



# (12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105247357 B

(45)授权公告日 2017.12.12

(21)申请号 201480015531.6

(22)申请日 2014.03.13

(65)同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 105247357 A

(43)申请公布日 2016.01.13

(30)优先权数据  
61/800952 2013.03.15 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日  
2015.09.14

(86)PCT国际申请的申请数据  
PCT/EP2014/054962 2014.03.13

(87)PCT国际申请的公布数据  
W02014/140177 EN 2014.09.18

(73)专利权人 豪夫迈·罗氏有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72)发明人 H·布克 S·E·卡彭特 潘铮铮

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司  
72001

代理人 马红梅 王传道

(51)Int.Cl.  
G01N 27/327(2006.01)

审查员 吴爱坪

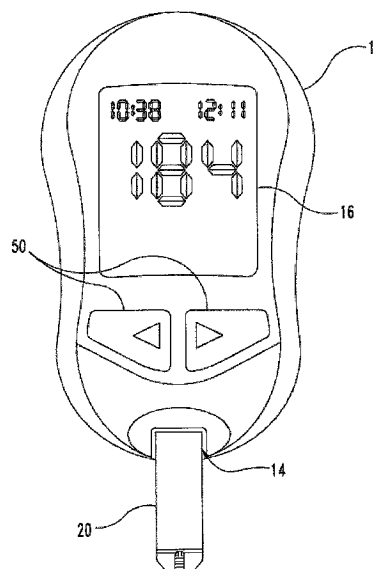
权利要求书3页 说明书24页 附图19页

## (54)发明名称

在电化学测量期间检测高抗氧化剂水平和从中对分析物浓度防故障的方法及结合其的设备、装置和系统

## (57)摘要

公开了用于测量液体样本中的分析物浓度的方法。这种方法进一步允许人们在提供分析物浓度之前提供错误代码或者对诸如抗氧化剂之类的干扰物进行校正和/或补偿。该测量方法利用从具有诸如慢斜坡双极性波形之类的至少一个DC块的测试序列获得的信息,其中在DC块期间保持闭路条件。该方法使用与在电化学分析期间氧化还原介体特征的状态相关的信息以在抗氧化剂与分析物浓度发生干扰的情况下提供抗氧化剂防故障。还公开了结合各种测量方法的设备、装置和系统。



1. 一种在存在抗氧化剂时对液体样本中的分析物进行电化学测量的方法,该方法包括下述步骤:

向电化学生物传感器应用电测试序列,该生物传感器包括:

电极系统,

包括与电极系统电通信的氧化还原介体的试剂,和

配置为接触被提供给生物传感器的液体样本的容器,其中所述液体样本与试剂形成液体接触,其中测试序列包括至少两个直流(DC)块,其中第一DC块包括慢斜坡双极性(SRBP)波形,慢斜坡双极性(SRBP)波形具有至少一个SRBP恢复电位,其中第二DC块包括在至少一个激励电位和至少一个恢复电位之间交替的序列,并且其中在所述至少两个DC块期间保持电极系统的闭路条件;

测量对第一DC块的电流响应信息,其包括来自所述至少一个SRBP恢复电位的信息;

测量对第二DC块的电流响应信息,其包括所述至少一个激励电位和所述至少一个恢复电位;

至少部分基于对SRBP波形的电流响应信息来定量地评估液体样本中存在的抗氧化剂的水平;和

至少部分基于来自激励电流响应和恢复电流响应的电流响应信息来确定液体样本的分析物浓度,所述确定对至少一种干扰物进行补偿。

2. 根据权利要求1的方法,进一步包括下述步骤:如果抗氧化剂的水平处于预定阈值以上,则显示防故障。

3. 根据权利要求2的方法,其中所述防故障是错误代码或具体的防故障消息。

4. 根据权利要求1至3中任一项的方法,其中氧化还原介体是亚硝基苯胺(NA)-衍生氧化还原介体。

5. 根据权利要求4的方法,其中NA-衍生氧化还原介体是N,N-双(羟乙基)-3-甲氧基-4-亚硝基苯胺盐酸盐。

6. 根据权利要求1至3中任一项的方法,其中SRBP波形是三角电位波形、梯形电位波形或正弦电位波形中的至少一个。

7. 根据权利要求1至3中任一项的方法,其中SRBP波形以相等的斜坡速率在约-450mV至约+450mV之间交替。

8. 根据权利要求1至3中任一项的方法,其中SRBP波形以两个不同斜坡速率在约-450mV至约+450mV之间交替。

9. 根据权利要求7的方法,其中斜坡速率处于约3mV/毫秒与约9mV/毫秒之间。

10. 根据权利要求8的方法,其中斜坡速率处于约3mV/毫秒与约9mV/毫秒之间。

11. 根据权利要求1的方法,其中对于所述至少一个激励电位到所述至少一个恢复电位,第二DC块在约+450mV至约0mV之间交替。

12. 根据权利要求1或10的方法,其中第二DC块被应用在所述至少一个DC块之前。

13. 根据权利要求1至3中任一项的方法,其中测试序列进一步包括交流(AC)块和第二DC块。

14. 根据权利要求13的方法,其中测试序列以有序的顺序包括AC块、第二DC块和第三SRBP波形,其中第二DC块在至少一个激励电位和至少一个恢复电位之间交替。

15. 根据权利要求1至3中任一项的方法,其中抗氧化剂是抗坏血酸盐。
16. 根据权利要求1至3中任一项的方法,其中生物传感器配置为与自监测血糖(SMBG)系统有关地操作。
17. 根据权利要求1至3中任一项的方法,其中生物传感器配置为与自监测血液酮(SMBK)系统有关地操作。
18. 一种对可具有一种或多种干扰物的液体样本中的分析物进行电化学测量的方法,该方法包括下述步骤:
  - 向电化学生物传感器应用电测试序列,该生物传感器包括:
    - 电极系统,
    - 包括与电极系统电通信的氧化还原介体的试剂,和
    - 配置为接触被提供给生物传感器的液体样本的容器,其中液体样本与试剂形成液体接触,其中测试序列包括配置为提供作为液体样本中一种或多种干扰物的浓度的函数而变化的电流响应的第一信号分量,并且其中测试序列进一步包括第二信号分量,所述第二信号分量包括在配置为产生与分析物和试剂的电化学反应相关联的激励电流响应的激励电位同配置为产生与生物传感器的闭路恢复相关联的恢复电流响应的恢复电位之间交替的电位脉冲的序列;
  - 基于指示一种或多种干扰物的浓度的对所述第一信号分量的电流响应的评估来执行试剂化学健康防故障检查;和
  - 基于对所述第二信号分量的激励电流响应信息和恢复电流响应信息来确定分析物的浓度。
19. 根据权利要求18的方法,其中配置为提供作为液体样本中一种或多种干扰物的浓度的函数而变化的电流响应的信号分量包括慢斜坡双极性(SRBP)波形。
20. 根据权利要求18或19的方法,其中SRBP波形是三角电位波形、梯形电位波形或正弦电位波形中的至少一个。
21. 根据权利要求18或19中任一项的方法,其中氧化还原介体是亚硝基苯胺(NA)-衍生氧化还原介体。
22. 根据权利要求21的方法,其中NA-衍生氧化还原介体是N,N-双(羟乙基)-3-甲氧基-4-亚硝基苯胺盐酸盐。
23. 根据权利要求18或19中任一项的方法,进一步包括下述步骤:
  - 至少部分基于电流响应的电流响应信息来定量地评估液体样本中存在的抗氧化剂的水平。
24. 根据权利要求23的方法,其中抗氧化剂是抗坏血酸盐。
25. 一种配置为执行权利要求1-24中任一项的方法的分析物浓度测量设备。
26. 根据权利要求25的设备,其中该设备是血糖仪。
27. 一种配置为执行权利要求1-24中任一项的方法的分析物浓度确定系统。
28. 根据权利要求27的系统,其中该系统是自监测血糖(SMBG)系统。
29. 一种对液体样本中的分析物进行电化学测量并提供抗氧化剂防故障的方法,该方法包括下述步骤:
  - 至少部分基于对在闭路条件下应用的慢斜坡双极性(SRBP)波形的电流响应信息来评

估液体样本中存在的抗氧化剂的水平,其中SRBP波形以相等的斜坡速率在约-450mV至约+450mV之间交替,或者其中SRBP波形以不同的斜坡速率在约-450mV至约+450mV之间交替,其中斜坡速率处于约3mV/毫秒与约9mV/毫秒之间,并且其中如果抗氧化剂的水平处于预定阈值以上,则显示防故障。

30. 根据权利要求29的方法,其中所述防故障是错误代码或具体的防故障消息。

31. 根据权利要求29的方法,其中所述防故障基于期望氧化还原介体状态的存在或不存在。

32. 根据权利要求31的方法,其中氧化还原介体是亚硝基苯胺(NA)-衍生氧化还原介体。

33. 根据权利要求32的方法,其中NA-衍生氧化还原介体是N,N-双(羟乙基)-3-甲氧基-4-亚硝基苯胺盐酸盐。

34. 根据权利要求33的方法,其中期望氧化还原介体状态是苯醌二亚胺(QDI)特征,且其中QDI特征不存在。

35. 根据权利要求29至34中任一项的方法,其中SRBP波形是三角电位波形、梯形电位波形或正弦电位波形中的至少一个。

36. 根据权利要求29至34中任一项的方法,其中抗氧化剂是抗坏血酸盐。

37. 根据权利要求36的方法,其中预定阈值是液体样本中的约3mg/dL抗坏血酸盐。

38. 一种配置为执行权利要求29-37中任一项的方法的分析物浓度测量设备。

39. 根据权利要求38的设备,其中该设备是血糖仪。

40. 一种配置为执行权利要求29-37中任一项的方法的分析物浓度确定系统。

41. 根据权利要求40的系统,其中该系统是自监测血糖(SMBG)系统。

## 在电化学测量期间检测高抗氧化剂水平和从中对分析物浓度防故障的方法及结合其的设备、装置和系统

[0001] 对相关申请的交叉引用

[0002] 本专利申请要求2013年3月15日提交的美国临时专利申请No.61/800,952的权益,该美国临时专利申请通过引用如同以其全文阐述的那样加入本文。

### 技术领域

[0003] 本公开一般地涉及数学和医学,并且更具体地,其涉及电化学测量液体样本中的分析物浓度及如果检测到预定的抗氧化剂水平或检测到试剂失效则对分析物浓度进行防故障的方法。

### 背景技术

[0004] 可以从电化学测量液体样本(即,生物的或环境的)中的分析物实现明显的益处。例如,采用自监测血糖(SMBG)设备和系统的糖尿病治疗有助于提高血糖控制并降低糖尿病相关的发病率。因此,SMBG设备和系统的精确度对于最优的血糖控制来说是重要的。

[0005] 然而,电化学测量分析物(如血糖)的目前方法的精确度会受到很多干扰物(包括抗氧化剂或其它还原剂)的负面影响。由于其益处,存在增加数目的药物使用、以及标签外(off-label)疗法和可替换的医学程序,其中通过注射或以静脉注射方式派给大剂量的抗氧化剂。例如,经常用注射剂量的抗坏血酸盐治疗烧伤病人,导致血浆水平为40mg/dL或以上。还存在对大得多的剂量开处方的可替换的癌症疗法,使得抗坏血酸盐水平高达400mg/dL。不幸的是,大剂量的抗氧化剂(如抗坏血酸盐)可能干扰SMBG设备和系统的电化学响应,并可能使得它们报告错误升高的葡萄糖浓度,这给接受抗氧化剂疗法的患有糖尿病的个体带来显著的劣势。特别地,如果个体处于血糖正常状态,但通过派给胰岛素来响应于错误升高的葡萄糖浓度,则这可能导致低血糖和/或死亡。食品和药品管理局建议:对于一些电化学化验,即使在3mg/dL的抗坏血酸盐下,也存在抗坏血酸盐干扰。

[0006] 当前的电化学SMBG方法、设备和系统给患有糖尿病的个体提供了关于便利性的优势;但是,对于针对诸如抗氧化剂之类的干扰物的存在而以附加质量检验电化学测量液体样本中的分析物或者用于检测生物传感器试剂系统的失效的改进方法仍然存在需求。

### 发明内容

[0007] 考虑到以上提到的劣势,本公开描述了检测干扰物且在一些情况下对可能偏差的分析物的电化学测量进行防故障的方法。该方法基于下述发明概念:其包括使用从提供至少一个直流(DC)响应的电测试序列导出的信息。该测试序列被设计为提供与液体样本中的干扰物(如抗氧化剂)对电化学分析物检测系统的氧化还原介体的影响有关的特定信息。例如,可以使用来自至少一个DC块的诸如电流响应、形状和/或幅度之类的信息来针对由于抗氧化剂而导致的错误升高的分析物浓度进行防故障。特别地,该方法使用与从至少一个DC块导出的氧化还原介体状态相关的信息来辨别电化学系统的分析物预测偏差可接受所处

的抗氧化剂水平与分析物预测偏差在临床上不可接受所处的抗氧化剂水平。因此,该方法有助于确保病人安全。特别地,已经发现,抗氧化剂能够增加一些氧化还原介体的还原态的量,从而错误地使在电化学分析期间检测到的电流增加。此外,已经发现,关于电化学测量期间的氧化还原介体状态的信息能够用于检测试剂层失效。因此,相比于测量液体样本中的分析物浓度(或值)的已知方法,该发明概念提供了某些优势、效果、特征和目标,并从而降低了错误报告由于抗氧化剂和/或试剂失效而导致的错误升高的分析物浓度的事件。

[0008] 在一个方面,提供了用于测量、确定、计算或以其它方式预测具有一种或多种干扰物(如抗氧化剂)的液体样本中的分析物浓度的电化学分析方法,其中该方法包括抗氧化剂防故障。该方法可以包括下述步骤:向液体样本提供至少一个DC块的测试序列,并测量对其的响应信息,其中所述至少一个DC块被设计为引出关于样本和/或生物传感器的不同方面的特定信息,包括氧化还原介体的状态。

[0009] 在一些情况下,测试序列还可以包括至少一个AC块。在其它情况下,测试序列还可以包括第二DC块。在另外其它情况下,测试序列包括所述至少一个AC块,所述至少一个DC块和所述第二DC块。

[0010] 所述至少一个DC块是被优化以检测抗氧化剂(如抗坏血酸盐)的多个短持续时间正电位区间和负电位区间之间交替或循环的慢斜坡双极性电位(SRBP)波形,该优化关于段持续时间、区间之间的斜坡转变、在每个区间期间测量的电流响应的数目、以及在每个区间中何处进行电流响应测量。

[0011] 在一些情况下,SRBP波形可以包括从约一(1)个区间到约十(10)个区间。

[0012] 在一些情况下,SRBP波形可以处于在闭路中在约-450mV到约+450mV之间交替或循环的电位。此外,每个SRBP波形区间可以被应用达约100毫秒到约5秒。另外,斜坡速率可以从约0.500mV/毫秒到 $\leq$ 约45mV/毫秒。

[0013] 在一些情况下,SRBP波形区间可以被以相同的斜坡速率应用。在其它情况下,可以以不同的斜坡速率应用区间。在另外其它情况下,每个区间具有其自己的斜坡速率。

[0014] 在一些情况下,SRBP波形可以是三角波形、梯形波形、正弦波形或其组合。

[0015] 当被包括时,第二DC块可以是连续、单极性、脉冲激励波形(即,贯穿闭路中的DC块应用并控制电位),这与在激励脉冲之间采用开路的一些脉冲式安培计量方法形成对照。DC块包括被优化以检测分析物(如血糖)的多个短持续时间激励脉冲和恢复脉冲,该优化涉及脉冲持续时间、激励脉冲与恢复脉冲之间的斜坡转变、在每个脉冲期间测量的电流响应的数目以及在每个脉冲中何处进行电流响应测量。

[0016] 在一些情况下,第二DC块可以包括至少一(1)个脉冲到大约十(10)个脉冲。第二DC块可以在闭路中处于在约0mV到约+450mV之间交替的电位。此外,每个DC脉冲可以被应用达约50毫秒到约500毫秒。另外,斜坡速率可以从约10mV/毫秒到约50mV/毫秒。

[0017] 在一些情况下,第二DC块脉冲可以被以相同的斜坡速率应用。在其它情况下,可以以不同的斜坡速率应用脉冲。

[0018] 在一些情况下,第二DC块先于所述至少一个DC块。例如,脉冲式DC块可以先于SRBP波形。

[0019] 当被包括时,AC块可以是低振幅AC信号的块。在一些情况下,AC块是在所述至少一个DC块前应用的、在所述至少一个DC块后应用的、或者散布于其中。同样地且在其它情况

下,AC块是在所述至少一个DC块和第二DC块前应用的、在所述至少一个DC块和第二DC块后应用的、或者散布于其中。在另外其它情况下,测试序列包括所述至少一个AC块、所述至少一个DC块和第二DC块。

[0020] 此外,该方法可以包括下述步骤:至少部分地基于对SRBP波形(如三角形、梯形、正弦波形或甚至其组合)的响应信息提供定性或定量抗氧化剂防故障。例如,所述防故障可以与检查氧化还原介体特征(包括其比率)的存在或不存在一样简单。如此,如果抗氧化剂干扰分析物浓度,则该方法使用与在电化学分析期间氧化还原介体特征的状态相关的信息来提供抗氧化剂防故障。

[0021] 在一些情况下,抗氧化剂是抗坏血酸盐,分析物是葡萄糖,并且氧化还原介体是亚硝基苯胺(NA)衍生氧化还原介体。

[0022] 在另一方面,提供了一种用于测量、确定、计算或以其它方式预测液体样本中的分析物浓度的电化学分析方法,其中该方法包括试剂层健康防故障。该方法可以包括下述步骤:如上所述向液体样本提供至少一个DC块的测试序列;以及检测对其的响应信息。然而,试剂层健康防故障包括:检查氧化还原介体的氧化态( $M_{ox}$ )的特征和/或氧化还原介体的还原态( $M_{red}$ )的特征的简单存在或不存在,作为试剂层健康防故障的基础。

[0023] 在一些情况下,分析物是葡萄糖,并且氧化还原介体是亚硝基苯胺(NA)衍生氧化还原介体。

[0024] 在以上两方面中的任一方面,在测量指示针对临床上显著的偏差的电位的情况下,不显示分析物浓度,而是取而代之利用可疑干扰、试剂层失效或者甚至一般生物传感器失效的适当消息来对分析物浓度防故障(即,不报告)。

[0025] 鉴于上述内容,提供了结合本文公开的测量方法中的一个或多个的关于电化学分析而使用的设备、装置和系统。这些设备、装置和系统能够在存在抗氧化剂的情况下被用于确定分析物的浓度,该分析物包括但不限于氨基酸、抗体、细菌、碳水化合物、药物、脂质、标记物、核酸、肽、蛋白质、毒素、病毒和其它分析物、以及它们的组合。在一些情况下,抗氧化剂是抗坏血酸盐,并且分析物是葡萄糖。本发明概念的这些和其它优点、效果、特征和目的将从随后的描述中变得更好理解。在该描述中,对形成其部分且其中通过图示而非限制的方式示出本发明概念的实施例的附图做出参考。

## 附图说明

[0026] 当考虑到以下详细描述时,除以上阐述的那些外的优点、效果、特征和目的将变得更加容易显而易见。这样的详细描述对以下附图做出参考,在附图中:

[0027] 图1示出了示例性电化学反应和从NA-衍生氧化还原介体至示例性分析物测量系统的工作电极的其电子转移途径。

[0028] 图2示出了包括仪表和生物传感器的示例性分析物测量系统。

[0029] 图3A-B示出了可由分析物测量设备、装置或系统采用的具有两(2)个块的示例性测试序列,其中图3B是更加详细的测试序列且还包括示例性电流响应。

[0030] 图4A示出了具有AC激励频率后跟SRBP三角波形的DC块的示例性测试序列。

[0031] 图4B示出了含有42%Hct处的550mg/dL葡萄糖的血液样本的在四(4)个不同抗坏血酸盐水平处对图4A的测试序列的电流响应。

[0032] 图5A-B示出了两个血液样本的比较,每个样本均含有25%Hct处的550mg/dL葡萄糖;一个样本不含抗坏血酸盐(上部曲线图);并且另一个样本含有100mg/dL抗坏血酸盐(下部曲线图)。对于每个样本,在图5A的左侧曲线图上示出了循环伏安法(CV;y轴是单位为nA的电流,并且x轴是单位为mV的所应用的电位),且在图5B的右侧曲线图上示出了所测量出的电流响应(y轴是单位为nA的电流,并且x轴是单位为毫秒的时间)。

[0033] 图6A示出了具有三(3)个频率处的AC激励后跟SRBP梯形波形的DC块的另一示例性测试序列。

[0034] 图6B示出了含有42%Hct处的550mg/dL葡萄糖的血液样本的在四(4)个不同抗坏血酸盐水平处对图6A的测试序列的电流响应。

[0035] 图7A示出了具有三(3)个频率处的AC激励后跟SRBP正弦波形的DC块的另一示例性测试序列。

[0036] 图7B示出了含有42%Hct处的550mg/dL葡萄糖的血液样本的在四(4)个不同抗坏血酸盐水平处对图7A的测试序列的电流响应。

[0037] 图8A-B示出了可由分析测量设备、装置或系统采用的具有三(3)个块的可替换示例性测试序列,其中图8B是更加详细的测试序列且还包括示例性电流响应。

[0038] 图9示出了被设计为测量葡萄糖(经由块2或DC块1)且检测并定量抗氧化剂(如抗坏血酸盐)(经由块3或DC块2)的示例性DC块,其中电流响应对应于含有不同量的抗坏血酸盐的四(4)个标称血样样本。

