

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-163393

(P2004-163393A)

(43) 公開日 平成16年6月10日(2004.6.10)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

GO 1 N 21/27

GO 1 N 33/52

F I

GO 1 N 21/27

B

GO 1 N 33/52

B

テーマコード (参考)

2 GO 4 5

2 GO 5 9

審査請求 未請求 請求項の数 4 O L 外国語出願 (全 57 頁)

(21) 出願番号 特願2003-125551 (P2003-125551)  
 (22) 出願日 平成15年4月30日 (2003.4.30)  
 (31) 優先権主張番号 137097  
 (32) 優先日 平成14年5月1日 (2002.5.1)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 596159500  
 ライフスキャン・インコーポレイテッド  
 Lifescan, Inc.  
 アメリカ合衆国、95035 カリフォル  
 ニア州、ミルピタス、ジブラルター・ドラ  
 イブ 1000  
 1000 Gibraltar Driv  
 e, Milpitas, Californ  
 ia 95035, United Sta  
 tes of America

(74) 代理人 100066474

弁理士 田澤 博昭

(74) 代理人 100088605

弁理士 加藤 公延

最終頁に続く

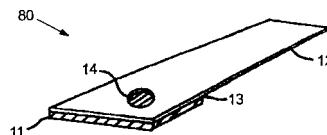
(54) 【発明の名称】 分析物濃度決定用の装置および方法

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】目が不自由な個人において使用が容易であり、最少の痛みを伴い、携帯が可能である分析物の濃度を決定するための装置および方法の提供。

【解決手段】光源、検出器アレイ、複数の異なる領域のそれぞれに一定の十分な量のサンプルが存在しているかを決定するための手段、および十分なサンプルを有していると決定された各領域から検出された反射光に基づいてその分析物の濃度を決定するための手段を備えた装置において、一定の試験片 80 の各領域を照明し、異なる領域のそれぞれから反射率値を得て、各領域から検出された光に基づいてどの領域が十分なサンプルを有しているかを決定し、十分なサンプルを有していると決定された各領域で分析物濃度を導出し、十分なサンプルを有していないと決定された各領域は使用しない。

【選択図】 図 1



**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

一定の試験片を受容して当該試験片に供給される一定の生理学的サンプル中における少なくとも 1 種類の分析物の濃度を決定するように構成されている装置において、

(a) 前記装置に操作可能に付随している前記試験片における複数の異なる領域を照射するための少なくとも 1 個の光源、

(b) 前記複数の異なる領域のそれぞれからの反射光を検出するための一定の検出器アレイ、

(c) 前記検出した反射光に基づいて前記複数の異なる領域のそれぞれが一定の十分な量のサンプルを有しているか否かを決定するための手段、および

(d) 一定の十分な量のサンプルを有していると決定された各領域から検出した前記反射光に基づいて少なくとも 1 種類の分析物の濃度を決定するための手段を備えており、この場合に、一定の十分な量のサンプルを有していないと決定された各領域が前記分析物濃度決定において使用されない装置。

10

**【請求項 2】**

一定の試験片に供給された一定の生理学的サンプル中における少なくとも 1 種類の分析物の濃度を決定するための方法において、

(a) 生理学的サンプルが供給されている前記試験片における複数の異なる領域を照明する工程、

(b) 前記複数の異なる領域におけるそれぞれの領域から一定の反射率値を得る工程、

(c) 前記得られた反射率値に基づいて前記複数の異なる領域のそれぞれが一定の十分な量のサンプルを有しているか否かを決定する工程、および

(d) 一定の十分な量のサンプルを有していると決定された前記複数の異なる領域のそれぞれから前記生理学的サンプル中における少なくとも 1 種類の分析物の濃度を導出する工程を含み、この場合に一定の十分な量のサンプルを有していないと決定された各領域が前記導出において使用されない方法。

20

**【請求項 3】**

一定の生理学的サンプル中における一定の分析物の濃度を決定するためのキットにおいて、

(a) 請求項 1 に記載の一定の装置、および

(b) 少なくとも 1 個の試験片を含むキット。

30

**【請求項 4】**

一定の生理学的サンプル中における一定の分析物の濃度を決定するためのキットにおいて、

(a) 請求項 1 に記載の一定の装置、および

(b) 前記サンプルを入手するための一定の要素および対照溶液の少なくとも一方を含むキット。

**【発明の詳細な説明】****【0001】****【発明の属する技術分野】**

本発明の分野は分析物濃度決定である。

40

**【0002】****【従来の技術】**

生理的サンプルにおける分析物濃度決定は今日の社会においてその重要性を高めつつある。このようなアッセイまたは定量は臨床実験室における試験、家庭における試験等を含む種々の用途の設備において有用であることが分かっており、これらの試験の結果は種々の病状の診断および管理において傑出した役割を果たしている。関連の分析物は糖尿病の管理におけるグルコース、心臓脈管の状況のモニターにおけるコレステロール等を含む。

**【0003】**

上記のような高まりつつある分析物濃度決定の重要性に応じて、臨床的および家庭用の両

50

方の試験における種々の分析物濃度決定のプロトコルおよび装置がこれまでに開発されており、特に、種々の異なる分析物の存在および濃度決定のためにそれぞれの患者が自分の血液を試験することを可能にするための種々の分析物測定用の装置および方法が当業界においてよく知られている。この分野において重要であり有用なことは光学に基づく測定用の装置および方法であり、この場合に、一定のサンプルが光により照射され、その反射光が検出されることにより一定の分析物濃度が得られる。このような光学に基づく各種の測定プロトコルにおいて重要なことは試験片またはカード部材を使用する各種のアッセイ・システムおよびこれらの試験片を読み取るための各種の計器の使用方法である。一般的に、血液、血液誘導体、間質液、尿等のような一定の生理的サンプルが一定の試験片に導入されてその試験片における特定の試験領域または測定領域を湿らせる。この結果、サンプルがその試験領域に付随する特定の試薬または成分と反応してこれらの領域内において一定の変色を生じ、この場合にその試験片はサンプルにより既に濡れている。この試験領域から検出される反射光が、上述したように、当該反射光の量を分析物濃度に関連付けることにより一定の分析物濃度を得るために用いられる。

10

#### 【0004】

上記のような一定の測定された反射率の値を用いて分析物濃度決定を行なうための装置および方法の特徴はそのサンプルの大きさおよびサンプルの均一なまたは一様な分布がその最終的な測定に一定の影響を与える可能性があることであり、この場合に、過度に少ないサンプルまたは均一に供給されていないサンプルは誤ったあるいは不正確な結果を生じる可能性がある。特に、不十分な量のサンプルが試験片に供給され、且つ／または、サンプルが均一に供給されていない場合には、このサンプルによりその試験片の一部分のみが濡れて、その試験片の別の部分は濡れていない状態になる。従来の光学に基づく測定用の装置および方法において、光はサンプルにより濡れていない試験片の部分を含む全体の試験領域から検出される。しかしながら、このような試験領域における濡れていない部分から検出される光を使用することにより、その分析物濃度の決定が誤るまたは不正確になる可能性がある。

20

#### 【0005】

不十分であり、さらに／または、不均一に供給されるサンプルについての上述したような問題を解消する試みは依然として完全に適当にはなっていない。この最も簡単な方法において、十分なサンプルが供給されているか否か、および試験領域が均一に濡れているか否かを視覚的にモニターすることが使用者に義務として課せられている。しかしながら、このような視覚的なモニターは、特に、一般的に視力を損なっている糖尿病患者の場合において、高度に信頼性であるとは言えない。

30

#### 【0006】

上記のような問題を解消する別の試みにおいて、特許文献1は電磁スペクトルの赤外域における水の吸収に基づいてサンプルの量が十分であるか否かを推定する一定の装置を記載している。しかしながら、このような装置は定量的な分析のための一定の手段および一定の赤外域のトランスデューサおよび受信機を必要とし、それゆえ、糖尿病患者による家庭におけるグルコース試験等のための携帯可能なシステムとしての使用において不都合である。さらに、上記特許文献1において開示されている装置の使用において、サンプルが不均一に供給されている場合が容易に確認できない。

40

#### 【0007】

特許文献2および特許文献3もまた2種類の異なる試験片の部位から得たそれぞれの値を互いに比較することにより上記の問題を解消することを試みており、この場合に、特定の大きさのずれが、その測定の場合が均一に濡れていないことが示す。不均一であることが示された場合に、その使用者はさらに多量のサンプルを供給するように促され、特定の場合において、過度に時間が経過して一定の新しい試験を開始する必要があることを知らせる。すなわち、上記の特許文献2および特許文献3はいずれも少量の供給されるサンプルおよび／または不均一に濡れている測定領域による分析物濃度決定を行わず、その代わりに、使用者がさらに多量のサンプルを試験片に供給すること、あるいは、新しい試験

