

(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102116752 A

(43) 申请公布日 2011.07.06

(21) 申请号 201010621885.9

(22) 申请日 2010.12.30

(30) 优先权数据

12/649594 2009.12.30 US

12/971777 2010.12.17 US

(71) 申请人 生命扫描有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 R·C·沙特利耶 A·M·霍奇斯

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 段晓玲 刘健

(51) Int. Cl.

G01N 27/00 (2006.01)

G01N 33/53 (2006.01)

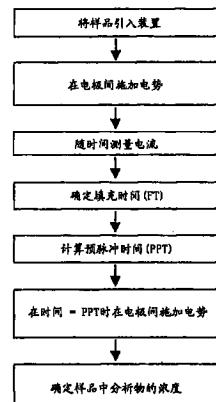
权利要求书 1 页 说明书 29 页 附图 11 页

(54) 发明名称

使用填充时间改进生物传感器的精确度的系统、装置和方法

(57) 摘要

本发明提供了用于确定样品中分析物的浓度的方法，以及结合该方法使用的装置和系统。在用于确定样品中分析物的浓度的方法的一个示例性实施例中，所述方法包括在包括两个电极的电化学传感器中检测样品的存在。通过两个电极确定样品的填充时间，并且至少根据填充时间计算校正因子。所述方法还包括在两个电极之间使分析物反应以使得分析物发生物理转化。然后，通过采用相同的两个电极，可根据校正因子确定分析物的浓度。本发明还提供了利用填充时间来进行分析物的浓度确定的系统和装置。



1. 用于确定样品中分析物的浓度的方法,所述方法包括 :

将含有分析物的样品引入样品分析装置的电化学电池中,所述电化学电池具有工作电极和对电极;

确定样品的填充时间;

至少根据所述填充时间来计算预脉冲时间;

在所述工作电极和所述对电极之间施加电势以与所述预脉冲时间相等的时间长度;和确定所述分析物的浓度。

2. 根据权利要求 1 所述的方法,其中确定所述样品的填充时间包括 :

在引入所述样品时于所述工作电极和所述对电极之间施加电势;

测量随时间改变的电池电流;和

根据随时间改变的所述电池电流确定电流下降时间,其中所述电流下降时间对应于所述样品的填充时间。

3. 根据权利要求 2 所述的方法,其中通过计算随时间测得的电池电流的变化的最大负值来实现对所述电流下降时间的确定。

4. 根据权利要求 2 所述的方法,其中测量随时间改变的电池电流包括 :

大约每 2 毫秒进行电流测量;和

大约每 10 毫秒在电流测量值的基础上计算并储存平均电流。

5. 根据权利要求 1 所述的方法,还包括 :

根据所述样品的填充时间来确定所述样品中的血细胞比容水平。

6. 根据权利要求 5 所述的方法,其中确定所述分析物的浓度包括根据确定的所述血细胞比容水平来计算所述分析物的浓度。

7. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述样品分析装置包括葡萄糖传感器。

8. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述样品分析装置包括免疫传感器。

9. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述样品包括血液。

10. 根据权利要求 9 所述的方法,其中所述血液包括全血。

## 使用填充时间改进生物传感器的精确度的系统、装置和方法

[0001] 相关专利申请的交叉引用

[0002] 本专利申请根据 35U. S. C. § 120 要求美国专利申请序列号 No. 12/649, 594 的优先权，并作为其部分继续申请，上述申请提交于 2009 年 12 月 30 日，其标题为“Systems, Devices and Methods for Improving Accuracy of Biosensors Using Fill Time”（使用填充时间改进生物传感器的精确度的系统、装置和方法），该专利申请的全文由此以引用方式并入。

### 技术领域

[0003] 本发明涉及确定样品中分析物的浓度，更具体地讲，涉及根据样品的填充时间来对浓度做出更为准确的确定。

### 背景技术

[0004] 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。分析物检测分析法可适于多种应用，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。随着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。这些装置中的一部分包括电化学电池、电化学传感器、血红蛋白传感器、抗氧化剂传感器、生物传感器和免疫传感器。

[0005] 能够影响分析物检测的一个血液特征为血细胞比容。血细胞比容的水平在不同的人群中可差别很大。作为非限制性实例，患有贫血的人可能具有的血细胞比容水平大约为 20%，而新生儿可能具有的血细胞比容水平大约为 65%。甚至于从同一个体在不同时期内采集的样品可能具有不同的血细胞比容水平。另外，因为较高的血细胞比容也能够提高血液粘度，而且粘度可继而影响与分析物检测有关的其它参数，这使在进行精确的分析物的浓度确定中将血细胞比容对样品的影响计算在内是重要的。

[0006] 将血样中不同血细胞比容水平计算在内的一个方法是从血液中分离血浆，然后重新计算抗原相对于调整后的血浆体积的浓度。例如，通过进行离心步骤可实现分离。将血样中不同血细胞比容水平计算在内的其它方法包括使用血细胞比容的平均计算值，或者在单独的步骤中测量血细胞比容并随后计算抗原相对于血浆值的浓度。不过，据信这些方法并不可取，至少因为它们涉及到不期望的样品处理，花费额外的时间，和 / 或导致最终确定出现实质性误差。另外，对样品进行分析的环境温度也可对分析物的浓度确定产生负面影响。

### 发明内容

[0007] 申请人认识到，期望的是开发出一种可获得更精确的分析物的浓度测量结果的方法，所述方法将宽范围内的血细胞比容水平和温度计算在内，并且存在极少的或不存在先

前所述的伴有的问题。因此，总体上提供了用于确定样品中分析物的浓度的系统、装置和方法。在用于确定样品中分析物的浓度的方法的一个示例性实施例中，所述方法包括在电化学传感器中检测样品的存在。例如，所述电化学传感器可包括两个电极。例如，所述两个电极可包括相反面对的取向 (opposing faced orientation)。在其它实施例中，所述两个电极可包括面向的取向 (facing orientation)。

[0008] 所述方法还包括通过两个电极确定样品的填充时间，并且至少根据所述填充时间计算校正因子。所述方法还包括在所述两个电极之间使分析物反应以使得分析物发生物理转化，并通过相同的两个电极，根据校正因子确定分析物的浓度。例如，所述分析物的反应可产生被所述两个电极当作电流测量的电活性物质。在一些实施例中，利用相同的两个电极可确定填充时间确定和分析物的浓度确定二者。

[0009] 在用于测量经校正的分析物的浓度的方法的示例性实施例中，所述方法包括在电化学传感器中检测样品的存在。例如，所述电化学传感器可包括两个电极。例如，所述两个电极可包括相对的取向。在其它实施例中，所述两个电极可包括面向的取向。

[0010] 所述方法还包括通过两个电极确定样品的填充时间。所述方法还包括使分析物反应以使得分析物发生物理转化。所述方法还包括：利用相同的两个电极确定样品中的第一分析物的浓度，以及基于所述第一分析物的浓度和填充时间计算经校正的分析物的浓度。在一些实施例中，利用相同的两个电极可确定填充时间确定和分析物的浓度确定二者。

[0011] 在一个实施例中，计算经校正的分析物的浓度的步骤可包括基于填充时间计算校正因子。在该实施例中，可基于第一分析物的浓度和校正因子计算校正后分析物的浓度。在示例性实施例中，校正因子可基于一系列阈值进行确定。例如，当所述填充时间小于第一填充时间阈值时，所述校正因子可约为零。针对另一实例，当所述填充时间大于第一填充时间阈值且小于第二填充时间阈值时，可根据所述填充时间计算所述校正因子。针对另一实例，当所述填充时间大于第二填充时间阈值时，所述校正因子可为恒定值。

[0012] 在一些实施例中，计算校正后分析物的浓度的步骤的细节可基于样品中的第一分析物的浓度小于阈值还是大于阈值。例如，所述计算经校正的分析物的浓度的步骤可包括：当所述样品中的所述第一分析物的浓度小于阈值时，计算所述样品中的所述第一分析物的浓度和所述校正因子的和。针对另一实例，当所述样品中的所述第一分析物的浓度大于阈值时，所述计算经校正的分析物的浓度的步骤可包括：将所述校正因子除以一百并加一，以得到中间项；以及将所述中间项乘以第一分析物的浓度，以得到填充时间经校正的分析物的浓度。

[0013] 在上述方法的一些实施例中，通过以下步骤可以确定样品的填充时间：在引入样品的同时于所述两个电极间施加电势；测量随时间改变的电池电流；以及根据随时间改变的电池电流确定电流下降时间。在该实施例中，所述电流下降时间可以对应于样品的填充时间。在一些实施例中，确定电流下降时间的步骤可包括计算随时间测得的电池电流的变化的最大负值。在一些实施例中，确定电流下降时间的步骤可包括计算至少两个电流值之间的差，其中所述差大于第一预定阈值。在一些实施例中，确定电流下降时间的步骤可包括计算至少两个电流值之间的差，其中所述差小于第二预定阈值。在一些实施例中，确定电流下降时间的步骤可包括计算随时间变化的测得的电流的斜率，其中所述斜率大于第三预定阈值。在一些实施例中，确定电流下降时间的步骤可包括计算随时间变化的测得的电流的

斜率，其中所述斜率小于第四预定阈值。在一些实施例中，确定电流下降时间的步骤可包括计算随时间变化的测得的电流的拐点。测量随时间改变的电池电流的步骤可以包括，例如，大约每 2 毫秒进行电流测量，以及大约每 10 毫秒根据电流测量值计算并储存平均电流。在一些实施例中，所述方法还可包括根据样品的填充时间确定样品中的血细胞比容水平。结果，根据确定的血细胞比容水平可以确定抗原的浓度。

[0014] 在上述方法的一些实施例中，检测样品的存在的步骤可包括：在所述两个电极之间施加电势，以及测量大于第五预定阈值的电流值的变化。在一些实施例中，检测样品的存在的步骤可包括：在所述两个电极之间施加电势，以及测量小于第六预定阈值的电流值的变化。在一些实施例中，检测样品的存在的步骤可包括：在所述两个电极之间施加总体恒定的电流；以及测量大于第七预定阈值的电势的变化。在一些实施例中，检测样品的存在的步骤可包括：在所述两个电极之间施加总体恒定的电流；以及测量小于第八预定阈值的电势的变化。在一些实施例中，检测样品的存在的步骤可通过分析物测量仪器的微处理器执行。

[0015] 所述电化学电池可包括葡萄糖传感器。在另一实施例中，所述电化学电池可包括免疫传感器。在此实施例中，所述要被分析浓度的分析物可以包括 C- 反应性蛋白。所述分析样品可以包括血液。在一个实施例中，所述血液可以包括全血。要被分析浓度的分析物可以包括葡萄糖。

[0016] 在用于测量经校正的分析物的浓度的方法的一个示例性实施例中，所述方法包括在电化学传感器中检测样品的存在。例如，所述电化学传感器可包括两个电极。所述方法还包括利用所述两个电极确定样品的填充时间。所述方法还包括使分析物反应以使得分析物发生物理转化。所述方法还包括：利用相同的两个电极确定样品中的第一分析物的浓度，以及基于所述第一分析物的浓度和填充时间计算经校正的分析物的浓度。在一些实施例中，利用相同的两个电极可确定填充时间确定和分析物的浓度确定二者。

[0017] 在一个实施例中，计算经校正的分析物的浓度的步骤可包括基于填充时间计算校正因子。在该实施例中，可基于第一分析物的浓度和校正因子计算经校正的分析物的浓度。在示例性实施例中，校正因子可基于一系列阈值进行确定。例如，当所述填充时间小于第一填充时间阈值时，所述校正因子可约为零。针对另一实例，当所述填充时间大于第一填充时间阈值且小于第二填充时间阈值时，可根据所述填充时间计算所述校正因子。针对另一实例，当所述填充时间大于第二填充时间阈值时，所述校正因子可为恒定值。

[0018] 在一些实施例中，计算经校正的分析物的浓度的步骤的细节可基于样品中的第一分析物的浓度小于阈值还是大于阈值。例如，所述计算经校正的分析物的浓度的步骤可包括：当所述样品中的所述第一分析物的浓度小于阈值时所述样品中的所述校正因子和所述第一分析物的浓度的和。针对另一实例，当所述样品中的所述第一分析物的浓度大于阈值时，所述计算经校正的分析物的浓度的步骤可包括：将所述校正因子除以一百并加一，以得到中间项；以及将所述中间项乘以第一分析物的浓度，以得到填充时间经校正的分析物的浓度。

[0019] 在电化学系统的一个示例性实施例中，所述系统包括：电化学传感器，其包括被构造为与测试计量器配合的电触点。所述电化学传感器包括保持分离关系的第一电极和第二电极以及试剂。所述第一电极和第二电极可包括（例如）相对的取向。在其它实施例中，所述第一电极和第二电极可包括面向的取向。所述系统还包括测试计量器，所述测试计量

器包括处理器，所述处理器被构造为当将电压施加到测试条上时从所述测试条接收电流数据，所述处理器还被构造为采用相同的两个电极，基于计算出的分析物的浓度和测量到的填充时间来确定经校正的分析物的浓度。所述系统还可包括加热元件，所述加热元件配置为对所述电化学传感器的至少一部分进行加热。在一些实施例中，所述测试计量器可包括数据存储器，所述数据存储器含有分析物的浓度阈值、第一填充时间阈值和第二填充时间阈值。在一些实施例中，所述电化学传感器、所述测试计量器和所述处理器中的至少一个被构造为用于测量样品的温度。

[0020] 在一个实施例中，所述电化学传感器可为葡萄糖传感器。在另一实施例中，所述电化学传感器可为免疫传感器。所述免疫传感器可包括第一液体试剂、第二液体试剂和缀合至抗原的磁珠。在一个实施例中，所述第一液体试剂可包括在缓冲剂中与酶缀合的抗体。所述第一液体试剂在所述下电极上形成条纹 (striped) 并且可以干燥。第二液体试剂可包含稀释的酸溶液中的铁氰化物、用于所述酶的基质和第二介质。所述第二液体试剂在所述下电极上形成条纹并可以干燥。另一方面，所述磁珠可以在所述上电极上形成条纹并在其上干燥。

[0021] 免疫传感器还可包括多个室、隔板、排气孔和一个或多个密封组件。所述隔板可置于下电极和上电极之间。所述多个室可以包括反应室、检测室和填充室。所述反应室可以在隔板中形成，并可具有所述第一试剂和与置于其中的缀合至所述抗原的所述磁珠。所述检测室也可形成在所述隔板中，并可具有设置于其中的第二试剂。所述填充室可至少部分地形成于上下电极之一和所述隔板中，并且可与所述检测室相隔一定距离，而可与所述反应室的至少一部分重叠；所述排气孔可至少部分地形成于所述隔板、所述下电极和所述上电极的每一个中，并且可与所述反应室相隔一定距离，而可与所述检测室的至少一部分重叠；在一个实施例中，所述一个或多个密封组件可以是第一密封组件和第二密封组件。所述第一密封组件可以具有连接到上下电极之一的结合抗凝血剂，可设置为覆盖排气孔，并可配置为既形成填充室的壁，又密封所述排气孔。所述第二密封组件可以连接到所述上下电极的另一个，可以设置为覆盖所述排气孔，并可配置为密封所述排气孔。在一个实施例中，所述第一密封组件为亲水性胶带。所述控制单元、免疫传感器和所述计量器中的至少一个可以包括用来测量样品温度的构型。用系统计算其浓度的分析物可包括 C 反应性蛋白。引入所述电化学电池的所述样品可包括血液。在一个实施例中，所述血液可以包括全血。

[0022] 所述电化学传感器也可为多个其它分析装置，作为非限制性实例，包括：电化学电池，葡萄糖传感器、葡萄糖计量器、血红蛋白传感器、抗氧化剂传感器、生物传感器和免疫传感器。在一个实施例中，所述电化学传感器为葡萄糖传感器。所述葡萄糖传感器可以包括具有工作电极和对电极或对电极 / 参考电极的电化学电池。所述工作电极和所述对电极或对电极 / 参考电极可以相隔大约 500 微米或更小。在一个实施例中，电极间的间隔处于约 80 微米至约 200 微米的范围内。可确定所述间隔，从而实现所需的结果，如在所需时间内基本获得稳态电流。在一个实施例中，可将电极间的间距选择为使得来自对电极的反应产物到达工作电极。

[0023] 所述工作和对电极或对向 / 参考电极可以具有多种配置。例如，所述电极可彼此面向，它们可以基本相对于彼此对置，或者它们可以具有并列构型，其中所述电极大约放置在同一平面内。所述电极可以具有基本相同的对应区域。所述电极还可以为平面状。在一

个实施例中，所述电化学电池包括工作电极、对电极和单独的参考电极。在另一实施例中，所述电化学电池可具有两个电极对。所述电极对可具有工作电极、对电极、对向 / 参考电极和单独的参考电极的任意组合，但是在一个示例性实施例中，各个对包括工作电极和对电极或对向 / 参考电极。在又一实施例中，所述电化学电池可具有的有效电池容积为约 1.5 微升或更小。所述电化学电池可为中空的。

[0024] 通过多种不同的机制（作为非限制性实例，包括计量器），可以对所述电池的电极施加电势。所述电势的大小可取决于多个不同的因素，作为非限制性实例，包括所述电池内样品的所需反应。在一个实施例中，可将所述电势的大小选择为使得还原形式样品的电氧化和氧化形式样品的电还原基本上受扩散控制。

[0025] 样品可通过毛细作用进入电池。可使用控制单元来确定样品进入电池的填充时间。在一个实施例中，所述控制单元可包括配置为测量由随时间改变的电流的电流检测器，从而确定与样品填充时间相对应的电流下降。所述控制单元、所述电化学传感器和所述计量器中的至少一个可被构造为用于测量样品的温度，或者计量器内或附着于计量器的电化学传感器附近的环境空气的温度。

[0026] 用于测量血样中的抗原的方法的一个示例性实施例可包括：提供具有两个电极的免疫传感器和连接到电化学电池的计量器，使得所述计量器在所述免疫传感器的两个电极之间施加电势。所述方法还可包括：将包括抗原的血样引入免疫传感器中，在两个电极之间施加电势，计算血样的填充时间，并根据填充时间确定抗原的浓度。所述免疫传感器还可包括形成在设置于两个电极间的隔板中的反应室和检测室、至少部分形成在所述隔板和两个电极之一中的填充室以及至少部分形成在所述隔板和两个电极中的排气孔。填充室可与检测室相隔一定距离，并且可与反应室的至少一部分重叠。排气孔可与反应室相隔一定距离，并且可与检测室的至少一部分重叠。血样的抗原可以是 C- 反应性蛋白。所述方法还可包括测量血样的温度。结果，可根据填充时间计算抗原的浓度。

