



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I688768 B

(45)公告日：中華民國 109 (2020) 年 03 月 21 日

(21)申請案號：107124973

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 03 月 13 日

(51)Int. Cl. : **G01N33/48 (2006.01)****G01N27/26 (2006.01)**

(30)優先權：2013/03/14 美國

61/782,520

2014/03/07

世界智慧財產權組織

PCT/US14/21870

(71)申請人：美商拜耳保健公司 (美國) BAYER HEALTHCARE LLC (US)

美國

(72)發明人：伍煥平 WU, HUAN-PING (US)

(74)代理人：閻啓泰；林景郁

(56)參考文獻：

TW 200926203A

TW 201138743A

TW 201217783A

TW 201305548A

WO 2010/059687A2

審查人員：林佑霖

申請專利範圍項數：15 項 圖式數：5 共 82 頁

(54)名稱

分析物濃度測定的正規化校正

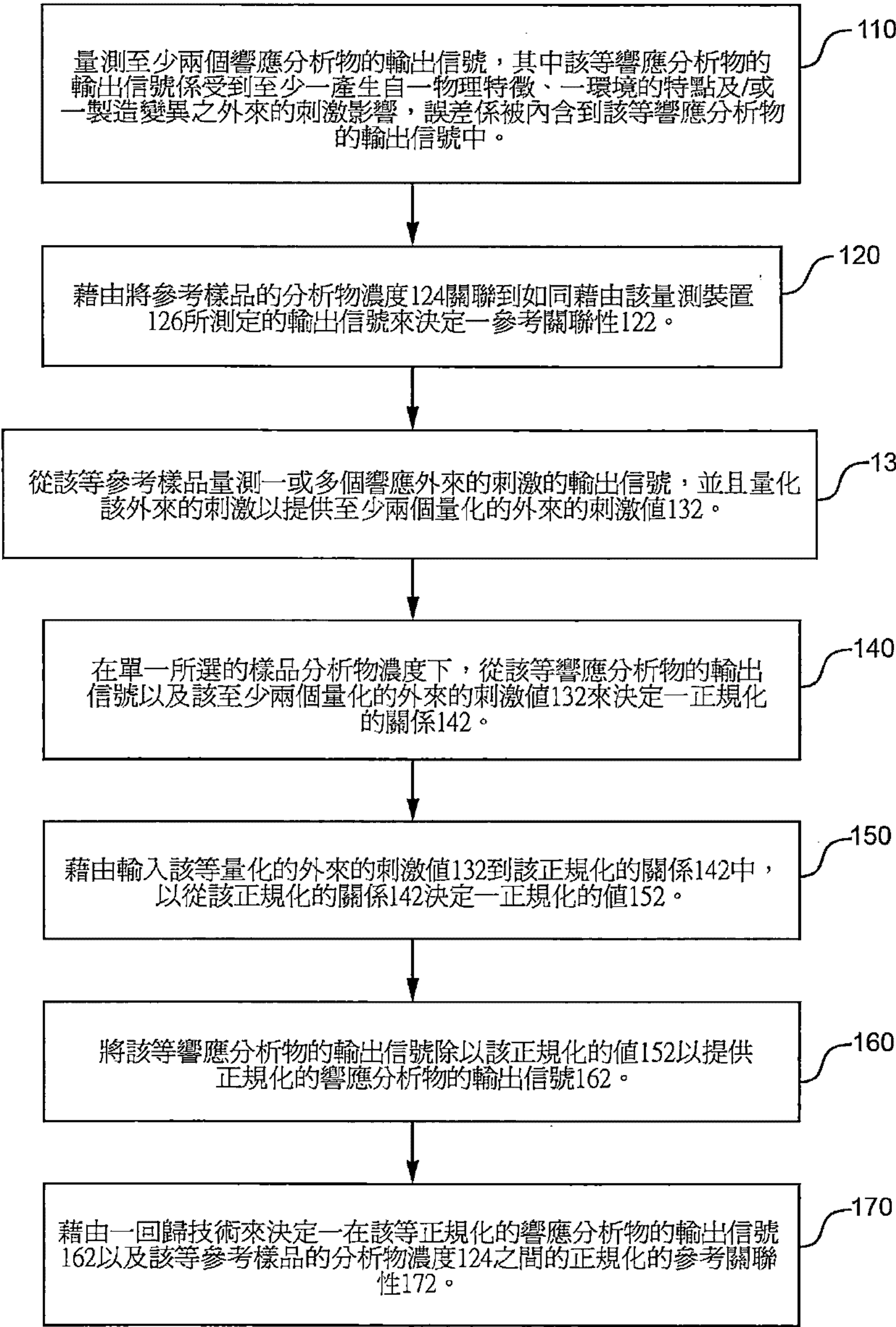
(57)摘要

被用來測定在一樣品中的一分析物的存在及/或濃度之生物感測器系統的量測裝置係包含將該裝置響應於該樣品的分析物濃度所產生的一或多個輸出信號關聯到先前被測定的參考樣品的分析物濃度之正規化的校正資訊。該等量測裝置係使用此正規化的校正資訊以將來自一樣品的一電化學或光學分析的一或多個輸出信號關聯到在該樣品中的一或多個分析物的存在及/或濃度。該正規化的校正資訊係包含一正規化的關係以正規化藉由該生物感測器系統的量測裝置所量測的輸出信號，並且至少一正規化的參考關聯性係將正規化的輸出信號關聯到參考樣品的分析物濃度。

Biosensor system measurement devices used to determine the presence and/or concentration of an analyte in a sample include normalized calibration information relating output signal or signals the device generates in response to the analyte concentration of the sample to previously determined reference sample analyte concentrations. The measurement devices use this normalized calibration information to relate one or more output signals from an electrochemical or optical analysis of a sample to the presence and/or concentration of one or more analytes in the sample. The normalized calibration information includes a normalization relationship to normalize output signals measured by the measurement device of the biosensor system and at least one normalized reference correlation relating normalized output signals to reference sample analyte concentrations.

指定代表圖：

100



符號簡單說明：

- 100 . . . 校正方法
- 110 . . . 響應分析物的輸出信號的量測
- 120 . . . 參考關聯性的決定
- 130 . . . 外來的刺激的量化
- 140 . . . 正規化的關係的決定
- 150 . . . 正規化的值的決定
- 160 . . . 正規化的輸出信號的決定
- 170 . . . 正規化的參考關聯性的決定

圖A

I688768

【發明摘要】**【中文發明名稱】** 分析物濃度測定的正規化校正**【英文發明名稱】** Normalized Calibration of Analyte Concentration
Determinations**【中文】**

被用來測定在一樣品中的一分析物的存在及/或濃度之生物感測器系統的量測裝置係包含將該裝置響應於該樣品的分析物濃度所產生的一或多個輸出信號關聯到先前被測定的參考樣品的分析物濃度之正規化的校正資訊。該等量測裝置係使用此正規化的校正資訊以將來自一樣品的一電化學或光學分析的一或多個輸出信號關聯到在該樣品中的一或多個分析物的存在及/或濃度。該正規化的校正資訊係包含一正規化的關係以正規化藉由該生物感測器系統的量測裝置所量測的輸出信號，並且至少一正規化的參考關聯性係將正規化的輸出信號關聯到參考樣品的分析物濃度。

【英文】

Biosensor system measurement devices used to determine the presence and/or concentration of an analyte in a sample include normalized calibration information relating output signal or signals the device generates in response to the analyte concentration of the sample to previously determined reference sample analyte concentrations. The measurement devices use this normalized calibration information to relate one or more output signals from an electrochemical or optical analysis of a sample to the presence and/or concentration of one or more analytes in the sample. The normalized calibration information includes a normalization

relationship to normalize output signals measured by the measurement device of the biosensor system and at least one normalized reference correlation relating normalized output signals to reference sample analyte concentrations.

【指定代表圖】 圖A

【代表圖之符號簡單說明】

100校正方法

110響應分析物的輸出信號的量測

120參考關聯性的決定

130外來的刺激的量化

140正規化的關係的決定

150正規化的值的決定

160正規化的輸出信號的決定

170正規化的參考關聯性的決定

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】 分析物濃度測定的正規化校正

【英文發明名稱】 Normalized Calibration of Analyte Concentration
Determinations

〔相關申請案之參照〕

【0001】 此申請案係主張2013年3月14日申請的名稱為“分析物濃度測定的校正”之美國臨時申請案號61/782,520的益處，該臨時申請案係以其整體被納入作為參考。

【技術領域】

【0002】 本發明係關於生物感測器系統，特別是有關分析物濃度測定的正規化校正。

【先前技術】

【0003】 生物感測器系統係提供一例如是血液、血清、血漿、尿液、唾液、組織液、或是細胞內液之生物流體樣品的分析。通常，該系統係包含一分析存在於一檢測感測器中的一樣品之量測裝置。該樣品通常是處於液體形式，並且除了是一生物流體之外，其可能是一生物流體的衍生物，例如一提取物、一稀釋液、一濾出液、或是一再生的沉澱物。藉由該生物感測器系統所執行的分析係測定在該生物流體中之一或多個分析物的存在及/或濃度，例如乙醇、葡萄糖、尿酸、乳酸、膽固醇、膽紅素、游離脂肪酸、三酸甘油脂、蛋白質、酮、苯丙氨酸或是酵素。例如，一患有糖尿病的人可以使用一種生物感測器系統以測定在血液中的A1c或是葡萄糖位準，以用於調整飲食及/或藥物治療。

【0004】 在包含血紅素(hemoglobin, Hb)的血液樣品中，總血紅素(THb)以及糖化血紅素(HbA1c)的存在及/或濃度可被測定。HbA1c(%-A1c)是在糖尿病患者中的葡萄糖控制狀態的一項反映，其係提供對於在檢測前的過去三個月之平均的葡萄糖控制之深入的瞭解。對於糖尿病患的個人而言，相較於血糖位準的一瞬間的量測所能提供的，%-A1c的準確量測係有助於判斷該病患在一段較長期間利用飲食及/或藥物治療來控制血糖位準有多佳。因為瞬間的血糖量測並不會指出除了當下做成該量測以外的血糖控制。

【0005】 生物感測器系統可被設計來分析一或多個分析物，並且可能使用不同容積的生物流體。某些系統可以分析單滴的血液，例如以容積計算為從0.25到15微升(μL)。生物感測器系統可以利用工作台、可攜式與類似的量測裝置來加以實施。可攜式的量測裝置可以是手持式的，並且容許識別及/或量化在一樣品中的一或多個分析物。可攜式的量測系統的例子係包含在紐約州柏油村(Tarrytown)的拜耳醫療保健公司(Bayer HealthCare)的Contour®計，而工作台量測系統的例子係包含可從德州奧斯丁(Austin)的CH設備公司(CH Instruments)取得的電化學工作站。

【0006】 生物感測器系統可以使用光學及/或電化學的方法來分析該生物流體。在某些光學系統中，該分析物濃度係藉由量測已經與一種光可識別的物種相互作用或是被吸收的光而被測定出，該物種例如是該分析物或是由一化學指示劑與該分析物反應所形成的一反應或產物。在其它光學系統中，一化學指示劑係響應於當被一激勵光束照射時的該分析物而發出螢光或是發光。該光可被轉換成為一電性輸出信號，例如是電流或電位，其可以類似於來自一電化學系統的輸出信號來加以處理。在任一種光學系統中，該系統係量測並且關聯該光與該樣品的分析物濃度。

【0007】 在吸收光的光學系統中，該化學指示劑係產生一種吸收光的反應

產物。一例如是四唑鎗(tetrazolium)的化學指示劑以及一例如是黃遞酶(diaphorase)的酵素可被使用。四唑鎗通常係響應於該分析物的氧化還原反應而形成甲臍(formazan)(一種色原體(chromagen))。來自一光源之一入射的輸入光束係被導引朝向該樣品。該光源可以是一雷射、一發光二極體或類似者。該入射的光束可具有一經選擇以用於被該反應產物吸收的波長。當該入射的光束通過該樣品時，該反應產物係吸收該入射的光束的一部分，因此衰減或降低該入射的光束的強度。該入射的光束可以從該樣品被反射回到一偵測器、或是透射穿過該樣品而到一偵測器。該偵測器係收集並且量測該經衰減的入射的光束(輸出信號)。被該反應產物所衰減的光量是該樣品中的分析物濃度之一項指示。

【0008】 在產生光的光學系統中，該化學指示劑係響應於該分析物的氧化還原反應而發出螢光或發光。一偵測器係收集並且量測該產生的光(輸出信號)。藉由該化學指示劑所產生的光量是該樣品中的分析物濃度之一項指示，並且被表示為一來自該偵測器的電流或是電位。

【0009】 一種利用反射係數(reflectance)之光學系統的一個例子是一種層流%-A1c系統，其係測定在血液中的A1c血紅素的濃度。這些系統是使用免疫分析(immunoassay)化學，其中該血液被引入到該生物感測器系統的檢測感測器，其中該血液係與試劑反應並且接著沿著一試劑薄膜流動。當被該血液接觸到時，塗覆著A1c抗體的有色微珠會釋出並且和該血液一起移動到一偵測區域1。因為在該血液樣品中的A1c以及該等有色微珠中出現於偵測區域1中的A1c縮氨酸(peptide)之間的競爭，未附接至該A1c抗體的有色微珠係在區域1被捕捉，並且因此從反射係數上的改變而被偵測為該A1c信號。在該血液樣品中的總血紅素(THb)亦與其它血液處理試劑反應並且向下游移動到偵測區域2中，其在該處是在一不同的波長下加以量測。為了測定在該血液樣品中的A1c的濃度，該反射係數信號係成比例於該A1c分析物濃度(%-A1c)，但是受到該血液的THb含量影

響。然而，對於該THb量測而言，在區域2中的反射係數係成反比於該血液樣品的THb(mg/mL)，但是並不明顯地受到該血液的A1c含量影響。

【0010】 在電化學系統中，該樣品的分析物濃度係從一電性信號而被測定出，該電性信號是藉由當一輸入信號被施加至該樣品時，該分析物或是一響應至該分析物濃度的可量測的物種之一氧化/還原或是氧化還原反應所產生的。該輸入信號可以是一電位或電流，並且可以是固定的、可變的或是其中之一組合，例如是當一具有一DC信號偏移的AC信號被施加時。該輸入信號可被施加為單一脈波、或是以多個脈波、序列、或是週期來施加。一酵素或類似的物種可被加到該樣品以在該氧化還原反應期間強化從該分析物的電子傳輸。該酵素或類似的物種可以與單一分析物反應，因此提供特異性(specificity)到該產生的輸出信號的一部分。一氧化還原的中介物質(mediator)可被使用作為該可量測的物種，以維持該酵素的氧化狀態且/或協助從該分析物到一電極的電子傳輸。因此，在該氧化還原反應期間，一酵素或類似的物種可以在該分析物以及該氧化還原的中介物質之間傳輸電子，而該氧化還原的中介物質係在其本身以及該檢測感測器的一電極之間傳輸電子。

【0011】 電化學生物感測器系統通常包含一量測裝置，該量測裝置係具有和該檢測感測器的電性導體連接的電性接點。該等導體可以是由導電材料所做成的，例如固態金屬、金屬膏、導電的碳、導電的碳膏、導電的聚合物與類似者。根據該檢測感測器的設計，該等電性導體係連接至工作(working)電極以及相反(counter)電極，並且可以連接至延伸到一樣品貯存器中的參考電極及/或其它電極。一或多個電性導體亦可以延伸到該樣品貯存器中，以提供該等電極並未提供的功能。

【0012】 在許多生物感測器系統中，該檢測感測器可被調適以使用在一活的有機體(living organism)之外、內部、或是部分在內部。當被使用在一活的有

機體之外時，該生物流體的一樣品可被引入到該檢測感測器中的一樣品貯存器。該檢測感測器可以在該樣品引入用於分析之前、之後或是期間被設置在該量測裝置中。當在一活的有機體內部或是部分在內部時，該檢測感測器可以持續地浸入在該樣品中、或是該樣品可以間歇地被引入至該檢測感測器。該檢測感測器可包含一貯存器，該貯存器係部分地隔離該樣品的一個容積、或是開放給該樣品。當開放時，該檢測感測器可以具有一被設置以接觸該生物流體的纖維或其它結構的形式。類似地，該樣品可以例如為了連續的監視而持續地流過該檢測感測器、或是例如為了斷續的監視而為中斷地流過，以用於分析。

【0013】 一種電化學生物感測器系統的量測裝置係透過該等電性接點來施加一輸入信號至該檢測感測器的電性導體。該等電性導體係透過該等電極來傳遞該輸入信號到存在於該樣品貯存器中的樣品。該分析物的氧化還原反應係響應於該輸入信號來產生一電性輸出信號。來自該檢測感測器的電性輸出信號可以是一電流(如同藉由電流測定法(amperometry)或是伏特安培法(voltammetry)所產生的)、一電位(如同藉由電位測定法(potentiometry)/電流測定法(galvanometry)所產生的)、或是一累積的電荷(如同藉由庫倫分析法(coulometry)所產生的)。該量測裝置可具有處理功能以量測及關聯該輸出信號與該樣品中的一或多個分析物的存在及/或濃度。

【0014】 在庫倫分析法中，一電位係被施加至該樣品以徹底地氧化或還原該分析物。一種利用庫倫分析法之生物感測器系統係被描述在美國專利號6,120,676中。在電流測定法中，一具有固定電位(電壓)的電性信號係被施加至該檢測感測器的電性導體，而被量測的輸出信號是一電流。利用電流測定法之生物感測器系統係被描述在美國專利號5,620,579；5,653,863；6,153,069；以及6,413,411中。在伏特安培法中，一具有變化的電位的電性信號係被施加至生物流體的一樣品，而被量測的輸出是電流。在閘控電流測定法以及閘控伏特安培

法中，脈波式輸入係被使用，即如同分別在WO 2007/013915以及WO 2007/040913中所述者。

【0015】 主要的輸出信號係響應於該樣品的分析物濃度，並且從一分析的輸入信號加以獲得。實質與響應於該樣品的分析物濃度的信號無關的輸出信號係包含響應於溫度的信號以及實質響應於干擾物的信號，例如當該分析物是葡萄糖時，該干擾物例如是一血液樣品的血球容積比(hematocrit)或乙醯胺苯酚(acetaminophen)含量。實質並不響應於分析物濃度的輸出信號可被稱為次要的輸出信號，因為它們不是響應於藉由該分析物或響應分析物的指示劑、該分析物的電化學氧化還原反應、或是該響應分析物的氧化還原的中介物質的電化學氧化還原反應所引起的光變化之主要的輸出信號。次要的輸出信號係響應於該生物樣品的物理或是環境的特徵。次要的輸出信號可以出現自該樣品或是其它的來源，例如一提供該樣品的一環境的特徵之估計的熱電偶。因此，次要的輸出信號可以從該分析的輸入信號或是從另一輸入信號而被測定。

【0016】 當從該樣品產生時，次要的輸出信號可以從被用來測定該樣品的分析物濃度的電極、或是從額外的電極來加以測定。額外的電極可包含和被用來測定該樣品的分析物濃度的電極相同的試劑成分、一不同的試劑成分、或是沒有試劑成分。例如，一種與一干擾物反應的試劑成分可被使用、或是一沒有試劑成分的電極可被用來研究該樣品的一或多個物理特徵，例如全血的血球容積比。

【0017】 在樣品分析期間，可以有超過一個刺激(stimulus)會影響藉由該量測裝置所分析之主要的輸出信號。這些刺激係包含該樣品的分析物濃度、該樣品的物理特徵、該樣品的環境的特點、在檢測感測器的批與批之間的製造變異、與類似者。由於該分析之主要的目標是測定在該樣品中的分析物的存在及/或濃度，因此該樣品的分析物濃度係被稱為主要的刺激。所有其它影響該輸出信號

的刺激係被稱為外來的刺激。因此，該等主要的輸出信號係包含來自該主要的刺激，亦即該樣品的分析物濃度之一主要的影響，但是亦包含來自一或多個外來的刺激之某些影響。相對地，該等次要的輸出信號係包含來自一或多個外來的刺激之一主要的影響，並且可包含或是可不包含來自該主要的刺激之一主要的影響。

【0018】 一種生物感測器系統的量測效能係就準確性及精確度來加以定義。準確性係反映系統性誤差成分以及隨機的誤差成分之組合的影響。系統性誤差或真實性(trueness)是在從該生物感測器系統測定的平均值以及該生物流體的分析物濃度的一或多個公認的參考值之間的差值。真實性可以用平均偏差(mean bias)來加以表示，其中越大的平均偏差值係代表越低的真實性，並且因此造成較低的準確性。精確度是相對於一平均的多個分析物讀數之間的一致性的接近程度。在該分析中的一或多個誤差係造成藉由該生物感測器系統測定的分析物濃度的偏差及/或不精確性。因此，在一種生物感測器系統的分析誤差上的縮減係導致在準確性及/或精確度上的增高，並且因此導致在量測效能上的改善。

【0019】 偏差可以是就“絕對偏差(absolute bias)”或是“百分比偏差(percent bias)”來加以表示。絕對偏差是在被測定的濃度以及參考濃度之間的差值，並且可以用例如是mg/dL之量測的單位來加以表示，而百分比偏差可被表示為該絕對偏差值除以該參考濃度的一百分比、或是被表示為該絕對偏差除以該樣品的截止(cut-off)濃度值或是該參考濃度的一百分比。例如，若該截止濃度值是100mg/dL，則對於小於100mg/dL的葡萄糖濃度而言，百分比偏差係被定義為(該絕對偏差除以100mg/dL)*100；對於具有100mg/dL及更高的葡萄糖濃度而言，百分比偏差係被定義為該絕對偏差除以分析物濃度的公認的參考值*100。

【0020】 用於血液樣品中的分析物葡萄糖之公認的參考值較佳的是利用一參考設備來加以獲得的，該參考設備例如是可從俄亥俄州Yellow Springs的YSI

公司購得的YSI 2300 STATPLUS™。其它用以測定百分比偏差的參考設備及方式亦可被使用於其它的分析物。對於該%-A1c量測而言，該誤差可被表示為相對在4–12%的治療範圍的%-A1c參考值之絕對偏差或是百分比偏差。用於血液樣品中的%-A1c之公認的參考值可以利用一參考設備來加以獲得，該參考設備例如是可從日本東曹(Tosoh)公司購得的Tosoh G7設備。

【0021】 血球容積比偏差係指對於包含不同的血球容積比位準的樣品，在利用一參考設備所獲得的參考葡萄糖濃度以及從一種生物感測器系統的量測裝置與檢測感測器獲得的實驗的葡萄糖讀數之間的平均差值(系統性誤差)。在該參考以及從該生物感測器系統獲得的值之間的差值係產生自在特定的血液樣品之間變化的血球容積比位準，並且可以大致被表示為一如下的百分比： $\%Hct-Bias = 100\% \times (G_m - G_{ref}) / G_{ref}$ ，其中 G_m 是在一特定的血球容積比位準之被測定的葡萄糖濃度，並且 G_{ref} 是在一樣品的血球容積比位準之參考葡萄糖濃度。該%Hct-Bias的絕對值越大，該樣品的血球容積比位準(被表示為%Hct，紅血細胞容積/樣品容積的百分比)越大，此係降低從該生物感測器系統被測定的葡萄糖濃度的準確性。

【0022】 例如，若包含相同的葡萄糖濃度但是具有20、40及60%的血球容積比位準之不同的血液樣品被分析，則根據一組校正常數(例如，該包含40%血球容積比的血液樣品的斜率及截距)，一種生物感測器系統將會回報三個不同的葡萄糖濃度。因此，即使不同的血液樣品的葡萄糖濃度是一樣的，該系統仍會回報該20%血球容積比的樣品包含比該40%血球容積比的樣品更多的葡萄糖，而該60%血球容積比的樣品包含比該40%血球容積比的樣品較少的葡萄糖。“血球容積比靈敏度”是在一樣品的血球容積比位準上的改變會影響利用該生物感測器系統執行的一分析的偏差值之程度的一項表示。血球容積比靈敏度可以被定義為每個百分比血球容積比的百分比偏差的數值，因此為每個%Hct的偏差/%-偏差。

【0023】 生物感測器系統可以在該生物流體的分析期間提供一包含來自多個誤差來源的誤差之輸出信號。這些誤差來源係造成總誤差，其可以在一異常輸出信號中被反映出，例如是當一或多個部分或是整個輸出信號對於該樣品的分析物濃度沒有響應或是不適當地響應時。

【0024】 在該輸出信號中的總誤差可能源自於一或多個誤差促成因素，例如該樣品的物理特徵、該樣品的環境的特點、該系統的操作狀況、在檢測感測器的批與批之間的製造變異、與類似者。該樣品的物理特徵係包含血球容積比(紅血細胞)濃度、例如是脂質(lipid)及蛋白質的干擾物質、與類似者。對於葡萄糖分析的干擾物質亦可能包含抗壞血酸(ascorbic acid)、尿酸、乙醯胺苯酚、與類似者。該樣品的環境的特點係包含溫度、空氣的氧含量、與類似者。該系統的操作狀況係包含當該樣品大小不夠大時的未充滿狀況、該樣品緩慢的填充該檢測感測器、在該樣品與該檢測感測器的一或多個電極之間斷續的電性接觸、在該檢測感測器被製造之後和該分析物相互作用的試劑之劣化、與類似者。在檢測感測器的批與批之間的製造變異係包含在該試劑的容積及/或活性上的變化、在電極面積及/或間隔上的變化、在該等導體及電極的導電度上的變化、與類似者。一批檢測感測器較佳的是在單次製造作業過程中完成，其中批與批之間的製造變異係實質被降低或消除。可能有其它的促成因素或是誤差促成因素的一組合會造成在該分析上的誤差。

【0025】 百分比偏差、平均百分比偏差、百分比偏差標準差(SD)、百分比變異係數(%-CV)、以及血球容積比靈敏度是表示一種生物感測器系統的量測效能之獨立的方式。額外的方式亦可被用來表示一種生物感測器系統的量測效能。

【0026】 百分比偏差是該生物感測器系統相對於一參考分析物濃度的準確性的一項表示，而該百分比偏差標準差係反映有關於由該樣品的物理特徵、該樣品的環境的特點、該系統的操作狀況、以及在檢測感測器之間的製造變異

所產生的誤差之多個分析的準確性。因此，在百分比偏差標準差上的降低係代表該生物感測器系統在多個分析之間的量測效能上的增高。該百分比變異係數可被表示為 $100\% \times (\text{一組樣品的SD}) / (\text{從同一組樣品取得的多個讀數的平均})$ ，並且反映多個分析的精確度。因此，在百分比偏差標準差上的降低係代表該生物感測器系統在多個分析之間的量測效能上的增高。

【0027】 藉由降低來自這些或其它來源的誤差以增高該生物感測器系統的量測效能係表示藉由該生物感測器系統測定的分析物濃度中的更多個可被該病患使用於精確的治療，例如是當血糖被監測時。此外，該病患需要拋棄檢測感測器並且重複該分析的必要性亦可被降低。

【0028】 生物感測器系統可具有響應於該分析物的一氧化還原或是光為基礎的反應，例如是一電化學系統的相反電極與工作電極之單一來源的未補償的輸出信號。生物感測器系統亦可具有例如利用一或多個熱電偶或是其它裝置來測定或估計溫度之選配的功能。除了這些系統之外，生物感測器系統亦可具有產生來自該分析物以外或是來自一響應於該分析物的中介物質之次要的輸出信號的功能。例如，在一電化學檢測感測器中，一或多個電性導體亦可以延伸到該樣品貯存器之中，以提供該工作電極與相反電極所未提供的功能。此種導體可以缺少該等工作電極試劑(例如該中介物質)中的一或多個，因此容許從該工作電極信號減去一背景干擾物信號。

【0029】 許多生物感測器系統係包含一或多種方法以補償和一分析相關的誤差，因此嘗試改善該生物感測器系統的量測效能。補償方法可以藉由提供該生物感測器系統補償在該分析中的誤差之功能以來增高一種生物感測器系統的量測效能，因此增高從該系統獲得的濃度值的準確性及/或精確度。習知用於物理及環境的誤差促成因素之誤差補償方法傳統上是在實驗室中被開發出來，因為這些類型的誤差可以在一受控的環境中被重現。

【0030】 該生物感測器系統的量測裝置在實驗室中是如何被校準的會影響到該系統在使用者手中的量測效能。因此，在校準一量測裝置的背景中之一持續受到的關注是所有的誤差參數中可能會影響到該量測裝置在使用中的量測效能的誤差參數，該等誤差參數應該在該量測裝置被使用於分析樣品的分析物濃度之前，先在實驗室中被校準。

【0031】 誤差參數是變數，其值係從分析被測定出，例如來自該主要的輸出信號或是來自次要的輸出信號之中間的信號，其係與該響應分析物的輸出信號無關，例如是熱電偶、額外的電極與類似者。誤差參數可以是任何響應於在該輸出信號中的一或多個誤差之變數。因此，這些具有其離散值的變數可以是從來自一主要的輸出信號或是來自次要的輸出信號之中間的信號量測的電流或電位，例如從熱電偶的電流或電壓、額外的電極之電流或電壓、與類似者。其它的誤差參數可以從這些或是其它的主要或次要的輸出信號來加以測定。

【0032】 若該量測裝置針對於過多或非最佳的誤差參數被校正，則產量遞減或甚至是更差的量測效能可能會產生。再者，在該校正中越多參數被考量，則儲存在該量測裝置中的校正資訊之後可用於從在該分析期間被測定的誤差參數來補償該分析是越少有用的。當所進行的分析包含多個含有響應分析物濃度的信號(主要的輸出信號)及/或非響應分析物的信號(次要的輸出信號)之輸出信號時，這些校正的問題變成甚至更為複雜的。本發明係避免或改善利用習知的校正技術之量測裝置的缺點中之至少某些個。

【發明內容】

【0033】 在一特點中，本發明係提供一種用於測定在一樣品中的一分析物濃度之方法，其係包含從一樣品產生至少一輸出信號；從該至少一輸出信號來量測至少一響應分析物的輸出信號值，其中該至少一響應分析物的輸出信號值

係受到至少一外來的刺激影響；從該樣品來量測至少一響應外來的刺激的輸出信號；響應於該至少一外來的刺激的輸出信號以測定至少一量化的外來的刺激值；從至少一正規化的關係來決定至少一正規化的值；響應於該至少一響應分析物的輸出信號值以及該至少一正規化的值來決定至少一正規化的響應分析物的輸出信號值；以及響應於至少一正規化的參考關聯性以及該至少一正規化的響應分析物的輸出信號來測定在該樣品中的至少一分析物濃度。