50

を開始することを必要としている。しかしながら、これらの選択手段はいずれも完全に十分であるとは言えない。

【0008】

使用者がさらに多量のサンプルを供給することを促される場合に、その使用者は針を突刺した初期的な部位を絞ってその部位からさらに多量の血液を「しぼり出す(milk)」かマッサージにより押し出すことを試みる必要があるか、その使用者は自分の皮膚を別の部位において再び孔あけすることが必要になる。しかしながら、この使用者がさらに多量の血液を供給することを促される時間までに、血液は速やかに凝固するので、別の部位を一定の針により孔あけすることが必要になる場合が多い。このようなサンプルを入手するための孔あけ処置は痛みを伴う可能性があり、試験を行なうために必要なサンプル量を得るために多数回にわたり皮膚を孔あけすることが必要である場合にはその痛みがひどくなることが明らかである。このような痛みのために、一定の分析物を頻繁にモニターすることを必要とする各個人が単純に関連の分析物のモニターを共に回避することがよくある。例えば、糖尿病患者の場合において、一定の処方された基準に基づいてそれぞれのグルコース量を測定しなければ、そのグルコース量を適正に調整するために必要な情報を欠くことになる。さらに、このような調整されないグルコース量は極めて危険であり生命を脅かすことさえも有り得る。

10

【0009】

また、一定の新しい、第2の試験を開始することが必要になる場合には、一定の新しい試験片がこの第2の試験のために必要になる。従って、この第2の試験において使用するための一定の新しい試験片の代わりに初めの不完全な試験のために使用した試験片が廃棄され、結果として、1回の分析物濃度決定のために、1個ではなく、2個の試験片が使用されることになる。このことは試験片に基づく分析物濃度決定の既に高い費用をさらに高める。

20

【0010】

【特許文献1】

欧州特許公開第EPB0087466号明細書

【特許文献2】

米国特許第5,889,585号明細書

【特許文献3】

米国特許第6,055,060号明細書

30

【0011】

【発明が解決しようとする課題】

従って、正確な各種の分析物濃度を提供するための新しい装置および方法の開発に関心が寄せられ続けており、この場合に、少量のサンプルが一定の試験片の測定領域に供給され、且つ/または、その試験片の測定領域がサンプルにより一様にまたは均一に濡れていない。特に重要なことは、特に視覚的に損なわれている各個人において使用が容易であり、最少の痛みを伴い、携帯が可能である上記のような装置および方法の開発であると考えられる。

【0012】

40

【課題を解決するための手段】

一定の生理学的サンプル中における一定の分析物の濃度を決定するための装置および方法が提供される。本発明の装置は当該装置の中に挿入されている一定の試験片における複数の異なる領域を照射するための少なくとも1個の光源、上記複数の異なる領域のそれぞれから反射した光をそれぞれ検出するための一定の検出器アレイ、上記複数の異なる領域から反射した光を決定することにより一定の十分な量のサンプルがこれらの領域のそれぞれに存在しているか否かを決定するための手段、および十分なサンプルを有していると決定された各領域から検出された反射光に基づいてその分析物の濃度を決定するための手段を備えており、この場合に、十分なサンプルを有していないと決定された各領域は上記の分析物濃度決定において使用されない。

50

## 【 0 0 1 3 】

また、一定の試験片に供給される一定の生理学的サンプル中における一定の分析物の濃度を決定するための本発明の方法において、上記生理学的サンプルが供給されている試験片における複数の異なる領域が照明され、これら複数の異なる領域のそれぞれから一定の反射率値が得られ、これら複数の異なる領域のそれぞれから得た反射率のデータが十分な量のサンプルを示しているか否かが決定され、上記生理学的サンプル中における分析物の濃度が十分なサンプルを有していると決定された各領域から導出され、この場合に、十分なサンプルを有していないと決定された各領域は上記導出において使用されない。さらに、この本発明の方法の実施において使用するためのキットも提供される。

## 【 0 0 1 4 】

10

## 【発明の実施の形態】

一定の生理学的サンプル中における一定の分析物の濃度を決定するための装置および方法が提供される。本発明の装置は当該装置の中に挿入されている一定の試験片における複数の異なる領域を照射するための少なくとも1個の光源、上記複数の異なる領域のそれぞれから反射した光をそれぞれ検出するための一定の検出器アレイ、上記複数の異なる領域から反射した光を決定することにより一定の十分な量のサンプルがこれらの領域のそれぞれに存在しているか否かを決定するための手段、および十分なサンプルを有していると決定された各領域から検出された反射光に基づいてその分析物の濃度を決定するための手段を備えており、この場合に、十分なサンプルを有していないと決定された各領域は上記の分析物濃度決定において使用されない。

20

## 【 0 0 1 5 】

また、一定の試験片に供給される一定の生理学的サンプル中における一定の分析物の濃度を決定するための本発明の方法において、上記生理学的サンプルが供給されている試験片における複数の異なる領域が照明され、これら複数の異なる領域のそれぞれから一定の反射率値が得られ、これら複数の異なる領域のそれぞれから得た反射率のデータが十分な量のサンプルを示しているか否かが決定され、上記生理学的サンプル中における分析物の濃度が十分なサンプルを有していると決定された各領域から導出され、この場合に、十分なサンプルを有していないと決定された各領域は上記導出において使用されない。さらに、この本発明の方法の実施において使用するためのキットも提供される。

## 【 0 0 1 6 】

30

本発明を説明する前に、本発明が以下に説明する本発明の特定の各実施形態に限定されないこと、従って、当然に、変更可能であることが理解されるべきである。さらに、本明細書において使用されている各用語が特定の各実施形態だけを説明することを目的としていて、限定することを目的としていないこと、それゆえ、本発明の範囲が本明細書において記載されている特許請求の範囲のみにより限定されることも理解されるべきである。

## 【 0 0 1 7 】

一定の値の範囲が与えられる場合に、その範囲およびそれ以外に述べられているあらゆる範囲の上限値と下限値との間における各中間の値、または上記述べられている範囲内の各中間の値は、その内容が特別に明示しない限り、その下方の制限値の1 / 10の単位まで、本発明に含まれる。これらの比較的に小さい範囲における上限値および下限値はそれぞれの比較的に小さい範囲内に独立して含まれることが可能であり、上記述べられている範囲において特定の除外される制限値として本発明の範囲に含まれることもある。また、述べられている範囲が上記制限値の一方または両方を含む場合に、これらの含まれている制限値のいずれかまたは両方を除外する範囲もまた本発明に含まれる。

40

## 【 0 0 1 8 】

特別に定めない限り、本明細書において使用されている全ての技術的および科学的な用語は本発明が属する技術分野における通常の熟練者により一般的に理解されている意味と同一の意味を有する。本明細書において記載されている方法および材料に対して類似または等価である任意の方法および材料も本発明の実施または試験において使用可能であるが、好ましい方法および材料を以下に説明する。本明細書において述べられている全ての刊行

50

物または公報はこれら刊行物の引用に関連して上記方法および／または材料を開示および説明するために本明細書に参考文献として含まれる。

【0019】

本明細書および特許請求の範囲において、単数の形態の「1個または一定の(a)または(an)」、および「上記または前記のまたはこの(the)」はその内容が特別に明示しない限り複数の表現も含む場合がある。従って、例えば、「一定の試薬(a reagent)」に対する表現は複数の同様の試薬を含む場合があり、「上記の装置(the apparatus)」に対する表現は1個以上の装置および当該技術分野における熟練者において知られているその等価物に対する表現等を含む場合もある。

【0020】

本明細書において記載されている各刊行物または公報は本特許出願の出願日よりも前ににおけるそれぞれの開示について引用されているだけであり、(この引用を)、本発明が先の発明の効力により当該刊行物または公報よりも先行する権利がないという承認として何ら解釈する必要はない。さらに、それぞれに与えられている刊行物または公報の期日は実際の発表日と異なっている可能性があり、これらについてはそれぞれ別個に確認する必要がある。

10

【0021】

本発明をさらに説明する場合に、本発明の装置を先ず説明する。次に、本発明の方法を説明し、これに続いて、本発明の装置を含む各種のキットを概説する。

【0022】

20

装置

上述したように、本発明の装置は当該本発明の装置の中に挿入される一定の試験片に供給される一定の生理学的サンプル中における少なくとも1種類の分析物の濃度を決定するための装置を含む。特に、本発明の装置は、例えば、不十分な量のサンプルが試験片の測定領域に供給されること、および／または、供給されるサンプルが全体の測定領域において不均一に分布することにより、その試験片の測定領域が不均一に濡れている場合においても、一定の生理学的サンプル中における少なくとも1種類の分析物の濃度の決定を可能にする。一般に、本発明の装置は光学に基づく計器として特徴付けることができ、以下において説明されている種類の試験片のような、一定の試験片を受容するように構成されている。この光学的な装置はこの試験片を読み取り、あるいは、その試験片における複数の異なる領域を照明して、それぞれの異なる領域に対して少なくとも1個の検出器を別々に用いて各領域からの反射光を測定および検出することによりその試験片に供給されている一定のサンプルの分析物濃度を決定する。この場合に、各領域から検出される反射光の量に基づいて十分な量のサンプルを有していることが決定されたそれぞれの領域、すなわち、サンプルにより十分に濡れているそれぞれの領域からの測定値だけが分析物濃度の決定において使用され、この場合に、十分なサンプルを有していないと決定されたそれぞれの領域、すなわち、サンプルにより十分に濡れていないそれぞれの領域は上記分析物濃度の決定において使用されず、あるいは、除外される。

