



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102227505 B

(45) 授权公告日 2016. 05. 11

(21) 申请号 200980147993. 2

(22) 申请日 2009. 12. 07

(30) 优先权数据

61/201, 242 2008. 12. 08 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2011. 05. 30

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2009/066963 2009. 12. 07

(87) PCT国际申请的公布数据

W02010/077598 EN 2010. 07. 08

(73) 专利权人 拜尔健康护理有限责任公司

地址 美国纽约

(72) 发明人 埃米·H·楚 伍焕平 朱伯儒

(74) 专利代理机构 北京信慧永光知识产权代理

有限责任公司 11290

代理人 梁兴龙 武玉琴

(51) Int. Cl.

C12Q 1/00(2006. 01)

G01N 33/543(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1875265 A, 2006. 12. 06, 全文.

W0 2008036516 A1, 2008. 03. 27, 第 56-62, 91-94 段, 图 1A, B.

US 7326539 B2, 2008. 02. 05, 第 1 栏.

钟艳艳 等. 生物传感器现状与展望. 《重庆医学》. 2005, 第 34 卷 (第 5 期), 659-662.

审查员 张艳青

权利要求书2页 说明书19页 附图7页

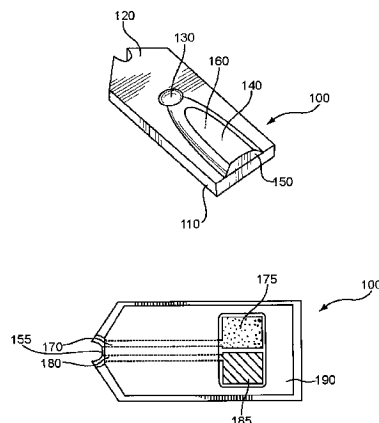
(54) 发明名称

用于生物传感器的低总盐试剂组合物和系统

(57) 摘要

本发明公开了一种用于测定样品中的分析物浓度的生物传感器系统,其包括用于选择性地进行分析物的氧化还原反应的反应部件和用于测量分析物的氧化还原反应速率的测量部件。所述反应部件含有粘合剂、缓冲盐、含有至多 20% (w/w) 的无机非过渡金属盐的介体以及酶系。所述测量部件包括至少两个导体。所述测量部件在将样品引入至所述反应部件的至多 7 秒内测量最大动力学性能下的输出信号值,其中所述输出信号值响应于样品中的分析物浓度,和所述测量部件确定响应于至少一种误差参数的至少一个 ΔS 值。所述测量部件还从包括至少一种参考相关性和所述至少一个 ΔS 值的补偿方程测定样品中的分析物浓度,其中所述补偿方程的 R^2 值为至少 0.5。

CN 102227505 B



1. 一种用于测定样品中的分析物浓度的生物传感器系统,其包括:
用于选择性地进行分析物的氧化还原反应的反应部件,
其中所述反应部件含有粘合剂、缓冲盐、含有至多 20% (w/w) 的无机非过渡金属盐的介体、酶系以及非离子表面活性剂;和
用于测量分析物的氧化还原反应速率的测量部件,
其中所述测量部件包括至少两个导体;
其中所述测量部件在将样品引入至所述反应部件的小于 5 秒内测量最大动力学性能下的输出信号值,其中所述输出信号值响应于样品中的分析物浓度,
所述测量部件配置成确定响应于至少一种误差参数的至少一个 ΔS 值,其中, ΔS 值为所述分析物浓度与所述输出信号值之间的相关性的斜率偏差,和
所述测量部件还配置成从包括至少一种参考相关性和所述至少一个 ΔS 值的补偿方程测定样品中的分析物浓度,
其中所述补偿方程的 R^2 值为至少 0.3,所述 R^2 值表示 ΔS 与所述至少一种误差参数之间的相关性。
2. 如权利要求 1 所述的系统,其中所述反应部件还含有包括糖类表面活性剂的非离子表面活性剂。
3. 如权利要求 1 所述的系统,其中所述测量部件在将样品引入至所述反应部件的至多 3.5 秒内测量最大动力学性能下的输出信号值。
4. 如权利要求 1 所述的系统,其中所述反应部件包括:
基部,所述至少两个导体在所述基座上,其中一个导体是工作电极;和
布置在所述工作电极上或其附近的试剂组合物,所述试剂组合物含有:
所述粘合剂,
所述缓冲盐,
所述介体,
所述酶系,和
非离子表面活性剂。
5. 如权利要求 1 所述的系统,其中所述反应部件包括:
基部,所述至少两个导体在所述基座上,其中一个导体是工作电极;
具有储集器容积的储集器;和
布置在所述工作电极上或其附近的试剂组合物,所述试剂组合物含有:
所述粘合剂,
所述缓冲盐,
所述介体,
所述酶系,和
非离子表面活性剂。
6. 如权利要求 1 所述的系统,其中所述反应部件包括:
基部,所述至少两个导体在所述基座上,其中一个导体是具有工作电极面积的工作电极;和
布置在所述工作电极上或其附近的试剂组合物,所述试剂组合物含有:

所述粘合剂，
所述缓冲盐，
所述介体，
所述酶系，和
非离子表面活性剂。

7. 如权利要求 4-6 中任一项所述的系统，其中所述非离子表面活性剂包括糖类表面活性剂。

用于生物传感器的低总盐试剂组合物和系统

[0001] 相关申请的参考

[0002] 本申请要求于 2008 年 12 月 8 日提交的题目为“低盐试剂组合物 (Low-Salt Reagent Composition)”的美国临时申请 No. 61/201, 242 的优先权, 在此引入它的全部内容作为参考。

背景技术

[0003] 生物传感器提供对诸如全血、血清、血浆、尿液、唾液、间质或细胞内液等生物流体的分析。通常, 生物传感器具有用来分析存放在测试传感器上的样品的测量装置。样品通常是液态, 并且可以是生物流体或生物流体的衍生物, 如提取物、稀释物、滤出物或复水的沉淀物。生物传感器执行的分析测定一种或多种分析物在生物流体中的存在和 / 或浓度。分析物的例子包括醇、葡萄糖、尿酸、乳酸盐、胆固醇、胆红素、游离脂肪酸、甘油三酸酯、蛋白质、酮、苯丙氨酸或酶。这种分析可以用于诊断和治疗生理异常。例如, 糖尿病患者可以使用生物传感器来测定全血中的葡萄糖水平, 并且这种信息可以用于调整患者的饮食和 / 或用药。

[0004] 生物传感器可以被设计成分析一种或多种分析物, 并且可以使用不同的样品体积。一些生物传感器可以分析一滴全血, 例如体积为 0.25-15 微升 (μL) 的全血。生物传感器可以利用台式、便携式等测量装置来实施。便携式测量装置可以是手持式的, 并且可以对样品中的一种或多种分析物进行识别和 / 或量化。便携式测量装置的例子包括: 可得自 Tarrytown, New York 的 Bayer HealthCare 的 Ascensia Breeze[®] 和 Elite[®] 测量仪; 而台式测量装置的例子包括: 可得自 Austin, Texas 的 CH Instruments 的电化学工作站。具有更短的分析时间、同时具有所希望的准确度和 / 或精确度的生物传感器为使用者提供了巨大的好处。

[0005] 在电化学生物传感器中, 通过当将输入信号施加到样品时分析物或响应于分析物的物质的氧化 / 还原反应或氧化还原反应所产生的电信号来测量分析物浓度。输入信号可以作为单个电脉冲或多脉冲、序列或循环的形式来施加。可以在样品中添加诸如酶或类似物质等氧化还原酶以增强在氧化还原反应过程中电子从第一种物质向第二种物质的转移。酶或类似物质可以与一种分析物发生反应, 从而对所产生的输出信号的一部分提供了特异性。

[0006] 电化学生物传感器通常包括测量装置, 而测量装置具有与测试传感器中的电导体连接的电触点。测试传感器可以在活有机体的体外、体内或部分体内使用。当在活有机体体外使用时, 将生物流体的样品引入测试传感器中的样品储集器内。可以在引入分析用样品之前、之后或期间将测试传感器放在测量装置中。当在活有机体体内或部分体内时, 可以连续地将测试传感器浸在样品中, 或者可以间歇地将样品引入测试传感器中。测试传感器可以包括部分地隔离一定体积样品的储集器, 或者测试传感器可以向样品开放。类似地, 样品可以连续地流经测试传感器或被中断以进行分析。

[0007] 对于电化学生物传感器, 导体可以由诸如固体金属、金属膏、导电碳、导电碳膏和

导电聚合物等导电物质制成。电导体通常与延伸到样品储集器中的工作电极、反电极、参比电极、和 / 或其他电极连接。一个或多个电导体也可以延伸到样品储集器中以获得电极不能提供的功能。

[0008] 可以利用诸如美国专利 No. 6, 531, 040、5, 798, 031 和 5, 120, 420 等中所描述的多种技术通过在绝缘基体上设置或印刷电极来形成测试传感器。可以通过在一个或多个导体上布置一种或多种试剂组合物来形成电极。例如, 当工作电极和反电极由同种组合物涂布时, 超过一个的导体可以由同种试剂组合物涂布。本领域技术人员已知的多种技术可以用于将试剂组合物布置在测试传感器上。试剂组合物可以作为试剂流体布置在导体上, 然后干燥。当样品被引入测试传感器时, 试剂组合物开始再水合。

[0009] 不同的试剂组合物可以布置在导体上。因而, 工作电极的试剂组合物可以含有酶、介体和粘合剂, 而反电极的试剂组合物则含有可以与工作电极的介体相同或不同的介体以及粘合剂。试剂组合物可以含有用于促进分析物氧化或还原的诸如氧化还原酶等电离剂以及有助于分析物和工作电极之间的电子转移的任何介体或其他物质。除了用于将试剂粘合在一起之外, 例如, 粘合剂可以帮助红血球的过滤、防止红血球在导体表面上的涂布以及氧化还原酶的稳定。

[0010] 从测试传感器获得输出信号越快, 分析完成的就越快, 其中在测试传感器中可以从输出信号精确测量分析物浓度。因而, 具有更短分析时间、同时具有所希望的准确度和 / 或精确度的含有试剂组合物的生物传感器可以为使用者提供巨大的好处。

[0011] 从准确度和 / 或精确度方面定义生物传感器系统的测量性能。准确度和 / 或精确度的提高可以改善系统的测量性能。准确度可以表示为传感器系统的分析物读数相对于参考分析物读数的偏差, 偏差值越大, 代表准确度越低。精确度可以表示为多个分析物读数的偏差相对于平均值的展度或方差。偏差是指从生物传感器系统测量的生物流体中的分析物浓度的一个或多个值与一个或多个采纳的参考值之间的差异。因而, 测量分析中的一种或多种误差会导致生物传感器系统的测得的分析物浓度的偏差。偏差可以表示为“绝对偏差”或“偏差%”。绝对偏差可以测量的单位表示, 如 mg/dL, 而偏差%可以表示为绝对偏差值相对于参考值的百分比。可以使用参考仪器获得采纳的参考值, 例如得自 YSI Inc., Yellow Springs, Ohio 的 YSI 2300 STAT PLUS™。

[0012] 生物传感器系统可以在包括一种或多种误差的生物流体分析中提供输出信号。例如, 当输出信号的一个或多个部分或整个输出信号未响应于或者不当地响应于样品的分析物浓度时, 这些误差可能会在异常输出信号中反映出来。这些误差可以来自一种或多种贡献因素, 如样品的物理特性、样品的环境方面、系统的操作条件、干扰物质等。样品的物理特性包括血细胞比容 (红血球) 浓度等。样品的环境方面包括温度等。系统的操作条件包括样品尺寸不够大时的未足量条件、样品的缓慢填充、样品与测试传感器的一个或多个电极之间的间歇电接触、与分析物相互作用的试剂的分解等。干扰物质包括抗坏血酸、尿酸、对乙酰氨基酚等。可能存在引起误差的其他贡献因素或贡献因素的组合。

[0013] 许多生物传感器系统包括一种或多种校正与分析有关的误差的方法。从具有误差的分析获得的浓度值可能不准确。因而, 校正这些不准确分析的能力可以提高获得的浓度值的准确度。误差校正系统可以补偿一种或多种误差, 如不同于参考温度的样品温度或不同于参考血细胞比容值的样品血细胞比容含量。例如, 常规生物传感器系统可以被构造成

在假设全血样品的血细胞比容含量为 40% (v/v) 的前提下报告葡萄糖浓度, 而不管样品的实际血细胞比容含量如何。在这些系统中, 对于含有小于或大于 40% 血细胞比容的血液样品进行的任何葡萄糖测量都将包括误差, 并因而具有归因于血细胞比容效应的偏差。