【0034】 在本發明的另一特點中，其係有一種用於校正一生物感測器系統的一量測裝置之方法，其係包含從一樣品量測至少兩個響應分析物的輸出信號，其中該等響應分析物的輸出信號係受到至少一外來的刺激影響；決定在至少一參考樣品分析物濃度以及該至少兩個響應分析物的輸出信號之間的一參考關聯性；從該樣品來量測至少一響應外來的刺激的輸出信號；從該至少一響應外來的刺激的輸出信號來測定至少兩個量化的外來的刺激值；決定在該至少兩個響應分析物的輸出信號以及該至少兩個量化的外來的刺激值之間的一正規化的關係；從該正規化的關係以及該至少兩個量化的外來的刺激值來決定一正規化的值；從該至少兩個響應分析物的輸出信號以及該正規化的值來決定至少兩個正規化的響應分析物的輸出信號；以及決定在該至少兩個正規化的響應分析物的輸出信號以及該至少一參考樣品分析物濃度之間的一正規化的參考關聯性。

【0035】 在本發明的另一特點中，其係有一種分析物量測裝置，其係包含連接至一感測器介面的電路，其中該電路係包含一連接至一信號產生器以及一儲存媒體的處理器；其中該處理器係能夠從一樣品來量測至少一響應分析物的輸出信號值，其中該至少一響應分析物的輸出信號值係受到至少一外來的刺激影響；其中該處理器係能夠從該樣品來量測至少一響應外來的刺激的輸出信號；其中該處理器係能夠響應於該至少一外來的刺激的輸出信號以測定至少一

量化的外來的刺激值；其中該處理器係能夠從至少一正規化的關係來決定至少一正規化的值；其中該處理器係能夠響應於該至少一響應分析物的輸出信號值以及該至少一正規化的值來決定至少一正規化的響應分析物的輸出信號值；並且其中該處理器係能夠響應於至少一正規化的參考關聯性以及該至少一正規化的響應分析物的輸出信號來測定在該樣品中的至少一分析物濃度。

【0036】 在本發明的另一特點中，其係有一種用於測定在一樣品中的一分析物濃度之生物感測器系統，其係包含一具有一相鄰由一基部所形成的一貯存器之樣品介面的檢測感測器，其中該檢測感測器係能夠從一樣品產生至少一輸出信號；以及一具有一連接至一感測器介面的處理器之量測裝置，該感測器介面係具有和該樣品介面的電性通訊，並且該處理器係具有和一儲存媒體的電性通訊；其中該處理器係能夠從該至少一輸出信號來量測至少一響應分析物的輸出信號值，其中該至少一響應分析物的輸出信號值係受到至少一外來的刺激影響；其中該處理器係能夠從該樣品來量測至少一響應外來的刺激的輸出信號；其中該處理器係能夠響應於該至少一外來的刺激的輸出信號以測定至少一量化的外來的刺激值；其中該處理器係能夠從至少一正規化的關係來決定至少一正規化的值；其中該處理器係能夠響應於該至少一響應分析物的輸出信號值以及該至少一正規化的值來決定至少一正規化的響應分析物的輸出信號值；並且其中該處理器係能夠響應於至少一正規化的參考關聯性以及該至少一正規化的響應分析物的輸出信號來測定在該樣品中的至少一分析物濃度。

【圖式簡單說明】

【0037】 本發明可以參考以下的圖式及說明而更佳的理解。在圖式中的構件並不一定按照比例，重點而是放在描繪本發明的原理上。

圖A係代表一種決定用於在一縮減的外來的刺激影響下納入到一量測裝置

中的校正資訊之校正方法。

圖B係代表一種亦利用校正資訊來考量一第二外來的刺激之選配的校正方法。

圖C係代表一種在一縮減的外來的刺激影響下利用一正規化的參考關聯性來測定一樣品的分析物濃度之分析方法。

圖1A係展示在四個THb(總血紅素)濃度(85mg/mL、125mg/mL、175mg/mL以及230mg/mL)下，從該量測裝置的區域1偵測器記錄到的A1c反射係數信號相對參考樣品分析物濃度(%-A1c)。

圖1B係展示如同從該量測裝置的區域2偵測器被測定的，在四個位準的THb參考樣品濃度(85mg/mL、125mg/mL、175mg/mL以及230mg/mL)下之相對固定的THb輸出信號。

圖1C係展示分別對於該四個不同的血液樣品中的THb濃度，從該量測裝置的區域1偵測器記錄到的個別的A1c反射係數信號。

圖1D亦提供決定該正規化的關係140的一個例子，其係建立在單一A1c濃度下之合成的響應外來的刺激的輸出信號以及響應於該樣品THb濃度之次要的輸出信號之間的關聯性。

圖1E係提供從該正規化的值來決定正規化的響應分析物的輸出信號的一個例子。

圖1F係提供從組合圖1E之正規化的響應分析物的輸出信號值來決定一正規化的參考關聯性的一個例子。

圖1G係提供從圖1E之正規化的響應分析物的輸出信號值來決定一正規化的參考關聯性的另一個例子。

圖1H係藉由在該曲線上重疊該正規化的響應分析物的輸出信號值來比較該正規化的響應分析物的輸出信號與具有一來自圖1G的正規化校正曲線的形式之

正規化的參考關聯性。

圖2A係代表用於一具有兩個偵測通道的A1c量測裝置的兩個通道之正規化的關係。

圖2B係代表用於該A1c量測裝置的Ch1及Ch3之個別的正規化校正曲線。

圖2C係展示對於該等參考樣品的來自該兩個個別的通道(Ch1與Ch3)之正規化的A1c反射係數信號。

圖2D係展示藉由首先平均來自該量測裝置的Ch1及Ch3的A1c反射係數輸出信號而被決定出之正規化的關係。

圖2E係展示具有一對於來自該量測裝置的Ch1及Ch3之平均的A1c反射係數信號而被決定之正規化校正曲線的形式之正規化的參考關聯性。

圖3A係描繪在不同的溫度及40%Hct下的從該量測裝置獲得的電流相對於參考樣品的葡萄糖分析物濃度。

圖3B係藉由它們被記錄時所在的溫度來分開這些主要的輸出信號電流。

圖3C係展示在兩個個別的100及500mg/dL的單一葡萄糖濃度下獲得之合成的響應外來的刺激的輸出信號相對於該量化的外來的刺激(溫度)之間的關聯性，以決定該正規化的關係。

圖3D係提供從在100mg/dL的正規化的值來決定正規化的響應分析物的輸出信號的一個例子。

圖3E係提供從圖3D之正規化的響應分析物的輸出信號值來決定一正規化的參考關聯性的一個例子。

圖3F係描繪在正規化之前以及之後可歸因於該不同的溫度(6.0°C、10.9°C、15.9°C、22.0°C、30.4°C、35.1°C以及40.0°C)的%-偏差。

圖4A係展示對於包含已知的葡萄糖濃度的參考樣品，對於被檢測的溫度(6.0°C、10.9°C、15.9°C、22.0°C、30.4°C、35.1°C以及40.0°C)並且對於被檢測的

Hct參考樣品濃度(0%、20%、40%、55%、70%)的來自該量測裝置的輸出信號電流。

圖4B係代表在血液樣品中的40%Hct以及在兩個個別的100及500mg/dL的單一葡萄糖濃度下之溫度正規化的關係，並且是和先前在圖3C中所表示的相同，因為相同的溫度刺激縮減係被執行。

圖4C係描繪在此例子中被檢測的Hct參考樣品濃度下，來自圖4A之溫度正規化的響應分析物的輸出信號值相對於參考樣品的葡萄糖分析物濃度。

圖4D係描繪對於包含一40%血球容積比濃度的參考樣品，從響應於該樣品的血球容積比濃度之次要的輸出信號被測定之合成的信號相對於溫度。

圖4E係展示針對於Hct之溫度正規化的參考關聯性，其中參考樣品的%Hct濃度是相對該溫度正規化的Hct電極輸出電流來加以繪製。

圖4F係代表在所產生的溫度正規化的響應分析物的輸出信號以及該參考樣品的%-Hct值，亦即第二外來的刺激之間被決定出之第二正規化的關係。

圖4G係以圖形代表在選定的100mg/dL的葡萄糖濃度下，在由如同圖4C中所代表之血球容積比的外來的刺激所引入的誤差上，透過該溫度以及Hct正規化的響應分析物的輸出信號值的使用所提供的縮減。

圖4H係提供從組合圖4G的溫度以及血球容積比正規化的響應分析物的輸出信號值來決定一正規化的參考關聯性的一個例子。

圖4I係以圖形代表藉由一利用一習知的參考關聯性(%bias_raw)、一溫度正規化的參考關聯性(%bias_T)、以及一溫度及Hct正規化的參考關聯性(%bias_T/Hct)之量測裝置所測定的分析物濃度之%-偏差。

圖5係描繪一種測定在一生物流體的一樣品中的一分析物濃度之生物感測器系統的示意圖。

【實施方式】

【0038】 在生物感測器系統中被用來測定在一樣品中的一分析物的存在及/或濃度之量測裝置係包含將該裝置響應於該樣品的分析物濃度所產生的一或多個輸出信號關聯到先前被測定的參考樣品的分析物濃度之正規化的校正資訊。該量測裝置係使用此正規化的校正資訊以將來自一樣品的一電化學或光學分析之一或多個輸出信號關聯到在該樣品中的一或多個分析物的存在及/或濃度。

【0039】 本申請案係揭示用以在一工廠、實驗室或類似的環境中決定用於分析物濃度的樣品分析之正規化的校正資訊之方法、用以利用正規化的校正資訊來測定一樣品的分析物濃度之方法，該校正資訊係被儲存在一種生物感測器的一量測裝置系統中以供在樣品分析期間使用、以及一種使用正規化的校正資訊以測定在該樣品中的分析物的存在及/或濃度之生物感測器系統。該正規化的校正資訊係包含一被用來從量測到的輸出信號來決定正規化的輸出信號之正規化的關係、以及一將該等在該分析期間被決定之正規化的輸出信號關聯到一參考樣品的分析物濃度之正規化的參考關聯性。在響應於一分析物以產生至少一主要的輸出信號，但是包含或受到來自至少一外來的刺激的誤差影響並且響應於該至少一外來的刺激以產生至少一次要的輸出信號之生物感測器系統中，該正規化的校正資訊是有用的。

【0040】 在樣品分析期間，該主要的刺激以及一或多個外來的刺激會影響藉由該量測裝置所分析的一或多個輸出信號。該主要的刺激是該樣品的分析物濃度。該外來的刺激係包含所有其它會影響該輸出信號的刺激(除了該分析物濃度之外)，例如該樣品的物理特徵、該樣品的環境的特點、在檢測感測器的批與批之間的製造變異、與類似者。藉由該量測裝置分析的一或多個輸出信號可包含主要的輸出信號以及次要的輸出信號。該主要的輸出信號係包含一來自該主

要的刺激，亦即該樣品的分析物濃度之主要的影響，但是亦包含某些來自一或多個外來的刺激之影響。相對地，該等次要的輸出信號係包含一來自該外來的刺激之主要的影響，並且可以包含或是可不包含一來自該主要的刺激之主要的影響。較佳的是，該次要的輸出信號只響應於該一或多個外來的刺激而已。

【0041】 在血液樣品中的%-A1c，亦即因此在一血液樣品的總血紅素(THb)含量中的糖化血紅素(%-A1c或A1c)的濃度之量測可以是藉由一種利用一層流分析的免疫分析方法來加以達成。傳統上，在該層流分析中，兩個獨立的信號係被量測，主要的輸出信號是針對於該A1c，並且次要的輸出信號是針對於該THb。在此類型的A1c系統中，區域1偵測器係提供該主要的輸出信號，而區域2偵測器係提供該次要的輸出信號。來自該區域1偵測器之主要的輸出信號係依據該樣品的A1c濃度而定，但是亦根據該樣品的THb濃度而定。來自該區域2偵測器之次要的輸出信號係依據該樣品的THb濃度而定，但是與該樣品的A1c濃度為實質無關的。

【0042】 習知在這些系統中的校正係聚焦在參考樣品的已知的%-A1c值、當這些樣品被該生物感測器系統分析時，從該量測裝置的區域1偵測器響應於A1c而被測定之反射係數的主要的輸出信號、以及當這些樣品被該生物感測器系統分析時，從該量測裝置的區域2偵測器響應於該樣品的THb含量而被測定之次要的輸出的反射係數信號之間建立一關係。因此，在決定儲存在該量測裝置中以供之後在一分析期間的使用之校正資訊上有三種可能考量的刺激(參考樣品的分析物濃度、來自該量測裝置之主要的輸出信號、以及來自該量測裝置之次要的輸出信號)。

【0043】 對照此種習知的方法，本案揭露的在一種A1c生物感測器系統中的校正方法之一重要的益處是由當該等刺激中的兩種(參考樣品的分析物濃度(%-A1c，主要的刺激)以及次要的THb輸出信號(一外來的刺激))被縮減成一種(參

考樣品的針對於%-A1c的分析物濃度)時，能夠在之後的補償技術中使用該實驗室決定的校正資訊之功能所帶來的。一種達成此刺激的縮減之方法係透過所述的正規化方法。

【0044】 該正規化方法係藉由從藉由該量測裝置測定之響應A1c的反射係數值來產生一正規化的輸出信號，以縮減來自該量測裝置之主要的輸出A1c信號對於THb樣品濃度的相依性。接著，一在該產生的正規化的輸出信號以及該參考樣品的分析物濃度之間的正規化的參考關聯性係被決定出。被用來決定該等正規化的輸出信號之正規化的關係以及該正規化的參考關聯性係被儲存在該量測裝置中。在使用中，如同藉由所述的正規化程序來正規化的從該量測裝置的區域1偵測器量測的主要的輸出信號仍然是響應於A1c，但是變成與從該區域2偵測器量測的響應於該樣品的總血紅素含量(THb)之次要的輸出信號實質無關的。

【0045】 在一葡萄糖分析系統中，校正一般係聚焦在已知的參考樣品的針對於葡萄糖的分析物濃度、從該樣品被測定的電性或光學之主要的輸出信號、以及響應於溫度及/或該樣品的血球容積比(Hct)含量之次要的輸出信號之間建立一關係。這些次要的輸出信號可以從一熱敏電阻、一專用的Hct電極與類似者、或是從源自於該等主要的輸出信號的這些值的一或多個估計來加以測定。

【0046】 在這些葡萄糖分析系統中，響應於該樣品的葡萄糖濃度之電性或光學的主要的輸出信號亦依據該樣品的溫度及/或該樣品的Hct含量而定。由該量測裝置的次要的輸出信號所提供的溫度及Hct資訊係與該樣品的葡萄糖濃度實質無關的。因此，除了該參考樣品的分析物濃度之外，對於決定用以儲存在該量測裝置中以供之後在一分析期間的使用之校正資訊，有至少兩個(響應葡萄糖及溫度的信號)或是三個(響應葡萄糖、溫度以及Hct信號)刺激要考量。

【0047】 一種習知的解決在一葡萄糖系統中的此種校正之方法的一個例

子是在一已知的溫度及/或血球容積比濃度下，產生一代表在多個參考樣品的葡萄糖分析物濃度以及該量測裝置之對應的輸出信號之間的參考關聯性之線或曲線。此參考關聯性係被儲存在該量測裝置中以供之後在該分析期間的使用。由於光學偵測器係將光轉換成一電壓及/或安培，因而此過程係類似於光學或電化學生物感測器系統。因此，例如在20°C以及一40%的樣品Hct下，針對於已知的參考樣品的分析物濃度之一參考關聯性可被決定，並且儲存在該量測裝置中。例如在所選的溫度下，此過程可以針對於多個Hct樣品濃度來加以重複，並且這些參考關聯性亦儲存在該量測裝置中。然而，在此習知的技術中，該量測裝置在該分析期間必須對於一特定的分析從該多個參考關聯性中選擇一個來使用或是在其之間進行內插。因此，該量測裝置係嘗試選擇那些參考關聯性中之必須擬合實際的分析之最佳的參考關聯性，亦即一充滿具有潛在問題的過程。之後藉由該生物感測器系統對於一樣品的分析的目標是利用儲存在該裝置中之先前被決定的一或多個參考關聯性來轉換藉由該量測裝置所測定的輸出信號成為該樣品的分析物濃度。

【0048】 對照該輸出信號是藉由該參考關聯性至一濃度之習知的直接轉換，本案揭露的校正方法之一重要的益處是由若這些刺激的至少兩個(參考樣品的葡萄糖分析物濃度以及次要的溫度輸出信號)能夠被縮減成一個(參考樣品的葡萄糖分析物濃度)，以在之後的補償技術中使用儲存在該量測裝置中的實驗室決定的校正資訊的功能所帶來的。例如，該參考關聯性對於溫度上的溫度相依性可透過所述的正規化方法而被降低、或較佳的是被移除，以使得該參考關聯性無單位的(unitless)。類似地，該參考關聯性的Hct相依性亦可透過所述的正規化方法而被降低、或較佳的是被移除。

【0049】 該正規化方法係藉由從該量測裝置所測定的響應葡萄糖的電流值來產生一正規化的輸出信號，以降低來自該量測裝置之主要的輸出葡萄糖信

號對於溫度或是溫度及樣品%-Hct的相依性。接著，一在該等產生的正規化的輸出信號以及該等參考樣品的分析物濃度之間的正規化的參考關聯性係被決定。被用來決定該正規化的輸出信號之正規化的關係以及該正規化的參考關聯性係被儲存在該量測裝置中。在使用中，如同藉由該量測裝置所量測並且藉由所述的正規化程序所正規化的響應於葡萄糖之主要的輸出信號仍然響應於葡萄糖，但是變成與響應於溫度或是溫度及樣品%-Hct之次要的輸出信號實質無關的。

【0050】 對於任一種分析類型而言，該正規化方法都可以藉由以下的表示式：正規化的輸出信號=(包含一主要的刺激以及至少一外來的刺激的影響之響應分析物的信號)/(至少一外來的刺激信號)來加以表示，其中該主要的刺激的影響是該量測裝置嘗試要偵測及/或量化的影響。因此，儘管兩個或多個因素係影響該分析的結果，但是一或多個因數係被正規化，以縮減影響該分析的結果的因素到一個因素。例如，該響應分析物之主要的輸出信號可以是來自一種A1c分析系統的區域1偵測器之反射係數輸出、或是在一電化學分析系統中響應於葡萄糖或是一響應葡萄糖濃度的中介物質的電化學氧化還原反應的電流輸出。來自其它類型的分析之主要的輸出信號亦可以利用該正規化方法而被使用。該外來的刺激可以例如是在一A1c分析系統中的THb、或例如是在一葡萄糖分析系統中的溫度及/或血球容積比。因此，該外來的刺激係由該分析之次要的輸出信號產生的。

【0051】 圖A係代表一種決定用於納入到一種生物感測器系統的一量測裝置中的具有縮減的刺激影響之正規化的校正資訊之校正方法100。較佳的是，該校正方法100係在該量測裝置的工廠校正期間加以執行。該校正方法100亦可以在一實驗室或是類似的環境中加以執行。該校正方法可藉由該量測裝置、一或多個例如是電腦的分析裝置、或是該量測裝置及分析裝置的一組合來加以執行。

【0052】 在響應分析物的輸出信號的量測110中，響應分析物的輸出信號係從一參考樣品來加以量測，其中該等響應分析物的輸出信號係受到至少一產生自一物理特徵、一環境的特點及/或一製造變異之外來的刺激影響，誤差係內含在該等響應分析物的輸出信號中。至少兩個響應分析物的輸出信號係被量測。較佳的是至少四個，並且更佳的是至少6個響應分析物的輸出信號係從該參考樣品被量測出。光學及/或電化學方法可被用來分析該參考樣品。如同在以下進一步所述的，圖1A係提供在一種A1c分析系統中的響應分析物的輸出信號的量測110的一個例子。如同在以下進一步所述的，圖3A係提供在一葡萄糖分析系統中的響應分析物的輸出信號的量測110的一個例子。

【0053】 在參考關聯性的決定120中，在一或多個參考樣品的分析物濃度124以及一或多個輸出信號之間的一參考關聯性122係被決定。該參考關聯性122係將該等參考樣品的分析物濃度124關聯到如同藉由該量測裝置126所測定的輸出信號。該等參考樣品的參考樣品的分析物濃度可以利用一藉由混合或改變已知的樣品分析物濃度之參考設備與類似者而被測定。

【0054】 在外來的刺激的量化130中，一或多個響應外來的刺激的輸出信號係從該等參考樣品來加以量測，並且該外來的刺激係被量化以決定至少兩個量化的外來的刺激值132。該等響應刺激的輸出信號可以和該等響應分析物的輸出信號同時被量測、或是在不同的時間被量測。較佳的是，該等響應刺激的輸出信號係和該等響應分析物的輸出信號同時被量測。如同在以下進一步所述的，圖1B係提供在一種A1c分析系統中的外來的刺激的量化130的一個例子。在一葡萄糖系統中，例如在表3中所表示的，當溫度是該外來的刺激時，多個分析係在一目標溫度下加以執行，並且每次分析的實際溫度係加以平均。

【0055】 該等外來的刺激信號可以是直接被量化，例如是在一光學偵測器或電極輸出一特定的電壓及/或安培時。該等外來的刺激信號可以間接被量化，

例如是在一熱敏電阻提供一特定的電壓及/或安培時，該電壓及/或安培例如是被報告為一以攝氏為單位的溫度。該等外來的刺激信號亦可以是間接被量化，例如是在一樣品的Hct濃度從例如一Hct電極所量測的一特定的電壓及/或安培被測定時。該等外來的刺激信號可以是直接或間接被量化並且接著被修改以提供該等量化的外來的刺激值132，例如是在該直接或間接量化的外來的刺激值被轉換成為一濃度時。該等量化的外來的刺激值132可藉由平均多個值(例如在相同的目標溫度下被記錄的多個溫度讀數)來加以決定。該外來的刺激可以透過其它技術而被量化。例如，如同在以下進一步敘述的分析方法200係提供外來的刺激量化的一個例子。

【0056】 在正規化的關係的決定140中，針對於所選的一或多個參考樣品的分析物濃度之分析物濃度，一在該等響應分析物的輸出信號以及該等量化的外來的刺激值132之間的正規化的關係142係被決定。較佳的是，一回歸(regression)技術係被應用到該等響應分析物的輸出信號以及該等量化的外來的刺激值132，以決定在單一所選的分析物濃度之正規化的關係。如同在以下進一步所述的，圖1C係提供在一種A1c分析系統中單一分析物濃度是如何被選擇並且用來測定響應於針對THb之量化的外來的刺激信號之合成的響應外來的刺激的輸出信號的一個例子。如同在以下進一步所述的，圖3B係提供在一葡萄糖分析系統中的兩個分析物濃度中之一是如何被選擇並且用來測定響應於針對溫度之量化的外來的刺激信號之合成的響應外來的刺激的輸出信號的一個例子。因此，在單一所選的樣品分析物濃度下，一合成的響應外來的刺激的輸出信號係從主要的輸出信號被測定。該合成的響應外來的刺激的輸出信號可被想成為從來自包含該主要的刺激以及該外來的刺激之量測裝置之組合的主要的輸出信號抽取出的響應外來的刺激的輸出信號。類似地，該正規化的關係142可被想成為一針對於該外來的刺激之參考關聯性。

【0057】 如同在以下進一步所述的，圖1D係提供該正規化的關係的決定140是如何可利用該等合成的響應外來的刺激的輸出信號值而被實施在一種A1c分析系統中的一個例子。一針對於該A1c分析系統被決定的範例正規化的關係亦被展示在圖1D中。如同在以下進一步所述的，圖3C係提供該正規化的關係的決定140是如何可利用該等合成的響應外來的刺激的主要的輸出信號而被實施在一葡萄糖分析系統中的一個例子。針對於該葡萄糖分析系統被決定的範例正規化的關係亦被展示在圖3C中。

【0058】 線性或非線性(例如多項式)回歸技術都可被用來決定該正規化的關係142。線性或非線性回歸技術係包含那些在該MINITAB®版本14或版本16的統計套裝軟體(賓州State College的MINTAB公司)、微軟Excel、或是其它提供回歸技術的統計分析套裝軟體中可供利用的技術。較佳的是，多項式回歸係被用來決定該正規化的關係142。例如在微軟Excel版本2010中，可透過趨勢線佈局圖表工具利用的線性趨勢線選項可被選擇以執行線性回歸，而該多項式趨勢線選項可被選擇以執行一非線性多項式回歸。其它的回歸技術可被用來決定該正規化的關係142。該正規化的關係142較佳的是儲存在該量測裝置中作為該校正資訊的一部分。

【0059】 當線性回歸被使用時，該正規化的關係142將會具有 $Y=mX+b$ 的形式，其中 m 是斜率，並且 b 是該回歸線的截距。當非線性回歸被使用時，該正規化的關係142將會具有 $Y=b_2*X^2+b_1*X+b_0$ 與類似者的形式，其中 b_2 、 b_1 及 b_0 是該多項式的係數。在該線性或多項式回歸方程式兩者中， Y 是在單一所選的分析物濃度下，響應於該主要的輸出信號之外來的刺激部分之計算出的合成的響應外來的刺激的輸出信號，並且 X 是該量化的外來的刺激信號/值。當 X 的一個值(該量化的外來的刺激信號值)被輸入到該等關係(線性或多項式方程式)的任一個時，一代表該正規化的值(NV)之輸出值 Y 係從該正規化的關係加以產生。

【0060】 若一第二外來的刺激是不利地影響該等響應分析物的輸出信號並且將會被該校正資訊解決時，該正規化的關係的決定140係針對一第二外來的刺激來加以重複。一第二正規化的關係是如何可被決定以解決一第二外來的刺激的一個例子係可見於圖4，即如進一步在以下所述者。

【0061】 在正規化的值的決定150中，一正規化的值152係從該正規化的關係142被決定出，其係藉由將該等量化的外來的刺激值132輸入到該正規化的關係142中並且解出該正規化的值152。

【0062】 在正規化的輸出信號的決定160中，一或多個正規化的響應分析物的輸出信號係從一或多個響應分析物的輸出信號以及該正規化的值被決定出。較佳的是，該等響應分析物的輸出信號係除以該正規化的值152以提供正規化的響應分析物的輸出信號162。此較佳的是降低該外來的刺激在該等響應分析物的輸出信號上的影響。如同在以下進一步所述的，圖1E係提供在一種A1c分析系統中之正規化的輸出信號的決定160的一個例子。如同在以下進一步所述的，圖3D係提供在一葡萄糖分析系統中，在單一所選的樣品分析物濃度(100mg/dL)下的正規化的輸出信號的決定160的一個例子。

【0063】 在正規化的參考關聯性的決定170中，一在該等正規化的響應分析物的輸出信號162以及該等參考樣品的分析物濃度124之間的正規化的參考關聯性172係被決定出。較佳的是，一回歸技術係被應用至該等正規化的響應分析物的輸出信號162以及該等參考樣品的分析物濃度124，以決定該正規化的參考關聯性172。線性或非線性(例如多項式)回歸技術可被使用，例如是那些在該MINITAB®版本14或版本16的統計套裝軟體(賓州State College的MINTAB公司)、微軟Excel、或是另一種提供回歸技術的統計分析套裝軟體中可供利用的技術。較佳的是，多項式回歸係被用來決定該正規化的參考關聯性172。

【0064】 例如，在微軟Excel版本2010中，可透過該趨勢線佈局圖表工具

來利用的線性趨勢線選項可被選擇以執行線性分析，而該多項式趨勢線選項可被選擇以執行一種非線性多項式分析。其它的回歸技術亦可被用來決定該正規化的參考關聯性172。如同在以下進一步所述的，圖1F係提供在一種A1c分析系統中的正規化的參考關聯性的決定170的一個例子。圖1G係代表被表示為一正規化的校正曲線之被決定的正規化的參考關聯性172。如同在以下進一步所述的，圖3E係提供在一葡萄糖分析系統中的正規化的參考關聯性的決定170的一個例子。

【0065】 當線性回歸被使用時，該正規化的參考關聯性172將會具有 $Y=mX+b$ 的形式，其中 m 是斜率，並且 b 是該回歸線的一截距。當例如是一多項式的非線性回歸被使用時，該正規化的參考關聯性172可以具有 $Y=b_2*X^2+b_1*X+b_0$ 與類似者的形式，其中 b_2 、 b_1 及 b_0 是該多項式的係數。該正規化的參考關聯性172較佳的是儲存在該量測裝置中，以作為該校正資訊的一部分以供之後在一樣品的分析期間的使用。在該量測裝置中， Y 是在該分析期間被決定之正規化的響應分析物的輸出信號值，並且 X 是如同從該正規化的參考關聯性172所決定的樣品的分析物濃度。如同進一步在以下所論述的，對於該線性正規化的參考關聯性而言，一 X 值(該樣品分析物濃度)可以在輸入一 Y 值(該正規化的輸出信號的一個值)到該方程式中來加以解出。對於一具有一2階多項式的形式之正規化的參考關聯性而言，該正規化的參考關聯性172可以被表示為具有一如同 $X=c_2*Y^2+c_1*Y+c_0$ 之正規化的校正曲線的形式，其中 c_2 、 c_1 及 c_0 是用於該方程式的係數。此關係之一正規化的輸出信號輸入將會產生一分析物濃度。

【0066】 圖B係代表一種選配的校正方法102，其係利用該正規化的校正資訊來考量一第二外來的刺激。校正方法102係從該第二外來的刺激提供具有縮減的刺激影響之正規化的校正資訊，以用於納入到一種生物感測器系統的一量測裝置中。較佳的是，該校正方法102亦在該量測裝置的工廠校正期間加以執

行。該校正方法102亦可在一實驗室或是類似的環境中加以執行。該校正方法可藉由該量測裝置、一或多個例如是電腦的分析裝置、或是該量測裝置及分析裝置之一組合來加以執行。校正方法102係和校正方法100結合，以從一第一外來的刺激以及一第二外來的刺激提供正規化的校正資訊。因此，圖A及圖B可以在決定用於該生物感測器系統的量測裝置之校正資訊時加以組合。

【0067】 若一不利地影響該等響應分析物的輸出信號之第二外來的刺激被考量時，例如當該第一外來的刺激是溫度時之樣品的血球容積比濃度，則至少兩個第二量化的外來的刺激值134可以根據該外來的刺激的量化130而被測定。如同在以下進一步所述的，圖4D及圖4E係提供在一葡萄糖分析系統中的測定第二量化的外來的刺激值134的一個例子。

【0068】 接著一第二正規化的關係147可以根據該正規化的關係的決定140來加以決定，但是其中該第二正規化的關係147係在單一所選的樣品分析物濃度下，在該等正規化的響應分析物的輸出信號162以及該等第二量化的外來的刺激值134之間被決定出。該第二正規化的關係147較佳的是儲存在該量測裝置中作為該校正資訊的一部分。如同在以下進一步所述的，圖4F係提供在一葡萄糖分析系統中決定一第二正規化的關係147的一個例子。

【0069】 在該第二外來的刺激的情形中，一第二正規化的值的決定155係被執行。一第二正規化的值157係從該第二正規化的關係147被決定出，其係藉由輸入該等第二量化的外來的刺激值134到該第二正規化的關係147並且解出該第二正規化的值157。

