



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102984999 B

(45) 授权公告日 2016. 05. 04

(21) 申请号 201180035202. 4

(22) 申请日 2011. 07. 18

(30) 优先权数据

61/365719 2010. 07. 19 US

61/366099 2010. 07. 20 US

61/442664 2011. 02. 14 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013. 01. 17

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2011/044385 2011. 07. 18

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/012341 EN 2012. 01. 26

(73) 专利权人 西拉格国际有限责任公司

地址 瑞士祖格

(72) 发明人 M. Z. 克马尼 M. 特奥多尔茨克

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

司 72001

代理人 林毅斌 李炳爱

(51) Int. Cl.

A61B 5/00(2006. 01)

(56) 对比文件

WO 2008/040998 A2, 2008. 04. 10,

WO 2008/040998 A2, 2008. 04. 10,

US 2009/0208734 A1, 2009. 08. 20,

WO 2008/040998 A2, 2008. 04. 10,

US 2005/0258034 A1, 2005. 11. 24,

WO 2009/041782 A2, 2009. 04. 02,

US 2007/0235347 A1, 2007. 10. 11,

CN 201481420 U, 2010. 05. 26,

CN 201508361 U, 2010. 06. 16,

US 2009/0208734 A1, 2009. 08. 20,

审查员 张玲玲

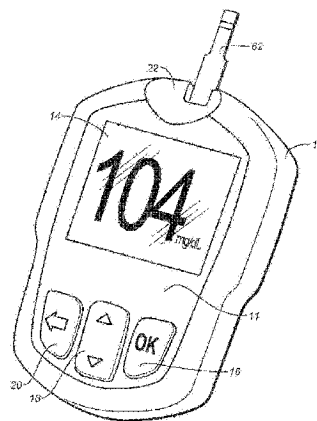
权利要求书3页 说明书15页 附图12页

(54) 发明名称

用于测量样品中分析物的系统和方法

(57) 摘要

本发明提供了用以计算样品的分析物浓度的方法和系统,当测量电流或采样电流在施加到测试条的第一电压改变为第二电压时或之前获取时,无需对葡萄糖浓度计算进行温度补偿,所述测试条在测试电池内具有电极。



1. 一种用葡萄糖测量系统确定血糖浓度的方法,所述系统包括测试条和测试仪,所述测试仪具有微控制器,所述微控制器能够向所述测试条施加多个测试电压并测量由所述测试条的测试室中的电化学反应产生的电流瞬态输出,所述方法包括:

将所述测试条插入所述测试仪的条端口连接器中,以将所述测试条的至少两个电极连接到条测量电路;

在样品沉积之后启动测试顺序;

向所述测试条的所述至少两个电极施加第一电压,持续从所述测试顺序的启动开始的第一时间间隔,以使得所述样品中的分析物转化;

将所述第一电压转换成不同于所述第一电压的第二电压;

将所述第二电压改变为不同于所述第一电压或第二电压的第三电压;

测量在所述第一电压转换成所述第二电压的间隔内但在完全改变为所述第二电压之前来自所述至少两个电极的电流瞬态的第一电流输出;

测量在所述第二电压改变为所述第三电压之后来自所述至少两个电极的电流瞬态的第二电流输出;

估算所述第三电压被维持在所述至少两个电极处之后的电流瞬态的稳态电流输出;以及

根据所述电流瞬态的第一、第二和第三电流输出计算血糖浓度,而无需对葡萄糖浓度进行温度补偿。

2. 一种用葡萄糖测量系统确定血糖浓度的方法,所述系统包括测试条和测试仪,所述测试仪具有微控制器,所述微控制器能够向所述测试条施加多个测试电压并测量由所述测试条的测试室中的电化学反应产生的电流瞬态输出,所述方法包括:

将所述测试条插入所述测试仪的条端口连接器,以将所述测试条的至少两个电极连接到条测量电路;

在样品沉积之后启动测试顺序;

向所述测试条的所述至少两个电极施加第一电压,持续从所述测试顺序的启动开始的第一时间间隔,以使得所述样品中的分析物转化;

将所述第一电压转换成不同于所述第一电压的第二电压;

将所述第二电压改变为不同于所述第一电压或第二电压的第三电压;

测量在所述第一电压转换成所述第二电压但在完全改变为所述第二电压之前的间隔内来自所述至少两个电极的电流瞬态的第一电流输出;

测量在所述第二电压改变为所述第三电压之后来自所述至少两个电极的电流瞬态的第二电流输出;

估算所述第三电压被维持在所述至少两个电极处之后的电流瞬态的稳态电流输出;以及

用以下形式的公式,根据所述电流瞬态的第一、第二和第三电流输出计算血糖浓度,而无需对葡萄糖浓度进行温度补偿:

$$G_t = \left(\frac{I_1}{I_2} \right)^{\frac{1}{n}} \left(\frac{I_3}{I_2} - zgr \right);$$

其中： G_t 是葡萄糖浓度；

$$i_s = \sum_{t=1}^n i(t) ;$$

$$i_p = \sum_{t=1}^n i(t) ;$$

$$i_{2(Com)} = \left(\frac{|i_{s,1}| + b|i_s| - c|i_{1,0}|}{|i_{s,1}| + b|i_s|} \right)^p ;$$

其中：

a 、 b 、 p 、 zgr 是制造参数并且 c 是比例系数或校正系数；

$i_{4.1}$ 为在测试顺序启动后约 4.1 秒时测量的电流；

i_5 为在测试顺序启动后约 5 秒时测量的电流；

$i_{1.0}$ 为在测试顺序启动后约 1 秒时测量的电流。

3. 根据权利要求 1 或权利要求 2 中任一项所述的方法，其中所述第一电流输出的测量包括在测试顺序启动后约 1 秒时测量所述至少两个电极的电流输出。

4. 根据权利要求 1 或权利要求 2 中任一项所述的方法，其中所述第二电流输出的测量包括在测试顺序启动后约 4.1 秒时测量所述至少两个电极的电流输出。

5. 根据权利要求 1 或权利要求 2 中任一项所述的方法，其中所述稳态电流输出的估算包括在测试顺序启动后约 5 秒时测量所述至少两个电极的电流输出。

6. 根据权利要求 1 所述的方法，其中所述计算包括使用以下形式的公式计算葡萄糖浓度：

$$G_t = \left(\frac{i_{2(Com)}}{a} \right)^{\frac{1}{p}} (a|i_{2(Com)}| - zgr) ;$$

其中： G_t 是葡萄糖浓度；

$$i_s = \sum_{t=1}^n i(t) ;$$

$$i_p = \sum_{t=1}^n i(t) ;$$

$$i_{2(Com)} = \left(\frac{|i_{s,1}| + b|i_s| - c|i_{1,0}|}{|i_{s,1}| + b|i_s|} \right)^p ;$$

其中：

a 、 b 、 p 、 zgr 是制造参数并且 c 是比例系数或校正系数；

$i_{4.1}$ 为在测试顺序启动后约 4.1 秒时测量的电流；

i_5 为在测试顺序启动后约 5 秒时测量的电流；

$i_{1.0}$ 为在测试顺序启动后约 1 秒时测量的电流。

7. 一种用以测量用户血样中的葡萄糖浓度的血糖测量系统，所述系统包括：

测试条，所述测试条包括具有工作电极、参比电极以及试剂层的电化学电池，所述试剂层在测试区域中具有介体，所述工作电极和参比电极连接到相应的接触垫；以及

分析物仪，所述分析物仪具有微处理器和与测试条端口连接的测试电路，所述测试条

端口电连接到所述测试条的接触垫,以使得所述分析物仪能够在血样沉积在工作电极和参比电极上之后施加第一、第二和第三电压,并且在不对所述葡萄糖浓度进行任何温度补偿的情况下,通过在所述第一电压改变为所述第二电压变化时的第一测量电流,第二、第三和第四测量电流,在所述第二电压改变为所述第三电压之后测量的峰电流,以及通过所述分析物仪测量的稳态电流来确定葡萄糖浓度。

8. 根据权利要求 7 所述的血糖测量系统,其中第一测量电流包括在所述血样沉积 1.1 秒之前测量的电流。

9. 根据权利要求 7 所述的血糖测量系统,其中分析物仪被编程以向所述工作电极和参比电极递送多个电压,并用以下形式的公式,由来自所述工作电极和参比电极的电流瞬态输出计算葡萄糖浓度:

$$G_t = \left(\frac{I_{scw}}{I_{1.0}} \right)^p (aI_{scw} - zgr)$$

其中: G_t 是葡萄糖浓度;

$$I_t = \sum_{t=1.0}^{t=5} i(t)$$

$$I_{scw} = \left(\frac{I_{4.1} + bI_5 - cI_{4.1}}{I_{4.1} + bI_5} \right)^p$$

其中:

a 、 b 、 p 、 zgr 是制造参数并且 c 是比例系数或校正系数;

$i_{4.1}$ 为在所述血样开始沉积后约 4.1 秒时测量的电流;

i_5 为在所述血样开始沉积后约 5 秒时测量的电流;

$i_{1.0}$ 为在所述血样开始沉积后约 1 秒时测量的电流。

10. 根据权利要求 9 所述的血糖测量系统,其中制造参数 a 包括大约 0.192; b 包括大约 0.678; p 包括大约 0.523, zgr 包括大约 2, 并且比例系数或校正系数 c 包括约 20。

用于测量样品中分析物的系统和方法

[0001] 优先权

[0002] 本专利申请根据 35USC § § 119、120、365 或 371 要求在先专利申请：S. N. 61/365, 719 (CIL-5005PSP)、S. N. 61/61/366, 099、(CIL-5005PSP1) 以及 61/442, 664 (CIL-5005PSP2) 的优先权，所有这些在先专利申请据此均以引用方式并入本专利申请。

背景技术

[0003] 生理体液（例如血液或血液衍生产品）中的分析物检测对于当今社会的重要性日益增加。分析物检测分析法发现用于多种应用中，包括临床实验室测试、家庭测试等，此类测试结果在对多种疾病病症的诊断和管理中扮演着十分重要的角色。所关注的分析物包括用于糖尿病管理的葡萄糖、胆固醇等等。响应分析物检测的重要性日益增加，已开发了多种应用于临床和家庭的分析物检测方案和装置。

[0004] 对于分析物检测所采用的一种方法是电化学方法。在此类方法中，含水液体样品被放入到电化学电池中的样品容纳室中，该电化学电池包括两个电极，例如反电极和工作电极。允许分析物与氧化还原试剂反应以形成其量对应于分析物浓度的可氧化（或可还原）的物质。然后，以电化学方式估算存在的可氧化（或可还原）物质的量且该可氧化（或可还原）物质的量与初始样品中存在的分析物的量相关。

[0005] 此类系统易受各种类型的低效率和 / 或误差的影响。例如，温度上的变化可影响该方法的结果。如在家庭应用或第三世界国家中常见的情况那样，当该方法在不受控的环境中进行时，尤其如此。

具体实施方式

[0006] 申请人已发现，在施加到测试条的第一电压改变为第二电压时或之前获取测量电流或采样电流，则无需对葡萄糖浓度计算进行温度补偿，所述测试条在测试电池中具有两个相对的电极，该测试电池中具有试剂。

[0007] 本发明提供了计算样品分析物浓度的方法的多个方面。在一个方面，提供了采用葡萄糖测量系统确定血糖浓度的方法。该系统包括测试条和测试仪。测试仪具有微控制器，该微控制器能够向测试条施加多个测试电压并测量由测试条的测试室中的电化学反应所得的电流瞬态输出。该方法可通过以下来完成：将测试条插入测试仪的条端口连接器中，以将测试条的至少两个电极连接到条测量电路；在样品沉积之后启动测试顺序（test sequence）；向测试条的至少两个电极之间施加第一电压，持续从测试顺序启动开始的第一时间间隔，以使得样品中的分析物转化；将第一电压转换成不同于第一电压的第二电压；将第二电压改变为不同于第一或第二电压的第三电压；测量在第一电压转换成第二电压的时间间隔内但在完全改变为第二电压之前来自电极的电流瞬态的第一电流输出；测量第二电压改变为第三电压之后来自电极的电流瞬态的第二电流输出；在第三电压被维持在电极处之后估算电流瞬态的稳态电流输出；以及在不对葡萄糖浓度进行温度补偿的情况下，根