30

【0023】

本発明は当業界において知られているような種々の比色定量式、光度測定式または光学的な(本明細書において交換可能に用いられている)種類の試験片と共に使用することに適しており、この場合に、代表的な比色定量式の試験片が以下においてさらに詳細に説明されている。これらの試験片は広範囲な種々の異なる分析物濃度の決定における使用において有用であることが知られており、この場合の代表的な分析物はグルコース、コレステロール、ラクテート、アルコール、ビリルビン、ヘマトクリット値等を含むがこれらに限らない。多くの実施形態において、本発明と共に使用するこれらの試験片は、例えば、間質液、血液、血液フラクション、およびこれらの各種の成分等のような一定の生理学的サンプル中におけるグルコース濃度を決定するために用いられる。

40

【0024】

本発明をさらに説明する場合に、本発明の装置と共に使用することにおいて有用であると

50

考えられる代表的な比色定量式の試験片を先ず概説することにより本発明に対応する適当な基礎を提供しており、この場合に、この概説は例示を目的としていて、本発明の範囲を限定することを目的としていない。さらに、この代表的な試験片の概説に続いて、本発明の装置および本発明の方法を説明する。その後、本発明の方法の実施において使用するためのキットを説明する。

#### 【0025】

##### 代表的な比色定量式試験片

本発明の各種の実施形態において用いられている比色定量式の試薬試験片は一般に少なくとも以下の構成要素、すなわち、一定のサンプルを受容するための基材11、一定の分析物酸化信号生成システムにおける1種類以上の要素を一般的に含有している一定の試薬組成物（一定の構造的な構成要素として示されていない）、および一定の支持要素12により構成されている。これらの比色定量式試験片は一定の分析物の濃度を自動的に決定するための、以下において説明されているような、一定の自動化計器の中に受容されるために構成および適合している。代表的な比色定量式の試験片の例示的な実施形態が図1において示されている。図1は比色定量式試験片80を示しており、この場合に、基材11は接着剤13により支持要素12の一端部に位置決めされている。一定の穴14が基材11の領域内における支持要素12の中に存在しており、この穴を通して、一定のサンプルが基材11の一側面部に供給可能であり、一定の反応がこの穴から検出できる。通常的に、サンプルは基材11の一側面部に供給され、一定の反応が当該基材11の別のまたは反対側の面部において検出されるが、別の構成も可能である。次に、一定の代表的で例示的な比色定量式試験片の各構成要素をさらに詳細に説明する。

10

20

#### 【0026】

##### 基材

基材11は一定の不活性な材料により作成されており、この材料は、以下において説明されている、信号生成システムにおける種々の要素、ならびに、この信号生成システムにより生成される光吸収性または発色性の生成物、すなわち、指示薬に対して一定の支持を提供している。また、この基材11は、例えば、血液等の生理学的サンプルの供給用の一定の位置、および上記信号生成システムの指示薬により生成される光吸収性の生成物の検出のための一定の位置を提供するように構成されている。従って、この後者の位置はその試験片における試験用、検出用または測定用の領域として特徴付けることができる。さらに、この基材11は水性流体がその中において通過可能である構成であり、上記信号生成システムの化学的反応が生じるための十分な気孔の空間部分を提供する。多数の異なる基材が種々の分析物決定のアッセイにおいて使用するために開発されており、これらの基材はその材料、寸法等の点において異なる可能性があり、この場合の代表的な基材は米国特許第4,734,360号、同第4,900,666号、同第4,935,346号、同第5,059,394号、同第5,304,468号、同第5,306,623号、同第5,418,142号、同第5,426,032号、同第5,515,170号、同第5,526,120号、同第5,563,042号、同第5,620,863号、同第5,753,429号、同第5,573,452号、同第5,780,304号、同第5,789,255号、同第5,843,691号、同第5,846,486号、同第5,968,836号および同第5,972,294号において記載されている基材を含むがこれらに限らず、これらの開示はそれぞれ本明細書に参考文献として含まれる。原理的に、上記基材11の性質は本発明の試験片において重要ではなく、それゆえ、試験片を読み取るために用いられる器具の性質、利便性等を含む別の要因に関連して選択される。従って、この基材における寸法および多孔質度は極めて大幅に変更可能であり、この場合に、この基材11は気孔および/または一定の多孔質度の勾配を有していてもいなくてもよく、例えば、比較的に大きな気孔がサンプル供給領域またはその近くにあり、比較的に小さな気孔がその検出領域にあってもよい。この基材11を製造することのできる材料は多様であり、例えばポリスルホン、ポリアミド等のポリマー、セルロースまたは吸収紙等を含み、この場合の材料は上記信号生成システムにおける種々の要素の共役的または非共役的な結合

30

40

50

を行なうために官能基化されていてもいなくてもよい。

【0027】

#### 信号生成システム

上記基材11に加えて、上記試験片はさらに一定の信号生成システムにおける1種類以上の要素を含み、この信号生成システムは一定の分析物の存在に応じて一定の検出可能な生成物を生成し、この検出可能な生成物はそのアッセイ処理されているサンプル中に存在している分析物の量を導出するために使用できる。本発明の試験片において、上記信号生成システムにおける1種類以上の要素は基材11の少なくとも一部分（すなわち、検出用、試験用または測定用の領域）に結合していて、例えば、その部分に対して共役的または非共役的に結合しており、特定の実施形態においては、基材11の実質的に全部に対して結合している。

10

【0028】

特定の実施形態、例えば、グルコースが関連の分析物である場合において、その信号生成システムは一定の分析物酸化信号の生成システムである。この分析物酸化信号生成システムとは、サンプル中の分析物濃度を導出するための検出可能な信号を発生する場合に、その分析物が1種類以上の適当な酵素により酸化されてその分析物の一定の酸化された形態およびこれに対応または比例する一定量の過酸化水素が生成されることを意味する。その後、この過酸化水素は、さらに、1種類以上の指示薬化合物から検出可能な生成物を発生するために用いられ、その後、このような信号測定システムにより発生された検出可能な生成物の量、すなわち、信号が初めのサンプル中における分析物の量に関連付けられる。従って、本発明の各試験片内に存在している分析物酸化信号生成システムは過酸化水素に基づく信号生成システムとしても公正に特徴付けられる。

20

【0029】

上述したように、上記過酸化水素に基づく信号生成システムは分析物を酸化して対応する一定量の過酸化水素を生成する第1の酵素を含み、この生成される過酸化水素の量はサンプル中に存在している分析物の量に比例している。この第1の酵素の特異的な性質はそのアッセイされる分析物の性質に応じて必然的に決まるが、一般に一定のオキシダーゼ（酸化酵素）である。従って、この第1の酵素はグルコース・オキシダーゼ（分析物がグルコースの場合）、コレステロール・オキシダーゼ（分析物がコレステロールの場合）、アルコール・オキシダーゼ（分析物がアルコールの場合）、ラクテート・オキシダーゼ（分析物がラクテートの場合）等とすることができる。上記およびその他の関連の分析物に対して使用するための別の酸化酵素は当該技術分野における熟練者において知られており、これらもまた採用可能である。上記試験片がグルコース濃度の検出のために設計されている好ましい実施形態において、上記第1の酵素はグルコース・オキシダーゼである。このグルコース・オキシダーゼは任意の好都合な供給源、例えば、黒色アスペルギルス（*Aspergillus niger*）またはペニシリウム属（*Penicillium*）等の天然の供給源から入手可能であり、あるいは、（遺伝子）組換えにより生成できる。

30

【0030】

上記信号生成システムにおける第2の酵素は過酸化水素の存在下において1種類以上の指示薬化合物に触媒作用してこれらを一定の検出可能な生成物に変換する一定の酵素とすることができ、この場合に、この反応により生成される検出可能な生成物の量は存在している過酸化水素の量に比例する。このような第2の酵素は一般に一定のペルオキシダーゼであり、適当なペルオキシダーゼはホースラディッシュ・ペルオキシダーゼ（HRP）、ソイ・ペルオキシダーゼ、組換えにより生成したペルオキシダーゼおよび過酸化物としての活性を有する合成類似体等を含む。例えば、Y.サイ（Y. Ci）、F.ワング（F. Wang）、アナリティカ・キミカ・アクタ（*Analytica Chimica Acta*）、233巻、（1990年）、299頁乃至302頁を参照されたい。

40

【0031】

上記1種類以上の指示薬化合物、例えば、各基質は上記ペルオキシダーゼの存在下において過酸化水素により形成または分解されて所定の波長域における光を吸収する一定の指示

50

薬色素を生成する物質である。好ましくは、この指示薬色素は上記サンプルまたは試験試薬が強く吸収する波長とは異なる一定の波長において光を強く吸収する。この指示薬の酸化された形態は上記膜の試験面における色の変化を明示する、一定の着色した状態、または僅かに着色した状態、または無色の最終的な生成物のいずれであってもよい。すなわち、このような試験試薬は漂白されている一定の着色領域により、あるいは、顕色している一定の無色領域によりサンプル中におけるグルコースの存在を示すことができる。