【0070】 在該第二外來的刺激的情形中，一第二正規化的輸出信號的決定165係被執行。第二正規化的響應分析物的輸出信號167係藉由將該等正規化的響應分析物的輸出信號162除以該第二正規化的值157而被決定。如同在以下進一步所述的，圖4G係提供在一葡萄糖分析系統中決定第二正規化的響應分析物

的輸出信號167的一個例子。

【0071】 在該第二外來的刺激的情形中，一第二正規化的參考關聯性的決定175係被執行。如先前所述，一在該等第二正規化的響應分析物的輸出信號167以及該等參考樣品的分析物濃度124之間的第二正規化的參考關聯性177係藉由一回歸技術而被決定出。如同在以下進一步所述的，圖4H係提供在一葡萄糖分析系統中決定一第二正規化的參考關聯性177的一個例子。

【0072】 該第二正規化的參考關聯性177較佳的是儲存在該量測裝置中作為該校正資訊的一部分。在此例中，該正規化的參考關聯性172並不需要儲存在該量測裝置中，並且較佳的是在該分析期間並未被使用。類似地，三個或是更多個外來的刺激可藉由該校正資訊而被考量，其中除了準備用於藉由該等個別的正規化的關係所表示之組合的外來的刺激之單一正規化的參考關聯性之外，每個外來的刺激係藉由一被儲存在該量測裝置中之個別的正規化的關係來加以表示。

【0073】 圖C係代表一種在一縮減的外來的刺激影響下，利用一正規化的參考關聯性來測定一樣品的分析物濃度之分析方法200。該分析方法200較佳的是在一使用者啟動一種生物感測器系統的一量測裝置來分析一例如是血液的樣品時加以執行。較佳的是，該樣品是包含紅血細胞的血液。光學及/或電化學方法可被用來分析該樣品。

【0074】 在分析響應分析物的輸出信號的量測220中，一或多個響應分析物的輸出信號值222係從該樣品加以量測，其中該等響應分析物的輸出信號值係受到一或多個例如是一物理特徵、一環境的特點及/或一製造變異之外來的刺激影響，此係導致一誤差被納入到該等響應分析物的輸出信號值中。該等響應分析物的輸出信號值222係利用例如是閘控電流測定法、閘控伏特安培法或類似者之光學及/或電化學方法，從該樣品所產生的一或多個輸出信號加以量測。

【0075】 在分析外來的刺激的量化230中，一或多個響應外來的刺激的輸出信號係被量測。一或多個量化的外來的刺激值係響應於該等響應外來的刺激的輸出信號而被決定出。從方法100，一單一或第一量化的外來的刺激值232可以響應於一第一外來的刺激而被決定。方法100及102可加以組合，以決定一響應於一第一外來的刺激之第一量化的外來的刺激值232以及一響應於一第二外來的刺激之第二量化的外來的刺激值234。其它的量化的外來的刺激值可被決定。因此，一量化的外來的刺激值係對於每個藉由該校正資訊解決之外來的刺激而被決定出。該等量化的響應外來的刺激的輸出信號係從該樣品產生的一或多個輸出信號，利用例如是閘控電流測定法、閘控伏特安培法或類似者的光學及/或電化學方法而被量測。

【0076】 在分析正規化的值的決定250中，一或多個先前被決定的正規化的關係係被用來決定一或多個正規化的值。先前被決定的正規化的關係的例子是先前敘述的正規化的關係142以及先前敘述的第二正規化的關係147。例如，該等響應分析物的輸出信號值222以及該量化的外來的刺激值232中的一或多個係被輸入到該正規化的關係142中。類似地，該等響應分析物的輸出信號值222以及該量化的外來的刺激值234中的一或多個係被輸入到該第二正規化的關係147中。以此種方式，外來的刺激值232或234可被輸入到該正規化的關係142或147以決定該正規化的值。因此，一或多個響應分析物的輸出信號值以及一或多個量化的外來的刺激值係被輸入到一或多個正規化的關係中，以決定一或多個正規化的值。

【0077】 在正規化的響應分析物的輸出信號的決定260中，至少一正規化的響應分析物的輸出信號值係響應於該一或多個響應分析物的輸出信號值以及一或多個正規化的值而被決定出。該一或多個響應分析物的輸出信號值222係除以該正規化的值以決定一或多個正規化的響應分析物的輸出信號值262(在一外

部的刺激的情形中)或是267(在兩個外部的刺激的情形中)。較佳的是，一響應分析物的輸出信號值係被用來決定一正規化的響應分析物的輸出信號值。

【0078】 在分析分析物濃度的決定280中，在該樣品中的一或多個分析物濃度係響應於一或多個正規化的參考關聯性以及一或多個正規化的響應分析物的輸出信號而被測定出。較佳的是，一例如是先前敘述的正規化的參考關聯性172或177之先前決定的正規化的參考關聯性係將該一或多個正規化的響應分析物的輸出信號值262或267轉換成為該樣品282的一分析物濃度。較佳的是，該先前敘述的正規化的參考關聯性172或177係將一正規化的響應分析物的輸出信號值轉換成為該樣品的一分析物濃度。當該樣品的兩個或多個分析物濃度被測定時，該等分析物濃度可加以平均，以提供該樣品之一平均的分析物濃度。

【0079】 在290中，該樣品282的分析物濃度可被顯示、儲存，以供未來的參考、補償及/或額外的計算。

【0080】 因此，在該分析方法200中，該正規化的參考關聯性172或177係被納入到該量測裝置中，並且類似於一習知的參考關聯性將會是如何被用來轉換主要的輸出信號值成為該樣品的被測定的分析物濃度來加以使用。除了在該分析方法200中之外，其並非主要的輸出信號值藉由該參考關聯性122而被轉換，而是該正規化的響應分析物的輸出信號值262或267分別藉由該正規化的參考關聯性172或177而被轉換，以在來自一或多個外來的刺激之縮減的影響下提供該樣品的分析物濃度。

【0081】 針對於一種A1c分析系統，該利用此用於校正的正規化過程來決定具有縮減的外來的刺激影響之校正資訊以用於納入到該量測裝置中的校正方法100的一個例子係被展示在圖1中。在此例子中，該樣品是血液；該樣品分析物是在該血液樣品中的A1c，並且該樣品分析物濃度是該樣品的%-A1c。該A1c是主要的刺激，而該THb是外來的刺激。在整個圖1計算出的數值對於一不同的

分析系統、或甚至是一不同的A1c分析系統而言將會是不同的。此方法係利用在圖1B至圖1H中的繪圖來加以表示。

【0082】 圖1A係展示在四個THb濃度(85mg/mL、125mg/mL、175mg/mL以及230mg/mL)下，從該量測裝置的區域1偵測器被記錄的A1c反射係數信號相對參考樣品的分析物濃度(%-A1c)。該%-A1c量測係對於每個包含一已知的A1c濃度之參考樣品的血液被重複兩次。因為從該量測裝置的區域1偵測器量測到的A1c反射係數信號是與THb相依的，因此對於相同的%-A1c參考樣品的分析物濃度而言，該等A1c反射係數信號係被散開。因此，即使對於一組的參考樣品之實際的A1c濃度是相同的，但是由於該THb外來的刺激，對於該組參考樣品從該區域1偵測器量測到的該等量測的A1c反射係數信號是不同的。在該圖中展示的方程式係代表一種習知用於此分析的參考關聯性，其中來自該量測裝置的輸出信號係藉由此方程式而直接被轉換成為分析物濃度。注意到的是，在該被決定的參考關聯性($Y = -0.0006x^2 + 0.0263x + 0.2239$)以及來自該等參考樣品的輸出信號之間的0.6272之相當低的 R^2 關聯性。

【0083】 圖1B係展示在該四個THb參考樣品濃度(85mg/mL、125mg/mL、175mg/mL以及230mg/mL)下，從該量測裝置的區域2偵測器被測定之相對固定的THb輸出信號。因此，對於每個THb濃度而言，該外來的刺激THb之一平均信號值係被決定。例如，在該85mg/mL的THb樣品濃度下，一個約0.76之量化的外來的刺激信號值係從圖1B藉由平均而被決定出。除了平均之外的方法亦可被用來從該等次要的輸出信號來量化該外來的刺激。

【0084】 圖1C係展示從該量測裝置的區域1偵測器被記錄的個別的A1c反射係數信號，其係針對於在血液樣品中的四個不同的THb濃度區分開。此係容許單一樣品分析物濃度能夠被選擇，合成的響應外來的刺激的輸出信號值可以從該選擇而從該等主要的輸出信號被決定。在此例子中，在該4個THb樣品濃度的

每一個，線性回歸線係利用一般關係($R_{A1c} = \text{Slope} * \% - A1c + \text{Int}$ ，其中 R_{A1c} 是來自該量測裝置的輸出信號， Slope 及 Int 分別是在每個THb樣品濃度下的線性回歸線的斜率及截距，並且 $\% - A1c$ 是樣品分析物濃度)而被決定。其它的回歸技術亦可被使用。

【0085】 在85 THb mg/mL以及230 THb mg/mL下被決定的回歸方程式係被展示在該圖上，但是在127以及175mg/mL的THb下的回歸方程式亦被決定。在此例子中，9%-A1c之單一所選的樣品分析物濃度係被選擇以從該等主要的輸出信號來決定該等合成的響應外來的刺激的輸出信號值。因此，在此例子中，9%的參考樣品的分析物濃度係對於該85mg/mL的THb樣品從該85mg/mL的THb回歸線提供一個約0.36 A1c合成的響應外來的刺激的輸出信號值，並且對於該230mg/mL的THb樣品從該230mg/mL的THb回歸線提供一個約0.44 A1c合成的響應外來的刺激的輸出信號值。

【0086】 合成的響應外來的刺激的輸出信號值可以用決定回歸線以外的其它方式被決定，並且從一所選的參考樣品的分析物濃度來“反向測定”一主要的輸出信號值。例如，合成的響應外來的刺激的輸出信號值可以從在一參考樣品 $\% - A1c$ 濃度下對於所有的四個THb位準量測的主要的輸出信號值加以選擇。同時被量測的單一THb反射係數信號係與該A1c反射係數信號配對，以形成四對的A1c及THb資料並且建構A1c反射係數相對THb反射係數的圖，此亦將會導致該正規化的關係。

【0087】 儘管9%-A1c之單一所選的樣品分析物濃度在圖1C中被選擇，但是6至11%-A1c的參考樣品的分析物濃度也是較佳可被選擇的。因此，決定該合成的響應外來的刺激的輸出信號值所在的單一所選的樣品分析物濃度較佳的是接近參考樣品的分析物濃度的範圍的中間，但是可以在該中間的任一側以提供所要的量測效能至該分析系統。

【0088】 以下的表A係展示從平均在相同的THb位準下的THb信號以及在單一%-A1c濃度下(在此例子中是9%A1c)透過如同在圖1C中的以上的一般回歸關係($R_{A1c} = \text{Slope} * \% - A1c + \text{Int}$)所計算出之對應的合成的響應THb的輸出信號所收集的資料對。

THb (mg/mL)	85	125	175	230
THb/70 (mg/mL)*	1.214	1.786	2.5	3.286
來自圖 1B 之量化的(平均)次要的輸出信號	0.7572	0.7302	0.7069	0.6796
來自圖 1C 在 A1c 濃度 (9)下的合成的響應 THb 的輸出信號值	0.3659	0.3964	0.4183	0.4400

表A：合成及平均的THb信號值

*該等樣品係被稀釋以獲得適合用於該等偵測器的信號。

【0089】 圖1D是這四對的資料之一關聯性圖，其中在Y軸的從該A1c輸出信號抽取出的合成的響應外來的刺激的輸出信號係相對在X軸的THb信號(次要的輸出信號)，亦即相對該外來的刺激來加以繪製。圖1D亦提供決定該正規化關係140的一個例子，其係建立在單一A1c濃度的合成的響應外來的刺激的輸出信號以及響應於該等樣品THb濃度的次要的輸出信號之間的關聯性。

【0090】 一回歸技術，在此例中是多項式($a_2 * THb^2 + a_1 * THb + a_0$ ，其中 a_2 、 a_1 及 a_0 是來自曲線擬合的2階多項式正規化函數的係數，並且THb是對於THb之量化的外來的刺激值)係接著被用來決定介於在單一所選的樣品分析物濃度下之合成的響應外來的刺激的輸出信號以及該等量化的外來的刺激信號之間的正規化的關係142。針對於來自此例子的A1c分析資料之特定的正規化的關係係在圖1D

中被展示為 $Y = -3.34X^2 + 3.85X - 0.63$ ，因此其係顯示用於此例子之特定的2階多項式係數，其中Y是在單一所選的分析物濃度下，響應於該外來的刺激之計算出的合成的響應外來的刺激的輸出信號，並且X是該等量化的外來的刺激信號/值。一不同的分析將會具有不同的回歸係數。當X的一個值(該量化的外來的刺激信號值)被輸入到該2階多項式中時，Y的一個值係透過此正規化的關係而被產生，其係該正規化的值(NV)。

【0091】 圖1E係提供利用該正規化的值來決定正規化的響應分析物的輸出信號162的一個例子。因此，來自圖1C的A1c反射係數信號係利用圖1D的正規化的關係以及該正規化的值而被轉換成為正規化的主要的輸出信號值。從該正規化的關係以及該正規化的值之正規化的響應分析物的輸出信號的決定可以藉由該關係 $NR_{A1c} = R_{A1c} / NV_{A1c}$ 來加以表示，其中 NR_{A1c} 是該THb正規化的響應分析物的輸出信號， R_{A1c} 是來自量測裝置的A1c反射係數信號，並且 NV_{A1c} 是該正規化的值。

【0092】 較佳的是，正規化的響應分析物的輸出信號的決定是對於全部或是大多數的響應分析物的輸出信號來加以執行，以決定該校正資訊。然而，該響應分析物的輸出信號的一子集合可以根據該分析系統而被使用。因此，在圖1E中，來自圖1C的響應分析物的輸出信號值係透過在圖1D中被決定的正規化的關係，藉由除以對應的正規化的值而被正規化，其係利用來自圖1F的正規化的值以提供在圖1E中所示之正規化的響應分析物的輸出信號值，其係接著被結合到圖1F中。

【0093】 圖1F係提供從圖1E的正規化的響應分析物的輸出信號決定一正規化的參考關聯性的一個例子。 NR_{A1c} 係相對該參考樣品的分析物濃度(%-A1c)而被繪製，並且藉由一回歸技術加以曲線擬合以提供該正規化的參考關聯性。一回歸技術，在此例中是2階多項式($a_2 * \% - A1c^2 + a_1 * \% - A1c + a_0$ ，其中 a_2 、 a_1 及 a_0 是

該多項式的係數，並且%-A1c是該參考樣品的分析物濃度)係被用來決定該正規化的參考關聯性。

【0094】 針對於來自此例子的A1c分析資料之特定的正規化的參考關聯性係被展示在圖1F中為 $y = -0.1119X^2 + 0.0697X + 0.538$ ，因此其係展示用於此例子之特定的2階多項式係數。一不同的分析將會具有不同的係數。同樣在圖1F中所示的是 $R^2 = 0.9663$ ，此係展示在該等正規化的主要的輸出信號以及該等參考樣品針對於%-A1c的分析物濃度之間極佳的一致性。在該正規化的參考關聯性的此種決定中，對於該回歸而言，該正規化的主要的輸出信號是相依的變數，而該參考樣品針對於%-A1c的分析物濃度是獨立的變數。因此，此正規化的參考關聯性可被想成為從該參考樣品針對於%-A1c的分析物濃度輸出該等正規化的響應分析物的輸出信號值。

【0095】 圖1G係提供從圖1E的正規化的響應分析物的輸出信號值決定一正規化的參考關聯性的另一個例子。在圖1G中，對於該回歸而言，該正規化的響應分析物的輸出信號是獨立的變數，而該參考樣品針對於%-A1c的分析物濃度是相依的變數。因此，該水平的x軸以及垂直的y軸係被調換過來。在此例子中，該被決定的正規化的參考關聯性是 $y = 28.26X^2 - 28.996X + 0.522$ ，並且該 R^2 關聯性是0.962，此同樣展示在該等正規化的響應分析物的輸出信號以及該參考樣品針對於%-A1c的分析物濃度之間極佳的一致性。一不同的分析將會具有不同的回歸係數。因此，此正規化的參考關聯性可被想成為從該等正規化的響應分析物的輸出信號值輸出該參考樣品針對於%-A1c的分析物濃度。

【0096】 一以此種方式表示之正規化的參考關聯性可被視為一“正規化的校正曲線”。此種提供樣品分析物濃度之正規化的校正曲線較佳的是儲存在該量測裝置中，以供在該生物感測器系統從該主要的輸出信號測定一分析物濃度之分析200期間使用，而不是從圖1F的正規化的參考關聯性將會獲得的相反的狀

況。因此，當X的一個值(該正規化的輸出信號)被輸入到該2階多項式方程式時，Y的一個值(該分析物濃度)係被獲得。

【0097】 圖1H係比較該等正規化的響應分析物的輸出信號與具有一來自圖1G之正規化的校正曲線的形式之正規化的參考關聯性，其係藉由將該正規化的響應分析物的輸出信號值重疊在該曲線上。另一所關注的點是在圖1A中針對於該習知的參考關聯性被決定之0.6272的 R^2 關聯性值以及在圖1F中針對於該正規化的參考關聯性被決定之0.9663的 R^2 關聯性值的比較。在該正規化的參考關聯性上的大約54%($0.9663-0.6272/0.6272*100$)的改善係建立該正規化的輸出信號值/正規化的參考關聯性在測定分析物樣品濃度上相較於該習知的量測的輸出信號值/參考關聯性的優異性。

【0098】 所產生的包含該正規化的關係以及該正規化的參考關聯性之校正資訊可以用一查找表、一或多個方程式與類似者的形式被儲存在該量測裝置中。其它關係亦可被儲存在該量測裝置中。該校正資訊係在樣品分析期間被該量測裝置的處理器使用，以測定該樣品的分析物濃度。

【0099】 在一具有一主要的輸出信號之量測裝置中，以上的技術可被用來決定用於該一主要的輸出信號之校正資訊。然而，對於具有超過一主要的輸出信號之量測裝置而言，校正資訊可以對於每個主要的輸出信號而被決定出，並且從該等不同的校正資訊被決定的分析物濃度係加以結合。例如，在一具有超過一用於測定該主要的刺激的區域1的偵測器之A1c量測裝置中，校正資訊可以對於每個偵測器通道而被決定，並且接著最終的分析物濃度係藉由平均從每個偵測器通道被測定之最初的分析物濃度來加以決定。

【0100】 或者是，對於具有相同的主要的刺激之超過一個主要的輸出信號之量測裝置而言，該等輸出信號最初可加以組合，並且校正資訊係對於該組合的信號而被決定。該等獨立的輸出信號接著可以利用該組合的校正資訊而被轉

換成為分析物濃度以提供最初的分析物濃度，該等最初的分析物濃度係接著被組合以提供該樣品的分析物濃度、或是該組合的輸出信號可藉由對於該組合的信號所決定的校正資訊而被轉換以提供該樣品的分析物濃度。例如，在一具有超過一個用於區域1的偵測器之A1c量測裝置中，來自兩個偵測器的輸出信號可加以平均，並且校正資訊係對於來自兩個偵測器之平均的輸出信號而被決定出。接著，該平均的輸出信號可藉由從該平均的輸出信號所決定的校正資訊而被轉換成為該樣品的分析物濃度、或是來自兩個通道的輸出信號係藉由從該平均的輸出信號所決定的校正資訊而被轉換以提供兩個最初的分析物濃度，該兩個最初的分析物濃度係接著被平均以提供該樣品之最終的分析物濃度。

【0101】 相關於圖2所敘述的例子係展示對於一量測裝置的兩個個別的偵測器通道的每一個決定獨立的校正資訊的益處，其中該兩個輸出信號通道的每一個係包含響應A1c以及THb兩者的資訊。在整個圖2計算出的數值對於一不同的分析系統、或甚至是一不同的A1c分析系統而言將會是不同的。

【0102】 圖2A係代表用於一具有兩個偵測通道之A1c量測裝置的兩個通道的正規化的關係。因此，對於此例子而言，圖2A係展示用於來自區域1通道一偵測器(Ch1)之主要的輸出信號以及來自區域2通道二偵測器(Ch2)之次要的輸出信號；以及用於來自區域1通道三偵測器(Ch3)之主要的輸出信號以及來自區域2通道四偵測器(Ch4)之次要的輸出信號之兩個個別的正規化的關係。因此，Ch1及Ch3係提供響應A1c的輸出信號，而Ch2及Ch4係提供響應THb的輸出信號。

【0103】 圖2B係代表用於該A1c量測裝置的Ch1及Ch3之個別的正規化的校正曲線。同樣被繪製在該圖上的是從Ch1/Ch2被決定之正規化的輸出信號、從Ch3/Ch4被決定之正規化的輸出信號、以及這些正規化的輸出信號的平均。如先前所述，一種多項式回歸技術係被用來決定具有正規化的校正曲線的形式之正規化的參考關聯性。

【0104】 圖2C係展示對於該等參考樣品，來自該兩個個別的通道(Ch1與Ch3)之正規化的A1c反射係數信號。可以對於該兩個最初的%-A1c濃度來執行平均，以提供最終的A1c濃度。在以下的表1及表2中的平均及百分比偏差標準差(SD)值係分別展示分開個別的通道結果、以及用於該校正以及量測裝置的樣品分析之平均的A1c結果。對於利用參考樣品的校正、以及利用該校正資訊的量測裝置加以執行的分析兩者而言，在該等個別的通道結果上之平均的被測定的分析物濃度係被改善。從表2，就平均而言，該Ch1偏差標準差係被降低幾乎九個百分點(8.8%)(5.58-5.09/5.58*100)，而該Ch2偏差標準差係被降低超過18%(18.3%)(6.23-5.09/6.23*100)。因此，對於平均的被測定的分析物濃度而言，該偏差標準差係被降低一大於10%(13.5%)(8.8+18.3/2)的平均值。

【0105】

	%-偏差 1	%-偏差 3	%-偏差 Avg
平均	0.274	0.295	0.156
SD	5.25	5.52	3.97

表1：校正

	%-偏差 1	%-偏差 3	%-偏差 Avg
平均	0.055	0.184	0.120
SD	5.58	6.23	5.09

表2：分析

【0106】 除了對於每個通道決定校正資訊，並且接著組合對於每個通道被測定的中間的樣品濃度之外，來自每個通道的輸出信號可以先加以組合，並且接著被用來對於該組合的信號決定校正資訊。圖2D係展示藉由首先平均來自該

量測裝置的Ch1及Ch3的A1c反射係數輸出信號而被決定出之正規化的關係。因此，被用來決定在圖2A中所表示的兩個正規化的關係之相同的輸出信號係首先被平均。圖2E係展示具有一正規化的校正曲線的形式之正規化的參考關聯性，其係針對於來自該量測裝置的Ch1及Ch3之平均的A1c反射係數信號而被決定。來自該量測裝置的每個通道的輸出信號接著可以利用此校正資訊而被轉換成為最初的分析物濃度，並且該等最初的分析物濃度係被平均以決定一最終的樣品分析物濃度。

【0107】 用於在來自一電化學葡萄糖分析系統之主要的輸出信號上，決定對於溫度的具有縮減的外來的刺激影響之校正資訊之校正方法100的一個例子係被展示在圖3中。在此例子中，該樣品是血液，並且該樣品分析物是葡萄糖(主要的刺激)。該樣品分析物濃度是該樣品葡萄糖濃度，並且該外來的刺激是溫度及血球容積比。

【0108】 對於該溫度影響，在40%Hct(習知關聯輸出電流以及參考樣品的分析物濃度的參考關聯性被決定所在的%-Hct)以及在不同的溫度下，藉由該量測裝置從參考樣品量測到的電流係被正規化。在此種類型的葡萄糖系統中，該工作電極及相反電極係提供該主要的輸出信號，而該溫度感測器係提供該次要的輸出信號。此過程係利用在圖3A至圖3F中的繪圖來加以表示。對於一不同的分析系統、或甚至是一不同的葡萄糖分析系統而言，在整個圖3計算出的數值將會是不同的。

【0109】 圖3A係描繪在不同的溫度以及40%Hct下，從該量測裝置獲得的電流相對於參考樣品的葡萄糖分析物濃度。在較高的樣品葡萄糖濃度下，該等電流因為在溫度上的改變而變成更廣泛地散佈。儘管藉由該量測裝置從在血液中包含約80mg/dL的葡萄糖之參考樣品被測定的電流係緊密地群聚在約75nA處，但是藉由該量測裝置從包含約320mg/dL及約580mg/dL的葡萄糖之參考樣品

被測定的電流係廣泛地分開。事實上，如同在圖3A中所示，一從這些電流被決定的線性回歸線係展示一只有0.6的 R^2 關聯性。如同先前在圖1C中可觀察到的，此圖可被想成展示一外來的刺激對於響應分析物的輸出信號之影響。在圖1C中，該外來的刺激是樣品的THb，而在圖3A中該外來的刺激是溫度。

【0110】 圖3B係以主要的輸出信號電流被記錄所在的溫度來分開這些主要的輸出信號電流。因此，溫度是不利地影響來自該量測裝置的響應分析物的輸出信號電流之外來的刺激，即使該參考樣品的分析物濃度在每個溫度下是相同的。在此例子中，在該5個溫度的每一個，線性回歸線係利用該一般關係 $i_G = \text{Slope} * G_{\text{Ref}} + \text{Int}$ 而被決定，其中 i_G 是來自該量測裝置的響應葡萄糖的電流，並且 G_{Ref} 是該參考樣品的葡萄糖分析物濃度，從其以決定該合成的響應外來的刺激的輸出信號值。其它的技術亦可被用來決定該合成的響應外來的刺激的輸出信號值。

【0111】 在圖3B中，兩個樣品的100及500mg/dL的葡萄糖濃度係被選擇，以在其對應的溫度下測定該合成的響應外來的刺激的輸出信號值。因此，不同於在其中該9%的單一所選的樣品分析物濃度被選擇的A1c系統中，此例子係展示合成的響應外來的刺激的輸出信號值可以在超過單一所選的樣品分析物濃度下被測定。除了100及500mg/dL以外的單一所選的樣品分析物濃度亦可被使用。

【0112】 在以下的表3係提供在100及500mg/dL的葡萄糖樣品分析物濃度下，對於每個溫度藉由利用類似於先前相關該A1c例子所敘述的回歸方程式($i_G = \text{Slope} * G_{\text{Ref}} + \text{Int}$)，從該等個別的回歸線所獲得的合成的響應外來的刺激的輸出信號值。在該表中的溫度值是當在該等目標溫度執行該等參考樣品的分析時，來自所有量測到的溫度之平均值。因此，表3係在該所選的100或500mg/dL的單一葡萄糖濃度下形成兩組的成對，每一組係包含七個對的輸出信號-溫度資料。

平均溫度 C	6.0	10.9	15.9	22.0	30.4	35.1	40.0
500 mg/dL	205.78	283.53	373.96	462.61	639.89	705.54	809.11
100 mg/dL	41.16	56.71	74.79	92.52	127.98	141.11	161.82

表3：合成的輸出信號值

因此，圖3B係因為溫度而分開來自該量測裝置的輸出電流，相對於在圖1C中所述的因為THb的樣品濃度。只有五個關聯性線係對於被檢測的七個溫度中的五個加以繪製，以便於使得該圖不會太過擁擠。

【0113】 圖3C係展示在兩個個別的100以及500mg/dL的單一葡萄糖濃度下獲得的合成的響應外來的刺激的輸出信號相對於該量化的外來的刺激(溫度)之間的關聯性以決定該正規化的關係。圖3C亦提供決定該正規化的關係140的一個例子，其係考量溫度以用於該響應分析物的輸出信號的正規化。圖3C的垂直的Y軸係展示如同從圖3B的回歸線合成並且在100及500mg/dL葡萄糖的單一所選的樣品分析物濃度下對於該五個溫度被測定之該等響應外來的刺激的值。圖3C的水平X軸係展示在每個目標溫度下，對於該外來的刺激溫度被決定的平均值。

【0114】 一回歸技術，在此例中是多項式($a_2 \cdot T^2 + a_1 \cdot T + a_0$ ，其中 a_2 、 a_1 以及 a_0 是來自曲線擬合的2階多項式正規化函數的係數，並且T是針對於溫度之量化的外來的刺激值)係接著被用來決定在單一所選的樣品分析物濃度的合成的響應外來的刺激的輸出信號以及該等量化的外來的刺激信號之間的正規化的關係142。來自此例子的對於該100及500mg/dL葡萄糖分析資料之特定的正規化的關係係在圖3C中被展示為 $y=0.0104X^2+3.0646x+22.366(100\text{mg/dL})$ 以及 $y=0.05214X^2+15.3228x+111.832(500\text{mg/dL})$ ，因此其係展示用於此例子之特定的2階多項式係數，其中Y是在單一所選的分析物濃度下，響應於該外來的刺激信號之計算出的合成的響應外來刺激的輸出信號，並且X是該等量化的外來的刺激

信號/值。一不同的分析將會具有不同的係數。當X的一個值(該量化的外來的刺激信號值)被輸入到該2階多項式中時，Y的一個值係透過此正規化的關係而被產生，其係為該正規化的值(NV)。此圖可被想成類似於圖1D；然而，在此例子中，正規化的值可以在兩個參考樣品的分析物濃度加以決定。

【0115】 圖3D係提供在100mg/dL下，從該正規化的值決定正規化的響應分析物的輸出信號162的一個例子。因此，來自圖3B的垂直的y軸之響應分析物的輸出信號係藉由將該等響應分析物的輸出信號除以其對應的從圖3C的正規化的關係獲得的正規化的值而被轉換成為正規化的主要的輸出信號值。從該正規化的關係以及該正規化的值來決定該等正規化的響應分析物的輸出信號可藉由該關係 $Ni_G = i_{\text{measured}} / NV_{\text{Temp}}$ 來加以表示，其中 Ni_G 是該溫度正規化的響應分析物的輸出信號， i_{measured} 是來自該量測裝置的響應葡萄糖的電流，並且 NV_{Temp} 是從溫度正規化而被決定的正規化的值。因此，如同圖3D中所表示的，圖3B的五個針對於不同的溫度之個別的線係縮成一群組的緊密擠在一起的線。如先前所論述的，較佳的是，正規化的響應分析物的輸出信號的決定係針對於全部或是大多數的響應分析物的輸出信號來加以執行，以決定該校正資訊。

【0116】 圖3E係提供從圖3D的正規化的響應分析物的輸出信號值來決定一正規化的參考關聯性的一個例子。 Ni_G 係相對該參考樣品的分析物濃度而被繪製，並且藉由一回歸技術加以曲線擬合以提供該正規化的參考關聯性。一回歸技術，在此例中是線性($Y = \text{Slope} * X + \text{Int}$)係被用來決定該正規化的參考關聯性，其中在該分析200期間，Y是藉由該量測裝置被測定的正規化的主要的輸出信號，並且X是該樣品的參考分析物濃度。因此，當一Y值(該正規化的輸出信號)被輸入到該線性回歸方程式中時，一X值(該分析物濃度)係藉由解該方程式來加以獲得。