[0014] 因此, 持续需要改进的生物传感器系统, 特别是可以提高样品中的分析物浓度测量的准确度和 / 或精确度的那些生物传感器系统。此外, 需要可以提供越来越短的分析时间、同时提供所希望的准确度和 / 或精确度的改进生物传感器系统。本发明的系统、装置和方法克服了与常规生物传感器系统有关的至少一个缺点。

发明内容

[0015] 本发明公开了一种用于测定样品中的分析物浓度的生物传感器系统, 其包括用于选择性地进行分析物的氧化还原反应的反应部件和用于测量分析物的氧化还原反应速率的测量部件。所述反应部件含有粘合剂; 缓冲盐; 含有至多 20% (w/w) 的无机非过渡金属盐的介体; 和酶系。所述测量部件包括至少两个导体。所述测量部件在将样品引入至所述反应部件的至多 7 秒内测量最大动力学性能下的输出信号值, 其中所述输出信号值响应于样品中的分析物浓度, 和所述测量部件确定响应于至少一种误差参数的至少一个 ΔS 值。所述测量部件还从包括至少一种参考相关性和所述至少一个 ΔS 值的补偿方程测定样品中的分析物浓度, 其中所述补偿方程的 R^2 值为至少 0.5。

[0016] 本发明公开了一种用于测定样品中的分析物浓度的测试传感器, 其包括: 至少两个导体, 其中一个导体是工作电极, 和布置在所述工作电极上或其附近的试剂组合物。所述试剂组合物具有平均试剂组合物表面积并且含有粘合剂; 浓度为每 mm^2 所述试剂组合物表面积至多 9.54nmol 的缓冲盐; 浓度为每 mm^2 所述试剂组合物表面积至多 4.76nmol 的介体, 其中所述介体含有至多 20% (w/w) 的无机非过渡金属盐; 酶系; 和非离子表面活性剂。

[0017] 本发明公开了一种用于测定样品中的分析物浓度的测试传感器, 其包括: 至少两个导体, 其中一个导体是工作电极; 具有储集器容积的储集器; 和布置在所述工作电极上或其附近的试剂组合物, 所述试剂组合物含有粘合剂; 浓度为每 μL 所述储集器容积至多 67nmol 的缓冲盐; 浓度为每 μL 所述储集器容积至多 40nmol 的介体, 其中所述介体含有至多 20% (w/w) 的无机非过渡金属盐; 酶系; 和非离子表面活性剂。

[0018] 本发明公开了一种用于测定样品中的分析物浓度的测试传感器, 其包括: 至少两个导体, 其中一个导体是具有工作电极面积的工作电极, 和布置在所述工作电极上或其附近的试剂组合物。所述试剂组合物含有粘合剂; 浓度为每 mm^2 所述工作电极面积至多 167nmol 的缓冲盐; 浓度为每 mm^2 所述工作电极面积至多 80nmol 的介体, 其中所述介体含有至多 20% (w/w) 的无机非过渡金属盐; 酶系, 和非离子表面活性剂。

[0019] 本发明公开了一种用于测定样品中的分析物浓度的方法, 其包括: 将含有至少一种分析物的含水样品引入至试剂组合物, 用所述含水样品使所述试剂组合物再水合; 在导体间施加输入信号, 所述样品在所述分析物、所述试剂组合物和所述导体之间提供电连通; 和从一个或多个输出信号值测定所述样品中的一种或多种分析物的浓度, 其中在将所述含水样品引入至所述试剂组合物的至多 7 秒内从所述导体测量输出信号值。所述试剂组合物具有平均试剂组合物表面积并且可以含有粘合剂; 存在浓度为每 mm^2 所述试剂组合物表面积至多 9.54nmol 的缓冲盐; 存在浓度为每 mm^2 所述试剂组合物表面积至多 4.76nmol 的介

体 ;酶系 ;和非离子表面活性剂。

[0020] 本发明公开了一种用于测定样品中的分析物浓度的方法,其包括:响应于样品中的分析物浓度产生至少一个输出信号值,确定来自至少一种误差参数的至少一个 ΔS 值,用至少一种参考相关性和至少一个 ΔS 值来补偿所述至少一个输出信号值,以及从所述至少一个输出信号值测定样品中的分析物浓度。

[0021] 本发明公开了一种用于形成试剂组合物的试剂流体,其含有水 ;粘合剂 ;存在浓度为至多 115mM 的缓冲盐 ;存在浓度为至多 90mM 的介体,其中所述介体含有至多 20% (w/w) 的无机非过渡金属盐 ;酶系 ;和非离子表面活性剂。所述流体的 pH 可以为 4.5 ~ 7.5。

附图说明

[0022] 结合下面的附图和说明可以更好地理解本发明。附图中的组成部分不必依照比例绘制,而是重点在于解释本发明的原理。

[0023] 图 1A 为经装配的测试传感器的立体图。

[0024] 图 1B 为图 1A 的盖子已移除的测试传感器的俯视图。

[0025] 图 2 为图 1B 的测试传感器的端视图。

[0026] 图 3 代表用于测定与低总盐试剂组合物接触的样品中分析物的存在和 / 或浓度的电化学分析方法。

[0027] 图 4 示出对于葡萄糖浓度为 400mg/dL 和血细胞比容为 70% 的全血样品来自测试传感器的输出信号。

[0028] 图 5A 示出具有表 1 中列出的试剂组合物的测试传感器与含有 50mg/dL 葡萄糖并具有不同水平血细胞比容的血液样品接触的峰值时间图。

[0029] 图 5B 示出具有表 1 中列出的试剂组合物的测试传感器与含有 100mg/dL 葡萄糖并具有不同水平血细胞比容的血液样品接触的峰值时间图。

[0030] 图 6A 示出在具有试剂组合物 A 的测试传感器与样品接触之后 5 秒时测量的样品的 ΔS_{total} 随简比索引 (simple ratio index) 变化的相关性图。

[0031] 图 6B 示出在具有试剂组合物 B 的测试传感器与样品接触之后 5 秒时测量的样品的 ΔS_{total} 随简比索引变化的相关性图。

[0032] 图 6C 示出在具有试剂组合物 C 的测试传感器与样品接触之后 5 秒时测量的样品的 ΔS_{total} 随简比索引变化的相关性图。

[0033] 图 6D 示出在具有试剂组合物 D 的测试传感器与样品接触之后 5 秒时测量的样品的 ΔS_{total} 随简比索引变化的相关性图。

[0034] 图 6E 示出在具有试剂组合物 E 的测试传感器与样品接触之后 5 秒时测量的样品的 ΔS_{total} 随简比索引变化的相关性图。

[0035] 图 7 示出具有表 1 中列出的试剂组合物的测试传感器在 21.8°C 下的 R^2 值随化验时间变化的示图。

[0036] 图 8 示出低总盐试剂组合物 F 和 G 在 16°C 下的 $R5/4$ 索引随血细胞比容水平变化的示图。

[0037] 图 9 示出利用门控电流输入信号测量生物流体的样品中的分析物浓度的生物传感器的示意图。

具体实施方式

[0038] 本发明公开了一种测试传感器用的试剂组合物,其具有比测试传感器用的常规试剂组合物更低浓度的总盐。低总盐试剂组合物中的包括缓冲盐和无机非过渡金属盐的盐的总浓度,可以是常规传感器中的盐的总浓度的一半或更少。低总盐试剂组合物可以含有非离子表面活性剂,还可以含有离子表面活性剂。

[0039] 来自包括低总盐试剂组合物的测试传感器的输出信号可以在宽范围的血细胞比容内与全血样品的分析物浓度精确地相关。相对于试剂组合物中具有较高浓度总盐的常规测试传感器而言,这是很大的改进,常规测试传感器可以在更窄范围的血细胞比容内提供精确测量。

[0040] 来自包括低总盐试剂组合物的测试传感器的输出信号可以在约 7 秒内与样品的分析物浓度精确地相关。相对于试剂组合物中具有较高浓度总盐的常规测试传感器而言,这是很大的改进,常规测试传感器可能需要超过 7 秒来提供与样品的分析物浓度精确相关的输出信号。

[0041] 图 1A 和图 1B 示出测试传感器 100。图 1A 是经装配的测试传感器 100 的立体图,它包括传感器基部 110,该传感器基部至少部分地被盖子 120 覆盖,还包括通风口 130、样品覆盖区 140 和输入端开口 150。部分封闭的储集器 160 在基部 110 和盖子 120 之间形成。还可以使用其他测试传感器设计。

[0042] 可以通过将液体引入开口 150 而将分析用液体样品转移到储集器 160 中。液体填充在储集器 160 中,同时通过通风口 130 排出先前含有的空气。储集器 160 可以含有帮助液体样品保留在储集器中的保留组合物(图未示)。保留组合物的例子包括诸如羧甲基纤维素和聚乙二醇等水膨胀性聚合物和诸如右旋糖苷和聚丙烯酰胺等多孔聚合物基质。

[0043] 图 1B 为盖子 120 已移除的测试传感器 100 的俯视图。导体 170、180 可以在介电层 190 下面从测量装置接口 155 分别连至工作电极 175 和反电极 185。工作电极 175 和反电极 185 可以大体在同一平面上,如图所示,或者在不同平面上(图未示)。工作电极 175 和反电极 185 可以与盖子 120 的上部隔开至少 100 μm 。介电层 190 可以部分地覆盖电极 175、185,并且可以由诸如绝缘聚合物等任何合适的介电材料制成。

[0044] 反电极 185 可以支持测试传感器 100 的工作电极 175 处的电化学反应。通过从惰性物质(例如碳)形成反电极 185 且使可溶性氧化还原物质(例如铁氰化物介体)包含在储集器 160 内,从而将支持工作电极 175 处的电化学反应的电位提供给传感器系统。在反电极 185 处的电位可以通过从氧化还原对(例如 Ag/AgCl)形成反电极 185 而获得的参考电位,从而提供组合的参考-反电极。可选择地,测试传感器 100 可以设有第三导体和电极(图未示),以向传感器系统提供参考电位。

[0045] 工作电极 175 的面积可以与反电极 185 的面积相等,或者一个电极的面积可以大于另一个电极的面积。目前,优选的是,工作电极面积小于反电极面积。优选地,反电极面积与工作电极面积之比为至少 1,更优选至少 1.1,更优选至少 1.2,更优选至少 1.3,更优选至少 1.4,更优选至少 1.5。

[0046] 图 2 为图 1B 的测试传感器的端视图,显示了工作电极 175 和反电极 185 的层结构。导体 170、180 可以直接设置在基部 110 上。表面导体层 270、280 任选地可以分别布置在导

体 170、180 上。表面导体层 270、280 可以由与导体 170、180 相同或不同的材料制成。

[0047] 用于形成导体 170、180 和表面导体层 270、280 的材料可以包括任何电导体。优选的电导体是非电离的,使得材料在样品分析过程中不会发生净氧化或净还原。导体 170、180 优选包括金属膏或金属的薄层,例如金、银、铂、钯、铜或钨。表面导体层 270、280 优选含有碳、金、铂、钯或其组合。如果导体上不存在表面导体层,那么导体优选由非电离材料制成。

[0048] 表面导体材料可以通过与测试传感器的操作兼容的任何常规方式布置在导体 170、180 上,包括箔沉积、化学气相沉积、浆料沉积等。在浆料沉积的情况下,例如,如美国专利 No. 5, 798, 031 中所述,可以作为油墨将混合物涂布在导体 170、180 上。

[0049] 试剂组合物 275、285 可以分别布置在导体 170、180 上或其附近。术语“在…上(on)”被定义为“在…上面”并且是相对于所描述的方向而言的。例如,如果第一元件沉积在第二元件的至少一部分之上,则写成“第一元件沉积在第二元件上”。在另一个例子中,如果第一元件位于第二元件的至少一部分上面,则写成“第一元件在第二元件上”。使用术语“在…上”时并不排除在所描述的上部元件与下部元件之间还存在着物质。例如,第一元件可以在其顶面上具有涂层,而第一元件及其顶部涂层的至少一部分上面的第二元件可以写成“在第一元件上”。因此,使用术语“在…上”可以表示有关的两个元件物理接触或未物理接触。

[0050] 试剂组合物含有试剂和粘合剂。粘合剂含有基本溶于水的至少一种聚合物材料和任选地基本不溶于水的多孔颗粒。多孔颗粒可以为聚合物材料提供额外的物理结构。粘合剂在被样品水合时可以形成凝胶或凝胶状物质。可选层 290 可以布置在导体 170 和 / 或表面导体层 270 上。可选层 290 可以缺少试剂组合物 275 的一种或多种成分。