#### 【0032】

本発明において有用である指示薬化合物は1成分系および2成分系の両方の比色定量式の基質を含む。1成分系は芳香族アミン、芳香族アルコール、アジン、およびテトラメチル・ベンジジン・塩酸等のベンジジンを含む。また、適当な2成分系は一つの成分がMBTH、MBTH誘導体（例えば、本明細書に参考文献として含まれる米国特許出願第08/302,575号において開示されている物質を参照されたい）、または4-アミノアンチピリンであり、別の成分が芳香族アミン、芳香族アルコール、共役アミン、共役アルコール、または芳香族または脂肪族のアルデヒドである基質を含む。例示的な2成分系は3-ジメチルアミノ安息香酸（DMAB）と組み合わせた塩酸3-メチル-2-ベンゾチアゾリノン・ヒドラゾン（MBTH）、3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンゼン・スルホン酸（DCHBS）と組み合わせたMBTH、および8-アニリノ-1-ナフタレン・スルホン酸アンモニウム（ANS）と組み合わせた3-メチル-2-ベンゾチアゾリノン・ヒドラゾン・N-スルホニル・ベンゼンスルホン酸ナトリウム（MBTHSB）である。特定の実施形態において、上記色素対のMBTHSB-ANSが好ましい。

10

20

#### 【0033】

さらに別の実施形態において、キヨシ・ザイツ（Kiyoshi Zaitzu）、ヨースケ・オークラ（Yosuke Ohkura）、「ニュー・フルオロゲニック・サブストラーツ・フォー・ホースラディッシュ・ペルオキシダーゼ：ラピッド・アンド・センシティブ・アッセイ・フォー・ハイドロジェン・ペルオキシダーゼ・アンド・ザ・ペルオキシダーゼ（New fluorogenic substrates for Horseradish Peroxidase: rapid and sensitive assay for hydrogen peroxide and the Peroxidase）」、アナリティカル・バイオケミストリー（Analytical Biochemistry）、（1980年）、109巻、109頁乃至113頁において記載されている物質のような、一定の蛍光検出可能な生成物（または、例えば、一定の蛍光のバックグラウンドにおいて検出可能な非蛍光発光物質等）を生成する信号生成システムが使用できる。

30

#### 【0034】

##### 支持要素

上記基材11は通常的に一定の支持要素12に取り付けられている。この支持要素12は過度の屈曲または捩れを生じることなく一定の計器等のような自動化した装置の中に挿入するために十分な剛性を有する一定の材料により作成できる。基材11は、例えば、ランプ、接着剤等の任意の従来の機構により支持要素12に取り付けることができるが、この場合においては、一定の接着剤13により取り付けられた状態で示されている。多くの実施形態において、この支持要素12は、例えば、ポリエチレンまたはポリプロピレン等のポリオレフィン、ポリスチレンまたはポリエステル等の材料により作成されている。従って、この支持要素12の長さは一般的にその試験片の長さを決めるかこれに相当する。図1において示されている実施例において、1個の支持要素12が基材11の一側面部において用いられている。しかしながら、特定の実施形態においては、別の支持要素が基材11の別の面部に取り付けられていて、2個の支持要素の間に基材を「挟んでいる（sandwich）」。

40

#### 【0035】

上記支持要素12の長さが試験片80の長さを決めるかこれに相当することの如何によらず、試験片80の全長は一般に約20mm乃至約80mm、通常的に約20mm乃至約6

50

5 mm、さらに通常的に約 3.9 mm 乃至約 5.7 mm の範囲であり、この試験片 80 の幅は一般的に約 5 mm 乃至約 2.5 mm、通常的に約 6 mm 乃至約 1.9 mm の範囲であり、さらに、この試験片 80 の厚さは一般的に約 0.15 mm 乃至約 0.40 mm、通常的に約 0.18 mm 乃至約 0.38 mm の範囲である。

#### 【0036】

上述したように、上記支持要素 12 は通常的に試験片 80 を一定の計器と共に使用するかその中に挿入することを可能にするように構成されている。従って、支持要素 12、さらに、試験片 80 は一般的に実質的に長形状または正方形の部材片の形態であり、この場合に、支持要素 12 の寸法は、当該技術分野における熟練者において明らかになるように、種々の要素により変化する。

10

#### 【0037】

上記のような一定の比色定量式試験片を使用する場合に、サンプルは上記信号生成システムにおける各要素に対して自然に反応して当該サンプル中に存在している初期的な量に対して比例する一定の量で存在する一定の検出可能な生成物を生成する。上記試験片の基材 11 に導入されるサンプルの量は変更可能であるが、一般に、約 0.5  $\mu$ l 乃至約 10  $\mu$ l の範囲の一定の量を有する。このサンプルは任意の好都合なプロトコルにより基材 11 に導入することができ、この場合に、このサンプルは注入可能であり、自然に吸収することもでき、あるいは、その他の方法で導入できる。その後、上記検出可能な生成物の量、すなわち、上記信号生成システムにより生成される信号が決定されて、初めのサンプル中における分析物の量に関連付けられる。上述したように、多くの実施形態において、サンプルが上記基材 11 の一側面部または第 1 の面部に供給された後に、上記検出可能な生成物の量がその基材 11 の別のまたは第 2 の面部において決定され、この場合に、多くの実施形態において、その検出可能な生成物の量は上記第 1 の面部と反対側の面部において決定される。さらに、特定の実施形態において、上述したように、上記の検出および関連付けの各工程を実行する自動化した各種の計器が採用されている。なお、上記の反応、検出および関連付けの各工程は米国特許第 4,734,360 号、同第 4,900,666 号、同第 4,935,346 号、同第 5,059,394 号、同第 5,304,468 号、同第 5,306,623 号、同第 5,418,142 号、同第 5,426,032 号、同第 5,515,170 号、同第 5,526,120 号、同第 5,563,042 号、同第 5,620,863 号、同第 5,753,429 号、同第 5,573,452 号、同第 5,780,304 号、同第 5,789,255 号、同第 5,843,691 号、同第 5,846,486 号、同第 5,968,836 号および同第 5,972,294 号においてさらに詳細に記載されており、これらの開示は本明細書に参考文献として含まれる。

20

30

#### 【0038】

本発明と共に使用可能な比色定量式の試薬試験片の例は米国特許第 5,049,487 号、同第 5,563,042 号、同第 5,753,452 号、同第 5,789,255 号において記載されている試験片を含むがこれらに限らず、これらの開示は本明細書に参考文献として含まれる。

#### 【0039】

##### 光学的装置

上記において概説したように、本発明は、上述した種類のような、各種の試験片と共に使用するための、装置、すなわち、光学的計器を提供し、これらは試験片に供給される一定の生理学的サンプル中における少なくとも 1 種類の分析物の濃度を決定するように構成されている。本発明の光学的計器は当該計器内に挿入した一定の試験片における一定の試験領域を照明するための少なくとも 1 個の光源、上記試験片の試験領域におけるそれぞれの異なる領域からの反射光をそれぞれ検出するための複数の検出器により構成されている一定の検出器アレイ、上記試験領域におけるそれぞれの異なる領域から検出される反射光の量に基づいてこれらの異なる領域が一定の十分な量のサンプルを有しているか否かを決定するための手段、および一定の十分な量のサンプルを有していると決定された各領域、すなわち、サンプルにより十分に濡れていると決定された各領域のみにより、上記試験片に

40

50

供給された生理学的サンプル中における少なくとも１種類の分析物の濃度を決定するための手段を備えている。

【００４０】

上記本発明の計器の寸法は当該計器と共に使用する各種試験片の寸法、およびこれら試験片の形状等に応じて変わる。しかしながら、一般に、本発明の計器は形態可能または容易に移動可能になる程度に十分に小形である。例えば、この装置の長さは一般的に約４５ｍｍ乃至約１６０ｍｍ、さらに通常的に約５０ｍｍ乃至約１５０ｍｍの範囲であり、その幅は一般的に約３５ｍｍ乃至約８０ｍｍ、さらに通常的に約４０ｍｍ乃至約７５ｍｍの範囲であり、さらに、その厚さは一般的に約１０ｍｍ乃至約３０ｍｍ、さらに通常的に約１０ｍｍ乃至約２５ｍｍの範囲である。

10

【００４１】

同様に、上記本発明の計器の形状は変更可能であり、この場合に、その形状は単純なものから複雑なものにまで及ぶことができる。多くの実施形態において、本発明の計器は一定の円形、長円形、卵形、正方形または長方形の形状を採るが、不規則または複雑な形状のような、別の形状も可能である。

【００４２】

次に、本発明の計器を各図面に基づいてさらに説明するが、これらの図面において、同一の参照番号または符号は同一の構成要素または特徴部分を示している。本発明の装置２０の例示的な実施形態が図２において概略的に示されており、この場合に、代表的な試験片８０の一部分、すなわち、上記支持体１２の一部分に固定されている基材または試験用の領域１１が装置２０に操作可能に付随している状態で示されている。