【0117】 針對於來自此例子的葡萄糖分析資料之特定的正規化的參考關

聯性係在圖3E中被展示為 $Y=0.01033X-0.14082$ ，因此其係展示用於此例子之特定的線性係數。一不同的分析將會具有不同的係數。同樣在圖3E中展示的是 $R^2=0.9946$ ，此係展示在該等正規化的主要的輸出信號以及該等參考樣品的分析物濃度之間極佳的一致性。因此，此正規化的參考關聯性可被想成為從該等正規化的響應分析物的輸出信號值來提供針對於葡萄糖的被測定的樣品分析物濃度。

【0118】 在該100mg/dL的葡萄糖參考樣品分析物濃度下，對於該等被量測的溫度(6.0°C、10.9°C、15.9°C、22.0°C、30.4°C、35.1°C以及40.0°C)而言，該平均溫度、在每個溫度利用一習知的參考關聯性所獲得的回歸斜率、以及在每個溫度利用該正規化的參考關聯性所獲得的回歸斜率係被製表在以下的表4中。

Temp °C	習知的參考 關聯性斜率	正規化的參考 關聯性斜率
6.0	0.412	0.0103
10.9	0.567	0.0099
15.9	0.748	0.0101
22.0	0.925	0.0097
30.4	1.280	0.0102
35.1	1.411	0.0099
40.0	1.618	0.0100
平均斜率	0.9944	0.0100147
SD,斜率	0.4532	0.00023014
%-CV	45.6	2.3

表4：針對溫度刺激的正規化之摘要

【0119】 在量測效能上的改善可以藉由檢視在正規化之前以及之後的該等平均響應斜率以及該等斜率的%-CV而更佳的體認到。利用來自該量測裝置之主要的輸出信號以及一習知的參考關聯性而被決定的該等響應斜率的%-CV是45.6%。相對地，利用所述的正規化的主要的輸出信號以及正規化的參考關聯性而被決定的該等響應斜率的%-CV係被降低至2.3%，此係為一大約95%的縮減 $(45.6-2.3/45.6*100)$ 。當該等正規化的輸出信號電流是利用圖3E的正規化的參考關聯性而被轉換成為樣品分析物濃度時，相較於當來自該量測裝置的相關的電流是藉由圖3A的習知的參考關聯性而被轉換時，此縮減係在圖形上被表現出來。

【0120】 圖3F係描繪在正規化之前以及之後，該等被測定的葡萄糖濃度可歸因於該不同的溫度(6.0°C、10.9°C、15.9°C、22.0°C、30.4°C、35.1°C以及40.0°C)的%-偏差。當藉由該習知的參考關聯性被轉換時，該等量測到的電流係展示一大約±60的%-偏差散佈，而該等正規化的電流係展示一大約±20的%-偏差散佈。因此，對於利用一種包含一含有根據本方法的校正資訊的量測裝置之生物感測器系統被測定的樣品分析物濃度相較於利用一包含由一欠缺該溫度刺激的正規化縮減之習知的方法所提供的校正資訊的量測裝置被測定的樣品分析物濃度，將會預期在%-偏差上有一大約3倍的縮減。

【0121】 一旦溫度的影響被降低，一例如是樣品血球容積比的第二外來的刺激的影響亦可以利用一種兩個步驟的正規化過程(因此為圖A及圖B的組合)而被實質降低。在此類型的葡萄糖系統中，該工作電極以及相反電極係提供該主要的輸出信號，而一溫度感測器較佳的是提供一次要的輸出信號，並且一血球容積比電極較佳的是提供一額外的次要的輸出信號。如先前所論述的，該等響應於溫度及血球容積比之次要的輸出信號可以用其它方式發生。按照溫度並且接著按照樣品血球容積比的步進式正規化係大致藉由正規化在多個溫度下來自該量測裝置的輸出電流(如上所述)並且接著對於多個Hct樣品濃度利用一血球容

積比的正規化的關係來正規化該等所產生的溫度正規化的輸出信號電流來加以執行。

【0122】 該用於決定針對於來自一電化學葡萄糖分析系統的主要的輸出信號上的血球容積比之具有縮減的次要的外來的刺激影響之校正資訊之校正方法102的一個例子係被展示在圖4中。在此例子中，該樣品分析物是葡萄糖(該主要的刺激)，並且該樣品分析物濃度是在該血液樣品中的葡萄糖濃度。在該血液樣品中的血球容積比濃度是除了該第一外來的刺激(溫度)以外的第二外來的刺激。此方法係利用在圖4A至圖4I中的繪圖來加以表示。對於一不同的分析系統、或甚至是一不同的葡萄糖分析系統而言，在整個圖4計算出的數值將會是不同的。

【0123】 圖4A係展示對於包含已知的葡萄糖濃度的參考樣品，針對於該等被檢測的溫度(6.0°C、10.9°C、15.9°C、22.0°C、30.4°C、35.1°C以及40.0°C)以及被檢測的Hct參考樣品濃度(0%、20%、40%、55%、70%)，來自該量測裝置的輸出信號電流。從一血球容積比電極獲得的次要的輸出信號係被用來從具有已知的血球容積比濃度的參考樣品獲得響應Hct的輸出電流。如同所預期的，從包含約80mg/dL的葡萄糖分析物濃度的參考樣品，藉由該量測裝置被測定的電流係緊密地群聚在約75nA處，而從包含約320mg/dL以及約580mg/dL的葡萄糖分析物濃度的參考樣品，藉由該量測裝置被測定的電流係廣泛地分布。

【0124】 圖4B係代表在血液樣品中的40%Hct以及在兩個個別的100及500mg/dL的單一葡萄糖濃度下的溫度正規化的關係，並且和先前在圖3C中所表示的相同，因為相同的溫度刺激縮減係被執行。溫度正規化是在此例子中採取的第一步驟以降低來自溫度之外來的刺激的影響，因為相同的溫度刺激縮減係被執行。從圖4B，具有在該溫度刺激的影響上的縮減之正規化的響應分析物的輸出信號係如先前所述地被決定。

【0125】 圖4C係描繪在此例子中被檢測的Hct參考樣品濃度下，來自圖4A

之溫度正規化的響應分析物的輸出信號值相對於參考樣品的葡萄糖分析物濃度。如同所預期的，對於該等不同的Hct濃度而言，在該等正規化的電流上之顯著的散佈係在較高的葡萄糖濃度被觀察到，儘管相關聯的樣品分析物濃度是相同的。圖4C可被想成類似於圖3B，但相對於溫度，其係展示血球容積比的第二外來的刺激的影響。

【0126】 做為一誤差參數或是一外來的刺激之溫度較佳的是和該主要的刺激同時量測，並且其值係與其它因素無關。在該血液樣品中的血球容積比濃度係和該葡萄糖濃度一起被提供，但是該等響應血球容積比之次要的輸出信號是溫度相依的。因此，溫度也是該等響應Hct的輸出信號之一外來的刺激，並且溫度的影響較佳的是藉由正規化而被降低。所牽涉到的程序是首先建構在單一所選的Hct濃度下，該響應Hct的電流相對溫度的圖。接著，一Hct正規化的校正曲線係被決定出，其係從該溫度正規化的Hct輸出信號提供計算出的%-Hct值，以供之後的使用。

【0127】 合成的Hct輸出信號值係類似如同先前對於A1c及葡萄糖而分別關於圖1C及圖3B所述地加以產生。在此決定中(其並未以一圖來展示)，針對於在每個參考樣品的血球容積比濃度下的參考樣品，從該Hct電極被記錄的電流係被繪製在垂直的y軸上，而該已知的參考樣品的血球容積比濃度係被繪製在水平的X軸上。針對於每個溫度(6.0°C、10.9°C、15.9°C、22.0°C、30.4°C、35.1°C以及40.0°C)，一回歸線係被繪製，並且一合成的Hct輸出信號值係在一40%的樣品血球容積比濃度下對於每個溫度來加以決定。

【0128】 圖4D係對於包含一40%血球容積比濃度的參考樣品，描繪從響應於該樣品的血球容積比濃度之次要的輸出信號被測定的合成的信號相對於溫度。從以上的操作，七個對的來自40%的單一所選的Hct濃度之合成的Hct輸出信號以及該參考樣品被分析所在的溫度係被獲得並且加以繪製。如同在該圖中所

示，一回歸技術，在此例中是多項式係接著被用來決定一針對於Hct之特定的正規化的關係，但是具有該一般的型式 $NV_{Hct}=b_2*T^2+b_1*T+b_0$ ，其中 b_2 、 b_1 及 b_0 是來自曲線擬合的2階多項式正規化函數的係數，並且 T 是該溫度。一Hct正規化的值係被決定，並且正規化的Hct電極電流係利用該一般的關係 $Ni_{Hct}=i_{Hct}/NV_{Hct}$ 而被決定，其中 Ni_{Hct} 是該溫度正規化的Hct電極電流， i_{Hct} 是來自該Hct電極的響應Hct的電流，並且 NV_{Hct} 是該Hct正規化的值。

【0129】 圖4E係展示針對於Hct之溫度正規化的參考關聯性，其中參考樣品的%Hct濃度係相對該溫度正規化的Hct電極輸出電流來加以繪製。若該生物感測器系統響應於其它的干擾物而提供一次要的輸出信號，則該干擾物可以被類似地處理。

【0130】 圖4F係代表在該所產生的溫度正規化的響應分析物的輸出信號以及該參考樣品的%-Hct值(該第二外來的刺激)之間的第二正規化的關係被決定出。圖4F係建立在該等溫度正規化的輸出信號以及該樣品%-Hct濃度之間的關聯性。換言之，在100或500mg/dL的單一所選的葡萄糖濃度下，該等溫度正規化的輸出信號係實質響應於該Hct濃度，亦即該第二外來的刺激。

【0131】 一回歸技術，在此例中是多項式($c_2*Hct^2+c_1*Hct+c_0$ ，其中 c_2 、 c_1 及 c_0 是從曲線擬合的2階多項式正規化函數的係數，並且Hct是針對於Hct之第二量化的外來的刺激值)係接著被用來決定在單一所選的樣品分析物濃度下的合成的第二響應外來的刺激的輸出信號以及該等量化的第二外來的刺激值(0%、20%、40%、55%以及70%之參考樣品的血球容積比濃度)之間的正規化的關係。來自此例子的針對於該100及500mg/dL的葡萄糖分析資料的特定的正規化的關係係在圖4F中被展示為 $y=-0.00008X^2-0.00456X+1.31152$ (100mg/dL)以及 $y=-0.0004X^2-0.0228X+6.5577$ (500mg/dL)，因此其係對於此例子展示特定的2階多項式係數，其中Y是在單一所選的分析物濃度下，響應於該第二外來的刺激

(Hct)之計算出的合成的第二響應外來的刺激的輸出信號，並且X是該等量化的第二外來的刺激值。一不同的分析將會具有不同的係數。當X的一個值(該量化的第二外來的刺激信號值)被輸入到該2階多項式中時，Y的一個值係透過此正規化的關係而被產生，其係為該正規化的值(NV)。

【0132】 第二正規化的響應分析物的輸出信號167係接著從在100mg/dL下的正規化的值來加以決定。因此，來自圖4C之垂直的Y軸的溫度正規化的輸出信號係接著利用圖4F的正規化的關係以及其對應的正規化的值而被轉換成為第二正規化的主要的信號值。從該正規化的值來決定該等正規化的響應分析物的信號可藉由該關係 $Ni_G = i_{\text{measured}} / NV_{\text{Temp-Hct}}$ 來加以表示，其中 Ni_G 是該等溫度及血球容積比的正規化的響應分析物的信號， i_{measured} 是來自該量測裝置的響應葡萄糖的電流，並且 $NV_{\text{Temp-Hct}}$ 是從溫度及血球容積比正規化而被決定的正規化的值。

【0133】 圖4G係以圖形表示在該所選的100mg/dL的葡萄糖濃度下，在如同圖4C中所表示的由血球容積比之外來的刺激所引入的誤差上的縮減，此係透過使用該溫度以及Hct正規化的響應分析物的輸出信號值來加以提供的。因此，此圖可被想成為類似於圖3C；然而，在此例子中，溫度及血球容積比兩者的正規化的電流係被使用。回歸方程式係針對於下限(0%)以及上限(70%)的Hct濃度來加以展示。相關於圖4C，在約600mg/dL下，在Hct的上限以及下限之間的發散已經從大約4個正規化的輸出信號單位(圖4C)被降低至大約0.25個輸出信號單位(圖4G)，此係為一在該等回歸線之間的發散上大約93%的縮減 $(4 - 0.25 / 4 * 100)$ 。

【0134】 圖4H係提供從組合圖4G的溫度及血球容積比的正規化的響應分析物的輸出信號值來決定一正規化的參考關聯性的一個例子。該溫度以及血球容積比的正規化的信號係相對該參考樣品的葡萄糖分析物濃度而被繪製在該垂直的Y軸上，並且藉由一回歸技術來加以曲線擬合以提供該正規化的參考關聯性。一回歸技術，在此例中是線性($Y = \text{Slope} * X + \text{Int}$)係被用來決定該正規化的參

考關聯性，其中在該分析200期間，Y是一藉由該量測裝置決定的正規化的主要的輸出信號值，並且X是該樣品的被測定的分析物濃度。

【0135】 針對於來自此例子的葡萄糖分析資料之特定的正規化的參考關聯性係在圖4H中被展示為 $Y=0.0104X-0.1339$ ，因此其係展示用於此例子之特定的線性係數。一不同的分析將會具有不同的係數。同樣在圖4H中展示的是該 $R^2=0.9828$ ，其係展示在該等正規化的主要的輸出信號以及該等參考樣品的葡萄糖分析物濃度之間極佳的一致性。因此，該正規化的參考關聯性係有關該等正規化的輸出信號以及該樣品分析物濃度。當一正規化的輸出信號被輸入到該正規化的參考關聯性中時，一樣品分析物濃度係被產生。除了納入溫度及Hct正規化兩者到該校正資訊中以外，圖4H可被想成類似於圖3E。

【0136】 對於從該等血液樣品所提供的血球容積比濃度(0%、20%、40%、55%以及70%)而言，該等具有溫度以及溫度/血球容積比正規化的參考關聯性的斜率係被製表在表5中，其中斜率/T是來自該溫度正規化的參考關聯性的斜率，並且斜率/T/H是來自該溫度及血球容積比正規化的參考關聯性的斜率。

%Hct	斜率/T 圖 4C	斜率/T/H 圖 4G
0	0.0133	0.0105
20	0.0126	0.0107
40	0.0105	0.0105
55	0.0082	0.0101
70	0.0058	0.0102
平均斜率	0.0101	0.0104
SD,斜率	0.0031	0.0002
%CV	30.7	2.3

表5：對於溫度及血球容積比刺激的正規化的摘要

【0137】 在量測效能上的改善可以藉由檢視只針對於溫度正規化以及在針對於溫度及血球容積比兩者的正規化之後的該等平均響應斜率以及該等斜率的%-CV而更佳的體認到。在此例子中，利用一溫度正規化的參考關聯性所決定的響應斜率的%-CV是30.7%。相對地，利用所述的溫度及血球容積比的正規化的參考關聯性所決定的響應斜率的%-CV係被降低至2.3%，一在%-CV上大約92%的縮減($30.7-2.3/30.7*100$)係提供該生物感測器系統一在量測效能上實質的增加。

【0138】 圖4I係以圖形表示藉由一種生物感測器系統的量測裝置，利用一習知的參考關聯性(%bias_raw)、一溫度正規化的參考關聯性(%bias_T)、以及一溫度及Hct正規化的參考關聯性(%bias_T/Hct)而被決定的分析物(葡萄糖)濃度的%-偏差。該圖係確認當直接利用一習知的參考關聯性被轉換成為樣品分析物濃度時，包含組合的溫度及血球容積比刺激的輸出電流係展示一幾乎 $\pm 100\%$ 的%-偏差。從該校正資訊移除該溫度刺激係容許該量測裝置能夠在一大約 $\pm 50\%$ 的%-偏差下測定分析物濃度，而進一步移除該Hct刺激係降低該%-偏差至大約 $\pm 30\%$ 。因此，利用相關於習知的校正資訊所述的正規化的校正資訊，一在%-偏差上的大約70%縮減係被觀察到。此係相關於習知的系統在有關該生物感測器系統可以在無額外的補償下從該校正資訊提供的量測效能上之一實質的改善。

【0139】 圖5係描繪一種生物感測器系統500的示意圖，其係測定在一生物流體的一樣品中的一分析物濃度。生物感測器系統500係包含一量測裝置502以及一檢測感測器504。該量測裝置502可被實施在一包含一工作台裝置、一可攜式或手持式裝置或類似者之分析的設備中。較佳的是，該量測裝置502係被實施在一手持式裝置中。該量測裝置502以及該檢測感測器504可以適配於實施一電化學感測器系統、一光學感測器系統、其之一組合、或類似者。

【0140】 該生物感測器系統500係利用根據先前敘述的正規化技術所開發

並且儲存在該量測裝置502中的校正資訊來測定該樣品的分析物濃度。來自該校正方法100及102的一或兩者的校正資訊可被儲存在該量測裝置502中。該校正資訊係包含一或多個正規化的關係以及一或多個正規化的參考關聯性。校正方法100及102的一或兩者可被儲存在該量測裝置502中，因而該正規化的校正資訊可藉由該量測裝置502來加以決定。該分析方法200可被儲存在該量測裝置中，以供該生物感測器系統500加以實施。量測裝置校正的方法可以改善該生物感測器系統500在測定該樣品的分析物濃度上的量測效能。該生物感測器系統500可被利用以測定分析物濃度，包含葡萄糖、A1c、尿酸、乳酸、膽固醇、膽紅素與類似者的濃度。儘管一特定的配置被展示，但是該生物感測器系統500可具有其它的配置，其包含那些具有額外的構件之配置。

【0141】 該檢測感測器504係具有一基部506，該基部506係形成一貯存器508以及一具有一開口512的通道510。該貯存器508以及該通道510可以被一具有一排氣口的蓋子所覆蓋。該貯存器508係界定一部分封閉的容積。該貯存器508可包含一種有助於保持一液體樣品的成分，例如是可水膨脹的聚合物或是多孔的聚合物基質。試劑可以沉積在該貯存器508及/或該通道510中。該試劑可包含一或多種酵素、黏合劑、中介物質以及類似的物種。該試劑可包含一種用於一光學系統的化學指示劑。該檢測感測器504係具有一相鄰該貯存器508的樣品介面514。該檢測感測器504可具有其它的配置。

【0142】 在一光學感測器系統中，該樣品介面514係具有一用於觀看該樣品的光學入口或孔。該光學入口可以被一種實質透明的材料所覆蓋。該樣品介面514在該貯存器508的相反側上可以具有光學入口。

【0143】 在一電化學系統中，該樣品介面514係具有連接至一工作電極532以及一相反電極534之導體，該分析的輸出信號可以從該處加以量測。該樣品介面514亦可包含連接至一或多個額外的電極536之導體，次要的輸出信號可以從

該處加以量測。該等電極可以實質在相同的平面上、或是在超過一平面上。該等電極可被設置在形成該貯存器508的基部506的一表面上。該等電極可以延伸或突出到該貯存器508中。一介電層可以部分地覆蓋該等導體及/或該等電極。該樣品介面514可具有其它的電極及導體。

【0144】 該量測裝置502係包含連接至一感測器介面518以及一選配的顯示器520的電路516。該電路516係包含一連接至一信號產生器524、一選配的溫度感測器526、以及一儲存媒體528的處理器522。

【0145】 該信號產生器524係能夠響應於該處理器522來提供一電性輸入信號至該感測器介面518。在光學系統中，該電性輸入信號可被用來操作或控制在該感測器介面518中的偵測器以及光源。在電化學系統中，該電性輸入信號可以藉由該感測器介面518而被發送至該樣品介面514，以施加該電性輸入信號至該生物流體的樣品。該電性輸入信號可以是一電位或電流，並且可以是固定的、可變的、或是其之一組合，例如適當一具有一DC信號偏移的AC信號被施加時。該電性輸入信號可以連續地、或是以多個激勵、序列或週期而被施加。該信號產生器524亦可以能夠記錄來自該感測器介面的一輸出信號而成為一產生器-記錄器。

【0146】 該選配的溫度感測器526係能夠測定該量測裝置502的環境溫度。該樣品的溫度可以從該量測裝置502的環境溫度來加以估計、從該輸出信號被計算出、或是被推定與該量測裝置502的環境溫度相同或類似。該溫度可以利用一熱敏電阻、溫度計或是其它的溫度感測裝置來加以量測。其它的技術亦可被用來測定該樣品溫度。

【0147】 該儲存媒體528可以是一種磁性、光學或是半導體記憶體、其它的儲存裝置或類似者。該儲存媒體528可以是一固定的記憶體裝置、一例如是記憶體卡、遠端存取、或類似者之可移除的記憶體裝置。

【0148】 該處理器522係能夠利用電腦可讀取的軟體碼以及儲存在該儲存媒體528中的校正資訊來實施該分析物的分析方法。該處理器522可以響應於該檢測感測器504出現在該感測器介面518、一樣品至該檢測感測器504的施加、響應於使用者輸入、或類似者來開始該分析物的分析。該處理器522係能夠指示該信號產生器524以提供該電性輸入信號至該感測器介面518。該處理器522係能夠從該溫度感測器526接收該樣品溫度。該處理器522係能夠從該感測器介面518接收該輸出信號。

【0149】 在電化學系統中，該響應分析物之主要的輸出信號係響應於該樣品中的分析物的反應而從該工作電極532與相反電極534被產生。次要的輸出信號亦可以從額外的電極536加以產生。在光學系統中，該感測器介面518的一或多個偵測器係接收該主要及任何次要的輸出信號。該等輸出信號可以利用一光學系統、一電化學系統或類似者來加以產生。該處理器522係能夠利用儲存在該儲存媒體528中的校正資訊，從輸出信號來測定分析物濃度。該分析物的分析結果可以被輸出至該顯示器520、一遠端的接收器(未顯示)且/或可被儲存在該儲存媒體528中。

【0150】 關聯參考樣品的分析物濃度以及來自該量測裝置502的輸出信號之校正資訊可以在圖形上、數學上、其之一組合、或類似者來加以表示。該校正資訊較佳的是被表示為關聯性方程式，其可以藉由儲存在該儲存媒體528中的一程式編號(PNA)表、另一查找表、或類似者來加以表示。

【0151】 有關該分析物的分析之實施的指令亦可以是由儲存在該儲存媒體528中的電腦可讀取的軟體碼所提供。該碼可以是目的碼或是任何其它描述或控制所述的功能之碼。來自該分析物分析的資料可以在該處理器522中受到一或多個資料處理，其包含衰減速率、K常數、比例、函數與類似者的決定。

【0152】 在電化學系統中，該感測器介面518係具有連接或是電連通在該

檢測感測器504的樣品介面514中的導體之接點。該感測器介面518係能夠從該信號產生器524，透過該等接點來發送該電性輸入信號至該樣品介面514中的連接器。該感測器介面518亦能夠從該樣品，透過該等接點來發送該輸出信號至該處理器522及/或信號產生器524。

【0153】 在吸收光的光學系統以及產生光的光學系統中，該感測器介面518係包含一收集並且量測光的偵測器。該偵測器係從該檢測感測器504，透過在該樣品介面514中的光學入口來接收光。在一吸收光的光學系統中，該感測器介面518亦包含一例如是一雷射、一發光二極體或類似者的光源。該入射的光束可具有一針對於藉由該反應產物吸收所選出的波長。該感測器介面518係導引來自該光源的一入射的光束通過在該樣品介面514中的光學入口。該偵測器可以相對該光學入口呈一例如是45°的角度來加以設置，以接收從該樣品反射回來的光。該偵測器可被設置在相鄰一光學入口處，而在該樣品遠離該光源的另一側上，以接收透射該樣品的光。該偵測器可被設置在另一位置，以接收被反射及/或透射的光。

【0154】 該選配的顯示器520可以是類比或數位的。該顯示器520可包含一LCD、一LED、一OLED、一真空螢光的顯示器、或是其它適配於展示一數字的讀數之顯示器。其它的顯示器技術亦可被使用。該顯示器520係和該處理器522電性通訊。該顯示器520可以是和該量測裝置502分開的，例如在和該處理器522無線通訊時。或者是，該顯示器520可以從該量測裝置502被移除，例如當該量測裝置502係和一遠端的計算裝置、藥物治療的加藥泵與類似者電性通訊時。

【0155】 在使用中，一用於分析的液體樣品係藉由將該液體引入至該開口512而被傳輸到該貯存器508中。該液體樣品係流過該通道510，填充該貯存器508並且同時排出先前內含的空氣。該液體樣品係與沉積在該通道510及/或貯存器508中的試劑起化學反應。

【0156】 該檢測感測器504係相關於該量測裝置502而被設置，使得該樣品介面514係和該感測器介面518電性及/或光學通訊。電性通訊係包含在該感測器介面518中的接點以及該樣品介面514中的導體之間傳輸輸入信號及/或輸出信號。光學通訊係包含在該樣品介面514中的一光學入口以及該感測器介面518中的一偵測器之間傳輸光。光學通訊亦包含在該樣品介面514中的一光學入口以及該感測器介面518中的一光源之間傳輸光。

【0157】 該處理器522係能夠指示該信號產生器524以提供一輸入信號至該檢測感測器504的感測器介面518。在一光學系統中，該感測器介面518係能夠響應於該輸入信號來操作該偵測器以及光源。在一電化學系統中，該感測器介面518係能夠透過該樣品介面514來提供該輸入信號至該樣品。該檢測感測器504係能夠響應於該輸入信號來產生一或多個輸出信號。該處理器522係能夠接收如先前論述的響應於該樣品中的分析物之氧化還原反應所產生的輸出信號。

【0158】 該處理器522係能夠利用儲存在該儲存媒體528中的分析方法以及校正資訊來轉換該輸出信號，以決定該樣品之一最初的分析物濃度。該處理器522接著可以將此最初的分析物濃度報告成該樣品的最終的分析物濃度。或者是，該處理器522可進一步利用一補償系統來處理該樣品的此最初的分析物濃度。超過一個的補償及/或其它功能亦可藉由該處理器522來加以實施。

【0159】 為了提供此申請案的說明書以及申請專利範圍清楚且更一致的理解，以下的定義係被提供。

【0160】 “平均”、“被平均”或是“平均的”係包含兩個或多個變數的組合，以形成一平均變數。一變數可以是一數值、一代數或科學表示、或類似者。例如，平均可藉由將該等變數相加並且將其總和除以變數的數目來加以執行；例如在方程式 $AVG=(a+b+c)/3$ 中，其中AVG是該平均變數，並且a、b及c是該等變數。在另一例子中，平均係包含藉由一平均係數來修改每個變數，並且接著加

總該等修改後的變數以形成一加權的平均；例如在方程式 $W_{AVG}=0.2*a+0.4*b+0.4*c$ 中，其中 W_{AVG} 是該加權的平均，0.2、0.4以及0.4是平均的係數，並且a、b及c是該等變數。該等平均係數是介於0到1之間的數目；並且若加總的話，將會提供一個1或是實質為1的總和。其它的平均方法亦可被使用。

【0161】 “可量測的物種”係敘述該生物感測器系統被設計以測定其在該樣品中的存在及/或濃度之一物種，並且可以是所關注的分析物或是其在該樣品中的濃度是響應於所關注的分析物的濃度之一中介物質。

【0162】 儘管本發明的各種實施例已經加以敘述，但對於該項技術中具有通常技能者將會明顯的是在本發明的範疇內的其它實施例及實施方式也是可行的。

【符號說明】

【0163】

100校正方法

102校正方法

110響應分析物的輸出信號的量測

120參考關聯性的決定

122參考關聯性

124參考樣品的分析物濃度

126量測裝置

130外來的刺激的量化

132外來的刺激值

134第二量化的外來的刺激值

140正規化的關係的決定

142正規化的關係
147第二正規化的關係
150正規化的值的決定
152正規化的值
155第二正規化的值的決定
157第二正規化的值
160正規化的輸出信號的決定
162正規化的響應分析物的輸出信號
165第二正規化的輸出信號的決定
167第二正規化的響應分析物的輸出信號
170正規化的參考關聯性的決定
172正規化的參考關聯性
175第二正規化的參考關聯性的決定
177第二正規化的參考關聯性
200分析方法
220分析響應分析物的輸出信號的量測
222響應分析物的輸出信號值
230分析外來的刺激的量化
232第一量化的外來的刺激值
234第二量化的外來的刺激值
250分析正規化的值的決定
260正規化的響應分析物的輸出信號的決定
262正規化的響應分析物的輸出信號值
267正規化的響應分析物的輸出信號值

280分析分析物濃度的決定

282樣品

290樣品282的分析物濃度可被顯示、儲存，以供未來的參考、補償及/或額外的計算

500生物感測器系統

502量測裝置

504檢測感測器

506基部

508貯存器

510通道

512開口

514樣品介面

516電路

518感測器介面

520顯示器

522處理器

524信號產生器

526溫度感測器

528儲存媒體

532工作電極

534相反電極

536額外的電極

【發明申請專利範圍】

【第1項】一種用於校正生物感測器系統的量測裝置之方法，該方法包括：
量測至少兩個響應分析物的輸出信號，所述響應分析物的輸出信號係受到以下的刺激所影響

主要的刺激，該主要的刺激具有來自參考樣品的參考樣品分析物濃度的形式，以及

外來的刺激，該外來的刺激是由納入到所述響應分析物的輸出信號的物理特徵、環境的特點以及製造變異誤差之中的一或多個所導致；

透過量測裝置且藉由將該主要的刺激與兩個響應分析物的輸出信號產生關聯來決定一參考關聯性；

從該參考樣品來量測該外來的刺激的一響應外來的刺激的輸出信號，且將該響應外來的刺激的輸出信號加以量化以提供至少兩個量化的外來的刺激值；

從所述響應分析物的輸出信號以及兩個量化的外來的刺激值來決定一正規化的關係，所述正規化的關係是在所述參考樣品分析物濃度的單一所選的樣品分析物濃度下來加以決定；

藉由將所述量化的外來的刺激值輸入到所述正規化的關係來從所述正規化的關係決定一正規化的值；

將所述響應分析物的輸出信號除以所述正規化的值，以提供正規化的響應分析物的輸出信號；以及

應用一回歸技術來決定在兩個正規化的響應分析物的輸出信號以及所述參考樣品分析物濃度之間的一正規化的參考關聯性，所述正規化的參考關聯性提供了縮減的刺激影響，其中在所述主要的刺激和所述外來的刺激之間的唯一變數會是所述主要的刺激。