[0051] 试剂组合物 275、285 可以含有相同或不同的试剂。当含有相同的试剂时,试剂组合物 275、285 可以是相同的组合物。当含有不同的试剂时,在第一组合物 275 中存在的试剂可以被选择用于工作电极 175,而在第二组合物 285 中存在的试剂可以被选择用于反电极 185。例如,组合物 285 中的试剂可以含有促进电子在样品和导体 180 之间自由流动的介质。同样,组合物 275 中的试剂可以含有促进分析物反应的酶系和任选的介质。

[0052] 试剂组合物 275 中包含的酶系可以对分析物具有特异性,并且酶系可以促进分析物的反应,同时增强传感器系统对分析物的特异性,尤其在复合生物样品中。酶系可以含有参与分析物的氧化还原反应的一种或多种酶、辅因子和 / 或其他部分。例如,醇氧化酶可用于提供对样品中醇的存在敏感的测试传感器。这种系统可适用于测量血醇浓度。在另一个例子中,葡萄糖脱氢酶或葡萄糖氧化酶可用于提供对样品中葡萄糖的存在敏感的测试传感器。例如,这种系统可用于测量已知或疑似患有糖尿病的患者中的血糖浓度。

[0053] 试剂组合物 275、285 可以通过诸如印刷、液体沉积或喷墨沉积等任何便利方式来布置。例如,一种或多种试剂流体可以沉积在测试传感器上,并且试剂流体可以被干燥而形成试剂组合物 275, 285。在测试传感器的电极上沉积试剂流体的装置和方法的例子公开在例如申请人为 BoruZhu 等人的美国专利申请公布 US 2009/0145756 A1 中。

[0054] 各种因素可能影响获得的试剂组合物 275、285 的尺寸。这些因素的例子包括所用的试剂流体的粘度、筛网尺寸和乳液组合以及其上沉积试剂流体的传感器的特征尺寸。当优选较薄的试剂组合物时,可以使用印刷之外的方法,如微量吸管法、喷墨法或针销法。这些方法通常产生微米或亚微米厚度的干试剂组合物,如 1-10 μm 。例如,针销法可以提供约

1 μm 平均厚度的试剂组合物。由针销法所产生的试剂组合物的厚度例如可以由试剂组合物中包含的粘合剂的量控制, 粘合剂含量越高, 试剂组合物越厚。

[0055] 试剂组合物 (如 275, 285) 中的各成分可以相对于组合物的尺寸来定量, 或者这些成分可以相对于其上布置组合物的传感器的另一种尺寸来定量, 如储集器容积或工作电极面积。在一个例子中, 试剂组合物的各成分可以换算为每平方毫米 (mm^2) 试剂组合物表面积微克 (μg)、纳克 (ng)、纳摩尔 (nmol) 或酶单位 (U) 来定量, 其中试剂组合物表面积是指试剂组合物的二维面积。在另一个例子中, 试剂组合物的各成分可以换算为每微升 (μL) 储集器容积的微克 (μg)、纳摩尔 (nmol) 或酶单位 (U) 来定量。在另一个例子中, 试剂组合物的各成分可以换算为每平方毫米 (mm^2) 工作电极面积微克 (μg)、纳摩尔 (nmol) 或酶单位 (U) 来定量。

[0056] 试剂组合物优选含有粘合剂。用作粘合剂的合适的基本上溶于水的聚合物材料可以包括: 聚环氧乙烷 (PEO)、羧甲基纤维素 (CMC)、聚乙烯醇 (PVA)、羟甲基纤维素 (HEC)、羟丙基纤维素 (HPC)、乙基羟乙基纤维素、羧甲基乙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)、聚氨基酸 (例如聚赖氨酸)、聚苯乙烯磺酸酯、明胶、丙烯酸、甲基丙烯酸、顺丁烯二酸酐、其盐、其衍生物及其组合。聚合物材料包括单体、预聚物以及可以形成重复单元或具有重复单元的其他材料。也可以使用其他聚合物材料。

[0057] 在这些聚合物材料中, PEO、PVA、CMC 和 HEC 是优选的, HEC 是目前更优选的。对于 HEC, 重均分子量 (M_w) 为约 8,000 ~ 1,000,000 是优选的, M_w 为约 15,000 ~ 500,000 是更优选的, M_w 为约 90,000 ~ 300,000 是更优选的。目前, M_w 为约 90,000 的 HEC 和 M_w 为约 300,000 的 HEC 的混合物是特别优选的。

[0058] 试剂组合物优选每 mm^2 试剂组合物表面积含有约 0.14 ~ 0.43 μg 的粘合剂, 更优选含有约 0.17 ~ 0.38 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 的粘合剂, 更优选含有约 0.22 ~ 0.35 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 的粘合剂。试剂组合物优选每 μL 储集器容积含有约 1 ~ 3 μg 的粘合剂, 更优选含有约 1.2 ~ 2.6 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ 的粘合剂, 更优选含有约 1.5 ~ 2.3 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ 的粘合剂。试剂组合物优选每 mm^2 工作电极面积含有约 1 ~ 7.5 μg 的粘合剂, 更优选含有约 1.2 ~ 6.5 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 的粘合剂, 更优选含有约 1.5 ~ 5.7 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 的粘合剂。

[0059] 试剂组合物任选地含有基本不溶于水的多孔颗粒。优选地, 如果多孔颗粒存在于试剂组合物中, 那么多孔颗粒和粘合剂之间的比例保持在约 1 : 10 (w/w)。其他比例可以用于为试剂组合物提供不同的性能。试剂组合物的多孔颗粒的例子公开在例如申请人为 Boru Zhu 的美国专利申请公布 2009/0178936 A1 中。

[0060] 试剂组合物优选含有缓冲盐。当试剂组合物与含水样品接触时, 缓冲盐优选保持混合物的 pH 值为约 4.5 ~ 7.5, 更优选约 6 ~ 7。可以选择试剂组合物的优选 pH 值和缓冲盐以保持酶的活性。磷酸盐系缓冲剂是目前优选的, 但是也可以使用其他缓冲剂。优选地, 缓冲盐包括 Na_2HPO_4 。

[0061] 试剂组合物优选每 mm^2 试剂组合物表面积含有约 2.30 ~ 9.54 nmol 的缓冲盐, 更优选含有约 2.80 ~ 6.43 nmol/mm^2 的缓冲盐, 更优选含有约 3.40 ~ 4.77 nmol/mm^2 的缓冲盐。试剂组合物优选每 μL 储集器容积含有约 16 ~ 67 nmol 的缓冲盐, 更优选含有约 20 ~ 45 $\text{nmol}/\mu\text{L}$ 的缓冲盐, 更优选含有约 24 ~ 34 $\text{nmol}/\mu\text{L}$ 的缓冲盐。试剂组合物优选每 mm^2 工作电极面积含有约 16 ~ 167 nmol 的缓冲盐, 更优选含有约 20 ~ 113 nmol/mm^2 的缓冲盐,

更优选含有约 $24 \sim 84 \text{ nmol/mm}^2$ 的缓冲盐。

[0062] 试剂组合物可以含有基本溶于水的单或双电子介体。基于它们的电化学活性,介体可以分成两类。单电子转移介体是在电化学反应的条件下能够获取一个额外电子的化学部分,而双电子转移介体是在反应的条件下能够获取两个额外电子的化学部分。单电子转移介体的例子包括诸如 1,1'-二甲基二茂铁、亚铁氰化物和铁氰化物以及六胺合钇(III)和六胺合钇(II)等化合物。

[0063] 尽管可以使用其他介体,但双电子转移介体可以是优选的,因为与单电子转移介体相比,在相同介体摩尔量的情况下,其能够将大约 2 倍的电子从酶系转移至工作电极。因而,与单电子转移介体相比,在试剂组合物中可以使用更少量的双电子转移介体。例如,双电子转移介体的量可以为单电子转移介体量的一半。

[0064] 双电子转移介体的例子包括有机醌和氢醌,例如菲啉醌;吩噻嗪和吩噻嗪衍生物;3-(苯基氨基)-3H-吩噻嗪;吩噻嗪;和 7-羟基-9,9-二甲基-9H-吖啶-2-酮及其衍生物。优选的双电子转移介体包括 3-苯基亚氨基-3H-吩噻嗪(PIPT)和 3-苯基亚氨基-3H-吩噻嗪(PIPO)。更优选的双电子转移介体包括吩噻嗪衍生物的羧酸或盐,例如铵盐。目前,特别优选的双电子转移介体包括(E)-2-(3H-吩噻嗪-3-亚基氨基)苯-1,4-二磺酸、(E)-5-(3H-吩噻嗪-3-亚基氨基)间苯二甲酸、(E)-3-(3H-吩噻嗪-3-亚基氨基)-5-羧基苯甲酸铵及其组合。其他双电子转移介体的例子包括美国专利 No. 5,393,615、5,498,542 和 5,520,786 中记载的活性有机分子。

[0065] 上面列出的双电子转移介体可以含有无机非过渡金属盐作为杂质。无机非过渡金属盐通常是硫酸根 $[\text{SO}_4]^{2-}$ 的碱金属或碱土金属盐。例如,(E)-2-(3H-吩噻嗪-3-亚基氨基)苯-1,4-二磺酸可以含有无机非过渡金属盐作为杂质,无机非过渡金属盐相对于介体的质量百分比为 $1\% \sim 50\%$ (w/w),如 $3\% \sim 30\%$ (w/w)、 $4\% \sim 25\%$ (w/w) 和 $5\% \sim 21\%$ (w/w)。

[0066] 试剂组合物优选每 mm^2 试剂组合物表面积含有约 $1.70 \sim 4.76 \text{ nmol}$ 的介体,更优选含有约 $2.30 \sim 5.14 \text{ nmol/mm}^2$ 的介体,更优选含有约 $2.80 \sim 4.00 \text{ nmol/mm}^2$ 的介体。试剂组合物优选每 μL 储集器容积含有约 $12 \sim 40 \text{ nmol}$ 的介体,更优选含有约 $16 \sim 36 \text{ nmol}/\mu\text{L}$ 的介体,更优选含有约 $20 \sim 28 \text{ nmol}/\mu\text{L}$ 的介体。试剂组合物优选每 mm^2 工作电极面积含有约 $12 \sim 100 \text{ nmol}$ 的介体,更优选含有约 $16 \sim 90 \text{ nmol/mm}^2$ 的介体,更优选含有约 $20 \sim 70 \text{ nmol/mm}^2$ 的介体。试剂组合物优选每 mm^2 试剂组合物表面积含有至多 4.76 nmol 的介体,每 μL 储集器容积含有至多 40 nmol 的介体,或每 mm^2 工作电极面积含有至多 100 nmol 的介体。

[0067] 试剂组合物还含有基本溶于水的酶系。在试剂组合物的酶系中使用的优选酶包括:醇脱氢酶、乳酸脱氢酶、 β -羟基丁酸脱氢酶、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶、葡萄糖脱氢酶、甲醛脱氢酶、苹果酸脱氢酶和 3-羟基类固醇脱氢酶。优选的酶系是不依赖氧的,因此基本上不被氧所氧化。

[0068] 一种不依赖氧的酶家族为葡萄糖脱氢酶(GDH)。使用不同辅酶或辅因子,GDH 可以按不同方式由不同介体所介导。根据与 GDH 的缔合情况,诸如黄素腺嘌呤二核苷酸(FAD)等辅因子可以由主酶紧固,例如在 FAD-GDH 的情况下;或者,诸如吡咯并喹啉醌(PQQ)等辅因子可以与主酶共价连接,例如在 PQQ-GDH 的情况下。在这些酶系的每一种酶系中的辅因子

可以由主酶或辅酶固定,脱辅酶可以在将酶系加至试剂流体之前重构。辅酶也可以独立地加到试剂流体的主酶部分中,以帮助主酶的催化功能,例如在烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 NAD/NADH⁺或烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 NADP/NADPH⁺的情况下。

[0069] 试剂组合物优选每 mm²试剂组合物表面积含有约 0.07 ~ 0.3 活性单位 (U, 根据制造商规定) 的酶系,更优选含有约 0.09 ~ 0.25U/mm²的酶系,更优选含有约 0.1 ~ 0.2U/mm²的酶系。试剂组合物优选每 μL 储集器容积含有约 0.5 ~ 1.8U 的酶系,更优选含有约 0.6 ~ 1.6U/μL 的酶系,更优选含有约 0.8 ~ 1.4U/μL 的酶系。试剂组合物优选每 mm²工作电极面积含有约 0.5 ~ 5U 的酶系,更优选含有约 0.6 ~ 4U/mm²的酶系,更优选含有约 0.8 ~ 3.5U/mm²的酶系。