[0027] 用于测量血样的方法还可包括在反应室中提供第一缓冲液中的抗体 - 酶缀合物和与第二缓冲液中的抗原连接的磁珠。可在检测室中提供稀释的酸溶液中的铁氰化物、葡萄糖和介质。可提供形成所述填充室壁的在排气孔的第一侧上的第一密封件，并且可在所述排气孔的第二侧上提供第二密封件。当血样被引入免疫传感器时，引入免疫传感器中的所述血样的至少一部分从填充室移动至反应室。

[0028] 所述方法还可包括在预确定时间后通过在所述密封件的至少一个上穿孔来打开排气孔。在至少一个密封件上穿孔使得未与磁珠结合的一部分含有抗体 - 酶缀合物的血样移动至所述检测室。另外，所述方法可包括在检测室中催化葡萄糖的氧化，这可造成铁氰化物的形成。由该铁氰化物可以电化学方式检测出电流，并可根据检测到的信号计算血样中抗原的浓度。

[0029] 本发明还提供了下述技术方案：

[0030] 1. 电化学系统，包括：

[0031] 电化学电池，所述电化学电池具有下电极和上电极；

[0032] 计量器，所述计量器与所述电化学电池连接，使得所述计量器在所述电化学电池的所述下电极和所述上电极间施加电势；和

[0033] 控制单元，所述控制单元与所述计量器连接，使得所述控制单元确定引入所述电

化学电池的样品的填充时间，并使用所述填充时间来计算所述样品中的分析物的浓度。

[0034] 2. 根据技术方案 1 所述的电化学系统，还包括加热元件，所述加热元件被配置为对所述电化学电池的至少一部分进行加热。

[0035] 3. 根据技术方案 1 所述的电化学系统，其中所述电化学电池包括免疫传感器。

[0036] 4. 根据技术方案 3 所述的电化学系统，其中所述免疫传感器还包括：

[0037] 第一液体试剂，所述第一液体试剂包括在缓冲剂中与酶缀合的抗体，所述第一液体试剂在所述下电极上形成条纹并且干燥；

[0038] 第二液体试剂，所述第二液体试剂包含稀释的酸溶液中的铁氰化物、用于所述酶的基质和电化学介质，所述第二液体试剂在所述下电极上形成条纹并干燥；

[0039] 缀合至抗原的磁珠，所述磁珠在所述上电极上形成条纹并在其上干燥；

[0040] 隔板，所述隔板置于所述下电极和所述上电极之间；

[0041] 反应室，所述反应室形成于所述隔板中，并具有所述第一试剂和与置于其中的缀合至所述抗原的所述磁珠；

[0042] 检测室，所述检测室形成于隔板中，并具有置于其中的所述第二试剂；

[0043] 填充室，所述填充室至少部分地形成于所述上电极和所述下电极中的一者和所述隔板中，并且与所述检测室相隔一定距离，且与所述反应室的至少一部分重叠；

[0044] 排气孔，所述排气孔至少部分地形成于所述隔板、所述下电极和所述上电极的每一个中，并且与所述反应室相隔一定距离，和与所述检测室的至少一部分重叠；

[0045] 第一密封组件，所述第一密封组件具有结合到所述下电极和所述上电极中的一者的加入的抗凝剂，置于所述排气孔上方，并且被构造用于形成所述填充室的壁并密封所述排气孔；以及

[0046] 第二密封组件，所述第二密封组件结合到所述上电极和下电极中的另一个，并且置于所述排气孔上方，并且构造用于密封所述排气孔。

[0047] 5. 根据技术方案 4 所述的电化学系统，其中所述第一密封组件包括亲水性胶带。

[0048] 6. 根据技术方案 4 所述的电化学系统，其中所述免疫传感器、所述计量器和所述控制单元中的至少一个包括用于测量所述样品的温度的构型。

[0049] 7. 根据技术方案 4 所述的电化学系统，其中所述分析物包括 C- 反应性蛋白。

[0050] 8. 根据技术方案 1 所述的电化学系统，其中所述样品包括血液。

[0051] 9. 根据技术方案 8 所述的电化学系统，其中所述血液包括全血。

[0052] 10. 用于测量血样的方法，包括：

[0053] 提供：

[0054] 免疫传感器，所述免疫传感器具有两个电极；和

[0055] 计量器，所述计量器与所述免疫传感器连接，使得所述计量器在所述免疫传感器的两个电极之间施加电势；

[0056] 将含有抗原的血样引入所述免疫传感器中；

[0057] 在所述两个电极之间施加电势；

[0058] 计算所述血样的填充时间；和

[0059] 根据所述填充时间确定所述抗原的浓度。

[0060] 11. 根据技术方案 10 所述的方法，其中所述免疫传感器还包括：

- [0061] 反应室和检测室,所述反应室和检测室在置于所述两个电极之间的隔板中形成;
- [0062] 填充室,所述填充室至少部分地形成于所述两个电极中的一者和所述隔板中,与所述检测室相隔一定距离,与所述反应室的至少一部分重叠;以及
- [0063] 排气孔,所述排气孔至少部分地形成于所述隔板和所述两个电极中,与所述反应室相隔一定距离,且与所述检测室的至少一部分重叠;
- [0064] 所述方法还包括:
- [0065] 提供:
- [0066] 所述反应室中的第一缓冲剂中的抗体-酶缀合物以及与第二缓冲剂中的抗原连接的磁珠;
- [0067] 所述检测室中的稀酸中的铁氰化物、葡萄糖和介质;
- [0068] 第一密封件,所述第一密封件覆盖所述排气孔的第一侧,形成所述填充室的壁;和
- [0069] 第二密封件,所述第二密封件覆盖所述排气孔的第二侧,
- [0070] 其中,在将所述血样引入所述免疫传感器时,使所述血样的至少一部分从所述填充室移动至所述反应室;
- [0071] 在预定时间后,通过在所述第一和第二密封件中的至少一个上穿孔打开所述排气孔,从而允许包含未结合到所述磁珠上的所述抗体-酶缀合物的所述血样中的部分移动至所述检测室;
- [0072] 催化所述检测室中的葡萄糖的氧化,其导致形成铁氰化物;
- [0073] 通过电化学方式检测来自亚铁氰化物的电流;以及
- [0074] 根据检测到的信号确定所述血样中的所述抗原的浓度。
- [0075] 12. 根据技术方案 10 所述的方法,其中计算填充时间还包括:
- [0076] 在引入所述样品时于所述工作电极和所述对电极之间施加电势;
- [0077] 测量随时间改变的电池电流;和
- [0078] 根据随时间改变的电池电流确定电流下降时间,其中所述电流下降时间对应于所述样品的填充时间。
- [0079] 13. 根据技术方案 10 所述的方法,所述方法进一步包括:根据所述样品的填充时间来确定所述样品中的血细胞比容水平,其中根据确定的所述血细胞比容水平来进行所述抗原浓度的确定。
- [0080] 14. 根据技术方案 10 所述的方法,所述抗原包括 C- 反应性蛋白。
- [0081] 15. 根据技术方案 10 所述的方法,所述方法进一步包括:
- [0082] 测量所述血样的温度。
- [0083] 16. 确定样品中分析物的浓度的方法,该方法包括:
- [0084] 在电化学传感器中检测所述样品的存在,所述电化学传感器包括两个电极;
- [0085] 利用所述两个电极来确定所述样品的填充时间;
- [0086] 至少根据所述填充时间来计算校正因子;
- [0087] 在所述两个电极之间使分析物反应以使所述分析物发生物理转化;
- [0088] 采用相同的所述两个电极,根据所述校正因子确定所述分析物的浓度。
- [0089] 17. 根据技术方案 16 所述的方法,其中确定所述样品的填充时间的步骤包括:
- [0090] 在引入所述样品时在所述两个电极之间施加电势;

- [0091] 测量随时间改变的电流 ;和
- [0092] 根据随时间改变的所述电流来确定电流下降时间,其中所述电流下降时间对应于所述样品的填充时间。
- [0093] 18. 根据技术方案 17 所述的方法,其中确定所述电流下降时间包括计算随时间测得的电流的变化的最大负值。
- [0094] 19. 根据技术方案 17 所述的方法,其中确定所述电流下降时间包括计算至少两个电流值之间的差,其中所述差大于第一预定阈值。
- [0095] 20. 根据技术方案 17 所述的方法,其中确定所述电流下降时间包括计算至少两个电流值之间的差,其中所述差小于第二预定阈值。
- [0096] 21. 根据技术方案 17 所述的方法,其中确定所述电流下降时间包括计算随时间变化的测得的电流的斜率,其中所述斜率大于第三预定阈值。
- [0097] 22. 根据技术方案 17 所述的方法,其中确定所述电流下降时间包括计算随时间变化的测得的电流的斜率,其中所述斜率小于第四预定阈值。
- [0098] 23. 根据技术方案 17 所述的方法,其中确定所述电流下降时间包括计算随时间变化的测得的电流的拐点。
- [0099] 24. 根据技术方案 16 所述的方法,其中检测所述样品的存在包括 :
- [0100] 在所述两个电极之间施加电势,和
- [0101] 测量大于第五预定阈值的电流值的变化。
- [0102] 25. 根据技术方案 16 所述的方法,其中检测所述样品的存在包括 :
- [0103] 在所述两个电极之间施加电势,和
- [0104] 测量小于第六预定阈值的电流值的变化。
- [0105] 26. 根据技术方案 16 所述的方法,其中检测所述样品的存在包括 :
- [0106] 在所述两个电极之间施加总体恒定的电流 ;和
- [0107] 测量大于第七预定阈值的电势的变化。
- [0108] 27. 根据技术方案 16 所述的方法,其中检测所述样品的存在包括 :
- [0109] 在所述两个电极之间施加总体恒定的电流 ;和
- [0110] 测量小于第八预定阈值的电势的变化。
- [0111] 28. 根据技术方案 16 所述的方法,其中检测所述样品的存在通过分析物测量仪器的微处理器执行。
- [0112] 29. 根据技术方案 16 所述的方法,其中所述分析物的反应产生被所述两个电极测定为电流的电活性物质。
- [0113] 30. 根据技术方案 16 所述的方法,其中所述两个电极包括相反面对的取向。
- [0114] 31. 根据技术方案 16 所述的方法,其中所述两个电极包括面向的取向。
- [0115] 32. 根据技术方案 16 所述的方法,其中所述电化学传感器包括葡萄糖传感器。
- [0116] 33. 根据技术方案 16 所述的方法,其中所述电化学传感器包括免疫传感器。
- [0117] 34. 根据技术方案 16 所述的方法,其中所述样品包括血液。
- [0118] 35. 根据技术方案 16 所述的方法,其中所述样品包括全血。
- [0119] 36. 测量经校正的分析物的浓度的方法,所述方法包括 :
- [0120] 在电化学传感器中检测样品的存在,所述电化学传感器包括两个电极 ;

- [0121] 用所述两个电极确定所述样品的填充时间；
- [0122] 使分析物反应以使得所述分析物发生物理转化；
- [0123] 采用相同的所述两个电极确定所述样品中的第一分析物的浓度；以及
- [0124] 基于所述第一分析物的浓度和所述填充时间来计算经校正的分析物的浓度。
- [0125] 37. 根据技术方案 36 所述的方法，其中所述计算经校正的分析物的浓度的步骤包括：
  - [0126] 基于所述填充时间计算校正因子，其中基于所述第一分析物的浓度和所述校正因子计算所述经校正的分析物的浓度。
  - [0127] 38. 根据技术方案 37 所述的方法，其中当所述填充时间小于第一填充时间阈值时，所述校正因子包括约零。
  - [0128] 39. 根据技术方案 37 所述的方法，其中当所述填充时间大于第一填充时间阈值且小于第二填充时间阈值时，根据所述填充时间计算所述校正因子。
  - [0129] 40. 根据技术方案 37 所述的方法，其中当所述填充时间大于第二填充时间阈值时，所述校正因子包括恒定值。
- [0130] 41. 根据技术方案 37 所述的方法，其中所述计算经校正的分析物的浓度的步骤包括：当所述样品中的所述第一分析物的浓度小于阈值时，计算所述样品中的所述校正因子和所述第一分析物的浓度的和。
- [0131] 42. 根据技术方案 37 所述的方法，其中当所述样品中的所述第一分析物的浓度大于阈值时，所述计算经校正的分析物的浓度的步骤包括：
  - [0132] 将所述校正因子除以一百并加一，以得到中间项；以及
  - [0133] 将所述中间项乘以所述第一分析物的浓度，以得到填充时间经校正的分析物的浓度。
- [0134] 43. 根据技术方案 36 所述的方法，其中确定所述样品的填充时间包括：
- [0135] 在样品被引入的同时在所述两个电极之间施加电势；
- [0136] 测量随时间改变的电流；和
- [0137] 根据随时间改变的所述电流确定电流下降时间，其中所述电流下降时间对应于所述样品的填充时间。
- [0138] 44. 根据技术方案 43 所述的方法，其中确定所述电流下降时间包括：计算随时间测得的电流的变化的最大负值。
- [0139] 45. 根据技术方案 43 所述的方法，其中确定所述电流下降时间包括计算至少两个电流值之间的差，其中所述差大于第一预定阈值。
- [0140] 46. 根据技术方案 43 所述的方法，其中确定所述电流下降时间包括计算至少两个电流值之间的差，其中所述差小于第二预定阈值。
- [0141] 47. 根据技术方案 43 所述的方法，其中确定所述电流下降时间包括计算随时间变化的测得的电流的斜率，其中所述斜率大于第三预定阈值。
- [0142] 48. 根据技术方案 43 所述的方法，其中确定所述电流下降时间包括计算随时间变化的测得的电流的斜率，其中所述斜率小于第四预定阈值。
- [0143] 49. 根据技术方案 43 所述的方法，其中确定所述电流下降时间包括计算随时间变化的测得的电流的拐点。

- [0144] 50. 根据技术方案 36 所述的方法,其中检测所述样品的存在包括 :
  - [0145] 在所述两个电极之间施加电势,和
  - [0146] 测量大于第五预定阈值的电流值的变化。
- [0147] 51. 根据技术方案 36 所述的方法,其中检测所述样品的存在包括 :
  - [0148] 在所述两个电极之间施加电势,和
  - [0149] 测量小于第六预定阈值的电流值的变化。
- [0150] 52. 根据技术方案 36 所述的方法,其中检测所述样品的存在包括 :
  - [0151] 在所述两个电极之间施加总体恒定的电流 ;以及
  - [0152] 测量大于第七预定阈值的电势的变化。
- [0153] 53. 根据技术方案 36 所述的方法,其中检测所述样品的存在包括 :
  - [0154] 在所述两个电极之间施加总体恒定的电流 ;以及
  - [0155] 测量小于第八预定阈值的电势的变化。
- [0156] 54. 根据技术方案 36 所述的方法,其中检测所述样品的存在通过分析物测量仪器的微处理器执行。
- [0157] 55. 根据技术方案 36 所述的方法,其中所述分析物的反应产生被所述两个电极测定为电流的电活性物质。
- [0158] 56. 根据技术方案 36 所述的方法,其中所述两个电极包括相反面对的取向。
- [0159] 57. 根据技术方案 36 所述的方法,其中所述两个电极包括面向的取向。
- [0160] 58. 电化学系统,包括 :
  - [0161] (a) 电化学传感器,所述电化学传感器包括被构造为与测试计量器配合的电触点,所述电化学传感器包括 :
    - [0162] (i) 处于相隔开关系的第一电极和第二电极,和
    - [0163] (ii) 试剂 ;和
  - [0164] (b) 所述测试计量器,所述测试计量器包括处理器,所述处理器被构造为当将电压施加到测试条上时从所述测试条接收电流数据,所述处理器还被构造为采用相同的所述两个电极,基于计算的分析物的浓度和测量的填充时间来确定经校正的分析物的浓度。
- [0165] 59. 根据技术方案 58 所述的电化学系统,其中所述测试计量器包括数据存储器,所述数据存储器包含分析物的浓度阈值、第一填充时间阈值和第二填充时间阈值。
- [0166] 60. 根据技术方案 58 所述的电化学系统,还包括加热元件,所述加热元件配置为对所述电化学传感器的至少一部分进行加热。
- [0167] 61. 根据技术方案 58 所述的电化学系统,其中所述电化学传感器包括葡萄糖传感器。
- [0168] 62. 根据技术方案 58 所述的电化学系统,其中所述电化学传感器包括免疫传感器。
- [0169] 63. 根据技术方案 58 所述的电化学系统,其中所述电化学传感器、所述测试计量器和所述处理器中的至少一个被构造为用于测量所述样品的温度。
- [0170] 64. 根据技术方案 58 所述的电化学系统,其中所述分析物包括 C- 反应性蛋白。
- [0171] 65. 根据技术方案 58 所述的电化学系统,其中所述分析物包括葡萄糖。
- [0172] 66. 根据技术方案 58 所述的电化学系统,其中所述样品包括血液。

- [0173] 67. 根据技术方案 58 所述的电化学系统, 其中所述样品包括全血。
- [0174] 68. 根据技术方案 58 所述的电化学系统, 其中所述第一电极和所述第二电极包括相反面对的取向。
- [0175] 69. 根据技术方案 58 所述的电化学系统, 其中所述第一和第二电极包括面向的取向。