[0039] 图10是专门从SRBP波形(即DC块2)产生了抗氧化剂(如抗坏血酸盐)的定量模型的多个示例性测试序列。在块2部分中,序列B、D、E和F均含有多达三(3)个不同斜坡速率。

[0040] 图11A-B示出了利用图10的测试序列A获得的示例性DC块2电流响应,其中左侧两个曲线图示出了改变固定葡萄糖水平(顶部固定在40mg/dL葡萄糖处,并且底部固定在160mg/dL葡萄糖处)处的抗坏血酸盐水平的效果,且其中右侧两个曲线图示出了改变固定抗坏血酸盐水平(顶部固定在4mg/dL抗坏血酸盐处,并且底部固定在40mg/dL抗坏血酸盐处)处的葡萄糖水平的效果并且所有样本都是掺标(spiked)血液样本并被测量八(8)次。

[0041] 图12示出了针对PLS模型1(由目标葡萄糖水平进行着色)的实际Y值(即,导纳值;y-轴)相对于的预测Y值(x-轴)。

[0042] 图13示出了针对PLS模型2(由目标葡萄糖水平进行着色)的实际Y值(y-轴)相对于预测Y值(x-轴)。

[0043] 图14A-B示出了针对另一种抗氧化剂——谷胱甘肽——以及葡萄糖的在三(3)个葡萄糖浓度(55、135和350mg/dL)和四(4)个谷胱甘肽浓度(0、6、12和24mg/dL)处专门来自DC块2数据的定量模型。图14A示出了针对PLS模型1的谷胱甘肽预测;图14B示出了针对PLS模型2的葡萄糖预测。图14C示出了针对PLS模型1的进一步结合AC激励的可替换谷胱甘肽预测值。如以上在图12-13中那样,曲线图示出了实际Y值(y-轴)相对于预测Y值(x-轴)。

[0044] 图15A-B示出了针对由葡萄糖(图15A)或由谷胱甘肽水平(图15B)(x-轴是开始于DC1157处的连续DC值的顺序号)着色的所有观察的DC块2DC数据。

[0045] 图16示出了针对在其中目标葡萄糖浓度=55mg/dL的所有观察的DC块2数据。苯醌二亚胺(QDI)峰值用箭头标注;并且对苯二胺(PDA)峰值用星标注。

[0046] 虽然本发明概念容许各种修改和可替换形式,但是在附图中通过示例的方式示出



其示范性实施例并且在本文中对其进行详细描述。然而,应当理解的是,随后的示范性实施例的描述不意图将本发明概念限制到所公开的特定形式,而是相反,意图在于覆盖落在如以上实施例和以下权利要求所限定的其精神和范围内的所有优点、效果、特征和目的。因此应当对以上实施例和以下权利要求做出参考以用于解释本发明概念的范围。照此,应当指出的是,本文所描述的实施例可以具有在解决其它问题时有用的优点、效果、特征和目的。

### 具体实施方式

[0047] 现在将在下文中参考附图更加全面地描述方法、设备、装置和系统,在附图中示出本发明概念的一些但非全部实施例。实际上,本发明概念可以以许多不同的形式体现且不应解释为限于本文所阐述的实施例;而是,提供这些实施例使得本公开将满足适用的法律要求。

[0048] 同样地,本文所描述的方法、设备、装置和系统的许多修改和其它实施例将出现在受益于在前述描述和相关联的附图中呈现的教导的本公开所属领域的技术人员的脑海里。因此,要理解的是,本发明概念不限于所公开的具体实施例,并且修改和其它实施例意图被包括在随附权利要求的范围内。尽管本文采用具体术语,但是它们仅在一般且描述性的意义上使用而不用于限制的目的。

[0049] 除非以其它方式限定,本文所使用的所有技术和科学术语具有与本公开所属领域技术人员通常所理解的含义。尽管在本方法、设备、装置和系统的实践或测试中可以使用类似于或等同于本文所描述的那些的任何方法和材料,但是本文描述优选方法和材料。

[0050] 而且,通过不定冠词“一”或“一个”对元件的引用不排除存在多于一个元件的可能性,除非上下文清楚地要求存在一个且仅一个元件。不定冠词“一”或“一个”因此通常意味着“至少一个”。

[0051] 概述

[0052] 本文公开了下述分析物测量方法:其使用从AC和/或DC电流响应导出的信息来以可靠的方式提供分析物浓度。特别地,该方法使用与从至少一个DC块获取的关于氧化还原介体(诸如,NA-衍生氧化还原介体)的状态的信息来区分电化学系统的分析物预测偏差可接受所处的抗氧化剂水平与分析物预测偏差在诊断上不可接受所处的抗氧化水平,这是确保病人安全所必要的。因此,可以使用该测量方法来减少干扰物(如抗氧化剂)对分析物浓度测量的影响,从而提供更“真实的”分析物浓度或者甚至阻止报告错误升高的分析物浓度。

[0053] 在以下的示例中,使用了NA-衍生氧化还原介体。然而,基于本文的一般教导,本领域技术人员将理解如何基于选定的氧化还原介体选择扩散限制电流的激励的区域和未被扩散限制的电流或恢复的区域的所应用的电位的合适电位差。这里,对于具有NA-衍生氧化还原介体的激励和恢复脉冲,对约+450mV和约0mV的选择是合适的。需要理解的是,甚至对于这种NA-衍生氧化还原介体,针对扩散限制电流存在更大所应用电位的可接受范围,并且类似地,针对所应用的恢复电位存在合适的范围。因此,每个氧化还原介体将具有特定的氧化还原电位和特征电子转移动力学,据此本领域技术人员可以针对激励或恢复而选择合适的电位差。

[0054] 如这里所使用的,“亚硝基苯胺衍生氧化还原介体”或“NA-衍生氧化还原介体”表

示如例如美国专利No. 5,122,244中描述的替代的亚硝基苯胺化合物。NA-衍生氧化还原介体的示例是N,N-双(羟乙基)-3-甲氧基-4-亚硝基苯胺盐酸盐。NA-衍生氧化还原介体的其它示例包括但不限于4,6-二硝基-2-亚硝基苯胺、N',N'-双-(2-羟乙基)-p-亚硝基苯胺、N,N'-二甲基-p-亚硝基苯胺、N,N'-二乙基-p-亚硝基苯胺、N-甲基-N'-(4-亚硝基苯)-哌嗪、N-(2-羟乙基)-5-亚硝基苯胺、2,4-二甲氧基-亚硝基苯胺、N,N'-双-(2-甲氧乙基)-4-亚硝基苯胺、N-(4-硝基苯)吗啉、N-(2,2-二乙氧-乙基)N'-(4-亚硝基苯)哌嗪、p-亚硝基苯酚、3-甲氧基-4-亚硝基苯酚、N-(2-羟乙基)-N'-P-亚硝基苯-哌嗪、N,N-双-(2-羟乙基)-p-亚硝基苯胺、o-甲氧基-N,N-双-(2-羟乙基)-p-亚硝基苯胺、p-羟基亚硝基苯、N-甲基-N'-(4-亚硝基苯)-哌嗪、p-醌二肟、N,N-二甲基-p-亚硝基苯胺、N,N-二乙基-p-亚硝基苯胺、N-(4-亚硝基苯)-吗啉、N-苯基-N-(5'-羰基)-p-亚硝基苯胺、N,N-二甲基-4-亚硝基-1-萘胺、N,N,3-三甲基-4-亚硝基苯胺、N-(2-羟乙基)-5-亚硝基苯胺、N,N-双-(2-羟乙基)-3-氯-4-亚硝基苯胺、2,4-二甲氧基-亚硝基苯、N,N-双-(2-甲氧乙基)-4-亚硝基苯胺、3-甲氧基-4-亚硝基苯酚、N-(2-羟乙基)-6-亚硝基-1,2,3四氢喹啉、N,N-二甲基-3-氯-4-亚硝基苯胺、N,N-双-(2-羟乙基)-3-氟-4-亚硝基苯胺、N,N-双-(2-羟乙基)-3-甲硫基-4-亚硝基苯胺、N-(2-羟乙基)-N-(2-(2-甲氧乙氧基)-乙基)-4-亚硝基苯胺、N-(2-羟乙基)-N-(3-甲氧基-2-羟基-1-丙基)-4-亚硝基苯胺、N-(2-羟乙基)-N-(3-(2-羟乙氧基)-2-羟基-1-丙基)-4-亚硝基苯胺、N-(2-羟乙基)-N-(2-(2-羟乙氧基)-乙基)-4-亚硝基苯胺、3-(4'-氯-苯亚胺)-3H-吩噻嗪、3-(4'-二乙胺-苯亚胺)-3H-吩噻嗪、3-(4'-乙基-苯亚胺)-3H-吩噻嗪、3-(4'-三氟甲基-苯亚胺)-3H-吩噻嗪、3-(4'-甲氧羰基-苯亚胺)-3H-吩噻嗪、3-(4'-硝基-苯亚胺)-3H-吩噻嗪、3-(4'-甲氧基-苯亚胺)-3H-吩噻嗪、7-乙酰基-3-(4'-甲氧羰基苯亚胺)-3H-吩噻嗪、7-三氟甲基-3-(4'-甲氧羰基苯亚胺)-3H-吩噻嗪、3-(4'-Ω-羰基-n-丁基-苯亚胺)-3H-吩噻嗪、3-(4'-胺甲基-苯亚胺)-3H-吩噻嗪、3-(4'-(2''-(5''-(p-氨基苯基)-1,3,4-二唑)苯亚胺)-3H-吩噻嗪、3-(4'-β-胺乙基-苯亚胺)-3H-吩噻嗪、6-(4'-乙苯基)胺基-3-(4'-乙基-苯亚胺)-3H-吩噻嗪、6-(4'-[2-(2-乙醇氧)乙氧]乙氧苯基)胺基-3-(4'-[2-(2-乙醇氧)乙氧]乙氧-苯亚胺)-3H-吩噻嗪、3-(4'-[2-(2-乙醇氧)乙氧]乙氧-苯亚胺)-3H-吩噻嗪、3-(4'-苯亚胺)-3H-硼酸吩噻嗪、(3-(3',5'-二羧基-苯亚胺)-3H-吩噻嗪、3-(4'-羧基-苯亚胺)-3H-吩噻嗪、3-(3',5'-二羧基-苯亚胺)-3H-吩噻嗪、3-(3',5'-苯亚胺)-3H-吩噻嗪二磺酸、3-(3-苯亚胺)-3H-吩噻嗪磺酸和其组合物。参见例如美国专利No. 5,122,244和5,286,362。

[0055] 如本文所使用的,“抗氧化剂”表示能够防止由不稳定分子(如自由基和活性氧物种)导致的破坏的化合物或物质(即,防止由来自纯态氧、过氧化氢、羟基等的氧化导致的破坏)。作为还原剂,抗氧化剂可以以两种方式发挥作用:(1)作为使氧化剂(如自由基)失活的直接作用抗氧化剂;和(2)作为能够调整其它抗氧化剂或抗氧化剂机制的功能、活性或水平的间接试剂。本文感兴趣的是还原电化学酶分析物测量系统中的氧化还原介体的抗氧化剂。临床设置中通常使用的抗氧化剂的示例包括但不限于抗坏血酸盐(还称为维生素C或抗坏血酸)、柠檬酸、去铁胺(DFO)、谷胱甘肽、N-乙酰半胱氨酸(NAC)、吡咯烷二硫代氨基甲酸酯(PDTC)、trylizad-甲磺酸(TLM)和尿酸。

[0056] 图1示出了示例性电化学反应和从NA-衍生氧化还原介体至示例性分析物测量系统的工作电极的电子转移途径。图1中的电化学反应可以响应于分析物(如葡萄糖)而发生

在电化学生物传感器20中,其中NA形成中间体,其快速转换为QDI且然后被还原为PDA。PDA的每个分子可以在工作电极处被氧化以释放两个电子,其被工作电极检测到,还导致QDI的循环重新形成。抗坏血酸盐,作为有效的还原剂,与QDI快速反应,从而增加PDA的量,导致在工作电极处检测到更高电流。正是该所感知的更高电流然后被转化到错误升高的血糖(bG)浓度中。本领域技术人员将领会,类似的影响可能由作为与QDI快速反应从而以该方式产生过量PDA的有效还原剂的任何电位干扰物导致。总体而言,错误升高的bG浓度可能由有效地快速转换 $M_{ox}$ 以产生不自然地大量的对应 $M_{red}$ 的任何干扰物导致。

[0057] 更具体地,并且如图1所示,NA-衍生氧化还原介体与酶的还原态(例如,黄素腺嘌呤二核苷酸依赖的葡萄糖脱氢酶(FAD-GDH)或吡啶喹啉醌葡萄糖脱氢酶(PQQ-GDH))反应,该酶在电子受体存在的情况下催化葡萄糖的氧化以产生快速经历水解以形成QDI的还原型NA-衍生氧化还原介体。然后,QDI通过第二酶还原进行反应以形成PDA。如上所述,PDA的每个分子能够被氧化以释放两个电子,其被工作电极检测到,还导致QDI的循环重新形成。然而,通过增加PDA的量,抗坏血酸盐引起所感知的更高电流,该电流然后被转化到错误升高的bG浓度中。

[0058] 然而应当理解的是,尽管某些示例性实施例涉及使用NA作为氧化还原介体的生物传感器,但其它试剂层化学成分和氧化还原介体能够利用诸如本文所描述的概念之类的相同发明概念。因此,应当进一步领会,图1的电化学反应和NA-衍生氧化还原介体的使用是非限制性示例,并且本文公开的方法、设备、装置和系统可以与多种酶和不同氧化还原介体结合使用。

[0059] 有利地,测量方法提供了下述能力:区分电化学系统的分析物预测偏差可接受所处的抗氧化剂水平与抗氧化剂预测偏差在临床上不可接受所处的抗氧化水平以确保病人安全。这种方法可以提供该功能而无需与用于分析物预测(例如,葡萄糖预测)的信息不同的信息。在一些情况下,一种方法被用于区分导致从临床角度来看可接受或不可接受的偏差分析物估计的抗氧化剂水平。其它情况以SMBG仪表内的抗氧化剂防故障的形式实现该能力。如果防故障被触发,则仪表可以配置为递送错误代码或特定的抗氧化剂干扰物错误消息,而不是不准确的分析物浓度。

[0060] 例如,防故障可以包括直接消息收发,诸如:“检测到抗氧化剂水平大于该血糖化验的可接受范围,并且因此不能报告葡萄糖值。”这可能使保健专业人员跟进以确定原因并找到可能不具有由于该抗氧化剂而导致的偏差的合适临床分析仪。

[0061] 其它情况包括“试剂层健康”或“化学健康”防故障,用于确定生物传感器的试剂层和氧化还原介体是否适当工作或者试剂层是否受任意数目的不同干扰物损害。由此,防故障可以包括直接消息收发,诸如:“在生物传感器上检测到试剂层健康错误,并且因此不能报告葡萄糖值”或者“在生物传感器上检测到化学健康错误,并且因此不能报告葡萄糖值”。这可能使用户选择新的生物传感器来重复电化学测量。

[0062] 如本文所使用的,“试剂层健康”或“化学健康”表示下述能力:测试系统试剂、介体或介体前体与测试样本接触以提供对所应用的测试信号的期望电化学响应,该测试信号不受多种已知或未知干扰物中的任一种不可接受地影响或损害。

[0063] 本文所公开的测量方法很大程度上利用安培计量法;然而,设想到该方法可以与其它电化学测量方法(例如库仑计量、电位计量或电压计量)一起使用。关于示例性电化学

测量方法的附加细节被公开在例如美国专利号4,008,448;4,225,410;4,233,029;4,323,536;4,891,319;4,919,770;4,963,814;4,999,582;4,999,632;5,053,199;5,108,564;5,120,420;5,122,244;5,128,015;5,243,516;5,288,636;5,352,351;5,366,609;5,385,846;5,405,511;5,413,690;5,437,999;5,438,271;5,508,171;5,526,111;5,627,075;5,628,890;5,682,884;5,727,548;5,762,770;5,858,691;5,997,817;6,004,441;6,054,039;6254736;6,270,637;6,645,368;6,662,439;7,073,246;7,018,843;7,018,848;7,045,054;7,115,362;7,276,146;7,276,147;7,335,286;7,338,639;7,386,937;7,390,667;7,407,811;7,429,865;7,452,457;7,488,601;7,494,816;7,545,148;7,556,723;7,569,126;7,597,793;7,638,033;7,731,835;7,751,864;7,977,112;7,981,363;8,148,164;8,298,828;8,329,026;8,377,707;和8,420,404,以及RE36268,RE42560,RE42924和RE42953中。

[0064] 有利地,本文所描述的方法可以被合并到SMBG设备、装置和系统中以更精确和快速地报告分析物浓度,诸如葡萄糖浓度,特别是血液葡萄糖浓度。

[0065] 而且,这些测量方法可以是使用高级的基于微处理器的算法和过程实现的,其导致显著改进的系统性能。这些测量方法还提供了创建可实现改进的性能(诸如10/10性能)的算法的灵活性和许多方式。如本文所使用的,“10/10性能”意指:对于bG浓度 $>100\text{mg/dL}$ ,所测量的bG值在实际bG值的大约 $\pm 10\%$ 内,并且对于bG浓度 $<100\text{mg/dL}$ ,所测量的bG值在实际bG值的 $\pm 10\text{mg/dL}$ 内。

[0066] 关于在执行本文所公开的方法时可能有用的附加电化学测量方法的细节可以在以下共同申请且共同未决的专利申请中找到,名称为:“METHODS OF SCALING DATA USED TO CONSTRUCT BIOSENSOR ALGORITHMS AS WELL AS DEVICES, APPARATUSES AND SYSTEMS INCORPORATING THE SAME”,申请案卷号31518;“METHODS OF ELECTROCHEMICALLY MEASURING AN ANALYTE WITH A TEST SEQUENCE HAVING A PULSED DC BLOCK AS WELL AS DEVICES, APPARATUSES AND SYSTEMS INCORPORATING THE SAME”案卷号31519和31521;“METHODS OF FAILSAFING ELECTROCHEMICAL MEASUREMENTS OF AN ANALYTE AS WELL AS DEVICES, APPARATUSES AND SYSTEMS INCORPORATING THE SAME”案卷号31520;“METHODS OF USING INFORMATION FROM RECOVERY PULSES IN ELECTROCHEMICAL ANALYTE MEASUREMENTS AS WELL AS DEVICES, APPARATUSES AND SYSTEMS INCORPORATING THE SAME”案卷号31522;以及“DESCRIPTOR-BASED METHODS OF ELECTROCHEMICALLY MEASURING AN ANALYTE AS WELL AS DEVICES, APPARATUSES AND SYSTEMS INCORPORATING THE SAME”案卷号31523。

[0067] 分析物测量设备、装置和系统

[0068] 在描述本发明测量方法之前并且与其结合,图2示出包括诸如测试仪表11之类的与电化学生物传感器20(也已知为测试元件)操作耦合的设备的示例性分析物测量系统。仪表11和生物传感器20可操作成确定被提供给生物传感器20的液体样本中的一个或多个分析物的浓度。在一些情况中,样本可以是体液样本,诸如例如全血、血浆、血清、尿液或唾液。在其它情况中,液体样本可以是要针对一个或多个电化学反应分析物的存在或浓度而测试的另一类型的样本,诸如水环境样本。

[0069] 在图2中,生物传感器20是被可移除地插入到仪表11的连接端子14中的单次使用

测试条。在一些情况中,生物传感器20被配置为血液葡萄糖测试元件并包括用于电化学测量葡萄糖的特征和功能。在其它情况中,生物传感器20被配置成电化学测量一个或多个其它分析物,诸如例如氨基酸、抗体、细菌、碳水化合物、药物、脂质、标记物、核酸、肽、蛋白质、毒素、病毒和其它分析物。

[0070] 仪表11包括:用于向用户显示包括(一个或多个)分析物浓度或其它测试结果的各种类型的信息的电子显示器16;以及用于接收用户输入的用户接口50。仪表11还包括微控制器以及可操作成生成测试信号、将信号应用于生物传感器20并测量生物传感器20对测试信号的一个或多个响应的相关联的测试信号生成和测量电路(未示出)。在一些情况中,仪表11可以被配置为血液葡萄糖测量仪表并包括如在小册子“**Accu-Chek® Aviva Blood Glucose Meter Owner's Booklet**”(2007)中描述的**ACCU-CHEK® AVIVA®**仪表的特征和功能,其部分被公开在美国专利No.6,645,368中。在其它情况中,仪表11可以被配置成电化学测量诸如例如氨基酸、抗体、细菌、碳水化合物、药物、脂质、标记物、核酸、蛋白质、肽、毒素、病毒和其它分析物之类的一个或多个其它分析物。关于被配置为供电化学测量方法使用的示例性仪表的附加细节被公开在例如美国专利号4,720,372;4,963,814;4,999,582;4,999,632;5,243,516;5,282,950;5,366,609;5,371,687;5,379,214;5,405,511;5,438,271;5,594,906;6,134,504;6,144,922;6,413,213;6,425,863;6,635,167;6,645,368;6,787,109;6,927,749;6,945,955;7,208,119;7,291,107;7,347,973;7,569,126;7,601,299;7,638,095和8,431,408中。