据电流瞬态的第一、第二和第三电流输出计算血糖浓度。

[0008] 在另一方面,提供了采用葡萄糖测量系统确定血糖浓度的方法。该系统包括测试条和测试仪。测试仪具有微控制器,该微控制器能够向测试条施加多个测试电压并测量由测试条的测试室中的电化学反应所得的电流瞬态输出。该方法可通过以下来完成:将测试条插入测试仪的条端口连接器,以将测试条的至少两个电极连接到条测量电路;在样品沉积之后启动测试顺序;向测试条的至少两个电极之间施加第一电压,持续从测试顺序启动的第一时间间隔,以使得样品中的分析物转化;将第一电压转换成不同于第一电压的第二电压;将第二电压改变为不同于第一或第二电压的第三电压;测量在第一电压转换成第二电压的时间间隔内但在完全改变为第二电压之前来自电极的电流瞬态的第一电流输出;测量第二电压改变为第三电压之后来自电极的电流瞬态的第二电流输出;在第三电压被维持在电极处之后估算电流瞬态的稳态电流输出;以及在不对葡萄糖浓度进行温度补偿的情况下,用以下形式的公式,根据电流瞬态的第一、第二和第三电流输出

$$\text{计算血糖浓度: } G_1 = \left(\frac{|i_r|}{|i_i|} \right)^p (a|i_{2CORR}| - zgr) \quad ; \quad \text{其中: } G_1 \text{ 包括葡萄糖浓度; } i_r = \sum_{t=4.4}^{t=5} i(t) \quad ; \quad i_i = \sum_{t=1.4}^{t=4} i(t) \quad ;$$

$$i_{2(CORR)} = \left(\frac{|i_{4.1}| + b|i_5| - c|i_{1.0}|}{|i_{4.1}| + b|i_5|} \right) i_r \quad ; \quad \text{其中 } a, b, c, p, zgr \text{ 包括制造参数; } i_{4.1} \text{ 为在测试顺序启动后约 } 4.1 \text{ 秒时测量的电流; } i_5 \text{ 为在测试顺序启动后约 } 5 \text{ 秒时测量的电流; } i_{1.0} \text{ 为在测试顺序启动后约 } 1 \text{ 秒时测量的电流。}$$

[0009] 在另一方面,提供了血糖测量系统。该系统包括分析物测试条和仪表。分析物测试条包括:基底,基底上设置有试剂;以及至少两个电极,其邻近测试室中的试剂。分析物仪包括:被设置成连接到两个电极的条端口连接器,电源和微控制器,该微控制器电连接到条端口连接器和电源,以使得将测试条插入条端口连接器中并且在测试室中沉积血样以用于血样中葡萄糖的化学氧化或转化时,通过微控制器确定血样的葡萄糖浓度,而无需对葡萄糖浓度进行附加的温度补偿。

[0010] 在另一方面,提供了用于测量用户的生理体液中的葡萄糖浓度的葡萄糖测量系统。该系统包括:测试条,其具有电化学电池,该电化学电池具有工作电极;电极以及试剂层,该试剂层在测试区域中具有介体(mediator)。电极可连接到相应接触垫。分析物仪包括微处理器和与测试条端口连接的测试电路,该测试条端口电连接到测试条的接触垫,以使得该仪表能够在生理体液沉积在电极上之后施加第一、第二和第三电压,并且在不对葡萄糖浓度进行任何温度补偿的情况下,通过在第一电压改变为第二电压之前或变化时的第一测量电流,第二、第三和第四测量电流,在第二电压改变为第三电压之后测量的峰电流,以及通过仪表测量的稳态电流来确定葡萄糖浓度。

[0011] 对于本领域的技术人员来说,当结合首先简要描述的附图的情况下,结合下面的对于本发明的多种示例性实施例的更详细描述时,这些和其他实施例、特征和优点将会变得显而易见。

附图说明

[0012] 并入本文中并且构成本说明书一部分的附图目前示意性地示出本发明的优选实

施例,并且与上面所给定的一般描述和下面所给定的详细描述一并起到解释本发明的特征的作用(其中相同的标号表示相同的元件)。

[0013] 图 1A 示出了优选的血糖测量系统。

[0014] 图 1B 示出了设置在图 1A 的仪表中的各种组件。

[0015] 图 1C 示出了适用于本文所公开的系统和方法的组装测试条的透视图。

[0016] 图 1D 示出了适用于本文所公开的系统和方法的未组装测试条的分解透视图;

[0017] 图 1E 示出了适用于本文所公开的系统和方法的测试条的近侧部分的扩展透视图;

[0018] 图 2 为本文所公开的测试条的一个实施例的底部平面视图;

[0019] 图 3 为图 2 中测试条的侧平面视图;

[0020] 图 4A 为图 3 中测试条的顶部平面图;

[0021] 图 4B 为图 4A 中测试条的近侧部分的部分侧视图;

[0022] 图 5 为示出与本文所公开的测试条电连接的测试仪的简化示意图;

[0023] 图 6A 示出了图 5 的测试仪对工作电极和反电极施加的持续规定时间间隔的三脉冲电势波形的例子;

[0024] 图 6B 示出了测试生理样品时生成的电流瞬态 CT;

[0025] 图 7A、7B、7C、7D 和 7E 示出了进入电流瞬态 CT 的时间增加而测量的测试电流相对于温度的绘图,从而根据条上测得输出电流的时间来显示测量电流与温度之间的相关性。

[0026] 图 8 为针对具有低、中或高葡萄糖浓度的样品,在 1 秒时测量的测试电流值对温度的绘图;

[0027] 图 9A 示出了在第一电压改变为第二电压时或之前(例如,在 1 秒时或更早)获取的测量电流值的绘图;

[0028] 图 9B 示出了在第一电压改变为第二电压之后(例如,在约 1.1 秒时)获取的测量电流值的绘图;

[0029] 图 10 为与进行了葡萄糖温度补偿而分析得到的相同样品数据相比,在不进行温度补偿的情况下使用本发明所公开的技术计算的葡萄糖测量值对于 YSI 的未补偿偏差的绘图。

[0030] 图 11 示出了采用本发明所公开的获得血糖测量值的示例性方法。

具体实施方式

[0031] 应参考附图来阅读下面的详细说明,其中不同附图中的相同元件编号相同。附图未必按比例绘制,并且附图示出了所选择的实施例,而不旨在限制本发明的范围。该详细说明以举例的方式而不是以限制性方式说明本发明的原理。此说明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多个实施例、修改形式、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。

[0032] 本文所用的针对任何数值或范围的术语“约”或“大约”表示允许部件或多个组件的集合可以完成如本文所述的其想要达到的目的的适当的尺寸公差。另外,如本文所用,术语“患者”、“宿主”、“用户”和“受检者”是指任何人或动物受检者,并不旨在将系统或方法局限于人类使用,但本主题发明在人类患者中的使用代表着优选的实施例。

[0033] 图 1A 示出了糖尿病管理系统,该系统包括仪表 10 和葡萄糖测试条 62 形式的生物传感器。注意,仪表(仪表单元)可被称为分析物测量和管理单元、葡萄糖仪表、仪表以及分析物测量装置。在一个实施例中,仪表可与胰岛素递送装置、附加的分析物测试装置和药物递送装置相组合。仪表单元可经由缆线或合适的无线技术(例如,GSM、CDMA、BlueTooth、WiFi 等)连接到远程计算机或远程服务器。

[0034] 重新参见图 1A,葡萄糖仪或仪表单元 10 可包括外壳 11、用户界面按钮(16、18 和 20)、显示器 14 和条端口开口 22。用户界面按钮(16、18 和 20)能够允许数据输入、菜单导航以及命令执行。用户界面按钮 18 可为双向拨动开关的形式。数据可包括代表分析物浓度的值和/或与个体的日常生活方式有关的信息。与日常生活方式有关的信息可包括个体摄入的食物、使用的药、健康检查发生率和一般的健康状况以及运动水平。仪表 10 的电子元件可被设置在外壳 11 内的电路板 34 上。

[0035] 图 1B 示出了(以简化示意图形式)设置在电路板 34 的顶部表面上的电子元件。在顶部表面上,电子元件包括条端口连接器 22、运算放大器电路 35、微控制器 38、显示器连接器 14a、非易失性存储器 40、时钟 42 和第一无线模块 46。在底部表面上,电子元件可包括电池连接器(未示出)和数据端口 13。微控制器 38 可电连接到条端口连接器 22、运算放大器电路 35、第一无线模块 46、显示器 14、非易失性存储器 40、时钟 42、电池、数据端口 13 和用户界面按钮(16、18 和 20)。

[0036] 运算放大器电路 35 可包括两个或更多个运算放大器,其能够提供一部分稳压器功能和电流测量功能。稳压器功能可指将测试电压施加在测试条的至少两个电极之间。电流功能可指测量由施加的测试电压所得的测试电流。电流测量可用电流-电压转换器来执行。微控制器 38 可为混合信号微处理器(MSP)的形式,例如为 Texas Instrument MSP 430。TI-MSP 430 也能够执行一部分稳压器功能和电流测量功能。此外,MSP 430 也可包括易失性和非易失性存储器。在另一个实施例中,可将电子元件中的许多种以专用集成电路(ASIC)形式与微控制器集成。

[0037] 条端口连接器 22 能够与测试条形成电连接。显示器连接器 14a 能够连接到显示器 14。显示器 14 可为液晶显示器的形式,以用于报告测量的葡萄糖含量,并便于输入与生活方式相关的信息。显示器 14 可任选地包括背光源。数据端口 13 可接收附接到连接引线上的合适的连接器,从而使血糖仪 10 被连接到外部装置例如个人计算机。数据端口 13 可为任何允许数据传输的端口,例如为串行端口、USB 端口、或并行端口。时钟 42 能够保持与用户所在地理区域相关的当前时间并且也用于测量时间。仪表单元能够电连接到电源诸如电池。

[0038] 图 1C-1E、2、3 和 4B 示出了适用于本文所述的方法和系统的示例性测试条 62 的各种视图。在示例性实施例中,提供了测试条 62,其包括从远端 80 延伸到近端 82 并具有侧边 56、58 的细长主体,如图 1C 所示。如图 1D 所示,测试条 62 也包括第一电极层 66、第二电极层 64、以及夹在两个电极层 64 和 66 之间的垫片 60。第一电极层 66 可包括第一电极 66、第一连接轨道 76 和第一接触垫 67,其中第一连接轨道 76 将第一电极 66 电连接到第一接触垫 67,如图 1D 和 4B 所示。注意,第一电极 66 为第一电极层 66 的一部分,其紧邻试剂层 72 的下面,如图 1D 和 4B 所示。相似地,第二电极层 64 可包括第二电极 64、第二连接轨道 78 和第二接触垫 63,其中第二连接轨道 78 将第二电极 64 与第二接触垫 63 电连接,如图

1D、2 和 4B 所示。注意,第二电极 64 为第二电极层 64 的一部分,其在试剂层 72 上方,如图 4B 所示。如本文所用,术语“电极层”和“电极”可互换使用,是指包围电极的大致区域或电极的具体位置。

[0039] 如图所示,样品容纳室 61 由第一电极 66、第二电极 64 以及在测试条 62 的远端 80 附近的垫片 60 来限定,如图 1D 和 4B 所示。第一电极 66 和第二电极 64 可分别限定样品容纳室 61 的底部和顶部,如图 4B 所示。垫片 60 的切口区域 68 可限定样品容纳室 61 的侧壁,如图 4B 所示。在一个方面,样品容纳室 61 可包括提供样品入口和 / 或排气口的端口 70,如图 1C 至 1E 所示。例如,端口中的一个可允许流体样品进入,并且另一个端口可以允许空气流出。

[0040] 在示例性实施例中,样品容纳室 61 (或测试单元或测试室) 可具有较小的容积。例如,室 61 的容积可在约 0.1 微升至约 5 微升、约 0.2 微升至约 3 微升、或优选约 0.3 微升至约 1 微升的范围内。为提供较小的样品体积,切口 68 的面积可在约 0.01cm^2 至约 0.2cm^2 、约 0.02cm^2 至约 0.15cm^2 、或优选约 0.03cm^2 至约 0.08cm^2 的范围内。此外,第一电极 66 和第二电极 64 的间隔距离可在约 1 微米至约 500 微米,优选约 10 微米和约 400 微米之间,更优选约 40 微米和约 200 微米之间的范围内。相对接近的电极间距可实现氧化还原循环的形成,其中在第一电极 66 处生成的氧化介体可扩散到第二电极 64,在第二电极处被还原,随后扩散回到第一电极 66,再次被氧化。本领域的技术人员将会知道,各种此类容积、面积和 / 或电极间距均在本公开的实质和范围内。

[0041] 在一个实施例中,第一电极层 66 和第二电极层 64 可为由下列材料形成的导电材料,例如金、钯、碳、银、铂、氧化锡、铟、铟或它们的组合 (例如,铟掺杂氧化锡)。此外,可通过溅射、无电镀、或丝网印刷工艺将导电材料设置到绝缘片 (未示出) 上,从而形成电极。在一个示例性实施例中,第一电极层 66 和第二电极层 64 可分别由溅射钯和溅射金制成。可用作垫片 60 的合适的材料包括各种绝缘材料,例如,塑料 (例如 PET、PETG、聚酰亚胺、聚碳酸酯、聚苯乙烯)、硅、陶瓷、玻璃、粘合剂、以及它们的组合。在一个实施例中,垫片 60 可具有涂布在聚酯片的相对侧上的双面粘合剂的形式,其中粘合剂可以是压敏或热活化的。申请人指出,用于第一电极层 66、第二电极层 64、和 / 或垫片 60 的各种其它材料在本公开的实质和范围内。