## 附图说明

- [0176] 通过以下结合附图的具体实施例部分, 将更完整地理解本发明, 其中:
- [0177] 图 1 示出了根据本发明的确定样品中分析物的浓度的方法的示例性方法的流程图;
- [0178] 图 2A 示出了根据本发明的电化学电池的一个示例性实施例的侧正视示意图 (未按比例绘制);
- [0179] 图 2B 示出了从上方观看图 2A 的电化学电池的平面图;
- [0180] 图 3 示出了根据本发明的中空电化学电池的一个示例性实施例的剖面示意图 (未按比例绘制);
- [0181] 图 4A 示出了根据本发明的组装测试的透视图;
- [0182] 图 4B 示出了根据本发明的未组装测试条的分解透视图;
- [0183] 图 4C 示出了根据本发明的测试条的近端部分的放大透视图;
- [0184] 图 5A 示出了本文公开的测试条的一个实施例的仰视平面图;
- [0185] 图 5B 示出了图 5A 的测试条的侧平面视图;
- [0186] 图 5C 示出了图 5B 的测试条的俯视平面图;
- [0187] 图 5D 为图 5C 的测试条的近端部分的部分侧视图;
- [0188] 图 6 示出了根据本发明的免疫传感器的一个示例性实施例的分解图, 其中所述免疫传感器被配置为结合具有用于计算填充时间的电化学检测系统的控制单元使用;
- [0189] 图 7 示出了使用本文提供的电化学电池的一个示例性实施例结合用于测试多个血样的示例性实施例得到的电流对时间瞬态值图线;
- [0190] 图 8 示出了使用本文提供的电化学电池的另一示例性实施例结合用于测试多个血样的示例性实施例得到的电流对时间瞬态值的图线;
- [0191] 图 9 示出了使用固定时间方法和根据一个示例性实施例的可变预脉冲时间方法测试多个血样的结果的图线;
- [0192] 图 10 示出了本文提供的多个血样的填充时间对血细胞比容水平的图线;
- [0193] 图 11 示出了测试电压波形, 其中测试计量器在预定时间间隔内施加多个测试电压;
- [0194] 图 12 示出了在不针对填充时间校正的情况下测试多个血样的结果的图线;
- [0195] 图 13A 示出了与图 12 相同的数据, 其根据血样的血细胞比容进行描绘;
- [0196] 图 13B 示出了图 12 中显示的数据针对填充时间进行校正的图线, 其根据血样的血细胞比容进行描绘;
- [0197] 图 14 示出了在临床设置中测试多个血样的结果的图线;
- [0198] 图 15 示出了结合本文提供的用于测试多个样品的示例性实施例, 当血细胞比容

在 15% 至 72% 的范围内的血液被装载到另一示例性实施例的电化学传感器中时获得的电流对时间瞬态值的图线；

[0199] 图 16 示出了图 15 中显示的数据的另一图线。

## 具体实施例

[0200] 以下详细说明应参考附图来阅读，其中不同附图中的相同元件使用相同编号。附图（未必按比例绘制）描写所选择的实施例，并不旨在限制本发明的范围。详细说明以举例的方式而不是限制性方式说明了本发明的原理。

[0201] 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元件的集合可以完成如本文所描述的其想要达到的目的的适当的尺寸公差。另外，本文所用的术语“患者”、“宿主”、“使用者”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，不过本主题发明在人患者中的使用代表着优选的实施例。

[0202] 现在将描述某些示例性实施例，从而得到对本文所公开的装置和方法的结构、功能、制造和使用的原理的全面理解。这些实施例的一个或多个实施例在附图中示出。本领域的技术人员将会理解，本文具体描述并在附图中示出的装置和方法是非限制性示例性实施例，并且本发明的范围仅由权利要求书限定。结合一个示例性实施例示出或描述的特征可以与其他实施例的特征组合。旨在将这种修改和变型包括在本发明的范围内。

[0203] 本发明公开的系统和方法适用于确定各种样品中的多种分析物，并且尤其适用于确定在全血、血浆、血清、间质液或者它们的衍生物中的分析物。在示例性实施例中，基于薄层电池设计的葡萄糖测试系统具有相对电极和三脉冲电化学检测，其快速（例如，约 5 秒或更少的分析时间）、需要少量的样品（例如，约 0.4 μL 或更少）并可提供血糖测量的改进的可靠性和精确度。在用于分析分析物的反应单元中，样品中的葡萄糖可利用葡萄糖脱氢酶被氧化为葡萄糖酸内酯，并且可使用电化学活性介质来使电子穿梭于酶与钯工作电极之间。更具体地讲，涂覆反应单元中的至少一个电极的试剂层可包括基于吡咯喹啉醌 (PQQ) 辅因子的葡萄糖脱氢酶 (GDH) 和铁氰化物。在另一个实施例中，基于 PQQ 辅因子的酶 GDH 可用基于黄素腺嘌呤二核苷酸 (FAD) 辅因子的酶 GDH 替代。当血液或对照溶液注入反应室中时，葡萄糖被 GDH(ox) 氧化，并在此过程中将 GDH(ox) 转化为 GDH(red)，如以下化学转化 T. 1 所示。注意，GDH(ox) 指 GDH 的氧化状态，GDH(red) 指 GDH 的还原状态。

[0204] T. 1 D-Glucose+GDH(ox) → Gluconic acid+GDH(red)

[0205] 可利用稳压器将三脉冲电势波形施加到工作电极和对电极，得到用于计算葡萄糖浓度的测试电流瞬态值。此外，从测试电流瞬态值中获得的额外信息可用于在样品基质之间进行区分并且校正血样中由于血细胞比容、温度变化、电化学活性组分造成的波动，并识别可能的系统误差。

[0206] 原理上，本发明的方法可与具有分离的第一和第二电极以及试剂层的任意种类的电化学电池一起使用。例如，电化学电池可采取测试条的形式。在一个方面，测试条可包括通过薄隔离件分离的两个相对电极，以限定布置试剂层的样品容纳室或区域。申请人注意到其它类型的测试条，包括，例如，具有共平面电极的测试条也可用于本文描述的方法中。

[0207] 本文公开的用于确定样品中分析物的浓度的方法可以结合任意样品分析装置和 / 或系统使用。所述系统通常包括至少一个工作电极和一个对电极，其间可施加有电势。样

品分析装置可通常与用于在电极之间施加电势的组件（例如，计量器）相关。申请人注意到多种测试计量器可用于本文描述的系统和方法中。但是，在一个实施例中，测试计量器包括至少一个处理器，其可包括被构造为用于执行计算以及被构造为用于数据分类和 / 或存储的一个或多个控制单元，所述计算能够根据至少一个测得的或计算出的参数来计算校正因子。所述微处理器可采取混合信号微处理器 (MSP) 的形式，例如，Texas Instruments MSP 430。TI MSP 430 可被构造为还执行一部分稳压器功能和电流测量功能。另外，MSP 430 还可包括易失性和非易失性存储器。在另一个实施例中，许多电子元件可按照专用集成电路的形式与微控制器一体形成。

[0208] 所述样品分析装置还可以与能够在样品引入装置时测量其填充时间的一个或多个部件相关。所述部件还能够根据填充时间计算样品中分析物的浓度。所述部件在本文中一般指控制单元。另外，术语分析物、抗原和抗体在本文中可互换地使用，因而，除非另外指明或为本领域技术人员合理知悉，否则一个术语的使用同样适用于全部三个术语。

[0209] 在用于确定样品中分析物的浓度的方法的一个示例性实施例中，将样品引入具有工作电极和对电极的样品分析装置的电化学电池中。可在电化学电池的工作电极和对电极之间施加电势，并可确定样品进入（例如）电化学电池的毛细空间的填充时间。可至少根据样品的填充时间来计算预脉冲时间，并可在与预脉冲时间长短相同的时间内在工作电极和对电极之间施加电势。然后可以确定样品中分析物的浓度。通过由填充时间计算预脉冲时间，可以实现针对分析物的浓度的更准确的结果。例如，可以将由整个样品中不同的血细胞比容水平引起的那些误差计算在内，因而可以得到样品中分析物的浓度的更为准确的确定结果。如下文更为详细的讨论，该方法也可将温度作用计算在内。在用于检测样品中分析物的浓度的一个替代性实施例中，在确定的初始填充速度的基础上而不是在确定的填充时间的基础上对误差进行校正。在 2009 年 12 月 30 日提交的 Ronald C. Chatelier、Dennis Rylatt、Linda Rainieri 和 Alastair M. Hodges 的标题为“Systems, Devices and Methods for Measuring Whole Blood Haematocrit Based on Initial Fill Velocity”（基于初始填充速度测量全血细胞比容的系统、装置和方法）的专利申请序列号 No. 12/649,509 中公开了此类方法的一个实例，该专利申请的全部内容由此以引用方式并入。

[0210] 在一个替代性实施例中，可以确定血细胞比容水平的估算值。在一些实施例中，所述血细胞比容水平的估算值可以在不参照相关的分析物的浓度的情况下确定出。因此，可以做出与诸如贫血等症状相关的评估。在所述系统中，仅测量血细胞比容水平，而不做出其它浓度确定。在本发明公开的教导的基础上确定血细胞比容水平可以允许通常在小于 1 秒内快速准确地做出确定。例如，仅仅通过将血液滴在样品分析装置的传感器带上，便可以在小于 1 秒内确定出一滴血液的血细胞比容水平。在将血液置于带上时，可以几乎即时提供血细胞比容水平的数字读数。

[0211] 可以多种方式使用填充时间来改进分析物的浓度的确定。例如，可使用样品的填充时间来计算预脉冲时间。通过根据填充时间调整预脉冲时间，可对花费较长时间填充传感器的样品提供较长的反应时间。例如，如果样品包括全血，则血细胞比容水平可为样品填充时间中的一个因素。根据填充时间调整预脉冲时间可以因而使得在一定范围内的血细胞比容水平中确定出更为准确的浓度值。在一些实施例中，血细胞比容水平可与填充时间有关，例如，可根据填充时间确定出血细胞比容水平的估算值。在此类实例中，可在分析物

的浓度的确定过程中将血细胞比容水平计算在内,从而提供更为准确的分析物的浓度确定值。

[0212] 在一个示例性实施例中,可使用图 1 所示的步骤来确定样品中分析物的浓度。如图所示,首先将样品引入装置中。可至少结合本文公开的一些系统和方法使用任何类型的样品分析装置。作为非限制性实例,这些装置可以包括电化学电池、电化学传感器、葡萄糖传感器、葡萄糖计量器、血红蛋白传感器、抗氧化剂传感器、生物传感器和免疫传感器。样品分析装置的一个示例性实施例是电化学传感器。所述电化学传感器可包括至少两个电极。该至少两个电极可以任何方式配置,例如所述电极可以在同一平面上或在不同平面上。可将样品引入电化学电池中。

[0213] 在一个实施例中,可通过自动技术检测样品的引入,其中所述计量器监测电压、电流或电容的变化,该变化表明样品已经被给予样品反应室。或者,可以通过人工技术检测该生理样品,其中使用者目视观察样品反应室的填充,并通过按压按钮而引发测试。在另一个实施例中,计量器中的光学检测器可感测样品的剂量。样品填充反应室所用的时间可同样通过任意数量的相似技术进行测量。在一个实施例中,可将电极配置为使得在将样品引入传感器时,随着样品填充传感器而先于第一电极与第二电极接触,或同时接触第一和第二电极。不过,随着样品填充传感器,第一电极限制其相对于施加在第二电极上的电压而能够保持的电流。由此该第一电极可以限制流过电化学传感器的电流。在样品接触第一电极之前、同时或之后,可在电极间施加电势,使得在第一和第二电极通过样品液体桥接时其间有电流流过。在本文公开的方法的一个实施例中,传感器填充过程中电流对时间反应可以用来确定充分填充传感器的点。例如,充分填充可指足量的液体已经将传感器填充为整体覆盖至少第一电极。在一些实施例中,电流对时间反应可以为:电流变化速度随时间是不连续的,例如电流降低的幅度增大或增大的速度减小。上述方法的一个实例公开于 Kranendonk 等人的美国专利申请序列号 No. 12/885,830,其标题为“Apparatus and Method for Improved Measurements of a Monitoring Device”(用于改进监视装置的测量的设备和方法),提交于 2010 年 9 月 20 日,其全部内容由此以引用方式并入。

[0214] 在本文公开的方法的一个实施例中,在将引入所述装置的样品填充电化学电池时,可以在电化学电池的第一和第二电极间施加一段时间的约 +10mV 至约 +30mV 的电势,所述一段时间如约 1000ms。在一个示例性实施例中,随着样品引入装置以填充电池,约 +20mV 的电势可施加在第一和第二电极之间。在这段时间内可以预定的间隔测量电极间流动的电流。例如,可以每 2 毫秒(“ms”)测量电流,并且每 10ms 储存平均电流。例如,通过控制单元可以随后分析该电流数据。在一些实施例中,该控制单元可以包括微处理器。在样品填充该装置时,对在大约 1000ms 内测得的电流数据的分析可包括确定电流有预定量下降的最新时间。这个时间可用作样品的填充时间(FT)。例如,在一个实施例中,在 40ms 间隔内电流有高于 0.4 微安(“ $\mu$  A”)下降的最新时间可用来确定样品已填充电池的时间。

[0215] 在一些实施例中,确定电流下降时间的步骤可包括:计算至少两个电流值之间的差值,所述差值大于或小于预定阈值。可采用各种预定阈值。例如,当工作电极的面积为约 4.2 平方毫米并且确定血细胞比容高达约 75% 时,在约 40ms 的时间段内,预定阈值可在约 0.4 微安的范围内。在另一示例性实施例中,当工作电极的面积为约 4.2 平方毫米并且确定血细胞比容高达约 60% 时,在约 50ms 的时间段内,预定阈值可在约 0.7 微安至约 0.9 微安

的范围内。在一些实施例中，确定电流下降时间的步骤可包括：计算随时间改变的测得的电流的拐点。

[0216] 在一些实施例中，检测样品存在的步骤可包括在两个电极之间施加电势，并且测量大于或小于预定阈值的电流值的变化。可采用各种预定阈值。例如，当工作电极的面积为约 4.2 平方毫米时，预定阈值可在约 3 微安的范围内。在其它实施例中，检测样品存在的步骤可包括：在两个电极之间施加大体恒定的电流，并测量大于或小于预定阈值的电势的变化。例如，预定阈值可在约 200mV 的范围内。在其它示例性实施例中，阈值可为约 400mV。

[0217] 在样品充满电池后，可在第一和第二电极之间施加具有第一极性的第一电势，并测得所得电流作为时间的函数。例如，所述第一电势可以指代预脉冲。在一些实施例中，可施加预脉冲的时间长度可为约 5 秒。在其它实施例中，可采用上述任何技术确定的样品的填充时间 (FT) 可以用来计算可施加的预脉冲时间长度。例如，所述时间段可以指代预脉冲时间 (PPT)。例如，预脉冲时间的计算可使得花费较长时间填充传感器的样品有较长的预脉冲时间。在一个实施例中，可以根据下述示例性参数设定预脉冲时间。例如，所述预脉冲时间可根据下式计算：

$$[0218] PPT(\text{ms}) = 3000 + (FT - 300) \times 9.3$$

[0219] 出于计算的目的，对于小于 300ms 的填充时间，可将所述填充时间设定为 300ms。该计算使得可以调整预脉冲时间 (PPT)，以使花费多于预定时间量如约 300ms 来填充传感器的样品有较长的反应时间。出于简化计算的目的并为了在总测试时间上设定边界，如果填充时间比预定的时间长度长，则可设定最大预脉冲时间。例如，在一个实施例中，如果填充时间大于约 500ms，例如为约 515ms，则所述预脉冲时间 (PPT) 可以设定为等于 5000ms。因此，在该示例性实施例中，该最小 PPT（对于填充时间小于约 300ms 而言）为 3000ms，最大 PPT（对填充时间大于约 500ms，例如约 515ms 而言）为约 5000ms。在其它实施例中，计算预脉冲时间可被调整为将特定样品或分析物的其它特性和需求计算在内。例如，以上显示的等式中的用于计算预脉冲的变量和常量可被调整为提供交替的最大和最小预脉冲或它们的组合。

[0220] 在确定预脉冲时间后，可以在与预脉冲时间 (PPT) 相等的时间于电池电极间施加电势，并测得的所得电流随时间改变。该数据（随时间改变的电流）的至少一部分提供了第一时间 - 电流瞬态值。第一电势相对于第二电极的负值可以足够大，使得第二电极用作其中可测量有限的氧化电流的工作电极。在经过第一时间间隔之后，可以在第二时间间隔内于第一和第二电极之间施加第二电势。第二电势引起了测量为时间函数的电流，从而生成第二时间 - 电流瞬态值。在一个实施例中，所述第二电势具有与第一极性相反的第二极性。例如，所述第二电势相对于第二电极的正值足够大，使得该第一电极用作其中可测量有限的氧化电流的工作电极。在一个示例性实施例中，所述第一电势和第二电势的范围可以是约 -0.6V 至约 +0.6V。在一个实施例中，时间 - 电流瞬态值的时间间隔的范围可以是约 1 秒至 10 秒，优选地为约 1 至 5 秒。在另一实施例中，第一时间间隔和第二时间间隔的和小于约 5 秒。还应该指出的是，所述第一时间间隔可以不必与第二时间间隔相同。在一个实施例中，在施加第一电势后即刻施加第二电势。在一个可供选择的实施例中，在第一电势和第二电势之间引入延时或开路电势。在另一个可供选择的实施例中，在样品反应室中检测到生理样品后、并在施加第一电势之前引入延时。所述延时的范围可以是约 0.01 至约 3

秒, 优选为约 0.05 秒至约 1 秒, 最优选为约 0.5 秒至约 0.9 秒。

[0221] 在一个示例性实施例中, 可在第一测试电势时间  $T_1$ , 例如, PPT 毫秒内于电极之间施加第一测试电势  $E_1$ 。例如, 可以施加的电势为 +300mV。在经过第一测试电势时间  $T_1$ , 例如, PPT 毫秒后, 可以在第二测试电势时间间隔  $T_2$  内于电极间施加第二测试电势  $E_2$ , 例如, 在 1000ms 内施加 -300mV。在  $T_1$  和  $T_2$  内, 可以测得随时间改变的电池电流, 其在本文中称作时间电流瞬态值或电流瞬态值, 并在第一测试电势时间间隔  $T_1$  内记作  $i_a(t)$ , 在第二测试电势时间间隔  $T_2$  内记作  $i_b(t)$ 。例如, 可以每 10ms 测量随时间改变的电流, 并每 50ms 储存平均电流。来自第一和第二电势的数据中的至少一部分(随时间改变的电流)可以提供第一和第二时间-电流瞬态值。然后可以使用任意多个算法从电流数据中确定样品中分析物的浓度。