[0070] 试剂组合物优选含有非离子表面活性剂。表面活性剂可以是有助于形成具有所希望的粘度和稳定性的胶状悬浮液并且与沉积方法和分析兼容的任何非离子表面活性剂。非离子表面活性剂的例子包括糖类表面活性剂,如 N-庚酰基-N-甲基葡糖胺、N-辛酰基-N-甲基-葡糖胺、N-壬酰基-N-甲基葡糖胺、N-癸酰基-N-甲基葡糖胺、辛基 β-D-吡喃葡萄糖甙、己基 β-D-吡喃葡萄糖甙和正庚基 β-D-吡喃葡萄糖甙。目前,诸如 N-辛酰基-N-甲基-D-葡糖胺(作为 MEGA 8 出售,可以从 DOJINDO, Gaithersburg, MD 获得)等糖类表面活性剂是优选的。例如,这种表面活性剂每分子包括大约 8 个氧化乙烯单元。其他优选的表面活性剂是基于乙氧基化物的中性表面活性剂,如 PEG-30 四甲基癸炔二醇表面活性剂(例如,从 Air Products, Allentown, PA 得到的 SURFYNOL 485)。能够提高传感器的样品填充率和/或有助于稳定酶系的表面活性剂是优选的。

[0071] 试剂组合物优选每 mm²试剂组合物表面积含有约 0.04 ~ 0.24 μg 的非离子表面活性剂,更优选含有约 0.07 ~ 0.21 μg/mm²的非离子表面活性剂,更优选含有约 0.09 ~ 0.18 μg/mm²的非离子表面活性剂。试剂组合物优选每 μL 储集器容积含有约 0.3 ~ 1.7 μg 的非离子表面活性剂,更优选含有约 0.5 ~ 1.5 μg/μL 的非离子表面活性剂,更优选含有约 0.6 ~ 1.3 μg/μL 的非离子表面活性剂。试剂组合物优选每 mm²工作电极面积含有约 0.3 ~ 4.3 μg 的非离子表面活性剂,更优选含有约 0.5 ~ 3.8 μg/mm²的非离子表面活性剂,更优选含有约 0.6 ~ 3.2 μg/mm²的非离子表面活性剂。

[0072] 试剂组合物任选地含有阴离子表面活性剂。表面活性剂可以是有助于形成试剂组合物的精确限定的外周并且与沉积方法和分析兼容的任何阴离子表面活性剂。阴离子表面活性剂的例子包括磷酸酯,如聚氧乙烯烷基酚磷酸酯;硫酸盐,如聚氧乙烯烷基酚硫酸盐;和磺酸盐,如烷基和杂烷基磺酸盐。阴离子表面活性剂的具体例子包括聚氧乙烯壬基酚磷酸酯 Phospholan CS131 和 Phospholan CS141、聚氧乙烯壬基酚硫酸钠 (Witcolate D-51-53)、甲基椰油酰基牛磺酸钠 (Geropon TC-42) 和二辛基磺化琥珀酸钠。

[0073] 试剂组合物优选每 mm²试剂组合物表面积含有约 3 ~ 16 纳克 (ng) 的阴离子表面活性剂,更优选含有 4 ~ 12ng/mm²的阴离子表面活性剂,更优选含有 5.5 ~ 9ng/mm²的阴离子表面活性剂。试剂组合物优选每 μL 储集器容积含有约 20 ~ 140ng 的阴离子表面活性剂,更优选含有 30 ~ 80ng/μL 的阴离子表面活性剂,更优选含有 35 ~ 60ng/μL 的阴离子表面活性剂。试剂组合物优选每 mm²工作电极面积含有约 10 ~ 350ng 的阴离子表面活性剂,更优选含有 30 ~ 220ng/mm²的阴离子表面活性剂,更优选含有 40 ~ 150ng/mm²的阴离子表面活性剂。

[0074] 试剂组合物优选是低总盐试剂组合物,其含有比常规试剂组合物更低浓度的缓冲盐和 / 或更低浓度的其他盐。优选地,低总盐试剂组合物每 mm^2 试剂组合物表面积含有至多 9.54nmol 的缓冲盐,和介体中的至多 20% (w/w) 的无机非过渡金属盐。更优选地,低总盐试剂组合物每 mm^2 试剂组合物表面积含有至多 6.43nmol 的缓冲盐,和介体中的至多 10% (w/w) 的无机非过渡金属盐。更优选地,低总盐试剂组合物每 mm^2 试剂组合物表面积含有至多 4.77nmol 的缓冲盐,和介体中的至多 5% (w/w) 的无机非过渡金属盐。

[0075] 优选地,低总盐试剂组合物每 μL 储集器容积含有至多 67nmol 的缓冲盐,和介体中的至多 20% (w/w) 的无机非过渡金属盐。更优选地,低总盐试剂组合物每 μL 储集器容积含有至多 45nmol 的缓冲盐,和介体中的至多 10% (w/w) 的无机非过渡金属盐。更优选地,低总盐试剂组合物每 μL 储集器容积含有至多 34nmol 的缓冲盐,和介体中的至多 5% (w/w) 的无机非过渡金属盐。

[0076] 优选地,低总盐试剂组合物每 mm^2 工作电极面积含有至多 167nmol 的缓冲盐,和介体中的至多 20% (w/w) 的无机非过渡金属盐。更优选 the 低总盐试剂组合物每 mm^2 工作电极面积含有至多 113nmol 的缓冲盐,和介体中的至多 10% (w/w) 的无机非过渡金属盐。更优选地,低总盐试剂组合物每 mm^2 工作电极面积含有至多 84nmol 的缓冲盐,和介体中的至多 5% (w/w) 的无机非过渡金属盐。

[0077] 试剂组合物的例子列于下表 1。这些组合物被布置在测试传感器的工作电极和反电极上,其中工作电极的平均直径为约 $0.2\text{mm}^2 \sim 0.5\text{mm}^2$,反电极直径与工作电极直径之比为至少 1.2。测试传感器的储集器容积为约 $0.5\mu\text{L}$ 。各种试剂组合物的平均直径为约 2.1mm ,从而提供约 3.5mm^2 的平均试剂组合物表面积。

[0078] 表 1- 试剂组合物

[0079]

	A	B	C	D	E
介体 ¹	14 nmol *	14 nmol *	14 nmol **	14 nmol **	14 nmol **
FAD-GDH 酶	0.67 U	0.67 U	0.67 U	0.67 U	0.67 U
HEC (300k) 粘合剂	0.83 μg	0.83 μg	0.83 μg	0.83 μg	0.83 μg
Na_2HPO_4 缓冲盐	33.4 nmol	16.7 nmol	33.4 nmol	25.1 nmol	16.7 nmol
MEGA-8 表面活性剂	0.64 μg	0.64 μg	0.64 μg	0.64 μg	0.64 μg

[0080] ¹(E)-2-(3H-吩噻嗪-3-亚氨基)苯-1,4-二磺酸

[0081] *含有 5% (w/w) 的无机非过渡金属盐

[0082] **含有 20.6% (w/w) 的无机非过渡金属盐

[0083] 表 1 中列出的试剂组合物 A 和 B 是低总盐试剂组合物。组合物 A 和 B 每 mm^2 试剂组合物表面积含有至多 9.64nmol 的缓冲盐,并且这些组合物中的介体含有小于 20% (w/w) 的无机非过渡金属盐。相反,表 1 中列出的试剂组合物 C、D 和 E 不是低总盐试剂组合物。尽管组合物 C、D 和 E 每 mm^2 试剂组合物表面积含有至多 9.64nmol 的缓冲盐,但是这些组合物中的介体含有大于 20% (w/w) 的无机非过渡金属盐。

[0084] 低总盐试剂组合物的例子列于下表 2。这些组合物被布置在测试传感器的工作电极和反电极上,其中工作电极的平均直径为约 $0.2\text{mm}^2 \sim 0.5\text{mm}^2$,反电极直径与工作电极直径之比为至少 1.2。测试传感器的储集器容积为约 $0.5\mu\text{L}$ 。试剂组合物 F 和 G 的平均直径为约 2.3mm ,从而提供约 4.2mm^2 的平均试剂组合物表面积。试剂组合物 H-K 的平均直径为

约约 2.1mm, 从而提供约 3.5mm²的平均试剂组合物表面积。

[0085] 表 2- 低总盐试剂组合物

	F	G	H	J	K
介体 ¹	20 nmol	20 nmol	18 nmol	18 nmol	16 nmol
FAD-GDH 酶	0.85 U	0.85 U	0.4 U	0.4 U	0.4 U
HEC (300k)粘合剂	1.28 μg	1.28 μg	0.4 μg	0.4 μg	0.4 μg
[0086] HEC (90k)粘合剂	--	--	0.726 μg	0.726 μg	0.726 μg
Na ₂ HPO ₄ 缓冲盐	25.5 nmol	25.5 nmol	22.5 nmol	22.5 nmol	22.5 nmol
MEGA-8 表面活性剂	0.5 μg	0.5 μg	0.45 μg	0.45 μg	0.45 μg
离子表面活性剂	--	Geropon ²	Geropon ²	Phospholan ³	Geropon ²
		0.07 μg	0.02 μg	0.043 μg	0.02 μg

[0087] ¹(E)-2-(3H- 吩噻嗪 -3- 亚氨基) 苯 -1,4- 二磺酸, 含有 4% (w/w) 的无机非过渡金属盐

[0088] ²Geropon TC-42 (甲基椰油酰基牛磺酸钠)

[0089] ³Phospholan CS131 (聚氧乙烯壬基酚磷酸酯)

[0090] 通过将沉积体积为 0.35 μL 的试剂流体沉积并干燥形成上表 1 中列出的试剂组合物。用于形成表 1 中列出的试剂组合物的试剂流体 A' -E' 列于下表 3。

[0091] 表 3- 试剂组合物用的试剂流体

[0092]

	A'	B'	C'	D'	E'
介体 ¹	40 mM *	40 mM *	40 mM **	40 mM **	40 mM **
FAD-GDH 酶	2 U/μL	2 U/μL	2 U/μL	2 U/μL	2 U/μL
HEC (300k)粘合剂(w/w)	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%
Na ₂ HPO ₄ 缓冲盐	100 mM	50 mM	100 mM	75 mM	50 mM
MEGA-8 表面活性剂(w/w)	0.2%	0.2%	0.2%	0.2%	0.2%

[0093] ¹(E)-2-(3H- 吩噻嗪 -3- 亚氨基) 苯 -1,4- 二磺酸

[0094] *含有 5% (w/w) 的无机非过渡金属盐

[0095] **含有 20.6% (w/w) 的无机非过渡金属盐

[0096] 通过将沉积体积为 0.34 μL 的试剂流体沉积并干燥形成上表 2 中列出的试剂组合物 F 和 G。通过将沉积体积为 0.2 μL 的试剂流体沉积并干燥形成上表 2 中列出的试剂组合物 H-K。用于形成表 1 中列出的试剂组合物的试剂流体列于下表 4。

[0097] 表 4- 试剂组合物用的试剂流体

[0098]

	F'	G'	H'	J'	K'
介体 ¹	65 mM	60 mM	90 mM	90 mM	80 mM
FAD-GDH 酶	2.5 U/μL	2.5 U/μL	3.75 U/μL	3.75 U/μL	3.75 U/μL
HEC (300k)粘合剂(w/w)	0.375%	0.375%	0.2%	0.2%	0.2%
HEC (90k)粘合剂(w/w)	--	--	0.362%	0.362%	0.362%
Na ₂ HPO ₄ 缓冲盐	75 mM	75 mM	112.5 mM	112.5 mM	112.5 mM
MEGA-8 表面活性剂(w/w)	0.15%	0.15%	0.225%	0.225%	0.225%
离子表面活性剂(w/w)	--	Geropon ²	Geropon ²	Phospholan ³	Geropon ²
		0.02%	0.01%	0.02%	0.01%

[0099] ¹(E)-2-(3H- 吩噻嗪 -3- 亚氨基) 苯 -1,4- 二磺酸, 含有 4% (w/w) 的无机非过

渡金属盐

[0100] ²Geropon TC-42(甲基椰油酰基牛磺酸钠)

[0101] ³Phospholan CS131(聚氧乙烯壬基酚磷酸酯)

