号而产生输出信号。输出信号通常为诸如电流或电位等电信号,其可被测量并与分析物浓度相关。

[0006] 在电化学系统中,测量装置通常具有与传感带中的电导体相连接的电接点。这些电连接器通过这些导体与伸入生物流体样品中的电极相连接。测量装置通过电接点将激发信号施加到电导体,电导体通过电极将激发信号输送到样品中。响应于激发信号,分析物的氧化还原反应产生输出信号。测量装置测定响应于该输出信号的分析物浓度。便携式测量装置的例子包括:可得自 Bayer Corporation 的 Ascensia Breeze®和 Elite®测量仪;可得自 Illinois 州 Abbott Park 市的 Abbott 的 Precision®生物传感器;可得自 Indiana 州 Indianapolis 市的 Roche 的 Accucheck®生物传感器;以及可得自 California 州 Milpitas 市的 Lifescan 的 OneTouch Ultra®生物传感器。台式测量装置的例子包括:可得自 Indiana 州 West Lafayette 市的 BAS Instruments 的 BAS 100B 分析仪;可得自 Texas 州 Austin 市的 CH Instruments 的 CH 仪器电化学工作台;可得自 Kansas 州 Lawrence 市的 Cypress Systems 的 Cypress 电化学工作台;以及可得自 New Jersey 州 Princeton 市的 Princeton Research Instruments 的 EG&G 电化学仪器。

[0007] 传感带可包括与生物流体样品中的分析物发生反应的试剂。这些试剂包括用于促进分析物氧化还原的离子化剂,以及有助于分析物与导体间的电子转移的任何介体或其他物质。该离子化剂可以是诸如葡萄糖氧化酶或葡萄糖脱氢酶等分析物特异性酶,以催化 WB 样品中葡萄糖的氧化。这些试剂可包括使酶与介体结合在一起的粘合剂。在光学系统中,这些试剂包括化学指示剂以及另一种酶或类似物质,以增强化学指示剂与分析物或分析物氧化还原反应产物的反应。

[0008] 大多数的生物传感器系统使用相关性方程式或校正方程式来测定生物流体样品中的分析物浓度。相关性方程式表示输出信号与分析物浓度之间的关系。由每个相关性方程式,可计算出特定输出信号的分析物浓度。相关性方程式视样品温度而定。特定分析物浓度的输出信号可因温度对分析物氧化还原反应、酶动力学、扩散等的效应而改变。为了由特定样品温度下的输出信号来计算分析物浓度,每个可能的样品温度均需要相关性方程式。

[0009] 为了减少样品分析中所用的相关性方程式的数目,许多生物传感器系统试图使用一个或多个相关性方程式以提供特定参考温度下的分析物浓度。通常以样品温度与参考温度之间的差对该样品温度下的分析物浓度加以补偿,以提供参考温度下的分析物浓度。

[0010] 一些生物传感器系统通过在用相关性方程式计算分析物浓度之前改变输出信号来进行温度补偿。通常用温度修正系数等乘以输出信号。经温度修正的输出信号用于测定分析物浓度。在美国专利 No. 4, 750, 496 和 6, 576, 117 中描述了使用温度修正的输出信号的生物传感器系统。

[0011] 其他生物传感器系统通过改变由相关性方程式计算出的分析物浓度来进行温度补偿。通常使由相关性方程式计算出的分析物浓度进行温度修正程序,以提供经温度修正的分析物浓度。在美国专利 No. 5, 366, 609、5, 508, 171 及 6, 391, 645 中描述了使用温度修正的分析物浓度的生物传感器系统。

[0012] 另外还有生物传感器系统通过在用相关性方程式计算分析物浓度之前改变输出信号和 / 或通过改变由相关性方程式计算出的分析物浓度来进行温度补偿。在美国专利 No. 4, 431, 004 和 5, 395, 504 中描述了使用温度修正的输出信号和 / 或温度修正的分析物浓度的生物传感器系统。

[0013] 虽然这些温度补偿方法权衡了各种优缺点,但都不够理想。这些方法不能完全合并不同样品温度对分析物氧化还原反应、酶和介体的动力学及扩散的各种效应。这些方法不能充分解决不同分析物浓度在不同样品温度下对酶动力学及扩散的效应。这些方法也不能充分解决不同分析物浓度在不同样品温度下对氧化还原反应的效应。此外,输出信号和 / 或计算出的分析物浓度的改变,会引入或放大与由输出信号测定分析物浓度有关的误差。

[0014] 因此,持续需要改良的生物传感器系统,尤其是那些可在参考温度下使分析物浓度的准确度及精确度均提高的生物传感器系统。本发明的系统、装置及方法克服了与常规生物传感器系统相关的至少一个缺点。

## 发明内容

[0015] 本发明提供一种生物传感器系统,其由分析物氧化还原反应所产生的输出信号来测定生物流体样品中的分析物浓度。所述生物传感器系统调节参考温度下分析物浓度与输

出信号之间的相关性,从而由其他温度下的输出信号测定分析物浓度。所述生物传感器系统使用温度调节的相关性由样品温度下的输出信号测定分析物浓度。

[0016] 在一种用于测定生物流体样品中分析物浓度的方法中,测定样品温度。响应于所述样品中分析物的氧化还原反应而产生所述输出信号。响应于温度而调节参考温度下分析物浓度与输出信号之间的相关性。由所述温度调节的相关性及所述样品温度下的输出信号来测定分析物浓度。其中,分析物浓度与输出信号之间的所述温度调节的相关性表示如下:

$$A_R = \frac{OS_T - Int_T}{S_T}$$
 其中  $A_R$  为参考温度下的分析物浓度,  $OS_T$  为样品温度下的输出信号,  $Int_T$  为由截距的标准化温度函数调节的截距,及  $S_T$  为由斜率的标准化温度函数调节的斜率。

[0017] 在一种用于响应于温度而调节分析物浓度与参考温度下输出信号之间的相关性的方法中,针对参考温度和至少一个其他温度而测定分析物浓度与输出信号之间的相关性。建立所述参考温度的相关性的斜率和截距的标准化温度函数。响应于所述斜率和截距的标准化温度函数而调节所述参考温度的所述相关性。

[0018] 一种用于测定生物流体中分析物浓度的生物传感器,其包括测量装置和传感带。所述测量装置具有与传感器接口和温度传感器相连接的处理器。所述传感带具有位于基底上的样品接口。所述样品接口邻近于由所述基底形成的储集器。所述处理器响应于来自所述温度传感器的样品温度而调节参考温度下分析物浓度与输出信号之间的相关性。所述处理器响应于来自所述样品接口的输出信号而由所述温度调节的相关性测定分析物浓度。

[0019] 下面给出一些定义,以便更清楚且更一致地理解本说明书和权利要求书。

[0020] “分析物”被定义为存在于样品中的一种或多种物质。分析将测定样品中是否存在分析物和/或所存在的分析物的浓度。

[0021] “样品”被定义为一种可能含有未知量分析物的组合物。通常,用于电化学分析的样品是液体形式,且优选地,样品是含水混合物。样品可以是诸如血液、尿液或唾液等生物样品。样品也可以是生物样品的衍生物,例如提取物、稀释液、滤液或复水的沉淀物。

[0022] “导体”被定义为一种在电化学分析过程中保持固定不变的导电物质。

[0023] “准确度”被定义为传感器系统所测得的分析物的量与样品中分析物的真实量的接近程度。准确度可以表示为传感器系统的分析物读数与参考分析物读数相比的偏差。较大偏差值反映较小准确度。

[0024] “精确度”被定义为对相同样品的多次分析物测量的接近程度。精确度可以表示为多次测量之间的展度 (spread) 或方差。

[0025] “氧化还原反应”被定义为在两种物质之间、涉及至少一个电子从第一物质转移到第二物质的化学反应。因此,氧化还原反应包括氧化和还原。氧化半电池反应涉及到第一物质失去至少一个电子,而还原半电池反应涉及到第二物质增加至少一个电子。被氧化物质的离子电荷增大值等于失去的电子数。同样,被还原物质的离子电荷降低值等于得到的电子数。

[0026] “介体”被定义为一种可以被氧化或被还原并且可以转移一个或多个电子的物质。介体是电化学分析中的试剂,它不是目标分析物,而是提供对分析物的间接测量。在简化的系统中,介体响应于分析物的氧化或还原而发生氧化还原反应。然后,被氧化或被还原的介

体在传感带的工作电极处发生相对的反应,而恢复到其初始的氧化数。

[0027] “粘合剂”被定义为一种材料,它为试剂提供物理支持并容纳试剂,同时与试剂具有化学相容性。

[0028] “稳态”被定义为当信号相对于其独立输入变量(时间等)的变化基本上恒定(例如在  $\pm 10\%$  或  $\pm 5\%$  内变化)时的状态。

[0029] “瞬变点”被定义为当渐增的扩散速率转变成相对恒定的扩散速率时,所获得的作为时间的函数的信号值。在瞬变点以前,信号随时间快速改变。类似地,在瞬变点以后,信号衰变率变得相对恒定,从而反映相对恒定的扩散速率。

[0030] “手持式装置”被定义为一种可以握持在人手中并且便携的装置。手持式装置的一个例子是可得自 Bayer HealthCare, LLC, Elkhart, IN 的 Ascensia®Elite 血糖监测系统所配备的测量装置。

### 附图说明

[0031] 结合下面的附图和说明可以更好地理解本发明。附图中的组成部分不必依照比例,而是重点在于解释本发明的原理。此外,在附图中,所有不同视图中的相应部分由相同的附图标记表示。