[0222] 用于确定分析物的浓度的算法实例至少可以参见 Chatelier 等人的美国专利申请序列号 No. 11/278,341, 其标题是“Methods And Apparatus For Analyzing A Sample In The Presence Of Interferents”(在存在干扰物的情况下分析样品的方法和设备), 提交于 2006 年 3 月 31 日, 其全部内容由此以引用方式并入。在一个示例性实施例中, 使用与前述专利申请公开的那些相似的“无需校正的角校正 (corner-corrected) 算法”来分析电流数据。在一个实施例中, 可以使用等式 (Eq.) 1 中示出的算法计算分析物的浓度。

$$[0223] \text{等式 } 1 G = \left( \frac{i_r}{i_1} \right)^p \{ ai_2 - zgr \}$$

[0224] 在等式 1 中,  $G$  是分析物的浓度,  $i_1$ 、 $i_r$  和  $i_2$  是电流值, 项  $p$ 、 $zgr$  和  $a$  为经经验推导的校正常数。

[0225] 在本发明的一个实施例中,  $p$  可在约 0.2 至约 4 的范围内, 优选地约 0.1 至约 1 的范围内。校正因子  $a$  可用于将电化学电池尺寸的可能变化考虑在内。电化学电池尺寸上的变化可能造成测得电流的量级的成比例的偏移。在一些情况下, 制造方法可能造成一批测试条的电极区域不同于另一批测试条的电极面积。计算出每一批次测试条的校正因子有助于抵消电池高度和电极面积的变化。在测试条批次的校正过程中可算出该项  $a$ 。

[0226] 校正因子  $zgr$  用来将背景中的变化计算在内。在加入样品前电池的试剂层中可氧化物质的存在可能引发背景信号。例如, 如果在样品加入测试条之前试剂层含有少量铁氰化物(例如还原介质), 则测出的测试电流会有所提高, 该提高并不归因于分析物的浓度。因为对于特定批次的测试条来说, 这将造成全部测得的测试电流出现恒定的偏差, 所以可使用校正因子  $Z$  校正该偏差。与项  $p$  和  $a$  相似, 也可在校正过程中算出  $Z$ 。用于校正测试条批次的示例性方法如美国专利 No. 6,780,645 中所述, 该专利的全部内容由此以引用方式并入。

[0227] 在一个示例性实施例中,  $p$  可为 0.51,  $a$  可为 0.2, 并且  $zgr$  可为 5。虽然本文公开的方法的描述里使用了校正因子 : $p$ 、 $a$  以及  $zgr$ , 但是本领域技术人员应当理解它们的使用不是必须的。例如, 在一个实施例中, 葡萄糖浓度的计算可不使用  $p$ 、 $a$  和 / 或  $Z$ (在等式 1 中,  $p$  和 / 或  $a$  可被设置为等于一, 并且  $zgr$  可被设置为等于零)。等式 1 的推导可现于提交于 2005 年 9 月 30 日的标题为“Method and Apparatus for Rapid Electrochemical Analysis”(快速电化学分析的方法和设备) 的待审的美国专利申请 No. 11/240,797, 该专利申请的全部内容由此以引用方式并入。

[0228] 可以由第二电流瞬态值计算出电流值  $i_r$ , 可从第一电流瞬态值计算出电流值  $i_1$ 。等式 1 和后续等式中所述的全部电流值 (例如  $i_r$ 、 $i_1$  和  $i_2$ ) 可以使用电流的绝对值。在一些实施例中, 电流值  $i_r$  和  $i_1$  可以是电流瞬态值的时间间隔内的电流值的整数部分、电流瞬态值的时间间隔内的电流值总和、或电流瞬态值的平均电流值或单一电流值与电流瞬态值的时间间隔的乘积。对于电流值的总和, 可将从仅两个电流值至全部电流值的一系列连续电流测量值相加在一起。可以按照下面的讨论计算电流值  $i_2$ 。

[0229] 例如, 在第一时间间隔为 5 秒长的情况下,  $i_1$  可以是 5 秒长的时间段内的第 1.4 秒至第 4 秒间的平均电流,  $i_r$  可以是 5 秒长的时间段内的第 4.4 秒至第 5 秒间的平均电流, 如以下等式 2a 和 3a 所示。

$$[0230] \text{等式 } 2a \quad i_r = \sum_{t=4.4}^5 i(t)$$

$$[0231] \text{等式 } 3a \quad i_r = \sum_{t=1.4}^4 i(t)$$

[0232] 在另一实例中, 在第一时间间隔为 5 秒长的情况下,  $i_1$  可以是 5 秒长时间段的从 3.9 至 4 秒的电流之和, 并且  $i_r$  可以是 5 秒长时间段的从 4.25 至 5 秒的电流之和, 如以下等式 2b 和 3b 所示。

$$[0233] \text{等式 } 2b \quad i_r = \sum_{t=4.25}^5 i(t)$$

$$[0234] \text{等式 } 3b \quad i_r = \sum_{t=3.9}^4 i(t)$$

[0235] 通过等式 4 可将第一电流瞬态值的电流量级描述为时间的函数。

$$[0236] \text{等式 } 4 \quad i_a(t) = i_{ss} \left\{ 1 + 2 \sum_{n=1}^{\infty} \exp \left( \frac{-4\pi^2 n^2 D t}{L^2} \right) \right\}$$

[0237] 项  $i_{ss}$  是施加第一测试电势  $E_1$  后的稳态电流,  $D$  是介质的扩散系数,  $L$  是隔板的厚度。应该指出的是, 在等式 4 中,  $t$  指在第一测试电势  $E_1$  被施加之后经历的时间。通过等式 5 可以将第二电流瞬态值的电流量级描述为时间的函数。

$$[0238] \text{等式 } 5 \quad i_b(t) = i_{ss} \left\{ 1 + 4 \sum_{n=1}^{\infty} \exp \left( \frac{-4\pi^2 n^2 D t}{L^2} \right) \right\}$$

[0239] 与等式 4 中的指数项相比, 等式 5 中的指数项存在两点不同, 因为, 由与第一测试电势  $E_1$  的极性相反的第二测试电势  $E_2$  生成的第二电流瞬态值是在第一测试电势  $E_1$  后即刻施加的。应该指出的是, 等式 5 中的  $t$  指施加第二测试电势  $E_2$  后经历的时间。

[0240] 可将第一测试电势时间间隔  $T_1$  内的峰值电流记为  $i_{pa}$ , 并可将第二测试电势时间间隔  $T_2$  内的峰值电流记为  $i_{pb}$ 。如果在分别施加第一测试电势  $E_1$  和第二测试电势  $E_2$  后的同样短的时间内, 例如在 0.1 秒内, 测量第一峰值电流  $i_{pa}$  和第二峰值电流  $i_{pb}$ , 则可使等式 5 减去等式 4 来得到等式 6。

$$[0241] \text{等式 } 6 \quad i_{pb} - 2i_{pa} = -i_{ss}$$

[0242] 因为已经确定  $i_{pa}$  主要受到干扰物的控制, 所以可使用  $i_{pb}$  与  $i_{pa}$  一起来确定校正因子。例如, 如下所示, 可在数学函数中使用  $i_{pb}$  与  $i_{pa}$  一起来确定校正电流, 该校正电流与葡

葡萄糖成正比，并对干扰物的敏感度较小。

[0243] 等式 7 推导用来计算电流  $i_4$ ，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。

$$[0244] \text{等式 } 7 i_2 = i_r \left\{ \frac{i_{pb} - 2i_{pa} + i_{ss}}{i_{pb} + i_{ss}} \right\}$$

[0245] 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。对于大于最小时间下的电流，使用等式 8A 来估算项  $i_{ss}$ ，其中合适的最小时间可以由等式 8B 估算出。

$$[0246] \text{等式 } 8A i(t) = i_{ss} \left\{ 1 + 4 \exp \left( \frac{-4\pi^2 D t}{L^2} \right) \right\}$$

$$[0247] \text{等式 } 8B t_{\text{最小值}} = \frac{-L^2 \ln 0.01}{12\pi^2 D}$$

[0248] 其中， $i_{ss}$  为施加第二电势后的稳态电流， $i$  为随时间改变的测量电流， $D$  为氧化还原活性分子的扩散系数，其中该系数可由菲克第一定律，即  $J(x, t) = -DdC(x, t)/dx$  确定， $L$  为隔板厚度， $t$  为施加第二电势的时间，其中在第二时间间隔开始时  $t = 0$ 。

[0249] 在一个示例性实施例中，可以根据等式 9 计算电流值  $i_2$ 。

$$[0250] \text{等式 } 9 i_2 = i_r \left( \frac{i(4.1) - 2i(1.1) + i_{ss}}{i(4.1) + i_{ss}} \right)$$

[0251] 因此，等式 1 能够在存在干扰物的情况下实现对分析物的浓度的精确测量。

[0252] 如上所述，在不参照相关的分析物的浓度的情况下，可以确定血细胞比容水平的估算值。例如，可由电流值和分析物的浓度确定出一滴血液中的血细胞比容水平。在一个示例性实施例中，血细胞比容 (H) 的估算值可以由等式 10 推导出。

$$[0253] \text{等式 } 10 H = -162.5 \log(i_r) + 119.1 \log(G) + 235.4$$

[0254] 在一些实施例中，根据血细胞比容水平，例如使用等式 11A 和 11B 可以对分析物的浓度 (G) 值进行校正。

$$[0255] \text{等式 } 11A G' = G + \text{Corr} \quad \text{对于 } G < 100 \text{ mg/dL}$$

$$[0256] \text{等式 } 11B G' = G(1 + \text{Corr}/100) \quad \text{对于 } G \geq 100 \text{ mg/dL}$$

[0257] 在等式 11A 和 11B 中，校正因子 Corr 可以使用正弦函数计算出，所述正弦函数的振幅随 H 而变化。例如，在 H < 30% 的值下，可以使用下述等式来计算 Corr。

$$[0258] \text{等式 } 12A \text{Corr} = -0.4(30-H) \sin(\pi G/400) \quad \text{对于 } G < 400 \text{ mg/dL}$$

$$[0259] \text{等式 } 12B \text{Corr} = 0 \quad \text{对于 } G \geq 400 \text{ mg/dL}$$

[0260] 其中 Corr 的范围限制在 0 至 -5。

[0261] 在 H > 50% 时，可使用“非对称正弦函数”，其中正向凸出部和负向凸出部是不同的。但是，该函数是连续的，从而使校正中不存在突发的阶跃。例如，等式 13A 至 13C 可用来针对 H > 50% 计算 Corr。

$$[0262] \text{等式 } 13A \text{Corr} = -0.2(H-50) \sin(\pi G/180) \quad \text{对于 } G < 180 \text{ mg/dL}$$

$$[0263] \text{等式 } 13B \text{Corr} = -0.5(H-50) \sin(\pi G/180) \quad \text{对于 } 180 \leq G \leq 270 \text{ mg/dL}$$

$$[0264] \text{等式 } 13C \text{Corr} = +0.5(H-50) \quad \text{对于 } G > 270 \text{ mg/dL}$$

[0265] 其中对于  $G < 180$  将 Corr 的范围限制在 0 至 -5, 对  $G \geq 180$ , 为 0 至 5。

[0266] 在另一个实施例中, 分析物的浓度 (G) 的值可 (例如) 利用等式 14A(当  $G < 100\text{mg/dL}$ ) 和 14B(当  $G \geq 100\text{mg/dL}$ ) 结合等式 15A、15B 和 15C 根据填充时间进行校正, 而不用推导血细胞比容 (H) 的估算值。

[0267] 等式 14A  $G' = G + \text{Corr}$  对于  $G < 100\text{mg/dL}$

[0268] 等式 14B  $G' = G(1 + \text{Corr}/100)$  对于  $G \geq 100\text{mg/dL}$

[0269] 等式 14A 和 14B 中的校正因子 Corr 可根据填充时间 (FT) 基于一系列 FT 的阈值进行计算。例如, 利用两个 FT 的阈值 ( $Th_1$  和  $Th_2$ ), 以下等式可用于计算 Corr。

[0270] 等式 15A 如果  $Th_1 < FT < Th_2$ , 则  $\text{Corr} = 50(FT - Th_1)$

[0271] 等式 15B 如果  $FT < Th_1$ , 则  $\text{Corr} = 0$

[0272] 等式 15C 如果  $FT > Th_2$ , 则  $\text{Corr} = 10$

[0273] 在一个示例性实施例中, 阈值  $Th_1$  可为约 0.2 秒, 阈值  $Th_2$  可为约 0.4 秒。例如, 当血液在小于约 0.2 秒的时间内充满传感器时, 该填充行为可被描述为接近于理想情况。小于约 0.2 秒的填充时间通常当血细胞比容足够低的情况下发生, 此时样品的粘度对样品的填充行为具有最小的影响。作为低血细胞比容的结果, 多数葡萄糖据信被分成血浆相, 此时其可快速被氧化。在这些情况下, 基本不需要针对填充时间效果校正葡萄糖结果, 并且校正因子可设置为零。作为另外一种选择, 当样品中的血细胞比容很高时, 样品的粘度可影响样品的填充时间。结果, 样品可采用比约 0.4 秒更长的时间来填充传感器。作为高血细胞比容的结果, 多数葡萄糖据信被分成红血细胞, 并且较低比率的葡萄糖被氧化。在这些情况下, 葡萄糖结果可根据填充时间进行校正。但是, 不过度校正葡萄糖值可以是重要的, 因此, 在示例性实施例中, 校正因子可被限制为约  $10\text{mg/dL}$  血浆葡萄糖的最大值, 或该信号的约 10%。经经验推导的线性等式可用于随着填充时间在约 0.2 至约 0.4 秒的范围内增加而将校正项在约 0 至约 10 的范围内增加。

[0274] 可结合本文公开的系统和方法中的至少一些而使用的装置的一个示例性实施例是葡萄糖传感器。所述葡萄糖传感器可以包括电化学电池, 如图 2A 和 2B 示出的电池。该电池可以包括具有上表面 202 和下表面 203 的薄带隔膜 201, 还可包括电池区 204, 该电池区限定在设置于下表面 203 上的工作电极 206 和设置于上表面 202 上的对向 / 参考电极 205 之间。可将隔膜厚度选择为实现所需的结果, 例如使来自对电极的反应产物到达工作电极。例如, 可将该隔膜厚度选择为使得所述电极分开距离  $t$ , 该距离  $t$  可以是足够近的, 使得对电极处的电化学反应产物可以在测试时间内迁移至工作电极, 并可以基本上实现稳态扩散分布。通常  $t$  可以小于大约 500 微米, 或者处于约 10 微米至约 400 微米的范围内, 更特别地处于约 80 微米至约 200 微米的范围内。在一个实施例中, 可将电极间的间隔选择为使得来自对电极的反应产物在分析结束前到达工作电极。

[0275] 电极也可具有多种配置。例如, 电极可以是平面的。另外, 尽管在图示实施例中电极 205 和 206 彼此面向并基本上是相对的, 但是在其它实施例中, 可将电极调整为只彼此面向, 它们可以基本上彼此相对, 或者可以具有并列构型, 其中电极大约放置在同一平面内。不同的电极配置的实例可至少见于提交于 2003 年 10 月 14 日的 Hodges 的美国专利 No. 7, 431, 820, 其标题为“Electrochemical Cell”(电化学电池), 该专利的全部内容由此以引用方式并入。

[0276] 可在隔膜 201 的上表面 202 上限定出样品沉积或“目标”区域 207，并且其距电池区 204 的间距距离要大于隔膜厚度。隔膜 201 可以具有扩散区 208，该扩散区可以在目标区域 207 和电池区 204 之间延伸。合适的试剂可以包括氧化还原介质 M、酶 E 和 pH 缓冲剂 B，其中的每一种试剂均可包含在隔膜的电池区 204 内，和 / 或包含在电池区 204 和目标区域 207 之间。在传感器的应用中，可将一滴血液置于目标区域 207 中，并且所述血液成分可以朝电池区 204 芯吸。

[0277] 各个电极 205 和 206 可具有预定区域。在图 2A 和 2B 的实施例中，电池区 204 可由可对应于电极 205 和 206 边缘的隔膜的边缘 209、210 和 211 以及电极的前缘（相对目标区域 207）212、213 限定。在本发明实例中，电极可以是约 600 埃厚，可以是约 1mm 至约 5mm 宽，但是在不脱离本发明范围的前提下，可以使用多种其它尺寸和参数。

[0278] 作为另外一种选择，除了目标区域 207 之外，隔膜的两侧可覆盖有层合层 214（从俯视图中略去），这可用于防止水分从样品中的蒸发，并为装置提供机械耐用性。据信，水分的蒸发是不可取的，因为这会使样品浓缩，使得电极变干，并使得溶液冷却，虽然仍可按以上方式估算扩散系数，但这将影响扩散系数并减缓酶动力。

[0279] 如图 3 所示，在一个可供选择的实施例中，提供了一种结合本文公开的系统和方法使用的中空电化学电池。该电极 305 和 306 可以由隔开的聚合物壁 330 支承，来限定中空电池。可在电池的一侧上设置开口 331，并由此使样品进入腔体 332。虽然一些实施例中可包括有隔膜，但是这个实施例中并没有使用隔膜。至少如上所述，该电极可具有多种配置。作为非限制性实例，电极间的间隔可以小于约 500 微米，优选在约 10 微米或约 20 微米至约 400 微米的范围内，更优选在约 80 微米至约 200 微米的范围内。有效电池容积可以是约 1.5 微升或更小。

[0280] 图 2A、2B 和图 3 的电化学电池可以结合本文公开的装置、系统和方法的计量器、控制单元、其它部件和步骤使用。与图 2A、2B 和图 3 的电化学电池相关的其它公开可见于 Hodges 等人的美国专利 No. 6,284,125，其标题是“Electrochemical cell”（电化学电池），提交于 1998 年 4 月 17 日，该专利的全部内容由此以引用方式并入。例如，结合本公开使用的电化学电池可具有两个电极对。该电极对可以包括工作电极、对电极、对向 / 参考电极和单独的参考电极的任意组合。

[0281] 结合本文公开的系统和方法的至少一部分使用的装置的另一示例性实施例是下文描述和图 4A 至 5D 示出的传感器。该传感器可以是测试条 62 的形式，该测试条包括细长主体 59，该主体沿纵轴 L 从近端 80 延伸至远端 82，并具有侧边缘 56 和 58。主体 59 可包括近端样品反应室 61，该反应室包括电极 164 和 166 以及试剂 72。测试条主体 59 还可包括远端放置的用于与测试计量器（未示出）进行电通信的电触点 63 和 67。