[0102] 可以通过混合粘合剂、缓冲盐、介体、表面活性剂和酶系制备优选的试剂流体。还可以通过不包含介体和酶系之一或二者来制备优选的试剂流体。然后,可以加入水,以形成具有所希望的稳定性的混合物。试剂流体可以含有较少种或额外的成分。

[0103] 试剂流体优选含有约 0.1 ~ 1% (w/w) 的粘合剂,更优选约 0.2 ~ 0.8% (w/w)。目前,特别优选的试剂流体含有约 0.3 ~ 0.6% (w/w) 的粘合剂。如果任选的多孔颗粒存在于试剂流体中,那么多孔颗粒悬浮液和聚合物材料之间的比例保持在约 1 : 10 (w/w)。其他比例可用于为试剂流体提供不同的粘度。试剂流体用的多孔颗粒的例子公开在例如美国专利申请公布 2009/0178936 中。

[0104] 试剂组合物优选含有保持混合物的 pH 值为约 4.5 ~ 7.5 的缓冲盐,更优选约 6 ~ 7。可以选择试剂流体的优选 pH 值和缓冲剂以保持酶的活性。引入到试剂流体中的缓冲盐的浓度可以为约 30 ~ 115 毫摩尔 (mM)。优选地,引入到试剂流体中的缓冲盐的浓度为约 40 ~ 100mM,更优选约 25 ~ 75mM,更优选约 30 ~ 60mM,更优选至多 50mM。可以使用具有其他浓度的缓冲溶液。

[0105] 试剂流体可以含有基本溶于水的单或双电子介体。试剂流体中的介体的浓度可以为约 25 ~ 90mM。优选地,引入到试剂流体中的缓冲盐的浓度为约 30 ~ 60mM,更优选约 35 ~ 40mM。优选地,介体中的无机非过渡金属盐的量为至多 20% (w/w)。更优选地,介体中的无机非过渡金属盐的量为至多 15% (w/w)、至多 10% (w/w)、至多 5% (w/w) 和至多 4% (w/w)。

[0106] 试剂流体还可以含有基本溶于水的酶系,其具有根据制造商规定的每微升 (μ L) 试剂流体约 1 活性单位至每 μ L 试剂流体约 4 活性单位的单位活性,更优选每 μ L 试剂流体约 1.5 活性单位至每 μ L 试剂流体约 2 活性单位的单位活性。由于提供特定单位活性所需的酶的固体重量基本上会因配制批次和制造商改变,因而制造商对于干酶流体的特定重量所提供的单位活性优选被用于测定加入量。

[0107] 试剂流体优选含有约 0.05 ~ 0.7% (w/w) 的非离子表面活性剂,更优选约 0.07 ~ 0.5% (w/w)。目前,约 0.1 ~ 0.3% (w/w) 的表面活性剂是特别优选的。表面活性剂可以是有助于形成具有所希望的粘度和稳定性的胶状悬浮液并且与沉积方法和分析兼容的任何表面活性剂。试剂流体任选地含有约 0.005 ~ 0.03% (w/w) 的阴离子表面活性剂,更优选约 0.01 ~ 0.02% (w/w)。

[0108] 图 3 代表用于测定与低总盐试剂组合物接触样品中分析物的存在和 / 或浓度的电化学分析方法 300。在 310 中,将样品引入至含有低总盐试剂组合物的生物传感器。在 320 中,生物传感器系统响应于光可识别物质或生物流体样品中分析物的氧化 / 还原 (氧化还原) 反应产生输出信号。在 330 中,生物传感器系统测量输出信号。在 340 中,确定响应于至少一种误差参数的至少一个 ΔS 值。在 350 中,从包括至少一种参考相关性和至少一个 ΔS 值的补偿方程测定分析物浓度。在 360 中,浓度可以被显示、储存等。

[0109] 在 310 中,将样品引入生物传感器的传感器部分,例如测试传感器。测试传感器包括至少一个工作电极和至少一个反电极。各电极可以含有一种或多种试剂组合物,其中至

少一种试剂组合物是低总盐试剂流体。相同的试剂组合物可以用在工作电极和反电极上，或者不同的试剂组合物可以用来使电极的操作便利。例如，工作电极上的试剂组合物可以有助于分析物的反应，例如酶系和介体，而在反电极上的试剂组合物可以有助于电子在样品和电极表面之间的自由流动，例如还原性物质。

[0110] 样品中存在的一部分分析物被化学或生物化学地氧化或还原，如被氧化还原酶氧化或还原。随着样品使低总盐试剂组合物中的试剂水合而发生这种情况。经氧化或还原，电子任选地可以在分析物和介体之间转移。因而，例如从分析物或介体形成电离的可测量物质。

[0111] 在 320 中，生物传感器系统响应于生物流体样品中分析物的氧化 / 还原（氧化还原）反应产生输出信号。可以使用电化学传感器系统产生输出信号。可测量物质可以是带电荷的分析物或带电荷的介体，其被输入信号电化学激励（被氧化或被还原）。输入信号可以是在设定序列中产生脉动或通断的电信号，例如电流或电位。输入信号是由弛豫间隔的激励脉冲的序列。在电流脉冲中，激励期间施加的电位在整个持续时间内优选以基本上恒定的电压和极性施加。将其与一些常规激励直接相对比，在常规激励的数据记录期间，电压变化或“扫描”经过多个电压电位和 / 或极性。

[0112] 输入信号可以具有一个或多个脉冲间隔。脉冲间隔是构成工作循环的脉冲和弛豫的总和。每个脉冲都具有幅值和宽度。幅值指示电信号的电位或电流等的强度。幅值可以变化或基本恒定，例如在电流分析期间或在脉冲期间。脉冲宽度是脉冲的持续时间。输入信号中的脉冲宽度可以变化或基本相同。每个弛豫都具有弛豫宽度，即弛豫的持续时间。输入信号中的弛豫宽度可以变化或基本相同。

[0113] 通过调整工作循环的激励和弛豫的宽度，门控输入信号可以提高分析的准确度和 / 或精确度。优选的输入信号包括在小于 2、3 或 5 秒期间施加的至少 2、3、4 或 8 个工作循环。更优选地，在 3 秒内施加至少 2 个工作循环。优选地，每个激励脉冲的宽度独立地选自 0.1 ~ 2 秒，更优选独立地选自 0.2 ~ 1 秒。目前，特别优选的输入信号脉冲宽度独立地选自 0.3 ~ 0.8 秒。优选的脉冲间隔在小于 3、2.5 或 1.5 秒的范围内。目前，脉冲宽度为 0.3 ~ 0.5 秒且脉冲间隔为 0.7 ~ 2 秒的输入信号是特别优选的。输入信号可以具有其他脉冲宽度和间隔。

[0114] 生物传感器可以响应于可测量物质和输入信号产生输出信号。输出信号，例如一个或多个电流值，可以连续或间歇地测量，并且可以作为时间的函数记录下来。适合的输出信号可以包括达到稳态的信号和瞬时的信号。当电流变化随时间基本恒定时观察到稳态电流值，例如在 ± 10 或 $\pm 5\%$ 之内变化。瞬时电流值随时间衰减。

[0115] 优选地，样品经历弛豫。测量装置可以通过测试传感器打开电路，因而允许弛豫。在弛豫期间，在激励期间存在的电流基本上减小至少一半，优选减小一个数量级，更优选减小至零。优选地，零电流状态由开路或本领域技术人员已知的其他方法来达成，以提供基本上零电流流动。优选地，在弛豫期间没有记录输出信号。

[0116] 优选地，生物传感器在所希望的时间内连续地将脉冲从输入信号施加至工作电极和反电极。可以重复包括激励和弛豫的工作循环，或者可以施加具有不同脉冲宽度和 / 或间隔的工作循环。

[0117] 在 330 中，生物传感器系统测量由分析物响应于施加到样品上的输入信号而产生

的输出信号,如产生自分析物的氧化还原反应。该系统可以连续或间歇地测量输出信号。例如,生物传感器系统可以在每个脉冲期间间歇地测量输出信号,从而在每个脉冲期间获得多个电流值。该系统可以在显示器上显示输出信号和/或可以在存储装置中储存输出信号或输出信号的一部分。

[0118] 在图 3 的 340 中,测量响应于一种或多种误差参数的一个或多个 ΔS 值。可以针对温度、血细胞比容和其他贡献因素测量 ΔS 值。

[0119] 在 350 中,从包括至少一种参考相关性和至少一个 ΔS 值的补偿方程测量样品的分析物浓度。通过将一个或多个电流值与样品的分析物浓度相关联,生物传感器优选分析输出信号电流值。优选地,从激励记录与样品的分析物浓度相关的输出电流值,在该激励中初始电流值大于衰减之后并且在 310 中将样品引入至测试传感器的小于约 7 秒内的电流值。更优选地,在 310 中将样品引入至测试传感器的小于约 7 秒内获得与样品的分析物浓度相关的输出电流值,并且该输出电流值是从激励记录的第一电流值,在该激励中第一电流值之后的电流值减小。再更优选地,在 310 中将样品引入至测试传感器的小于约 7 秒内获得与样品的分析物浓度相关的输出电流值,该输出电流值是从激励记录的第一电流值,在该激励中第一电流值之后的电流值减小,并且在测试传感器的最大动力学性能期间获得该输出电流值。也可以分析额外的电流、时间和/或其他值。在 360 中,分析物浓度值可以被显示、储存以供将来参考和/或用于其他计算。

[0120] 图 4 示出对于葡萄糖浓度为 400mg/dL 且血细胞比容为 70% 的全血样品来自测试传感器的输出信号。通过测量装置输入至测试传感器的信号是包括由 7 个弛豫间隔的 8 个激励的门控电流脉冲序列,例如美国专利申请公布 2008/0173552 中所述的。第 2 个至第 8 个激励的持续时间均为约 0.4 秒,第 2 个至第 7 个弛豫的持续时间均为约 1 秒。在第 2 个至第 8 个激励过程中均记录 3 个输出电流值。

[0121] 通过针对含有分析物的一系列贮备溶液的已知分析物浓度绘制分析中特定时刻的输出电流,可以准备一个或多个输出电流值与样品的分析物浓度的相关性。为校正来自输入信号的分析物浓度,来自激励的初始电流值优选大于衰减后的电流值。优选地,与样品的分析物浓度相关的输出电流值从包括反映测试传感器最大动力学性能的电流数据的衰减获得。产生输出电流的氧化还原反应的动力学受多种因素的影响。这些因素可以包括试剂组合物再水合的速率、酶系与分析物反应的速率、酶系转移电子至介体的速率以及介体转移电子至电极的速率。

[0122] 在门控电流脉冲序列的激励过程中,当具有衰减电流值的激励的初始电流值对于多个激励是最大值时,可以达到测试传感器的最大动力学性能。优选地,当对于具有衰减电流值的激励获得的电流终值是对于多个激励获得的最大电流终值时,达到测试传感器的最大动力学性能。更优选地,当具有衰减电流值的激励的初始电流值对于多个激励是最大值并且对于同一激励获得的电流终值是对于多个激励获得的最大电流终值时,达到测试传感器的最大动力学性能。

[0123] 最大动力学性能可以参数“峰值时间”来描述,这是在含有分析物的样品接触电化学测试传感器之后测试传感器获得最大输出电流值的时间。最大输出电流值优选用于与样品的分析物浓度的相关性。优选地,测试传感器的峰值时间小于从将样品引入至测试传感器开始的约 7 秒,更优选小于约 5 秒。优选地,峰值时间为将样品引入至测试传感器的约

0.4 ~ 7 秒内,更优选约 0.6 ~ 6.4 秒内,更优选约 1 ~ 5 秒内,更优选约 1.1 ~ 3.5 秒内。在图 4 中,在 3.5 秒的分析时间达到最大动力学性能,由“峰值时间”标示表明,标识出对于所有记录的激励的最大电流值。

[0124] 图 5A 和图 5B 示出具有低总盐试剂组合物 (A 和 B) 的测试传感器和具有不是低总盐组合物的试剂组合物 (C、D 和 E) 的测试传感器的峰值时间图。在图 5A 中,样品中的葡萄糖浓度为 50mg/dL。在图 5B 中,样品中的葡萄糖浓度为 100mg/dL。样品的血细胞比容为 20% ~ 70%。每个图示出下表 1 中列出的试剂组合物 A-E 随血细胞比容变化的峰值时间。对于每种组合物,血细胞比容为 20%、30%、40%、50%、60% 和 70% 的峰值时间从左至右示出。