[0032] 图 1 表示用于测定生物流体样品中分析物浓度的方法。

[0033] 图 2 表示用于响应于样品温度而调节参考温度下分析物浓度与输出信号之间的相关性的方法。

[0034] 图 3 为说明分析物浓度与输出信号之间的相关性的图。

[0035] 图 4 为说明作为温度函数的、全血中葡萄糖浓度与 7 秒检测时间的电流之间相关性的标准化斜率的图。

[0036] 图 5 为说明作为温度函数的、全血中葡萄糖浓度与 7 秒检测时间的电流之间相关性的标准化截距的图。

[0037] 图 6 为说明作为温度函数的、全血中葡萄糖浓度与几种检测时间的电流之间相关性的标准化斜率的图。

[0038] 图 7 为说明作为温度函数的、全血中葡萄糖浓度与几种检测时间的电流之间相关性的标准化截距的图。

[0039] 图 8 为说明在无任何温度调节的情况下,所计算的葡萄糖浓度自参考温度的偏差的图。

[0040] 图 9 为说明在有温度调节的情况下,所计算的葡萄糖浓度自参考温度的偏差的图。

[0041] 图 10 为说明具有标准化斜率和截距、来自葡萄糖传感器的电流的温度函数的图。

[0042] 图 11 为说明与温度有关的图 10 的标准化电流的温度系数函数的图。

[0043] 图 12 为测定生物流体样品中分析物浓度的生物传感器的示意图。

### 具体实施方式

[0044] 本发明描述了一种测定生物流体样品中的分析物的生物传感器系统。该生物传感器系统由分析物的氧化 / 还原或氧化还原反应所产生的输出信号来测定分析物浓度。该

系统调节用于由一个温度下的输出信号测定分析物浓度的相关性方程式,从而由其他温度(例如样品温度)下的输出信号测定分析物浓度。该温度调节的相关性在测定样品的分析物浓度时提高了生物传感器系统的准确度及精确度。该生物传感器系统可使用参考温度的温度调节的相关性方程式由样品温度下的输出信号测定分析物浓度。分析物浓度与输出信号之间的相关性方程式可用图表方式、数学方式或其组合等方式来表示。相关性方程式可用程序号码分配(PNA)表、另一种查找表等来表示。生物传感器系统可用于测定诸如葡萄糖、尿酸、乳酸盐、胆固醇、胆红素等的分析物浓度。

[0045] 图 1 表示用于测定生物流体样品中分析物浓度的方法。在 102 中,测定样品温度。在 104 中,响应于样品中分析物的氧化/还原反应而产生输出信号。在 106 中,响应于温度而调节参考温度下分析物浓度与输出信号之间的相关性。在 108 中,由温度调节的相关性及样品温度下的输出信号来测定分析物浓度。在 110 中,分析物浓度被显示并可被储存以备将来参考。

[0046] 在图 1 的 102 中,可使用各种技术来测定样品温度。可使用热敏电阻器、温度计或其他温度感测装置来测量样品温度。可由样品中电化学反应的输出信号计算样品温度。可假定样品温度与环境温度或实施该生物传感器系统的装置的温度相同或相似。其他技术可用于测定样品温度。

[0047] 在图 1 的 104 中,响应于样品中分析物的氧化/还原或氧化还原反应而产生输出信号。可使用光学传感器系统、电化学传感器系统等来产生输出信号。

[0048] 光学传感器系统通常测量由化学指示剂与分析物氧化还原反应物反应所吸收或产生的光量。酶可包含在化学指示剂中以增强反应动力学。可将光学系统的输出信号或者光转换为诸如电流或电位等电信号。

[0049] 在吸收光的光学系统中,化学指示剂产生吸收光的反应产物。可将诸如四唑盐等化学指示剂连同诸如黄递酶等酶一起使用。四唑盐通常响应于分析物的氧化还原反应而生成甲贍(一种色原体)。将来自光源的入射激发光束导向样品。光源可以是激光、发光二极管等。入射光束可具有经选择以便于反应产物吸收的波长。当入射光束穿过样品时,反应产物吸收入射光束的一部分,从而削弱或减小入射光束的强度。入射光束可由样品反射回检测器或经样品透射到达检测器。检测器收集并测量经削弱的入射光束(输出信号)。反应产物所削弱的光量为样品中的分析物浓度的指示。

[0050] 在产生光的光学系统中,化学指示剂响应于分析物氧化还原反应而发出荧光或发光。检测器收集并测量产生的光(输出信号)。化学指示剂所产生的光量为样品中的分析物浓度的指示。

[0051] 电化学系统将输入信号施加到生物流体样品。输入信号可以是电位或电流并且可以是恒定的、变化的或其组合,例如当施加具有 DC 信号偏移的 AC 信号时。输入信号可以单脉冲或多脉冲、序列或周期的形式施加。当将输入信号施加到样品时分析物将发生氧化还原反应。酶或类似物质可用于增强分析物的氧化还原反应。介体可用于维持酶的氧化态。氧化还原反应产生可在瞬变输出和/或稳态输出期间持续或周期性测量的输出信号。可使用各种电化学方法,例如电流分析法、电量分析法、伏安法等。也可使用门控电流分析法和门控伏安法。

[0052] 在电流分析法中,向生物流体样品施加电位或电压。分析物的氧化还原反应响

应于电位而产生电流。随时间测量电流,以量化样品中的分析物。电流分析法通常测量分析物被氧化或被还原的速率,以测定样品中的分析物浓度。在美国专利 No. 5, 620, 579、5, 653, 863、6, 153, 069 及 6, 413, 411 中描述了使用电流分析法的生物传感器系统。

[0053] 在电量分析法中,向生物流体样品施加电位以彻底氧化或还原样品内的分析物。电位产生电流,将电流对氧化/还原时间积分,从而产生代表分析物浓度的电荷。电量分析法通常得到样品内分析物的总量。在美国专利 No. 6, 120, 676 中描述了用于全血葡萄糖测量的使用电量分析法的生物传感器系统。

[0054] 在伏安法中,向生物流体样品施加变化的电位。分析物的氧化还原反应响应于施加的电位而产生电流。随时间测量电流,以量化样品中的分析物。伏安法通常测量分析物被氧化或被还原的速率,以测定样品中的分析物浓度。可在 1980 年 A. J. Bard 和 L. R. Faulkner 的“Electrochemical Methods :Fundamentals and Applications”中找到关于伏安法的其他信息。

[0055] 在门控电流分析法和门控伏安法中,使用了脉冲激发,分别如 2005 年 7 月 20 日提交的美国临时专利申请 No. 60/700, 787 和 2005 年 9 月 30 日提交的美国临时专利申请 No. 60/722, 584 中所述,将这两件申请引入本文以作参考。

[0056] 在图 1 的 106 中,响应于温度而调节参考温度下分析物浓度与输出信号之间的相关性。相关性可表示为由参考温度下的输出信号计算分析物浓度的相关性方程式或校正方程式。调节该参考温度的相关性方程式,以响应于其他温度(例如样品温度)下的输出信号而计算分析物浓度。该相关性方程式是针对 25°C 的参考温度。可使用其他参考温度下的相关性方程式。

[0057] 可实施相关性方程式以调控用于测定分析物浓度的输出信号。也可将相关性方程式实施为相关性方程式的斜率和截距的程序号码分配(PNA)表、另一种查找表等,用于与电输出信号比较以测定分析物浓度。

[0058] 温度对相关性方程式或校正方程式的效应与氧化还原反应期间的扩散和酶促反应行为相响应。例如,温度影响全血样品中葡萄糖的氧化和扩散。此外,温度影响光活性分子的扩散。

[0059] 相关性方程式可以是线性或接近线性的,且可描述为二阶多项式。在一般形式中,相关性方程式可表示如下:

$$[0060] \quad OS = d_n * A^n + d_{n-1} * A^{n-1} + K + d_2 * A^2 + d_1 * A + d_0 \quad (1)。$$

[0061] 其中 A 为分析物浓度,OS 为输出信号,及系数  $d_n$ 、 $d_{n-1}$ 、 $d_2$ 、 $d_1$  和  $d_0$  描述了生物传感器响应的每一项的随温度变化的权重因子。

[0062] 可用逆表达式来描述相关性方程式,其中分析物浓度表示为输出信号的函数。这减少了为得到分析物浓度而求解第 n 阶方程式的需要。因此,分析物浓度的相关性方程式可表示如下:

$$[0063] \quad A = c_n * OS^n + c_{n-1} * OS^{n-1} + K + c_2 * OS^2 + c_1 * OS + c_0 \quad (2)。$$

[0064] 其中  $c_n$ 、 $c_{n-1}$ 、 $c_2$ 、 $c_1$  和  $c_0$  为描述生物传感器响应的每一项的随温度变化的权重因子的系数。分析物浓度 A 可以是全血样品中的葡萄糖。输出信号可以是电化学系统的电流或电位、光学系统的吸光率或透射百分比等。

[0065] 相关性方程式可用分析物浓度与输出信号之间的二阶响应表示如下:

[0066]  $A = c_2 * OS^2 + c_1 * OS + c_0$  (3)。

[0067] 相关性方程式可用分析物浓度与输出信号之间的线性响应表示如下：

[0068]  $A_R = c_1 * OS_T + c_0 = OS_T / S_T + Int_T / S_T$  (4)。

[0069] 其中  $c_1 = 1/S_T$ ,  $c_0 = Int_T/S_T$ , 且其中  $A_R$  为参考温度下的分析物浓度,  $OS_T$  为输出信号,  $S_T$  为参考温度下的斜率与斜率的标准化温度函数的乘积, 及  $Int_T$  为参考温度下的截距与截距的标准化温度函数的乘积。