[0042] 第一电极 66 或第二电极 64 的任一者可执行工作电极的功能,这取决于施加的测试电压的大小和 / 或极性。工作电极可测量与还原介体浓度成比例的限制测试电流。例如,如果电流限制物质为还原介体 (如亚铁氰化物),那么其可在第一电极 66 处被氧化,只要相对于第二电极 64,测试电压足够大于氧化还原介体电势。在这样的情况下,第一电极 66 执行工作电极的功能,而第二电极 64 执行反 / 参比电极的功能。申请人指出,可以将反 / 参比电极简称为参比电极或反电极。当工作电极表面处的所有还原介体都已消耗,使得测量的氧化电流与从本体溶液朝工作电极表面扩散的还原介体的通量成比例时,发生限制氧化。术语“本体溶液”是指当还原介体不位于耗尽区内时足够远离工作电极的溶液的部分。应该指出的是,除非另外指明,对于测试条 62,由测试仪 10 施加的所有电势在下文中将相对于第二电极 64 而言。

[0043] 相似地,如果测试电压足够小于氧化还原介体电势,则还原介体可在第二电极 64 处被氧化为限制电流。在这样的情况下,第二电极 64 执行工作电极的功能,而第一电极 66

执行反 / 参比电极的功能。

[0044] 首先,分析可包括经由端口 70 向样品容纳室 61 中引入一定量的流体样品。在一个方面,端口 70 和 / 或样品容纳室 61 能够使得毛细管作用导致流体样品充满样品容纳室 61。第一电极 66 和 / 或第二电极 64 可用亲水性试剂涂覆,以促进样品容纳室 61 的毛细管作用。例如,可将具有亲水性部分的硫醇衍生试剂如 2- 巯基乙磺酸涂覆到第一电极和 / 或第二电极上。

[0045] 在上述测试条 62 的分析中,试剂层 72 可包括基于 PQQ 辅因子和铁氰化物的葡萄糖脱氢酶 (GDH)。在另一个实施例中,基于 PQQ 辅因子的酶 GDH 可用基于 FAD 辅因子的酶 GDH 替代。当血液或对照溶液被剂量分配到样品反应室 61 中时,葡萄糖被 $\text{GDH}_{(\text{ox})}$ 氧化,并在此过程中将 $\text{GDH}_{(\text{ox})}$ 转化成 $\text{GDH}_{(\text{red})}$,如以下化学转化 T. 1 所示。注意, $\text{GDH}_{(\text{ox})}$ 是指 GDH 的氧化态,而 $\text{GDH}_{(\text{red})}$ 是指 GDH 的还原态。

[0046] T. 1 D- 葡萄糖 + $\text{GDH}_{(\text{ox})}$ → 葡糖酸 + $\text{GDH}_{(\text{red})}$

[0047] 接下来, $\text{GDH}_{(\text{red})}$ 通过铁氰化物 (即氧化介体或 $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$) 重新生成到其活性氧化态,如以下化学转化 T. 2 所示。在重新生成 $\text{GDH}_{(\text{ox})}$ 的过程中,亚铁氰化物 (即还原介体或 $\text{Fe}(\text{CN})_6^{4-}$) 由如 T. 2 所示的反应生成:

[0048] T. 2 $\text{GDH}_{(\text{red})} + 2\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-} \rightarrow \text{GDH}_{(\text{ox})} + 2\text{Fe}(\text{CN})_6^{4-}$

[0049] 图 5 提供了示出与第一接触垫 67a、67b 和第二接触垫 63 界面连接的测试仪 100 的简化示意图。第二接触垫 63 可用于通过 U 形凹口 65 建立与测试仪的电连接,如图 2 所示。在一个实施例中,测试仪 100 可包括第二电极连接器 101、和第一电极连接器 (102a、102b)、测试电压单元 106、电流测量单元 107、处理器 212、存储器单元 210、以及可视显示器 202,如图 5 所示。第一接触垫 67 可包括两个指示为 67a 和 67b 的尖头。在一个示例性实施例中,第一电极连接器 102a 和 102b 分别独立地连接到尖头 67a 和 67b。第二电极连接器 101 可连接到第二接触垫 63。测试仪 100 可测量尖头 67a 和 67b 之间的电阻或电连续性以确定测试条 62 是否电连接到测试仪 100。

[0050] 在一个实施例中,测试仪 100 可在第一接触垫 67 和第二接触垫 63 之间施加测试电压和 / 或电流。一旦测试仪 100 识别到测试条 62 已被插入,测试仪 100 就接通并启动流体检测模式。在一个实施例中,流体检测模式导致测试仪 100 在第一电极 66 和第二电极 64 之间施加约 1 微安的恒定电流。因为测试条 62 最初是干燥的,所以测试仪 10 测得相对大的电压。当在剂量分配过程中,流体样品将第一电极 66 和第二电极 64 之间的间隙桥接起来时,测试仪 100 将测量在测量电压上的降低,其低于预定阈值,从而导致测试仪 10 自动启动葡萄糖测试。

[0051] 在一个实施例中,测试仪 100 可通过施加多个测试电压来执行葡萄糖测试,持续规定的间隔,如图 6A 所示。多个测试电压可包括持续第一时间间隔 t_1 的第一测试电压 E1、持续第二时间间隔 t_2 的第二测试电压 E2 和持续第三时间间隔 t_3 的第三测试电压 E3。相对于第二测试电压 E2,第三电压 E3 可具有不同的电动势大小、不同的极性、或两者的组合。在优选的实施例中,E3 可与 E2 大小相同,但极性相反。葡萄糖测试时间间隔 t_c 表示执行葡萄糖测试 (但不一定指与葡萄糖测试相关的所有计算) 的时间量。葡萄糖测试时间间隔 t_c 可在约 1 秒至约 5 秒的范围内。此外,如图 6A 所示,第二测试电压 E2 可包括恒定 (DC) 测试电压部分和叠加的交流 (AC) 测试电压部分,或作为另外一种选择振荡测试电压部分。叠

加的交流或振荡测试电压部分可被施加由 t_{cap} 所示的时间间隔。

[0052] 在任何时间间隔内测量的多个测试电流值可以在约 1 次测量 / 微秒至约 1 次测量 / 100 微秒范围内的频率执行。虽然描述了使用三个以连续方式的测试电压的实施例,但葡萄糖测试可包括不同数量的开路电压和测试电压。例如,如可供选择的实施例,葡萄糖测试可包括持续第一时间间隔的开路电压、持续第二时间间隔的第二测试电压,以及持续第三时间间隔的第三测试电压。应该指出的是,“第一”、“第二”和“第三”的引用是为方便起见而选择,并不一定反映测试电压被施加的次序。例如,实施例可具有电势波形,其中可在施加第一和第二测试电压之前施加第三测试电压。

[0053] 一旦启动葡萄糖检测分析法,测试仪 10 可施加第一测试电压 E1 (例如如图 6A 中的大约 20mV),持续第一时间间隔 t_1 (例如如图 6A 中的 1 秒)。第一时间间隔 t_1 可在约 0.1 秒至约 3 秒的范围内,并且优选在约 0.2 秒至约 2 秒的范围内,并且最优选在约 0.3 秒至约 1 秒的范围内。

[0054] 第一时间间隔 t_1 可为足够长的,以使得样品容纳室 61 可被样品完全填充,并且也使得试剂层 72 可至少部分被溶解或溶剂化。在一个方面,第一测试电压 E1 可为与介体的氧化还原电势相对接近的值,使得测得相对较小量的还原或氧化电流。图 6B 显示,与第二时间间隔 t_2 和第三时间间隔 t_3 相比,在第一时间间隔 t_1 内观察到相对较小量的电流。例如,当使用铁氰化物和 / 或亚铁氰化物作为介体时,图 6A 中的第一测试电压 E1 可在约 1mV 至约 100mV 的范围内,并且优选在约 5mV 至约 50mV 的范围内,并且最优选在约 10mV 至约 30mV 的范围内。虽然在优选的实施例中给出的施加电压为正值,但是也可利用负域的相同电压实现受权利要求书保护的本发明的预期目的。

[0055] 在施加第一测试电压 E1 之后,测试仪 10 在第一电极 66 和第二电极 64 之间施加第二测试电压 E2 (例如,在图 6A 中大约 300mV),持续第二时间间隔 t_2 (例如,在图 6A 中约 3 秒)。第二测试电压 E2 可为介体氧化还原电势足够负的值,以使得在第二电极 64 处测得限制氧化电流。例如,当使用铁氰化物和 / 或亚铁氰化物作为介体时,第二测试电压 E2 可在约 0mV 至约 600mV 的范围内,优选在约 100mV 至约 600mV 的范围内,更优选地为约 300mV。

[0056] 第二时间间隔 t_2 应为足够长的,以使得可根据限制氧化电流的大小监测还原介体 (如亚铁氰化物) 的生成速率。通过与试剂层 72 的酶促反应生成还原介体。在第二时间间隔 t_2 内,限制量的还原介体在第二电极 64 处被氧化,而非限制量的氧化介体在第一电极 66 处被还原,从而在第一电极 66 和第二电极 64 之间形成浓度梯度。

[0057] 在示例性实施例中,第二时间间隔 t_2 也应为足够长的,以使得在第二电极 64 处可生成或扩散足量的铁氰化物。在第二电极 64 处需要足量的铁氰化物,以使得在第三测试电压 E3 期间,可测量第一电极 66 处氧化亚铁氰化物的限制电流。第二时间间隔 t_2 可小于约 60 秒,并且优选地可在约 1 秒至约 10 秒的范围内,更优选在约 2 秒至约 5 秒的范围内。同样,如图 6A 中 t_{cap} 所示的时间间隔也可持续一段时间,但在一个示例性实施例中,其持续时间为约 20 毫秒。在一个示例性实施例中,在施加第二测试电压 E2 后约 0.3 秒至约 0.4 秒之后,施加叠加的交流测试电压部分,并引入频率为约 109Hz、振幅为约 +/-50mV 的正弦波。

[0058] 图 6B 示出了在第二时间间隔 t_2 开始后相对较小的峰 i_{pb} ,随后在第二时间间隔 t_2 内氧化电流的绝对值逐渐增大。由于还原介体在第一电压 E1 过渡为第二电压 E2 之后初始消耗,因此出现较小的峰 i_{pb} ,本文被称为过渡线 T_1 。此后,在通过试剂层 72 生成亚铁氰化

物,然后扩散到第二电极 64,而导致较小的峰 i_{pb} 之后,氧化电流的绝对值逐渐减小。

[0059] 在施加第二测试电压 E2 之后,测试仪 10 在第一电极 66 和第二电极 64 之间施加第三测试电压 E3(例如在图 6A 中约 -300mV),持续第三时间间隔 t_3 (例如在图 6A 中 1 秒)。第三测试电压 E3 可为介体氧化还原电势足够正的值,以使得在第一电极 66 处测得限制氧化电流。例如,当使用铁氰化物和 / 或亚铁氰化物作为介体时,第三测试电压 E3 可在约 0mV 至约 -600mV 的范围内,优选在约 -100mV 至约 -600mV 的范围内,并且更优选地为约 -300mV。

[0060] 第三时间间隔 t_3 可为足够长的,以根据氧化电流的大小监测第一电极 66 附近还原介体(如亚铁氰化物)的扩散。在第三时间间隔 t_3 内,限制量的还原介体在第一电极 66 处被氧化,而非限制量的氧化介体在第二电极 64 处被还原。第三时间间隔 t_3 可在约 0.1 秒至约 5 秒的范围内,并且优选在约 0.3 秒至约 3 秒的范围内,并且更优选在约 0.5 秒至约 2 秒的范围内。

[0061] 图 6B 示出了在第三时间间隔 t_3 开始时相对较大的峰 i_{pc} ,随后减小至稳态电流 i_{ss} 值。在一个实施例中,第二测试电压 E2 可具有第一极性,第三测试电压 E3 可具有与第一极性相反的第二极性。在另一个实施例中,第二测试电压 E2 可为介体氧化还原电势足够负的值,并且第三测试电压 E3 可为介体氧化还原电势足够正的值。可在第二测试电压 E2 之后立即施加第三测试电压 E3。然而,本领域技术人员将会知道,可根据确定分析物浓度的方式选择第二和第三测试电压的大小和极性。

[0062] 可根据测试电流值确定血糖浓度。可使用如公式 1 所示的葡萄糖计算法计算第一葡萄糖浓度 G_1 :

[0063] 公式 1
$$G_1 = \left(\frac{i_2}{i_3} \right)^p \times (a \times i_1 - z)$$

[0064] 其中 i_1 为第一测试电流值,

[0065] i_2 为第二测试电流值,

[0066] i_3 为第三测试电流值,并且

[0067] 项 a 、 p 和 z 可为以经验得出的校准常数。

[0068] 公式 1 中的所有测试电流值(例如, i_1 、 i_2 和 i_3)采用电流的绝对值。第一测试电流值 i_1 和第二测试电流值 i_2 均可通过第三时间间隔 t_3 内出现的一个或多个预定测试电流值的总和的平均值来限定。术语 i_2 为基于第四电流值 i_4 、第五电流值 i_5 和第六电流值 i_6 的第二电流值,所有这些值均在第三时间间隔内测得。第三测试电流值 i_3 可通过在第二时间间隔 t_2 内出现的一个或多个预定测试电流值的平均值或总和来限定。本领域技术人员将会知道,名称“第一”、“第二”和“第三”是为方便起见而选择,并不一定反映电流值被计算的次序。公式 1 的推导可见于提交于 2005 年 9 月 30 日的,于 2010 年 7 月 6 日获得专利的,题目为“Method and Apparatus for Rapid Electrochemical Analysis”(用于快速电化学分析的方法和设备)的美国专利 No. 7749371 中,该专利据此全文以引入方式并入本专利申请。