[0125] 从图 5A 和图 5B 的结果可见,介体中无机非过渡金属盐的较低含量和较低的缓冲盐浓度与更短的峰值时间相关。对于具有较高血细胞比容的样品而言,这种效应尤其明显。因而,低总盐试剂组合物在生物传感器分析中可以提供所希望的峰值时间,即使在样品具有相对较高血细胞比容的情况下。

[0126] 一个或多个输出电流值与样品的分析物浓度的相关性可以被调整以补偿测量中的误差。校正与生物传感器分析有关的误差的一种技术是使用从输出电流值的中间电流值提取的索引函数 (index function) 来调整用于从输出电流值确定样品中的分析物浓度的相关性。索引函数针对用于从输出电流值确定分析物浓度的相关性可以补偿分析中的一种或多种误差,而误差可能会导致确定的分析物浓度的偏差。索引函数对应于因分析中的一种或多种误差而在分析物浓度与输出电流值之间的相关性中造成的偏差%。

[0127] 相关性的偏差%可以由从一种或多种误差参数获得的一个或多个 ΔS 值表示。 ΔS 值表示从一种或多种误差参数确定的分析物浓度与输出信号之间的相关性的斜率偏差。对应于斜率或斜率变化的索引函数可被规格化,以降低输出电流值变化的统计效应、改善输出电流值变化的差异、标准化输出电流值的测量以及它们的组合等。经调整的相关性可被用于从输出电流值测定生物样品中的分析物浓度,并且与常规生物传感器相比具有提高的准确度和/或精确度。使用索引函数和 ΔS 值的误差校正记载在例如于 2008 年 12 月 6 日提交的题目为“斜率式补偿 (Slope-based Compensation)”的国际专利申请 No. PCT/US08/85768 中,发明人为 Huan-Ping Wu。

[0128] 因而,可以使用代表 $\Delta S/S$ 的索引函数将响应于样品葡萄糖浓度的输出电流值转换成样品的经校正的葡萄糖浓度。可选择地,可以使用索引函数和方程如 $G_{\text{corr}} = G_{\text{raw}} / (1 + f(\text{Index}))$ 从未校正的葡萄糖浓度值来确定经校正的葡萄糖浓度值,其中 G_{corr} 是样品的经校正的葡萄糖浓度, G_{raw} 是在未补偿情况下确定的样品的分析物浓度,和 $f(\text{Index})$ 是索引函数。

[0129] 索引函数可以包括从输出信号提取的比值,如图 4 中示出的输出信号。例如,可以在一个脉冲 - 信号衰减循环内将各输出信号值作比较,如比值 $R3 = i_{3,3} / i_{3,1}$,其中 $i_{3,3}$ 是指对于第三信号衰减记录的第三电流值,和 $i_{3,1}$ 是指对于第三信号衰减记录的第一电流值。在另一个例子中,可以在分隔的脉冲 - 信号衰减循环内将各输出信号值作比较,如比值 $R4/3 = i_{4,3} / i_{3,3}$,其中 $i_{4,3}$ 是指对于第四信号衰减记录的第三电流值。索引函数可以包括从输出信号提取的比值的组合。在一个例子中,索引函数可以包括比值的简比,如 $\text{Ratio}3/2 = R3/R2$ 。在另一个例子中,索引函数可以包括更简单的索引函数的更复杂组合。例如,索引函数

Index-1 可以表示为 $\text{Index-1} = \text{R4/3} - \text{Ratio3/2}$ 。在另一个例子中,索引函数 Index-2 可以表示为 $\text{Index-2} = (\text{R4/3})^p - (\text{Ratio3/2})^q$, 其中 p 和 q 独立地是正数。

[0130] 优选地,索引函数校正与血细胞比容变化相关的误差。通过使用能够产生随血细胞比容变化的输出信号的测试传感器可以加速这种索引函数的计算。令人惊讶的是,具有低总盐试剂组合物的测试传感器可以提供这种输出信号。

[0131] 图 6A-6E 示出 ΔS_{total} 随简比索引 R4/3 变化的相关性图。这些相关性的数据得自于在 21.8°C 下的毛细血管血样品的葡萄糖输出电流信号。图 6A-6E 的测试传感器的试剂组合物分别是表 1 的组合物 A-E。具有低总盐试剂组合物 B 的测试传感器在不同血细胞比容水平下具有最佳的值分离。

[0132] 表 5 列出用于生成图 6A-6E 示图的数据以及在 17.8°C 下收集的相似数据的不同比值索引函数的 R^2 值。 R^2 值表示由血细胞比容引起的 ΔS_{total} 和索引之间的总体相关性。

[0133] 表 5- ΔS_{total} 和比值索引函数的相关性的 R^2 值。

温度	试剂组合物*	R^2 值				
		R3/2 (3.5 s)	R4/3 (5 s)	R5/4 (6.4 s)	R6/7 (7.8 s)	R7/6 (9.2 s)
21.8°C	A	0.001013	0.104764	0.565351	0.760619	0.750959
	B	0.516962	0.599775	0.505758	0.438291	0.31835
	C	0.091352	0.118496	0.302064	0.408586	0.524337
	D	0.000134	0.038426	0.218307	0.493913	0.548401
	E	0.000457	0.045204	0.382858	0.565626	0.637481
17.8°C	A	0.046511	0.033404	0.201073	0.57258	0.712873
	B	0.347457	0.561101	0.594296	0.501804	0.529152
	C	0.145856	0.040137	0.148183	0.363599	0.556556
	D	0.002571	0.000171	0.089739	0.291356	0.501046
	E	0.003322	0.018583	0.29426	0.566881	0.588227

[0135] *来自表 1 的组合物。

[0136] 对于在 21.8°C 下的 5 秒以下的输出时间,具有低总盐试剂组合物 (组合物 B) 的测试传感器提供了具有比由其他测试传感器所提供的明显更好 R^2 值的相关性。对于在 21.8°C 下的 6.4 秒以上的输出时间,具有低总盐试剂组合物 (组合物 A) 的测试传感器提供了具有比由其他测试传感器所提供的明显更好 R^2 值的相关性。

[0137] 对于在 17.8°C 下的 6.4 秒以下的输出时间,具有低总盐试剂组合物 (组合物 B) 的测试传感器提供了具有比由其他测试传感器所提供的明显更好 R^2 值的相关性。对于在 17.8°C 下的 7.8 秒以上的输出时间,具有低总盐试剂组合物 (组合物 A) 的测试传感器提供了具有比由其他测试传感器所提供的明显更好 R^2 值的相关性。因而,在更低的分析温度下,具有低总盐试剂组合物的测试传感器可以在比具有不是低总盐组合物的试剂组合物的测试传感器更早的化验时间下提供更好的相关性。

[0138] 来自图 6A-6E 示图的索引函数被用于编写相关性方程,以校正具有不同血细胞比容的样品的生物传感器分析偏差。使用与 ΔS 有关的一个或多个索引函数可以减小偏差展度,偏差展度被定义作偏差 / 偏差全域%的标准偏差。 ΔS_{total} 和一个或多个索引函数之间的相关性直接影响到偏差全域的标准偏差 (SD) 的减小。因此, R^2 值越大, SD 值的减小越大,因而,偏差展度越小。实验关系列于表 6,其中针对表 1 中列出的试剂组合物,列出补偿前后设定在 $\pm 10/\pm 10\%$ 偏差限度内的数据全域%。在补偿方程被应用于结果之前和之后,

对于具有低总盐试剂组合物的测试传感器，% ±10% 明显更大。

[0139] 表 6- 输出与分析物浓度的相关性的准确度。

	试剂组合物*	%±10%	
		补偿前的相关性	补偿后的相关性
[0140]	A	78%	78%
	B	86%	99%
	C	81%	81%
	D	81%	81%
	E	80%	80%

[0141] *来自表 1 的组合物。

[0142] 低盐试剂组合物提供的改善是明显的，因为很少的分析落在 ±10%/±10% 准确度界限之外。通过减少界限之外的分析数量，所获得的更多读数可用于患者的精确治疗。还可以减少对于患者的作废分析和重复分析的需要。

[0143] 图 7 示出具有表 1 中列出的试剂组合物 A-E 的测试传感器在 21.8°C 下的 R^2 值随化验时间变化的示图。3.5 秒、5 秒、6.5 秒、7.8 秒和 9.2 秒的化验时间分别对应于比值索引函数 $R_{3/2}$ 、 $R_{4/3}$ 、 $R_{5/4}$ 、 $R_{6/7}$ 和 $R_{7/6}$ 。因而，图 7 是表 5 的前一半所列出结果的图示。对于两个最早的化验时间（3.5 秒和 5 秒），低总盐试剂组合物 B 提供至少 0.5 的 R^2 值，而其他试剂组合物提供仅 0.12 以下的 R^2 值。对于 6.5 秒的化验时间，低总盐试剂组合物 A 和 B 均提供至少 0.5 的 R^2 值，而其他试剂组合物提供仅 0.2-0.4 的 R^2 值。对于大于 7 秒的化验时间，低总盐试剂组合物 A 提供至少 0.5 的 R^2 值；然后，低总盐试剂组合物 B 提供小于 0.5 的 R^2 值。对于 7.8 和 9.2 秒的化验时间，试剂组合物 C-E 所提供的 R^2 值与缓冲盐浓度逆向相关。

[0144] 如图 7 的示图所示，低总盐试剂组合物可以为索引函数提供对应于至多 6.5 秒化验时间的至少 0.5 的 R^2 值。因而，低总盐试剂组合物可以在比常规试剂组合物所提供的更短化验时间下为样品中的分析物提供准确分析。

[0145] 图 8 示出表 2 中列出的低总盐试剂组合物 F 和 G 在 16°C 下的 $R_{5/4}$ 索引随血细胞比容水平变化的示图。这些组合物相似，除了组合物 G 同时含有非离子表面活性剂和阴离子表面活性剂，而组合物 F 仅含有非离子表面活性剂。对于组合物 G 所提供结果的 R^2 值为 0.82，而对于组合物 F 所提供结果的 R^2 值仅为 0.32。因而，少量阴离子表面活性剂的存在为这种系统的 $R_{5/4}$ 索引函数提供了明显改进。

[0146] 试剂组合物 B 以不同厚度布置在测试传感器的工作电极上。表 7 列出在四种不同类型工作电极的每一个工作电极上介体的浓度。由于相同的低盐试剂组合物用于每个电极，因此越低浓度与电极上的试剂组合物的越小厚度相关。每种试剂组合物的酶浓度为 1.21 ~ 1.50 单位 / 平方毫米 (U/mm^2)。表 7 也列出对于在不同温度下进行的分析设定在 ±10%/±10% 偏差限度内的数据全域 %。具有最薄层低盐试剂组合物的工作电极在 ±10%/±10% 偏差限度内具有最高测量百分比。在较低温度如 11°C 下，这种改进尤其明显。

[0147] 表 7- 对于具有不同厚度的低盐试剂层的相关性的准确度

	工作电极上的介体密度($\mu\text{g}/\text{mm}^2$)	%±10%		
		11°C	15°C	23°C
[0148]	1.503	94%	99%	98%
	1.340	94%	96%	96%
	1.290	96%	95%	100%
	1.130	99%	98%	100%

[0149] 图9示出利用门控电流输入信号测量生物流体的样品中的分析物浓度的生物传感器900的示意图。生物传感器900包括可以在任何分析仪器中实施的测量装置902和测试传感器904,包括台式装置、便携式或手持式装置等。生物传感器900可以用来测量分析物浓度,包括葡萄糖、尿酸、乳酸盐、胆固醇、胆红素等的浓度。虽然显示了生物传感器900的特定构造,但它可以具有其他构造,包括具有额外部件的构造。

[0150] 测试传感器904具有形成储集器908和具有开口912的通道910的基部906。储集器908和通道910可被具有通风口的盖子所覆盖。储集器908限定了部分封闭的容积。储集器908可以含有帮助保持液体样品的组分,例如水膨胀性聚合物或多孔聚合物基质。可以将试剂沉积在储集器908和/或通道910中。工作电极904处的试剂组合物含有低总盐试剂组合物并且可以含有一种或多种酶系、介体等物质。可以使用相同或不同的试剂组合物形成反电极905,优选使用缺乏酶系的试剂组合物。测试传感器904还可以具有邻近储集器908设置的样品接口914。样品接口914可以部分或完全地包围储集器908。测试传感器904可以具有其他构造。

[0151] 样品接口914具有与工作电极904和反电极905相连接的导体909。各电极可以基本在同一平面上或者在多于一个的平面上。电极904、905可以设置在形成储集器908的基部906的表面上。电极904、905可以延伸或突出到储集器908内。介电层可以部分地覆盖导体909和/或电极904、905。样品接口914可以具有其他电极和导体。