[0070] 可重写方程式 (4) 为如下, 以表示响应于分析物浓度的输出信号：

[0071]  $OS_T = S_T * A_R + Int_T$  (5)。

[0072] 其中  $OS_T$  为另一温度 (例如样品温度) 下的输出信号,  $A_R$  为参考温度下的分析物浓度,  $S_T$  可表示为常数与斜率的标准化温度函数的乘积, 及  $Int_T$  可表示为常数与截距的标准化温度函数的乘积。

[0073] 根据分析物浓度  $A_R$  下温度对斜率  $S_T$  和截距  $Int_T$  的效应, 方程式 (5) 表明输出信号  $OS_T$  为温度的函数。斜率  $S_T$  和截距  $Int_T$  使用斜率和截距的标准化温度函数来调节参考温度下的相关性方程式的斜率和截距。参考温度的相关性的温度调节的斜率和截距可与另一温度 (例如样品温度) 下的输出信号一起使用来计算分析物浓度。

[0074] 因此, 可重写相关性方程式 (5) 为如下, 以使用参考温度的相关性的温度调节的斜率和截距及另一温度下的输出信号来计算分析物浓度：

[0075]  $A_R = \frac{OS_T - Int_T}{S_T}$  (6)。

[0076] 其中  $A_R$  为参考温度下的分析物浓度,  $OS_T$  为另一温度下的输出信号,  $Int_T$  为响应于另一温度而由截距的标准化温度函数调节的参考温度的相关性的截距, 及  $S_T$  为响应于另一温度而由斜率的标准化温度函数调节的参考温度的相关性的斜率。

[0077] 响应于样品温度而调节参考温度的相关性的斜率, 如下：

[0078]  $S_T = S_R * f(T)$  (7)。

[0079] 其中  $S_R$  为参考温度的相关性的斜率及  $f(T)$  为调节样品温度的斜率的温度函数。

[0080] 斜率的温度函数  $f(T)$  将参考温度的相关性的斜率调节为另一温度的相关性的斜率。该温度调节的斜率可用于使用该另一温度下所产生的输出信号或电流来计算分析物浓度或葡萄糖浓度。为了建立斜率的温度函数  $f(T)$ , 将其他温度的相关性的斜率标准化为参考温度的相关性的斜率。特定温度的相关性的标准化斜率为无单位系数, 其将参考温度的相关性的斜率调节为该特定温度的相关性的斜率。参考温度的相关性的标准化斜率基本上为一, 表明几乎不用或不用对参考温度的相关性的斜率进行调节。使用诸如回归分析等对标准化斜率进行图表方式和 / 或数学方式的分析, 以建立斜率的温度函数  $f(T)$ 。可使用其他标准化方法建立温度函数。

[0081] 斜率的温度函数  $f(T)$  可以是如下的二阶多项式：

[0082]  $f(T) = a_2 T^2 + a_1 T + a_0$  (8)。

[0083] 其中  $T$  为样品温度, 及  $a_2$ ,  $a_1$  及  $a_0$  为表示标准化斜率的回归分析的系数。虽然表示为多项式, 但斜率的温度函数  $f(T)$  可表示为常数、指数函数、三角函数、其他函数或其组合等。

[0084] 响应于样品温度而调节参考温度的相关性的截距, 如下：

[0085]  $Int_T = Int_R * g(T)$  (9)。

[0086] 其中  $Int_R$  为参考温度的相关性的截距及  $g(T)$  为调节样品温度的截距的温度函数。

[0087] 截距的温度函数  $g(T)$  将参考温度的相关性的截距调节为另一温度的相关性的截距。该温度调节的截距可用于使用该另一温度下所产生的输出信号或电流来计算分析物浓度或葡萄糖浓度。为了建立截距的温度函数  $g(T)$ ，将不同温度的相关性的截距标准化为参考温度的相关性的截距。特定温度的相关性的标准化截距为无单位系数，其将参考温度的相关性的截距调节为该特定温度的相关性的截距。参考温度的相关性的标准化截距基本上为一，表明几乎不用或不用对参考温度的相关性的截距进行调节。使用诸如回归分析等对标准化截距进行图表方式和 / 或数学方式的分析，以建立截距的温度函数  $g(T)$ 。可使用其他标准化方法建立温度函数。

[0088] 截距的温度函数  $g(T)$  可以是如下的二阶多项式：

[0089]  $g(T) = b_2 T^2 + b_1 T + b_0$  (10)。

[0090] 其中  $T$  为样品温度，及  $b_2$ 、 $b_1$  和  $b_0$  为表示标准化截距的回归分析的系数。虽然表示为多项式，但截距的温度函数  $g(T)$  可表示为常数、指数函数、三角函数、其他函数或其组合等。

[0091] 在图 1 的 108 中，由温度调节的相关性方程式 (6) 和样品温度下的输出信号测定样品的分析物浓度。分别使用方程式 (8) 和 (10) 来计算斜率和截距的温度函数  $f(T)$  和  $g(T)$ 。分别使用方程式 (7) 和 (9) 来计算响应于样品温度而调节的参考温度的相关性的斜率和截距  $S_T$  和  $Int_T$ 。

[0092] 在图 1 的 110 中，使用温度调节的相关性方程式 (6) 和样品温度下的输出信号而计算出的分析物浓度可被显示或储存以备将来参考。

[0093] 可以分析斜率和截距的变化对与温度变化有关的分析物浓度的效应。温度系数定义了与温度变化有关的参数的变化。对于诸如分析物浓度、斜率和截距等参数，温度系数可定义为如下：

[0094]  $\alpha_A = \frac{\partial A/A}{\partial T} = \frac{\Delta A/A}{\Delta T}$  (11)。

[0095]  $\alpha_S = \frac{\partial S/S}{\partial T} = \frac{\Delta S/S}{\Delta T}$  (12)。

[0096]  $\alpha_{Int} = \frac{\partial Int/Int}{\partial T} = \frac{\Delta Int/Int}{\Delta T}$  (13)。

[0097] 其中  $\alpha_A$ 、 $\alpha_S$  及  $\alpha_{Int}$  分别为分析物浓度、斜率和截距的温度系数， $A$  为分析物浓度， $S$  为斜率， $Int$  为截距，及  $T$  为温度。

[0098] 对于诸如电流等恒定输入信号，可使用分析物计算方程式 (6) 给出与斜率  $S$  和截距  $Int$  的变化有关的分析物浓度  $A$  的相对变化，如下：

[0099]  $dA = \frac{\partial A}{\partial S} dS + \frac{\partial A}{\partial Int} dInt$  (14)。

$$[0100] \quad \frac{dA}{A} = \left[ \frac{\partial A}{\partial S} dS + \frac{\partial A}{\partial Int} dInt \right] / A \quad (15)。$$

$$[0101] \quad \frac{\partial A}{\partial S} = \frac{OS - Int}{S} (-1/S) = -\frac{A}{S} \quad (16)。$$

$$[0102] \quad \frac{\partial A}{\partial Int} = -1/S \quad (17)。$$

[0103] 其中 OS 为诸如电流等输出信号。

[0104] 将方程式 (16) 和 (17) 代入方程式 (15), 可给出诸如葡萄糖等分析物浓度相对变化的以下关系式:

$$[0105] \quad \frac{dA}{A} = -\frac{dS}{S} - \frac{dInt}{(S * A)} \quad (18)。$$

$$[0106] \quad \frac{\Delta A}{A} = -\frac{\Delta S}{S} - \frac{\Delta Int}{(S * A)} = -\frac{\Delta S}{S} - \left[ \frac{Int/S}{A} \right] * \left[ \frac{\Delta Int}{Int} \right] \quad (19)。$$

[0107] 将方程式 (11)、(12) 及 (13) 的温度系数代入方程式 (19) 并变换, 可提供以下关系式:

$$[0108] \quad \frac{\Delta A/A}{\Delta T} = -\frac{\Delta S/S}{\Delta T} - \left[ \frac{Int/S}{A} \right] * \left[ \frac{\Delta Int/Int}{\Delta T} \right] \quad (20)。$$

$$[0109] \quad \frac{\Delta A/A}{\Delta T} = \alpha_A = -\alpha_S - \left[ \frac{Int/S}{A} \right] * \alpha_{int} \quad (21)。$$

[0110] 方程式 (21) 表明斜率的温度系数的效应相当于分析物浓度, 但在量值上相反。然而, 截距的温度系数的效应在量值上较小, 视斜率、截距及所测量的分析物浓度而定。

[0111] 对于诸如全血中葡萄糖等分析物, 在较高葡萄糖浓度下, 截距温度系数的变化对葡萄糖温度系数的效应较小。若截距与斜率之比 Int/S 为 50 且葡萄糖浓度为 150mg/dL, 则仅三分之一的截距温度系数对葡萄糖温度系数有影响 (温度对葡萄糖浓度的温度系数的效应仅包括温度对截距温度系数的三分之一效应)。在较低葡萄糖浓度下, 截距温度系数对葡萄糖温度系数的效应更明显。若截距与斜率之比 Int/S 为 50 且葡萄糖浓度为 50mg/dL, 则所有截距温度系数均对葡萄糖温度系数有影响 (温度对葡萄糖浓度的温度系数的效应包括温度对截距温度系数的所有效应)。较小的 Int/S 比将减小截距温度系数对葡萄糖温度系数的效应。

[0112] 图 2 表示用于响应于温度而调节参考温度下分析物浓度与输出信号的相关性的方法。在 202 中, 针对参考温度和至少一个其他温度测定分析物浓度与输出信号之间的相关性。在 204 中, 建立参考温度的相关性的斜率和截距的标准化温度函数。在 206 中, 响应于斜率和截距的标准化温度函数而调节参考温度的相关性。此方法可与图 1 所述的方法、类似方法或其他方法一起使用。

[0113] 在图 2 的 202 中, 针对参考温度和至少一个其他温度测定分析物浓度与输出信号之间的相关性。如前所述, 输出信号可由样品中分析物的电化学反应产生。对于每个温度, 输出信号由不同分析物浓度下的电化学反应以实验方式产生。分析实验结果以建立每个温度下分析物浓度与输出信号之间的相关性。