[0069] 现在参见图 6A 和 6B,在第二测试电势时间间隔 t_2 (图 6A)开始(即,过渡线 T_1)后观察到的峰电流(图 6B)可被指示为 i_{pb} ,并且在第三测试电势时间间隔 t_3 (图 6A)开始时显示的峰电流可被指示为 i_{pc} 。公式 2 描述了采用包含干扰物并且不含葡萄糖的样品对测试条 62 进行测试时,第一电流瞬态 CT 和第二电流瞬态 CT 之间的关系。

[0070] 公式 2 $i_{pc} - 2i_{pb} = -i_{ss}$

[0071] 由于在第一时间段 t_1 内, 样品中通常不含葡萄糖, 因此据信试剂层 72 不会生成大量的还原介体。因此, 电流瞬态将仅反映干扰物的氧化。在约 1.0 秒的较早时间标度处, 假定试剂层 72 不会由于葡萄糖反应生成显著量的还原介体。此外, 假定生成的还原介体大部分将保持在第一电极 66 附近, 即试剂层 72 最初沉积的地方, 并且不会显著地扩散到第二电极 64。因此, i_{pb} 的大小主要归因于在第二电极 64 处的干扰物氧化, 其为直接干扰物电流。

[0072] 在对测试条提供第三电压 E3 (例如约 -300mV) 约 4.1 秒后的持续时间内, 在存在葡萄糖的情况下, 试剂层 72 在第一电极 66 处由于葡萄糖而反应生成显著量的还原介体。显著量的还原介体还可由于干扰物与氧化介体可能的氧化作用生成。如前文所述, 还原氧化介体的干扰物有助于形成电流, 该电流可被称为间接电流。此外, 干扰物还可在第一电极 66 处被直接氧化, 这可被称为直接电流。对于介体可在工作电极处被氧化的情况, 可假定直接氧化和间接氧化的总和大约等于直接氧化电流, 如果工作电极上未沉积氧化的介体, 则将测得该直接氧化电流。概括地说, i_{pb} 的大小归因于间接和直接干扰物氧化以及第一电极 66 或第二电极 64 中的一者处的葡萄糖反应。因为已经确定 i_{pb} 主要受干扰物的控制, 所以可使用 i_{pc} 与 i_{pb} 一起来确定校正系数。例如, 如下所示, 可在数学函数中使用 i_{pb} 与 i_{pc} 一起来确定校正电流 $i_{2(CORR)}$, 该校正电流与葡萄糖成正比, 并对干扰物的敏感度较小:

[0073] 公式 3
$$i_{2(CORR)} = i_2 \left[\frac{i_{pc} - 2i_{pb} + i_{ss}}{i_{pc} + i_{ss}} \right]$$

[0074] 公式 3 是以经验推导的用以计算电流 $i_{2(CORR)}$, 所述电流与葡萄糖成比例, 并且具有归因于干扰物的已除去电流的相对分数。在分子和分母中加入项 i_{ss} 来使得在不存在葡萄糖时分子接近零。在施加第二电势后确定稳态电流 i_{ss} 在共同未决的专利申请 No. 11/278341 中有详细描述, 该专利申请以引用方式并入本专利申请。用以计算 i_{ss} 的方法的一些例子可见于美国专利 No. 5, 942, 102 和 6, 413, 410 中, 所述各专利据此全文以引入方式并入。

[0075] 现在重新参考公式 1, 公式 3 可按照基于电流测量值 i_4 、 i_5 、 i_6 和 i_7 的 i_1 、 i_3 和 i_2 表示为公式 4:

[0076] 公式 4
$$i_2 = i_4 \left\{ \frac{i_5 - F i_7 + b i_6}{i_5 + b i_6} \right\}$$

[0077] 其中, 与之前一样, i_2 为第二电流值, 其基于第四电流值 i_4 、第五电流值 i_5 和第六电流值 i_6 (所有这些值均在第三时间间隔 t_3 内测得) 以及 i_7 (在一个实施例中为在第一时间间隔 t_1 内测得的第七电流值), 并且 b 和 F 为以经验得出的常数。下文描述了每个电流测量值的时窗。

[0078] 现在可将解释分析物中存在干扰物的该技术进一步提炼, 用于解释由于温度变化的影响。在一个示例性实施例中, i_7 可为第一电压 E1 升至第二电压期间的间隔内测得的测试电流值, 为简便起见, 将该间隔指定为进入测试大约 1.0 秒。虽然已观察到, 该上升的电流 i_7 为第一电压 E1 升至第二电压 E2 的间隔内过渡线 T_L 处的电流变化, 但上升的电流 i_7 可在由第一电压 E1 升至第二电压 E2 的过程中测量的电流 (图 6B 中的 0.7 秒至 1.1 秒附近) 但并不是第一电压 E1 完全转换成第二电压 E2 后测量的电流 (图 6B 的过渡线 T_L 或约 1.1 或更多秒后) 限定的合适范围内的时间点处测得。在优选的实施例中, 为便于计算处理, 申

请人将上升的电流 i_7 选为测试电流, 该电流在进入由 E1 至 E2 的电压变化导致的电流瞬态等于 1.0 秒的测试时间处测得, 但应该清楚, 上升的电流 i_7 可根据相关测试条的具体配置而变化。

[0079] 可对公式 4 进行修改, 以提供更精确的葡萄糖浓度。代替使用简单的测试电流值的总和的平均值, 可将项 i_1 限定为包括峰电流值 i_{pb} 和 i_{pc} 以及稳态电流 i_{ss} , 如公式 5 所示, 其与公式 3 类似:

$$[0080] \quad \text{公式 5 } i_1 = i_2 \left\{ \frac{i_{pc} - 2i_{pb} + i_{ss}}{i_{pc} + i_{ss}} \right\}$$

[0081] 其中稳态电流 i_{ss} 的计算可基于数学模型、外推法、预定时间间隔内的平均值、它们的组合、或任何数量的用于计算稳态电流的其它方法。

[0082] 作为另外一种选择, 可通过将 5 秒处的测试电流值与常数 K_8 (如 0.678) 相乘来估算 i_{ss} 。因此, $i_{ss} \approx i(5) \times K_8$ 。可采用公式 6 估算项 K_8 :

$$[0083] \quad \text{公式 6 } i_{ss} = \frac{i(5)}{1 + 4 \exp\left(\frac{-4\pi^2 D x 0.975}{L^2}\right)}$$

[0084] 其中数 0.975 为施加第三测试电压 E3 后的大约时间 (以秒为单位), 该时间对应于测试条 62 的具体实施例的大约 5 秒时的电流, 假定该电流在约 0.95 秒和 1 秒之间的时间内线性变化, 为 0.95 秒和 1 秒之间的平均电流, 假定项 D 为约 $5 \times 10^{-6} \text{cm}^2/\text{s}$ 作为血液中典型扩散系数, 并假定项 L 为约 0.0095cm, 其代表垫片 60 的高度。

[0085] 再次转到公式 3, 根据图 6A 和 6B 中的测试电压和测试电流波形, i_{pc} 可为约 4.1 秒处的测试电流值, i_{pb} 可为约 1.1 秒处的测试电流值。

$$[0086] \quad \text{转回到公式 1, } i_2 \text{ 可被限定为 } i_2 = \sum_{t=4.4}^5 i(t) \quad i_3 \text{ 可被限定为 } i_3 = \sum_{t=1.4}^4 i(t)$$

[0087] 公式 3 可与公式 1 和 2 组合, 从而得到用于确定更精确的葡萄糖浓度的公式, 其可对血样中内源和 / 或外源干扰物的存在进行补偿, 如公式 7 所示:

$$[0088] \quad \text{公式 7 } G_1 = \left(\frac{i_2}{i_3}\right)^p \times \left(a \times i_2 \times \left\{ \frac{i_{pc} - 2i_{pb} + i_{ss}}{i_{pc} + i_{ss}} \right\} - z \right)$$

[0089] 其中第一葡萄糖浓度 G_1 为血糖算法的输出, 并且项 a、p 和 z 为由制造测试条样品以经验得出的常数。

[0090] 可在其中计算 i_1 、 i_3 和 i_2 的时间间隔的选择在题目为“Methods and Apparatus for Analyzing a Sample in the Presence of Interferents”(在存在干扰物的情况下用于分析样品的方法和设备)的共同未决的专利申请公开 No. 2007/0227912 中有所描述, 并且用于校准测试条批件的方法描述于美国专利 No. 6, 780, 645 中, 这两个专利据此全文以引用方式并入本专利申请。

[0091] 在优选的实施例中, 通过公式 8 确定公式 7 的葡萄糖浓度 G_1 , 公式 8 采用电流 $i_{2(\text{corr})}$, (所述电流与葡萄糖成比例, 并具有归因于干扰物的已除去电流的相对分数):

[0092] 公式 8 $G_1 = \left(\frac{|i_r|}{|i_t|} \right)^p (a|i_{2CORR}| - zgr)$;

[0093] 其中 : $i_r = \sum_{t=4.4}^{t=5} i(t)$;

[0094] $i_t = \sum_{t=1.4}^{t=4} i(t)$;

[0095] 公式 8.1 $i_{2(Corr)} = \left(\frac{|i_{pc}| + b|i_{ss}| - 2|i_{pb}|}{|i_{pc}| + b|i_{ss}|} \right) i_r$ 并且

[0096] a、b、p 和 zgr 为制造参数。

[0097] 在共同未决的美国专利公布 No. 2009/0301899 (在下文中称为“‘899 专利申请”) 中显示和描述的可供选择的实施例中, 电流 i_{pb} 被选定为当施加到电极的电压大于 20mV 并且为大约 300mV 时测量的电流。因此, 在 ‘899 专利申请的实施例中, 当施加电压为 300mV (图 6A) 时测量电流 (图 6B)。因此, 系统寻找在约 1.1 秒处的电流输出 i_{pb} 的电流值, 以确保施加电压实际上为约 300mV。使用约 1.1 秒处的电流 i_{pb} 时, 申请人不得不对测试条 62 上的环境温度影响进行补偿。因为必须对葡萄糖值 G_1 执行温度补偿, 申请人现在将 ‘899 专利申请中显示和描述的该实施例命名为“强制 - 温度 - 补偿 - 葡萄糖 - 浓度”。

[0098] 在该强制 - 温度 - 补偿 - 葡萄糖 - 浓度计算中, i_{pb} 为在大约 1.1 秒时测量的电流 ; i_{pc} 为在大约 4.1 秒时从测试条 62 的电极测量的电流 ; i_{ss} 为在大约 5 秒时测量的电流。为便于标记, 用于该强制 - 温度 - 补偿 - 葡萄糖 - 浓度计算的公式 8.1 可按下列标记法表示为公式 8.2 :

[0099] 公式 8.2 $i_{2(Corr)} = \left(\frac{|i_{4.1}| + b|i_s| - 2|i_{1.1}|}{|i_{4.1}| + b|i_s|} \right) i_r$

[0100] 申请人已发现, 如果电流 i_{pb} 是在对测试条施加的电压 (图 6A) 小于 300mV (优选地小于 100mV, 最优选地为约 20mV) 时测量的, 那么环境温度对葡萄糖反应的影响显著降低。申请人尤其意外地发现, 在施加电压为约 20mV 的持续时间之后并且在驱动电压上升到 300mV 之前, 在该间隔内测量的电流 (在图 6B 中的 i_{pa} 而非 i_{pb} 处标示) 可实现葡萄糖浓度的确定, 而无需由于环境温度对测试条 62 上发生的电化学反应的影响进行任何温度补偿。

[0101] 因此, 在本专利申请的优选实施例中, 将在该间隔内测量的电流选择为在从低压 (如 20mV) 过渡到高压 (如 300mV) 时或之前的任何时间测量的电流, 过渡由线 T_L 标示。由于测定的不精确性, 其中过渡线 T_L (在图 6A 中低压 E1 在该处改变为高压 E2) 反映在图 6B 的电流瞬态 CT 上, 因此申请人已选择在 1 秒时测量电流瞬态。因此, 在公式 8.1 中, i_{pc} 和 i_{ss} 具有与公式 8.3 中相同的值, 但在时间段 t_2 测量的电流为在大约 1 秒时 (或在过渡线 T_L 处或之前的任何时间, 同时施加电压保持小于 300mV) 测量的电流。此处将该测量电流指定为公式 8.3 中的 i_{pa} , 该项具有比例系数 “c”, 因此无需对另一个制造参数 b 作任何改变。

[0102] 公式 8.3 $i_{2(Corr)} = \left(\frac{|i_{pc}| + b|i_{ss}| - c|i_{pa}|}{|i_{pc}| + b|i_{ss}|} \right) i_r$