[0071] 本领域技术人员理解到,本文所描述的测量方法可以被使用在其它测量设备、装置、系统和环境中,诸如例如医院测试系统、实验室测试系统和其它。

[0072] 应当理解的是,生物传感器和仪表可以包括附加于或替代于图2中所示的那些的附加和/或可替换的属性和特征。例如,生物传感器可以以具有基本上矩形形状的单次使用的一次性电化学测试条的形式存在。应当领会到,生物传感器可以包括不同形式,诸如例如不同配置、尺寸或形状 of 测试条、非条形测试元件、一次性测试元件、可再用测试元件、微阵列、片上实验室设备、生物芯片、生物盘、生物cd或其它测试元件。在一些情况下,生物传感器可以包括附加电极和试剂,诸如例如用于检测葡萄糖和酮的双化验生物传感器。参见例如美国专利申请No.13/667,057和13/667,154。关于被配置为供电化学测量方法使用的示例性生物传感器的附加细节被公开在例如美国专利号5,694,932;5,762,770;5,948,695;5,975,153;5,997,817;6,001,239;6,025,203;6,162,639;6,245,215;6,271,045;6,319,719;6,406,672;6,413,395;6,428,664;6,447,657;6,451,264;6,455,324;6,488,828;6,506,575;6,540,890;6,562,210;6,582,573;6,592,815;6,627,057;6,638,772;6,755,949;6,767,440;6,780,296;6,780,651;6,814,843;6,814,844;6,858,433;6,866,758;7,008,799;7,063,774;7,238,534;7,473,398;7,476,827;7,479,211;7,510,643;7,727,467;7,780,827;7,820,451;7,867,369;7,892,849;8,180,423;8,298,401;8,329,026以及RE42560,RE42924和RE42953中。

[0073] 测量方法

[0074] 具有抗氧化剂防故障的测量方法:如以上所指出的,这里所描述的测量方法基于包括使用从具有至少一个DC块的测试序列导出的信息的发明概念,其中该块被设计为提供与在电化学分析期间氧化还原介体的状态有关的特定信息。特别地,该信息涉及在电化学

分析期间 $M_{ox}$ 和 $M_{red}$ 的量(或其比率)以及 $M_{ox}$ 和 $M_{red}$ 特征的状态。

[0075] 该方法通常包括向液体样本(如体液)应用具有至少一个DC块的测试序列以及测量DC电流响应。可替换地,该方法可以包括应用还具有低振幅AC段的块连同至少一个DC块的测试序列以及测量AC和DC电流响应。图3A-B示出了可结合SMBG和其它测试系统使用的示例性测试序列。测试序列可以包括两个块,其中,例如,一个块包括AC块后跟受控制的DC块。

[0076] 当作为测试序列的一部分时,AC块可以包括多个AC段,诸如例如从大约2段到大约10段,从大约3段到大约9段,从大约4段到大约8段,从大约5段到大约7段,或大约6段。在其它情况中,AC块可以包括大约2段,大约3段,大约4段,大约5段,大约6段,大约7段,大约8段,大约9段或大约10段。在另外其它情况中,AC块可以具有多于10段,也就是说,大约15段,大约20段,或大约25段。在又其它情况中,AC块可以包括1段,其中该段具有同时应用的多个低频AC信号。

[0077] 本领域技术人员理解到,AC段的数目将受响应的复杂性、相关联的频率范围和可用于执行测量的时间限制。较高的频率一般要求高带宽电子器件和较快的采样,而较低的频率耗时更长且典型地更具噪声。段的最大数目因此将是这些参数、选择区分样本所需的最小计数和频率跨度以及感兴趣的环境和/或干扰物的折衷。

[0078] 如本文所使用的,“大约”意指在诸如所规定的浓度、长度、分子量、pH、电位、时间帧、温度、电压或体积之类的一个或多个值的统计上有意义的范围内。这样的值或范围可以在一定量级内,典型地在给定值或范围的20%内,更典型地在10%内,并且甚至更典型地在5%内。由“大约”涵盖的可允许的变化将取决于处于研究之下的特定系统,并可以被本领域技术人员容易地领会。

[0079] AC块的每一个段中的每一个信号的频率可以从大约1kHz到大约20kHz,从大约2kHz到大约19kHz,从大约3kHz到大约18kHz,从大约4kHz到大约17kHz,从大约5kHz到大约16kHz,从大约6kHz到大约15kHz,从大约7kHz到大约14kHz,从大约8kHz到大约13kHz,从大约9kHz到大约12kHz,或从大约10kHz到大约11kHz。在其它情况中,AC块中的每一个段的频率可以为大约1kHz,大约2kHz,大约3kHz,大约4kHz,大约5kHz,大约6kHz,大约7kHz,大约8kHz,大约9kHz,大约10kHz,大约11kHz,大约12kHz,大约13kHz,大约14kHz,大约15kHz,大约16kHz,大约17kHz,大约18kHz,大约19kHz或大约20kHz。在另外其它情况中,AC块的每一个段中的每一个信号的频率可以大于20kHz,也就是说,大约30kHz,大约40kHz或大约50kHz。在一些情况中,一个或多个段可以具有相同的频率,而在其它情况中,每一个段具有与其它段不同的频率。然而,四个频率一般是适当的。所采用的确切频率可以通过测量系统时钟的最大频率的简单整数除法而容易地生成。

[0080] 然而,对于低廉、电池供电的手持仪器而言,针对AC块的段中的信号的最大频率限制可以高达大约100kHz。除此之外,对模拟带宽、采样率、存储和处理速度的日益增加的需求快速累加,而典型生物传感器响应的虚部随频率愈加变小。较低的频率具有较长的周期并花费较长时间来以相当的精度进行采样。

[0081] AC块典型地包括至少两个不同低振幅信号。例如,AC块可以包括诸如例如大约10kHz或大约20kHz后跟有大约1kHz或大约2kHz之类的两个(2)频率处的两个(2)段。在其它情况中,AC块包括多个低振幅信号。例如,AC块可以具有诸如例如大约10kHz、大约20kHz、大约10kHz、大约2kHz和大约1kHz之类的四个(4)频率处的五个(5)段。可替换地,AC块可以具

有诸如例如大约20kHz、大约10kHz、大约2kHz和大约1kHz之类的四个(4)频率处的四个(4)段。可替换地,AC块可以具有同时应用在大约10kHz、大约20kHz、大约10kHz、大约2kHz和大约1kHz处的四个(4)频率。仍旧可替换地,AC块可以具有同时应用所期望的低振幅AC信号的多频激励波形。AC频率可以被顺序地应用、或被组合和被同时应用并且经由傅里叶变换加以分析。

[0082] AC块可以被应用达大约500毫秒至大约1.5秒,大约600毫秒至大约1.25秒,大约700毫秒至大约1秒,或大约800毫秒至大约900毫秒。可替换地,AC块可以被应用达大约500毫秒,大约600毫秒,大约700毫秒,大约800毫秒,大约900毫秒,大约1秒,大约1.25秒或大约1.5秒。特别地,AC块被应用达大约100毫秒至大约300毫秒。

[0083] 然而,本领域技术人员理解到,AC段的数目、频率、持续时间和次序可以变化。

[0084] AC电流响应信息可以是在测试序列期间的任何时间处获得的。较低频率处的阻抗结果可能受分析物浓度影响,如果在电化学电池被DC极化之后获得的话。在一些情况中,一系列AC电流响应测量可以是在测试序列中早期获得的。在液体样本被应用到生物传感器之后不久进行的测量将受扩散、温度和试剂可溶解性影响。在其它情况中,AC响应电流测量可以是在已经应用适宜的样本之后充足的时间处获得的以允许响应稳定化,并避免第一秒中的瞬态响应。同样地,响应电流测量可以在一个或多个频率处做出。由于其电容性性质,通过倍频程或十进制而分离的多个AC测量可以提供不同灵敏度或更容易的操纵。

[0085] 关于电化学测量方法中的示例性AC块的附加细节被公开在例如美国专利号7,338,639;7,390,667;7,407,811;7,417,811;7,452,457;7,488,601;7,494,816;7,597,793;7,638,033;7,751,864;7,977,112;7,981,363;8,148,164;8,298,828;8,377,707和8,420,404中。

[0086] 发明概念基于下述DC块:其中,DC电位分布图被应用并被用来检测抗氧化剂(如抗坏血酸盐)以及包括样本的电化学系统的一般化学健康的指示。

[0087] DC块(例如,以下结合图8-10更详细描述)产生由应用SRBP波形引起的唯一响应信息。理论上,具有足以引起电极上氧化还原介体的电化学反应的电位的任何DC激励将产生能够用于定量地测量分析物(如血糖)的电流响应。该电流响应也将受到变化的Hct和温度水平影响。该研究评估了SRBP波形的值以确定是否附加的唯一信息能够被获取并用来以与结合激励脉冲信息而对恢复脉冲信息的使用能够用于改进性能的几乎相同方式改进分析物测量系统性能和/或能力。

[0088] SRBP波形可以包括多个区间,诸如例如,从约2个区间至约10个区间、从约3个区间至约9个区间、从约4个区间至约8个区间、从约5个区间至约7个区间、或约6个区间。在其它情况下,SRBP波形可以包括约1个区间、约2个区间、约3个区间、约4个区间、约5个区间、约6个区间、约7个区间、约8个区间、约9个区间、或约10个区间。在另外其它情况下,SRBP波形可以具有多于10个区间,即,约15个区间、约20个区间或约25个区间。然而,SRBP波形区间的数目通常受测试序列的可用时间限制。

[0089] SRBP波形区间可以处于在正电位和负电位(或反之亦然)之间交替或循环的电位。例如,电位能够从约-450mV至约+450mV、从约-425mV至约+425mV、从约-400mV至约+400mV、从约-375mV至约+375mV、从约-350mV至约+350mV、从约-325mV至约+325mV、从约-300mV至约+300mV、从约-275mV至约+275mV、从约-250mV至约+250mV、从约-225mV至约+225mV、从约-

200mV至约+200mV、从约-175mV至约+175mV、从约-150mV至约+150mV、从约-125mV至约+125mV、从约-100mV至约+100mV、从约-75mV至约+75mV、或从约-50mV至约+50mV交替。在一些情况下,一个或多个接续循环可以具有相同电位,而在其它情况下,继续循环具有与其它段不同的电位。

[0090] 无论数目如何,每个SRBP波形区间能够被应用达约100毫秒至约5秒、从约200毫秒至约4秒、从约300毫秒至约3秒、从约400毫秒至约2秒、从约500毫秒至约1秒、从约600毫秒至约900毫秒、或从约700毫秒至约800毫秒。可替换地,每个SRBP波形区间能够被应用达约100毫秒、约150毫秒、约200毫秒、约250毫秒、约300毫秒、约350毫秒、约400毫秒、约450毫秒、约500毫秒、约550毫秒、约600毫秒、约650毫秒、约700毫秒、约750毫秒、约800毫秒、约850毫秒、约900毫秒、约950毫秒、约1秒、约1.5秒、约2秒、约2.5秒、约3秒、约3.5秒、约4秒、约4.5秒、或约5秒。特别地,约-450mV处的每一个SRBP波形区间能够被应用达约100毫秒至约200毫秒,并且约+450mV处的每一个SRBP波形区间能够被应用达约100毫秒至约200毫秒。仍旧可替换地,每个SRBP波形区间能够被应用达小于约100毫秒或大于5秒。

[0091] 在一些情况下,SRBP波形区间可以具有相同的斜坡速率。在其它情况下,一些SRBP波形区间可以具有相同的斜坡速率,而其它SRBP波形区间可以具有不同的斜坡速率。在另外其它情况下,每个SRBP波形区间具有其自己的斜坡速率。例如,斜坡速率可以为从约0.5mV/毫秒至 $\leq 45\text{mV/毫秒}$ 。可替换地,每个区间的斜坡速率可以为从约1mV/毫秒至约40mV/毫秒、从约2mV/毫秒至约30mV/毫秒、从约3mV/毫秒至约20mV/毫秒、从约4mV/毫秒至约19mV/毫秒、从约5mV/毫秒至约18mV/毫秒、从约6mV/毫秒至约17mV/毫秒、从约7mV/毫秒至约16mV/毫秒、从约8mV/毫秒至约15mV/毫秒、从约9mV/毫秒至约14mV/毫秒、或从约10mV/毫秒至约13mV/毫秒、或约11mV/毫秒至约12mV/毫秒。可替换地,每个区间的斜坡速率可以为约0.5mV/毫秒、1mV/毫秒、约2mV/毫秒、约3mV/毫秒、约4mV/毫秒、约5mV/毫秒、约6mV/毫秒、约7mV/毫秒、约8mV/毫秒、约9mV/毫秒、约10mV/毫秒、约11mV/毫秒、约12mV/毫秒、约13mV/毫秒、约14mV/毫秒、约15mV/毫秒、约16mV/毫秒、约17mV/毫秒、约18mV/毫秒、约19mV/毫秒、约20mV/毫秒、约25mV/毫秒、约30mV/毫秒、约35mV/毫秒、约40mV/毫秒或约45mV/毫秒。特别地,斜坡速率处于约3mV/毫秒与约9mV/毫秒之间,诸如,约5.1mV/毫秒或约7.15mV/毫秒。

[0092] 在一些情况下,SRBP波形可以是三角波形、梯形波形、正弦波形或其组合。

[0093] 对于能够被包括在测试序列中的第二或可替换DC块,一个示例包括在大约0mV和预定正电位差之间交替的恒定应用电位差,或可通过传统DC电化学方法分析的其它缓慢时变的电位差。然而,本领域技术人员理解到,所应用电位差的范围可以且将取决于分析物和所使用的试剂化学作用而变化。

[0094] 该DC块可以包括多个脉冲,诸如例如从大约2个脉冲到大约10个脉冲,从大约3个脉冲到大约9个脉冲,从大约4个脉冲到大约8个脉冲,从大约5个脉冲到大约7个脉冲,或大约6个脉冲。在其它实例中,DC块可以包括大约1个脉冲,大约2个脉冲,大约3个脉冲,大约4个脉冲,大约5个脉冲,大约6个脉冲,大约7个脉冲,大约8个脉冲,大约9个脉冲,或大约10个脉冲。在另外其它实例中,DC块可以具有多于10个脉冲,也就是说,大约15个脉冲,大约20个脉冲或大约25个脉冲。如本文所使用的,“脉冲”意指至少一个激励和/或一个恢复电位周期。然而,脉冲的数目典型地受针对测试序列的可用时间限制。较短持续时间从电极表面进



一步探查,并增加对试剂厚度和扩散改性剂的灵敏度。

[0095] DC块中的每一个脉冲的电位可以从大约0mV到大约450mV,从大约10mV到大约425mV,从大约15mV到大约400mV,从大约20mV到大约375mV,从大约25mV到大约350mV,从大约30mV到大约325mV,从大约35mV到大约300mV,从大约40mV到大约275mV,从大约45mV到大约250mV,从大约50mV到大约225mV,从大约75mV到大约200mV,从大约100mV到大约175mV,或从大约125mV到大约150mV。在其它实例中,DC块中的每一个脉冲的电位可以为大约1mV,大约10mV,大约15mV,大约20mV,大约25mV,大约30mV,大约35mV,大约40mV,大约45mV,大约50mV,大约60mV,大约70mV,大约80mV,大约90mV,大约100mV,大约110mV,大约120mV,大约130mV,大约140mV,大约150mV,大约160mV,大约170mV,大约180mV,大约190mV,大约200mV,大约210mV,大约220mV,大约230mV,大约240mV,大约250mV,大约260mV,大约270mV,大约280mV,大约290mV,大约300mV,大约310mV,大约320mV,大约330mV,大约340mV,大约350mV,大约360mV,大约370mV,大约380mV,大约390mV,大约400mV,大约410mV,大约420mV,大约430mV,大约440mV,或大约450mV。在另外其它实例中,DC块的每一个脉冲的电位可以大于450mV,也就是说,大约475mV,大约500mV,大约525mV,大约550mV,大约575mV,大约600mV,大约625mV,大约650mV,大约675mV,大约700mV,大约725mV或大约750mV。在另外其它实例中,激励脉冲电位可以大于、小于或等于大约+450mV。在一些实例中,一个或多个脉冲可以具有相同的电位,而在其它实例中,每一个脉冲具有与其它脉冲不同的电位。

[0096] 如以上指出的,所应用的DC电位在激励脉冲之间可以固定在大约0mV处以提供恢复脉冲,从而使其成为一般连续的单极性激励波形。这与来自已知方法的测试信号序列相对,该已知方法规定在正DC脉冲之间使用开路,从而排除收集和分析正脉冲之间的电流的可能性。

[0097] 无论数目如何,每一个DC脉冲可以被应用达大约50毫秒至大约500毫秒,大约60毫秒至大约450毫秒,大约70毫秒至大约400毫秒,大约80毫秒至大约350毫秒,大约90毫秒至大约300毫秒,大约100毫秒至大约250毫秒,大约150毫秒至大约200毫秒,或大约175毫秒。可替换地,每一个脉冲可以被应用达大约50毫秒,大约60毫秒,大约70毫秒,大约80毫秒,大约90毫秒,大约100毫秒,大约125毫秒,大约150毫秒,大约175毫秒,大约200毫秒,大约225毫秒,大约250毫秒,大约275毫秒,大约300毫秒,大约325毫秒,大约350毫秒,大约375毫秒,大约400毫秒,大约425毫秒,大约450毫秒,大约475毫秒或大约500毫秒。特别地,约+450mV处的每一个DC脉冲可以被应用达大约250毫秒,并且约0mV处的每一个DC脉冲可以被应用达大约500毫秒。仍旧可替换地,每一个脉冲可以被应用达小于大约50毫秒或大于大约500毫秒。持续时间应当足够长或者发作软成足以避免充电电流。无论如何,脉冲持续时间应当被应用得足够长以实现合理的50/60Hz噪声抑制。而且,脉冲之间的时间理想地足够长以允许电化学电池放电并返回到接近其预脉冲状态。另外,操作电位将取决于介体和测量系统。本文的示例演示了针对NA导出的氧化还原介体的原理证据。

[0098] 一般而言,每一个脉冲的斜坡速率被选择成提供相对于由接近理想的电位转变提供的峰值电流的峰值电流中的大约50%或更大的减小。在一些实例中,每一个脉冲可以具有相同的斜坡速率。在其它实例中,一些脉冲可以具有相同的斜坡速率并且其它脉冲可以具有不同的斜坡速率。在另外其它实例中,每一个脉冲具有其自身的斜坡速率。例如,有效斜坡速率可以从大约5mV/毫秒至大约75mV/毫秒或从大约10mV/毫秒至大约50mV/毫秒,

15mV/毫秒至大约25mV/mse,或大约20mV/毫秒。可替换地,斜坡速率可以为大约5mV/毫秒,大约10mV/毫秒,大约15mV/毫秒,大约20mV/毫秒,大约25mV/毫秒,大约30mV/毫秒,大约35mV/毫秒,大约40mV/毫秒,大约45mV/毫秒,大约50mV/毫秒,大约55mV/毫秒,大约60mV/毫秒,大约65mV/毫秒,大约70mV/毫秒或大约75mV/毫秒。特别地,斜坡速率可以从大约40mV/毫秒至大约50mV/毫秒。

[0099] 在该DC块的情况下,闭路0mV DC电位被应用以提供恢复脉冲,从而使其成为连续激励电位分布图。这与在非零DC脉冲之间使用开路形成对照。恢复脉冲的使用允许除了非零脉冲期间的电流响应信息外还收集和分析在恢复脉冲的持续时间期间的响应电流。恢复脉冲可以被视为足够长的恢复周期,其中与分析物(如葡萄糖)的电化学反应的至少一部分被关闭,从而允许系统在对另一非零脉冲的后续询问之前返回到公共的开始点。

[0100] 类似于AC块,本领域技术人员理解的是,该DC块中脉冲的数目、电位、持续时间和顺序能够变化。

[0101] 在一些情况下,AC块可以被应用在该至少一个DC块之前、在该至少一个DC块之后或以散布于其中。可替换地,在该至少一个DC块之前应用AC块。在一些情况下,测试序列包括单个DC块,而在其它情况下,测试序列包括两个或更多的DC块。

[0102] 在该方法中,AC和/或DC响应电流信息可以在大约2,000/秒至大约200,000/秒,在大约3,000/秒至大约190,000/秒,在大约4,000/秒至大约180,000/秒,在大约5,000/秒至大约170,000,在大约6,000/秒至大约160,000/秒,在大约7,000/秒至大约150,000/秒,在大约8,000/秒至大约140,000/秒,在大约9,000/秒至大约130,000/秒,在大约10,000/秒至大约120,000/秒,在大约15,000/秒至大约110,000/秒,在大约20,000/秒至大约100,000/秒,在大约30,000/秒至大约90,000/秒,在大约40,000/秒至大约80,000/秒,在大约50,000/秒至大约70,000/秒,或大约60,000/秒处获得(即测量或记录)。在一些实例中,AC和/或DC响应电流信息可以在大约100/秒至大约200/秒,在大约200/秒至大约300/秒,在大约300/秒至大约400/秒,在大约400/秒至大约500/秒,在大约500/秒至大约600/秒,在大约600/秒至大约700/秒,在大约700/秒至大约800/秒,在大约800/秒至大约900/秒,在大约1,000/秒至大约1,500/秒,在大约1,500/秒至大约2,000/秒,在大约2,000/秒至大约2,500/秒,在大约2,500/秒至大约3,000/秒,在大约3,000/秒至大约3,500/秒,在大约3,500/秒至大约4,000/秒,在大约4,000/秒至大约4,500/秒,在大约4,500/秒至大约5,000/秒,在大约5,000/秒至大约5,500/秒,在大约5,500/秒至大约6,000/秒,在大约6,000/秒至大约6,500/秒,在大约6,500至大约7,000/秒,在大约7,000/秒至大约7,500/秒,在大约7,500/秒至大约8,000/秒,在大约8,000/秒至大约8,500/秒,在大约8,500至大约9,000/秒,在大约9,000/秒至大约9,500/秒,在大约9,500/秒至大约10,000/秒,在大约10,000/秒至大约20,000/秒,在大约20,000/秒至大约30,000/秒,在大约30,000/秒至大约40,000/秒,在大约40,000/秒至大约50,000/秒,在大约50,000/秒至大约60,000/秒,在大约60,000/秒至大约70,000/秒,在大约70,000/秒至大约80,000/秒,在大约80,000/秒至大约90,000/秒,在大约90,000/秒至大约100,000/秒,在大约100,000/秒至大约110,000/秒,在大约110,000/秒至大约120,000/秒,在大约120,000/秒至大约130,000/秒,在大约130,000/秒至大约140,000/秒,在大约140,000/秒至大约150,000/秒,在大约150,000/秒至大约160,000/秒,在大约160,000/秒至大约170,000/秒,在大约170,000/秒至大约180,000/秒,在大约180,000/