[0152] 测量装置902包括与传感器接口918和显示器920相连接的电路916。电路916包括与信号发生器924、任选的温度传感器926和存储介质928相连接的处理器922。

[0153] 信号发生器924响应于处理器922将电输入信号提供给传感器接口918。电输入信号可以由传感器接口918传输至样品接口914,以将电输入信号施加到生物流体的样品。电输入信号可以是电位或电流,并且可以多脉冲、序列或循环方式施加。信号发生器924也可以作为发生器-记录器记录来自传感器接口的输出信号。

[0154] 任选的温度传感器926测量处于测试传感器904的储集器中的样品的温度。样品的温度可以被测量,可以从输出信号计算,或者假定与环境温度或实施生物传感器系统的装置的温度相同或相似。可以使用热敏电阻计、温度计或其他温度感测装置来测量温度。其他技术可以用来测量样品温度。

[0155] 存储介质928可以是磁存储器、光学存储器或半导体存储器、其他存储装置等。存储介质928可以是固定存储装置、诸如存储卡等可移动存储装置或远程访问的存储装置等。

[0156] 处理器922利用储存在存储介质928中的计算机可读软件代码和数据来实施分析物分析和数据处理。处理器922可以响应于传感器接口918处测试传感器904的存在、将样品应用到测试传感器904上、响应于使用者的输入等而开始分析物的分析。处理器922指示信号发生器924向传感器接口918提供电输入信号。处理器922可以从任选的温度传

感器 926 接收样品温度。处理器 922 从传感器接口 918 接收输出信号。该输出信号是响应于储集器 908 中的分析物的氧化还原反应而产生的。

[0157] 优选地,处理器 922 测量输出信号,以从激励获得电流值,在该激励中初始电流值大于衰减之后并且在将样品引入至测试传感器 904 的小于约 3 秒内的电流值。更优选地,处理器 922 测量输出信号,以在将样品引入至测试传感器 904 的小于约 3 秒内获得电流值,并且该处理器获得从激励记录的第一电流值,在该激励中第一电流值之后的电流值连续减小。再更优选地,处理器 922 测量输出信号,以在将样品引入至测试传感器 904 的小于约 3 秒内获得电流值,获得从激励记录的第一电流值,在该激励中第一电流值之后的电流值连续减小,并且在测试传感器的最大动力学性能期间获得电流值。

[0158] 利用处理器 922 中的一个或多个相关性方程可以将一个或多个获得的电流值与样品的分析物浓度相关联。分析物分析的结果可以被输出至显示器 920 并可以储存在存储介质 928 中。优选地,分析物分析的结果在将样品引入至测试传感器的 5 秒或更少时间内被输出至显示器 920,更优选地,结果可以在将样品引入至测试传感器的 3 秒或更少时间内被输出至显示器 920。

[0159] 可以图形方式、数学方式、其组合方式等来表示涉及分析物浓度和输出电流值的相关性方程。可以通过储存在存储介质 928 中的程序号码分配 (PNA) 表、另一种查询表等来表示相关性方程。可以由储存在存储介质 928 中的计算机可读软件代码来提供与分析物分析的实施有关的指令。代码可以是目标代码或者描述或控制本文所述功能的任何其他代码。可以在处理器 922 中对来自分析物分析的数据进行一种或多种数据处理,包括测定衰减速率、K 常数和比例等。

[0160] 传感器接口 918 具有与测试传感器 904 的样品接口 914 中的导体 909 连接或电连通的接触点。传感器接口 918 将电输入信号从信号发生器 924 通过接触点传输至样品接口 914 中的导体 909。传感器接口 918 也将输出信号从样品通过接触点传输至处理器 922 和 / 或信号发生器 924。

[0161] 显示器 920 可以是模拟型或数字型的。该显示器可以是适合显示数值读数的 LCD。

[0162] 在使用中,通过将分析用样品引入开口 912 而将样品转移至储集器 908 内。样品流经通道 910,填入储集器 908 内,同时排出先前含有的空气。样品与沉积在通道 910 和 / 或储集器 908 中的试剂发生化学反应。优选地,样品是流体,更优选地,是液体。

[0163] 测试传感器 902 与测量装置 902 邻近设置。邻近位置包括样品接口 914 与传感器接口 918 电连通的位置。电连通包括输入和 / 或输出信号在传感器接口 918 中的接触点与样品接口 914 中的导体 909 之间的有线或无线传输。