[0103] 由于制造参数 b 在制造过程中保持大致恒定, 一旦确定此类参数 b, 公式 8.3 中的

比例系数 c 可为约 5 至约 25 (优选地为约 20), 以使参数 b 保持与制造过程中先前确定的值相同。

[0104] 为便于标记, 如本实施例所施用, 公式 8.3 可按下列标记法表示为公式 8.4:

$$[0105] \quad \text{公式 8.4 } i_{2(\text{Corr})} = \left(\frac{|i_{4,1}| + b|i_5| - c|i_{1,0}|}{|i_{4,1}| + b|i_5|} \right) i_r$$

[0106] 公式 8.3 中在过渡线 T_L 处或之前 (或为便于计算, 在 1.0 秒) 的测试电流的测量提供了测试电流值, 据信该值对温度变化更敏感。换句话说, 据信当测量电流或采样电流 i_{pb} 是在过渡线 T_L 处或之前 (在这期间施加电压小于 300mV 并且优选地为约 20mV) 获取, 则葡萄糖浓度固然正确, 无需使用如提供给 '899 专利申请的具体算法进行进一步补偿。在完全改变为第二电压 $E2$ 之前测量输出电流 i_{pa} 的意外有益效果现在将结合图 7A-7E 说明。

[0107] 图 7A、7B、7C、7D 和 7E 是五幅独立的绘图, 显示了在图 6B 的电流瞬态期间的不同时间段测量的测试电流, 以及测试电流受到温度影响的方式。为确保数据充分反映实际测试条应用, 图 7A-7E 的数据包括葡萄糖浓度范围为 70mg/dL 至大于 500mg/dL 的样品, 使用了 3 个不同批次的测试条, 以及若干供血者和正常的血细胞比容水平。在图 7A 中, 当在 0°C 至 40°C 的选定环境温度范围内图 6A 的施加电压为大约 20mV, 可见图 7A 中获取的测量电流的变化不超过大约 8 微安。如图 7B 所示, 当在该温度范围内图 6A 的驱动电压为大约 300mV 时, 测量电流 (在约 2 秒时获取) 变化了最多 25 微安, 表明测量电流在温度和施加电压之间存在相关性。图 7C-7E 进一步证实了这种相关性。显示测试电流值与温度之间的相关性水平随进入电流瞬态的时间增大而变化。图 7A 所示在进入电流瞬态的过渡线 T_L 处或之前 (在 1.0 秒) 获取的测量电流或采样电流 i_{pa} 显示了与温度的较高相关性。然而在图 7B 至 7E 中示出, 该温度依赖性随时间而减弱, 因此据信, 在过渡线 T_L 处或之前同时施加电压较低 (小于 300mV, 优选地为约 20mV) 时获取的测量电流或采样电流 i_{pa} (而非图 6B 中的 i_{pb}) 更适于实现精确的葡萄糖浓度计算。虽然在优选的实施例中给出的施加电压为正值, 也可利用负域的相同电压实现本发明的预期目的。

[0108] 图 8 示出了针对具有低葡萄糖浓度 (70mg/dL)、中葡萄糖浓度 (250mg/dL) 或高葡萄糖浓度 (500mg/dL) 的样品, 在电压从 20mV 改变为 300mV 之前的间隔 (在大约 1.0 秒时) 中测量的测试电流值对温度 (°C) 的绘图。在三个不同的温度 7°C、23°C 和 43°C 下进行三种葡萄糖浓度的测量。图 8 示出了根据其葡萄糖值针对每个温度分组的数据, 并显示了测量电流或采样电流 i_{pa} (在过渡线 T_L 处或之前获取) 与温度之间的正相关性。此外, 在此上升间隔中测得或采样测试电流与温度的相关性比它们与葡萄糖浓度的相关性更高。由于采样电流与温度高度相关, 因此申请人认为, 在算法中使用这些电流值将降低所计算的葡萄糖浓度对温度的敏感度, 因此, 无需对葡萄糖浓度进行进一步温度补偿。

[0109] 在进入电流瞬态 CT 的过渡线 T_L 处或之前同时电压小于 300mV 时的电流测量表示在时间间隔 t_1 内的最后测量点, 在该间隔内可能施加例如 +/-20mV 的低测试电势。诸如 +/-20mV 的低电压低于电化学电池的极化电压, 并因此葡萄糖和介体物质保持基本上不活跃的。因此, 在低于极化电压的电压下, 申请人认为, 样品的电阻主要取决于样品特性诸如血细胞比容水平, 和环境因素诸如温度。

[0110] 图 9A 示出了在 1.0 秒时 (在图 6B 的过渡线 T_L 处或之前) 获取的测试电流测量值相对于温度的绘图, 图 9B 示出了在进入电流瞬态 CT 约 1.1 秒时 (在图 6B 的过渡线 T_L

之后)测量的测试电流,再次使用关于图 7A-7E 和 8 中所述相同温度条件(7、23 和 43℃)。图 9B 示出了与在过渡线 T_L 处或之前的采样电流的大小相比,在过渡线 T_L 之后的采样电流的大小大得多。具体地讲,与图 9B 中在过渡线 T_L 之后即 0.1 秒后在约 1.1 秒处获取的电流(图 6B 中的 i_{pb})测量值相比,图 9A 中在过渡线 T_L 处或之前的测试电流(图 6B 中在约 1 秒处的 i_{pb})与温度具有更高的相关性。

[0111] 实例 1:没有进行温度补偿的偏差的确定

[0112] 用超过 600 个全血样品测试一批测试条(参见下表 1 中的数目 n),这些全血样品具有三种不同的葡萄糖浓度(即 73mg/dL、250mg/dL 和 500mg/dL),所有样品均具有正常的血细胞比容,例如约 42%。在三种不同温度:5℃、23℃ 和 45℃ 下测试相同的全血样品组。不使用温度补偿,并使用上述公式 8 以 $ipb = 1.1$ (即老算法)和 $ipb = 1.0$ (即新算法),针对如先前所述各数据点确定葡萄糖浓度。

[0113] 接下来针对用老算法和新算法确定的每种葡萄糖浓度计算偏差,该偏差是葡萄糖测量值相对误差的估算值。用以下形式的公式确定每种葡萄糖浓度的偏差:

[0114] 公式 9 偏差_{绝对} = $G_{\text{计算}} - G_{\text{参考}}$

[0115] 对于 $G_{\text{参考}}$ 小于 75mg/dL 的葡萄糖,以及

[0116] 公式 10 偏差% =
$$\frac{G_{\text{计算}} - G_{\text{参考}}}{G_{\text{参照}}}$$

[0117] 对于 $G_{\text{参考}}$ 大于或等于 75mg/dL 的葡萄糖

[0118] 其中偏差_{绝对}为绝对偏差,偏差%为偏差百分比, $G_{\text{计算}}$ 为通过老算法和新算法确定的葡萄糖浓度,并且 $G_{\text{参考}}$ 为参考葡萄糖浓度。

[0119] 图 10 为与使用公式 8 和 8.2(‘899 专利申请中的算法,需要温度补偿)(在进入电流瞬态约 1.1 秒时测量 i_{pb}) 分析的相同样品数据(图 10 中的样品 UG_ 偏差)相比,使用公式 8 和 8.4(本专利申请的算法,不需要温度补偿)(在 1.0 秒时测量 i_{pa}) 计算的葡萄糖测量值对于美国维赛仪器公司(YSI Life Sciences)(YSI)标准的未补偿偏差(图 10 中的 G 样品 UG_ 偏差_2)的绘图。

[0120] 如通过图 10 中的数据可见,在进入瞬态 CT 的过渡线 T_L 稍前或之前并且施加电压小于 300mV 时(在 1.0 秒,施加电压为约 20mV)而非在过渡线 T_L 之后并且施加电压为 300mV 时(在约 1.1 秒)测量测试电流,例如提供了显著的偏差改善,这在低温时尤其显著。通过以校正系数 c 测量电流 i_{pa} (在小于 300mV 的施加电压下)已实现了这种偏差改善,并且不需要进一步修改例如相同的制造参数 p、a、b 和 Z。在优选的实施例中,a 为大约 0.192 ;b 为大约 0.678 ;p 为大约 0.523, zgr 为大约 2,并且比例系数或校正系数 c 为大约 15 至约 25,并且最优选地为约 20。

[0121] 还可将来自图 10 的数据呈现为落入不同 ISO(国际标准化组织(International Standards Organization))偏差标准内的百分比,如在下表 1 中所示。

[0122] 表 1:偏差结果汇总

[0123]

ISO 偏差标准 近似值(%)	对于老算法 (或 $i_T=1.1s$ 和 $E2\sim 300mV$) 的偏差标准内的百分比		对于新算法 (或 $i_T=1.0s$ 和 $E1\sim 20mV$) 的偏差标准内的百分比	
	%	n	%	n
+/- 20	86.5	837	96.9	747
+/- 15	72.5	719	83.2	626

[0124] 表 1 中的数据显示,当在过渡线 T_L 之前,即在 1.0 秒时测量 i_{pa} 时,落入每个 ISO 偏差标准内的数据百分比增大。在对于本文所述技术不进行温度补偿的情况下,在 $\pm 20\%$ 偏差时,偏差标准内的百分比为 96.9%。相比之下,当不使用温度补偿时,采用由 300mV 施加电压所得的电流的技术导致满足 $\pm 20\%$ 偏差的百分比小于 90% (约 86.5%)。为将数据从 86.5% 改善到 95%,必须进行温度补偿,从而进一步使得葡萄糖测量复杂化。

[0125] 图 11 示出了使用本文所述新发现的技术利用流程图确定葡萄糖浓度的一种方法。用户可将测试条 62 插入测试仪 10 中(该测试仪进入流体检测模式),并然后将样品施加到测试条 62。测试仪 10 通过其相连的电路检测样品的存在(为简洁起见未示出样品检测)并应用测试电压,如步骤 1802 所示,以使血样中的分析物(如果存在的话,例如葡萄糖)转化为其它化学产物。响应于测试电压,测试仪 10 测量测试电流,如步骤 1804 所示。然后,测试仪的微处理器对所得测试电流值进行处理,以便可确定和显示精确的分析物(如葡萄糖)测量值。

[0126] 方法中的另一个步骤,如步骤 1806 所示,可执行对照溶液(CS)/血液辨别测试。如步骤 1808 所示,如果 CS/血液辨别测试确定样品为血液,那么方法 1800 移到一系列步骤,这些步骤包括:应用血糖计算法 1810,血细胞比容校正 1812,和错误检查 1000;并且如果 CS/血液辨别测试确定样品为 CS(即不为血液),那么方法 1800 移到一系列步骤,这些步骤包括:应用 CS 葡萄糖计算法 1824,和错误检查 1000。执行错误检查 1000 后,可执行步骤 1818,以确定是否存在任何错误。如果不存在错误,则测试仪 10 公布(例如,显示、播报或传输)葡萄糖浓度,如步骤 1820 所示,但如果存在错误,则测试仪 10 公布错误信息,如步骤 1822 所示。每个步骤的具体细节在共同未决的美国专利申请公开 No. 2009/0301899 中有所显示和描述,所述专利申请据此全文以引用方式并入本专利申请。

[0127] 此外,题目为“Electrochemical Method of Discriminating Control Solution from Blood”(辨别对照溶液与血液的电化学方法)并提交于 2006 年 3 月 31 日的美国专利申请公开 No. 2007/0235347;题目为“Systems and Methods of Discriminating Control Solution From a Physiological Sample”(辨别对照溶液与生理样品的系统和方法)并提交于 2007 年 9 月 28 日的美国专利申请公开 No. 2009/0084687,和题目为“System and Method For Measuring an Analyte in a Sample”(用于测量样品中分析物的系统和方法),提交于 2008 年 1 月 17 日的美国专利申请公开 No. 2009/0184004,以及于 2010 年 7 月 6 日获专利的美国专利 No. 7,749,371,所有这些专利据此全文以引用方式并入本专利申请。

[0128] 虽然已经就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,在上述的方法和步骤表示以一定的次序发生某些事件的情况下,本领域的普通技术人员将认识到某些步骤的次序可被修改,并且这样的修改形式属于本发明的变型。此外,某些步骤除了可以如上所述顺序执行以外,在可