秒至大约190,000/秒,或大约200,000/秒处获得。在其它实例中,AC和/或DC响应电流信息可以在高达大约100/秒,大约200/秒,大约300/秒,大约400/秒,大约500/秒,600/秒,大约700/秒,大约800/秒,大约9000/秒,大约1,000/秒,大约1,250/秒,大约1,500/秒,大约1,750/秒,大约2,000/秒,大约2,225/秒,大约2,500/秒,大约2,750/秒,大约3,000/秒,大约3,250/秒,大约3,500/秒,大约3,750/秒,大约4,000/秒,大约4,250/秒,大约4,500/秒,大约4,750/秒,大约5,000/秒,大约5,250/秒,大约5,500/秒,大约5,750/秒,大约6,000/秒,大约6,250/秒,大约6,500,大约7,000/秒,大约7,250/秒,大约7,500/秒,大约7,750/秒,大约8,000/秒,大约8,250/秒,大约8,500/秒,大约8,750,大约9,000/秒,大约9,250/秒,大约9,500/秒,大约9,750/秒,大约10,000/秒,大约15,000/秒,大约20,000/秒,大约25,000/秒,大约30,000/秒,大约35,000/秒,大约40,000/秒,大约45,000/秒,大约50,000/秒,大约55,000/秒,大约60,000/秒,大约65,000/秒,大约70,000/秒,大约75,000/秒,大约80,000/秒,大约85,000/秒,大约90,000/秒,大约95,000/秒,大约100,000/秒,大约105,000/秒,大约110,000/秒,大约115,000/秒,大约120,000/秒,大约125,000/秒,大约130,000/秒,大约135,000/秒,大约140,000/秒,大约145,000/秒,大约150,000/秒,大约155,000/秒,大约160,000/秒,大约165,000/秒,大约170,000/秒,大约175,000/秒,大约180,000/秒,大约185,000/秒,大约190,000/秒,大约195,000,或大约200,000/秒处获得。在又其它实例中,AC和/或DC响应电流信息可以在大于200,000/秒处获得。

[0103] AC和/或DC电流响应信息可以从测试序列收集并包括对AC和DC块的电流响应。在一些实例中,电流响应信息可以以供DC和AC测量简化系统设计的A/D采样率收集,该系统设计包括用于AC和DC测量的单个共享信号路径。共有的数字音频采样率范围包括但不限于从大约44.1kHz到大约192kHz。该范围中的A/D转换器可容易地从多种商用半导体供应商得到。

[0104] 如以下进一步详细描述,对AC块的电流响应信息(例如,持续时间、形状和/或幅度)可以用于确定导纳和相位值或其它复杂参数。对该DC块的电流响应信息能够用于测量分析物,如葡萄糖或通过氧化/还原技术经受分析的另一分析物。此外,电流响应信息还能够用于检查Hct和温度对分析物浓度的影响。

[0105] 鉴于前述内容,示例性测试序列可以包括:(1)约+450mV的短持续时间(例如,约50-500毫秒)片段的DC块,这些片段被在其期间应用约-450mV的闭路电位的类似短持续时间(例如,约50-500毫秒)片段分离。可替换的示例性测试序列可以包括:(1)不同频率处的多个低振幅AC片段的AC块;和(2)约+450mV的短持续时间片段的DC块,这些片段被在其期间应用约-450mV的闭路电位的类似短持续时间片段分离。进一步的示例性测试序列可以包括:(1)不同频率处的多个低振幅AC片段的AC块;(2)约+450mV的短持续时间脉冲的DC块,这些脉冲被在其期间应用约0mV闭路恢复电位的类似短持续时间片段分离;和(3)约+450mV的短持续时间(例如,约50-500毫秒)脉冲的DC块,这些脉冲被在其期间应用约-450mV的闭路恢复电位的类似短持续时间(例如,约50-500毫秒)恢复脉冲分离。

[0106] 一旦响应信息被收集,该方法就包括提供下述定性或定量抗氧化剂防故障:其在含有的抗氧化剂水平低于预定浓度的样本与具有的抗氧化剂水平高于预定浓度的样本之间进行区分。防故障功能能够与能够提供电池的阻抗特性和单极性或双极性的脉冲式安培计量测量的电化学系统一起使用。其还能够用在下述电化学系统中:其中,电化学电池是利

用宽带频率和单极性或双极性形式的DC脉冲发生来同时激励的。防故障功能可以结合被配置为确定多种不同分析物的浓度的测试系统而利用。在一些情况下,防故障可以结合葡萄糖测试系统(如SMBG系统)而使用。如果防故障将样本识别为具有所计算的葡萄糖浓度将在其处可靠的安全抗氧化剂水平,则可以向用户呈现所计算的葡萄糖水平。否则,可以向用户呈现指示抗氧化剂水平或其它干扰物超过在其处能够递送可靠葡萄糖浓度的预定阈值的错误代码。例如,样本中抗坏血酸盐的预定阈值可以是约3mg/dL或更高,约4mg/dL或更高,约5mg/dL或更高,约6mg/dL或更高,约7mg/dL或更高,约8mg/dL或更高,约9mg/dL或更高,或约10mg/dL或更高。

[0107] 为了确定给定氧化还原介体的激励电位,可以绘制在选定的工作电极/反电极(WE-CE)电位步骤被应用后的固定时间(例如,3.5秒)测量的电流。在任何情况下,本领域技术人员将力求在电流-电位平稳期上舒服地操作。然而,更高电位并非始终更好,因为它们可能招致其它(即,干扰)反应,该反应可能不期望地促成感兴趣的分析物测量。

[0108] 图4A示出了示例性SRBP波形和其所应用电位序列。所示出的测试序列包括与以上讨论且在图3B中描述的AC块类似的AC块,但省略了最后1kHz频率。在AC块后,可以应用受控制的三角SRBP电位波形。该电位分布图定义了与循环伏安法(CV)相似的动电位实验。然而,应当注意的是,在没有参考电极的情况下,以双安培计量模式应用该波形,这意味着其并非严格意义上的CV测量。每当明显的所应用电位分别达到了+450mV或-450mV时,电位扫描的方向都被反转。初始实验被执行在多通道、研究级恒电位仪上,其以约1000Hz对电流响应进行了采样。该SRBP波形被应用到跨越了三(3)个葡萄糖浓度(例如40、120和550mg/dL)、三(3)个Hct水平(例如,25、42和60%)和四(4)个抗坏血酸盐浓度(0、5、15和100mg/dL)的一组血液样本。然而,应当理解的是,这里公开的方法是适配的并因而等同地适用于临床或非处方(OTC, over-the-counter)系统,诸如SMBG系统。

[0109] 图4B示出了对于具有550mg/dL葡萄糖和42% Hct的掺标血液样本的在每个抗坏血酸盐水平处的电流响应。电流响应包括在第一正扫描之后分别针对每个+450mV和-450mV循环的两个不同峰值。令人惊奇的是,发现了较小的峰值以定量的方式追踪样本中存在的抗坏血酸盐。

[0110] 图5A-B示出了来自相同数据集的两个附加样本的比较。左上曲线图示出了含有550mg/dL葡萄糖、在25% Hct处、不具有抗坏血酸盐的血液样本的CV(y轴上单位为nA的电流相对于x轴上单位为mV的所应用电位)。右上曲线图示出了针对同样样本的电流响应(y轴上单位为nA的电流相对于x轴上单位为毫秒的时间)。在每个曲线图中,开始的循环以一种颜色示出,而最后的循环以另一种颜色示出。相比之下,右下曲线图示出了针对也含有550mg/dk葡萄糖、在25% Hct处、但具有100mg/dL的抗坏血酸盐的血液样本的CV。右下曲线图示出了针对同样样本,电流响应相对于时间的变化。

[0111] 参考左上曲线图,位于明显的所应用的约±50mV的电位处的特征被识别为在前次扫描期间产生的QDI的还原,并且+450mV处的特征对应于PDA的氧化。分配是使用化学反应和电化学反应的有限差建模来确认的。尽管抗坏血酸盐是强抗氧化剂,但它不会还原试剂中存在的过量NA,但它容易还原在测量过程期间形成的QDI,从而形成附加PDA,这导致检测到未由与葡萄糖的反应产生的附加电流。要注意到,在左下伏安图中QDI特征是不可辨别的,这对应于高抗坏血酸盐。比较针对这两个样本的CV和/或电流响应,观察到PDA特征的清

楚增加。在负的所应用的电位处也能够看到针对QDI和PDA的类似行为和签名。

[0112] 基于结合图1描述的反应,重要的是要理解,使用于检测抗氧化剂(如抗坏血酸盐)的该方法成为可能,部分地因为试剂化学成分的特性,特别是氧化还原介体或氧化还原介体前体的特性。NA作为氧化还原介体的选择是允许检测抗氧化剂(如抗坏血酸盐)的试剂化学成分的一个示例。然而,形成能够容易被抗氧化剂还原的物种的任何氧化还原介体能够以类似的方式用于实施本文描述的方法,只要被抗氧化剂还原的附加量的介体的电氧化产生在诸如具有SRBP波形的DC块之类的电位激励处明显的响应效应,而还原的介体的基于葡萄糖的电氧化通常不明显。对于用于SMBG的常见氧化还原介体中的一些,不必然是这种情况,但这是基于NA-衍生氧化还原介体的介体系统的一个效应。

[0113] 存在可能与使用多种不同机制而对葡萄糖或其它分析物的电化学检测发生干扰的许多干扰物质。在本文公开的测量方法的开发期间测试的常见干扰物当中,抗坏血酸盐和谷胱甘肽两者均被观察为具有与QDI的该特定相互作用。如此,可以相信的是,容易还原QDI的任何干扰物将产生实质上唯一但类似的签名(例如,QDI特征的减小、QDI特征的增加、PDA特征的减小或PDA特征的增加)。甚至多个干扰物当中特异性的缺乏也不会否定以上描述的任何优点。如果针对NA-衍生氧化还原介体的FAD-GDH化学成分正常工作,则样本(在给定的葡萄糖、Hct和温度水平处)应当产生具有QDI和PDA峰值电流的特性比的电流响应。如果QDI特征不可辨认,如图5B中的右下曲线图中所见,这意味着化学系统存在错误,由于抗氧化剂(如抗坏血酸盐)过量或者由于某其它干扰物。该情形将导致由与仅与葡萄糖的反应不同的机制引起的附加电流,从而导致不正确的读数。因此,检查QDI特征的简单定性存在或不存在提供了防故障的基础。当知道化学成分受损害时,通过测量每个分析物测量的QDI特征,能够保护用户免于正与试剂反应的抗坏血酸盐或其它干扰物,而不是通过计算分析物浓度(如bG值)。能够以多种方式在数学方面执行该氧化还原介体检查,该多种方式包括模式识别、判别式分析和使用来自电流响应的选定值的简单启发式比较。

[0114] 通过SRBP应用电位测试序列的应用来使检测QDI特征的能力成为可能。以上示例决不意图将本发明限于具有三角SRBP波形的测试序列的使用。还能够利用很多其它SRBP波形,如梯形、余弦或正弦波形,这分别在图6A和7A中示出。像图4A中示出的三角SRBP波形那样,这些激励电位使用线性的或由余弦函数定义的慢斜坡在+450mV和-450mV之间循环。图6B和7B中所示的曲线图示出了在向具有550mg/dL葡萄糖和42%Hct的血液样本应用这些可替换的SRBP波形之后每个抗坏血酸盐水平处的电流响应。类似于三角SRBP波形,对于每个+450mV和-450mV循环,梯形和余弦SRBP波形两者均产生QDI和PDA特征。如图6B和7B中所示,QDI特征定性地追踪掺标抗坏血酸盐水平,从而允许对测试样本抗坏血酸盐的量化。

[0115] 除以上内容外,可替换地,测量方法可以使用混合测试序列来增强总体SMBG系统性能和能力。示例性混合测试序列包括三个块并整合:(1)多个频率处的针对Hct和温度补偿的低振幅AC块;(2)第一DC块,具有脉冲式激励和恢复电位以改进性能并补偿膜厚度和过程变化,来自脉冲式DC激励的恢复脉冲信息用于进一步改善的使用;和(3)第二DC块,具有SRBP波形,用于检测并量化干扰物,如抗氧化剂(例如,抗坏血酸盐)。利用图3A-B中所示的第一DC块实现前三个功能,并且通过第二DC块实现第四个功能。

[0116] 图8A-B示出了示例性混合测试序列,包括:块1,其为AC块;块2,其为第一DC块;和块3,其为第二DC块。图8B的测试序列是使用多通道、研究级恒电位仪来测试的,但还可以被

适配以结合SMBG设备、装置、系统或甚至临床系统使用。

[0117] 在图8B中,AC块包括三(3)个不同频率处的低振幅AC激励的四(4)个片段。第一DC块包括三(3)个+450mV DC激励脉冲和三(3)个闭路0mV DC恢复脉冲。来自这些脉冲的激励和恢复电流响应信息能够用于确定bG浓度。第二DC块包括SRBP,其可以是设计为检测并量化抗氧化剂(如抗坏血酸盐)的三角波形。该混合测试序列整合如上描述的所有四个期望方面。

[0118] 图9示出了图8B的第一DC块和第二DC块(即,SRBP波形)的更详细视图。针对混合测试序列应用的电位以浅灰示出。被称为块1的第一DC块包含仅正+450mV激励脉冲和约0mV恢复脉冲。被称为块2的第二DC块包括SRBP波形,其还包括最终恢复周期。图9中的电流响应分别对应于含有抗坏血酸盐水平0、10、30和60mg/dL的四个血液样本(在标称葡萄糖、Hct水平和温度处)。针对块1的电流响应被用于定量地测量葡萄糖。然而,要注意到,即使这四个样本含有相同量的葡萄糖,来自正激励脉冲的电流响应的幅度也作为抗坏血酸盐的函数而增加。该增加是由于观察到的电流直接与存在的PDA的量成比例。通过比较的方式,块2中的QDI特征作为抗坏血酸盐的函数而减小,而与块1响应类似的有关PDA的特征增加。该示例说明块2含有块1中不存在的新的且不同的信息,并且该信息提供了检测并量化抗氧化剂(如抗坏血酸盐)的基础。

[0119] 图8A-B和9中所示的混合测试序列并非意图限制不同DC测试块的数目、针对每个块应用的DC电位的形状或形式、块之间的连接点处应用的DC电位、或不同DC块相对于彼此的放置和顺序。尽管这些示例示出了DC块是连接的(即,在一个块的最后应用电压和后续块的第一应用电压之间不存在可辨认的间断),但还可能的是,每个DC块可以被独立执行,被所应用的电压中的间断分离。这些示例还假定对DC块的电流响应连续地后跟闭路;然而,针对每个测试块的电流响应之间的开路周期也可以被使用。

[0120] 执行了附加工作以创建、表征和选择优化的混合测试序列,该混合测试序列包括对任何SRBP的斜坡速率的优化。较慢的斜坡速率产生具有较低电流响应的较宽QDI和PDA特征。相比而言,较快的斜坡速率产生具有较高电流响应的较窄QDI和PDA特征。直观来看,应当存在优化检测(宽度)和定量信息(高度)的容易程度的最优速率(或速率的集合),从而提供对抗坏血酸盐的最佳定量预测。

[0121] 创建并评估了各种混合测试序列。一组混合测试序列包含了多个斜坡;然而,所有斜坡具有了相同速率。第二组混合测试序列包含了具有多至三(3)个不同速率的多个斜坡,该不同速率范围从约3mV/毫秒至约9mV/毫秒。

[0122] 基于使用偏最小二乘法(PLS)建模对抗坏血酸盐含量进行定量模型的能力创建了示例性优化混合测试序列,这在下文中更详细描述。图10A-F示出了产生了良好抗坏血酸盐预测模型的六(6)个混合测试序列的示例。在所有混合测试序列中,如AC块那样,激励和恢复脉冲的第一DC块是相同的,为了图示清楚,AC块未被示出。与图8A-B和9中所示的混合测试序列不同,图10中的混合测试序列从第一DC块中的最后激励脉冲的结尾而不是从恢复脉冲开始第二DC块,其为SRBP波形。这最大化了第一DC块中激励脉冲的数目(针对葡萄糖检测,并且同时,为了最小化所有DC检测(DC块1和DC块2(SRBP块))的时间)。

[0123] 基于定量抗坏血酸盐预测模型,图10中的左下曲线图中所示的混合测试序列被选择为目前优选的混合测试序列,并将在本文中被称作序列A。序列A包含分别处于约7mV/毫

秒和约5mV/毫秒的两个不同斜坡速率。DC块2以半斜坡(5mV/ms)结束回到0mV,后跟短恢复周期。该示例并非意图限制DC块2中斜坡的数目或斜坡的速率。

[0124] 使用序列A,本文描述的发明概念是通过确立它们可以被实施在手持SMBG仪表上而被进一步简化到实践的。为了方便起见,使用了具有可变数模转换器(DAC)速率(约4000Hz的最小值)的新仪表,因为该功能使得可以执行任何混合测试序列。以DAC频率约6100Hz执行了序列A。以模数转换器(ADC)速率约900Hz采样了电流响应,对应于每1.11毫秒一数据点。使用了快速采样来完全表征DC块1和2的电流响应的形状并使得能够及时地从PDA特征解析QDI特征。然后,将所得的电流响应进行数字滤波以去除50Hz和60Hz电力线噪声。

[0125] 图11A-B示出了对于DC块2的经滤波的电流响应的若干示例。在图11A中,仅来自DC块2的信息被用于检测和量化抗坏血酸盐;因此,未示出对应的AC和DC块1电流响应。图11A的两个曲线图示出了针对含有40mg/dL葡萄糖(上)和160mg/dL葡萄糖(下)的掺标血样样本的电流响应。这两个样本均具有42%的Hct水平并在室温下加以测量。每个起始样本(具有0mg/dL抗坏血酸盐)被分别以4、10、20和40mg/dL抗坏血酸盐掺标,且这些样本中的每一个被使用新仪表上的不同SMBG生物传感器而测量八(8)次。所得的电流响应用抗坏血酸盐水平进行着色。图11B的两个曲线图演示了在4mg/dL(上)和40mg/dL(下)的两个固定抗坏血酸盐水平处变化葡萄糖水平的影响。相同的起始血液样本被掺标到40、80、120和160mg/dL葡萄糖。然后,这些样本中的每一个被分别以4mg/dL或40mg/dL抗坏血酸盐掺标。所有样本被使用新仪表上的不同SMBG生物传感器而测量八(8)次,并且所得的电流响应用变化的葡萄糖水平进行着色。因此,图11A-B提供了下述清楚图示:DC块2电流响应包含用于量化抗坏血酸盐并创建防故障的充足信息。

[0126] 为了演示原理的证明,使用血液样本创建了两个不同数据集,且葡萄糖和抗坏血酸盐水平是共同变化的。所有样本包含了42%Hct,且是使用新仪表和序列A在室温下测量的。数据是使用PLS回归来分析的,PLS回归是也被已知为向潜在结构的投影的多变量技术。PLS回归考虑解释性(独立)变量(本文称为X-变量)的组与一个或多个响应(相关)变量(本文称为Y-变量)之间的协方差。不像多线性回归,当每次观察存在大量X-变量时、当存在比观察更多的X-变量时、和/或当X-变量被进行相关时,能够使用PLS。简单解释,PLS过程形成新变量或者因子,其为原始X-变量的线性组合且针对Y变量的预测器而使用它们。该因子被选择以描述还与Y-变量中的变化相关的X-矩阵中的最大可变化性。在该工作中,使用来自Umetrics,Inc.(Kinneton,NJ)的Simca-P+软件包执行了PLS回归。使用来自DC块2电流响应的DC电流值作为X-变量构造了PLS模型;响应或Y-变量是掺标抗坏血酸盐水平。具有仅一个Y-变量的PLS模型通常称为PLS1模型。在分析前,通过减去均值来使所有X和Y变量独立地居中。

[0127] 这里,数据集1包括了分别被掺标到40、120和450mg/dL葡萄糖水平的血液样本。这些样本中的每一个然后分别被掺标到2、4、6、8和10mg/dL抗坏血酸盐水平。最后的数据集包含了862个观察,其被用于构造PLS模型1。该模型包含了:1173个X-变量,其由DC块2中的所有测量值(单位为nA)构成;和一个Y-变量,其为抗坏血酸盐水平(单位为mg/dL)。PLS模型1包含了:七(7)个有效因子,其能够描述98.5%( $R^2Y$ )的抗坏血酸盐水平可变化性。Y-残差的标准差是0.413mg/dL,并且模型的估计均方根误差(RMSEE)(精度的度量)是0.415mg/dL。实

实际Y-值相对于所预测的Y-值的曲线图在图12中示出。根据目标葡萄糖水平对观察进行着色,示出PLS模型1跨宽范围的葡萄糖水平提供对抗坏血酸盐水平的极好预测。

[0128] 使用更宽范围的抗坏血酸盐水平,将数据集2设计为更精密地查看170mg/dL以下的葡萄糖范围。参考Parkes的一致性误差网格,由高抗坏血酸盐导致的该范围中的错误升高的bG读数可以更可能产生不适当的医学响应。数据集2包含了分别被掺标到葡萄糖水平40、80、120和160mg/dL的血液样本。这些样本中的每一个然后分别被掺标到抗坏血酸盐水平4、10、20和40mg/dL。最终数据集包含了313个观察,其被用于构造PLS模型2。如前面的模型中那样,存在了:1173个X-变量,其由DC块2中的所有测量值(单位为nA)构成;和一个Y-变量,其为抗坏血酸盐水平(单位为mg/dL)。PLS模型2包含了:三(3)个有效因子,其能够描述99.3% ( $R^2Y$ )的抗坏血酸盐水平可变化性。模型的Y-残差的标准差和RMSEE是1.21mg/dL。实际Y-值相对于所预测的Y-值的曲线图在图13中示出。根据目标葡萄糖水平对观察进行着色。像前面的模型那样,PLS模型2也跨所测量的葡萄糖范围提供对抗坏血酸盐水平的极好预测——但跨宽得多的抗坏血酸盐范围。