20

【００４３】

上述したように、上記装置２０は少なくとも１個の光源１９を備えている。この光源１９は、例えば、サンプルが供給されている基材１１のような、試験片における一定領域に光を投射し、この領域は、上述したように、上記サンプル中における特定の分析物に対して反応するための各種の試薬を有している。特に、この光源１９は基材１１における一定の試験領域、すなわち、当該基材１１における試験領域１１a乃至試験領域１１Nの全てに光を投射する。この光源１９は一般的に一定の発光ダイオード（LED）、または一定のレーザー・ダイオード、フィルター付きランプ、フォトリソグラフィ等のような任意の別の従来的な光源を含む。通常的に、この光源１９は２個以上のLED光源、例えば３個のLED光源、または２種類以上の異なる波長の光を発光できる単一のダイオードを含む。このような光源１９は通常的に約４００nm乃至約１０００nm、さらに通常的に約５００nm乃至約９４０nmの範囲内の各種の波長において発光できる。例えば、２種類の異なる波長が用いられる場合に、この光源１９は約６３５nmおよび約７００nmにおいて発光することができ、多くの実施形態において、この光源は約６６０nmおよび９４０nmにおいて発光可能であり、さらに、特定の実施形態において、この光源は約５２５nm、６３０nmおよび９４０nmの波長において発光できる。なお、本明細書において記載されている各波長が例示のみを目的としていて、本発明の範囲を限定することを何ら目的としておらず、さらに、多くの別の波長の組み合わせも可能であることが明らかになると考えられる。上記のような各種の光の波長を生じる市場において入手可能な光源は当業界において知られており、アスラム・オプト・セミコンダクター社（ASRAM Opto Semiconductor, Inc.）から入手可能な６３５nmおよび７００nmの光を発光できるLYS・A676（LYS A676）光源を含むがこれに限らない。

30

40

【００４４】

上記装置２０はまた複数の検出器、あるいは、むしろ一定の検出器のアレイ２１を備えている。この複数とは約２個の検出器よりも多いことを意味する。一般的に、約３個の検出器またはそれ以上が、例えば、一定の線形または三角形の配列で存在していて、通常的に約４個の検出器またはそれ以上が存在しており（例えば、２×２個の配列で構成されている）、この場合に、これら検出器の数は約６個の検出器乃至約１００個の検出器またはそ

50

れ以上の検出器の範囲にすることが可能であり、この場合に、用いられる検出器の数はその基材 1 1 における試験領域の寸法および形状等に応じて変更可能である。換言すれば、上記検出器アレイ 2 1 を構成している個々の検出器の数は測定される一定の試験領域において分離している各部分または領域の数に関連している。重要なことは、例えば、三角形形状または正方形形状の各種の試験領域と共に使用するための、例えば、一定の  $3 \times 3$  個の配列における約 9 個の検出器、例えば、一定の  $4 \times 4$  個の配列における約 16 個の検出器、例えば、一定の  $5 \times 5$  個の配列における約 25 個以上の検出器、または 64 個の検出器を有する各種の実施形態における一定の  $8 \times 8$  個の配列等を含むそれぞれの検出器アレイである。一定の荷電結合素子（「CCD」）カメラ・アレイを採用している本発明の特定の実施形態において、このアレイは、例えば、一定の  $512 \times 494$  個の配列または  $1024 \times 2048$  個の配列で配列されている約 1,000 個またはそれ以上の検出器を有することができる。従って、上記検出器アレイにおける検出器の数は約 2 個乃至数千個の範囲にできる。例示のみを目的とし、本発明の範囲を限定することを目的とせず、約 2 mm 乃至約 6 mm の範囲の一定の長さおよび約 2 mm 乃至約 6 mm の範囲の一定の幅を有する一定の試験領域の場合に、上記検出器の数は通常的に約 9 個乃至約 100 個、さらに通常的に約 25 個乃至約 64 個の範囲になる。

10

#### 【0045】

上記検出器アレイを形成している各検出器の構成は上記試験領域の寸法および形状等のような種々の要因に応じて変更可能であるが、検出アレイ自体は単一のユニットとして構成されている。すなわち、各検出器は一体に結合して、例えば、一定の行列型または格子型の配列またはパターンまたはこれと同様の構成において、1 個の部材片または 1 個の構成要素を形成している。

20

#### 【0046】

図 3 (A) 乃至図 3 (H) は種々の構成における多数の異なる検出器 2 1 a 乃至検出器 2 1 N を有する本発明の検出器アレイの例示的な実施形態をそれぞれ示しており、この場合にこれら検出器の数およびその構成は例示のみを目的としており、本発明の範囲を限定することを何ら目的としていない。従って、図 3 (A) は  $3 \times 2$  個の配列で構成されている 6 個の検出器、すなわち、第 1 の検出器 2 1 a、第 2 の検出器 2 1 b、第 3 の検出器 2 1 c、第 4 の検出器 2 1 d、第 5 の検出器 2 1 e および第 6 の検出器 2 1 f を有する検出器アレイ 2 1 の例示的な実施形態を示している。図 3 (B) は  $3 \times 3$  個の配列で構成されている 9 個の検出器、すなわち、第 1 の検出器 2 1 a、第 2 の検出器 2 1 b、第 3 の検出器 2 1 c、第 4 の検出器 2 1 d、第 5 の検出器 2 1 e、第 6 の検出器 2 1 f、第 7 の検出器 2 1 g、第 8 の検出器 2 1 h および第 9 の検出器 2 1 i を有する検出器アレイ 2 1 の例示的な実施形態を示している。図 3 (C) は  $4 \times 2$  個の配列で構成されている 8 個の検出器、すなわち、2 1 a 乃至 2 1 h を有する検出器アレイ 2 1 の例示的な実施形態を示している。図 3 (D) は  $4 \times 3$  個の配列で構成されている 12 個の検出器、すなわち、2 1 a 乃至 2 1 l を有する検出器アレイ 2 1 の例示的な実施形態を示している。図 3 (E) は  $4 \times 4$  個の配列で構成されている 16 個の検出器、すなわち、2 1 a 乃至 2 1 p を有する検出器アレイ 2 1 の例示的な実施形態を示している。図 3 (F) は  $5 \times 2$  個の配列で構成されている 10 個の検出器、すなわち、2 1 a 乃至 2 1 j を有する検出器アレイ 2 1 の例示的な実施形態を示している。図 3 (G) は  $5 \times 5$  個の配列で構成されている 25 個の検出器、すなわち、2 1 a 乃至 2 1 y を有する検出器アレイ 2 1 の例示的な実施形態を示している。さらに、図 3 (H) は  $8 \times 8$  個の配列で構成されている 64 個の検出器、すなわち、2 1 a 乃至 2 1 l を有する検出器アレイ 2 1 の例示的な実施形態を示している。明らかなように、一定の本発明の検出器を構成するために用いられている個々の検出器の数およびその構成は適宜に変更可能であり、例えば、図示されている構成よりも少ないまたは多い検出により作成することも可能である。

30

40

#### 【0047】

上述したように、上記検出器アレイ 2 1 の各検出器は上記基材 1 1 の試験領域における一定の領域または部分からの、例えば、拡散状に反射した光等の、反射光を検出または遮る

50

ことができる。すなわち、例えば、図 2 において、検出器アレイ 2 1 における各検出器 2 1 a 乃至 2 1 i は基材 1 1 において対応している分離した単一の各領域からの反射光を検出する。図 2 において示されているように、第 1 の検出器 2 1 a は第 1 の領域 1 1 a からの反射光を収集し、第 2 の検出器 2 1 b は第 2 の領域 1 1 b からの光を検出し、第 3 の検出器 2 1 c は第 3 の領域 1 1 c からの光を検出し、第 4 の検出器 2 1 d は第 4 の領域 1 1 d からの光を検出し、第 5 の検出器 2 1 e は第 5 の領域 1 1 e からの光を検出し、第 6 の検出器 2 1 f は第 6 の領域 1 1 f からの光を検出し、第 7 の検出器 2 1 g は第 7 の領域 1 1 g からの光を検出し、第 8 の検出器 2 1 h は第 8 の領域 1 1 h からの光を検出し、第 9 の検出器 2 1 i は第 9 の領域 1 1 i からの光を検出する。各検出器により検出される分離した対応している領域の寸法は使用される検出器の数、および基材の寸法等を含むがこれらに限らない種々の要因に応じて変わる。その後、各検出器からの信号が、以下においてさらに詳細に説明されているような、分析用の 1 個以上の分析手段に送られて、各領域が十分な量のサンプルを供給されていかなるかが決定される。

10

#### 【0048】

上記装置 2 0 はまた特定の各検出器の上に基材 1 1 の特定領域からの反射光を画像処理するための画像処理用の光学部品 3 1 も備えている。図 2 において示されているように、画像処理用の光学部品 3 1 は第 1 の領域 1 1 a からの光を第 1 の検出器 2 1 a の上に、第 2 の領域 1 1 b からの光を第 2 の検出器 2 1 b の上に、第 3 の領域 1 1 c からの光を第 3 の検出器 2 1 c の上に、さらに第 4 の領域 1 1 d からの光を第 4 の検出器 2 1 d の上に、さらにこれらと同様に他の各領域および検出器アレイにおける各検出器の間に適当に対応して画像処理するように構成されている。この画像処理用の光学部品 3 1 は 1 個以上のレンズまたは鏡またはこれらの組み合わせの形態を採ることができる。例えば、特定の実施形態において、画像処理用の光学部品 3 1 は、図 2 および図 4 (A) において示されているように、二重の凸状レンズのような単一要素のレンズの形態を採ることができる。また、別の特定の実施形態において、この画像処理用の光学部品は図 4 (B) において示されているような 2 個の平凸状のレンズのような二重要素型のレンズの形態を採ることができる。さらに、別の実施形態においては、図 4 (C) において示されているように、それぞれが凸状のクラウン表面部分を有している、2 個の色消しレンズが互いに対向している状態の一定の色消しレンズ・システムが使用できる。これらの上述したレンズの構成は当業界においてそれぞれ知られている。