能的情况下也可在并行过程中同时执行。因此,本专利旨在涵盖本发明的变型,只要这些变型处于权利要求中出现的本发明公开的实质内或与本发明等同。

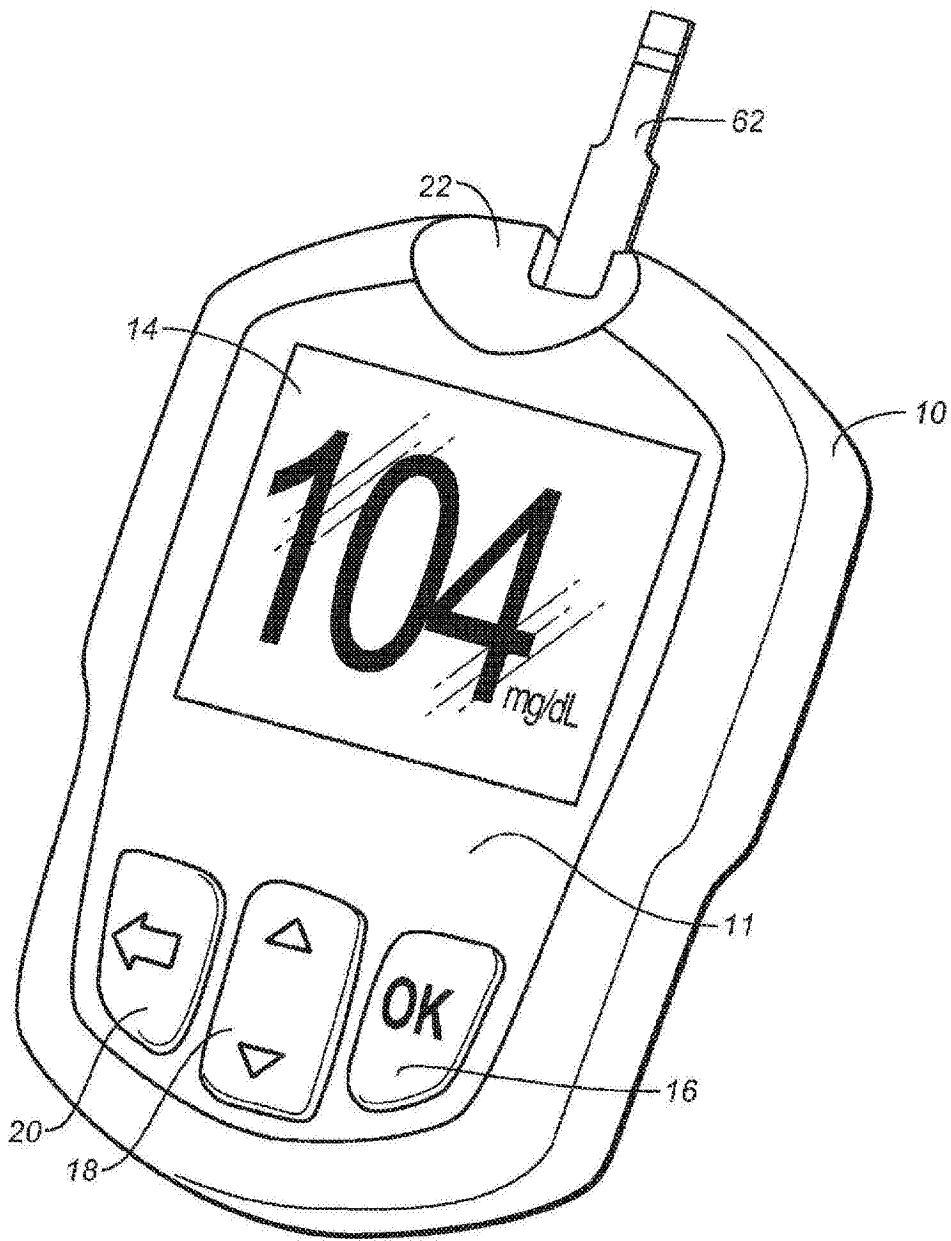


图 1A

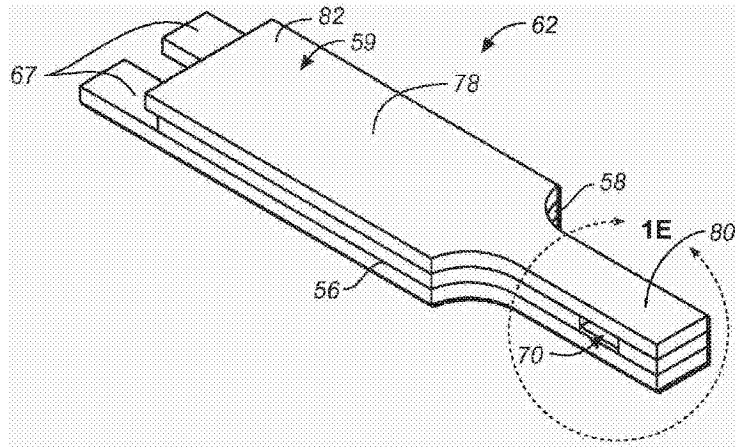


图 1C

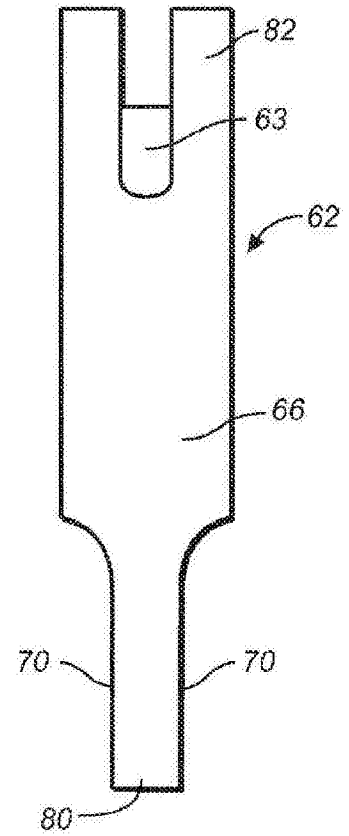
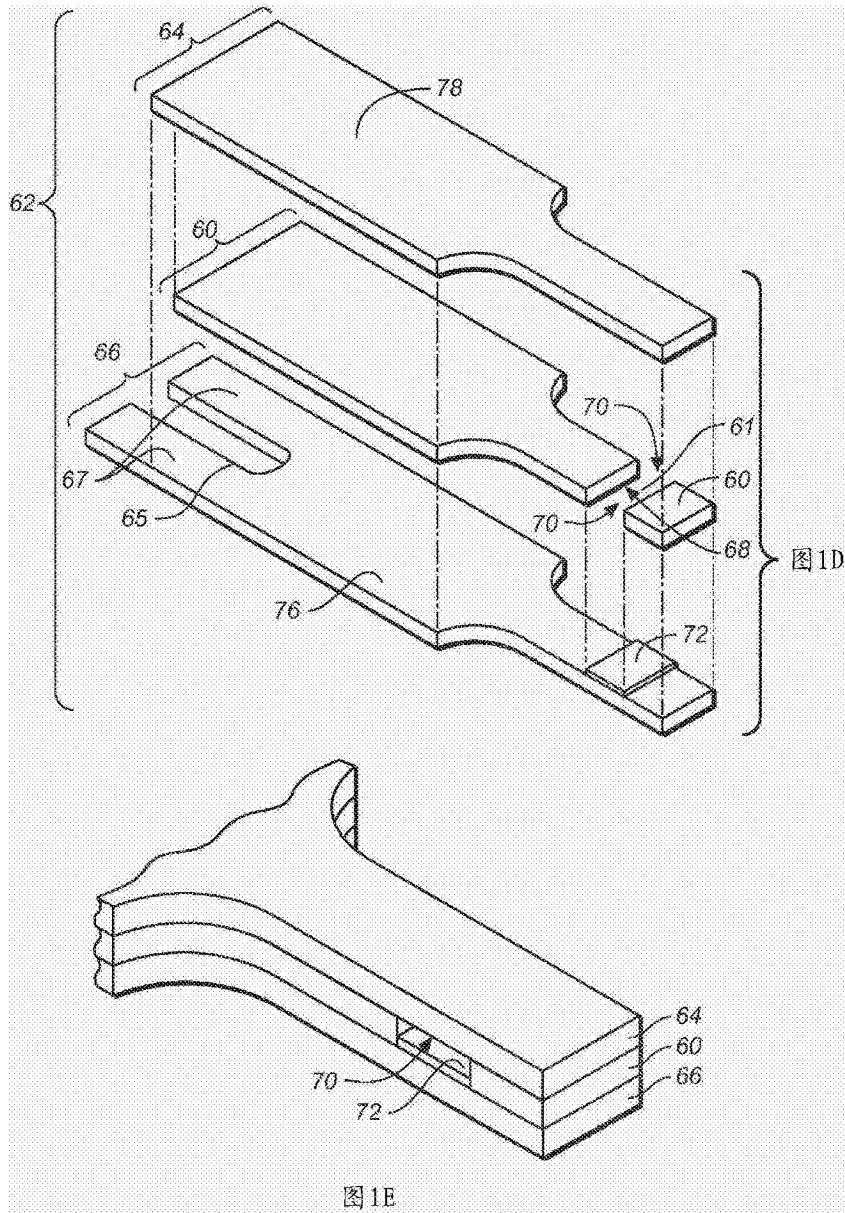