[0129] 附加工作已经演示,可以创建还跨变化的Hct水平和温度条件提供准确预测的定量抗坏血酸盐模型。该方法也对具有掺标抗坏血酸盐水平的液体样本起作用,只要它们是测试或质量控制所感兴趣的。还应当注意到,很多不同类型的数学技术可以用于构建定量模型,且不同类型的模型可能针对最优性能而需要不同数目的X-变量。以上提出的示例并非意图将本发明限于使用PLS回归和/或使用所有DC块2电流值来构造用于预测抗坏血酸盐水平的功能模型。

[0130] 除抗坏血酸盐外,还执行了实验以对另一抗氧化剂——谷胱甘肽进行类似检测和量化。图14A-B示出了针对谷胱甘肽以及葡萄糖的定量模型,其是专门从如以上在三(3)个葡萄糖浓度(55、135和350mg/dL)和四(4)个谷胱甘肽浓度(0、6、12和24mg/dL)处的DC块2数据(即,对SRBP的响应)构建的。使用如上描述的3-块测试序列收集了数据。实际Y-值相对于所预测的Y-值的曲线图在图14A-C中示出。用于同时预测谷胱甘肽(图14A)和葡萄糖(图14B)的最佳MVAPLS2模型使用了仅块2DC变量(无AC变量)和中心缩放。相比而言,用于定量地单独预测谷胱甘肽(图14C)的最佳MVA PLS1模型使用了块2DC和所有AC变量,连同佩瑞多(Pareto)缩放。

[0131] 图15A-B示出了针对DC块2的经滤波的电流响应的若干示例。图15A的曲线图示出了用葡萄糖进行着色的电流响应,而图15B的曲线图示出了用谷胱甘肽进行着色的相同组的电流响应。这两个曲线图演示了在4mg/dL(上)和40mg/dL(下)两个固定抗坏血酸盐水平处变化葡萄糖水平的影响。因此,图15A-B提供了下述清楚图示:DC块2电流响应包含用于量化谷胱甘肽和甚至葡萄糖的充足信息。

[0132] 图16示出了对于在其中目标葡萄糖浓度为55mg/dL的所有观察的DC块2数据的曲线图。QDI峰值/特征用箭头标注,并且PDA峰值/特征用星形标注。如针对抗坏血酸盐而观察的那样,谷胱甘肽的增加的浓度引起QDI特征的幅度的减小。

[0133] 然而,不像产生PDA特征的对应增加(从而导致错误升高的葡萄糖浓度)的抗坏血酸盐,谷胱甘肽产生非常小但仍可辨认的PDA特征减小。应当相信,这种差别可以归因于与QDI的单电子谷胱甘肽反应,其不同于抗坏血酸盐和QDI的双电子反应。如此,看起来好像QDI被防止形成附加PDA。



[0134] 这些结果说明:并非所有抗氧化剂都产生对所报告的葡萄糖浓度的相同水平的风险。由于仅使用PDA信息确定葡萄糖浓度,且由于谷胱甘肽未导致PDA的显著变化,因此当抗氧化剂为谷胱甘肽时,对所报告的葡萄糖浓度存在极少影响。相信更高水平的谷胱甘肽(例如,50、100或200mg/dL)不会表现得有任何不同。

[0135] 由于抗坏血酸盐和谷胱甘肽未导致相同的变化,因此可以从模式识别角度对这两者进行区分。

[0136] 如上述示例所演示,基于含有SRBP的混合测试序列来量化抗氧化剂水平(如抗坏血酸盐水平)的能力能够被以两种不同方式使用:(1)在报告前对所计算的bG值提供补偿或校正;和(2)构造能够用于在抗坏血酸盐水平处于预定水平以上的情况下防止不准确bG值的报告的防故障。量化抗坏血酸盐的能力还能够与定性地检测抗坏血酸盐(或者还原QDI的其它干扰物质)的能力进行逻辑上的组合;这是较早描述的“化学健康”防故障。下面括号中指示的这些不同能力可被如何组合在手持SMBG仪表中的一个实用示例依照以下过程:

[0137] a. 确定是否存在期望QDI特征,如果否,则停止测试并发送错误代码(化学健康防故障);

[0138] b. 通过使用考虑DC块1信息和/或来自DC块2的附加信息的葡萄糖专用算法来预测存在的葡萄糖的量;

[0139] c. 使用基于DC块2(量化抗氧化剂的能力)的抗氧化剂专用算法来预测存在的抗氧化剂的量。如果抗氧化剂的量处于预定阈值以上,则不报告葡萄糖读数并发送错误代码(即,抗氧化剂防故障);和

[0140] d. 可选地使用所报告的抗氧化剂水平来调整或校正在步骤2中计算出的葡萄糖值。这将需要构造使所预测的bG中的错误与所预测的抗氧化剂水平相关的附加模型。然后,该模型将提供能够用于在来自步骤2的所计算出的bG值被报告之前调整该bG值的校正因子。可替换地,使用来自AC和DC电流响应中任何地方的信息同时对葡萄糖和抗氧化剂两者进行建模的多变量方法能够用于产生第二校正bG值,该值将被报告,而不是在步骤2中计算出的值。

[0141] 应当理解的是,事件的该逻辑流程是作为示例而呈现的,而非意图限制或规定用于使用本发明的实际方面的方法。本公开已经描述了检测和量化抗氧化剂或甚至还原剂的独特能力,该独特能力能够被容易地并入到手持SMBG仪表中并能够用于防止向患有糖尿病且经历各种类型的抗氧化剂治疗的个体报告不准确bG值。本文公开的测量方法能够与使用至少一个DC块的安培计量SMBG系统一起使用,其中,所应用的电压以使得可以区分与氧化还原介体相关联的电化学签名的速率而斜坡变化。斜坡电压可以是线性的或遵循其它函数形式,如正弦或余弦波。用于检测抗坏血酸盐的方法适用于含有被抗氧化剂或其它还原剂还原且具有与酶的电压-电流签名不同的独特电压-电流签名的介体的任何电化学系统。

[0142] 尽管以上描述的实施例利用DC块1和DC块2电流响应信息两者来提供葡萄糖(或另一种分析物)和抗氧化剂浓度确定,但在其它实施例中,葡萄糖和抗坏血酸盐两者均能够从单独DC块2加以预测。

[0143] 本文所记载的所有专利、专利申请、专利申请公开和其它公开物特此通过引用而并入,如同以其全部内容阐述。

[0144] 已经结合目前被视为最实际和优选的实施例的内容描述了本发明概念。然而,本

发明概念已经通过说明的方式呈现而不意图限于所公开的实施例。因此,本领域技术人员将认识到,本发明概念意图涵盖如随附权利要求中阐述的发明概念的精神和范围内的所有修改和替换布置。以下描述所编号的实施例。

[0145] 1. 一种在存在抗氧化剂时对液体样本中的分析物进行电化学测量的方法,该方法包括下述步骤:

[0146] 向电化学生物传感器应用电测试序列,该生物传感器包括:

[0147] 电极系统,

[0148] 包括与电极系统电通信的氧化还原介体的试剂,和

[0149] 配置为接触被提供给生物传感器的液体样本的容器,其中所述液体样本与试剂形成液体接触,其中测试序列包括至少一个直流(DC)块,其中所述至少一个DC块包括慢斜坡双极性(SRBP)波形,并且其中在所述至少一个DC块期间保持电极系统的闭路条件;

[0150] 测量对测试序列的电流响应信息,其包括来自至少一个恢复电位的信息;和

[0151] 至少部分基于对SRBP波形的电流响应信息来定量地评估液体样本中存在的抗氧化剂的水平。

[0152] 2. 根据实施例1的方法,进一步包括下述步骤:如果抗氧化剂的水平处于预定阈值以上,则显示防故障。

[0153] 3. 根据实施例2的方法,其中所述防故障是错误代码或具体的防故障消息。

[0154] 4. 根据实施例1的方法,其中氧化还原介体是亚硝基苯胺(NA)-衍生氧化还原介体。

[0155] 5. 根据实施例4的方法,其中NA-衍生氧化还原介体是N,N-双(羟乙基)-3-甲氧基-4-亚硝基苯胺盐酸盐。

[0156] 6. 根据实施例1的方法,其中SRBP波形是三角电位波形、梯形电位波形或正弦电位波形中的至少一个。

[0157] 7. 根据实施例1的方法,其中SRBP波形以相等的斜坡速率在约-450mV至约+450mV之间交替。

[0158] 8. 根据实施例1的方法,其中SRBP波形以两个不同斜坡速率在约-450mV至约+450mV之间交替。

[0159] 9. 根据实施例5或6的方法,其中斜坡速率处于约3mV/毫秒与约9mV/毫秒之间。

[0160] 10. 根据实施例1的方法,其中测试序列进一步包括第二DC块,该第二DC块包括在至少一个激励电位和至少一个恢复电位之间交替的序列,其中在所述至少一个恢复电位期间保持电极系统的闭路条件,且其中该方法进一步包括下述步骤:

[0161] 测量对第二DC块的电流响应信息,其包括对激励电位的激励电流响应和对恢复电位的恢复电流响应;和

[0162] 至少部分基于来自激励电流响应和恢复电流响应的电流响应信息来确定液体样本的分析物浓度,所述确定对至少一种干扰物进行补偿。

[0163] 11. 根据实施例10的方法,其中对于所述至少一个激励电位到所述至少一个恢复电位,第二DC块在约+450mV至约0mV之间交替。

[0164] 12. 根据实施例10的方法,其中第二DC块被应用在所述至少一个DC块之前。

[0165] 13. 根据实施例1的方法,其中测试序列进一步包括交流(AC)块和第二DC块。

- [0166] 14. 根据实施例13的方法,其中测试序列以有序的顺序包括AC块、第二DC块和第三SRBP波形,其中第二DC块在至少一个激励电位和至少一个恢复电位之间交替。
- [0167] 15. 根据实施例1的方法,其中抗氧化剂是抗坏血酸盐。
- [0168] 16. 根据实施例1的方法,其中生物传感器配置为与自监测血糖(SMBG)系统有关地操作。
- [0169] 17. 根据实施例1的方法,其中生物传感器配置为与自监测血液酮(SMBK)系统有关地操作。
- [0170] 18. 一种对可具有一种或多种干扰物的液体样本中的分析物进行电化学测量的方法,该方法包括下述步骤:
- [0171] 向电化学生物传感器应用电测试序列,该生物传感器包括:
- [0172] 电极系统,
- [0173] 包括与电极系统电通信的氧化还原介体的试剂,和
- [0174] 配置为接触被提供给生物传感器的液体样本的容器,其中液体样本与试剂形成液体接触,其中测试序列包括配置为提供作为液体样本中一种或多种干扰物的浓度的函数而变化的电流响应的信号分量;和
- [0175] 基于指示一种或多种干扰物的浓度的电流响应的评估来执行试剂化学健康防故障检查。
- [0176] 19. 根据实施例18的方法,其中配置为提供作为液体样本中一种或多种干扰物的浓度的函数而变化的电流响应的信号分量包括慢斜坡双极性(SRBP)波形。
- [0177] 20. 根据实施例18的方法,其中SRBP波形是三角电位波形、梯形电位波形或正弦电位波形中的至少一个。
- [0178] 21. 根据实施例18的方法,其中氧化还原介体是亚硝基苯胺(NA)-衍生氧化还原介体。
- [0179] 22. 根据实施例21的方法,其中NA-衍生氧化还原介体是N,N-双(羟乙基)-3-甲氧基-4-亚硝基苯胺盐酸盐。
- [0180] 23. 根据实施例18的方法,进一步包括下述步骤:
- [0181] 至少部分基于电流响应的电流响应信息来定量地评估液体样本中存在的抗氧化剂的水平。
- [0182] 24. 根据实施例23的方法,其中抗氧化剂是抗坏血酸盐。
- [0183] 25. 根据实施例18的方法,其中测试序列进一步包括在配置为产生与分析物和试剂的电化学反应相关联的激励电流响应的激励电位同配置为产生与测试电池的闭路恢复相关联的恢复电流响应的恢复电位之间交替的电位脉冲的序列,该方法进一步包括下述步骤:
- [0184] 检测激励电流响应信息和恢复电流响应信息;和
- [0185] 基于激励电流响应信息和恢复电流响应信息来确定分析物的浓度。
- [0186] 26. 一种配置为执行实施例1-25中任一个的方法的分析物浓度测量设备。
- [0187] 27. 根据实施例26的设备,其中该设备是血糖仪。
- [0188] 28. 一种配置为执行实施例1-25中任一个的方法的分析物浓度确定系统。
- [0189] 29. 根据实施例28的系统,其中该系统是自监测血糖(SMBG)系统。

- [0190] 30. 一种对液体样本中的分析物进行电化学测量并提供抗氧化剂防故障的方法，该方法包括下述步骤：
- [0191] 至少部分基于对在闭路条件下应用的慢斜坡双极性 (SRBP) 波形的电流响应信息来评估液体样本中存在的抗氧化剂的水平，其中如果抗氧化剂的水平处于预定阈值以上，则显示防故障。
- [0192] 31. 根据实施例30的方法，其中所述防故障是错误代码或具体的防故障消息。
- [0193] 32. 根据实施例30的方法，其中所述防故障基于期望氧化还原介体次态的存在或不存在。
- [0194] 33. 根据实施例32的方法，其中氧化还原介体是亚硝基苯胺 (NA) -衍生氧化还原介体。
- [0195] 34. 根据实施例33的方法，其中NA-衍生氧化还原介体是N,N-双(羟乙基)-3.-甲氧基-4-亚硝基苯胺盐酸盐。
- [0196] 35. 根据实施例34的方法，其中期望氧化还原介体状态是苯醌二亚胺 (QDI) 特征，且其中QDI特征不存在。
- [0197] 36. 根据实施例30的方法，其中SRBP波形是三角电位波形、梯形电位波形或正弦电位波形中的至少一个。
- [0198] 37. 根据实施例30的方法，其中SRBP波形以相等的斜坡速率在约-450mV至约+450mV之间交替。
- [0199] 38. 根据实施例30的方法，其中SRBP波形以不同的斜坡速率在约-450mV至约+450mV之间交替。
- [0200] 39. 根据实施例37或38的方法，其中斜坡速率处于约3mV/毫秒与约9mV/毫秒之间。
- [0201] 40. 根据实施例30-39中任一个的方法，其中抗氧化剂是抗坏血酸盐。
- [0202] 41. 根据实施例40的方法，其中预定阈值是液体样本中的约3mg/dL抗坏血酸盐。
- [0203] 42. 一种配置为执行实施例30-41中任一个的方法的分析物浓度测量设备。
- [0204] 43. 根据实施例42的设备，其中该设备是血糖仪。
- [0205] 44. 一种配置为执行实施例30-41中任一个的方法的分析物浓度确定系统。
- [0206] 45. 根据实施例44的系统，其中该系统是自监测血糖 (SMBG) 系统。