[0114] 图 3 为说明分析物浓度与输出信号之间的相关性的图。在该图中,每个输出信号为电化学反应(例如门控电流分析法)产生的电流。分析物浓度为全血中的葡萄糖浓度。图示了 25°C 的参考温度和其他两个温度(10°C 和 40°C)的电流与葡萄糖浓度之间的相关性。虽然 25°C 下的相关性被选为参考温度下的相关性,但其他温度(包括未示出的温度)下的相关性也可选为参考温度下的相关性。虽然该图针对诸如相关性数目、输出信号、分析物浓度、温度等特定特征,但该图不意于限定范围、应用或实施等。

[0115] 图示相关性的每一个均为线性,且可用具有如下一般形式的相关性方程式来表示:

$$[0116] \quad G = \frac{I - Int}{S} \quad (22)。$$

[0117] 其中 G 为葡萄糖浓度, I 为电流, Int 为相关性线与 y 轴的截距,及 S 为相关性线的斜率。虽然葡萄糖浓度与电流之间的相关性显示为线性关系,但是其他相关性可具有诸如多项式关系、指数关系、三角关系及其组合等其他关系。

[0118] 在图 2 的 204 中,建立参考温度的相关性的斜率和截距的标准化温度函数。该温度函数将参考温度的相关性的斜率和截距调节为另一温度的相关性的斜率和截距。该温度调节的斜率和截距可用于使用该另一温度下所产生的输出信号或电流来计算分析物浓度或葡萄糖浓度。

[0119] 为了建立温度函数,将斜率和截距标准化为参考温度的相关性的斜率和截距。特定温度的相关性的标准化斜率为无单位系数,其将参考温度的相关性的斜率调节为该特定温度的相关性的斜率。特定温度的相关性的标准化截距为无单位系数,其将参考温度的相关性的截距调节为该特定温度的相关性的截距。参考温度的相关性的标准化斜率与标准化截距基本上均为一,表明几乎不用或不用对参考温度的相关性的斜率和截距进行调节。可使用其他标准化方法。

[0120] 相关性的标准化斜率可用于使用回归分析等以图表方式和/或数学方式来产生斜率的温度函数 f(T)。由回归分析得到的斜率的温度函数 f(T) 可以是如下的二阶多项式:

$$[0121] \quad f(T) = a_2 T^2 + a_1 T + a_0 \quad (23)。$$

[0122] 其中 T 为样品温度,及  $a_2$ 、 $a_1$  和  $a_0$  为表示标准化斜率的回归分析的系数。虽然表示为多项式,但回归分析可将斜率的温度函数 f(T) 表示为另一函数。

[0123] 相关性的标准化截距可用于使用回归分析等以图表方式和/或数学方式产生截距的温度函数 g(T)。由回归分析得到的截距的温度函数 g(T) 可以是如下的二阶多项式:

$$[0124] \quad g(T) = b_2 T^2 + b_1 T + b_0 \quad (24)。$$

[0125] 其中 T 为样品温度,及  $b_2$ 、 $b_1$  和  $b_0$  为表示标准化截距的回归分析的系数。虽然表示为多项式,但回归分析可将截距的温度函数 g(T) 表示为另一函数。

[0126] 图 3 说明使用 10°C、25°C 及 40°C 下电流与葡萄糖之间的相关性由电流  $i_{40}$ 、 $i_{25}$  及  $i_{10}$  计算出相同的葡萄糖浓度  $G_{25}$ ,其中这些电流由各温度下的样品中分析物的电化学反应产生。可将相关性的斜率和截距标准化为 25°C 参考温度的相关性的斜率和截距。相关性的标准化斜率和截距可用于产生斜率的温度函数 f(T) 和截距的温度函数 g(T)。

[0127] 图 4 和图 5 分别为说明作为温度函数的、全血中葡萄糖浓度与电流之间相关性的标准化斜率和截距的图。这些相关性从使用 7 秒检测时间的门控电流分析法的电化学反应

产生。标准化斜率和截距来自 10℃、20℃、25℃、30℃及 40℃下的相关性。将标准化斜率和截距标准化为 25℃参考温度下的相关性的斜率和截距。虽然这些图针对诸如标准化斜率、温度等特定特征,但是这些图不意于限制范围、应用或实施等。

[0128] 在图 4 中,标准化斜率的回归分析产生斜率的温度函数  $f(T)$ ,如下:

$$[0129] \quad f(T) = -0.00005765 * T^2 + 0.01453 * T + 0.6703 \quad (25)。$$

[0130] 方程式 (25) 中所示的斜率的温度函数  $f(T)$  可用于将 25℃参考温度的相关性的斜率调节为另一温度(例如样品温度)的相关性的斜率。 $T$  为该另一温度。该温度调节的斜率可用于使用该另一温度下产生的电流来计算葡萄糖浓度。可使用斜率的其他温度函数。

[0131] 在图 5 中,标准化截距的回归分析产生截距的温度函数  $g(T)$ ,如下:

$$[0132] \quad g(T) = 0.0001023 * T^2 + 0.01389 * T + 1.284 \quad (26)。$$

[0133] 方程式 (26) 中所示的截距的温度函数  $g(T)$  可用于将 25℃参考温度下的相关性的截距调节为另一温度(例如样品温度)的相关性的截距。 $T$  为该另一温度。该温度调节的截距可用于使用该另一温度下产生的电流来计算葡萄糖浓度。可使用截距的其他温度函数。

[0134] 单独的斜率和截距的温度函数可与参考温度的相关性的斜率和截距的程序号码分配(PNA)表一起使用。此外,标准化斜率和截距提供了一个范围,在该范围内生物传感器系统的固有温度性质与电化学反应产生的输出信号或电流量值无关。固有温度性质通常取决于传感带的设计及制造。生物传感器系统可响应于所使用的传感带类型及批次,而改变温度函数和/或相关性方程式。当使用不同的或新的传感带时,通过改变 PNA 表可使温度函数和相关性方程式发生变化。

[0135] 图 6 和图 7 分别为说明作为温度函数的、全血中葡萄糖浓度与电流之间相关性的标准化斜率和截距的图。这些相关性从使用 5.5 秒、7 秒、8.5 秒、10 秒、11.5 秒、13 秒和 14.5 秒检测时间的门控电流分析法的电化学反应而产生。标准化斜率和截距来自 10℃、20℃、25℃、30℃和 40℃下的相关性。将标准化斜率和截距标准化为 25℃参考温度下的相关性的斜率和截距。虽然这些图针对诸如标准化斜率、温度等特定特征,但这些图不意于限定范围、应用或实施等。

[0136] 图 6 和图 7 说明使用多个检测时间的门控电流分析法的电化学反应的标准化斜率和截距。在基于多脉冲的电化学方法中测定标准化斜率和截距的温度函数时,脉冲序列的各个脉冲中存在多个校正点。通过使用在不同温度和不同脉冲的不同时间所产生的电流,可将不同温度的斜率和截距标准化为 25℃下的斜率和截距。这些标准化斜率和截距可以图表方式和/或数学方式表示为温度的函数。可通过产生二阶多项式的回归分析进行数学表示。在多脉冲方法中,在诸如 5.5 秒至 7 秒、8.5 秒和 10 秒等的时间范围内存在许多校正点。在此范围内,若试剂被充分水合,则生物传感器的固有温度性质将保持一致。

[0137] 在图 6 中,标准化斜率的温度函数除了 5.5 秒的检测时间外基本上彼此重叠,这反映出生物传感器系统的温度灵敏度的固有一致性。此外,相对于 25℃的参考温度来说,这些标准化斜率的温度函数极为对称。10℃下的标准化斜率约比 25℃下的标准化斜率小 20%。40℃下的标准化斜率约比 25℃的下标准化斜率大 20%。

[0138] 在图 7 中,对于 5.5 秒至 10 秒之间的检测时间,标准化截距的温度函数非常类似。时间越长,温度对标准化截距的效应越大。

[0139] 在图 2 的 206 中, 响应于斜率和截距的标准化温度函数而调节参考温度的相关性。参考温度下分析物浓度与输出信号之间的相关性如下:

$$[0140] \quad G_R = \frac{i_R - Int_R}{S_R} \quad (27)。$$

[0141] 其中  $G_R$  为参考温度下的分析物浓度,  $i_R$  为参考温度下的输出信号,  $Int_R$  为参考温度的相关性的截距, 及  $S_R$  为参考温度的相关性的斜率。

[0142] 可响应于样品温度而调节由方程式 (27) 表示的参考温度的相关性。使用参考温度的相关性的温度调节的斜率和截距及样品温度下的输出信号, 可计算参考温度下的分析物浓度, 如下:

$$[0143] \quad G_R = \frac{i_T - Int_T}{S_T} \quad (28)。$$

[0144] 其中  $G_R$  为参考温度下的分析物浓度,  $i_T$  为样品温度下的输出信号,  $Int_T$  为响应于样品温度而调节的参考温度的相关性的截距, 及  $S_T$  为针对样品温度而调节的参考温度的相关性的斜率。