20

30

#### 【0049】

さらに、上記装置 2 0 は上記基材 1 1 の試験領域を構成している各領域内に十分な量または容量のサンプルが存在しているか否かを決定するための手段 2 4 も備えており、この場合に、この決定は各領域から、すなわち、各検出器が反射光を検出する各領域から、検出される反射光の量に基づいている。この手段は一般に一定のデジタル集積回路 2 4 であり、この場合に、このようなデジタル集積回路 2 4 は一定のソフトウェア・プログラムの制御下にあり、それゆえ、各領域から反射される反射光が一定の十分な量のサンプルを示しているか否かを決定するようにこれに対して要求される各種の工程または機能の全てを実行するように適宜にプログラムされており、あるいは、これらの要求される機能を実行する任意のハードウェアまたはソフトウェアの組み合わせの制御下において動作する。すなわち、このサンプル量決定手段 2 4 は基材 1 1 の各領域から検出される反射光に基づいて十分なサンプルが各領域内に存在しているか否かを決定するために上記計器内に保管されている一定のアルゴリズムを実行するかこれに従って動作することができる。このサンプル量決定手段 2 4 は通常的にアナログ/デジタル変換器 2 2 等の一定の信号変換要素の出力を読み取り、この変換器 2 2 は各検出器からの一定のアナログ信号を一定のデジタル信号に変換する。従って、このサンプル量決定手段 2 4 は試験片の特定領域から検出される反射光がその領域内における一定の十分な量のサンプルを示しているか否か、すなわち、特定の領域がサンプルにより十分に濡れているか否かを決定するために必要な全ての工程を行なうことができる。

40

#### 【0050】

50

一定の試験片における少なくとも２個の領域のそれぞれにおいて十分なサンプルが存在しているか否かを決定するための上記の手段に加えて、本発明の計器はさらに上記試験片の各領域から検出される反射光に基づいて一定の十分な量のサンプルを有していると決定された各領域に基づいてそのサンプル中における一定の分析物の濃度を決定するための手段２６も備えており、この場合に、一定の十分な量のサンプルを有していないと決定された、あるいは、サンプルにより十分に濡れていないと決定された各領域は分析物の決定において使用されない。このこのような手段は概ね一定のデジタル集積回路２６であり、この場合に、このようなデジタル集積回路２６は一定のソフトウェア・プログラムの制御下であり、それゆえ、これに対して要求される各種の工程または機能の全てを実行するように適宜にプログラムされており、あるいはこれらの要求される機能を実行する任意のハードウェアまたはソフトウェアの組み合わせ物の制御下において動作する。すなわち、この分析物濃度決定手段２６は十分なサンプルを有していると決定された各領域から分析物濃度を決定するために上記計器内に保管されている一定のアルゴリズムを実行するかこれに従って動作することができ、この場合に、十分なサンプルを有していないと決定された各領域はその分析物濃度の決定から除外される。（この分析物濃度決定手段２６は上記サンプル量評価手段２４から分離している一定の構成要素として図２において示されているが、特定の実施形態において、一定の十分な量のサンプルが存在しているか否かを決定するための手段および十分な量を有していると決定された各領域に基づいて一定の分析物の濃度を決定するための手段を同一の集積化回路にすることができる。）従って、上記デジタル集積回路２６は、その分析物濃度の決定により、各領域から検出される反射光の値に基づいて不十分なサンプルを有していると決定されたあらゆる領域を除外して、十分なサンプルが存在している試験片の各領域、すなわち、十分に濡れている各領域のみを含むために必要な全ての工程を行なうことが可能である。

10

20

#### 【００５１】

さらに、本発明の方法は上記装置、特に、上記検出器アレイにおける各検出器を独立して較正するための手段２３も備えることができる。このような手段は概ね一定のデジタル集積回路２３であり、この場合に、このような一定の較正手段２３は一定のソフトウェア・プログラムの制御下であり、それゆえ、これに要求される各種の工程または機能の全てを実行するように適宜にプログラムされており、あるいはこれらの要求される機能を実行する任意のハードウェアまたはソフトウェアの組み合わせ物の制御下において動作する。すなわち、この較正手段２３は、例えば、上記検出器アレイ２１における各検出器等のような、上記計器を較正するための当該計器内に保管されている一定のアルゴリズムを実行するかこれに従って動作することができ、（この較正手段２３は上記のサンプル量決定手段２４および分析物濃度決定手段２６から分離している一定の構成要素として図２において示されているが、特定の実施形態において、これらの手段２４および手段２６の一方または両方と同一の集積回路にすることができる。）従って、この較正手段２３は上記装置の各検出器を独立して較正するために必要な全ての工程を行なうことができる。

30

#### 【００５２】

さらに、本発明の計器は一定の試験片に供給されたサンプルの全体の容量を決定するための手段２５も備えることができ、この場合に、このような全体のサンプル容量の決定は一定の十分な量のサンプルを有していると決定された各領域から検出される反射光の量に基づいている。このような手段は一般に一定のデジタル集積回路２５であり、この場合に、このようなデジタル集積回路２５は一定のソフトウェア・プログラムの制御下であり、それゆえ、一定の試験片に供給される全体のサンプル容量を決定するようにこれに要求される各種の工程または機能の全てを実行するように適宜にプログラムされているか、あるいは、これらの要求される機能を実行する任意のハードウェアまたはソフトウェアの組み合わせ物の制御下において動作する。すなわち、この合計サンプル容量決定手段２５は、一定の十分な量のサンプルを有していると決定された試験片の各領域から検出される反射光に基づいて、その試験片に供給された全体のサンプル容量を決定するために上記計器内に保管されている一定のアルゴリズムを実行するかこれに従って動作できる。

40

50

## 【 0 0 5 3 】

本発明の計器はまたプログラムおよびデータのメモリー 27 も備えることができ、このメモリーは各種のデータおよび当該計器における各種デジタル集積回路の 1 個以上の動作プログラムを保管している。さらに、本発明の計器は全体のサンプル容量、分析物濃度の各結果、およびエラー・メッセージ等を使用者に連絡するための報告装置 28 も備えている。従って、この報告装置 28 は種々のハード・コピーおよびソフト・コピーの形態を採ることができる。通常的に、この装置 28 は一定の液晶表示装置 (LCD) または発光ダイオード (LED) 等のような一定の視覚的な表示装置であるが、一定のテープ・プリンター、または可聴信号等にすることも可能である。

## 【 0 0 5 4 】

10

方法

本発明はさらに一定の試験片に供給された一定の生理学的サンプル中における一定の分析物の濃度を決定するための方法も提供する。特に、本発明は測定が行なわれる試験片における全体の領域、すなわち、試験領域、検出領域または測定領域が、その全体の領域を濡らすために過度に少ない量のサンプルがこれに供給されること、および/または、サンプルが不均一または一様でない状態で供給されることにより、そのサンプルにより完全に濡れていない場合においても、一定の試験片に供給された一定の生理学的サンプル中における一定の分析物の濃度を決定するための方法を提供する。

## 【 0 0 5 5 】

従って、本発明が少量のサンプル、すなわち、都合に応じて要求されるよりも少ないサンプルの量による 1 種類以上の分析物濃度の正確な決定方法を提供していることが明らかになると考えられる。現在の実用状況において、正確な分析物濃度決定のために、一定の試験片の試験領域を濡らすために約  $5 \mu\text{l}$  以上のサンプル量が必要である。しかしながら、本発明の方法により正確な分析物濃度決定値を得るためには、試験領域の全体を濡らす必要がないので、約  $5 \mu\text{l}$  よりも少ないサンプル量、さらに多くの場合において、約  $3 \mu\text{l}$  よりも少ないサンプル量が使用可能であり、この場合に、特定の実施形態において、約  $2 \mu\text{l}$  のサンプル量が本発明の方法において使用可能である。例えば、特定の実施形態において、約  $0.5 \mu\text{l}$  のサンプル容量を用いることにより一定の正確な分析物濃度決定値を得ることができる。このサンプルは任意の好都合なプロトコルにより上記試験片の適当な領域内に導入することができ、この場合に、サンプルは、都合に応じて、注入または吸収することができる。また、サンプルは一定の試験片を一定の本発明の装置に挿入するかその他の様式で操作可能に付随させる前またはその後のいずれにおいてもその試験片に供給可能であり、この場合に、この試験片の試験領域における各領域は上記装置における各種の光学部品に対して整合可能になっている。