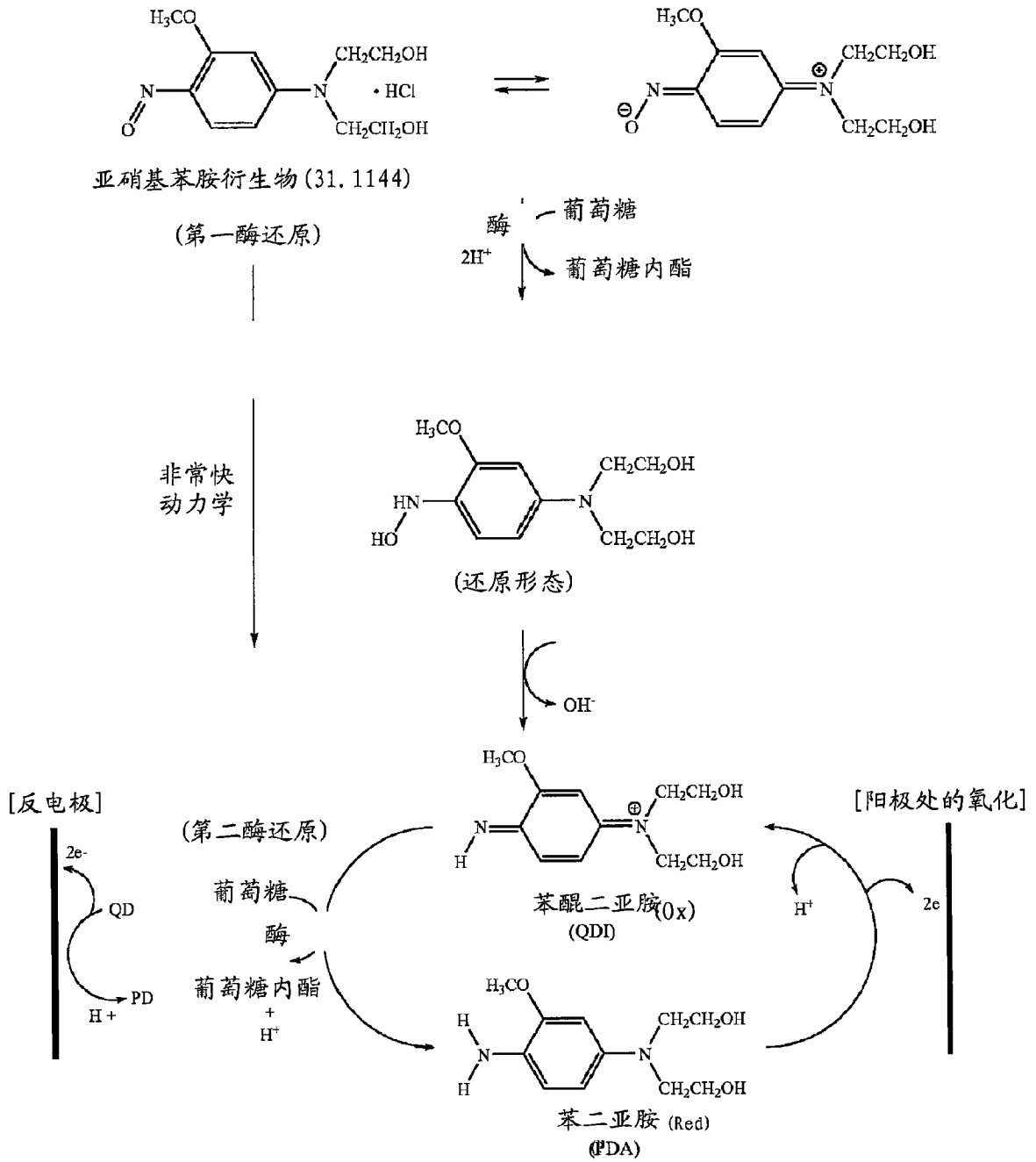


图1

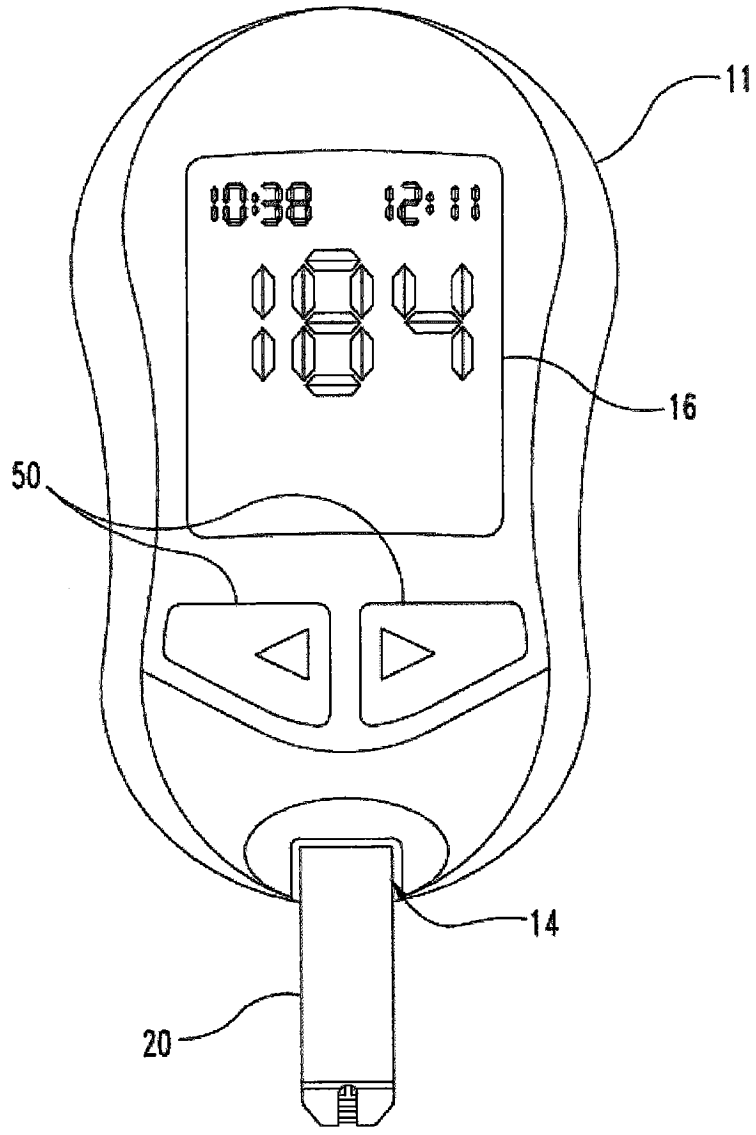


图2

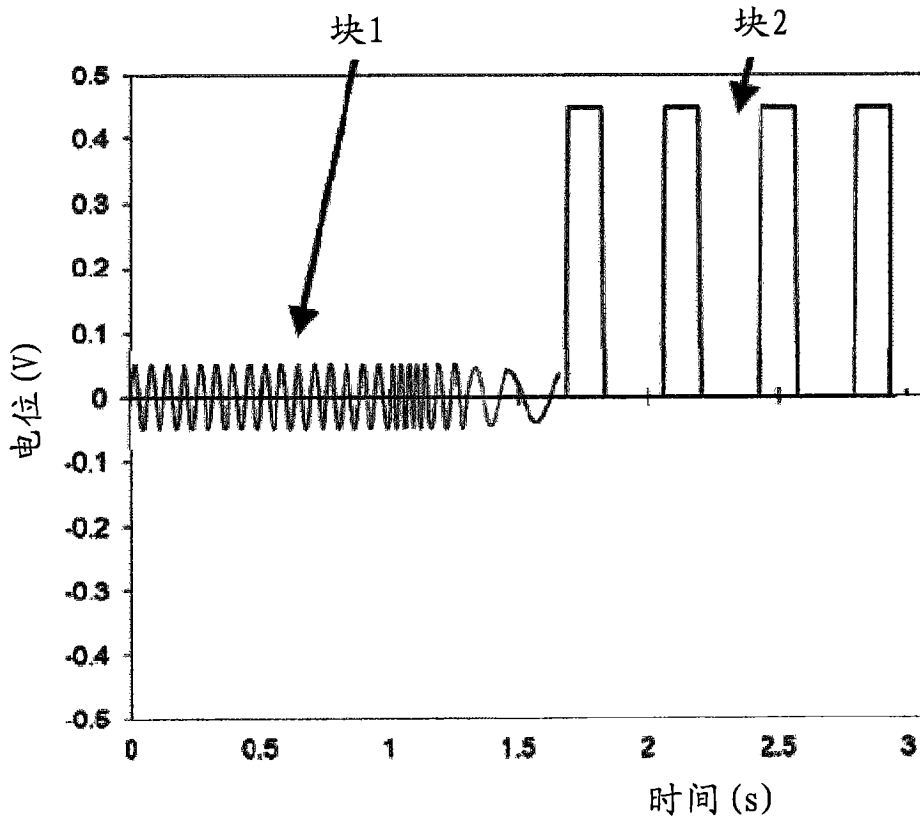


图3A

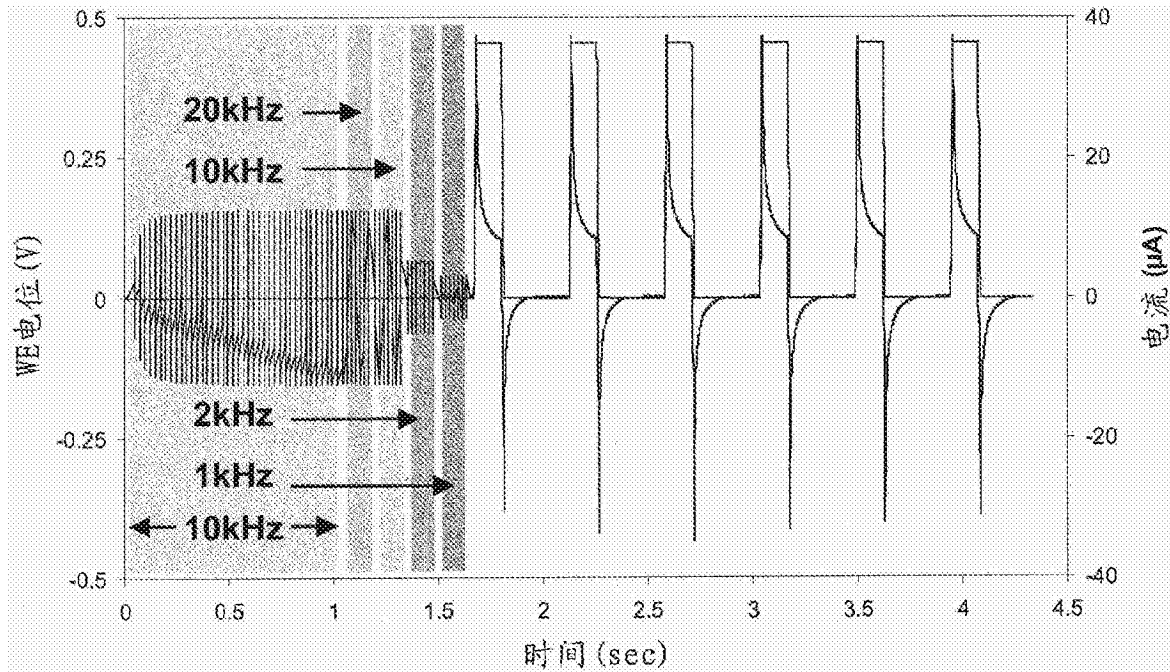


图3B

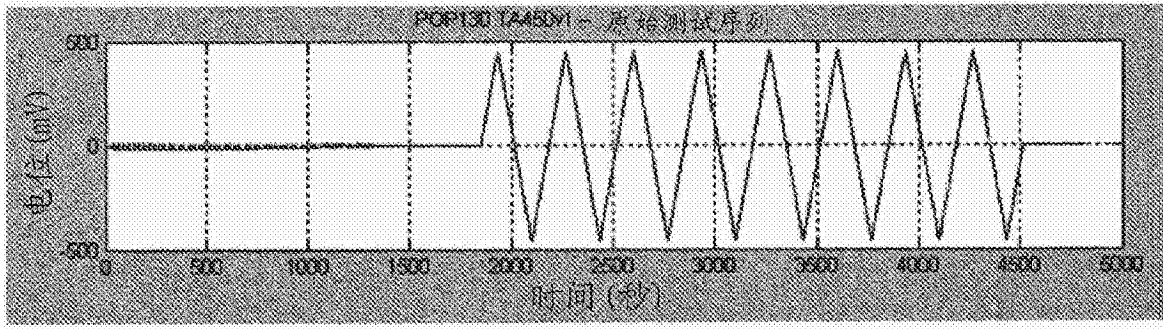


图4A

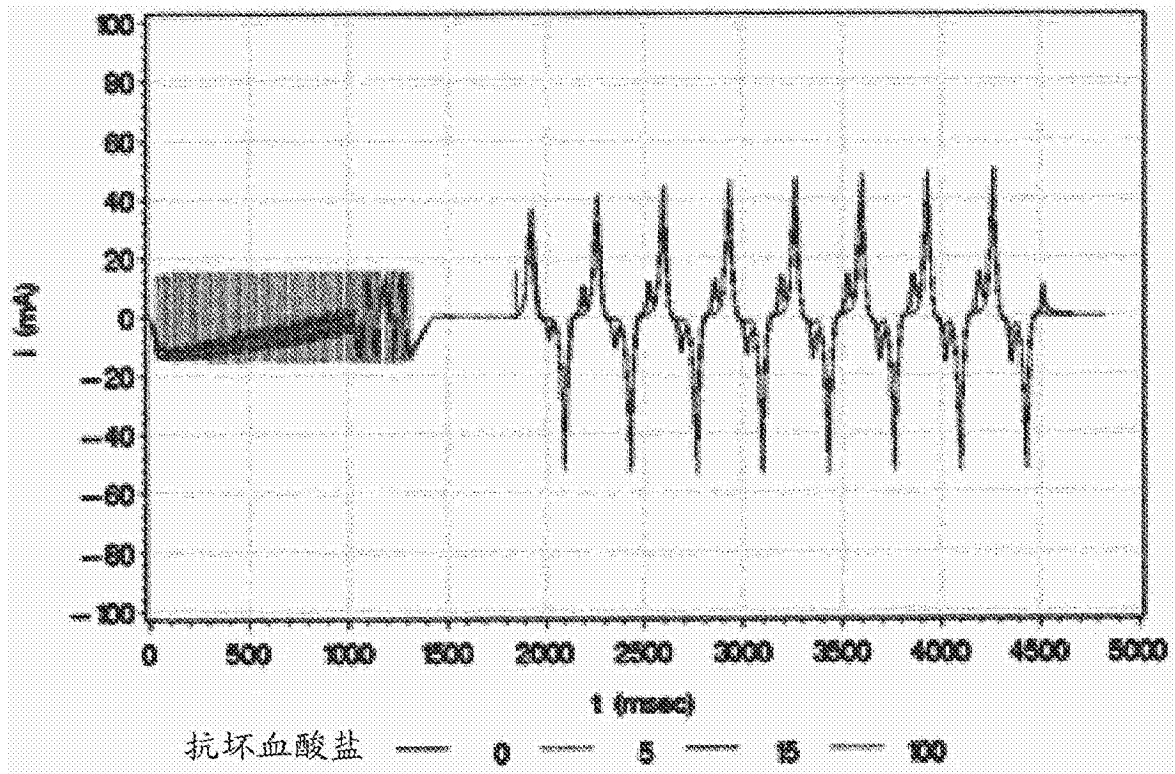


图4B



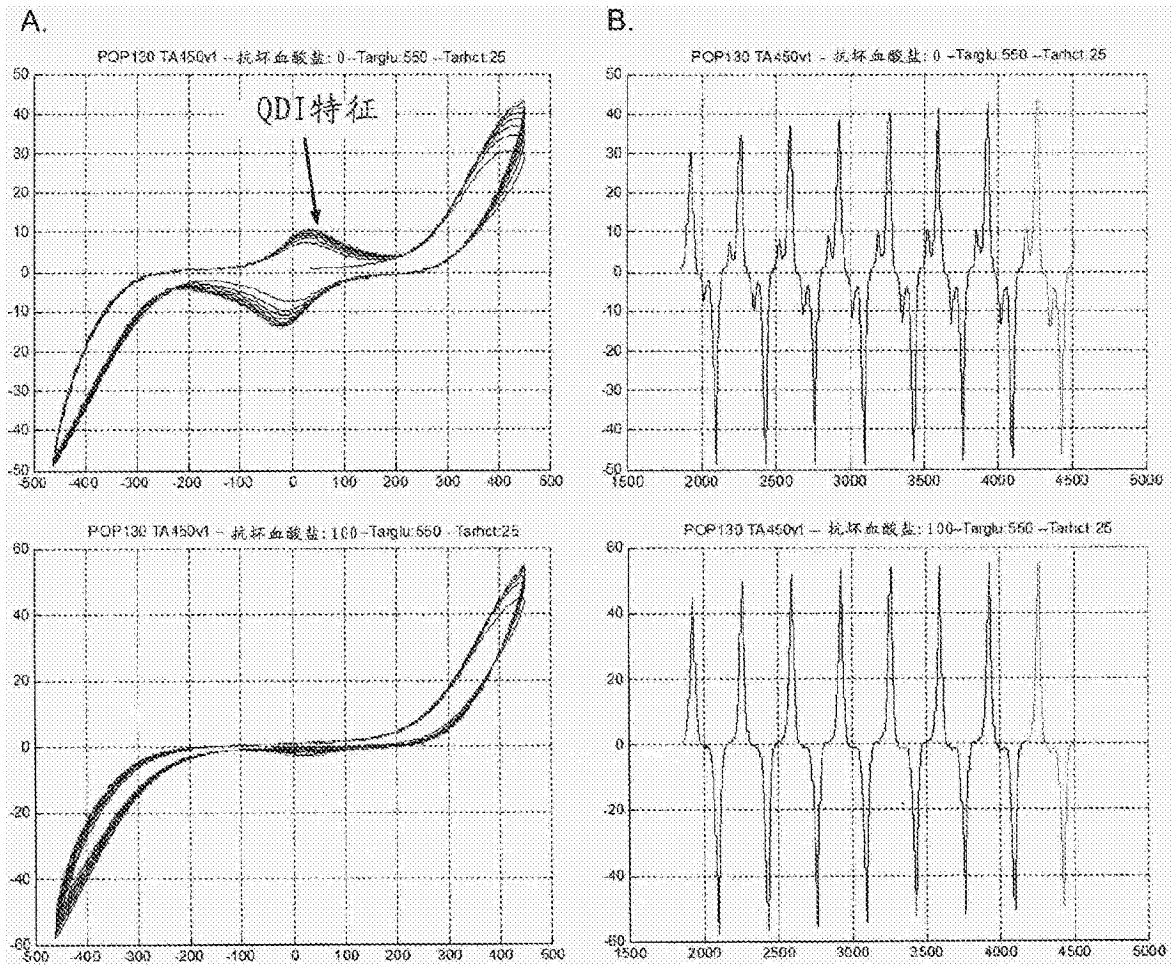


图5

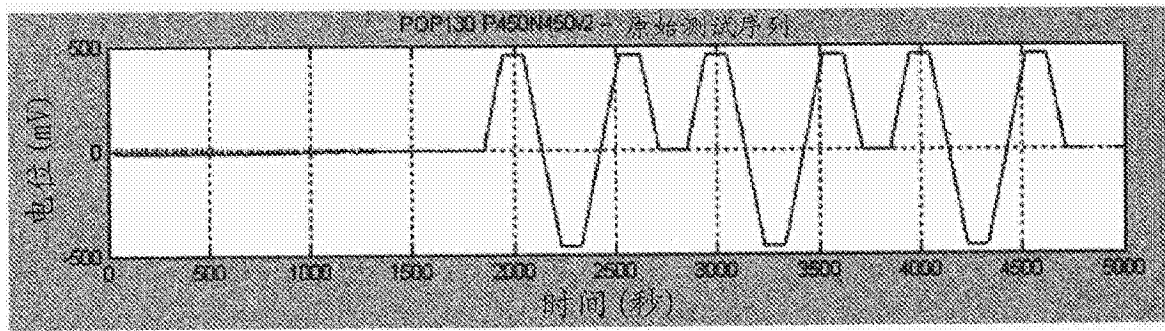


图6A

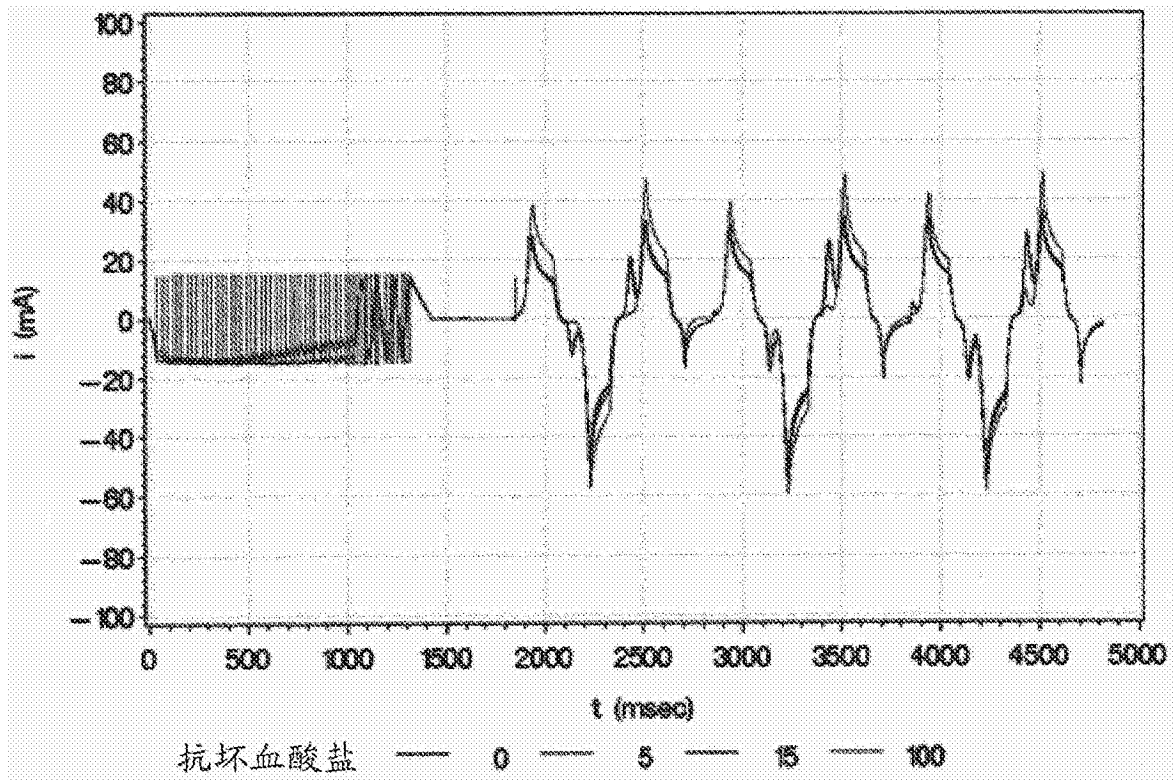


图6B

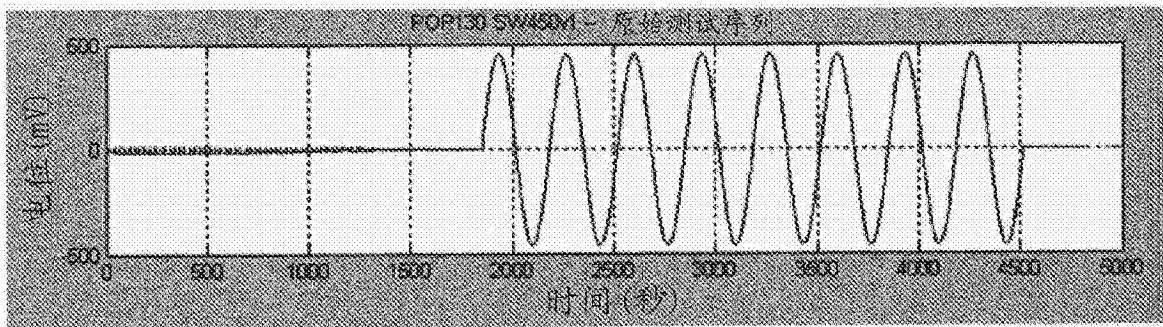