图 2

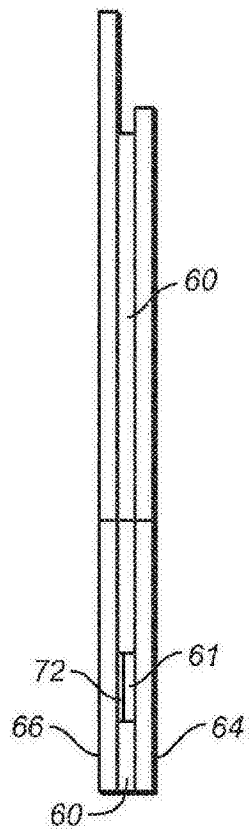


图 3

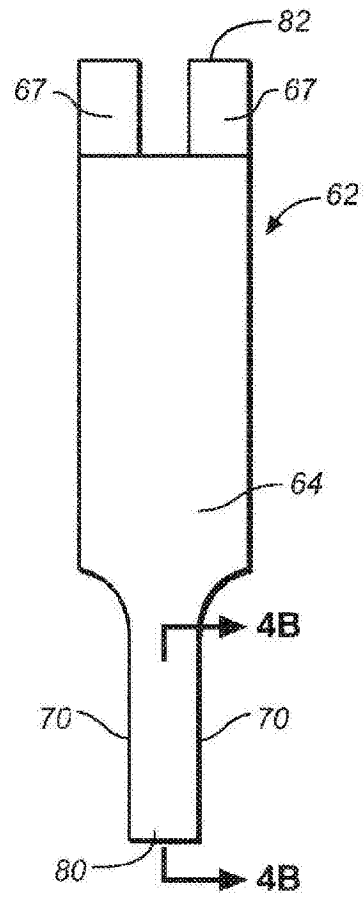


图 4A

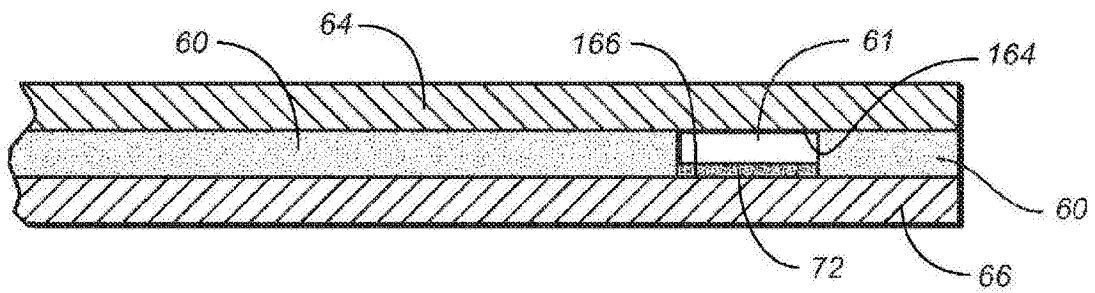


图 4B

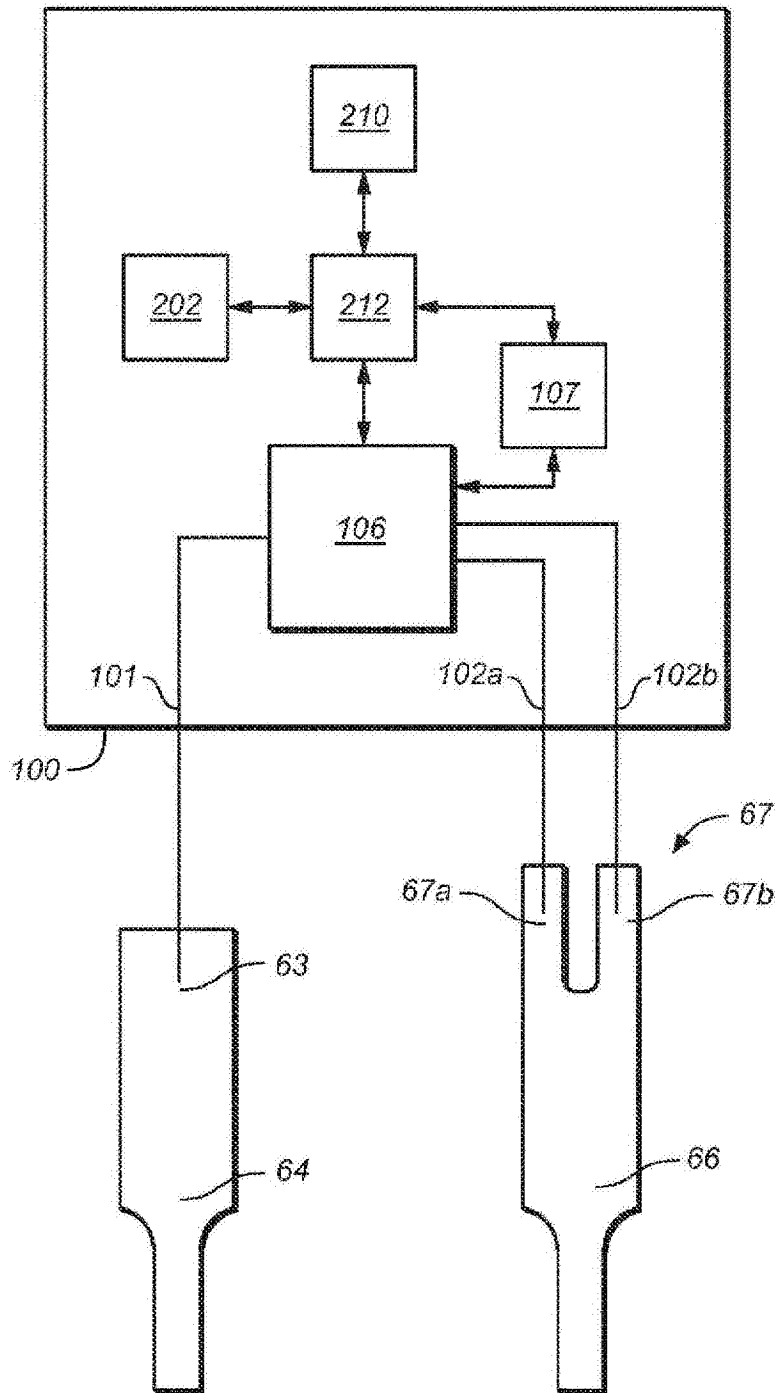


图 5

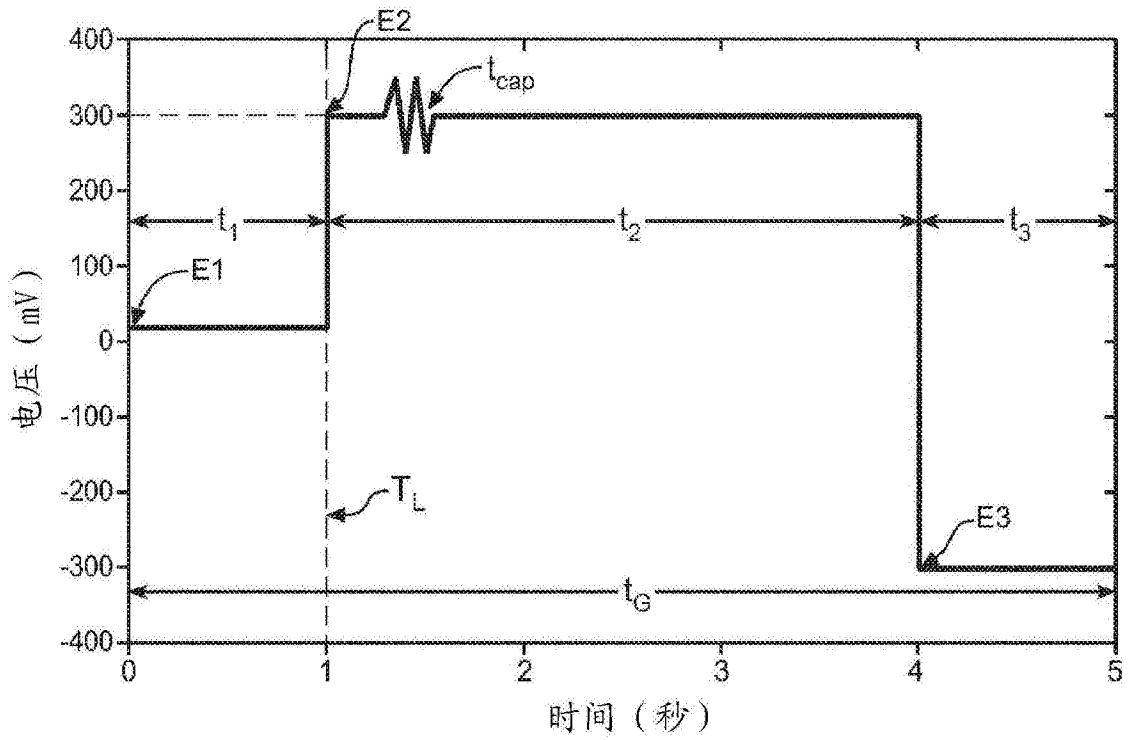


图 6A

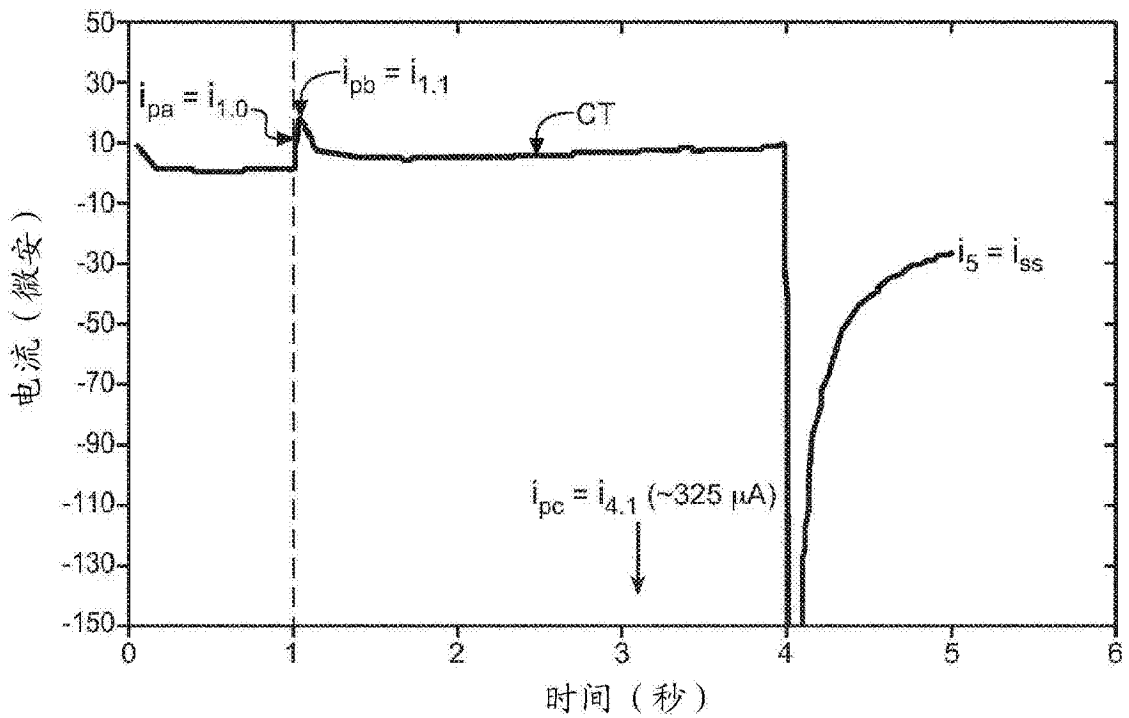


图 6B

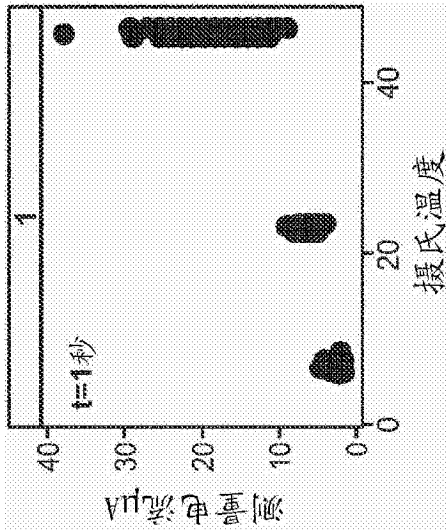


图 7A

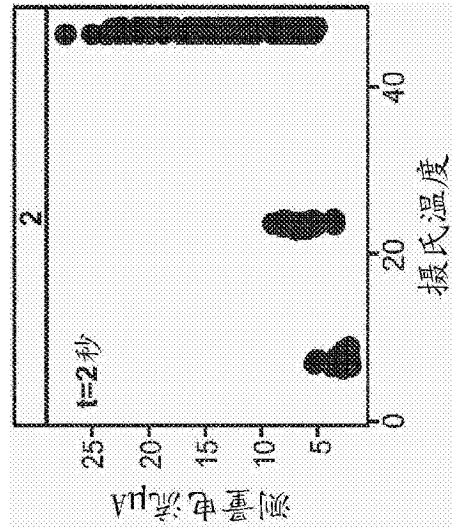


图 7B

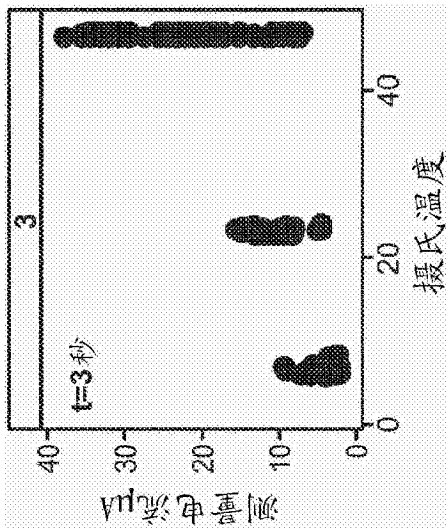


图 7C

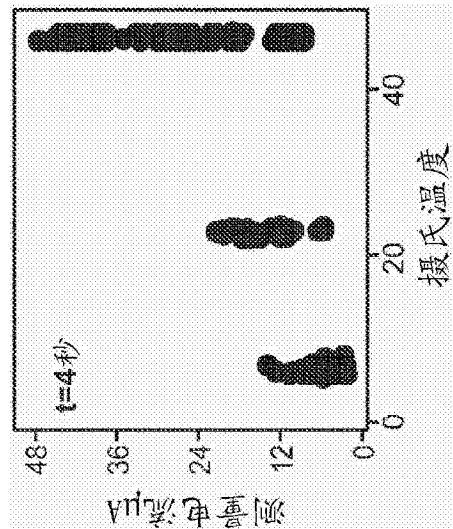


图 7D

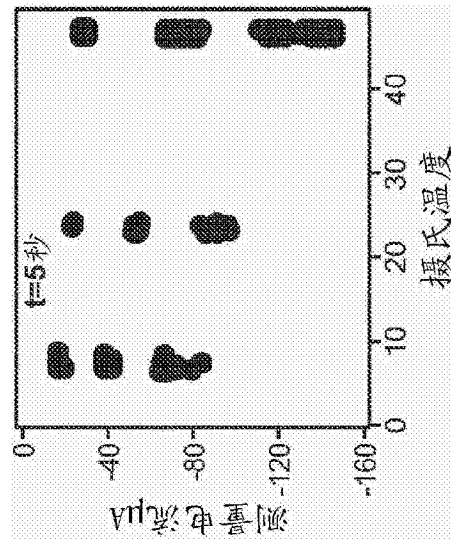


图 7E

1对温度的散点图

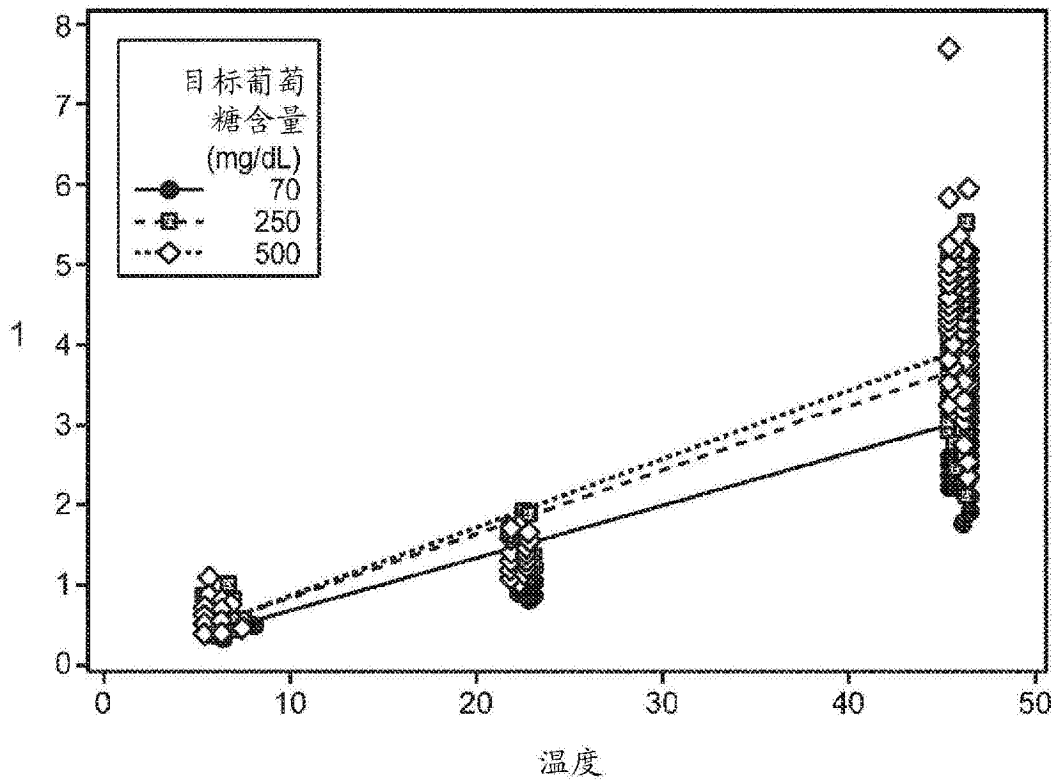


图 8

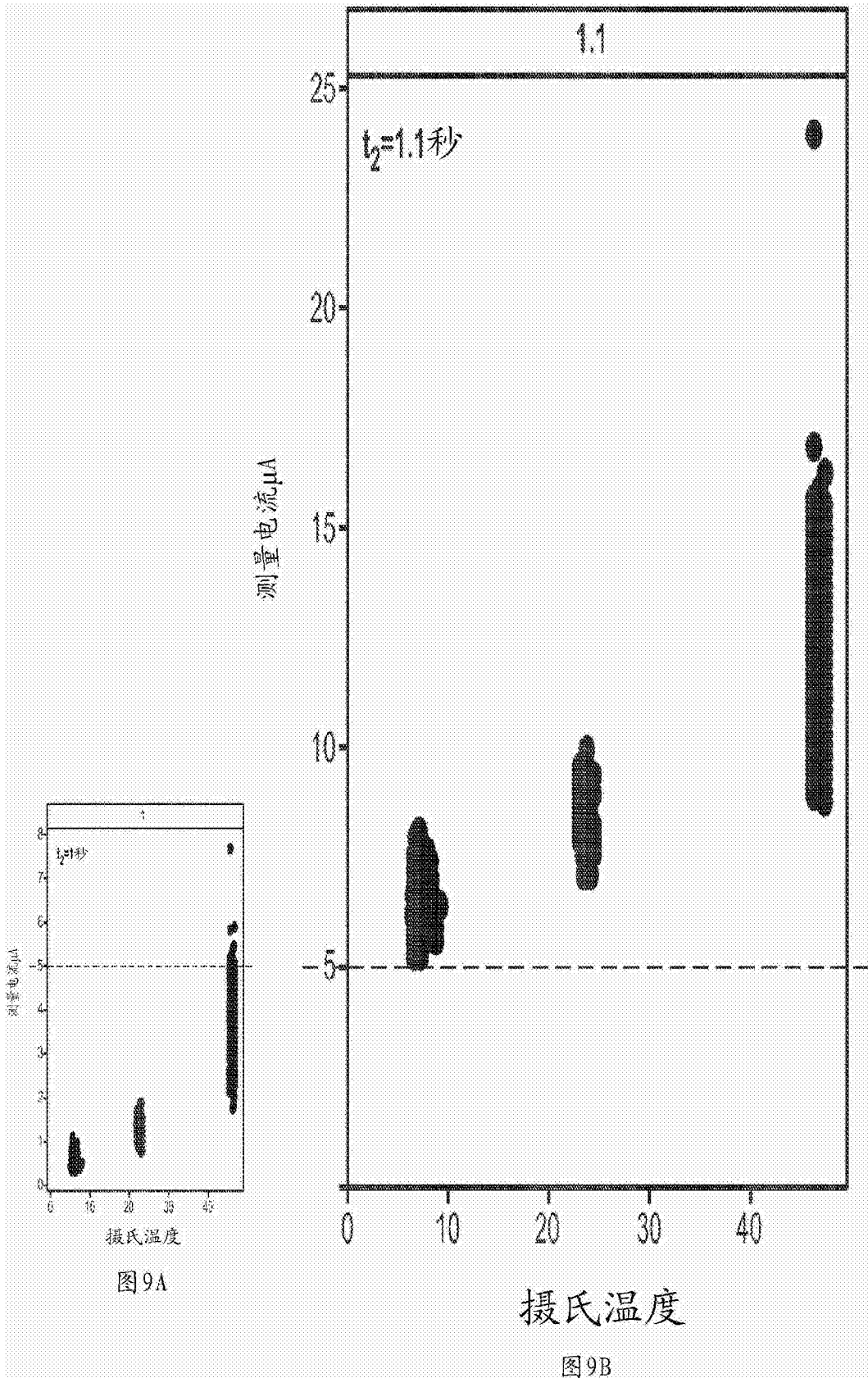


图9A

摄氏温度

图9B

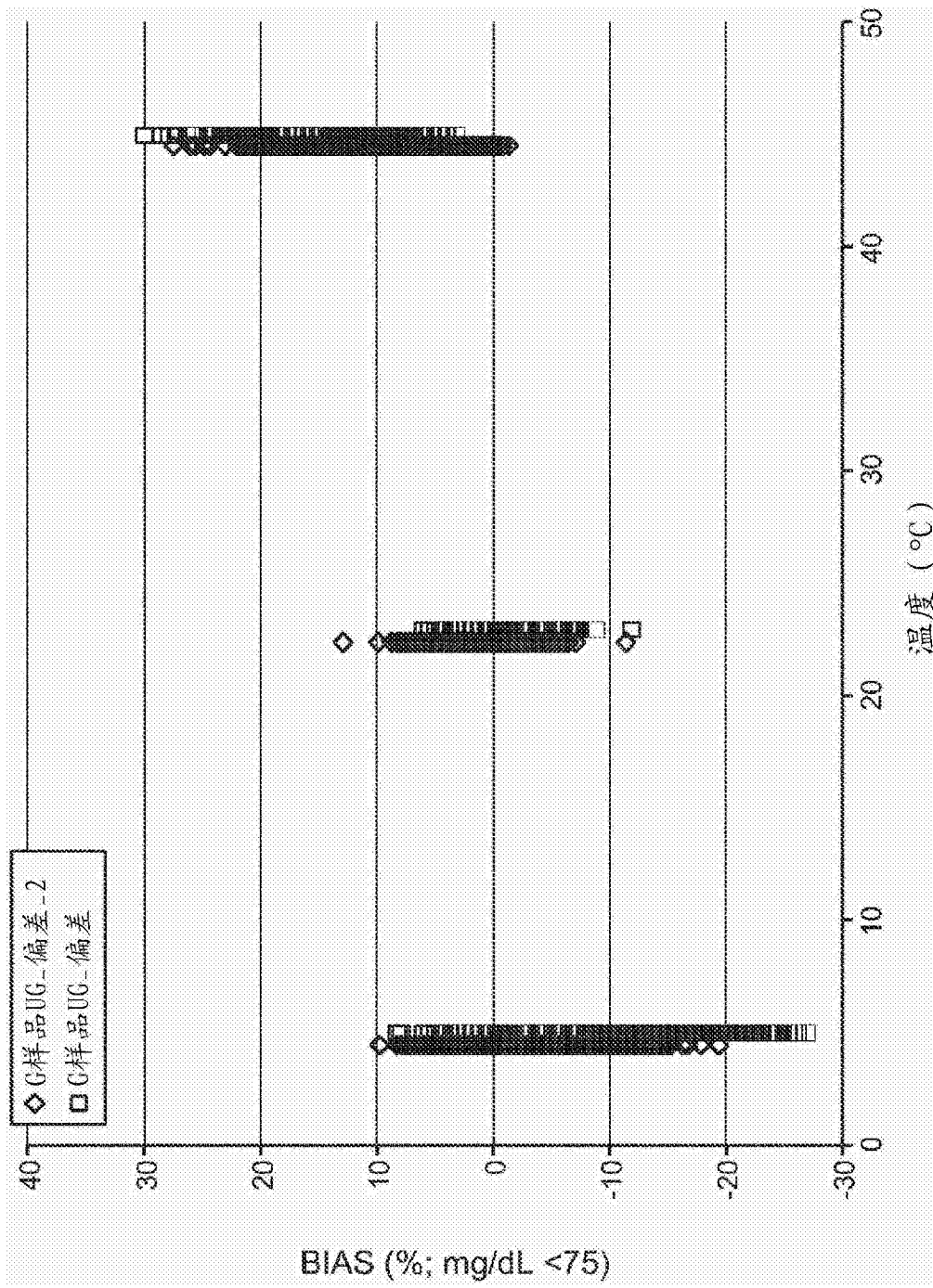