[0282] 在一个方面，测试条 62 由多个层形成，所述多个层包括第一导电层 66、隔板 60 和第二导电层 64。在一个实施例中，第一导电层 66 和 / 或第二导电层 64 可以由放置在绝缘片（未示出）上的多种导电材料形成。隔板 60 可由多种电绝缘材料形成，并可包括粘合剂或由粘合剂形成。本领域技术人员将会知道，尽管示出的是三层测试条，但是可使用额外的导电层或电绝缘层来形成测试条主体 59。

[0283] 如图 4A 至 4C 所示，可以通过第一导电层 66、第二导电层 64 和隔板 60 限定近端样品反应室 61。如下文更为详细的说明，反应室 61 还可包括试剂 72 和第一电极 166 和第二

电极 164。例如，隔板 60 中的切口区域 68 可使第二导电层 64 和第一导电层 66 的一部分暴露出，并因而分别限定第一电极 166 和第二电极 164。试剂 72 可以是在第一电极 166 上设置的层的形式。

[0284] 在一个实施例中，将反应室 61 调整为用于分析小体积样品。例如，样品反应室 61 可以具有的容积为约 0.1 微升至约 5 微升，优选为约 0.2 微升至约 3 微升，更优选为约 0.3 微升至约 1 微升。为了适应小样品体积，优选使电极紧密排列。例如，在隔板 60 限定出第一电极 166 与第二电极 164 之间的距离时，隔板 60 的高度的范围可以是约 1 微米至约 500 微米，优选为约 10 微米至约 400 微米，更优选为约 40 微米至约 200 微米。

[0285] 为了进一步减小反应室 61 的容积，可以调整切口区域 68 和 / 或主体 59 的纵向和 / 或横向尺寸。例如，测试条主体 59 可以包括切除部分 51 和 52，使得反应室 61 的横向宽度小于测试条主体 59 的总宽度（最宽处的宽度）。切除部分 51 和 52 也可有助于向反应室 61 递送样品。例如，切除部分 51 和 52 可具有与使用者手指部分相对应的形状。在使用者用手指针刺挤出一滴血液时，切除部分 51 和 52 可有助于使用者使他 / 她手指上的样品与主体 59 的侧边缘 56 和 58 中的样品接收口（例如开口 70）对齐。本领域技术人员将会知道，尽管示出了两个切除部分，但是测试条主体 59 可以只包括单个切除部分或不包括切除部分。

[0286] 如上所述，测试条主体 59 的近端部分可以包括至少一个用于向反应室 61 递送样品的样品递送口。例如，切口区域 68 可以横向延伸至测试条主体 59 的侧边缘 56 和 58，以提供两个用于向样品反应室 61 递送生理流体的开口 70。在存在两个开口 70 时，一个开口可作为用于递送流体样品的样品接收口，而另一个可作为排气孔。本领域技术人员将会知道，可使用下述替代性结构来向样品反应室 61 递送样品，所述结构包括位于测试条主体 59 的不同位置上的样品接收口和 / 或排气孔，例如位于第一和 / 或第二导电层 66 和 64 中的样品接收口和 / 或排气孔。

[0287] 在一个实例中，将测试条 62 调整为通过毛细作用将样品拉入反应室 61 中。例如，在使液体样品（如全血）接触开口 70 之一时，可调整反应室 61 和开口 70 的尺寸和表面特性以使其适于生成毛细作用力。本领域技术人员将会知道，反应室 61 可包括用来（协助）生成毛细作用力的附加结构，例如小珠、多孔膜和 / 或其它填充剂。

[0288] 如上所述，可在反应室 61 内设置诸如试剂 72 的试剂。试剂 72 的成分可因目标分析物和期望的样品形式而不同。在一个方面，试剂 72 包括至少一种介质和酶，并沉积在第一电极 166 上。多种介质和 / 或酶都在本发明的精神和范围内。例如，合适的介质的实例包括，铁氰化物、二茂铁、二茂铁衍生物、锇联吡啶络合物、钉 (III) 四氮六甲圜和醌衍生物。合适的酶的实例包括，葡萄糖氧化酶、基于吡咯喹啉醌 (PQQ) 辅因子的葡萄糖脱氢酶 (GDH)、基于烟酰胺腺嘌呤二核苷酸辅因子的 GDH 以及基于 GDH (FAD-GDH) 的黄素 - 腺嘌呤二核苷酸。将会适合制作试剂层 72 的一个示例性试剂制剂在待审的美国专利申请序列号 No. 10/242,951 中有所描述，其标题为“Method of Manufacturing a Sterilized and Calibrated Biosensor-Based Medical Device”（制造消毒和校准后的基于生物传感器的医疗装置的方法），其美国专利申请公开号为 No. 2004/0120848，该专利申请的全部内容由此以引用方式并入。

[0289] 在远离近端样品室 61 处，主体 59 可以包括使第一和第二电极 166 和 164 与远端

电触点 63 和 67 电连接的连接迹线。在一个方面,第一导电层 66 包括第一连接迹线 76,该迹线使第一电极 166 与第一电触点 67 电连接。类似地,第二导电层 64 可包括第二连接迹线 78,该迹线使第二电极 164 与第二电触点 63 连接(图 5A)。

[0290] 第一和第二导电层还可限定第一和第二电触点 67 和 63,该触点有利于测试条 62 与测试计量器电接触。在一个实施例中,第一导电层 66 的一部分从隔板 60 和第二导电层 64 的远端向远侧延伸出,从而限定第一电触点 67。可以在第一导电层 66 中通过 U 形凹口 65 限定出第二电触点,该凹口使第二导电层 64 的一部分暴露出。申请人注意到所述测试条 62 可以包括多种用于电连接测试计量器的替代性电接触配置。例如,美国专利 No. 6, 379, 513 公开了一种电化学电池连接结构,并且其全部内容由此以引用方式并入。

[0291] 图 4A 至图 5D 的传感器可结合本文公开的装置、系统和方法的计量器、控制单元、其它部件和步骤使用。与图 4A 至图 5D 的电化学电池相关的其它公开可见于提交于 3 月 31 日的标题为“Methods And Apparatus For Analyzing A Sample In The Presence Of Interferents”(用于在存在干扰物的情况下分析样品的方法和设备)的美国专利申请序列号 No. 11/278, 341(Chatelier 等人),该专利申请的全部内容由此以引用方式并入。

[0292] 图 6 示出了结合本文公开的方法的至少一部分使用的样品分析装置的另一示例性实施例:免疫传感器 110,该免疫传感器在提交于 2009 年 9 月 30 日的标题为“Adhesive Compositions for Use in an Immunosensor”(用于免疫传感器的粘合剂组合物)的美国专利申请序列号 No. 12/570, 268(Chatelier 等人)中有所描述,该专利申请的全部内容由此以引用方式并入。可在该免疫传感器中形成多个室,包括:填充室,通过其可将样品引入到免疫传感器中;反应室,通过其可使样品与一种或多种所需物质反应;以及检测室,通过其可以确定出样品中特定成分的浓度。这些室可以形成在免疫传感器的下电极、上电极和隔板的至少一部分中。该免疫传感器还可以包括在需要时使空气进入和逸出免疫传感器的排气孔,以及用来选择性地对该排气孔的第一和第二侧进行密封的第一和第二密封组件。该第一密封组件还可形成填充室的壁。

[0293] 如图所示,免疫传感器 110 包括具有在其上形成条纹的两种液体试剂 130 和 132 的下电极 112。可采用形成电极的多种技术形成下电极 112,但在一个实施例中,可用金喷涂填充了硫酸钡的聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET)薄片。其他形成电极的非限制性实例在 2000 年 11 月 10 日提交的标题为“Electrochemical Cell”(电化学电池)的美国专利 No. 6, 521, 110(Hodges 等人)中有所公开,该专利的全部内容由此以引用方式并入。

[0294] 同样,液体试剂 130 和 132 可具有多种不同的成分。在一个实施例中,第一液体试剂 130 包括含有蔗糖以及泊洛沙姆(例如,Pluronics®嵌段共聚物)、抗凝剂(例如,柠檬酸盐)和钙离子的缓冲剂中的酶(例如,GDH-PQQ)缀合的抗体。在一个实施例中,第二液体试剂 132 包括在酸性缓冲剂(例如,稀释的柠檬酸溶液)中的铁氰化物、葡萄糖和第二介质(例如,吩嗪硫酸乙酯)的混合物。第一液体试剂 130 和第二液体试剂 132 可在下电极 112 上干燥。可采用多种技术干燥试剂 130 和 132,但在一个实施例中,当试剂 130 和 132 在下电极 112 上成条纹状后,一个或多个红外干燥机可应用于试剂 130 和 132。例如,在使用红外干燥机后,也可使用一个或多个空气干燥机。本文中所提到的第一试剂和第一液体试剂以及第二试剂和第二液体试剂可交替使用,并且不一定表明在具体实施例中,试剂在给定时间处于其液态或干燥状态。另外,与第一和第二液体试剂相关的一些组分可交替使

用和 / 或根据需要在第一和第二液体试剂中共同使用。就非限制性实例而言，抗凝剂可与第一液体试剂 130 和第二液体试剂 132 中之一相关或与二者同时相关。

[0295] 可在试剂 130 和 132 间的喷涂金处形成线条，使得试剂 132 的边缘非常接近或接触到该线条。可使用激光烧蚀或锋利的金属刀刃刻出该线条。在一个示例性实施例中，可在试剂 130 和 132 在电极上形成条纹状之前刻出该线条。此线条可设计用于使下电极 112 在检测室下方的部分与将在反应室下方的部分电绝缘。这可在电化学检测分析期间更好地对工作电极的区域进行限定。

[0296] 免疫传感器 110 还可包括上电极 114，该电极具有一个或多个其上包含表面结合抗原的磁珠 134。抗原可配置为与置于下电极 112 上的抗体和反应室 118 中的样品进行反应，如下文详细描述的那样。申请人注意到置于下电极 112 和上电极 114 上的成分是可互换的。因此，下电极 112 可包括一个或多个磁珠 134，上电极 114 可包括在其上成条纹的两种液体试剂 130 和 132。另外，尽管在图示实施例中，电极 112 的长度形成免疫传感器 110 的整体长度，但在其他实施例中电极可以仅为免疫传感器层的一部分并作为下电极或上电极，或者多个电极可置于单层免疫传感器上。此外，由于施加到免疫传感器的电势可以反向和 / 或交替，因此每一个下电极和上电极可在不同阶段用作工作电极和对电极或对电极 / 参考电极。为便于说明的目的，在本专利申请中，下电极被视为工作电极，上电极被视为对电极或对电极 / 参考电极。

[0297] 置于上下电极 112 和 114 间的隔板 116 可具有多种形状和大小，但它通常成形为有利地接合下电极 112 和上电极 114 以形成免疫传感器 110。在一个示例性实施例中，隔板 116 包括两面的粘合剂。隔板 116 还可包括隔板 116 两边的每边上的防粘衬垫。可以形成至少两个腔的方式切割隔板 116。所形成的第一腔可用作反应室 118，所形成的第二个腔可用作检测室 120。在一个实施例中，可轻模切隔板 116 使得反应室 118 与电极 112 和 114 对齐，从而使抗原与抗体在其中进行反应；并且使检测室 120 与电极 112 和 114 对齐，从而对其中的铁氰化物进行电化学确定。

[0298] 在一个实施例中，隔板 116 可置于下电极 112 上，其放置方式使得上电极 114 上的磁珠 134 和下电极 112 上的第一试剂 130 至少部分地置于反应室 118 中，并且下电极 112 上的第二试剂 132 的铁氰化物 - 葡萄糖组合至少部分地置于检测室 120 中。在第一液体试剂 130 和第二液体试剂 132 中均包含抗凝剂是有利的，可使抗凝剂与每个反应室 118 和检测室 120 相关。在一些实施例中，上下电极 112 和 114 之一与隔板 116 的组合可层合在一起以形成双层层合，而在其他实施例中下电极 112、上电极 114 和隔板 116 中的每个的组合可层合在一起以形成三层层合。作为另外一种选择，还可添加额外的层。

[0299] 填充室 122 可通过在下电极 112 和上电极 114 以及隔板 116 中的一个上穿孔形成。在图示实施例中，填充室通过在下电极 112 和隔板 116 中穿孔形成，使得下电极 112 中的孔与反应室 118 重叠。如图所示，填充室 122 可与检测室 120 相隔一定距离。此类构造允许样品通过填充室 122 进入免疫传感器 110，然后流进反应室 118 进行反应，例如与第一液体试剂 130（包含在第一电极 112 上与缓冲剂中的酶缀合的抗体）以及在上电极 114 上成条纹状的磁珠 134 进行反应，而不会进入检测室 120。样品一旦反应，即可随后流入检测室 120 中与第二液体试剂 132 相互作用，液体试剂的例子为在酸性缓冲剂中的铁氰化物、葡萄糖和第二介质的混合物。

[0300] 排气孔 124 可通过在两个电极 112 和 114 以及隔板 116 中的每一个中穿孔形成，使得排气孔 124 延伸穿过整个免疫传感器 110。可按照合适的方式（例如，在多个不同位置钻孔或穿孔）形成所述孔，但是在多个示例性实施例中，所述孔可重叠于检测室 120 的与反应室 118 隔开的区域。

[0301] 排气孔 124 可按照多种不同方式进行密封。在图示实施例中，第一密封组件 140 位于下电极 112 上，以密封排气孔 124 的第一侧，第二密封组件 142 位于上电极 114 上，以密封排气孔 124 的第二侧。密封组件可由任意数量的材料制成和 / 或包括任意数量的材料。作为非限制性实例，密封组件中的任一个或两个可以是亲水性胶带或 Scotch® 带。密封组件的粘合侧可面向免疫传感器 110。如图所示，第一密封组件 140 不仅可形成排气孔 124 的密封件，而且还可形成填充室 122 的壁以使样品可包含其中。复合于第一密封组件 140 的粘合侧的性质可与填充室 122 相关。例如，如果第一密封组件 140 包括使其变为亲水性和 / 或水溶性的性质，则当样品设置于其中时，填充室可保持良好的润湿性。此外，密封组件 140 和 142 均可选择性地与免疫传感器 110 相连或分离，以根据需要为免疫传感器 110 和置于其中的组件提供排气和 / 或密封。

[0302] 通常可在免疫传感器的构造中使用粘合剂。可将粘合剂包含到免疫传感器中和本发明的其它样品分析装置中的方法的非限制性实例可见于 2009 年 9 月 30 日提交的标题为“Adhesive Compositions for Use in an Immunosensor”（用于免疫传感器中的粘合剂组合物）的美国专利申请序列号 No. 12/570,268 (Chatelier 等人)，该专利申请的全部内容已经以引用方式并入。

[0303] 尽管本发明讨论了多种不同的与免疫传感器相关的实施例，但是也可结合本发明的方法使用免疫传感器的其它实施例。此类实施例的非限制性实例包括在下述专利中有所描述的实例：2002 年 3 月 21 日提交的标题为“Direct Immunosensor Assay”（直接免疫传感器检测分析）的美国专利申请公开 No. 2003/0180814 (Hodges 等人)，2004 年 4 月 22 日提交的标题为“Immunosensor”（免疫传感器）的美国专利申请公布 No. 2004/0203137 (Hodges 等人)，2005 的 11 月 21 日提交的标题为“Biosensor Apparatus and Methods of Use”（生物传感器装置和使用方法）的美国专利申请公布 No. 2006/0134713 (Rylatt 等人)，以及美国专利申请序列号 12/563,091，其要求美国专利申请公布 No. 2003/0180814 和 2004/0203137 中每一个的优先权，以上专利申请的全部内容由此以引用方式并入。

[0304] 在一个实施例中，免疫传感器 110 可被配置为放入计量器中，所述计量器被配置为对电极 112 和 114 施加电势，并测量由施加的电势产生的电流。在一个实施例中，该免疫传感器包括用于接合计量器的一个或多个插片 117。还可使用其它特征来使免疫传感器 110 与计量器接合。计量器可包括许多不同特征。例如，计量器可包括磁体，其被构造用于保持免疫传感器 110 的某些组分在一个室中，而其他组分流向另一个室。在一个示例性实施例中，计量器的磁体的位置使得将免疫传感器 110 放置于计量器中之后，磁体位于反应室 118 下方。这可使得磁体有助于阻止任何磁珠 134（更具体地讲是阻止结合在珠 134 上的任何抗体 - 酶缀合物）流进检测室 120。

[0305] 该计量器的一个替代性特征包括加热元件。加热元件可有助于加快反应速度，并通过降低粘度帮助样品按所需方式流过免疫传感器 110。加热元件还可允许一个或多个室和 / 或设置在其中的样品被加热至预定温度。加热至预定温度可有助于（例如）通过消除

或去除当反应进行时温度变化的影响而提供准确性。

[0306] 此外,穿孔器械也可与所述计量器相连。该穿孔器械可被构造为在第一密封构件和第二密封构件的至少一个上在期望的时间进行穿孔,从而空气可流出排气孔并且液体可从反应室流入检测室。

[0307] 免疫传感器 110 还可被构造为与控制单元相连。该控制单元可以被配置为执行多种功能。在一个示例性实施例,当样品被引入所述装置时,控制单元能够测量样品的填充时间。在另一实施例中,该控制单元可以被配置为确定血样的血细胞比容值。在又一实施例中,该控制单元可以配置为根据填充时间计算样品中分析物的浓度。事实上,至少部分地由于所需的功能和将系统设计为测量填充时间的方法,该控制单元可以包括多个不同的特征。

[0308] 该控制单元还可以测量系统的其它方面。作为非限制性实例,该控制单元可以被配置为测量免疫传感器的一个或多个室的温度。该控制单元还可被配置为测量样品的温度、样品的颜色或样品和 / 或系统的多个其它特点和 / 或性质。作为其它非限制性实例,该控制单元可被配置为将填充时间确定的结果、分析物的浓度确定的结果和 / 或血细胞比容测量的结果传送至外部设备。用任何数量的方法可实现这个过程。在一个实施例中,该控制单元可以硬连线至微处理器和 / 或显示装置。在另一实施例中,该控制单元可以被配置为以无线方式将数据从控制单元传输至微处理器和 / 或显示装置。