图7A

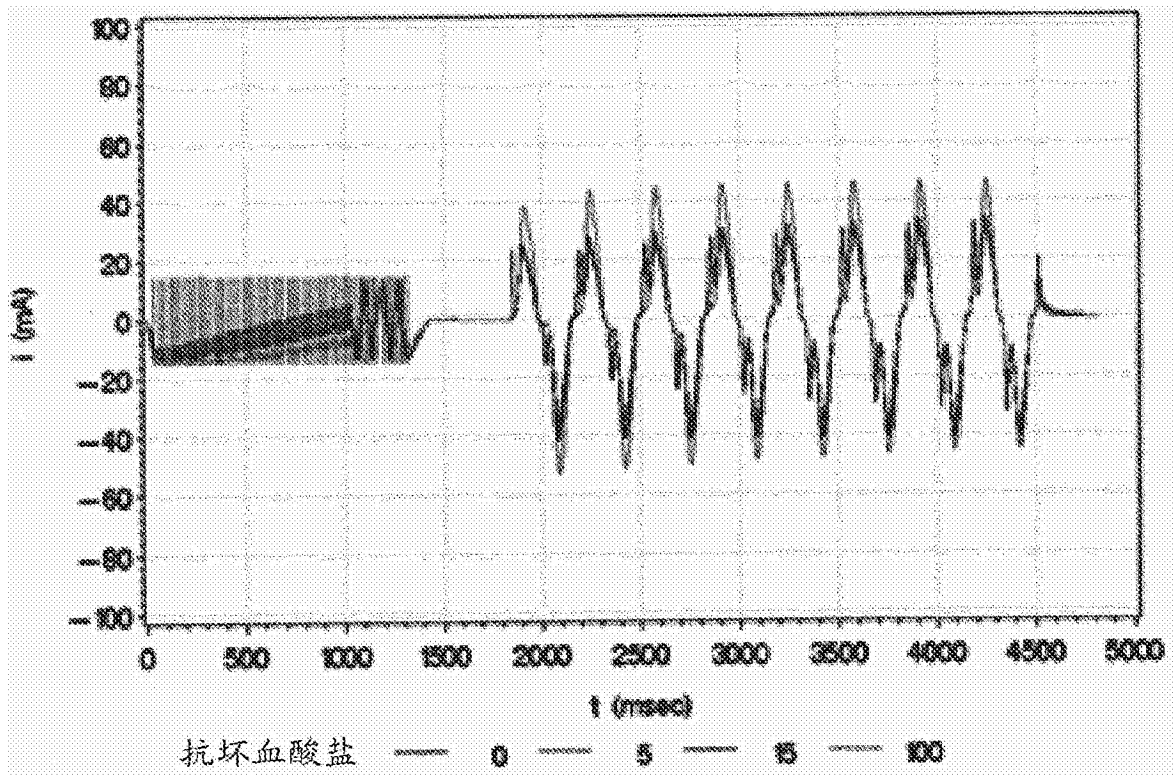


图7B

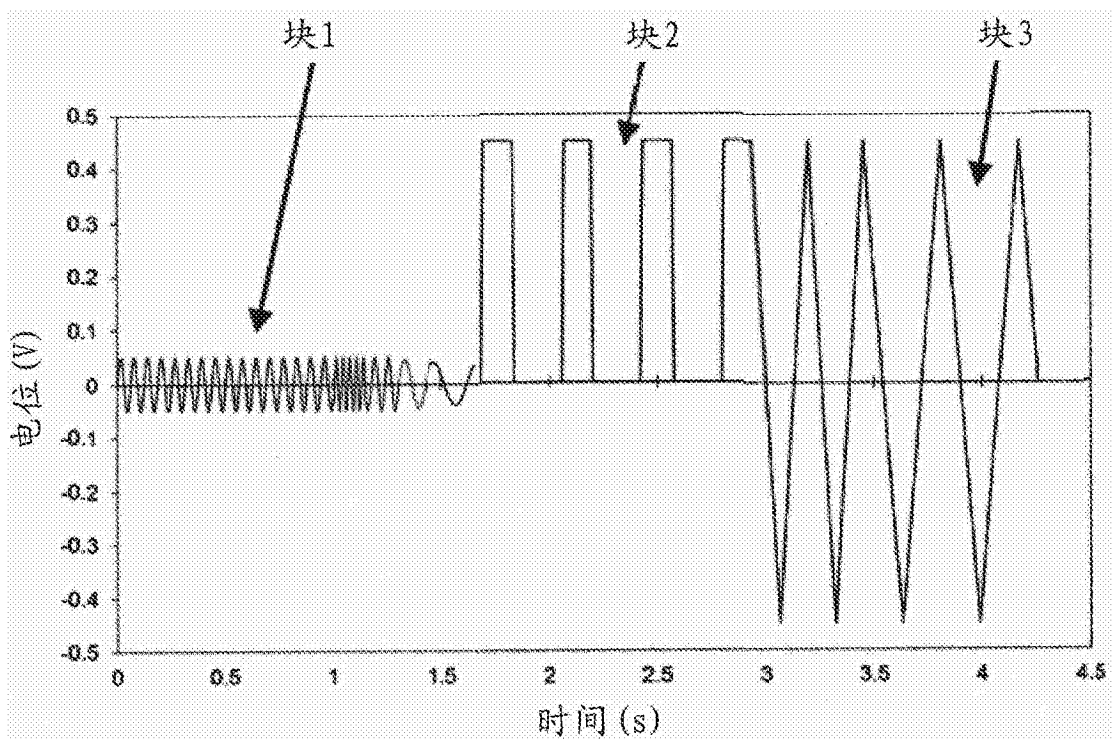


图8A

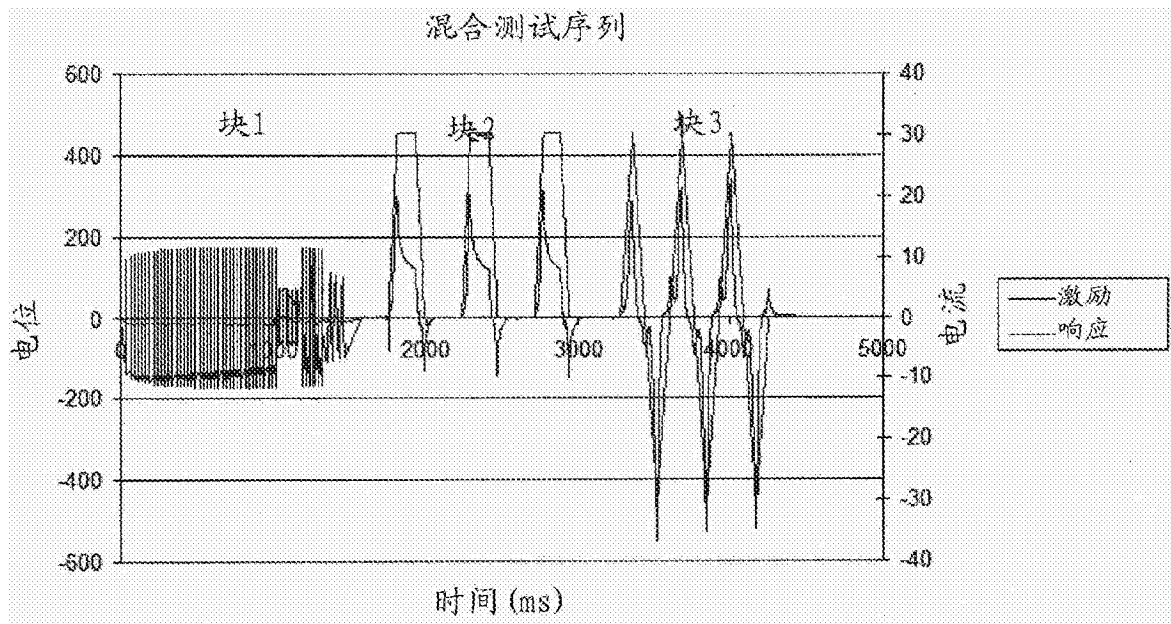


图8B

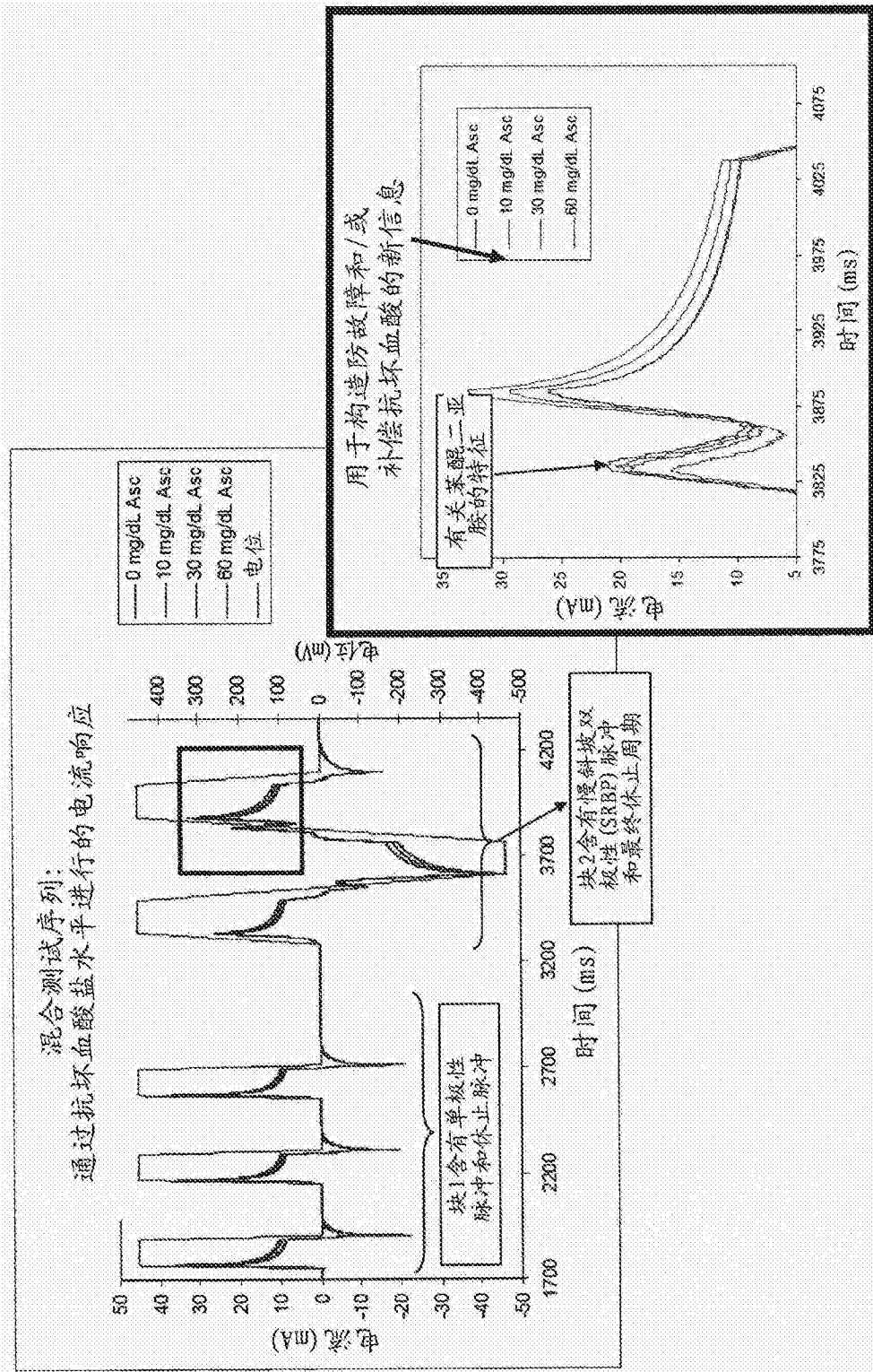
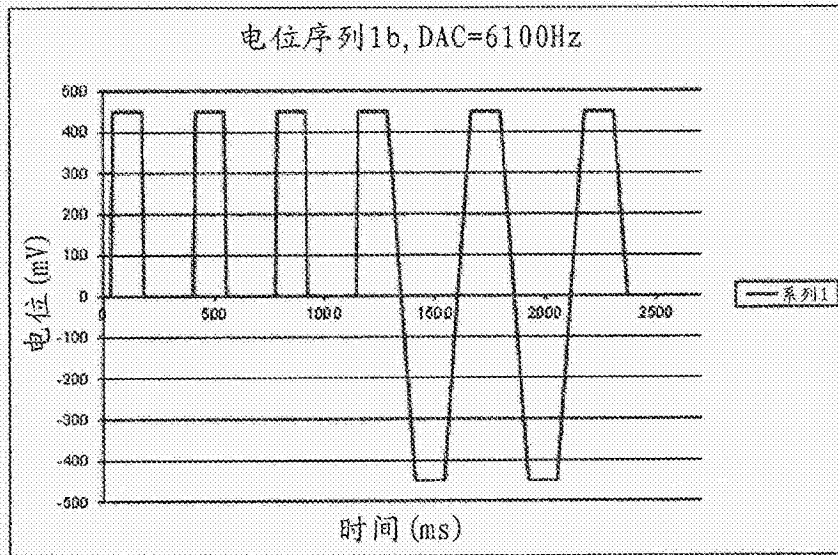
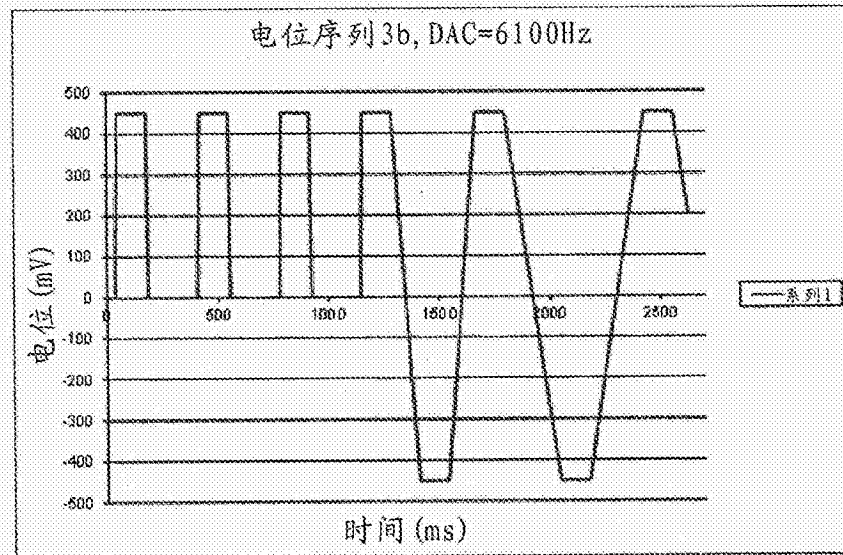


图9

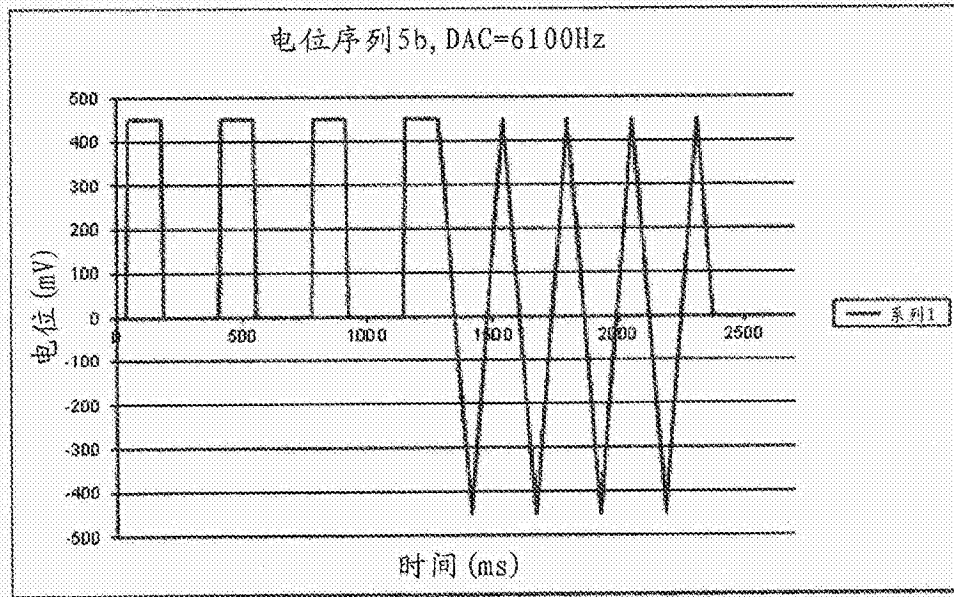
A.



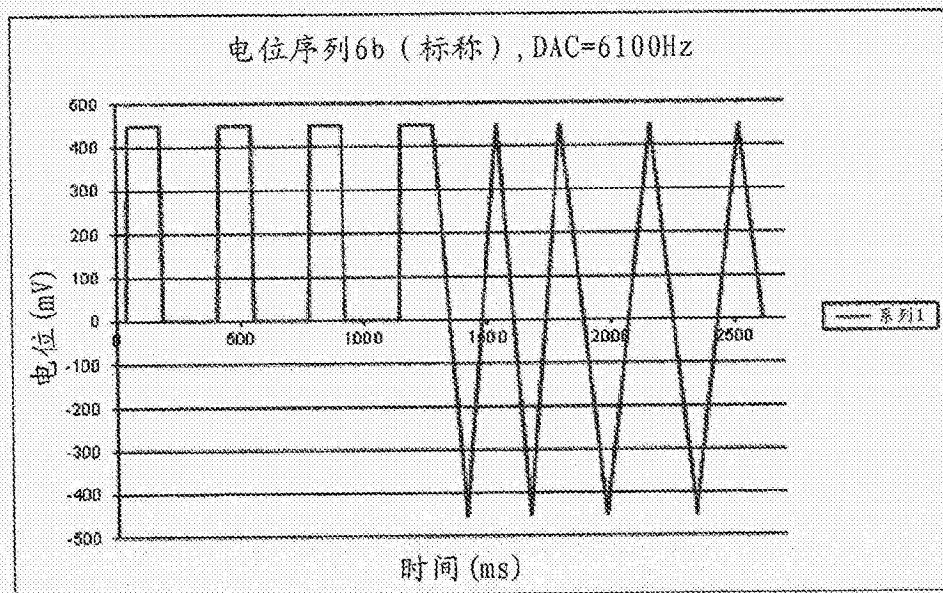
B.



C.



D.



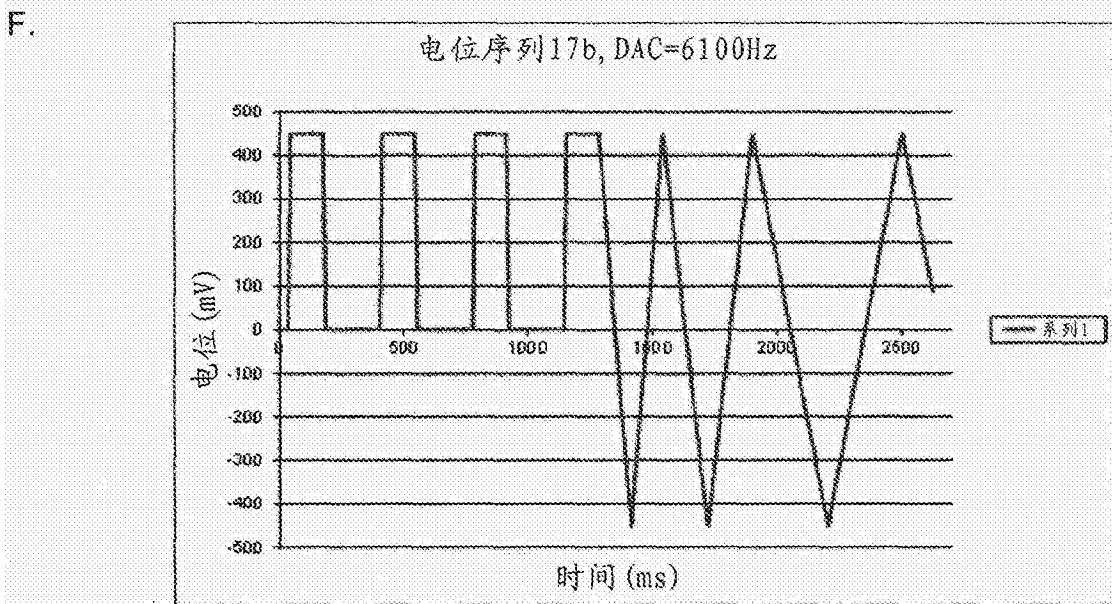
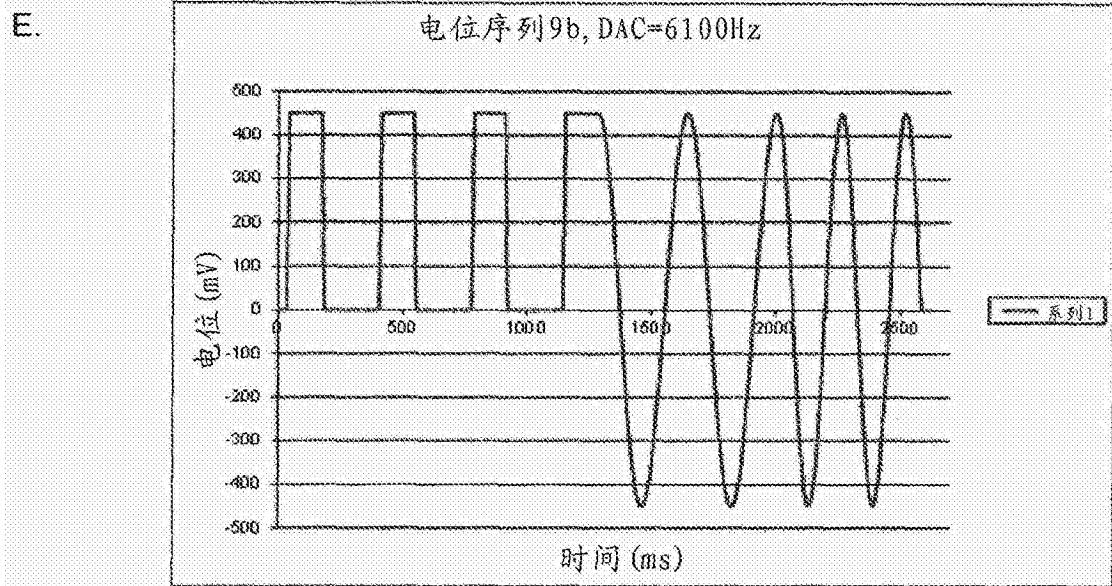