[0145] 可对响应于样品温度而调节的参考温度的相关性的斜率  $S_T$  进行如下计算:

$$[0146] \quad S_T = S_R * f(T) \quad (29)。$$

[0147] 其中  $S_R$  为参考温度的相关性的斜率及  $f(T)$  为调节样品温度的斜率的温度函数。

[0148] 可对响应于样品温度而调节的参考温度的相关性的截距  $Int_T$  进行如下计算:

$$[0149] \quad Int_T = Int_R * g(T) \quad (30)。$$

[0150] 其中  $Int_R$  为参考温度的相关性的截距及  $g(T)$  为调节样品温度的截距的温度函数。

[0151] 可通过用方程式 (29) 及 (30) 取代  $S_T$  及  $Int_T$ , 重写如方程式 (28) 所示的响应于样品温度而调节的参考温度的相关性, 如下:

$$[0152] \quad G_R = \frac{i_T - (Int_R * g(T))}{(S_R * f(T))} \quad (31)。$$

[0153] 其中  $G_R$  为参考温度下的分析物浓度,  $i_T$  为样品温度下的输出信号,  $Int_R$  为参考温度的相关性的截距,  $g(T)$  为截距的标准化温度函数,  $S_R$  为参考温度的相关性的斜率, 及  $f(T)$  为斜率的标准化温度函数。

[0154] 可重写如方程式 (31) 所示的响应于样品温度而调节的参考温度的相关性如下, 以用于图 3 ~ 5 所示的例子:

$$[0155] \quad G_{25} = \frac{i_T - (Int_{25} * (-0.00005765 * T^2 + 0.01453 * T + 0.6703))}{(S_{25} * (0.0001023 * T^2 + 0.01389 * T + 1.284))} \quad (32)。$$

[0156] 其中  $G_{25}$  为 25°C 参考温度下的分析物浓度,  $i_T$  为样品温度下的输出信号,  $Int_{25}$  为 25°C 参考温度的相关性的截距,  $S_{25}$  为 25°C 参考温度的相关性的斜率, 及  $T$  为样品温度。

[0157] 图 8 和图 9 为说明作为温度函数的葡萄糖自参考温度下的偏差值的图。图 8 为说明在无任何温度调节的情况下所计算的葡萄糖浓度的偏差的图。图 9 为说明在有前述温度调节的情况下所计算的葡萄糖浓度的偏差的图。这些图表说明全血中血浆葡萄糖浓度为 56.9mg/dL、114.0mg/dL 及 432.9mg/dL 时与 25°C 参考温度的偏差百分比。该分析从使用样

品温度 10℃、20℃、25℃、30℃及 40℃下的 7 秒检测时间的门控电流分析法的电化学反应而产生。虽然这些图针对诸如温度、葡萄糖浓度等特定特征,但这些图不意于限定范围、应用或实施等。

[0158] 在图 8 和图 9 中,56.9mg/dL 葡萄糖浓度在 10℃、20℃及 25℃下的百分比偏差值在温度调节之后显示出很小的变化(若有),尤其是 10℃下的百分比偏差值。图 8 表明在无温度补偿的情况下,来自相关性的葡萄糖浓度在低于 25℃参考温度的温度下通常具有负偏差。图 8 还表明在无温度调节的情况下,来自相关性的葡萄糖浓度在高于 25℃参考温度的温度下通常具有正偏差。图 9 表明当使用温度调节的相关性时,百分比偏差值收敛于约 +/-5%的较窄范围。

[0159] 任何特定参数的温度系数函数均可用于进一步显示用于调节分析物浓度与输出信号之间的相关性方程式的温度函数的内部一致性。输出信号 OS 的温度系数(固有性质)可定义如下:

$$[0160] \quad \alpha_{OS} = \frac{\partial OS/OS}{\partial T} = \frac{\partial \ln(OS)}{\partial T} \quad (33)。$$

[0161] 其中  $\alpha_{OS}$  为输出信号的温度系数,OS 为输出信号,及 T 为温度。

[0162] 图 10 和图 11 为说明分析物浓度与输出信号之间的温度调节的相关性方程式对温度系数函数的效应的图。图 10 说明具有标准化斜率和截距的、来自葡萄糖传感器的电流的温度函数。图 11 说明与温度有关的图 10 的标准化电流的温度系数函数。标准化电流和温度系数(TempCo)响应于 50 mg/dL、100mg/dL、200mg/dL、400mg/dL 及 600mg/dL 的葡萄糖浓度。在图 10 中,根据标准化斜率和截距的方程式(5),25℃下的电流应等于葡萄糖值。图 11 表明温度系数为温度的函数,温度越低,温度系数越高。在约 10 ~ 40℃的温度内,温度系数为约 1.85 ~ 0.75% /℃。此外,温度系数函数与葡萄糖浓度无关。虽然这些图针对诸如温度、葡萄糖浓度等特定特征,但这些图不意于限定范围、应用或实施等。

[0163] 图 12 为测定生物流体样品中分析物浓度的生物传感器 1200 的示意图。生物传感器 1200 包括测量装置 1202 和传感带 1204,其可实施为台式装置、便携式或手持式装置等。测量装置 1202 和传感带 1204 可适合于实施电化学传感器系统、光学传感器系统或其组合等。生物传感器 1200 调节用于由一个温度下的输出信号测定分析物浓度的相关性,从而由其他温度(例如前述的样品温度)下的输出信号测定分析物浓度。该温度调节的相关性在测定样品的分析物浓度时提高了生物传感器 1200 的准确度及精确度。生物传感器 1200 可用于测定分析物浓度,包括葡萄糖、尿酸、乳酸盐、胆固醇、胆红素等的分析物浓度。虽然显示了生物传感器 1200 的特定构造,但它可具有其他构造,包括具有其他元件的构造。

[0164] 传感带 1204 具有形成储集器 1208 和带有开口 1212 的通道 1210 的基底 1206。储集器 1208 和通道 1210 可由带有排放口的盖所覆盖。储集器 1208 限定了部分封闭的容积(帽隙)。储集器 1208 可含有有助于保持液体样品(例如遇水膨胀型聚合物或多孔状聚合物基质)的组分。试剂可沉积于储集器 1208 和 / 或通道 1210 中。试剂可包括一种或多种酶、粘合剂、介体及类似物质。试剂可包括用于光学系统的化学指示剂。传感带 1204 还可具有邻近于储集器 1208 安置的样品接口 1214。样品接口 1214 可部分或完全地环绕储集器 1208。传感带 1204 可具有其他构造。

[0165] 在光学传感器系统中,样品接口 1214 具有用于观察样品的光入口或孔。该光入口

可用基本透明的材料覆盖。在储集器 1208 的两侧,该样品接口可具有光入口。

[0166] 在电化学系统中,样品接口 1214 具有与工作电极和对电极相连接的导体。各电极基本上可位于同一平面上。电极的间隔可大于  $200\ \mu\text{m}$  或  $250\ \mu\text{m}$  且与盖的间隔可至少为  $100\ \mu\text{m}$ 。电极可安置于形成储集器 1208 的基底 1206 的表面上。电极可伸入或插入由储集器 1208 形成的帽隙中。介电层可部分地覆盖导体和 / 或电极。样品接口 1214 可具有其他电极和导体。

[0167] 测量装置 1202 包括与传感器接口 1218 和显示器 1220 相连接的电路 1216。电路 1216 包括与信号发生器 1224、温度传感器 1226 及存储介质 1228 相连接的处理器 1222。

[0168] 信号发生器 1224 响应于处理器 1222 而将电输入信号供至传感器接口 1218。在光学系统中,电输入信号可用于操作或控制传感器接口 1218 中的检测器及光源。在电化学系统中,电输入信号可由传感器接口 1218 传输至样品接口 1214,从而将电输入信号施加到生物流体样品。电输入信号可以是电位或电流并且可以是恒定的、变化的或其组合,例如当施加具有 DC 信号偏移的 AC 信号时。电输入信号可以单脉冲或多脉冲、序列或周期的形式施加。信号发生器 1224 也可作为发生器 - 记录器记录来自传感器接口的输出信号。

[0169] 温度传感器 1226 测定传感带 1204 的储集器中的样品温度。可测量样品温度、由输出信号计算样品温度、或者可假定样品温度与环境温度或实施该生物传感器系统的装置温度的测量相同或相似。可使用热敏电阻器、温度计或其他温度感测装置测量温度。其他技术可用于测定样品温度。

[0170] 存储介质 1228 可以是磁存储器、光学存储器、或半导体存储器、其他计算机可读存储装置等。存储介质 1228 可以是固定存储装置或诸如存储卡等可移动存储装置。

[0171] 处理器 1222 使用储存于存储介质 1228 中的计算机可读软件码和数据来实施分析物分析和数据处理。处理器 1222 可响应于传感器接口 1218 处传感带 1204 的存在而开始分析物分析、响应于用户输入而开始将样品应用到传感带 1204 上等等。处理器 1222 指示信号发生器 1224 将电输入信号供到传感器接口 1218。处理器 1222 由温度传感器 1226 接收样品温度。处理器 1222 由传感器接口 1218 接收输出信号。响应于样品中分析物的氧化还原反应而产生输出信号。可使用光学系统、电化学系统等来产生输出信号。处理器 1222 使用前述的参考温度的温度调节的相关性方程式,由 样品温度下的输出信号测定分析物浓度。将分析物分析的结果输出至显示器 1220 并可储存于存储介质 1228 中。

[0172] 分析物浓度与输出信号之间的相关性方程式可用图表方式、数学方式或其组合等方式来表示。相关性方程式可用储存于存储介质 1228 中的程序号码分配 (PNA) 表、另一种查找表等来表示。关于实施分析物分析的指令可由储存于存储介质 1228 中的计算机可读软件码提供。代码可以是目标代码或者描述或控制本文所述功能的任何其他代码。可在处理器 1222 中对分析物分析的数据进行一种或多种数据处理,包括测定衰变率、K 常数、斜率、截距和 / 或样品温度。

[0173] 在电化学系统中,传感器接口 1218 具有与传感带 1204 的样品接口 1214 中的导体连接或电连通的触点。传感器接口 1218 将来自信号发生器 1224 的电输入信号经由这些触点传输到样品接口 1214 中的连接器。传感器接口 1218 还将来自样品的输出信号经由这些触点传输到处理器 1222 和 / 或信号发生器 1224。