20

30

## 【 0 0 5 6 】

一般的に、本発明の方法はサンプルを一定の試験片における一定の試験領域に供給する工程、この試験領域を光により照明する工程、この試験領域における異なる領域からの一定の反射率値を別々にまたは独立して得る工程、各領域から得た反射率値がそれぞれの領域内において一定の十分な量のサンプルが存在していることを示しているか否かを決定する、すなわち、各領域がサンプルにより十分に濡れているか否かを決定する工程、および一定の十分な量のサンプルを有していると決定された各領域により少なくとも 1 種類の分析物の濃度を導出する工程を含み、この場合に、一定の十分な量のサンプルを有していないと決定された各領域はその分析物濃度決定において使用されず、濡れていないか不十分に濡れている各領域はその分析物濃度決定の計算から除外される。なお、各種の反射率値から分析物濃度を概ね導出するための方法が当業界において知られており、例えば、米国特許第 5,059,394 号を参照されたく、この開示は本明細書に参考文献として含まれる。

40

## 【 0 0 5 7 】

本発明の方法の特徴は、一般的に行なわれているように全体の試験領域における単一の反射率値を導出する代わりに、試験領域における多数の分離している領域から多数の反射率

50

値を導出する。この様式において、不十分なサンプルを有している試験片の各領域が確認可能になり、その分析物濃度決定から除外できる。

【0058】

従って、一定の検出器アレイにおける各検出器、すなわち、複数の検出器が一定の試験片における一定の分離しているそれぞれの部分または領域からの、すなわち、その試験片における特定数の領域からの反射光を検出し、この場合に、各画像処理用の光学部品を、特定の各領域からの光を特定の各検出器に集中または配向するように用いることができる。この複数とは、約2個よりも多い検出器を意味する。一般的に、約3個またはそれ以上の検出器が試験片からの光を検出し、通常的に約4個またはそれ以上の検出器が試験片からの光を検出し、特定の実施形態において、約6個乃至約100個またはそれ以上の程度の数の検出器が試験片からの光を検出し、さらに、一部の実施形態において、1000個またはそれ以上の検出器が試験片からの光を検出し、この場合に、これらの使用される検出器の数は上記試験片における試験領域の寸法および形状等に応じて変わる。これらの検出器アレイにおける検出器はそれぞれ実質的に同時にまたは異なる時間に光を検出できるが、一般的に各領域からの光は実質的に同時に検出される。

10

【0059】

上述したように、上記試験片における分離して独立している各領域からの反射率値はそれぞれに対応している検出器により検出される。この反射率値とは、試験片における一定の対応している各領域からの反射光の観察された一定の量に関連する任意の値または一連の値、信号、または任意のデータの組等を意味する。また、一定の反射率値は任意の形態を採ることができ、すなわち、この反射率値は一定の未処理のまたは処理した形態のいずれにすることもできる。さらに、一定の反射率値は一定時間において定期的にまたは実質的に継続的に得ることができる。

20

【0060】

本発明の方法によれば、上記の観察された、各検出器による反射光について、一定の十分な量のサンプルを示しているか否か、あるいは、その領域がサンプルにより十分に濡れていることを示しているか否かが決定され、一定の十分な量のサンプルを示している場合に、この反射光がそのサンプル中における分析物の濃度を決定するために用いられる。換言すれば、正確な分析物濃度の測定を行なうために、各検出器からの一定の反射率値が、その対応している領域が十分なサンプル容量を有しているか否か、あるいは、その領域が十分なサンプルにより濡れているか否かを決定するために評価され、この場合に、各領域内におけるサンプルの量または容量はその領域から反射した光、すなわち、一定の反射率値に対応しているか関連付けられる。従って、十分であると決定されるために必要なサンプルの量は関連の分析物、およびそれぞれの分離している異なる領域の寸法等に応じて変わる。多くの実施形態において、一定の領域の表面積がサンプルにより少なくとも約95%乃至約100%だけ被覆されている場合、通常的にサンプルにより少なくとも約98%乃至約100%だけ被覆されている場合に、この領域は十分なサンプルを有していると決定される。なお、当該技術分野における熟練者においては、上記のような十分な量のサンプルを示しこれに関連付けられる反射率値がそのサンプルの種類、および関連の分析物等を含むがこれらに限らない種々の要因により変化することが明らかになると考えられる。一定の領域における十分なサンプルの量は任意の好都合な様式において決定可能であり、この場合に、以下の実施形態が例示を目的として提供されており、これらは本発明の範囲を限定することを目的としていない。これら全ての実施形態において、上述したように、一定の反射率値が上記検出器アレイの各検出器に対応して決定され、この場合に、この決定された反射率値は、存在している場合に、一定の対応している領域のサンプルまたは濡れた状態の量に関連付けられる。

30

40

【0061】

一例の実施形態において、各検出器に対応して一定の反射率値が決定された後に、これらの反射率値の全ての中から最小の反射率値が決定される。その後、各反射率値はこの最小値と比較され、これにより、一定の反射率値およびその対応する領域が、当該領域から生

50

じたその反射率値が特定の範囲内に存在している場合、すなわち、その最小の反射率値と実質的に同一であるか、あるいは、その領域がその最小の反射率値を生じている領域である場合に、一定の十分な量のサンプルを有していると決定される。例えば、上記最小の反射率値から約5%乃至10%以内である一定の反射率値を一定の領域が生じている場合に、この領域は一定の十分な量のサンプルを有していると決定され、この領域はその最小の値と実質的に同一であり、この場合に、この最小の反射率値から約5%乃至10%よりも大きい反射率値を有する各領域は不十分な量のサンプルを有していると決定され、これらの領域は上記最小値と実質的に同一ではない。例えば、図5は各種の検出器21a乃至検出器21iを有する検出器アレイ21に操作可能に付随している基材11を示している。上述した方法を用いることにより、領域11eおよび領域11fからのそれぞれの反射率値がサンプルにより完全に濡れているために最小の反射率値を示して、十分な量のサンプルを有していると考えられる。これにより、他の各領域11a, 11b, 11c, 11g, 11hおよび11iからのそれぞれの反射率値がこの最小の反射率値に対して比較され、この最小の反射率値から特定の範囲内である、例えば、この最小の反射率値から約5%乃至10%以内であることが分かった各領域はいずれも十分なサンプルを有していると決定され、十分に濡れていると決定される。

10

#### 【0062】

また、別の実施形態において、サンプル供給前の一定時間からサンプル供給後の一定時間において、特定の領域が反射率値における一定の降下、すなわち、反射率値における所定のまたはそれ以上の降下を示し、さらに、それぞれの隣接している領域が反射率における一定の最小の降下を超える反射率における少なくとも一部の降下を生じている場合に、この特定の領域が一定の十分な量のサンプルを有していると決定される。例えば、再び図5において、領域11fがサンプルにより完全に被覆されているためにサンプル供給前の一定時間からサンプル供給後の一定時間において反射率における一定の大きな変化を示していると考えられる。さらに、隣接している各領域11b, 11c, 11e, 11hおよび11iも全てこれらが少なくとも一部の量のサンプルを有しているためにサンプル供給後に反射率における少なくとも一部の变化を生じていると考えられる。これにより、この領域11fは、当該領域11fが反射率における所定の降下と同等またはこれよりも大きな反射率値における一定の降下を生じており、さらに、これに隣接している各領域が反射率における少なくとも一部の降下を生じているために、一定の十分な量のサンプルを有していると決定されることになる。しかしながら、領域11cは、当該領域11cが反射率において一定の十分な降下を生じなければ、一定の十分な量のサンプルを有していないと決定されることになる。

20

30

#### 【0063】

特定の実施形態において、例えば、一定の領域が所定の反射率値から約5%乃至約10%以内等のような所定の反射率値に対して実質的に等しい一定の反射率値を生じて、上記の基準、すなわち、(1)全ての領域の中において最小の反射率値を生じる一定の領域であること、(2)この最小の反射率値から一定の範囲内の一定の反射率値を生じること、または(3)反射率値における一定の降下と同程度であるかこれよりも大きい反射率値における一定の最小の降下を生じ、全ての隣接している領域も反射率値における一定の最小の降下を生じること、の内のいずれかを、あるいは、通常的にこれらの全てを充たす場合に、この領域は一定の十分な量のサンプルを有していると決定される。このような方法は上記試験領域の各エッジ部分を定める各領域に対して特に良く適応する。

40

#### 【0064】

上述したように、上記試験領域における全ての領域について一定の十分な量のサンプルを有しているか否かが決定されると、すなわち、各検出器からの信号または反射率値が十分であるか不十分であるかが決定されると、一定の十分な量のサンプルを有するそれぞれの領域のみからの信号を用いて、そのサンプル中における少なくとも1種類の分析物の濃度が決定され、この場合に、その濃度は、当業界において知られているように、一定の十分な量のサンプルを有する各領域から反射した光の量に関連付けられる。例えば、一定の十

50

分な量のサンプルを有する各領域からの反射率値が分析物濃度対反射率値の一定標準の曲線またはグラフおよびこれから得られる関連のサンプル中における分析物濃度に対して比較できる（例えば、米国特許第4,734,360号、同第4,900,666号、同第4,935,346号、同第5,059,394号、同第5,304,468号、同第5,306,623号、同第5,418,142号、同第5,426,032号、同第5,515,170号、同第5,526,120号、同第5,563,042号、同第5,620,863号、同第5,753,429号、同第5,573,452号、同第5,780,304号、同第5,789,255号、同第5,843,691号、同第5,846,486号、同第5,968,836号および同第5,972,294号を参照されたく、これらの開示は本明細書に参考文献として含まれる）。