【第2項】如申請專利範圍第1項之方法，其中所述量測至少兩個響應分析

物的輸出信號係包括量測至少四個響應分析物的輸出信號。

【第3項】如申請專利範圍第1項之方法，其中所述量測至少兩個響應分析物的輸出信號係包括量測至少六個響應分析物的輸出信號。

【第4項】如申請專利範圍第1項之方法，其中所述量測至少兩個響應分析物的輸出信號係與量測所述響應外來的刺激的輸出信號同時。

【第5項】如申請專利範圍第1項之方法，其中將該響應外來的刺激的輸出信號加以量化是直接量化。

【第6項】如申請專利範圍第1項之方法，其中將該響應外來的刺激的輸出信號加以量化是間接量化。

【第7項】如申請專利範圍第1項之方法，其中所述正規化的參考關聯性係包括一正規化的校正曲線。

【第8項】如申請專利範圍第1項之方法，其進一步包括將所述正規化的關係儲存在該量測裝置中。

【第9項】如申請專利範圍第1項之方法，其中所述樣品係包括血液。

【第10項】如申請專利範圍第1項之方法，其中所述外來的刺激係包括溫度、總血紅素或者血球容積比中的至少一個。

【第11項】一種用於校正量測裝置的生物感測器系統，該系統包括：

具有相鄰於由一基部所形成的一貯存器之樣品介面的檢測感測器，所述檢測感測器係用以從一樣品產生至少一輸出信號；以及

具有連接至感測器介面的處理器之量測裝置，所述感測器介面與所述樣品介面電性通訊，所述處理器與一儲存媒體電性通訊，且所述處理器被配置以：

量測至少兩個響應分析物的輸出信號，所述響應分析物的輸出信號係受到以下的刺激所影響

主要的刺激，該主要的刺激具有來自參考樣品的參考樣品分析物

濃度的形式，以及

外來的刺激，該外來的刺激是由納入到所述響應分析物的輸出信號的物理特徵、環境的特點以及製造變異誤差之中的一或多個所導致；藉由將該主要的刺激與兩個響應分析物的輸出信號產生關聯來決定一參考關聯性；

從該參考樣品來量測該外來的刺激的一響應外來的刺激的輸出信號，且將該響應外來的刺激的輸出信號加以量化以提供至少兩個量化的外來的刺激值；

從所述響應分析物的輸出信號以及兩個量化的外來的刺激值來決定一正規化的關係，所述正規化的關係是在所述參考樣品分析物濃度的單一所選的樣品分析物濃度下來加以決定；

藉由將所述量化的外來的刺激值輸入到所述正規化的關係來從所述正規化的關係決定一正規化的值；

將所述響應分析物的輸出信號除以所述正規化的值，以提供正規化的響應分析物的輸出信號；以及

應用一回歸技術來決定在兩個正規化的響應分析物的輸出信號以及所述參考樣品分析物濃度之間的一正規化的參考關聯性，所述正規化的參考關聯性提供了縮減的刺激影響，其中在所述主要的刺激和所述外來的刺激之間的唯一變數會是所述主要的刺激。