[0174] 在吸收光和产生光的光学系统中,传感器接口 1218 包括收集并测量光的检测器。

该检测器经由样品接口 1214 中的光入口接收来自液体传感器的光。在吸收光的光学系统中,传感器接口 1218 还包括诸如激光、发光二极管等光源。入射光束可具有经选择以便于反应产物吸收的波长。传感器接口 1218 经由样品接口 1214 中的光入口引导来自光源的入射光束。可以与光入口成诸如 45° 的角度安置检测器,从而接收样品反射回来的光。可在邻近于远离光源的样品另一侧的光入口安置检测器,从而接收透过样品的光。

[0175] 显示器 1220 可以是模拟型或数字型的。显示器可以是适合于显示数值读数的 LCD 显示器。

[0176] 使用中,通过将液体引入开口 1212,将用于分析的液体样品转移到储集器 1208 形成的帽隙中。液体样品经由通道 1210 流至储集器 1208 中,填充帽隙,同时排出先前容纳的空气。液体样品与沉积于通道 1210 和 / 或储集器 1208 中的试剂发生化学反应。

[0177] 将传感带 1204 邻近于测量装置 1202 安置。邻近位置包括使样品接口 1214 与传感器接口 1218 电和 / 或光连通的位置。电连通包括输入和 / 或输出信号在传感器接口 1218 中的触点与样品接口 1214 中的导体之间的转移。光连通包括光在样品接口 1214 中的光入口与传感器接口 1218 中的检测器之间的转移。光连通还包括光在样品接口 1214 中的光入口与传感器接口 1218 中的光源之间的转移。

[0178] 处理器 1222 接收来自温度传感器 1226 的样品温度。处理器 1222 指示信号发生器 1224 将输入信号提供到传感器接口 1218。在光学系统中,传感器接口 1218 响应于该输入信号而操作检测器及光源。在电化学系统中,传感器接口 1218 通过样品接口 1214 将该输入信号提供到样品。处理器 1222 接收前述响应于样品中的分析物氧化还原反应而产生的输出信号。

[0179] 处理器 1222 测定样品的分析物浓度。测量装置响应于样品温度而调节参考温度下分析物浓度与输出信号之间的相关性。由该温度调节的相关性和该样品温度下的输出信号来测定分析物浓度。在 110 中,分析物浓度被显示并可储存以备将来参考。

[0180] 在并非用于限定范围、应用或实施的前提下,可以使用以下算法来实现前述的方法和系统:

[0181] 步骤 1 :接通测量计电源

[0182] 步骤 2 :执行生物传感器自我测试

[0183] 步骤 3 :执行生物传感器电子装置的标准化

[0184] 步骤 4 :测量温度 T

[0185] 步骤 5 :检查温度范围

[0186] 若  $(T > T_{hi})$ , 则设定错误模式“温度过高”

[0187] 若  $(T < T_{low})$ , 则设定错误模式“温度过低”

[0188] 步骤 6 :将输入信号施加到样品

[0189] 步骤 7 :测量输出信号 i

[0190] 步骤 8 :在程序号码分配 (PNA) 表中查找斜率和截距

[0191] S = 电流的斜率值

[0192] Int = 电流的截距

[0193] 步骤 9 :调节温度效应的斜率和截距

[0194]  $S_T = S * (a_2 * T_1^2 + a_1 * T_1 + a_0)$

[0195]  $Int_T = Int * (b_2 * T_1^2 + b_1 * T_1 + b_0)$

[0196] 步骤 10 :计算 25°C 下的葡萄糖浓度

[0197] 
$$G_{25} = \frac{i_T - Int_T}{S_T}$$

[0198] 步骤 11 :检查极端葡萄糖含量

[0199] 若 ( $G_{25} > G_{max}$ ), 则设定错误模式“葡萄糖过高”

[0200] 步骤 12 :显示结果

[0201] 以下表 I 中给出可用于算法中的程序号码分配 (PNA) 表。以下表 II 中给出可用于算法中的常数。可使用其他 PNA 表和 / 或常数。

[0202] 表 I

[0203]

PNA#	码表 #	列的斜率 8.028	PNA#	码表 #	列的斜率 8.498	PNA#	码表 #	列的斜率 8.995	PNA#	码表 #	列的斜率 9.522
		截距			截距			截距			截距
1	1	310.04	18	18	310.62	34	35	311.24	49	52	311.90
2	2	330.11	19	19	331.87	35	36	333.73	50	53	335.71
3	3	350.18	20	20	353.11	36	37	356.22	51	54	359.51
4	4	370.25	21	21	374.36	37	38	378.71	52	55	383.32
5	5	390.32	22	22	395.60	38	39	401.20	53	56	407.12
6	6	410.39	23	23	416.85	39	40	423.69	54	57	430.92
7	7	430.46	24	24	438.09	40	41	446.17	55	58	454.73
8	8	450.53	25	25	459.34	41	42	468.66	56	59	478.53
9	9	470.60	26	26	480.58	42	43	491.15	57	60	502.34
10	10	490.67	27	27	501.83	43	44	513.64	58	61	526.14
11	11	510.74	28	28	523.07	44	45	536.13	59	62	549.95
12	12	530.81	29	29	544.32	45	46	558.62	60	63	573.75
13	13	550.88	30	30	565.56	46	47	581.11	61	64	597.56
14	14	570.95	31	31	586.81	47	48	603.59	62	65	621.36
15	15	591.02	32	32	608.05	48	49	626.08		66	
16	16	611.09	33	33	629.30		50			67	
17	17	631.16		34			51			68	

[0204] 表 II

[0205]

常数	说明	数值	单位
$T_{HI}$	无效高温	50	°C
$T_{LO}$	无效低温	5	°C
$a_2$	斜率温度函数的系数	-5.765e-5	--
$a_1$	斜率温度函数的系数	0.01453	--
$a_0$	斜率温度函数的系数	0.6703	--
$b_2$	截距温度函数的系数	1.023	--
$b_1$	截距温度函数的系数	-0.01389	--
$b_0$	截距温度函数的系数	1.284	--
$G_{max}$	最大容许葡萄糖浓度	1500	mg/dL