[0164] 尽管已经描述了本发明的各种实施方案,但是本领域技术人员显然可以在本发明的范围内做出其他实施方案和实施方式。

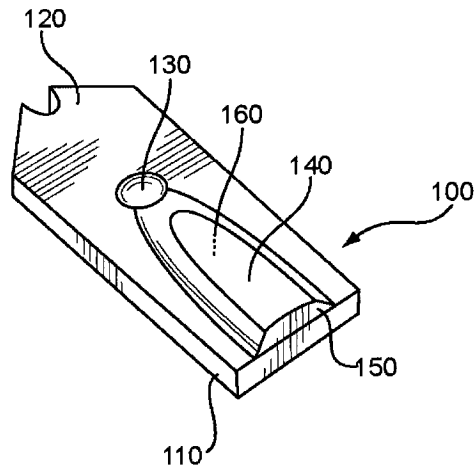


图 1A

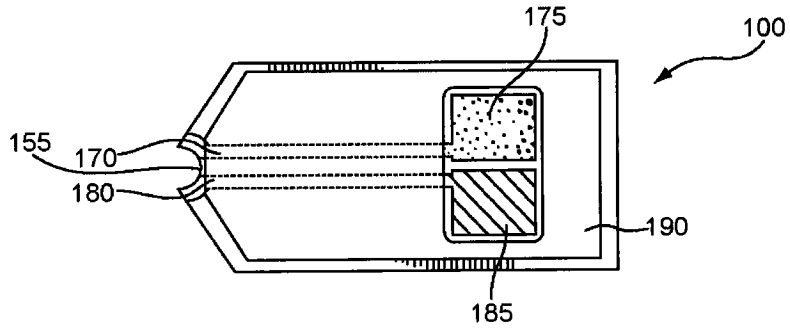


图 1B

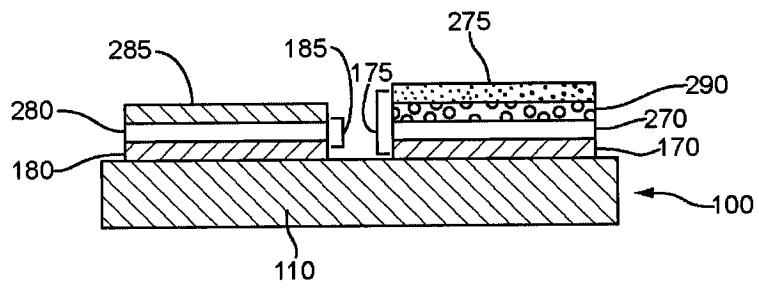


图 2

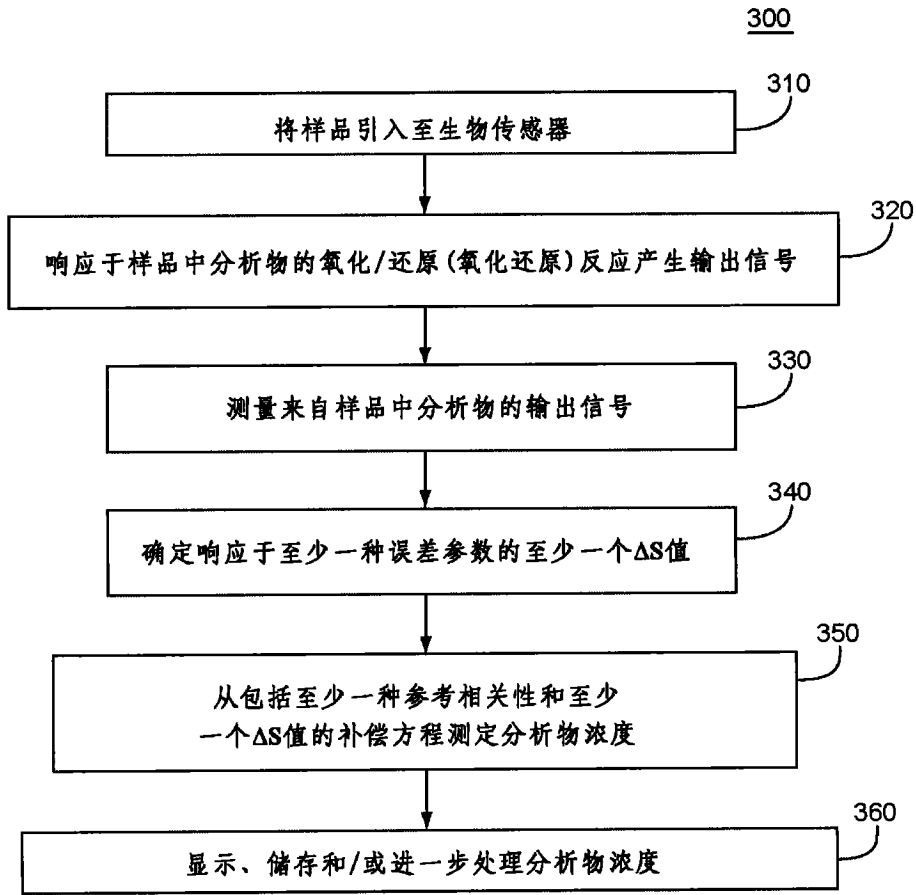


图 3

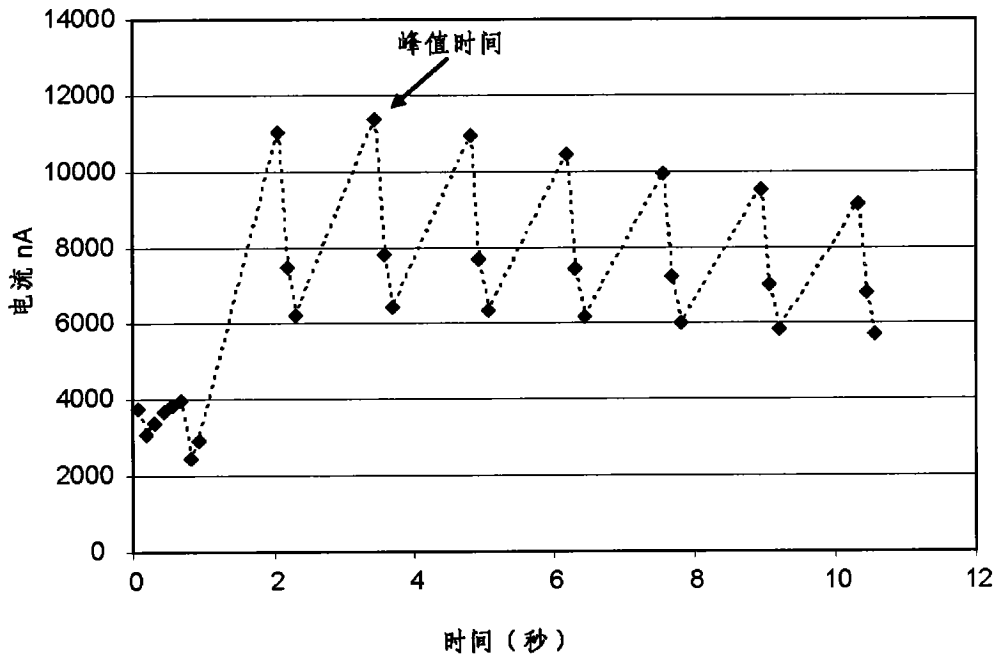


图 4

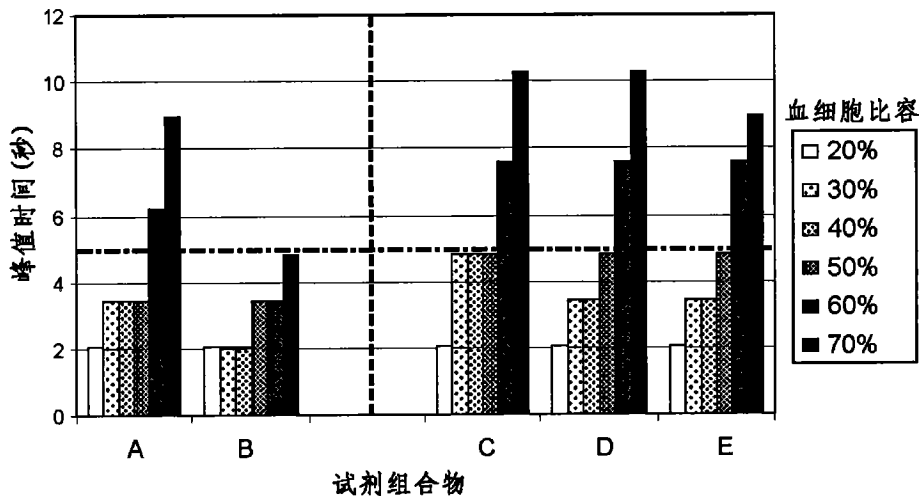


图 5A

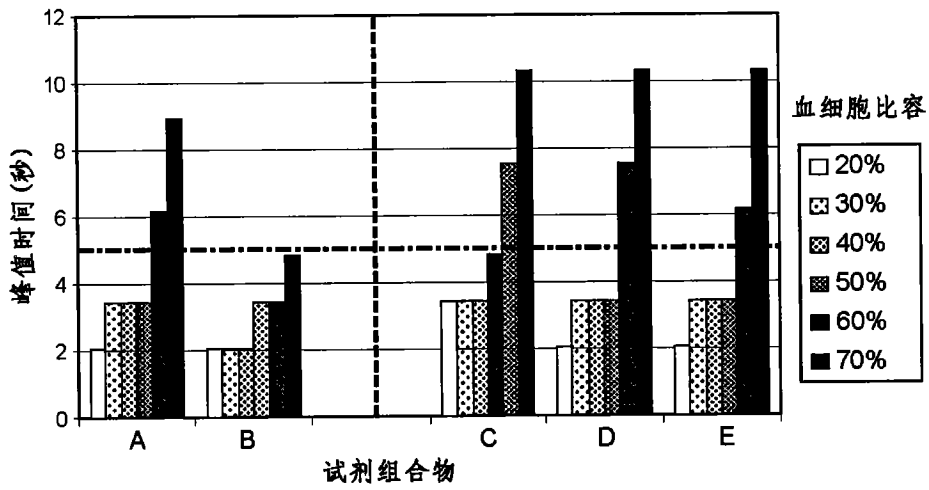


图 5B

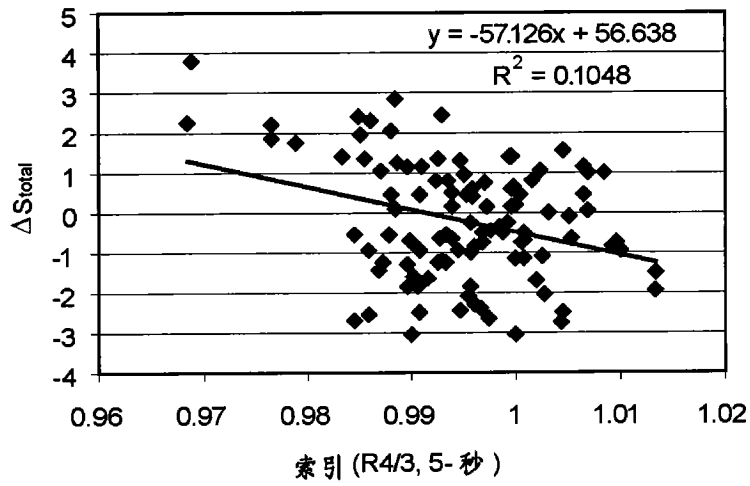


图 6A

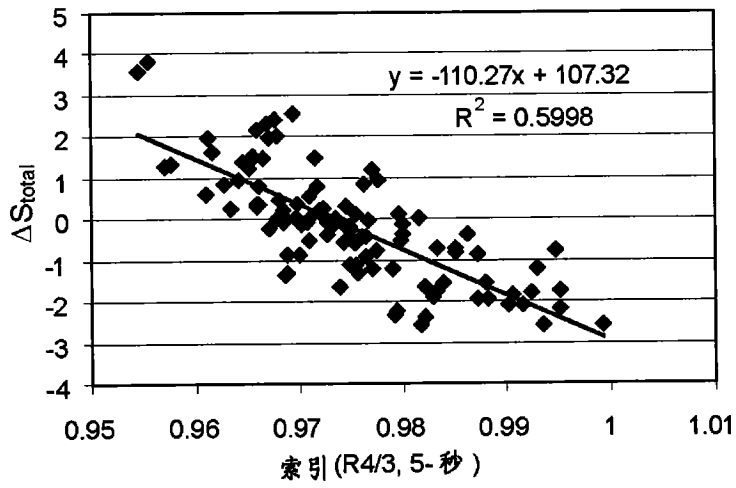


图 6B

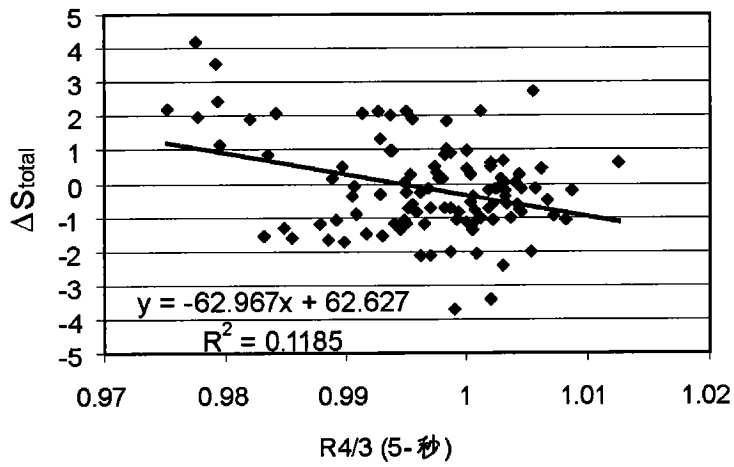


图 6C

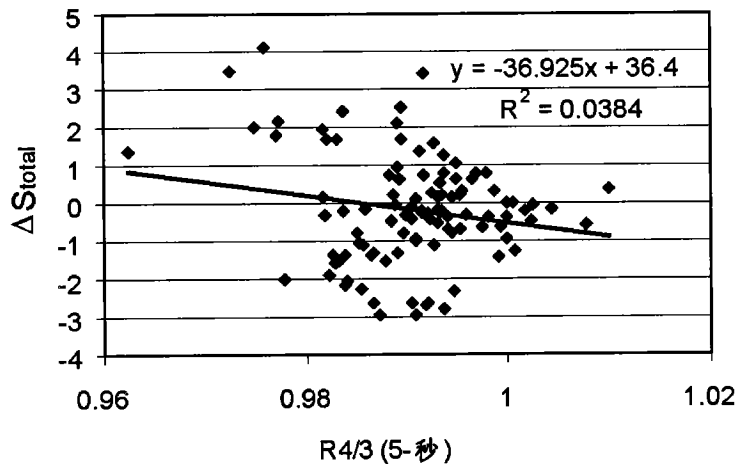


图 6D

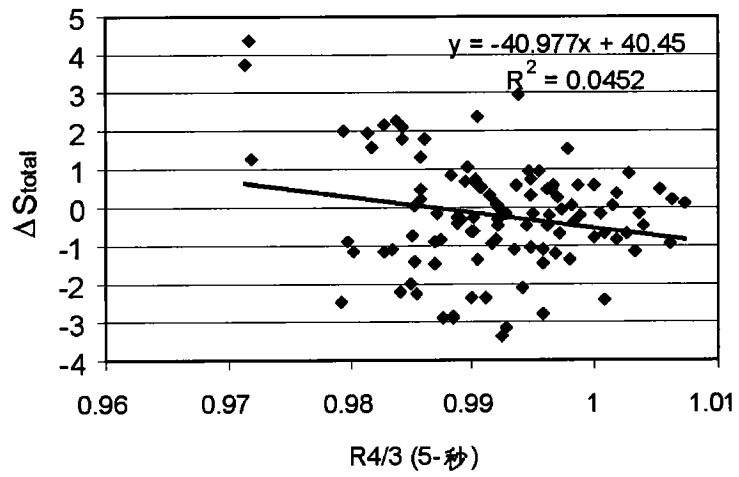


图 6E

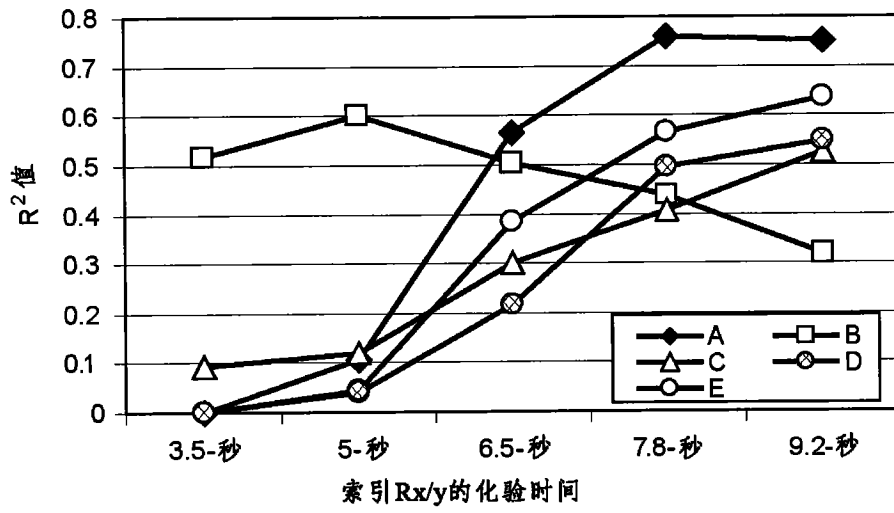


图 7

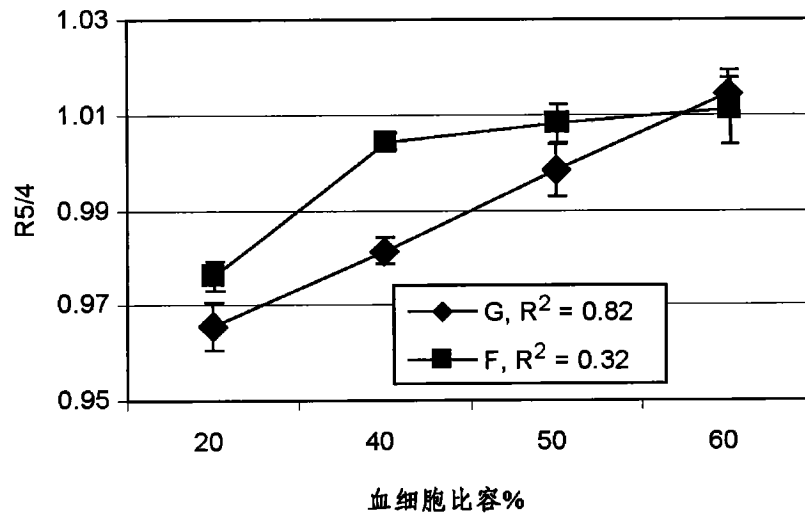


图 8

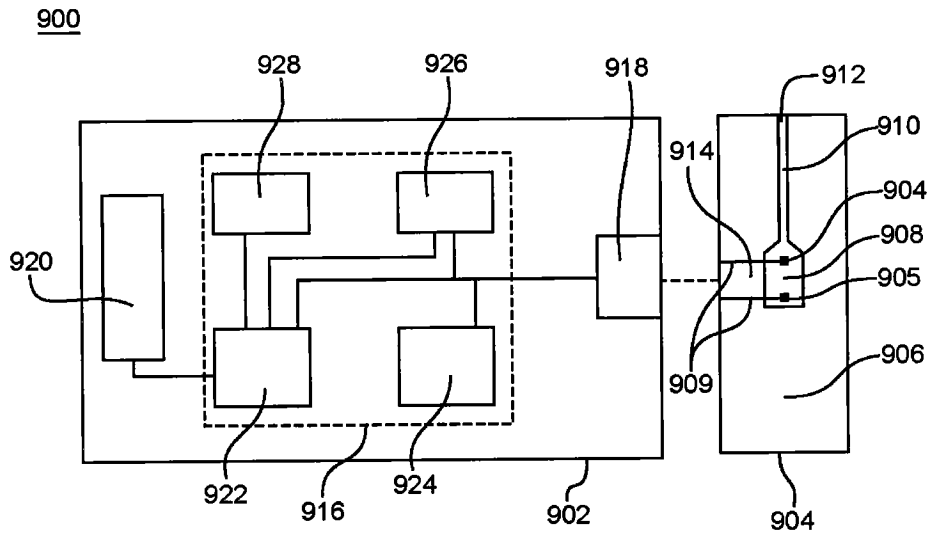


图 9