图 10

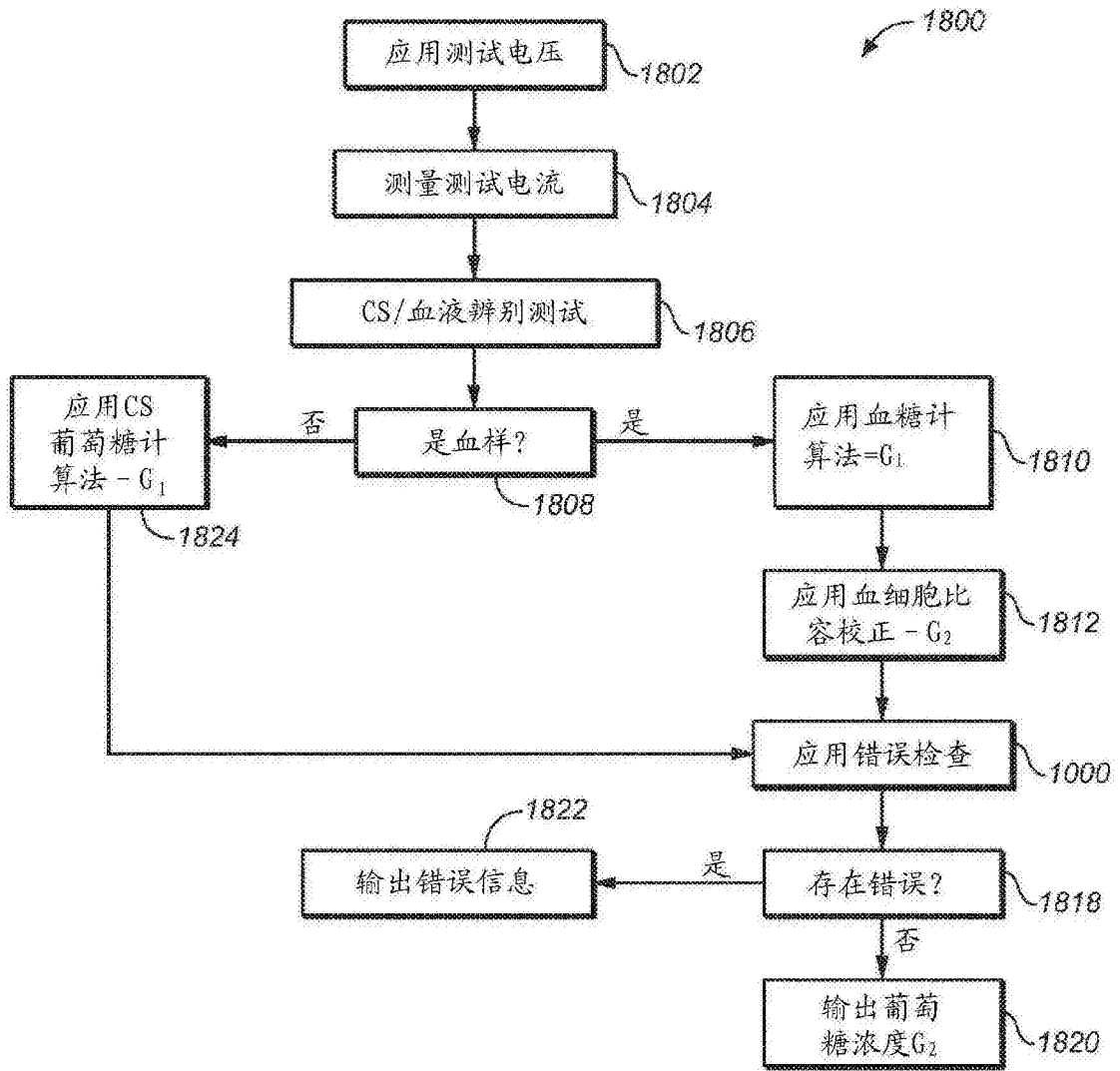


图 11

专利名称(译)	用于测量样品中分析物的系统和方法		
公开(公告)号	CN102984999B	公开(公告)日	2016-05-04
申请号	CN201180035202.4	申请日	2011-07-18
[标]申请(专利权)人(译)	西拉格国际有限公司		
申请(专利权)人(译)	西拉格国际有限责任公司		
当前申请(专利权)人(译)	西拉格国际有限责任公司		
[标]发明人	M Z 克马尼 M 特奥多尔茨克		
发明人	M.Z.克马尼 M.特奥多尔茨克		
IPC分类号	A61B5/00		
CPC分类号	A61B5/14532 A61B2560/0204 A61B2560/0223 A61B2560/0252 A61B2562/0295 G01N27/3274 G01N27/327 G01N27/3273 G01N27/416		
代理人(译)	林毅斌		
审查员(译)	张玲玲		
优先权	61/365719 2010-07-19 US 61/366099 2010-07-20 US 61/442664 2011-02-14 US		
其他公开文献	CN102984999A		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明提供了用以计算样品的分析物浓度的方法和系统，当测量电流或采样电流在施加到测试条的第一电压改变为第二电压时或之前获取时，无需对葡萄糖浓度计算进行温度补偿，所述测试条在测试电池内具有电极。