[0206] 虽然已经描述了本发明的各种实施方案,但本领域技术人员显然可以在本发明的范围做出其他实施方案和实施方式。

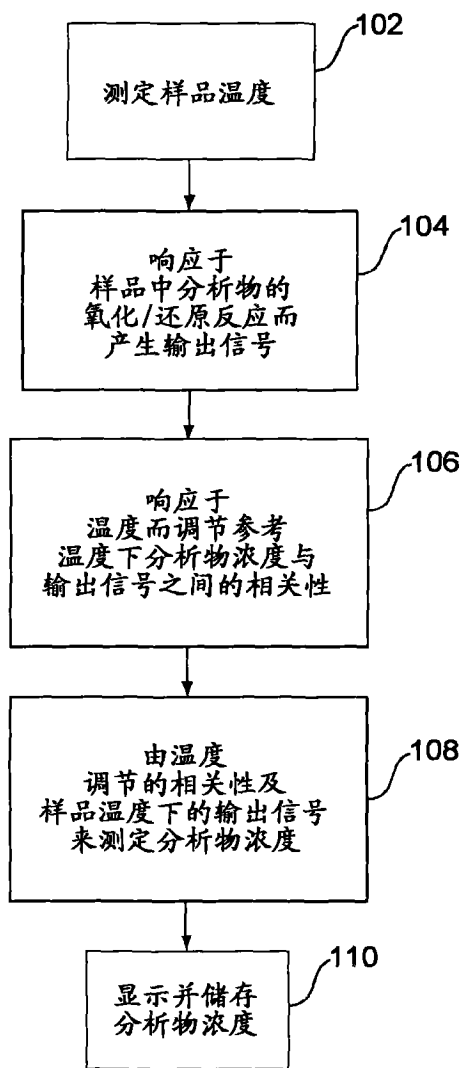


图 1

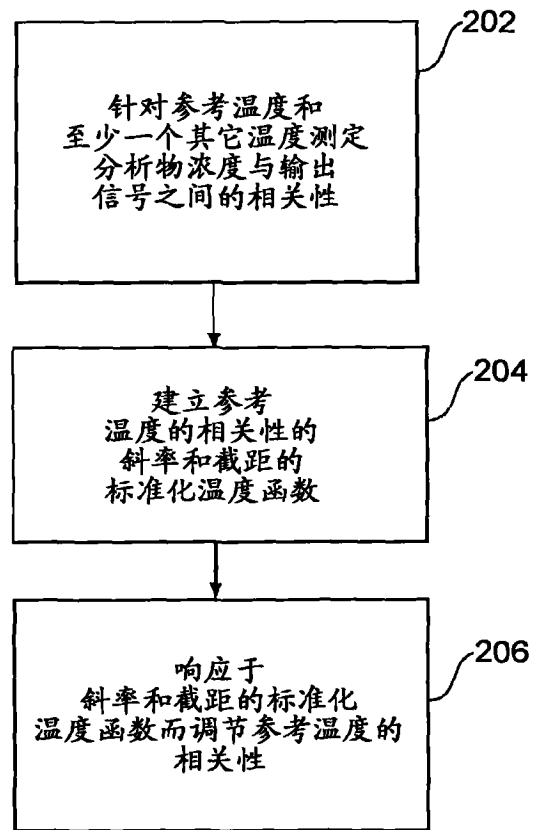


图 2

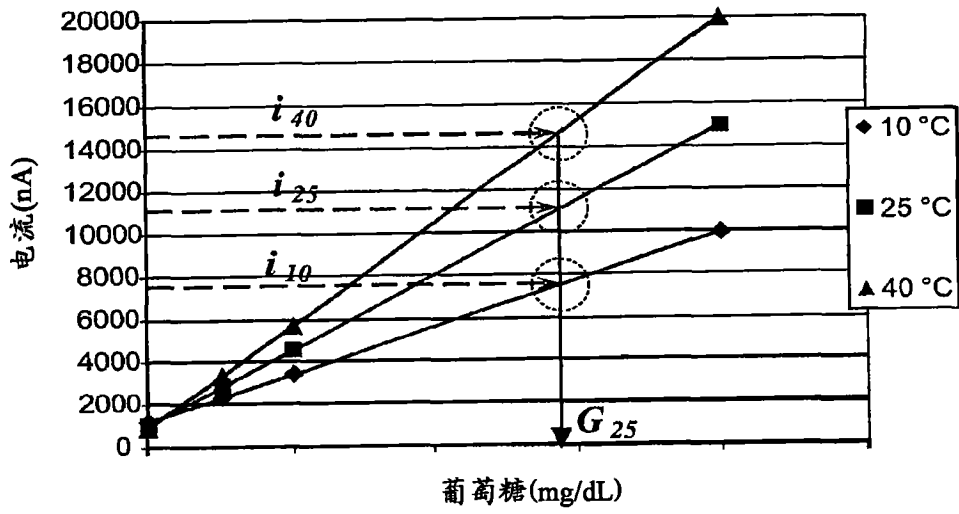


图 3

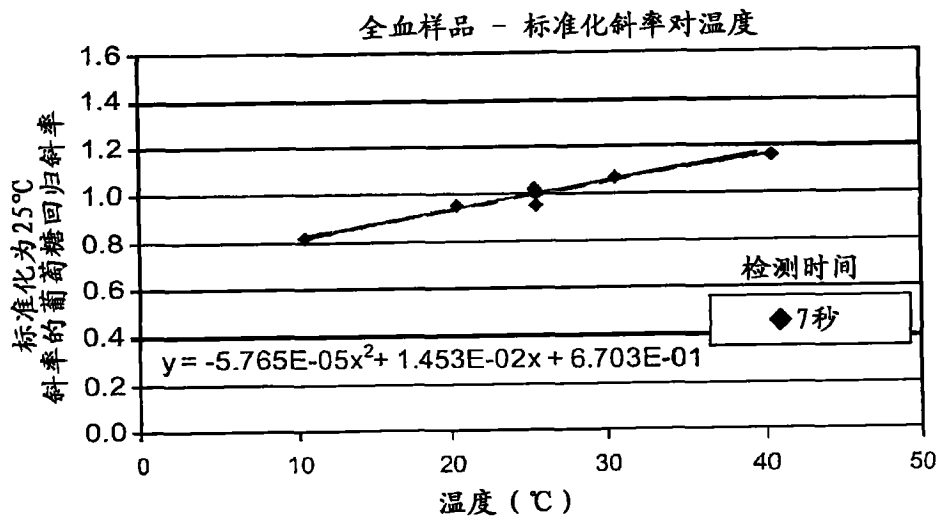


图 4

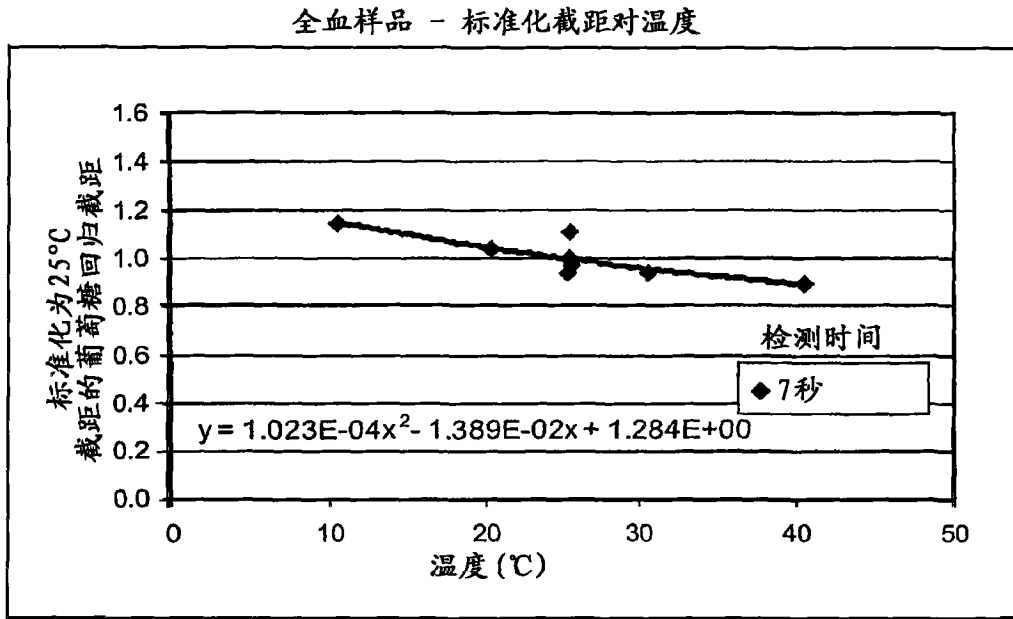


图 5

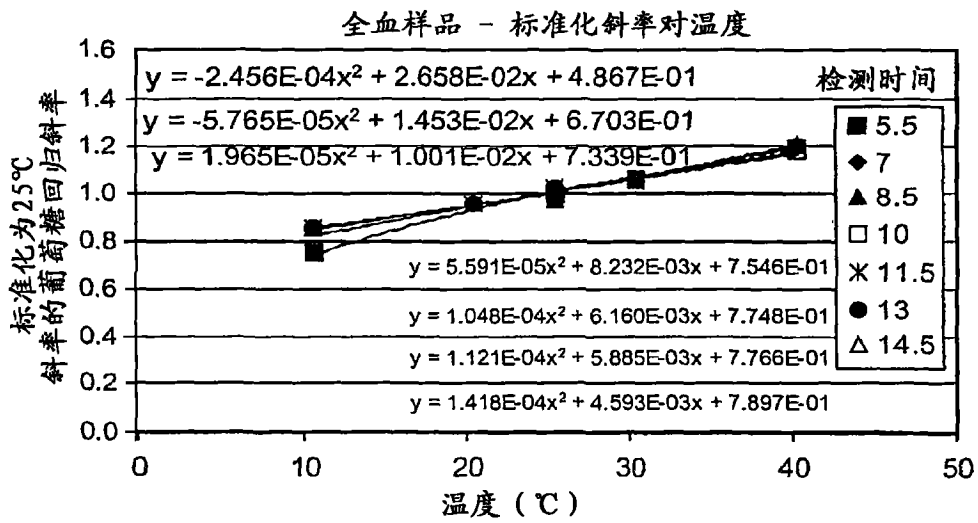


图 6

全血样品 - 标准化截距对温度

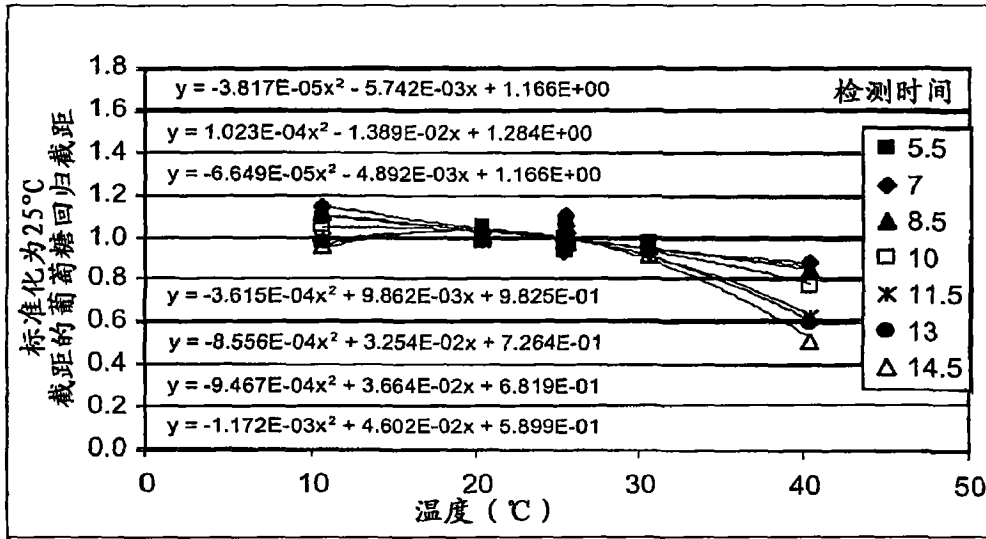


图 7

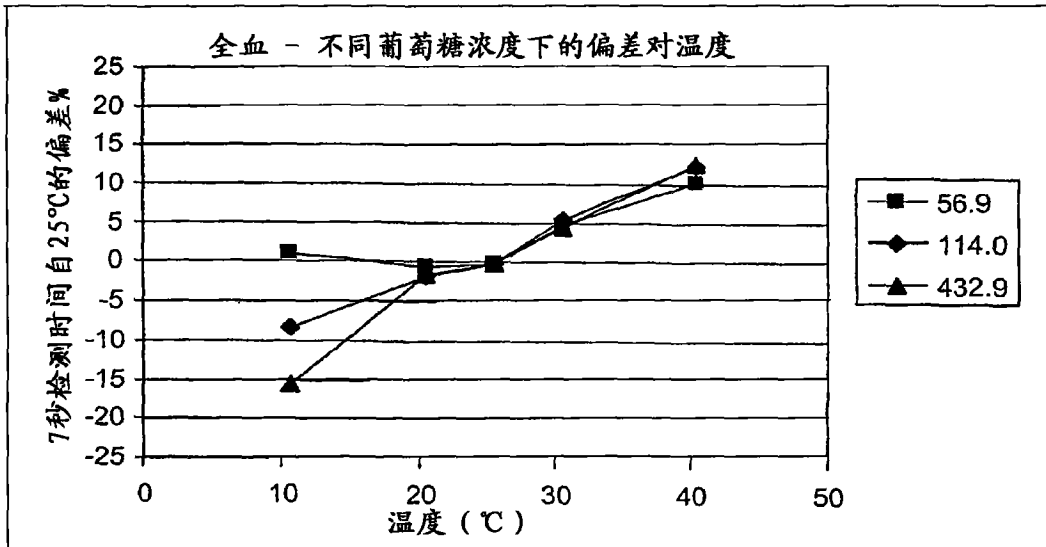


图 8

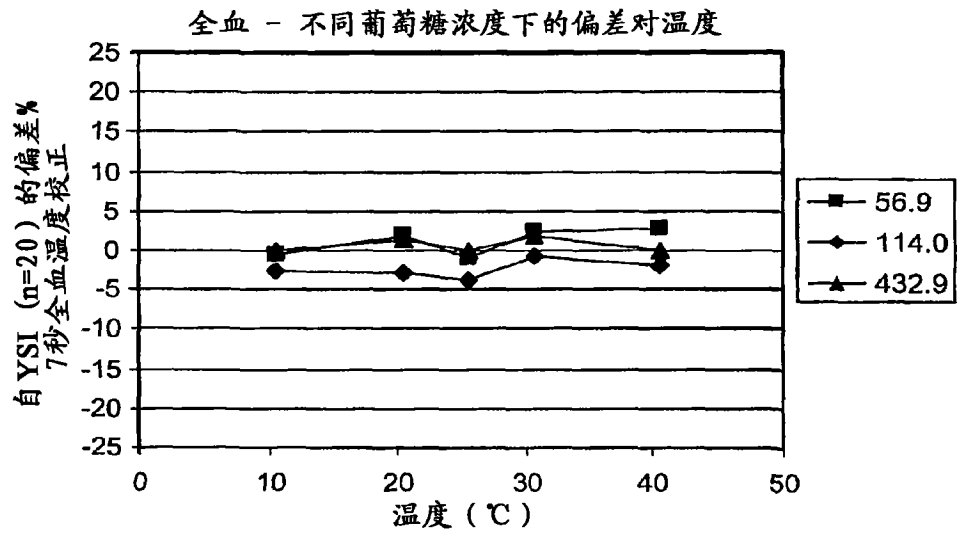


图 9

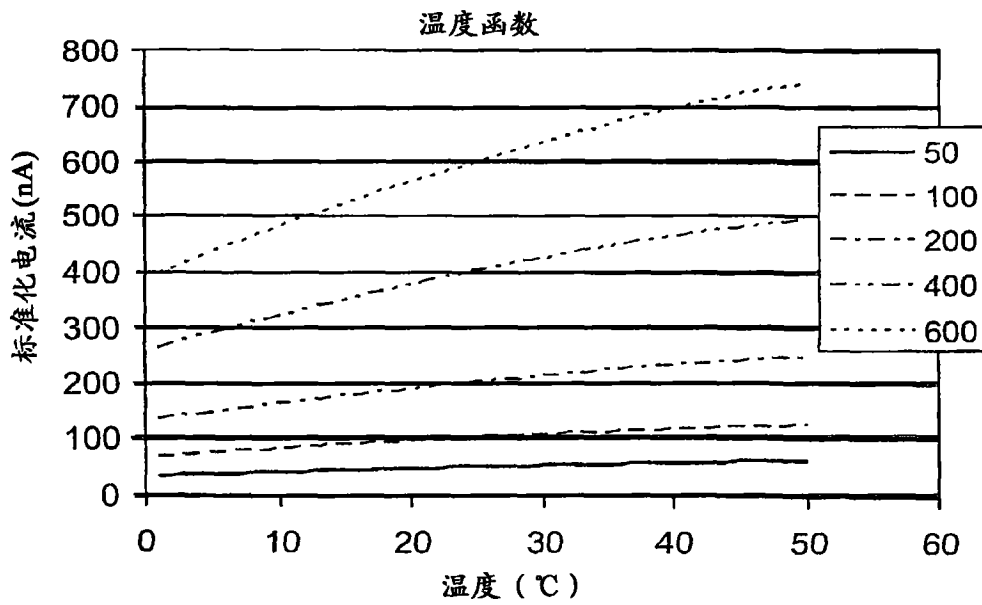


图 10

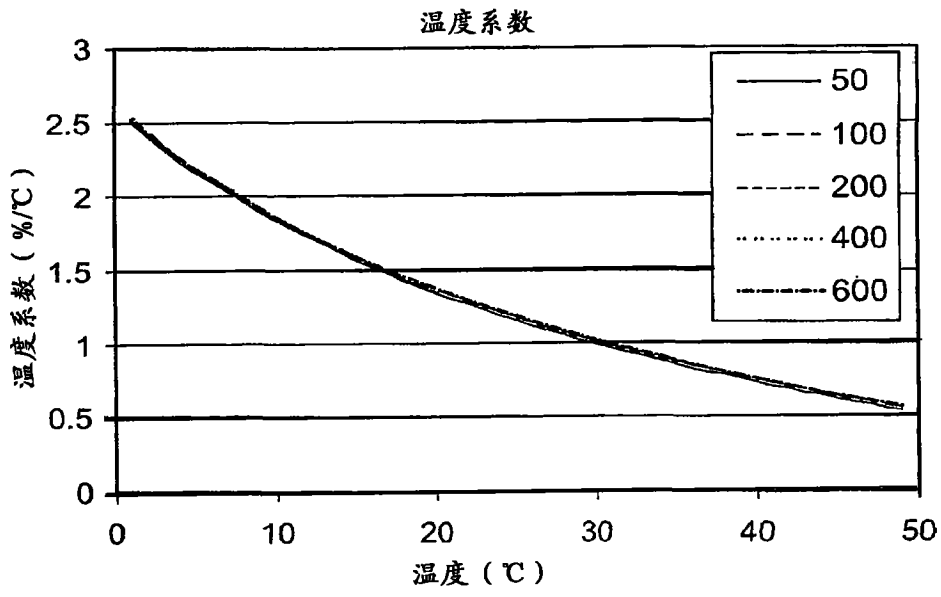


图 11

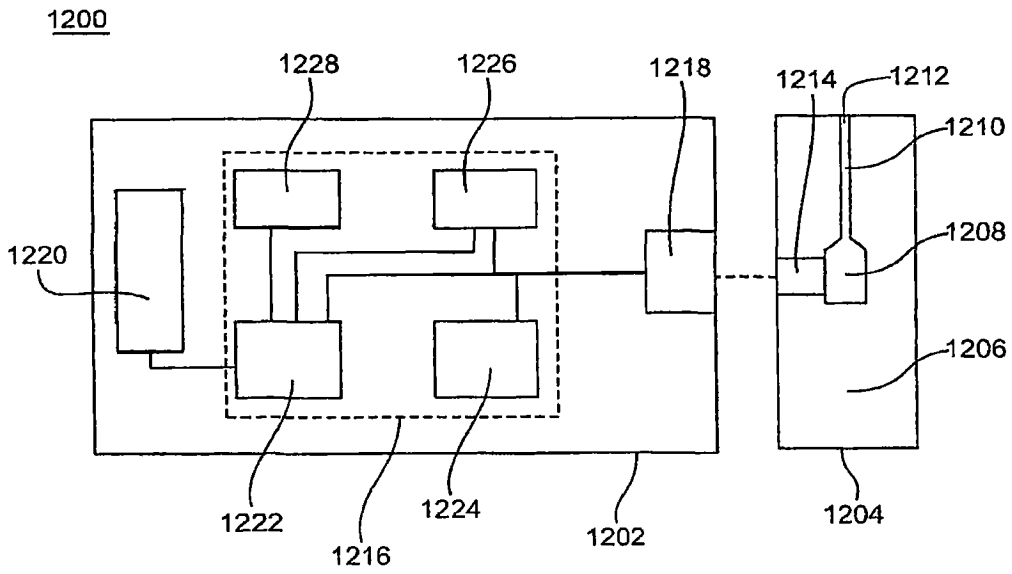


图 12

专利名称(译)	用于生物传感器系统的温度调节的分析物测定		