[0309] 该系统的其它部件也可以被配置为进行上述测量。例如,免疫传感器或计量器可以被配置为测量免疫传感器的一个或多个室中的温度,测量或推导出样品的温度,或者测量、确定或推导出样品和 / 或系统的多种其它特性和 / 或性质。另外,申请人注意到,控制单元的这些特征可在单个控制单元中进行交换或选择性的组合。例如,控制单元可以既确定填充时间,又测量室的温度。在其它实施例中,至少部分地在多个控制单元的配置和要进行的所需功能的基础上,可一起使用多个控制单元来进行多种功能。

#### [0310] 实例 1

[0311] 以下实施例将对使用电化学系统来测量填充时间进行说明。以下实施例中,所述系统包含具有两个相对的电极的传感器,并使预定试剂与在一个电极上干燥的样品反应。提供多个用于分析的样品,以对本文公开的系统、装置和方法的性能进行测试。样品为含有三种不同血细胞比容水平的血样,该血细胞比容水平是已知的,从而可以对测试结果和实际结果进行比较,来确定所述系统、装置和方法的精确度。该四种血细胞比容的水平为大约 20%、60% 和 75%。对三种水平的血细胞比容的测试使得可在宽范围的浓度水平内确定本发明的系统、装置和方法的精确度。

[0312] 在本实例中,覆盖有干燥试剂的电极为第二电极。该第一和第二电极覆盖了将要填充液体样品的室的整个区域。将样品引入到传感器中。尽管可使用多种方式实现向传感器中引入样品,但是在本实例中,通过毛细作用使各个样品进入填充室。在样品开始进入检测室时,通过计量器对电极施加 300mV 的电势,持续约四秒。作为另外一种选择,可在血液进入检测室前,或在血液进入检测室时施加电压。由该实例得出的电流对时间的瞬态值图线如图 7 所示。如图 7 所示,示出了用 75% 血细胞比容血液获得的时间—电流瞬态值的线条在约 0.1 至约 0.5 秒内相对较平缓,这是因为填充过程使第一电极面积增大(这往往会使电流增大),同时在第一电极处的电活性物质存在电化学耗尽(这往往会使电流减小)。

在传感器被血液填充时这两个过程大约是匹配的。在完成填充（大约 0.5s 时）后，第一过程结束，第二过程成为主导，从而使电流急速下降。将电流急剧降低的最近一次时间取为填充时间。20% 和 60% 血液细胞比容血液的结果表现出相似的结果，在大约 0.3s 时，60% 血液细胞比容血液的电流出现下降，在大约 0.1s 时，20% 血液细胞比容血液的电流出现下降。本实验结果表明了使用电流测量来确定血液的血细胞比容百分比的可行性。

[0313] 实例 2

[0314] 构建了含有两个相对电极并设计使试剂与在一个电极上干燥的样品反应的第二种传感器。不过，在本实例中，具有干燥试剂的电极为第一电极，该电极被配置为使得其并不覆盖被液体填充的室的全部面积，而第二电极被配置为使得其覆盖被液体填充的室的较大的面积，并在第一电极接触液体之前接触液体。在该传感器用来测试多个被调整为多种血细胞比容的血样时，获得了如图 8 所示的所得电流图案。在本实例中，血细胞比容的四种水平为大约 30%、44% 和 62%。如图 8 所示，各个迹线的靠前部分对应于填充过程使工作电极的面积增大并因而使电流增大的时期。在填充过程完成时，电活性物质的电化学耗尽趋于在图中箭头所指的时间处使电流减小。再次地，将电流急剧减小处的时间取作填充时间。传感器的不同构型将造成不同的填充时间与血细胞比容的关系。

[0315] 实例 3

[0316] 通过以下实例对在电化学系统中使用不同的预脉冲时间进行说明。构建了稳压计量器，该计量器能够使用填充时间信息来使用上述方法改变预脉冲时间。使用肝素化毛细血液进行新式计量器的初始测试。对天然血细胞比容和葡萄糖进行测试，然后在天然或增敏 (spiked) 葡萄糖水平下测试血浆和 77% 血液。在原始计量器（固定时间）和上文公开的纳入可变预脉冲时间算法的计量器上测试条带。使用上述算法对数据进行分析。

[0317] 图 9 示出了在以原始计量器（固定时间）测试时 77% 血细胞比容血液给出了负向偏差（-19 至 -28%），但在以可变预脉冲时间计量器测试时全部点均处于基准葡萄糖测量值的 15% 内。被构造为执行基准葡萄糖测量的市售的器械的一个实例是 Yellow Springs Instrument (YSI) 葡萄糖分析仪。下表 1 对两种类型的计量器的全面统计进行了汇总。

[0318] 表 1

	参数	固定时间计量器	可变时间计量器
	平均 CV (%)	3.6	3.0
[0319]	平均偏差	-9.4	-4.4
	整体 SD 偏差	12.0	5.9
	15% 内的偏差 %	62	100

[0320] 如表 1 所示，可变时间计量器在精确度和准确性方面的表现比固定时间计量器更优。

[0321] 实例 4

[0322] 以下实例将对使用电化学系统来基于填充时间确定血细胞比容进行说明。在本实例中，所述系统包括样品分析装置（特别是图 6 的免疫传感器 110）、配置为施加电势的计量器和配置为确定初始填充速度的控制单元。特别地，对免疫传感器 110 的电极施加电势，确定血细胞比容水平，然后使电势反向。随后根据确定出的血细胞比容水平来确定分析物的

浓度。根据样品的填充时间来确定血细胞比容水平。

[0323] 提供多个用于分析的样品,以对本文公开的系统、装置和方法进行测试。样品为含有 C- 反应性蛋白的血样,因而要确定的分析物的浓度为 C- 反应性蛋白的浓度。样品含有四种不同血细胞比容水平,该血细胞比容水平是已知的,从而可以对测试结果和实际结果进行比较,来确定所述系统、装置和方法的精确度。该四种血细胞比容水平为大约 15%、49%、60% 和 72%。对四种血细胞比容水平的测试使得可在宽范围的浓度水平内确定本发明的系统、装置和方法的精确度。

[0324] 在本实例中,在引入样品之前将免疫传感器预加热至大约 37°C。将与免疫传感器相连的计量器配置为进行所述预加热,但是也可以使用其它替代形式。然后将样品引入该免疫传感器中。尽管可使用多种方式实现向免疫传感器中引入样品,但是在本实例中,通过毛细作用使各个样品单独进入填充室。

[0325] 在大约两分钟过后,通过对第一密封组件穿孔而实现免疫传感器的排气孔。使用计量器的穿孔器械来进行穿孔动作,该动作继而允许血液从免疫传感器的反应室进入免疫传感器的检测室。在样品开始进入检测室时,通过计量器对电极施加 300mV 电势。如以上实例中所述,使用电流对时间瞬态值来根据上述方法确定样品的填充时间。由该实例得出的填充时间对血细胞比容百分比的图线如图 10 所示。在一些实施例中,根据本文公开的方法对血细胞比容的估算可用来表示相对于血浆而非全血的抗原浓度,因为这在病理学中是更容易接受的。

[0326] 如上所述,在一些实施例中可能有利的是仅测量血细胞比容的水平。因此,基于初始电流的第一计算可能是用来做上述计算所需的唯一步骤。可在计算出初始电流后尽快确定血细胞比容水平的实际确定值。因此,作为非限制性实例,如果在首个 50 毫秒内的平均值的基础上算出初始电流,则可在首个 50 毫秒后确定出血细胞比容的水平。因此,可以在小于 1 秒内进行血样的血细胞比容的测量。

#### [0327] 实例 5

[0328] 通过以下实例阐述用于基于样品的填充时间来校正分析物测量值的示例性算法,该算法不用进一步推导和校正血细胞比容。在该实例中,含有酶 FAD-GDH 而非 GDH-PQQ 的传感器被测试。含有葡萄糖的血样被施加于传感器,并且施加图 11 所示的电势波形。在大约 1 秒的时间内将第一电势施用于传感器 (E1, 在该实例中,其为约 +20mV) 的过程中,样品的填充时间被确定。在该实例中,填充时间被确定为从传感器中的样品的第一检测时刻至在施用第一电势的过程中测量到电流瞬态值的变化速度的最大值(即,  $i(t)-i(t+dt)$ ) 的最大值) 的时刻为止的时间段。 $i(t)-i(t+dt)$  的最大值,即,电流的最急剧下降点,对于针对将要进行的分析物测量有充足体积的样品填充了传感器的时刻。在样品检测之后的大约首个 0.15 秒内,填充时间未被估计,这是因为初始信号是快速电流减小(由于抗氧化剂物质在阳极附近消耗)和较慢电流增大(伴随着传感器的填充)的组合。当这两个速度匹配时,实现伪稳态电流并且在传感器的剩余部分被血液填充的同时电流的变化极小。出于这个原因,图 11 中所示的最早的填充时间为约 0.15 秒。

[0329] 在施用第一电势 (E1, 持续约 1 秒) 之后, +300mV 的第二测试电势 E2 被施用持续约 3 秒,此后施用 -300mV 的第三测试电势 E3。利用等式 2b 和 3b 计算  $i_1$  和  $i_r$  的值。值  $i_1$  被计算为在 5 秒长的时间段内从 3.9 至 4 秒的电流之和,并且值  $i_r$  被计算为在 5 秒长的时

间段内从 4.25 至 5 秒的电流之和。然后利用上述等式 1 来计算样品中的第一葡萄糖浓度。在该实例中,值 p、a 和 zgr 分别为 0.5796、0.02722 和 1.8。

[0330] 然后根据以上等式 14A、14B、15A、15B 和 15C,根据样品的填充时间来校正第一葡萄糖浓度,其中 FT 的两个阈值  $Th_1$  和  $Th_2$  分别为 0.2 秒和 0.4 秒。如将在以下实例中讨论的,申请人发现,根据等式 14A、14B、15A、15B 和 15C,根据填充时间校正葡萄糖测量值结果提高了精确度,从而导致与基准数据的偏差更小。

#### [0331] 实例 6

[0332] 在该实例中阐述浓度相对于基准值的偏差与样品填充时间的关系。血细胞比容的范围从约 0 至约 70% 的样品被利用 FAD-GDH 传感器根据以上描述的算法进行测试,但是并没有针对填充时间进行校正。图 12 示出了样品与分析物的浓度的基准值的偏差取决于样品的填充时间。例如,如图 12 所示,随着填充时间的增加,样品的偏差的负值越大。换句话讲,填充时间越长,样品的分析物的浓度的未经校正的值的精确度越低。因此,所述偏差与样品填充时间的关系很明显。

#### [0333] 实例 7

[0334] 在该实例中阐述根据填充时间校正分析物的浓度所得的改进。图 13A 示出了如图 12 所示的相同的数据设置,其针对样品的血细胞比容范围描绘。图 13B 示出了根据以上等式 14A、14B、15A、15B 和 15C,当根据填充时间校正数据时获得的改进。如图 13A 和图 13B 所示,在数据已针对填充时间进行校正之后,整体 SD 偏差从 6.2 降至 5.7。因此,根据以上算法校正填充时间提供了改进的精确度。

#### [0335] 实例 8

[0336] 通过该实例阐述在临床设置中利用填充时间校正而获得的精确度提高。图 14 示出了针对从 311 个供体获得的偏差对样品填充时间数据的图线,在临床设置中,根据以上实例 5 中讨论的算法利用 FAD-GDH 传感器测试所述样品。针对该数据设置,填充时间校正提供了整体 SD 偏差从 5.75 至 5.58 的降低。该临床数据的改进只是有限的,这是因为大多数样品在约 0.2 秒或更短的时间内填充传感器,并且未被填充时间算法校正。

#### [0337] 实例 9

[0338] 先前实例中的数据以 50ms 数据密度(即,每 50ms 存储一个电流值)时获得。如图 15 所示,更快速的数据存储(例如,10ms 数据密度)可获得更好的填充时间分辨率。图 15 示出了当血细胞比容在约 15% 至约 72% 的范围内的血液被装载到传感器中时获得的电流瞬态值。图 16 示出了由图 15 的数据计算得的填充时间数据。图 16 将原始填充时间值显示为空心菱形,将 5 次重复的平均值显示为实心的方形,并且将  $\pm 1SD$  显示为竖直柱。如图 16 所示,填充时间的范围从约 0.06 秒至约 0.32 秒,更高血细胞比容的样品填充得更慢。当针对葡萄糖浓度测试本实例中提出的数据时,在利用以上实例 5 中讨论的算法针对填充时间校正葡萄糖值之后,整体 SD 偏差从 5.08 降至 4.71。

[0339] 申请人注意到,这九个实例只是本文中包含的教导怎样被执行和使用的许多实例中的九个。另外,尽管本文公开的方法、系统和装置主要结合确定血样中分析物的浓度而使用,并且主要关注将会由血样中不同填充时间和不同的血细胞比容水平引起的误差计算在内,但是申请人注意到,本文包含的内容还可用于含有分析物的多种其它样品,并可测试样品中包含的多种抗原和 / 或抗体。

[0340] 申请人注意到,各种方法、系统和装置在一定程度上依赖特定等式,提供的等式通常基于该等式所被应用的实例。根据本公开,本领域技术人员在不脱离本发明的范围的情况下将能够针对其它情况调整所公开的等式。

[0341] 另外,本文公开的方法,例如与确定浓度和使用系统和装置相关的方法也不限于特定步骤或步骤的次序,除非特别指出。本领域的技术人员将认识到方法可按各种顺序执行,并且还将认识到在不脱离本发明范围的前提下,可修改或添加步骤。

[0342] 可与本文公开的方法一起使用的一些其它类型的装置的非限制性实例详述于以下专利中:1997年5月7日提交的标题为“Electrochemical Method”(电化学方法)的美国专利No. 5,942,102(Hodges等人)、1999年5月18日提交的标题为“Electrochemical Cell”(电化学电池)的美国专利No. 6,174,420(Hodges等人)、1999年9月20日提交的标题为“Sensor Connection Means”(传感器连接机构)的美国专利No. 6,379,513(Chambers等人)、2000年9月11日提交的标题为“Heated Electrochemical Cell”(加热的电化学电池)的美国专利No. 6,475,360(Hodges等人)、2000年7月14日提交的标题为“Hemoglobin Sensor”(血红蛋白传感器)的美国专利No. 6,632,349(Hodges等人)、2000年7月14日提交的标题为“Antioxidant Sensor”(抗氧化剂传感器)的美国专利No. 6,638,415(Hodges等人),2002年12月9日提交的标题为“Method of Forming an Electrical Connection Between an Electrochemical Cell and a Meter”(在电化学电池和计量器间形成电连接的方法)的美国专利No. 6,946,067(Hodges等人)、2003年4月3日提交的标题为“Method of Preventing Short Sampling of a Capillary or Wicking Fill Device”(防止毛细管或芯吸填充装置欠量采样的方法)的美国专利No. 7,043,821(Hodges),以及2002年10月1日提交的标题为“Electrochemical Cell”(电化学电池)的美国专利No. 7,431,820(Hodges等人),上述每篇专利的全文由此均以引用方式并入。

[0343] 此外,在所讨论的本文的公开用于具有特定构造装置的范围内,可使用多种构造。例如,可用于本发明的一些构造包括具有彼此面向的两个电极的传感器,具有处于同一平面上的两个电极的传感器,以及具有三电极的传感器,其中两个电极相对并且两个电极处于同一平面。这些不同的构型可在任意数量的装置中出现,所述装置包括免疫传感器和其它上述装置。

[0344] 在不脱离本发明的范围的情况下,装置、系统和方法的各种方面可针对各种确定根据需要调整和改变。此外,本领域的技术人员根据上述实施例将会知道本发明的其他特征和优点。因此,除如所附权利要求书所指出的之外,本发明不应受到具体所示和所述内容的限制。本文引用的所有出版物和参考文献都明确地以引用方式全文并入本文中。