图10



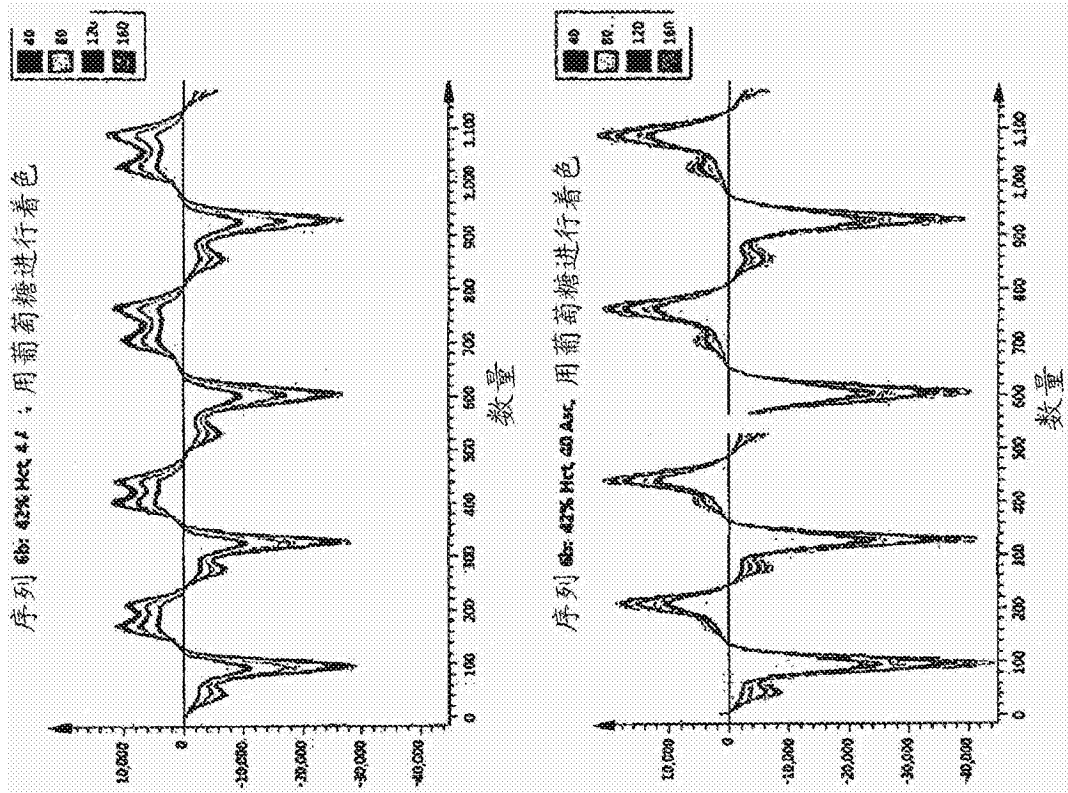


图11A

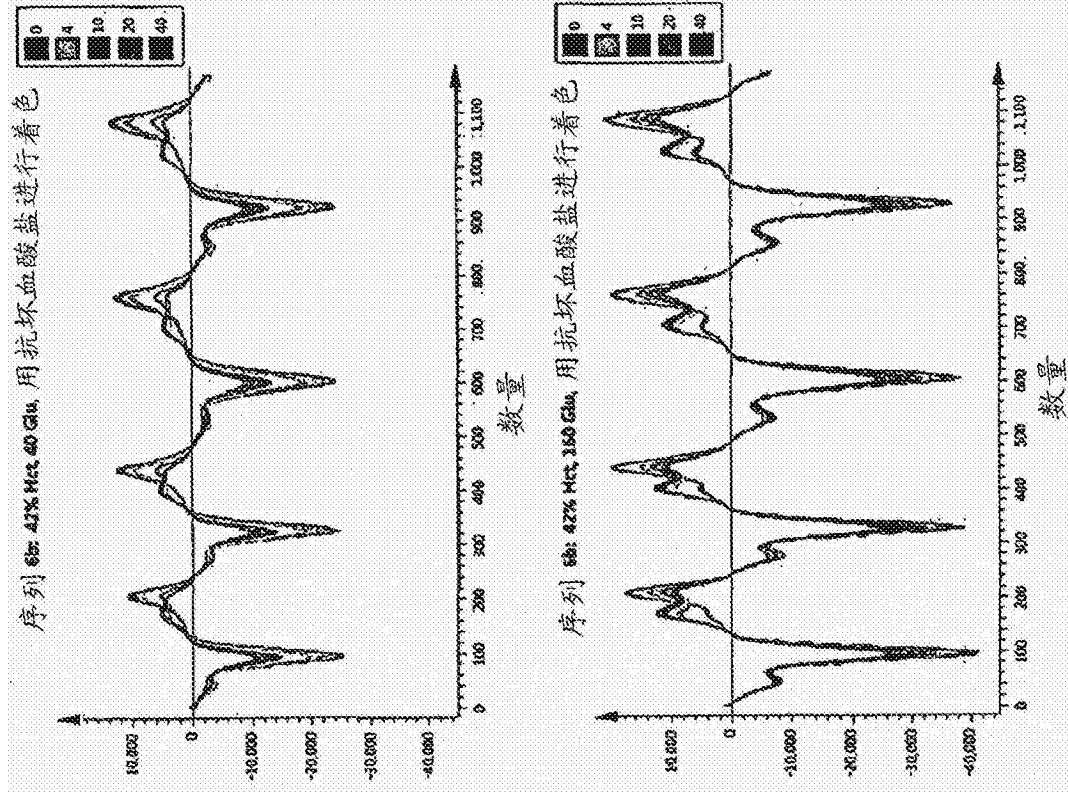


图11B

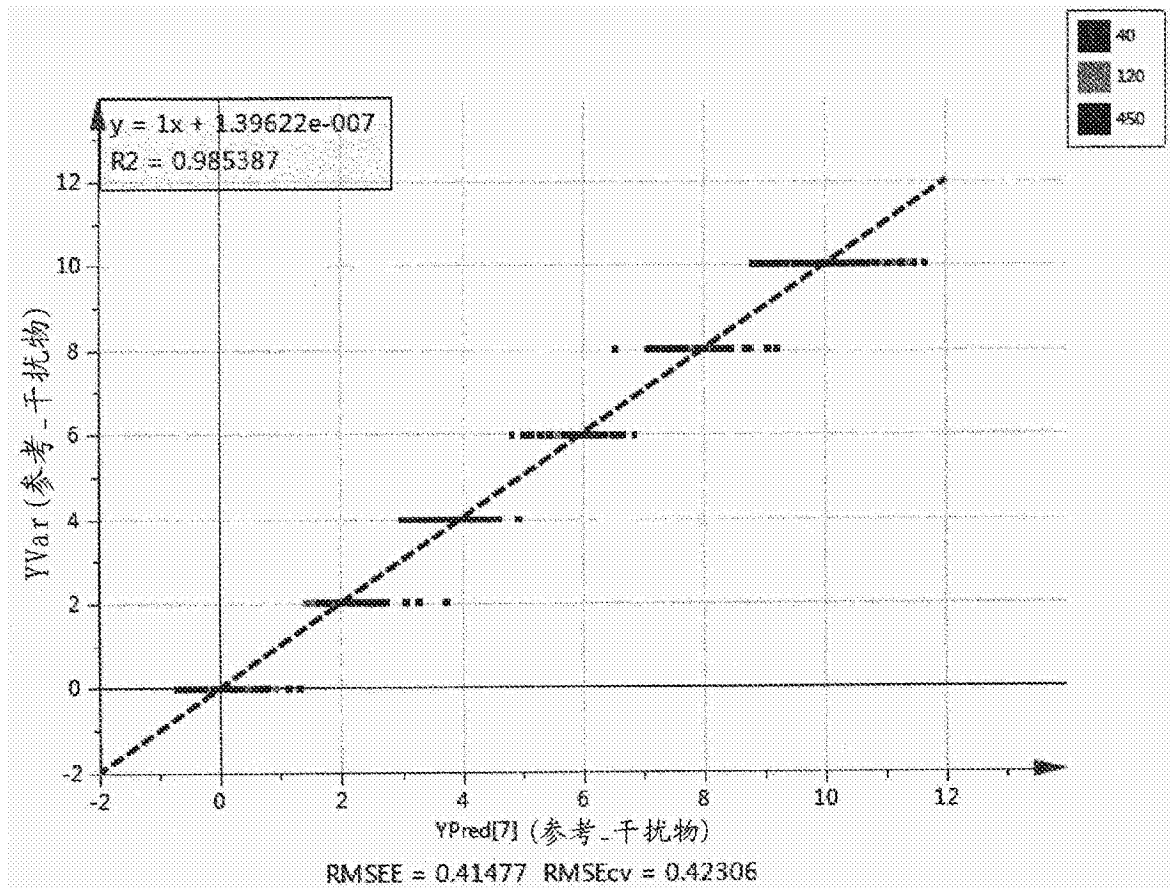


图12

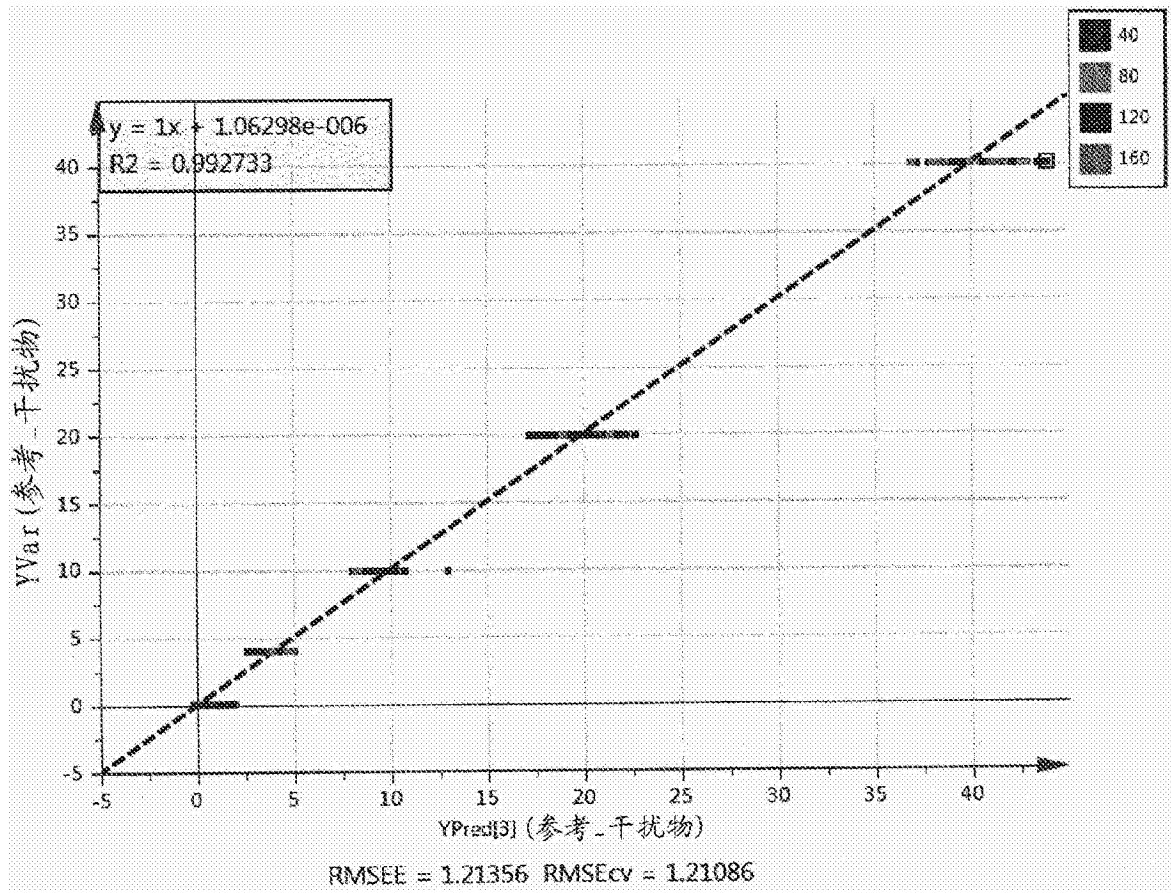


图13

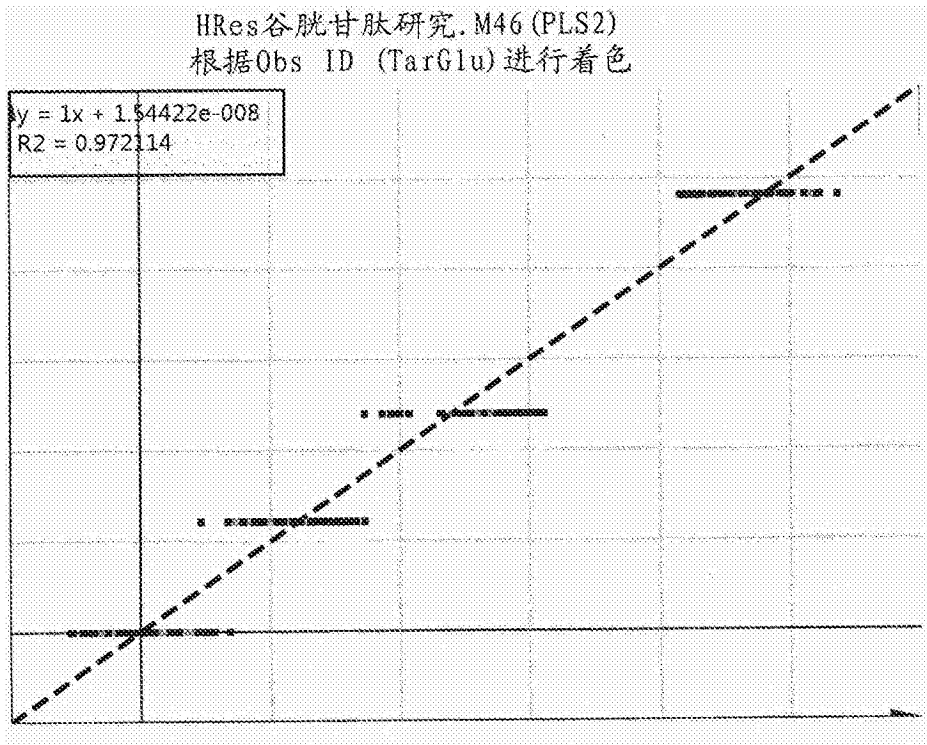


图14A

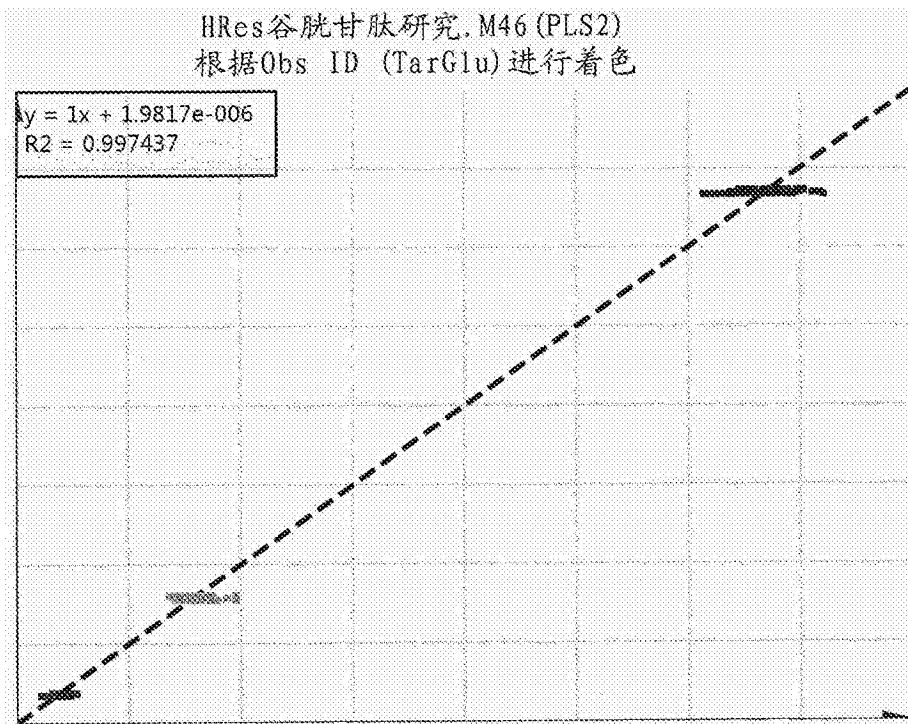


图14B

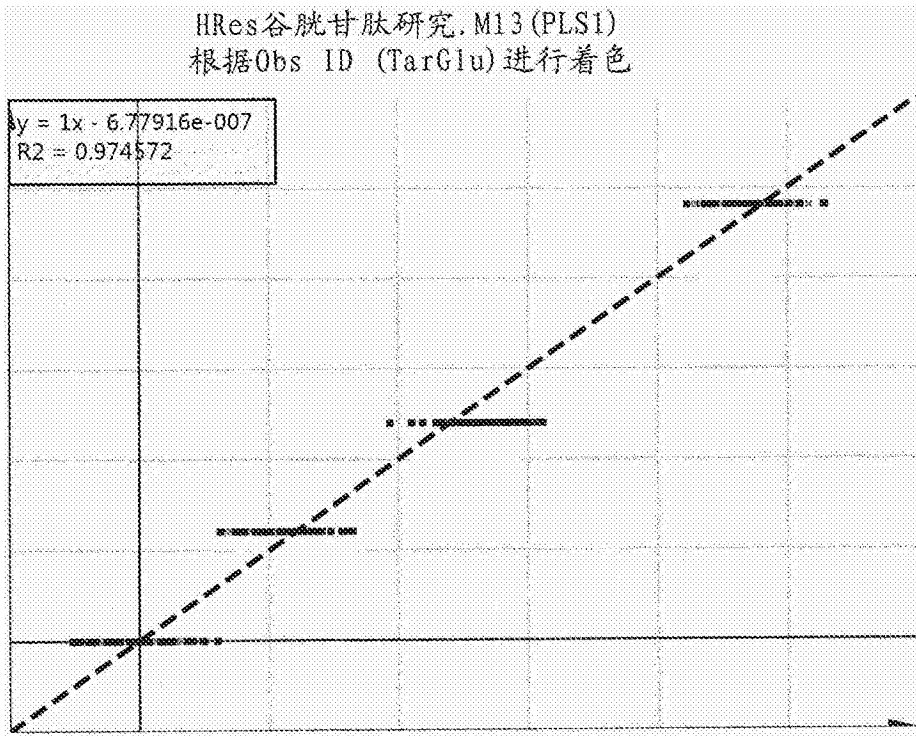


图14C

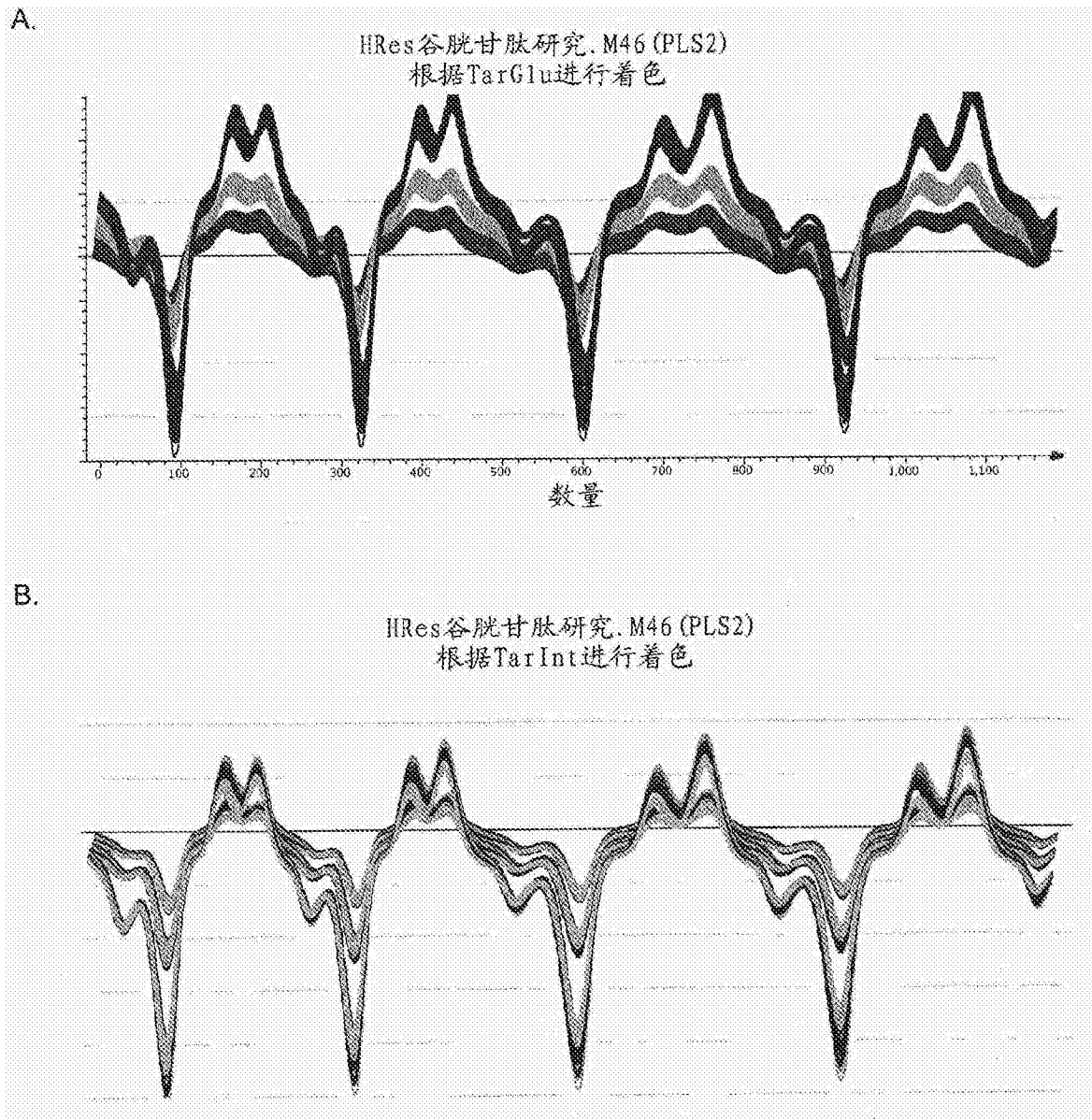


图15

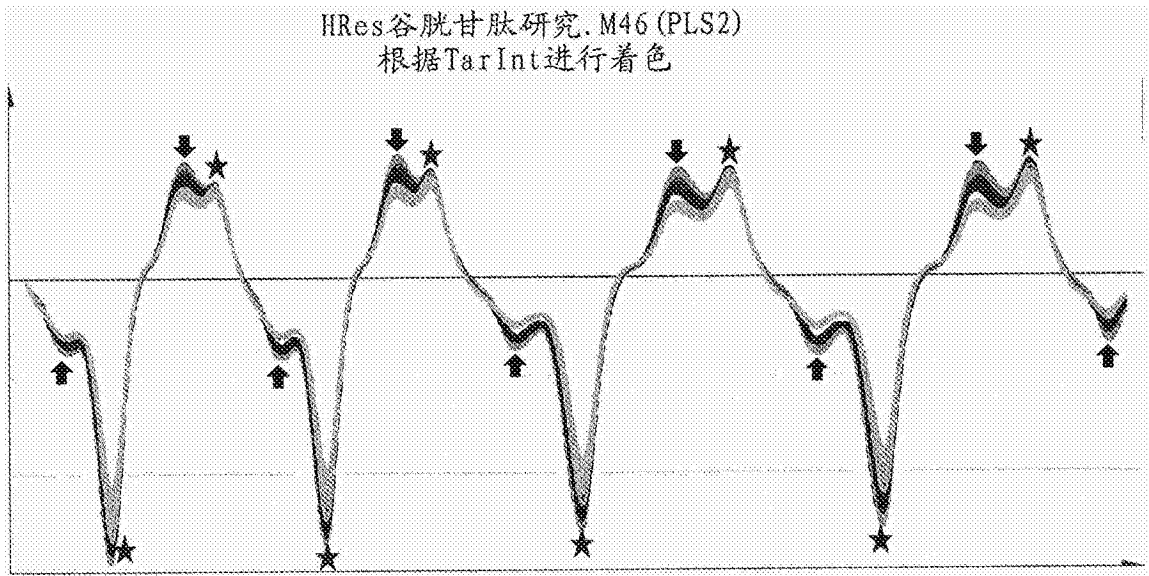


图16