公开(公告)号	<a href="#">CN101374455B</a>	公开(公告)日	2013-10-16
申请号	CN200780003444.9	申请日	2007-02-23
[标]申请(专利权)人(译)	拜尔健康护理有限责任公司		
申请(专利权)人(译)	拜尔健康护理有限责任公司		
当前申请(专利权)人(译)	拜尔健康护理有限责任公司		
[标]发明人	伍焕平 克里斯廷D纳尔森		
发明人	伍焕平 克里斯廷·D·纳尔森		
IPC分类号	A61B5/00		
CPC分类号	G01N27/3274 A61B5/14532 A61B2560/0252 G01N27/26 G06F19/10 A61B5/1486 G16B99/00 Y10T436/10 Y10T436/104998 Y10T436/12 Y10T436/144444		
代理人(译)	梁兴龙 陈桂香		
优先权	60/776986 2006-02-27 US		
其他公开文献	CN101374455A		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a> <a href="#">SIPO</a>		

摘要(译)

本发明公开一种生物传感器系统，它由分析物的氧化/还原反应所产生的输出信号来测定分析物浓度。该生物传感器系统调节用于由一个温度下的输出信号测定分析物浓度的相关性，从而由其他温度下的输出信号测定分析物浓度。参考温度下的分析物浓度与输出信号之间的温度调节的相关性可用于由样品温度下的输出信号测定分析物浓度。