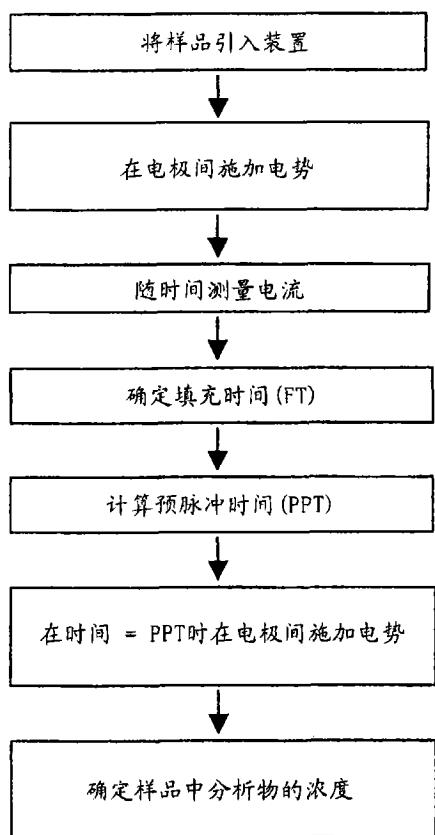


图 1

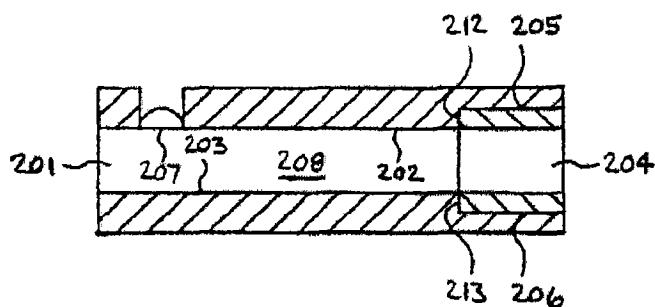


图 2A

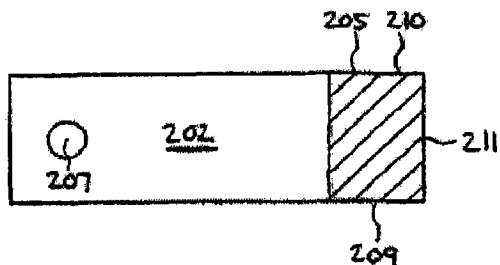


图 2B

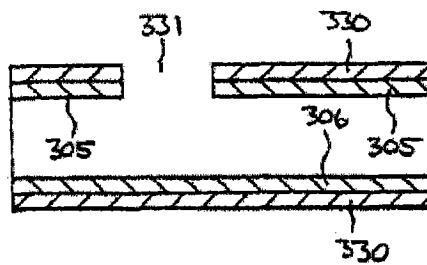


图 3

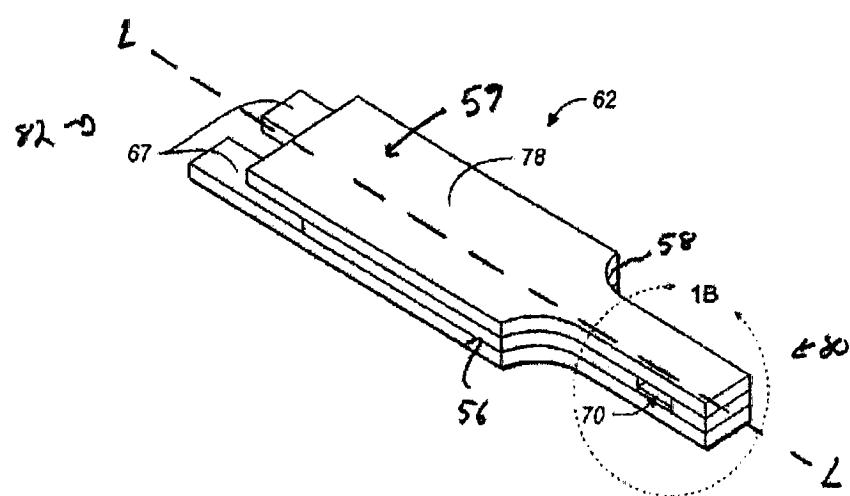


图 4A

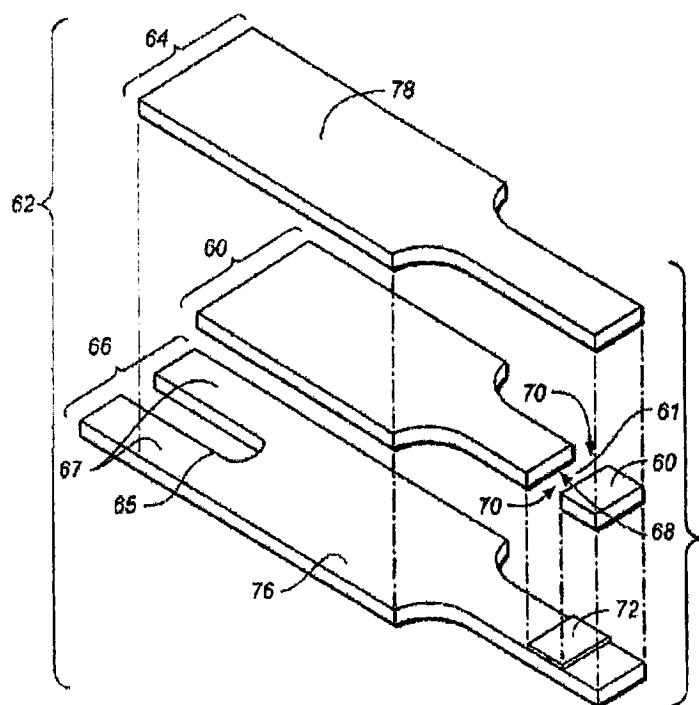


图 4B

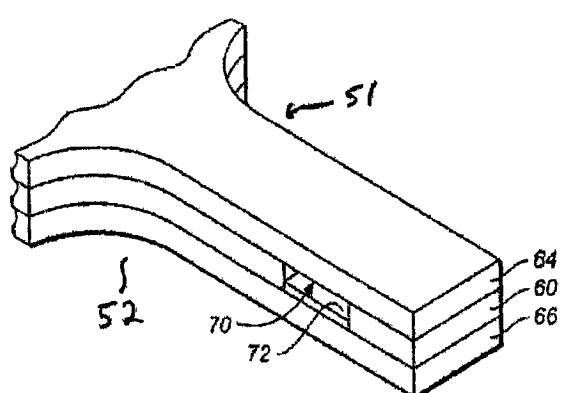


图 4C

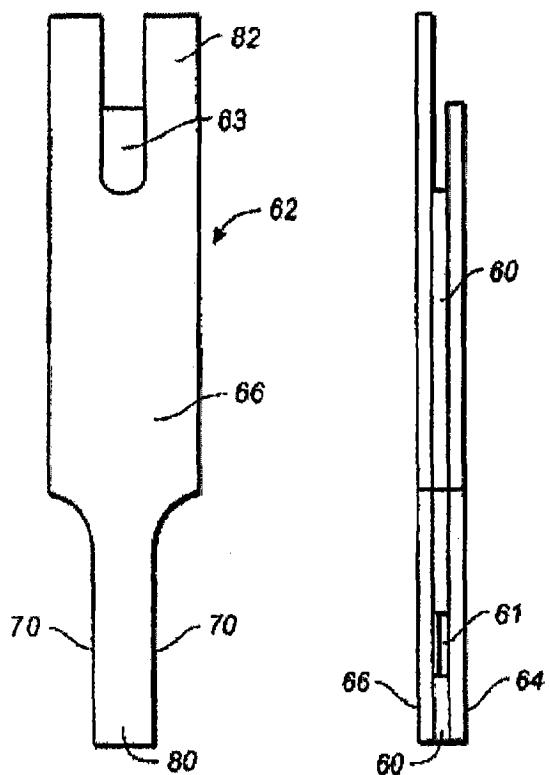


图 5A

图 5B

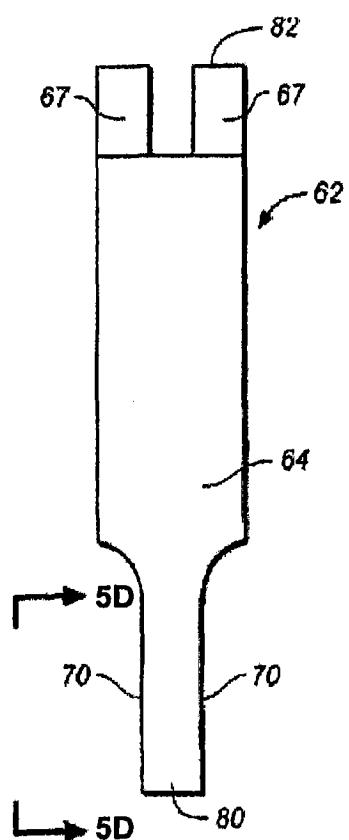


图 5C

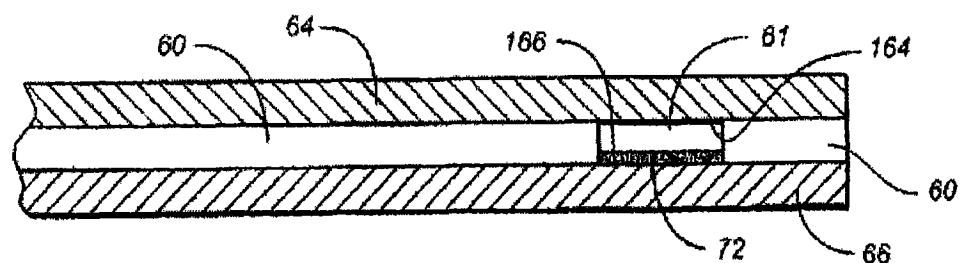


图 5D

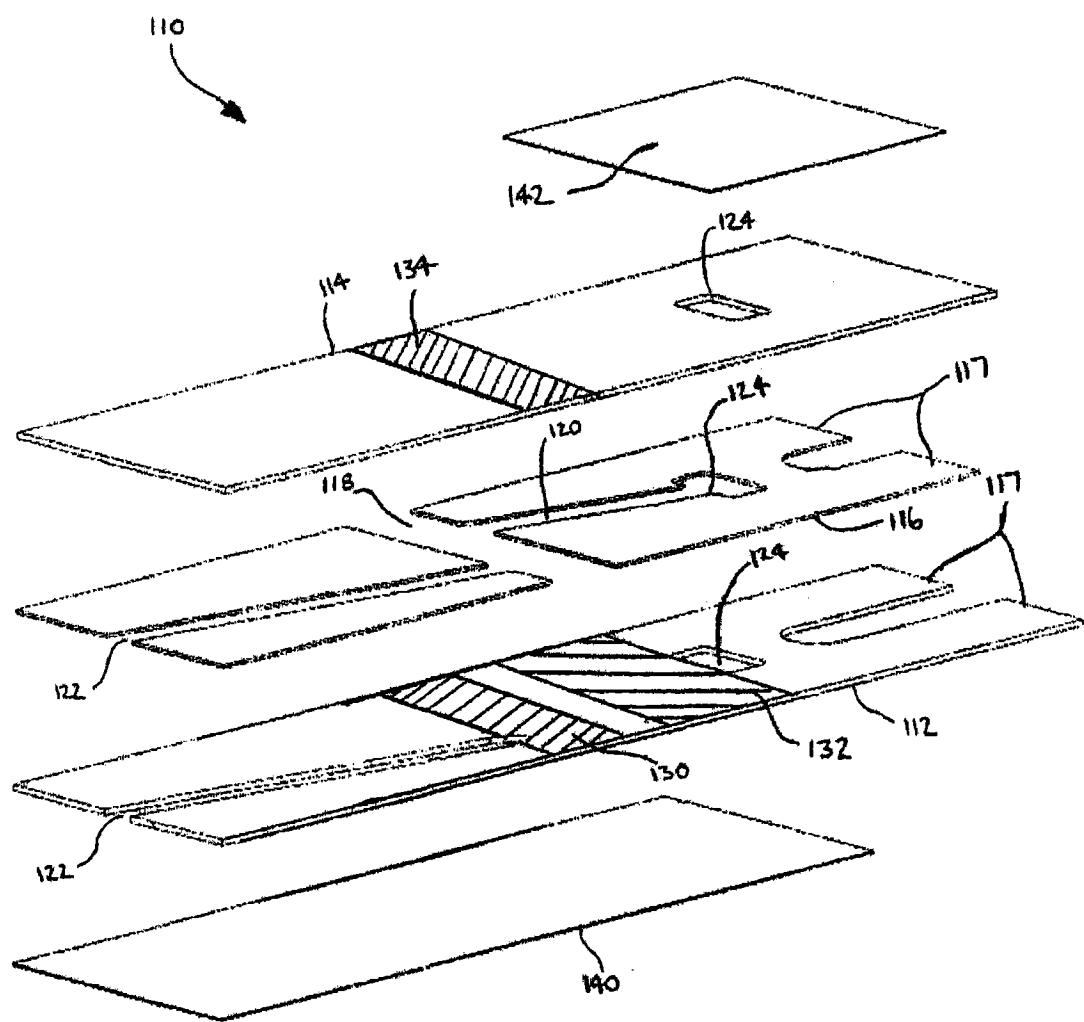


图 6

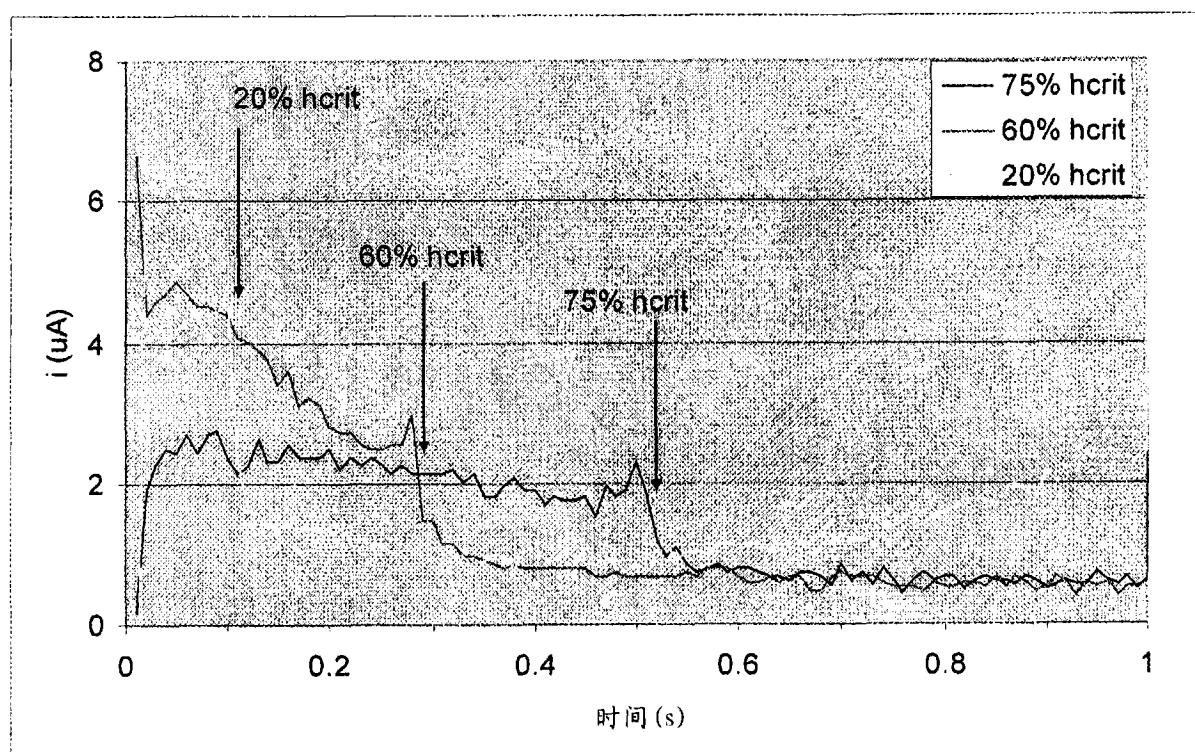
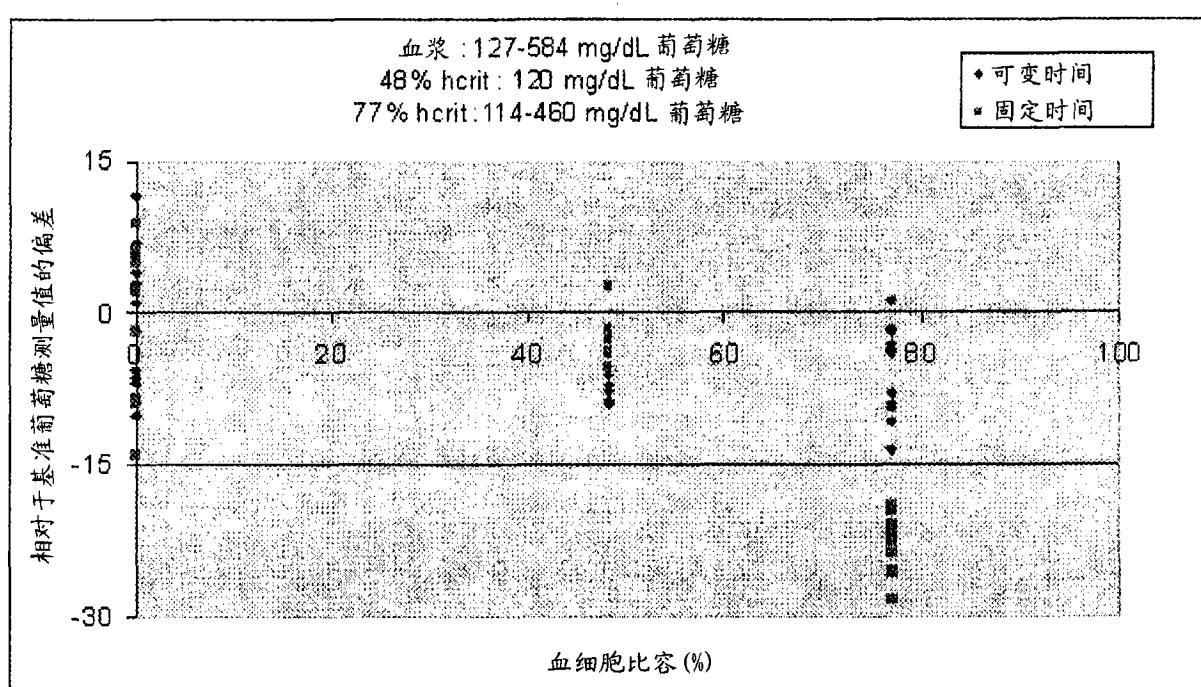
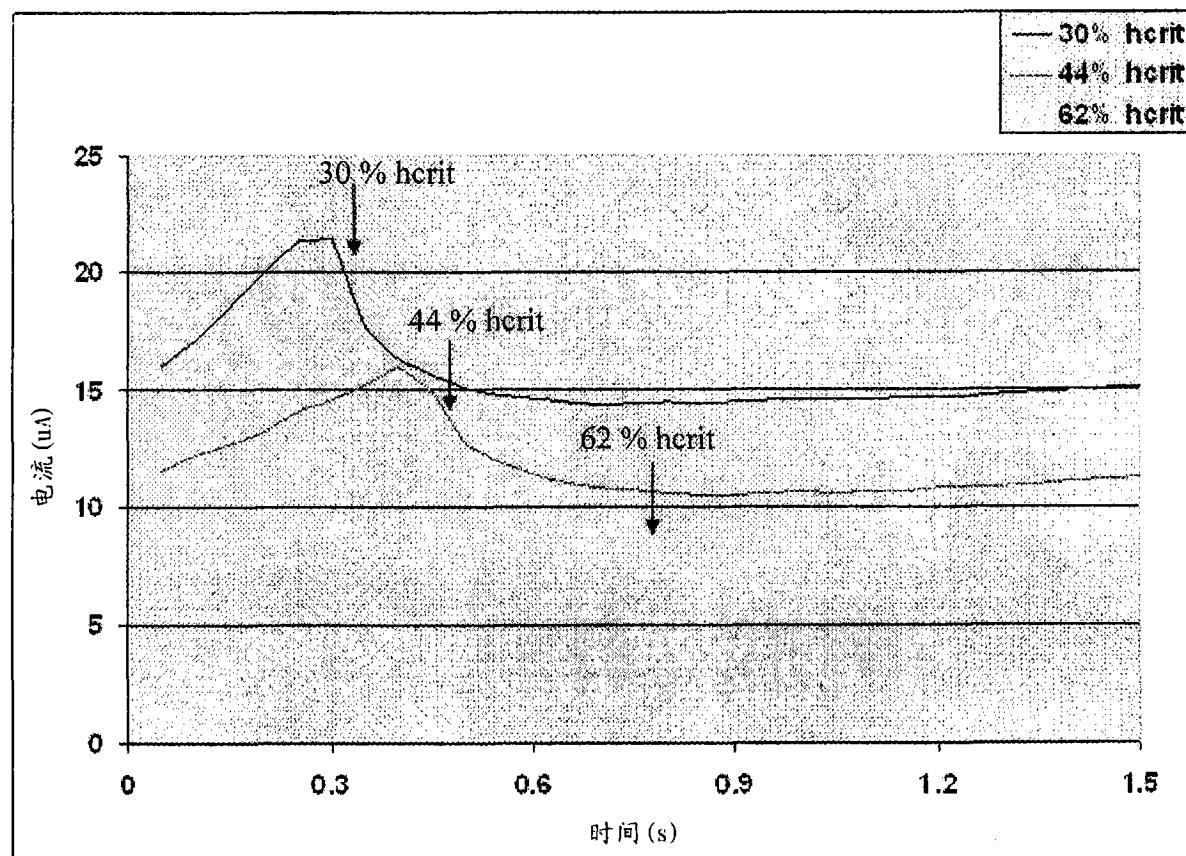