【第12項】如申請專利範圍第11項之系統，其中所述量測至少兩個響應分析物的輸出信號係與量測所述響應外來的刺激的輸出信號同時。

【第13項】如申請專利範圍第11項之系統，其中所述正規化的參考關聯性係包括一正規化的校正曲線。

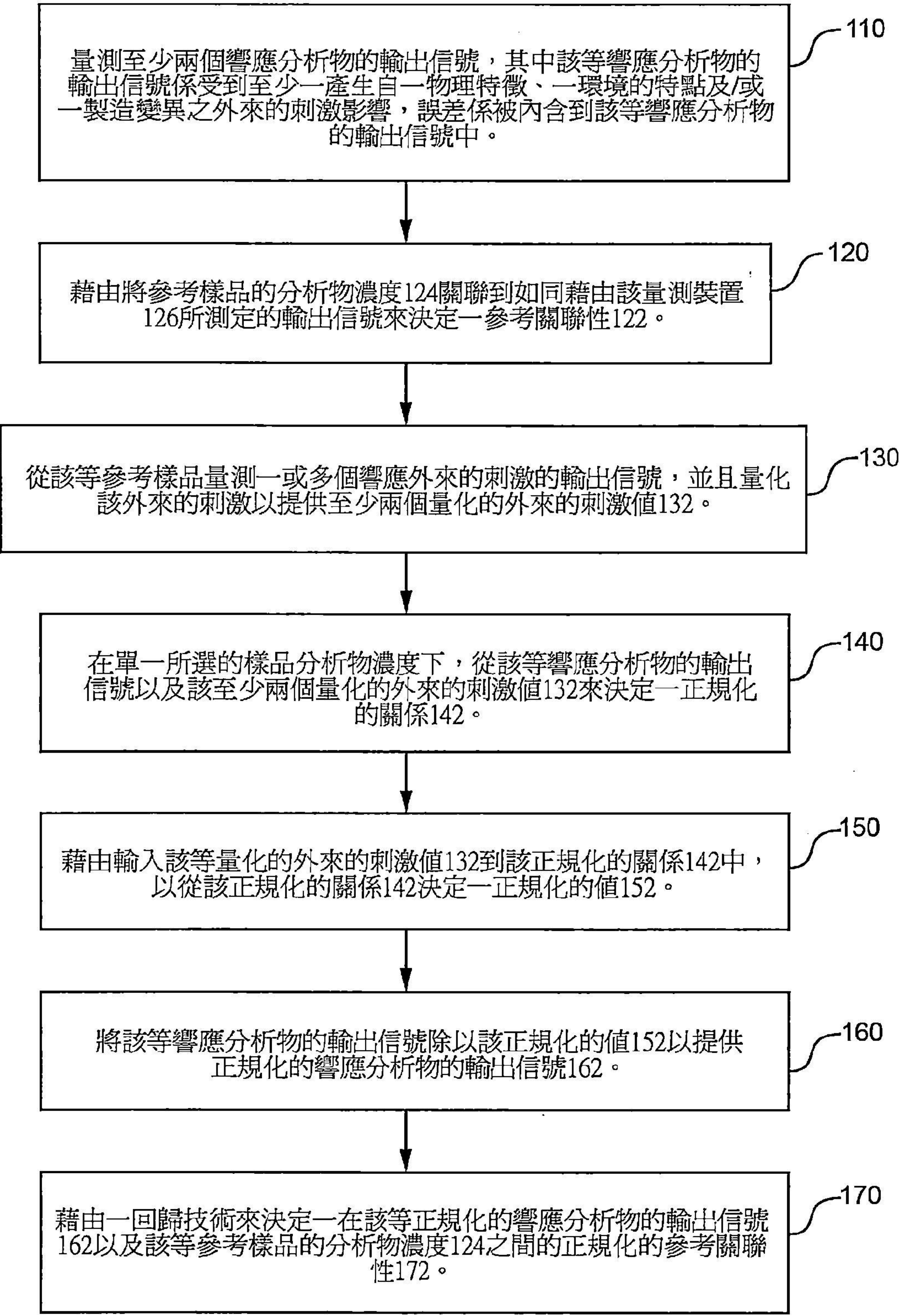
【第14項】如申請專利範圍第11項之系統，其中所述正規化的關係儲存在

該儲存媒體中。

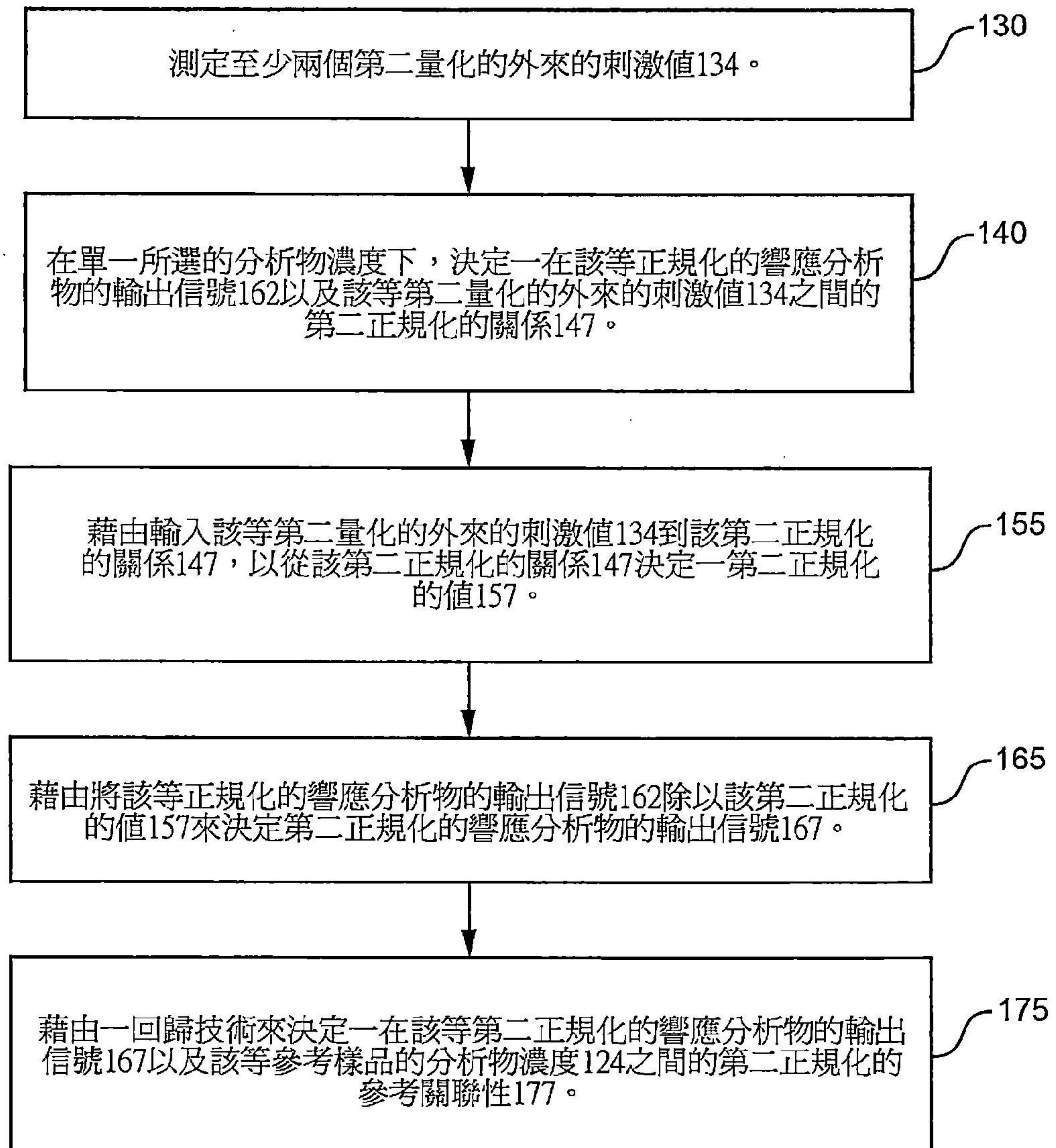
【第15項】如申請專利範圍第11項之系統，其中所述樣品係包括血液。

【發明圖式】

100

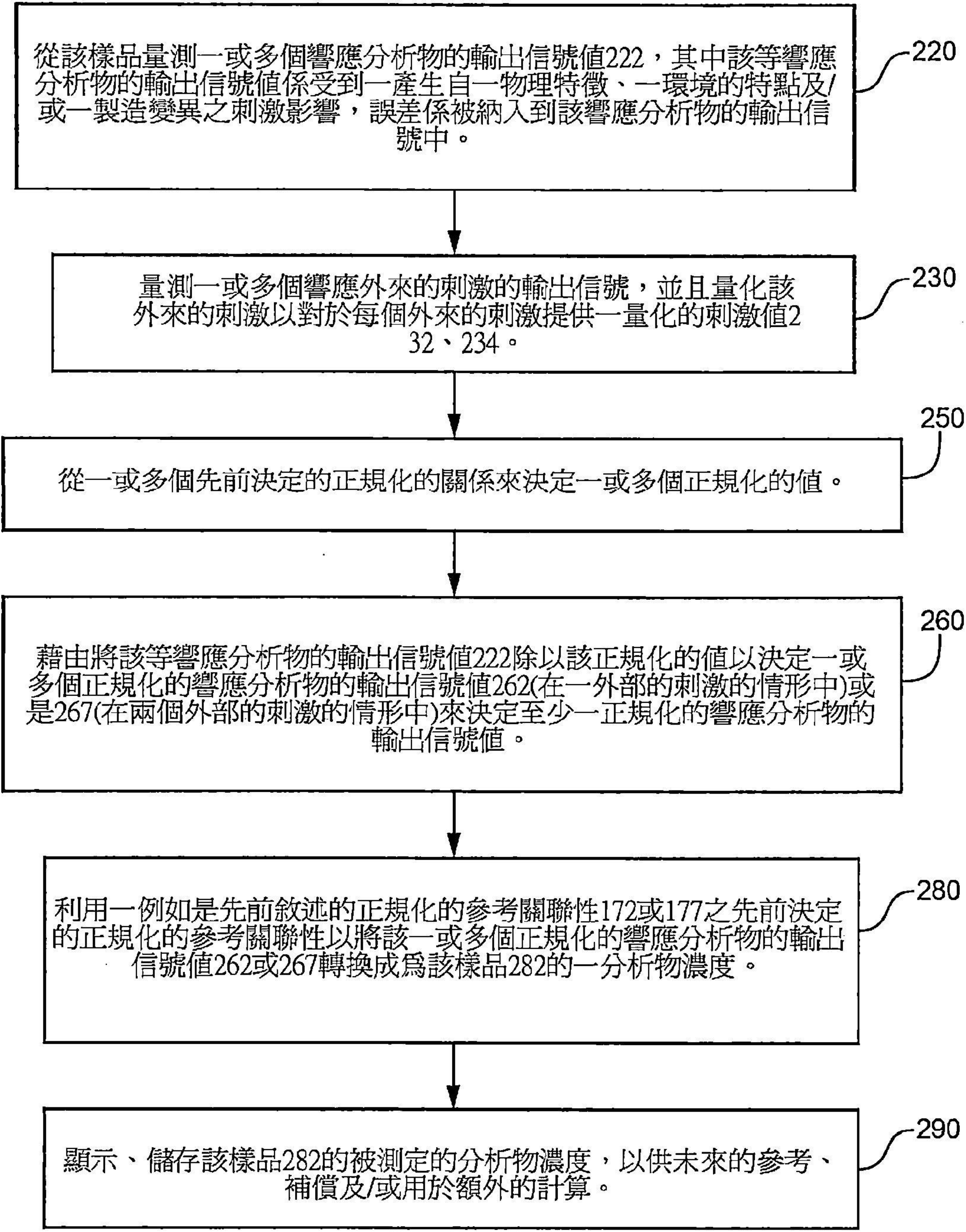


圖A

102

圖B

200



圖C

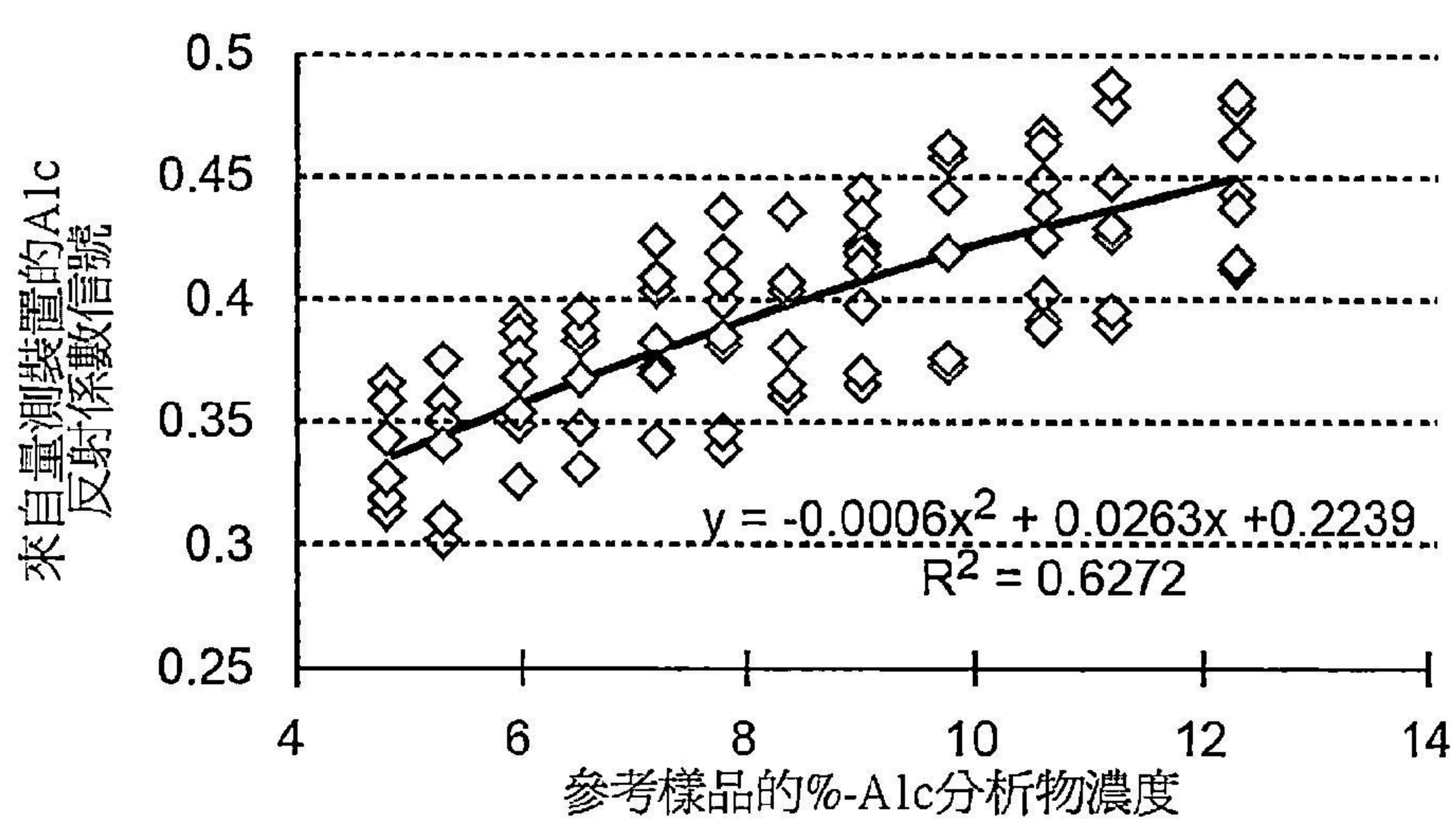


圖1A

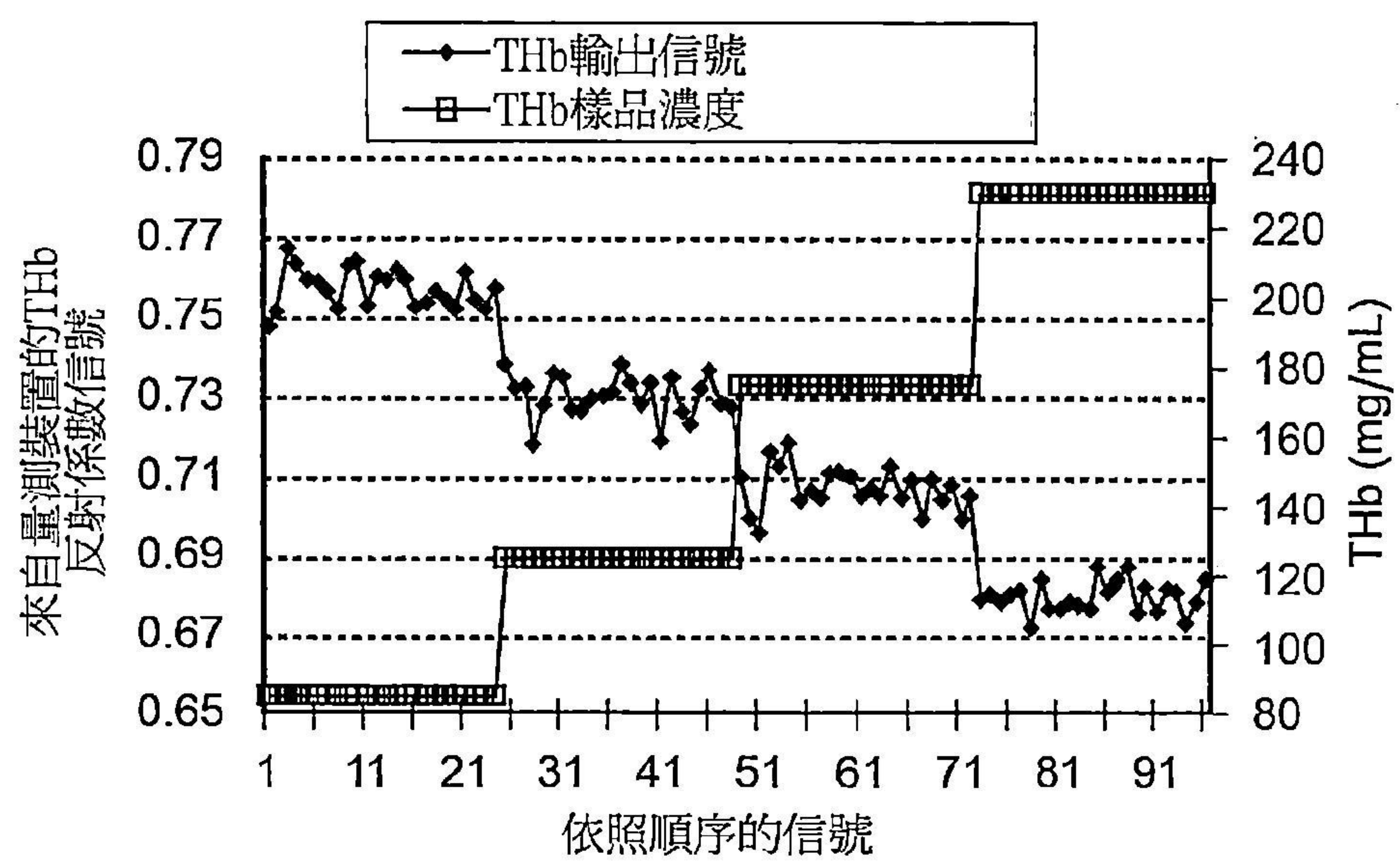


圖1B

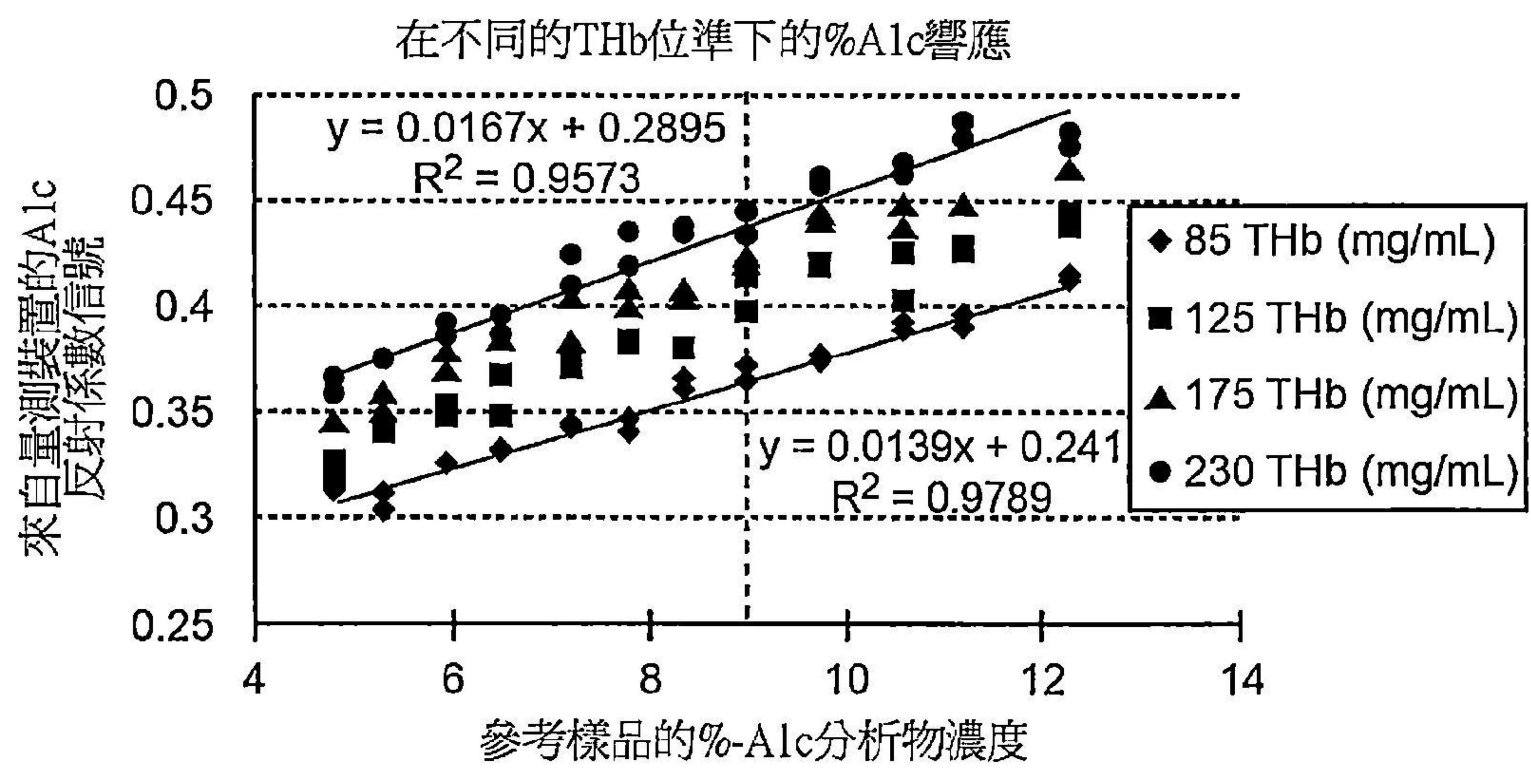


圖1C

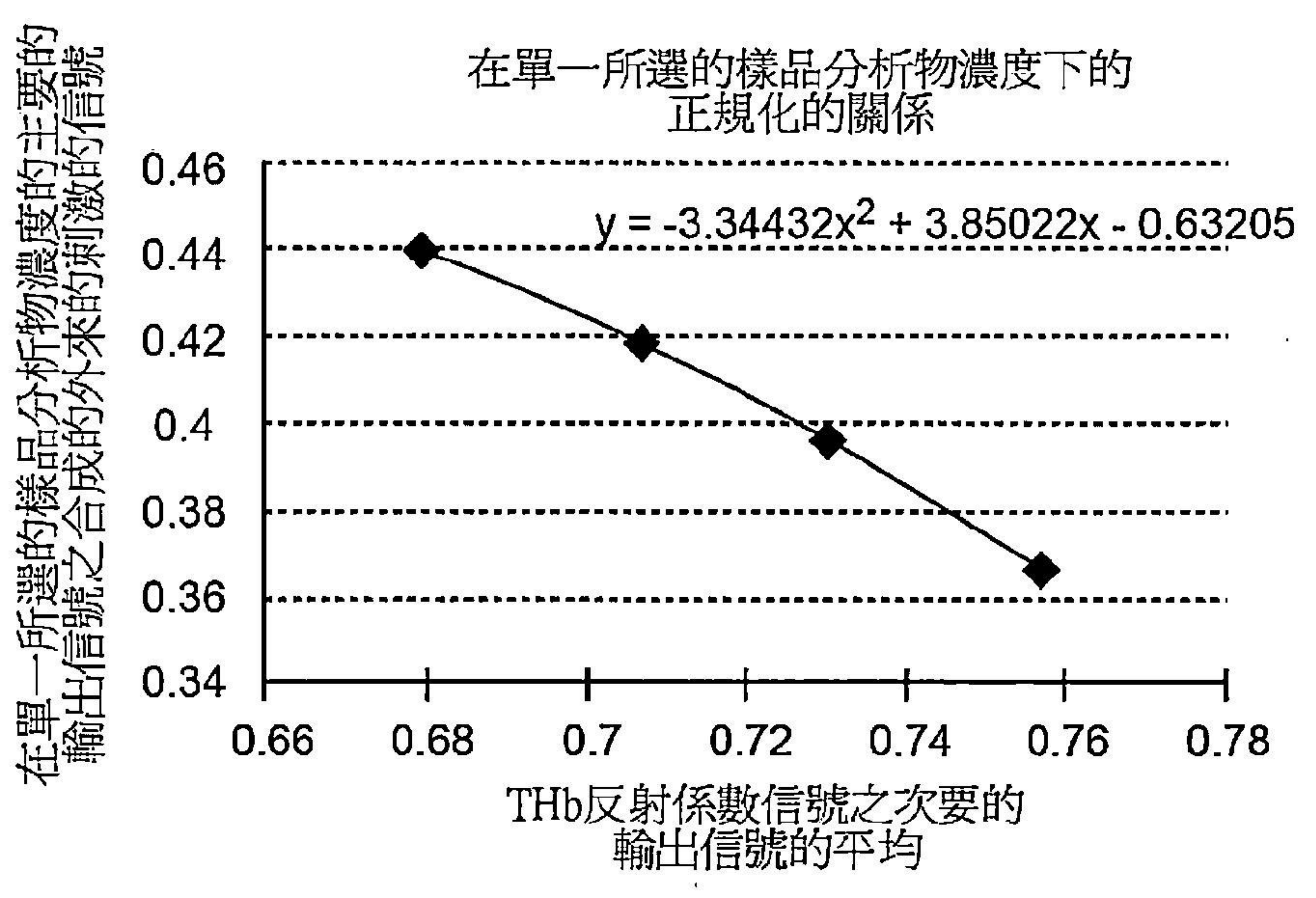


圖1D

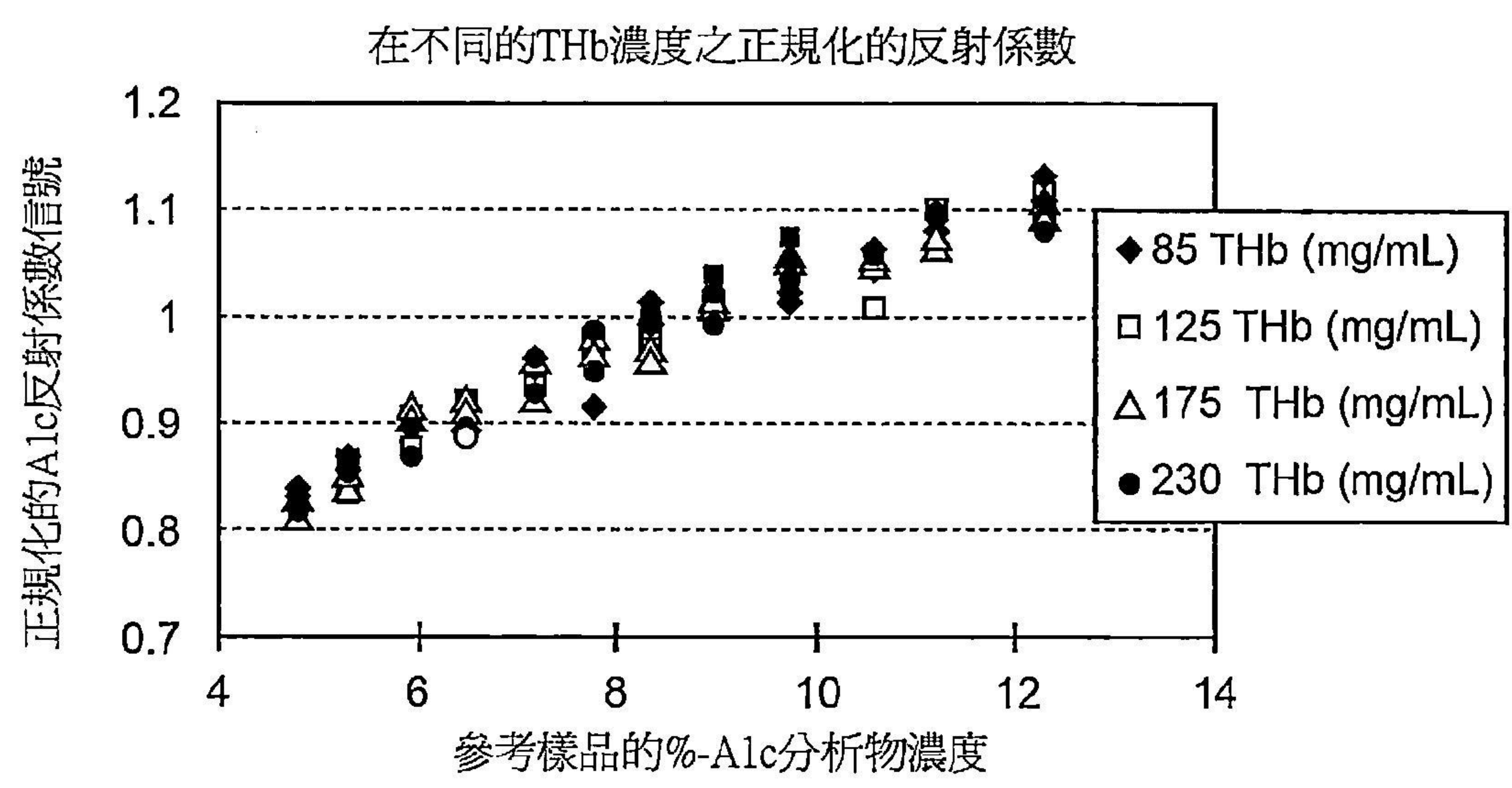


圖1E

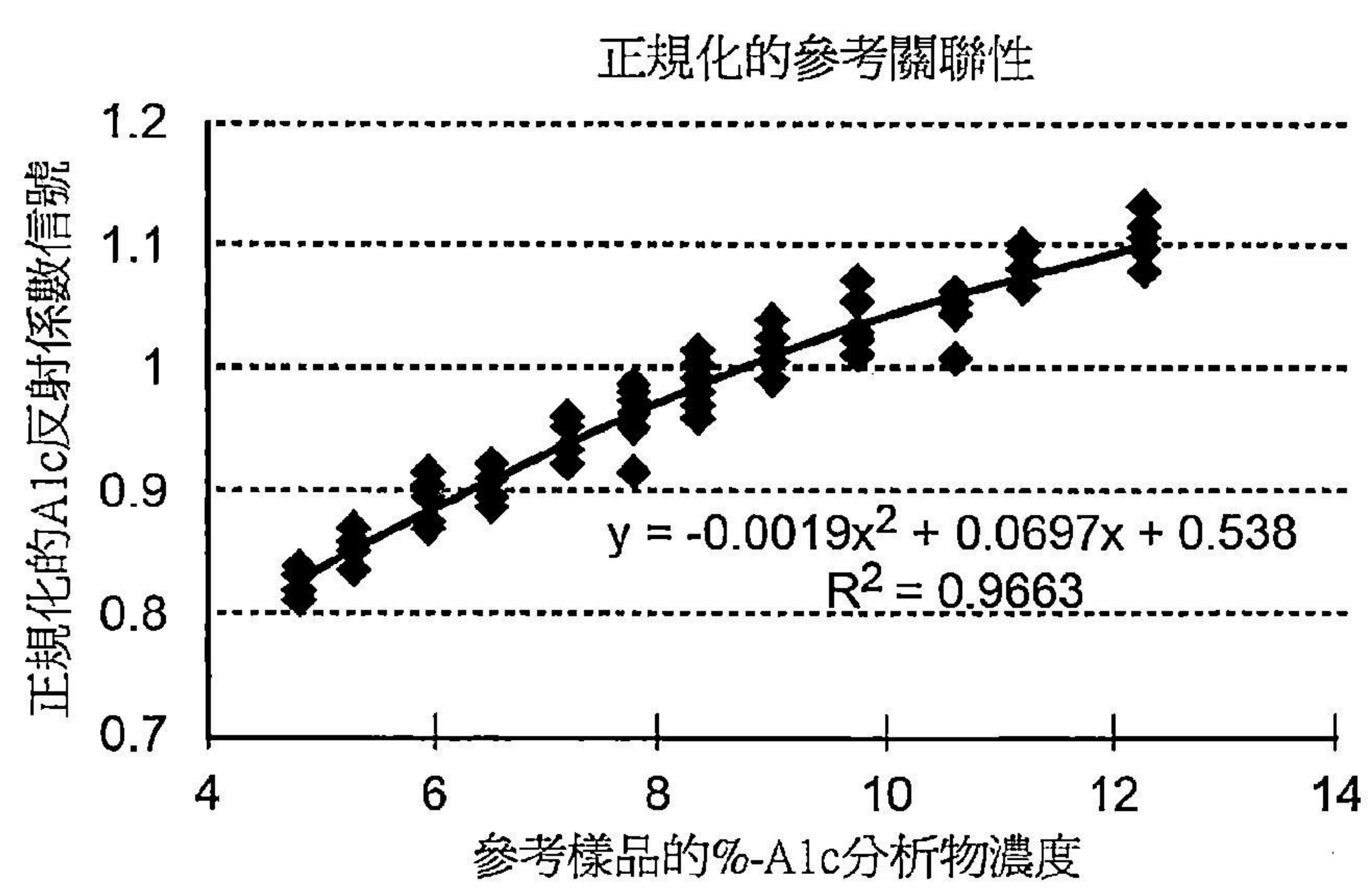


圖1F

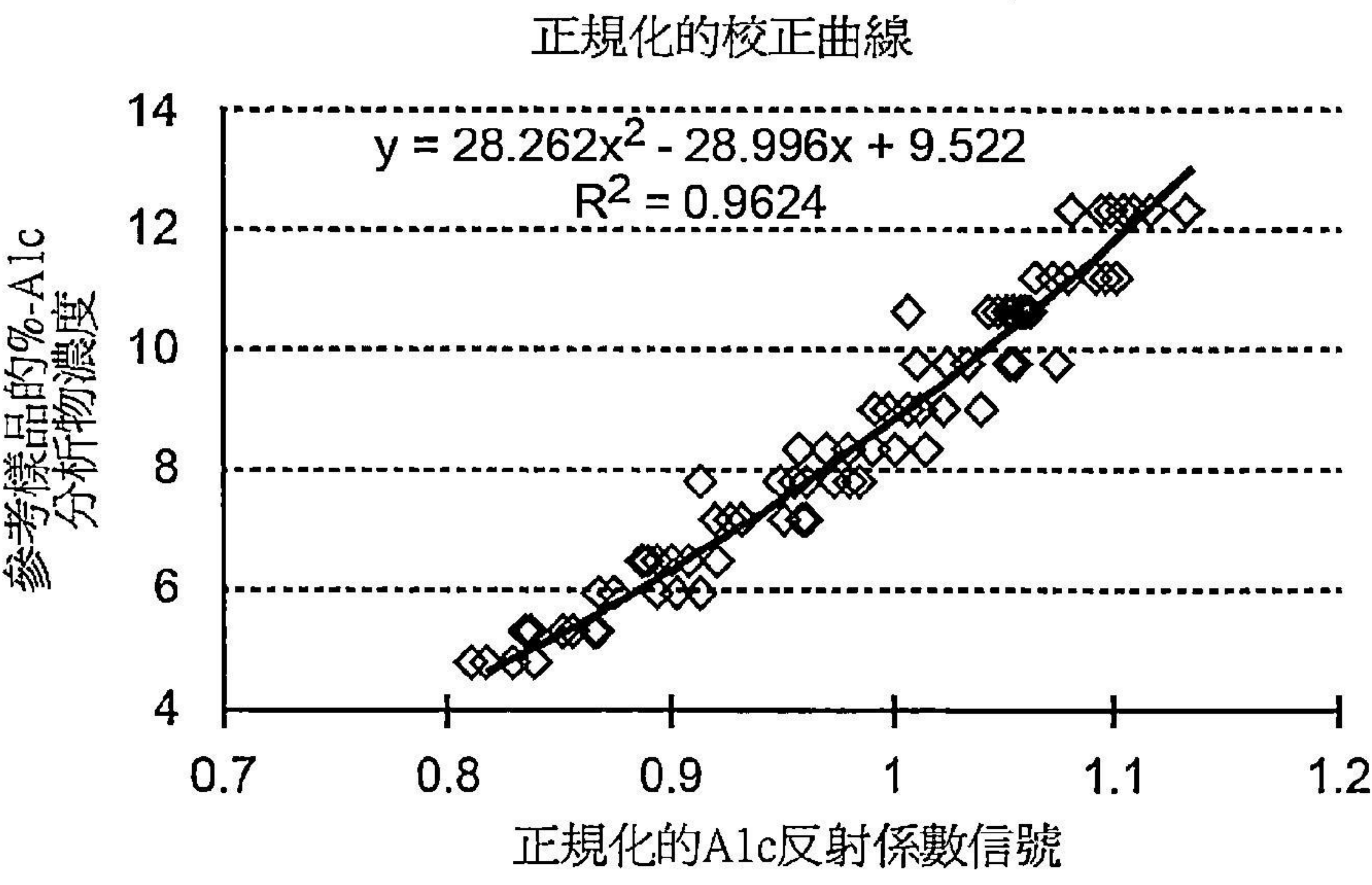


圖1G

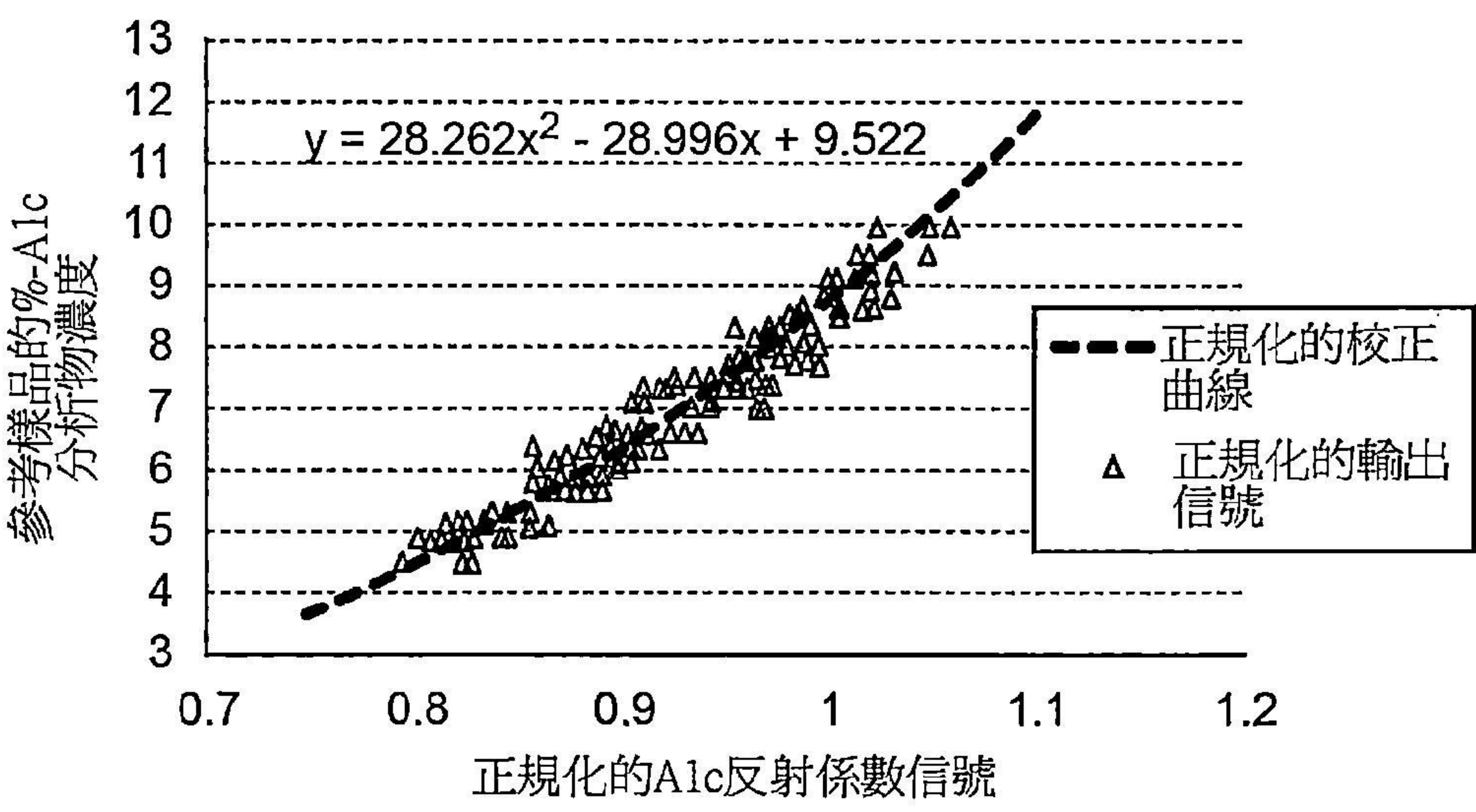


圖1H

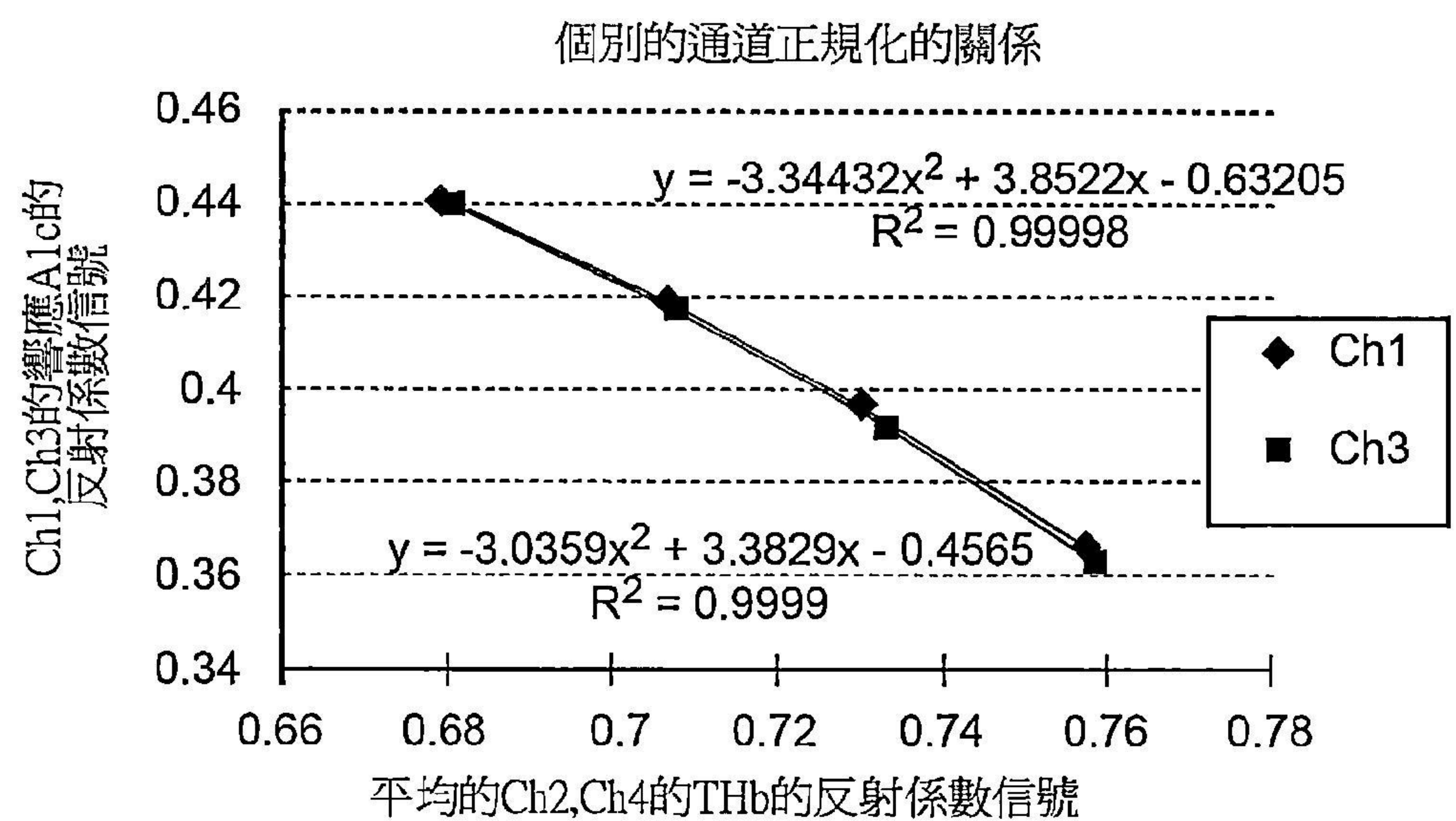


圖2A

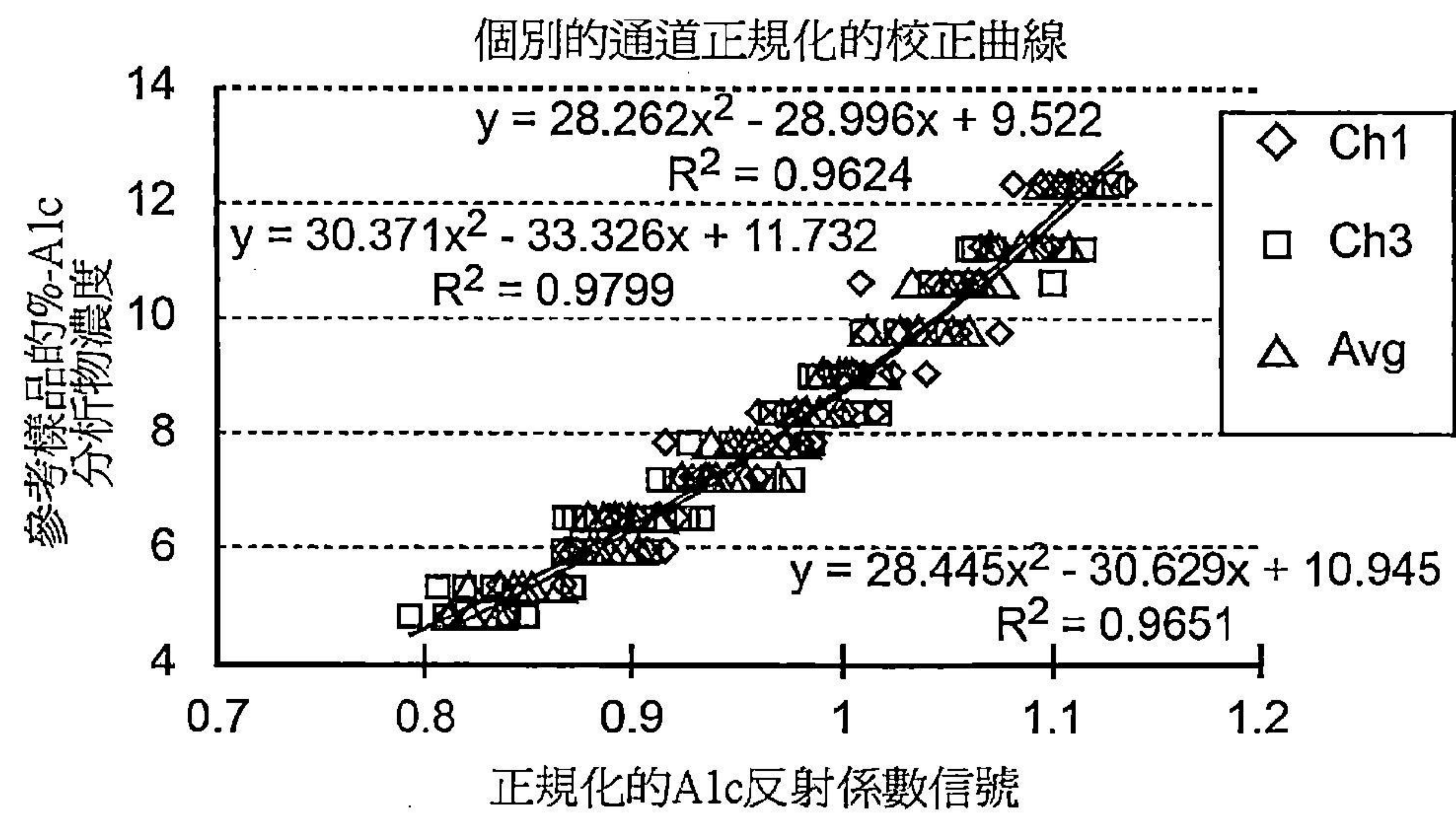


圖2B

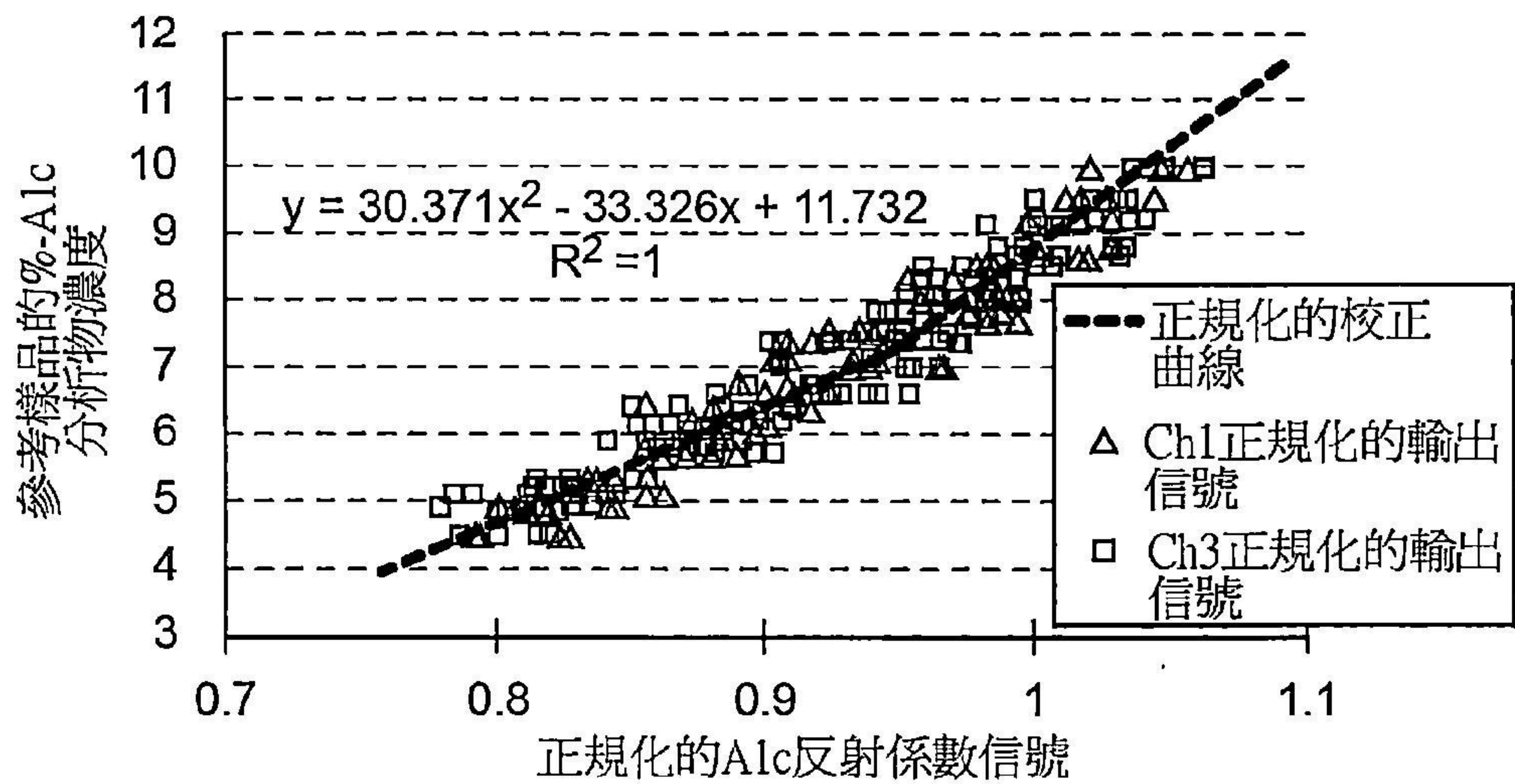


圖2C

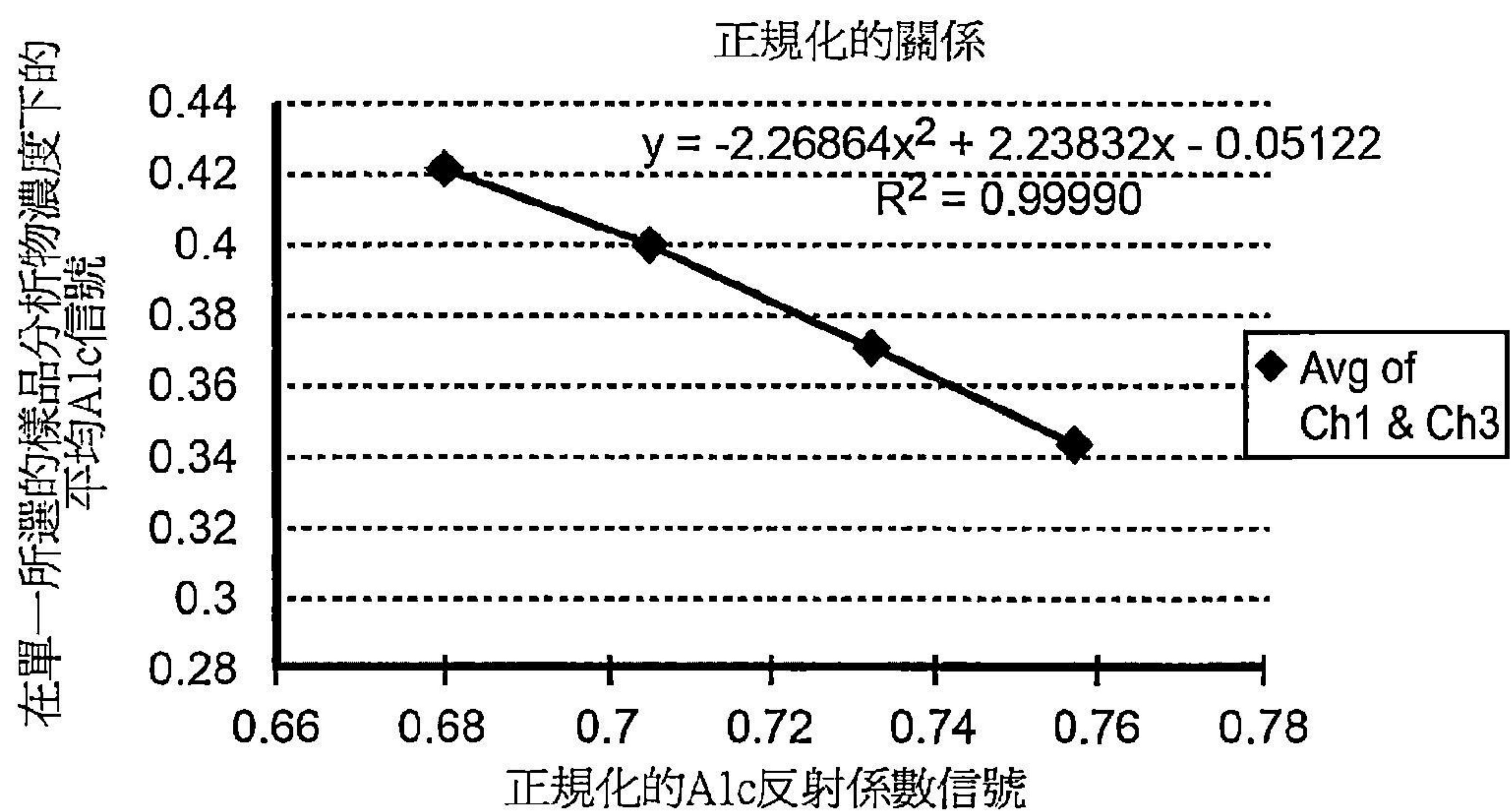


圖2D

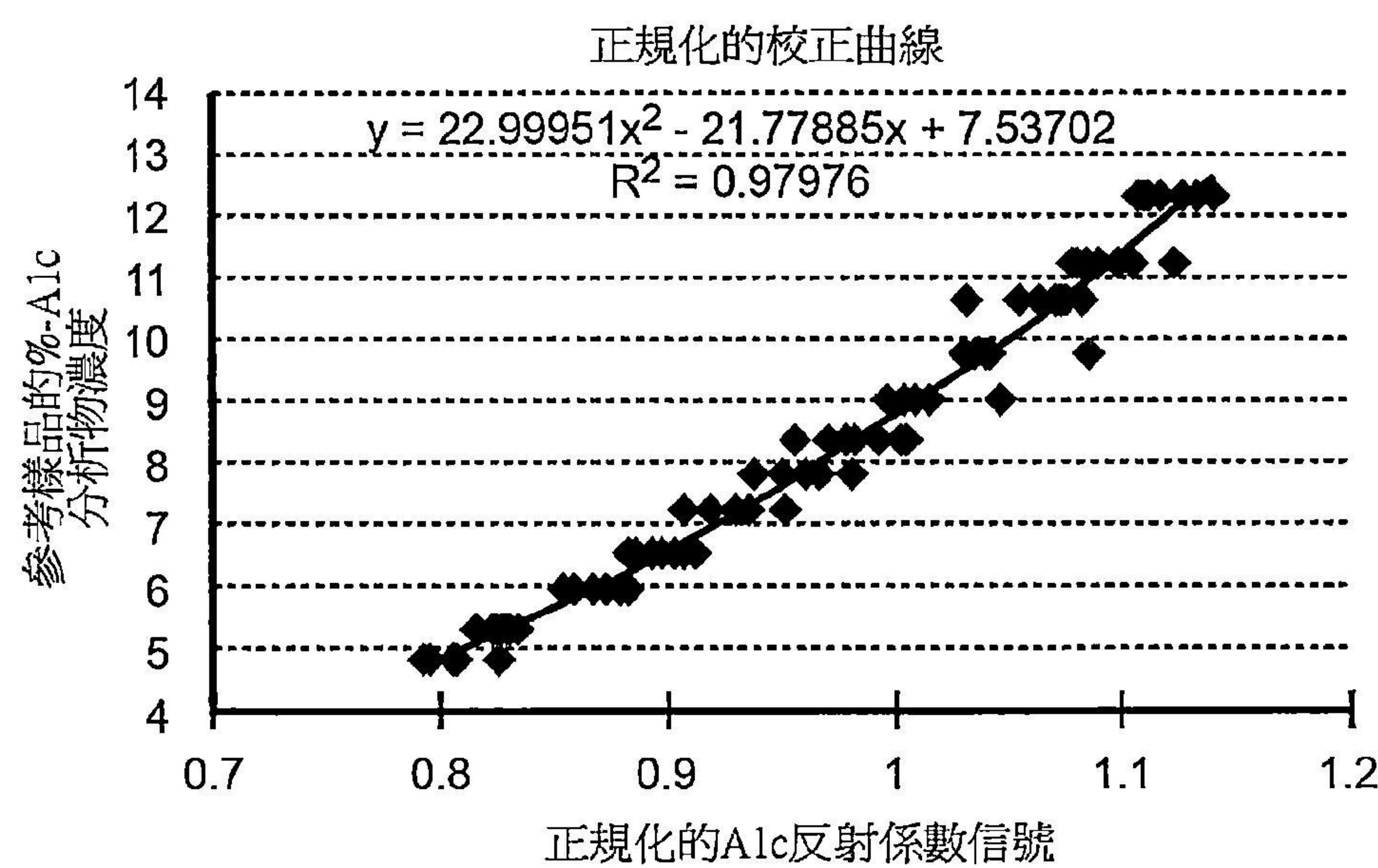


圖2E

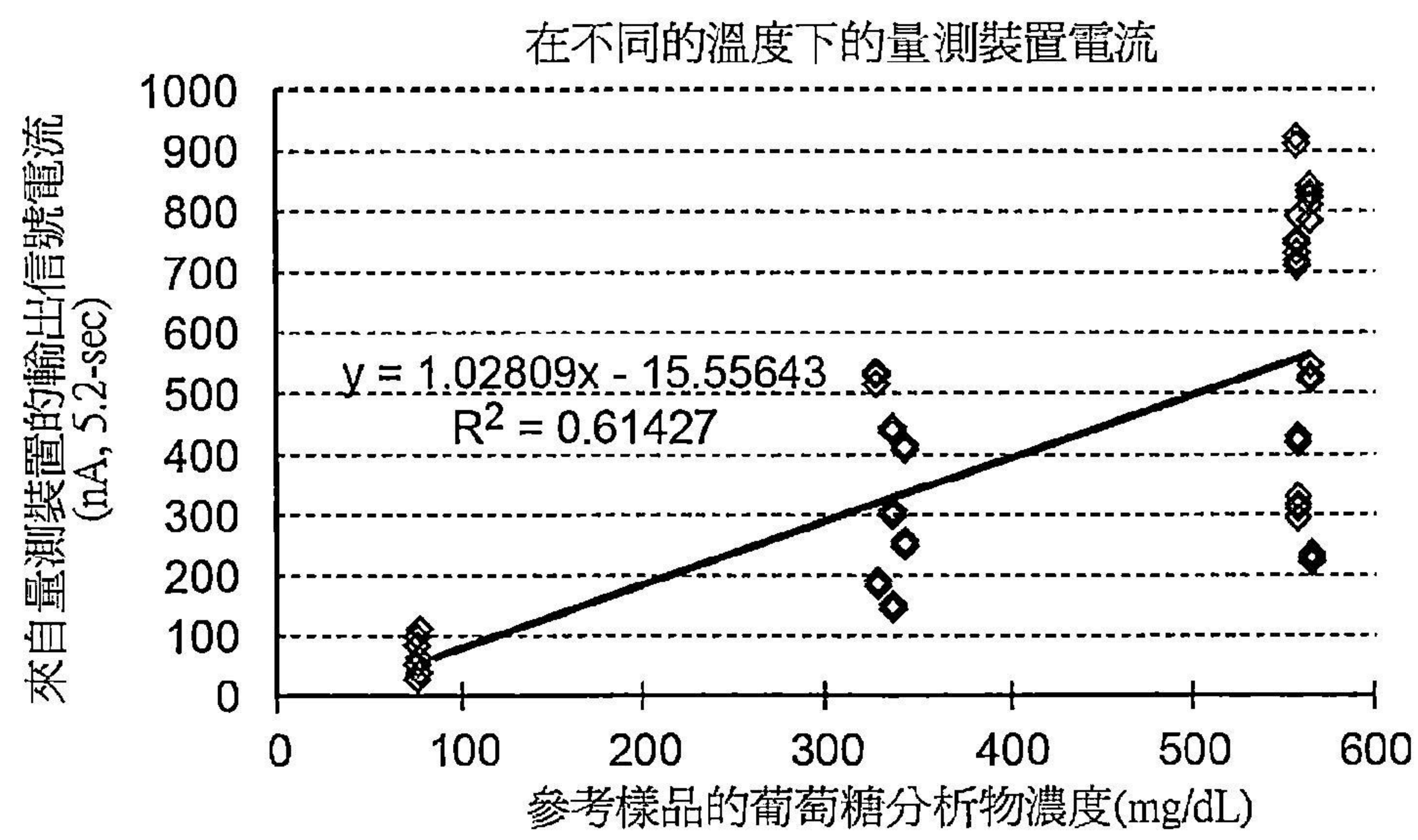


圖3A

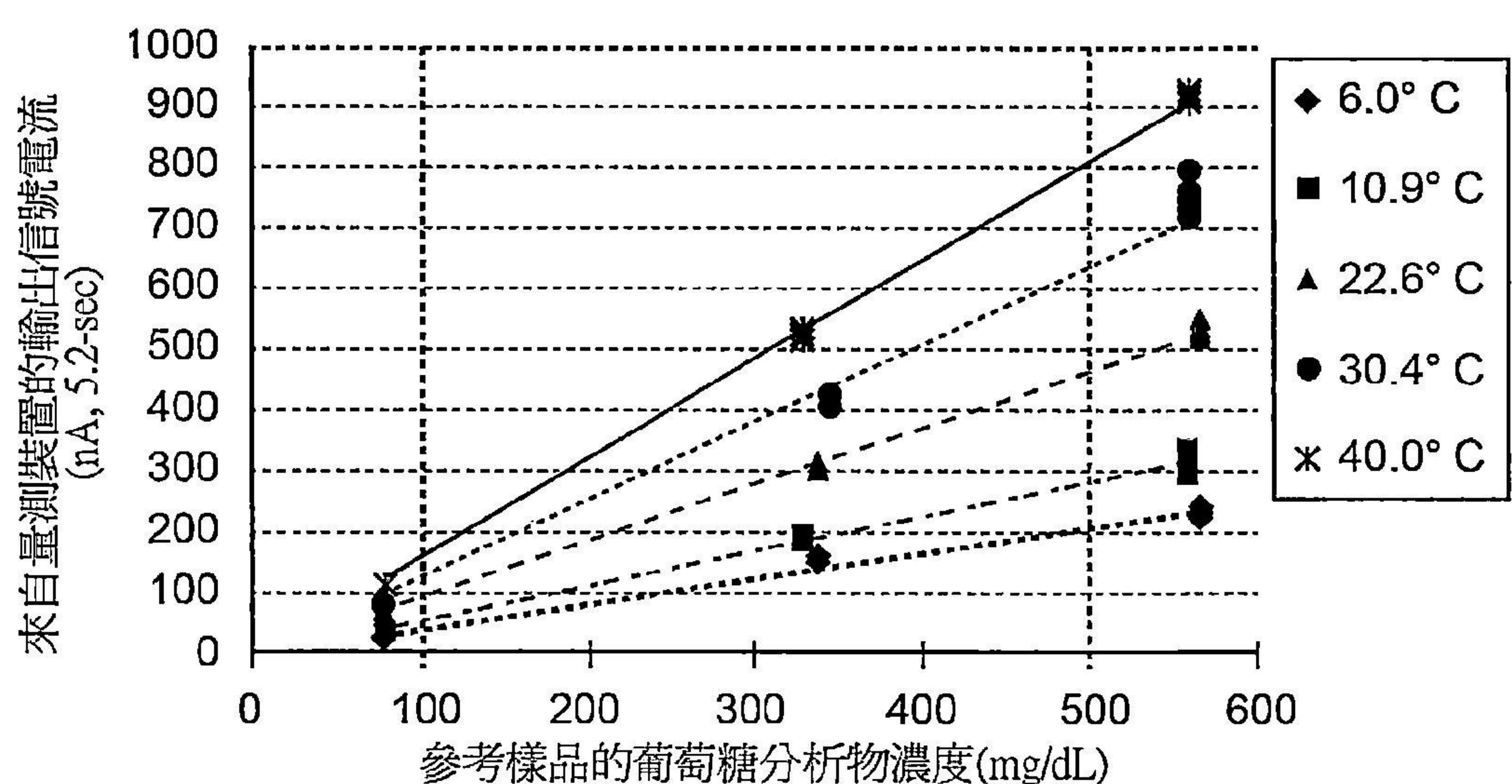


圖3B

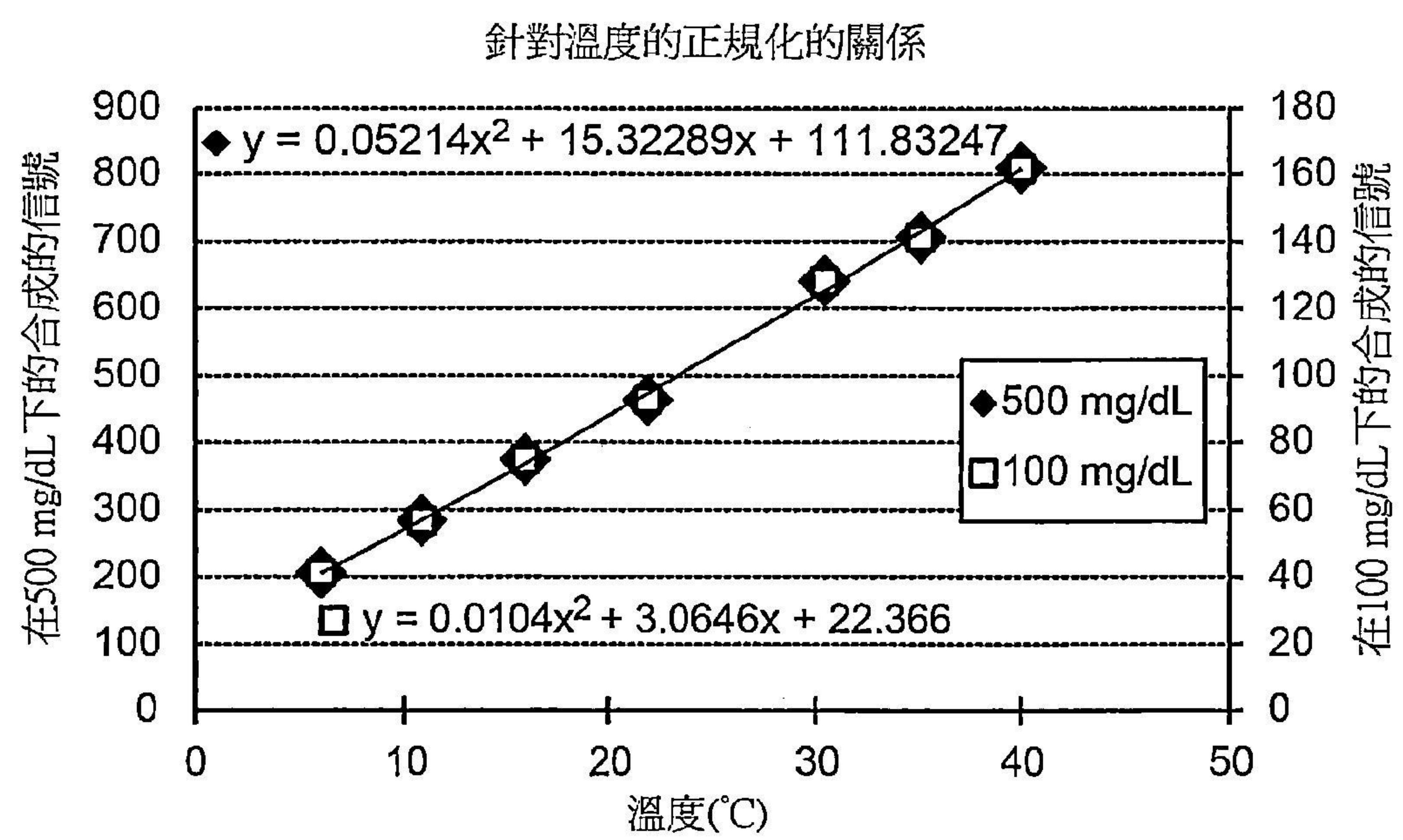


圖3C

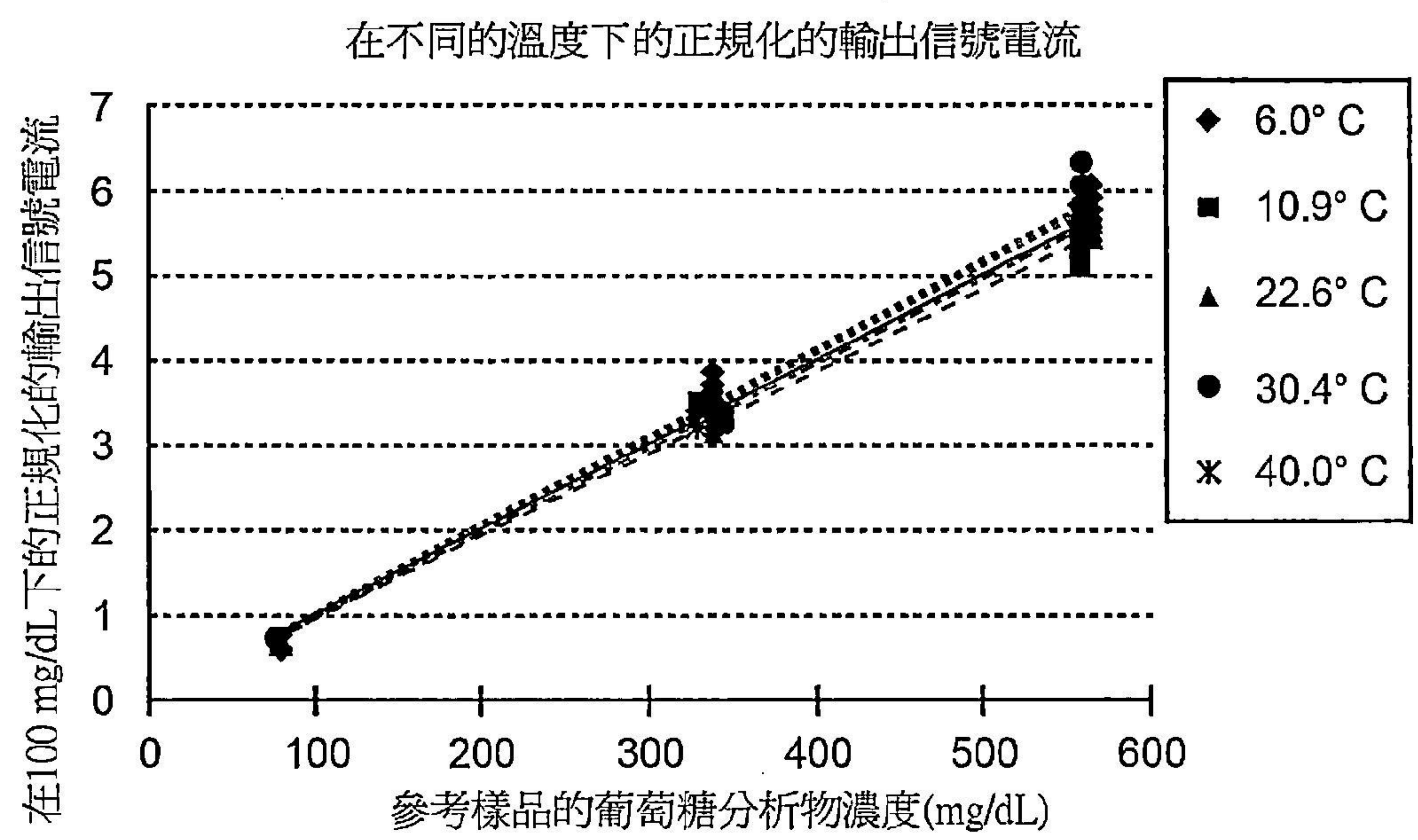