图 7



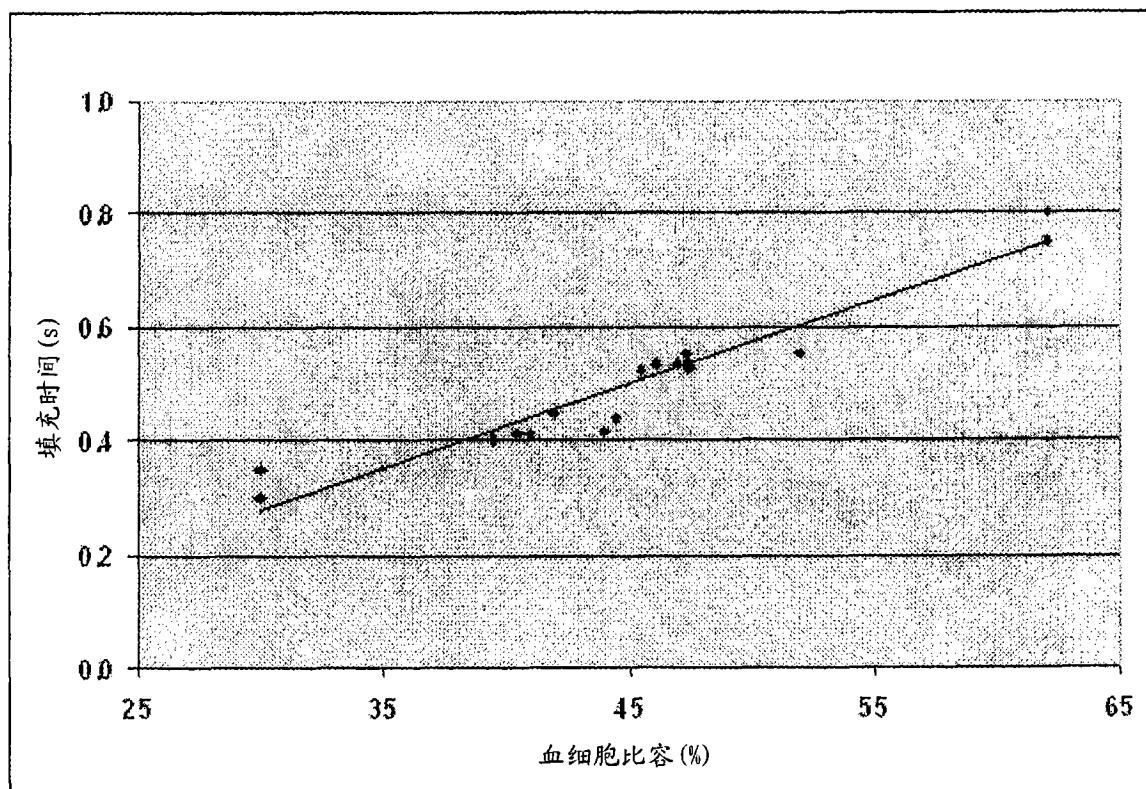


图 10

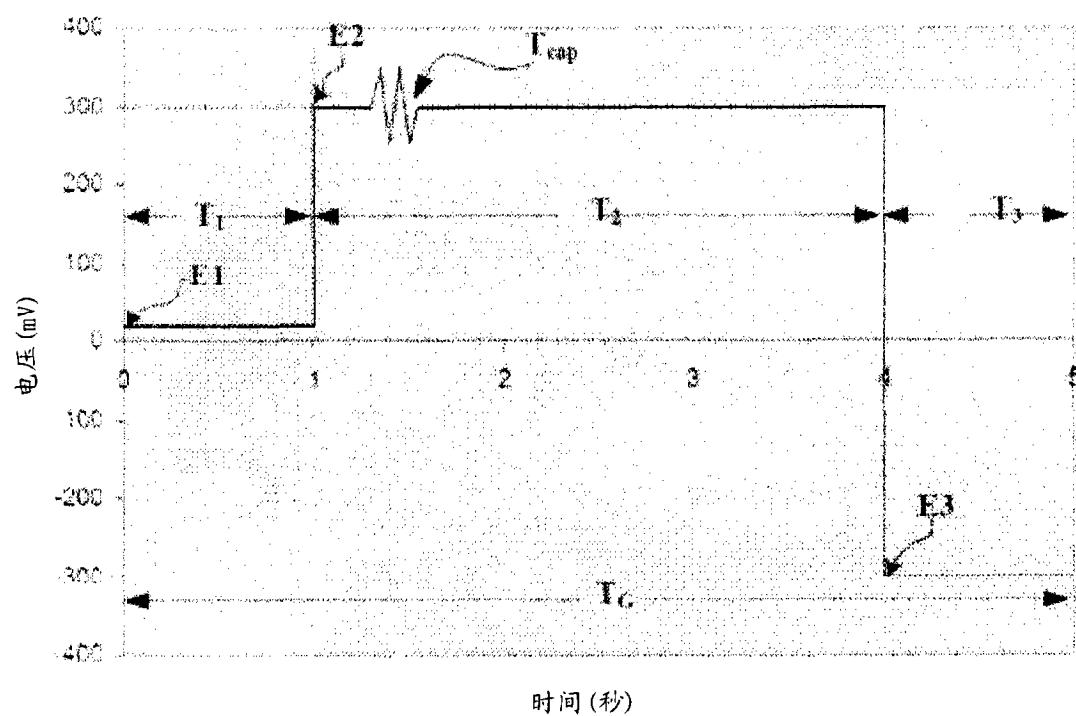


图 11

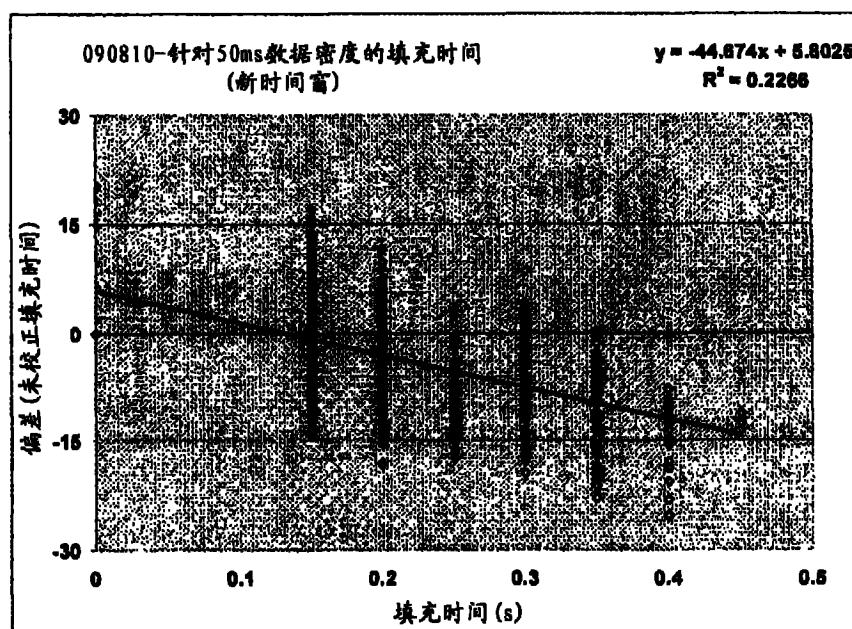


图 12

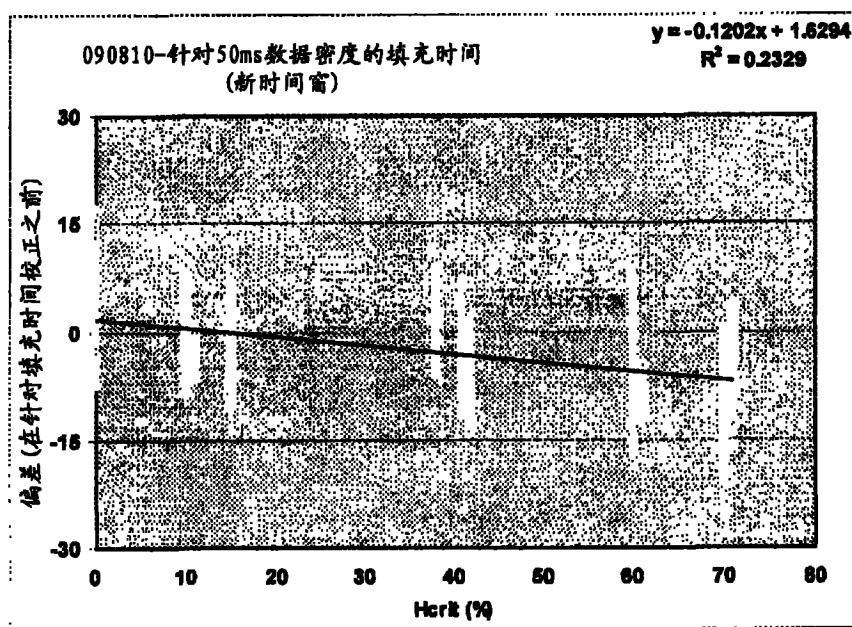


图 13A

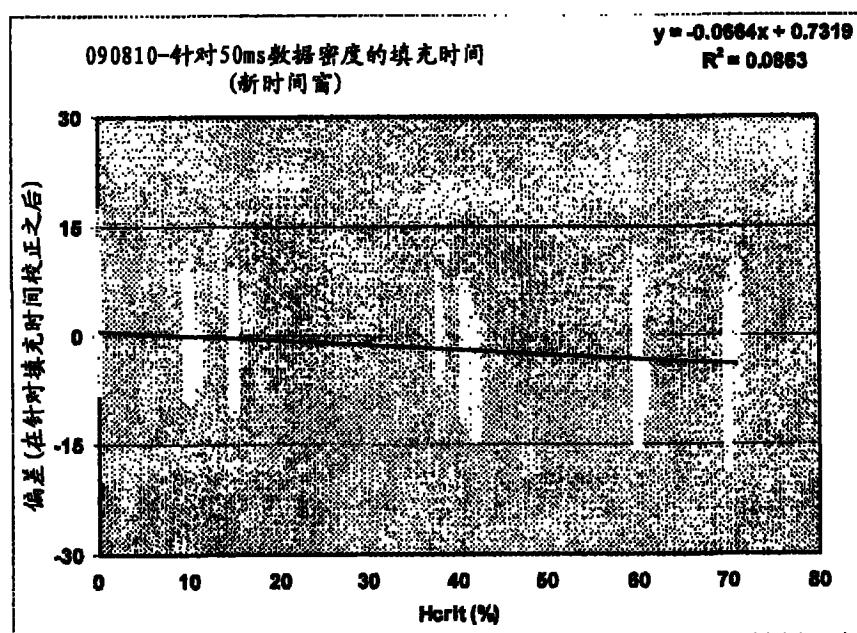


图 13B

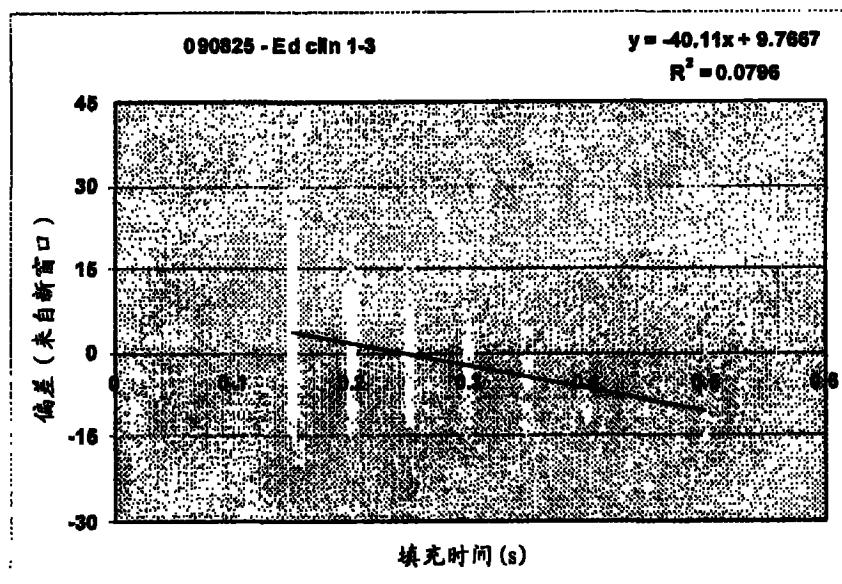


图 14

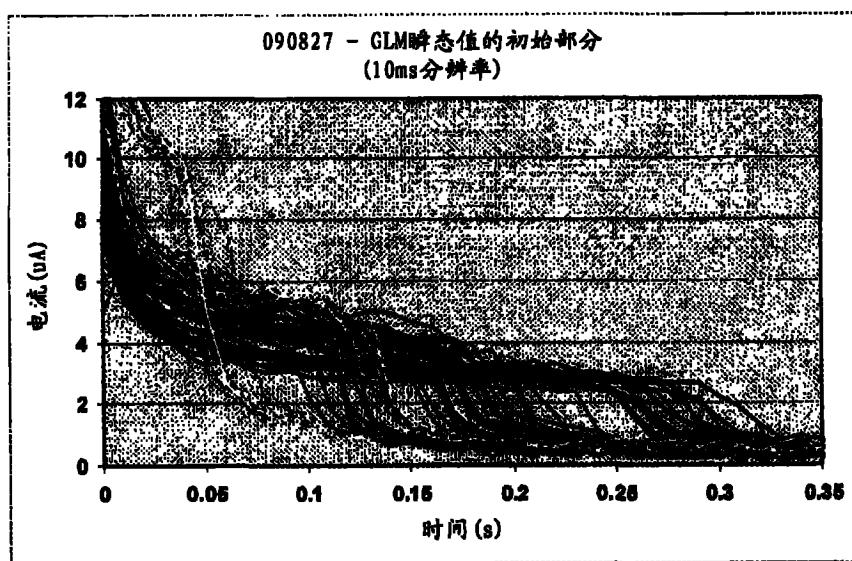


图 15

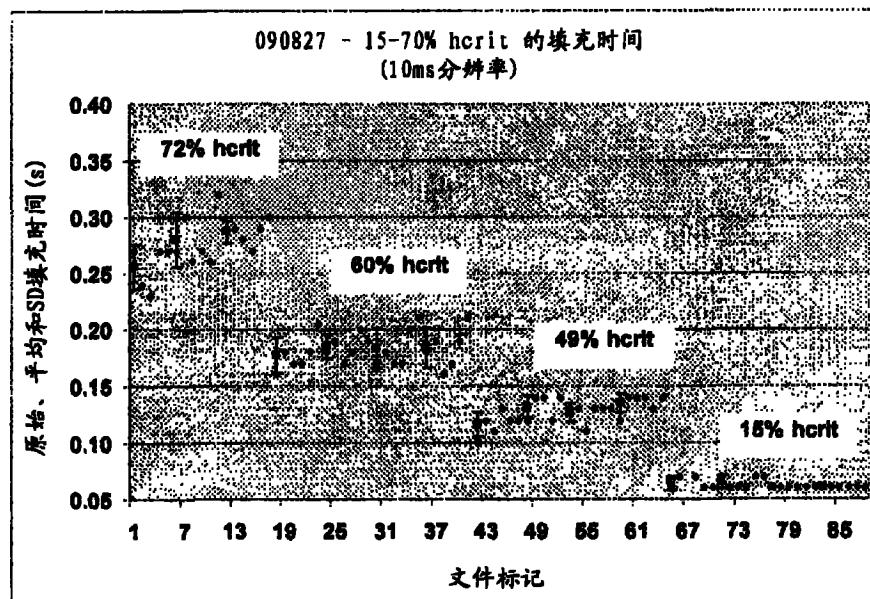


图 16

专利名称(译)	使用填充时间改进生物传感器的精确度的系统、装置和方法		
公开(公告)号	<a href="#">CN102116752A</a>	公开(公告)日	2011-07-06
申请号	CN201010621885.9	申请日	2010-12-30
[标]申请(专利权)人(译)	生命扫描有限公司		
申请(专利权)人(译)	生命扫描有限公司		
当前申请(专利权)人(译)	生命扫描有限公司		
[标]发明人	RC沙特利耶 AM霍奇斯		
发明人	R·C·沙特利耶 A·M·霍奇斯		
IPC分类号	G01N27/00 G01N33/53		
CPC分类号	C12Q1/006 G01N27/416 G01N27/3273		
代理人(译)	段晓玲 刘健		
优先权	12/649594 2009-12-30 US 12/971777 2010-12-17 US		
其他公开文献	CN102116752B		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a> <a href="#">Sipo</a>		

### 摘要(译)

本发明提供了用于确定样品中分析物的浓度的方法，以及结合该方法使用的装置和系统。在用于确定样品中分析物的浓度的方法的一个示例性实施例中，所述方法包括在包括两个电极的电化学传感器中检测样品的存在。通过两个电极确定样品的填充时间，并且至少根据填充时间计算校正因子。所述方法还包括在两个电极之间使分析物反应以使得分析物发生物理转化。然后，通过采用相同的两个电极，可根据校正因子确定分析物的浓度。本发明还提供了利用填充时间来进行分析物的浓度确定的系统和装置。