圖3D

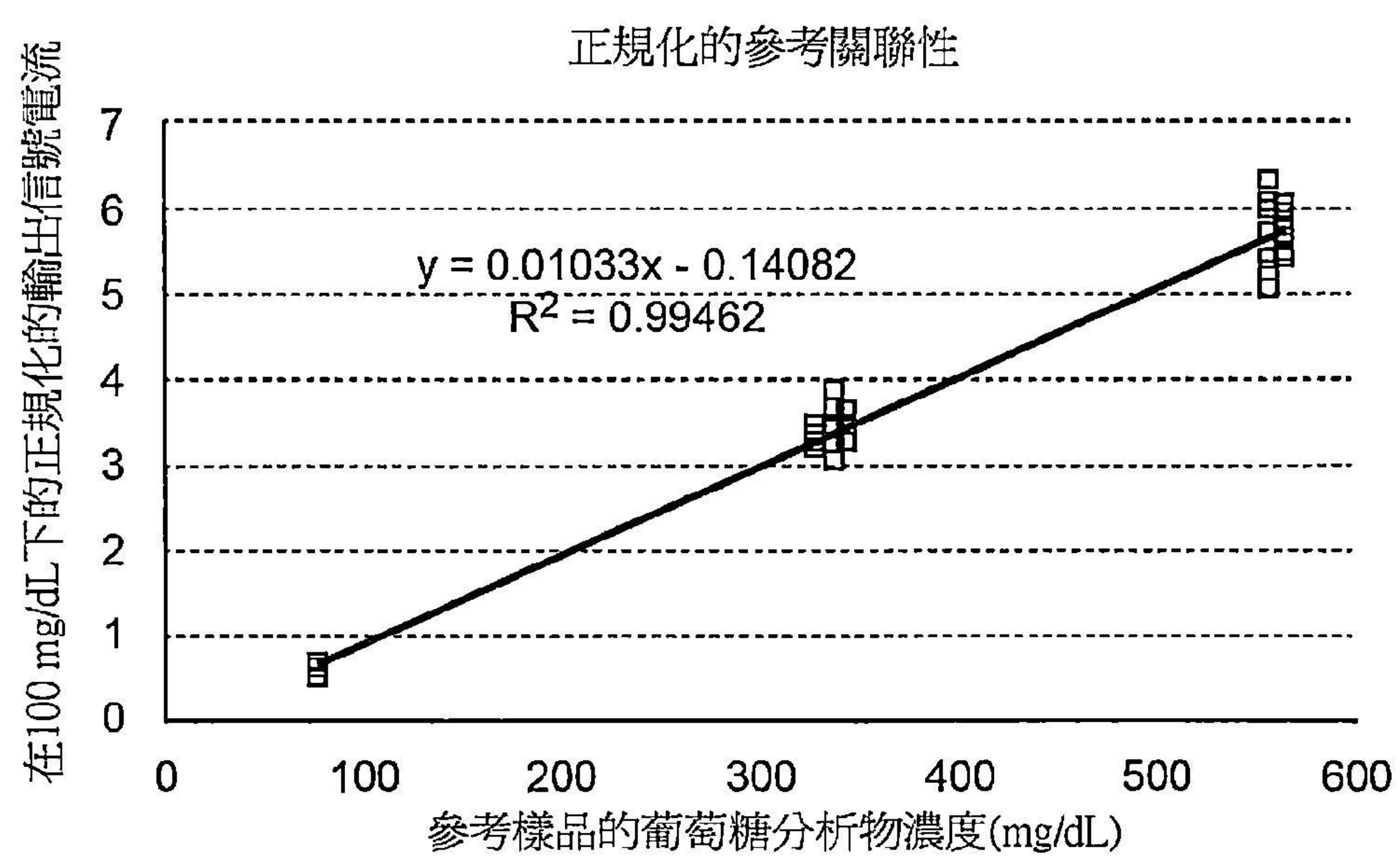


圖3E

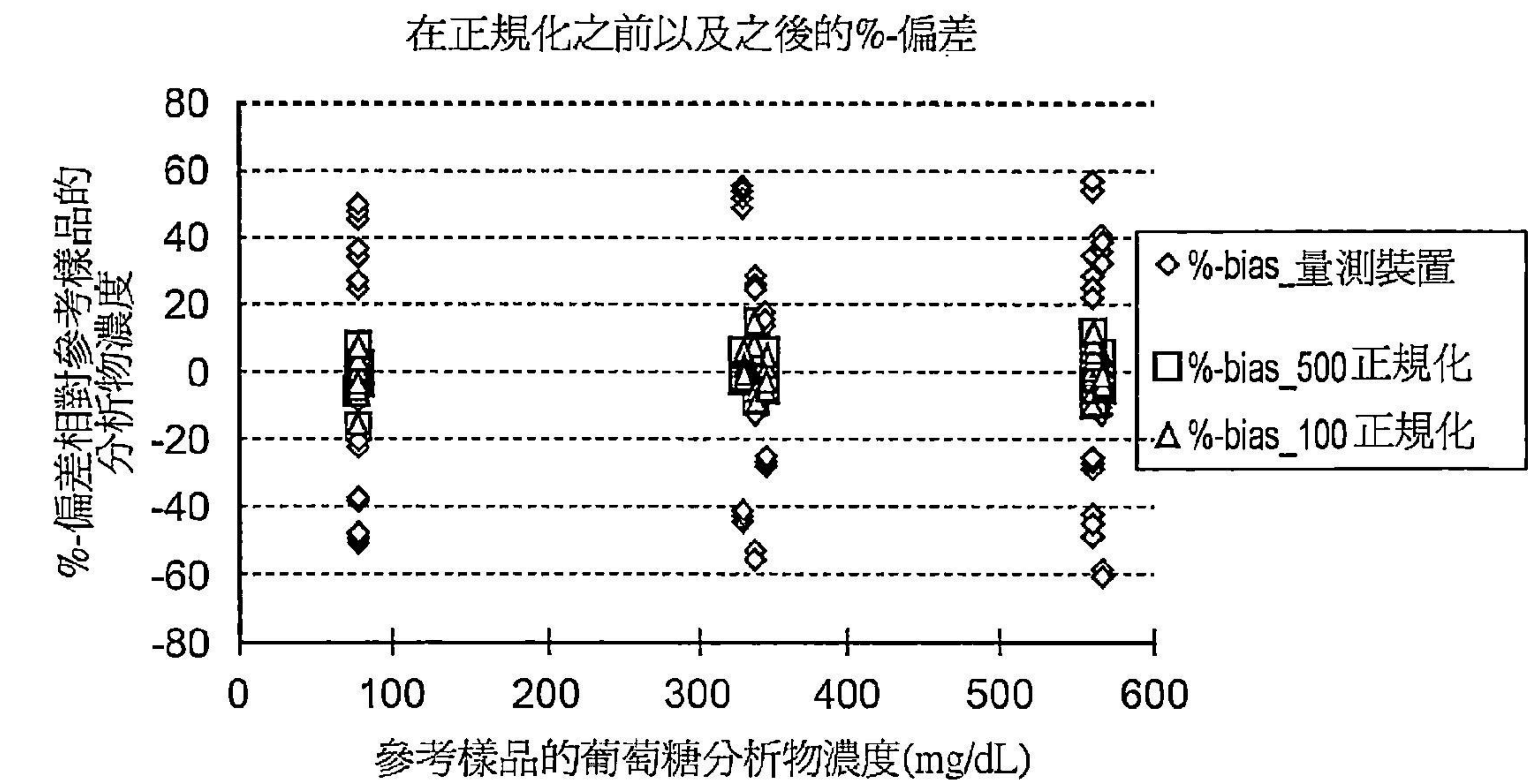


圖3F

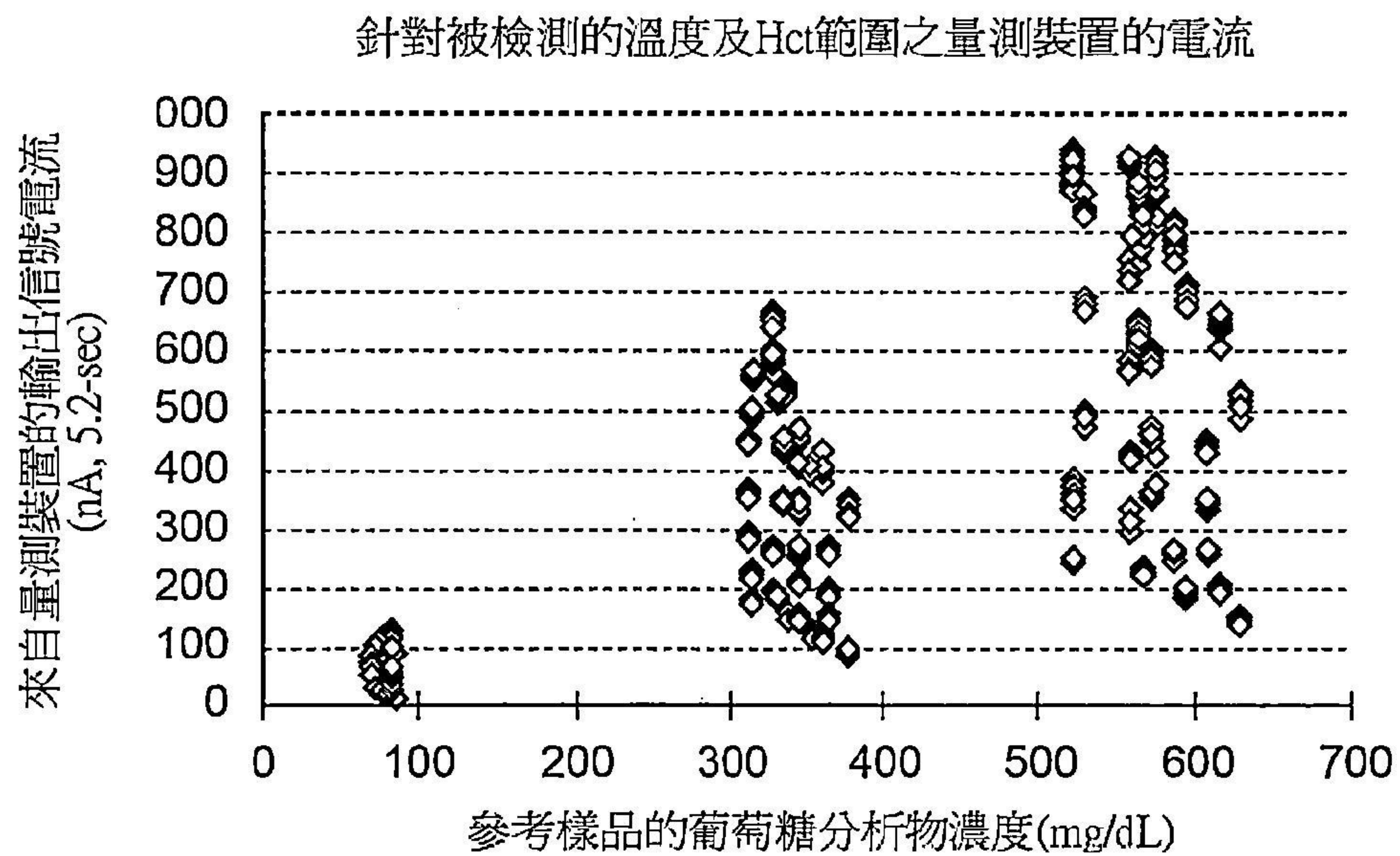


圖4A

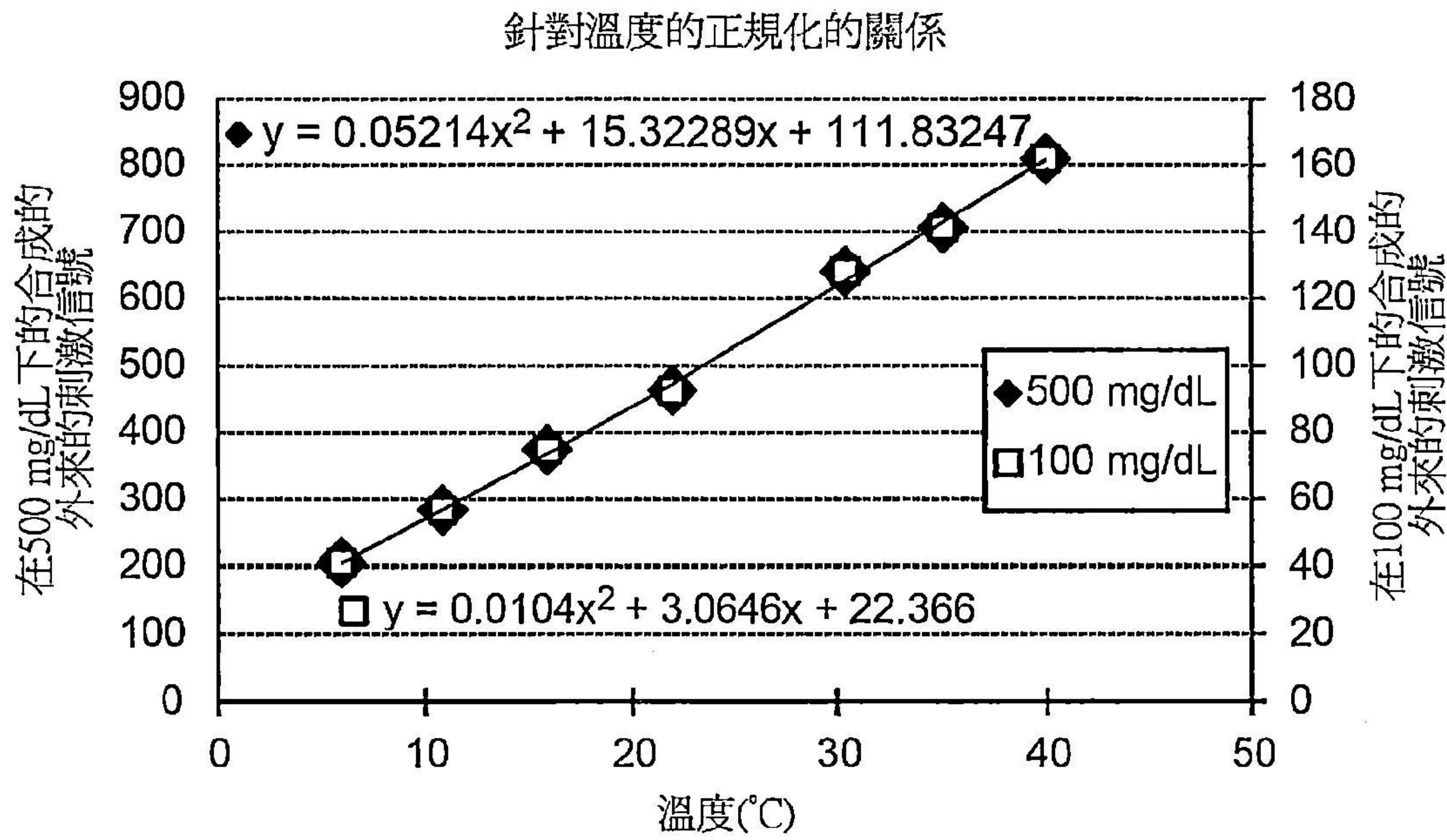


圖4B

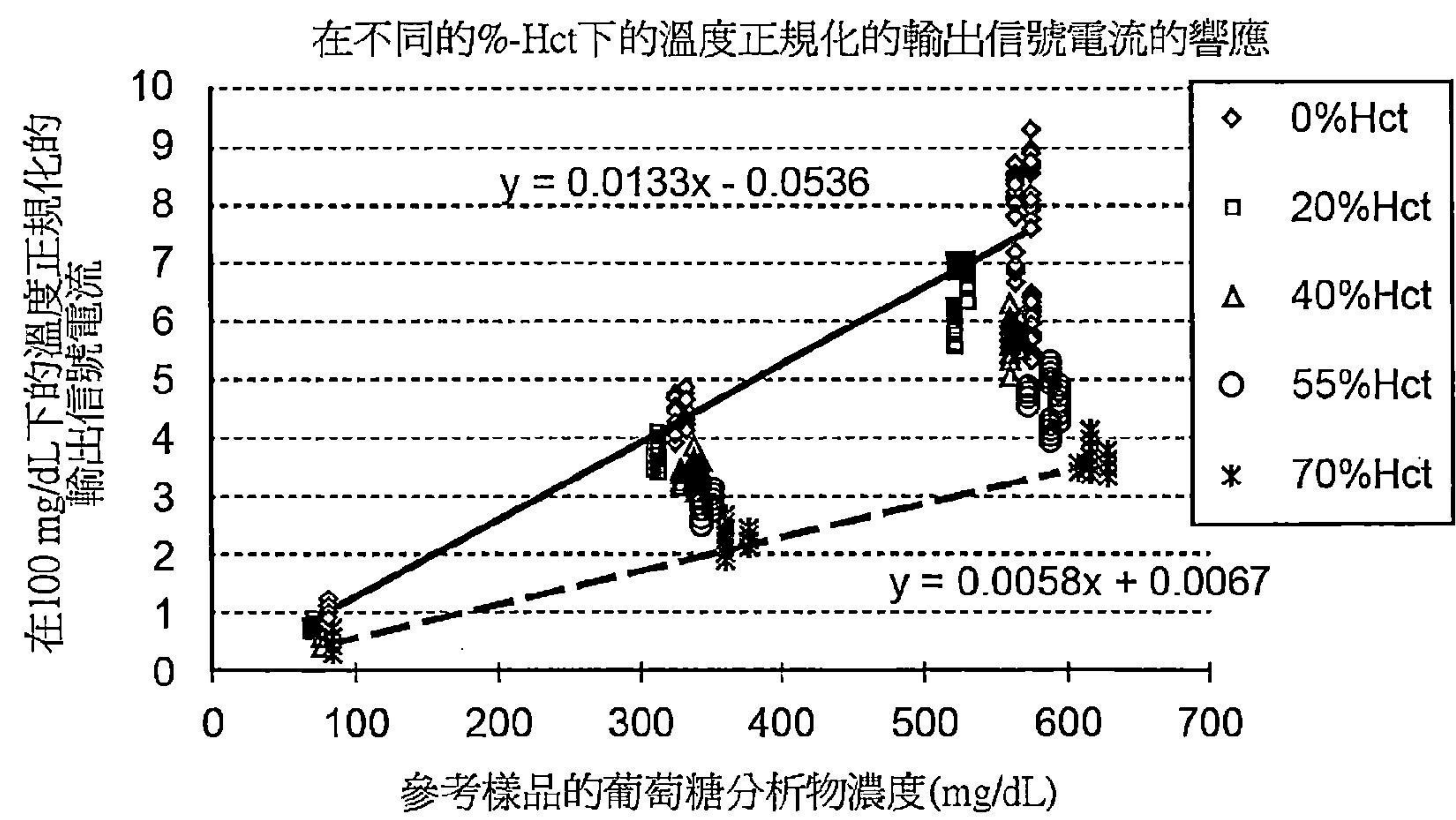


圖4C

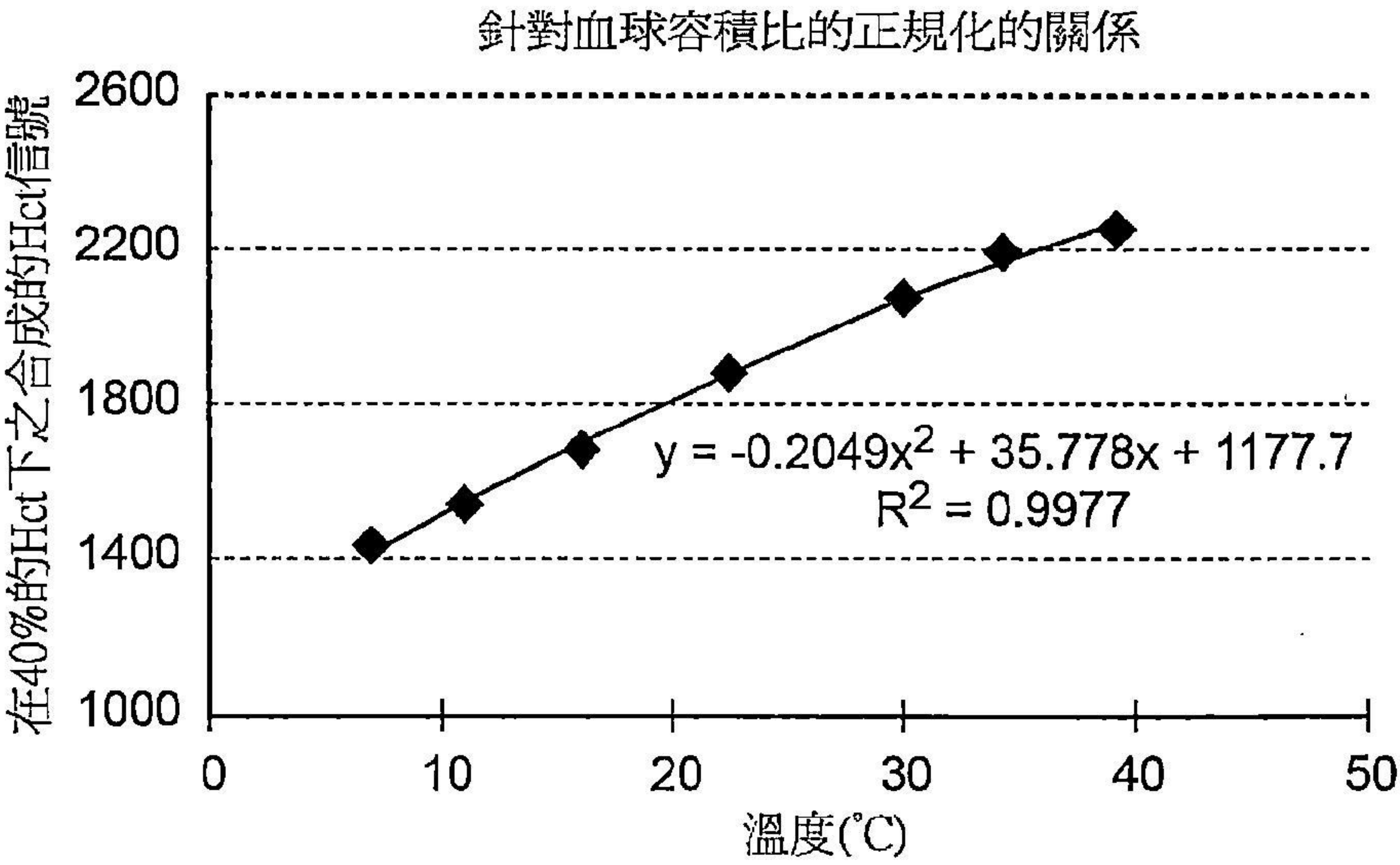


圖4D

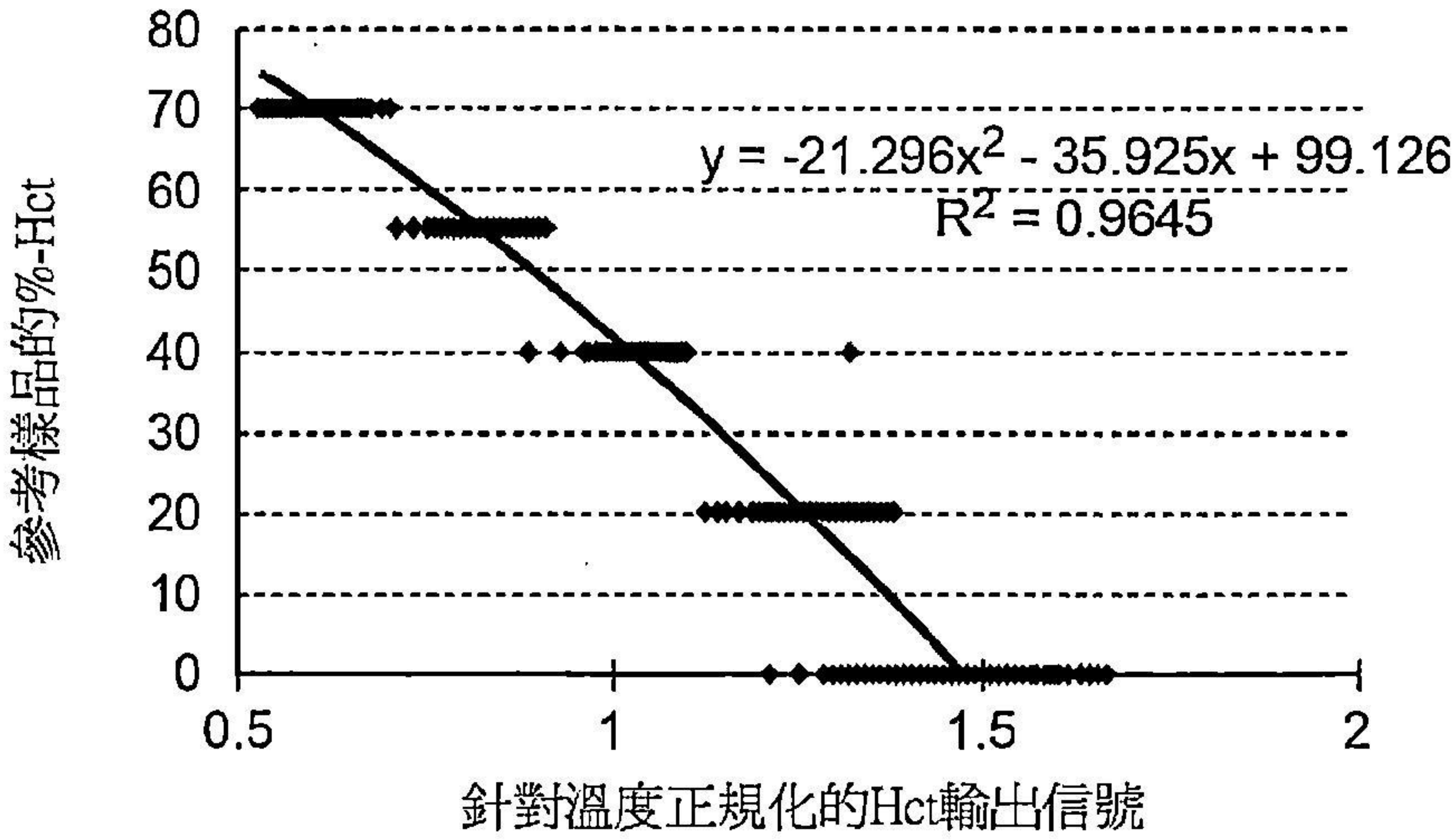


圖4E

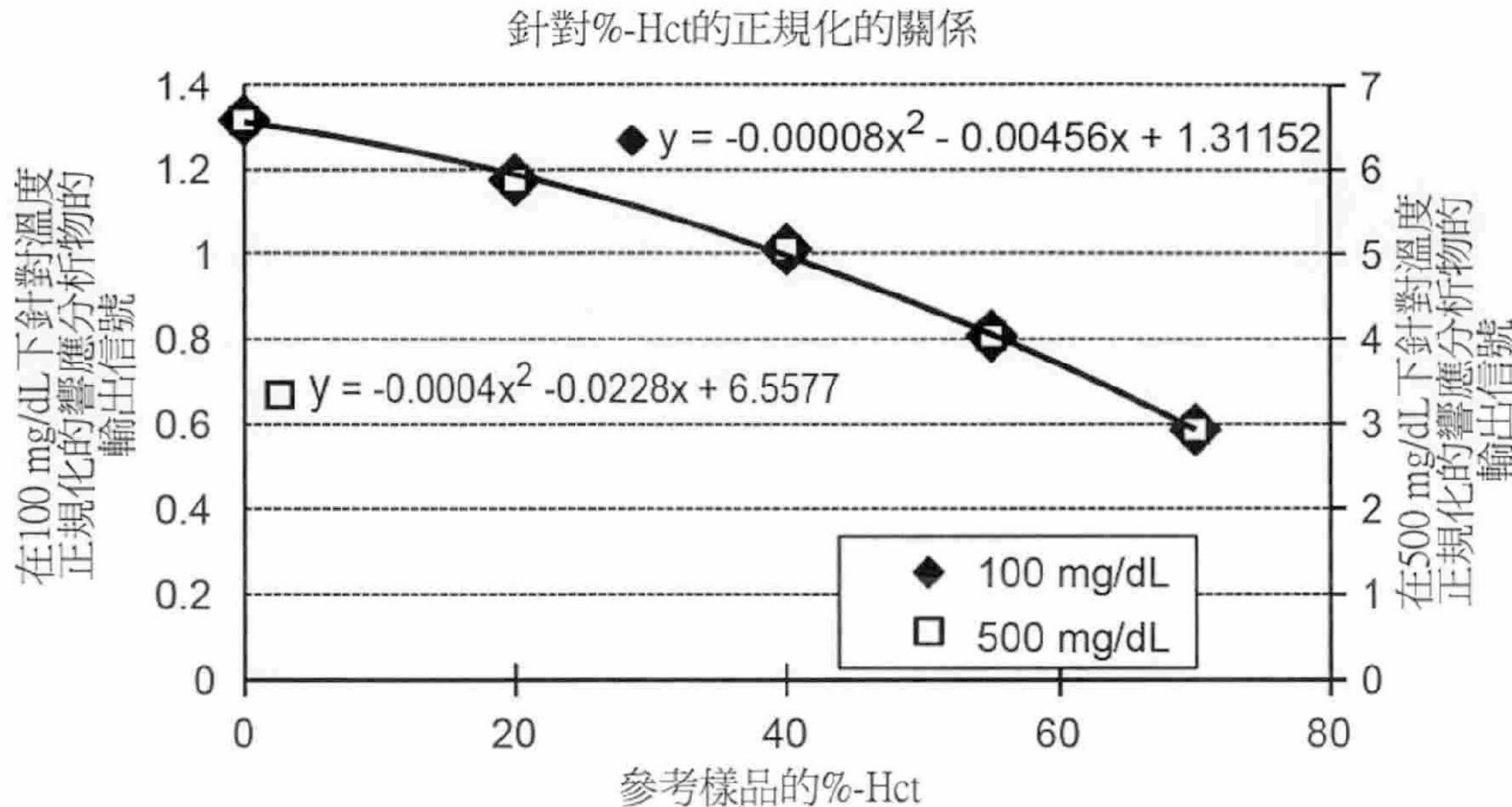


圖4F

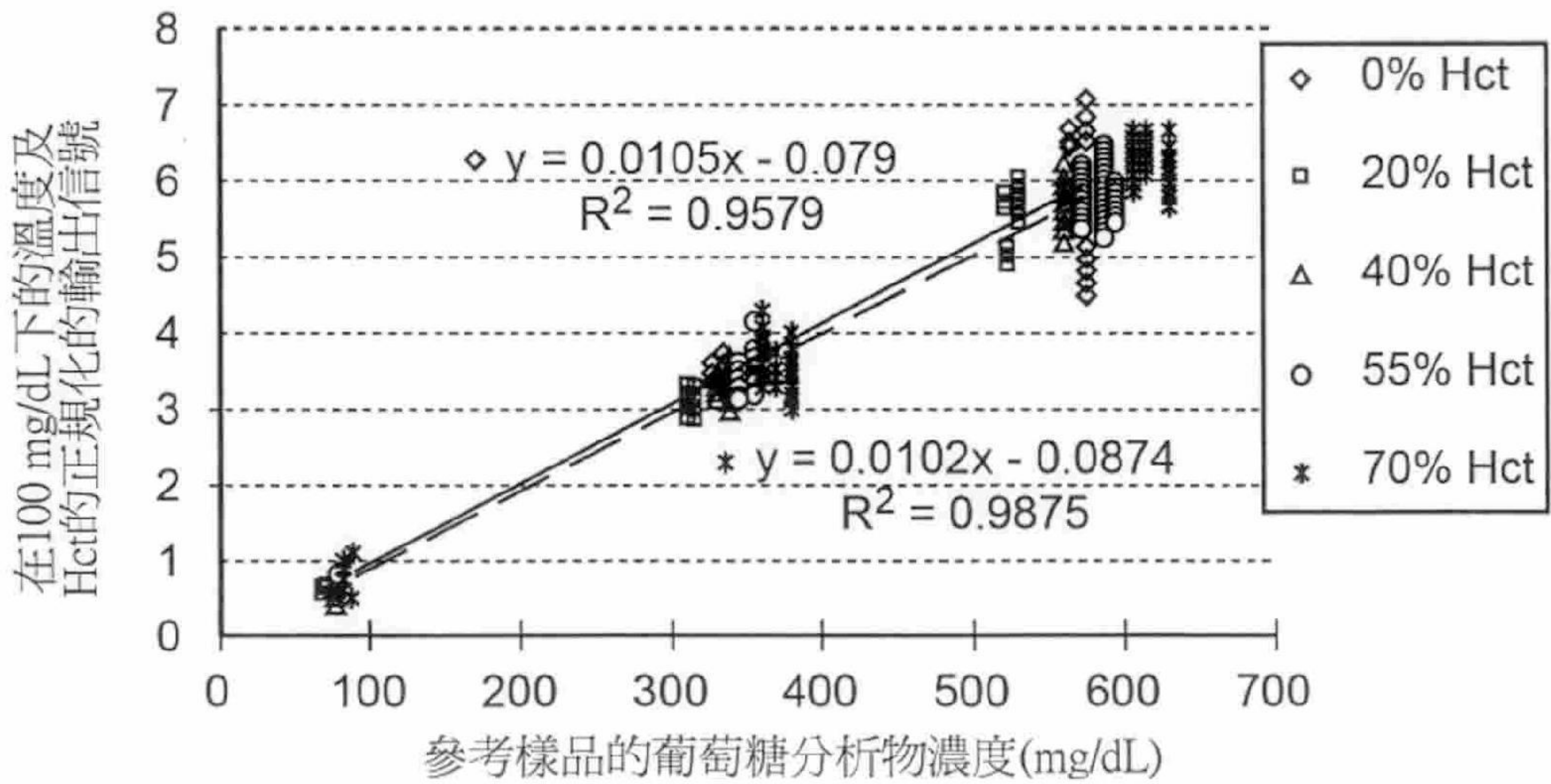


圖4G

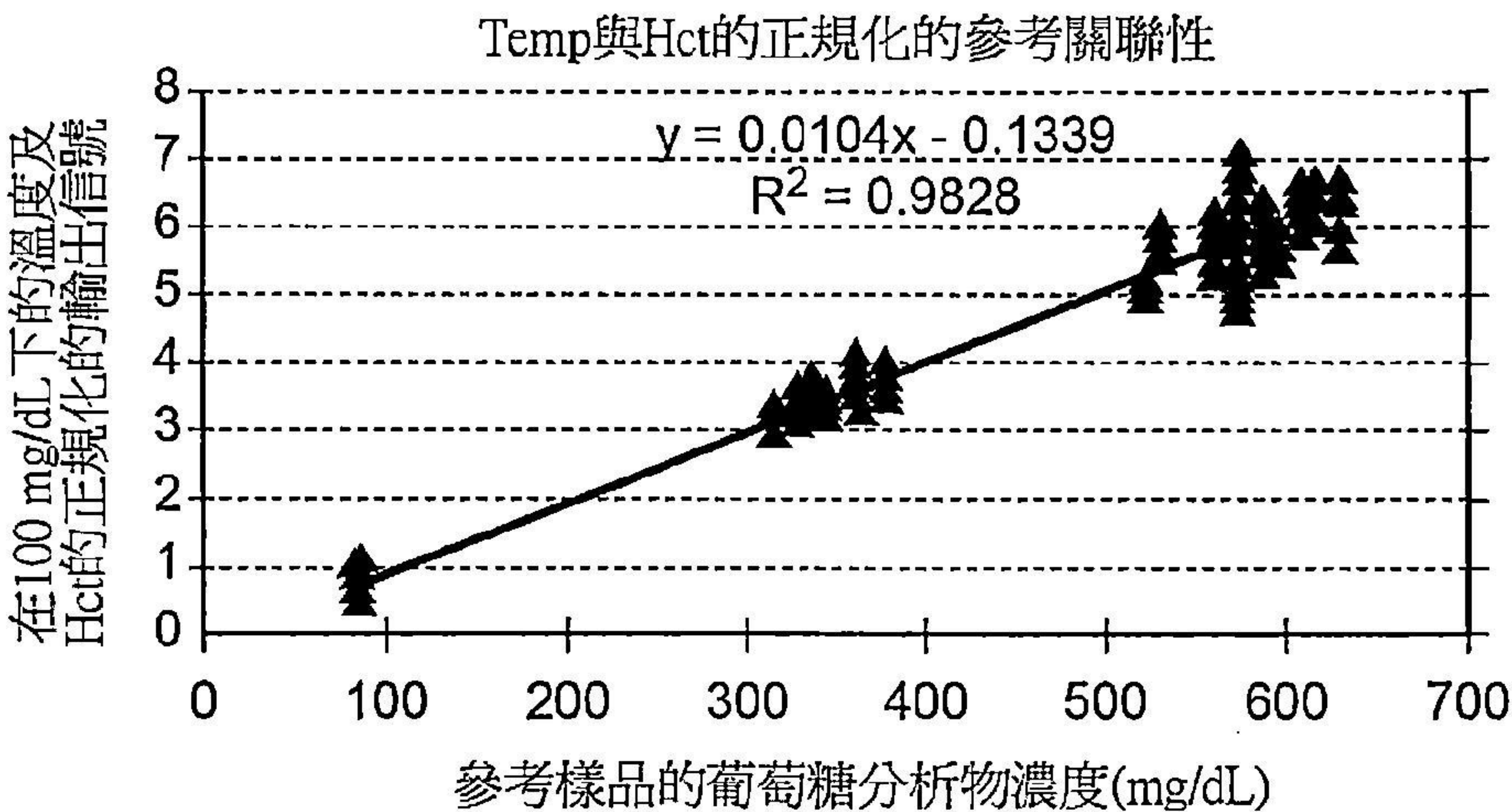


圖4H

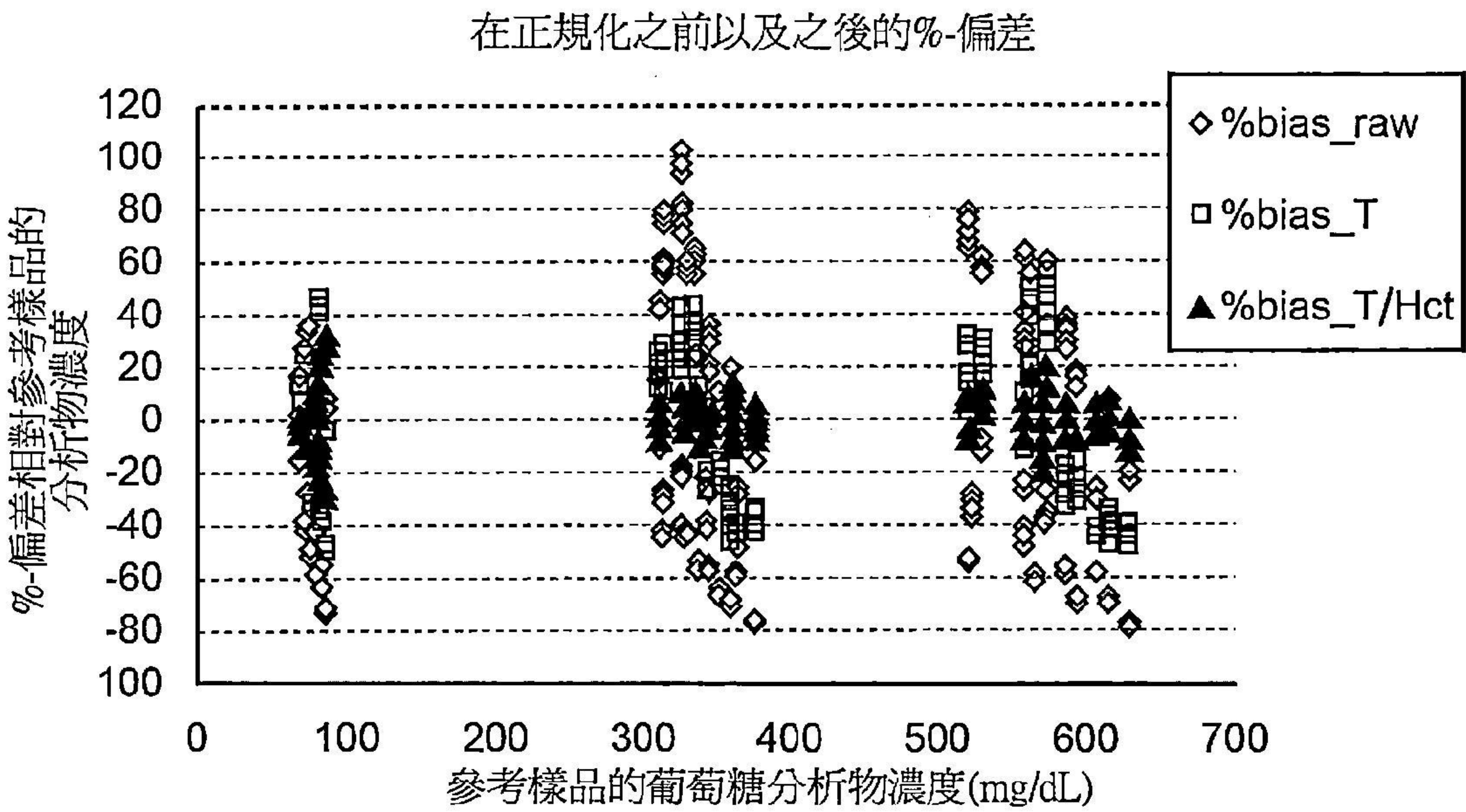


圖4I

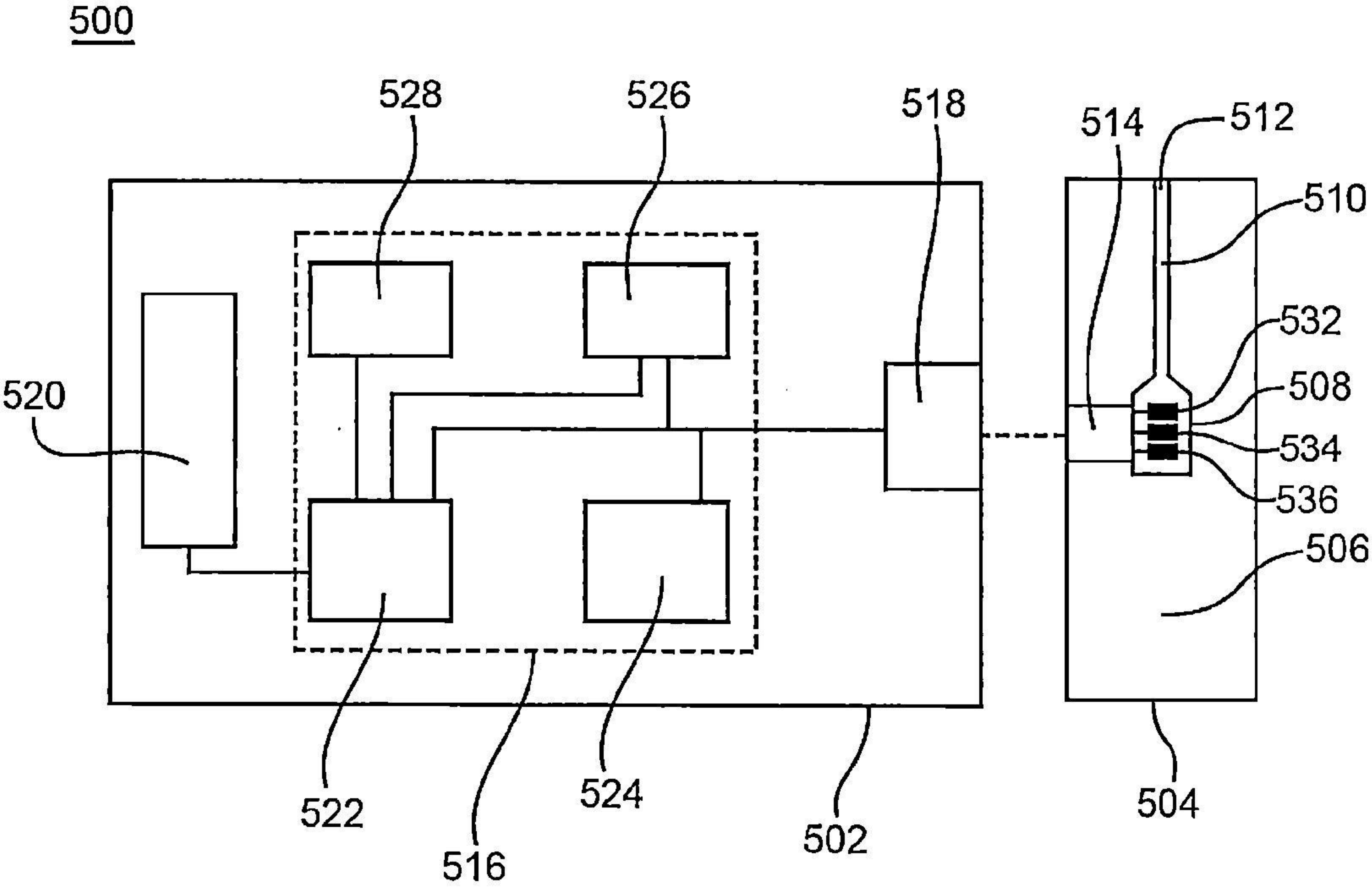


圖5