10

#### 【0065】

上記の反射率値は任意の好都合なプロトコルにより得ることができ、以下のプロトコルが例示を目的として提供されており、このプロトコルは本発明の範囲を限定することを何ら目的としていない。

#### 【0066】

本発明の多くの実施形態において、上記検出器アレイにおける各検出器は独立して校正される。各検出器は任意の好都合なプロトコルにより校正できる。このような各検出器を独立して校正するための一例のプロトコルにおいて、各検出器は一定の「バック・グラウンド (back ground)」信号 ( $R_b$ ) を検出し、この処理は一定の試験片が上記計器の中に挿入される前、例えば、試験の時間または上記計器の製造時に一定の試験片を挿入する前に行なわれ、いずれにしても、この処理は一定の試験片を上記計器に結合する前に行なわれる。上記信号  $R_b$  が各検出器について測定されると、各検出器は一定の「ドライ (dry)」信号 ( $R_{dry}$ ) を検出する。通常的に、この処理は上記計器内に挿入されているが、サンプル供給前の一定の未反応状態の試験片により行われる。

20

#### 【0067】

各検出器が校正されると、サンプルが試験片に供給され、その領域が光により、通常的に1種類以上の波長の光により、照明される。多くの実施形態において、サンプルは上記基材の側面部に供給され、光が照明し、試験片における測定または試験用の領域として呼ばれる基材の別の面部、例えば、サンプル供給用の面部と反対側の面部から検出される。上述したように、反射率の存在またはその量は1種類以上の信号生成用の成分を有する試験片における一定領域にサンプルが供給された時における一定の反応生成物の形成の結果である。換言すれば、上記信号生成システムの各成分が反応して一定の光吸収性の反応生成物を生じる。

30

#### 【0068】

上記の未処理のデータがグルコース濃度に比例する各種のパラメーターを計算するために用いられている（例えば、米国特許第5,059,394号および同第5,304,468号を参照されたい）。さらに、望まれる場合に、透過型分光分析において観察される吸光度と分析物濃度との間の関係に類似している反射率の対数変換が使用できる。当業界において知られているような、クベルカ - モンク (Kubelka - Monk) の反射率の式の単純化が特に重要である。一般に、パラメーター  $K/S$  が用いられ、この場合の  $K$  は吸光度に関連しており、 $S$  は分散に関連している。また、上記の導出においては、この  $K/S$  は分析物濃度に関連し、この場合に、この  $K/S$  は以下の式1により定められる。

40

$$K/S_t = (1 - R_t)^2 / 2 R_t \quad (\text{式1})$$

#### 【0069】

従って、 $R_t$  は以下の式2により定められる特定の時間  $t$  における反射率であり、この  $R_t$  は、例えば、20秒または30秒等に対応する  $R_{20}$  または  $R_{30}$  等のような反射率値である。すなわち、各検出器は試験片の基材における一定の対応領域から測定される信号に相当する一定の反射率値または  $R_t$  値を生じ、この場合に、 $R_t$  は反射光無し ( $R_b$ ) に対応する0乃至全体の反射光 ( $R_{dry}$ ) に対応する1の間において変化する。

$$R_t = (R_w - R_b) / (R_{dry} - R_b) \quad (\text{式2})$$

50

## 【 0 0 7 0 】

上記  $R_w$  は一定の検出器により一定の領域から検出される反射率である。

## 【 0 0 7 1 】

従って、上記  $K / S$  は各検出器および一定の検出器により検出される試験領域の対応領域に対応してそれぞれ導出される。この  $K / S$  が分析物濃度に関連しているのも、一定の最終的なまたは全体の  $K / S$  値が十分なサンプル量を有しているかサンプルにより濡れている一定の領域を示している特定の  $K / S$  値を生じる各検出器からの信号のみにより決定され、この場合に、その全体の  $K / S$  値がその試験片に供給されているサンプル中における分析物の濃度に関連付けられる。

## 【 0 0 7 2 】

本発明の方法はまた、その特定の実施形態において、一定の試験片の基材に供給されるサンプルの量、すなわち、その試験片に供給される全体のサンプルの容量を決定する処理も含む。この様式において、一定の使用量は十分なサンプルが供給されていること、あるいは、不十分なサンプルが供給されていてさらにサンプルが必要であることを通知または警告されることが可能になる。このサンプルの量は一定の十分な量のサンプルを有していると決定された各領域からの反射光を検出する検出器の数を計算することにより決定され、この場合に、各領域により適応されるサンプルの容量が既に知られていて、その試験片に供給されたサンプルの全体の容量が一定の十分な量のサンプルを有する各領域の数および各領域内に保持されているサンプルの容量を計算することにより決定できるようになっている。サンプルの量が十分である状態は決定される特定の分析物濃度等により変わる可能性はあるが、通常的に約  $5 \mu l$  よりも少ない、さらに、多くの場合において約  $3 \mu l$  よりも少ないサンプル量で十分であり、この場合に、多くの実施形態において、約  $2 \mu l$  またはそれ以下のサンプル量、さらに、特定の実施形態において、約  $0.5 \mu l$  でも十分になり得る。

## 【 0 0 7 3 】

本発明の方法はまた、上記の少なくとも1個光源、検出器アレイ、および画像処理用の光学部品等のような、上記計器における別の構成要素、特徴または態様を較正する処理も含む（例えば、2002年5月1日出願されているアイスター（Eyster）およびウォラス（Wallace）に譲渡されている「デバイスズ・アンド・メソッド・フォー・アナライト・コンセントレーション・ディターミネーション（Devices and Methods for Analyte Concentration Determination）」を発明の名称とする同時係属の米国特許出願、および2002年5月1日出願されているアイスター（Eyster）およびウォラス（Wallace）に譲渡されている「デバイスズ・アンド・メソッド・フォー・アナライト・コンセントレーション・ディターミネーション（Devices and Methods for Analyte Concentration Determination）」を発明の名称とする同時係属の米国特許出願を参照されたく、これらの開示は本明細書に参考文献として含まれる。

## 【 0 0 7 4 】

キット

さらに、上記本発明の方法を実施するための各種のキットが提供されている。本発明のキットは、例えば、一定の光学計器等のような、本発明による一定の装置を含む。さらに、本発明のキットは、上述した種類の試験片等のような、1個以上の試験片、通常的に複数の試験片も含むことができる。加えて、本発明のキットは一定の生理学的サンプルを入手するための一定の要素を含むことができる。例えば、この生理学的サンプルが血液である場合に、本発明のキットはさらに一定の指を突刺するための一定のランス、および一定のランス作動手段等のような一定の血液サンプルを入手するための一定の要素を含むことができる。また、本発明のキットは一定の既知のグルコース濃度等のような一定の既知の分析物濃度を有する一定の対照溶液等を含む一定の対照溶液または標準物を含むことができる。さらに、このキットは一定の試験片に供給される一定の生理学的サンプル中の少なくと

10

20

30

40

50

も 1 種類の分析物の存在および / または濃度を決定するための装置を使用するための説明書または指示書を含むことができる。これらの説明書は紙またはプラスチック材等のような一定の支持体の上に印刷できる。従って、これらの説明書または指示書は上記キットまたはその各部品の容器のラベル中における一定のパッケージ・インサートとして (すなわち、パッケージまたは補助パッケージに付随して)、上記キット内に存在させることができる。また、別の実施形態において、これらの説明書または指示書は、例えば、CD-ROM、またはディスク等 of 適当なコンピューター読取可能な保管媒体において存在する電子保管データ・ファイルとして存在する。

【0075】

上記の本発明が、一定の試験片の試験領域に少量のサンプルが供給されている場合、および / または、その試験片の試験領域がサンプルにより一様にまたは均一に濡れていない場合においても、正確な分析物濃度決定を行なうための装置および方法を提供していることが上記の説明および議論から明らかである。また、上記の本発明は使用の容易さ、携帯が可能であること、少量のサンプルによる正確な分析物濃度決定、およびこれによる多数回の指の突刺しの可能性を減少することを含むがこれらに限らない多数の利点を提供する。従って、本発明は当該技術分野に一定の有意義な貢献を提供する。

10

【0076】

本発明はその最も実用的で好ましい実施形態と考えられる形態で本明細書において図示および説明されている。しかしながら、これらの変形および変更がこれらに基づいて行なうことが可能であり、これらの変形および変更もまた本発明の範囲内に含まれ、さらに、このような明らかな変更例が本明細書における開示を読むことにより当該技術分野における熟練者において自然に考え出せることが認識され则认为する。

20

【0077】

本明細書において開示されている特定の装置および方法は例示的であり制限的ではないと考えられる。従って、関連の技術分野における熟練者において容易に考え出せると考えられる態様のような、上記の例示的であり制限的でないという意味に該当して上記において開示されている各概念における種々の等価物の範囲に含まれる各種の変更例は本明細書において記載されている特許請求の範囲に含まれると考えられる。

【0078】

本発明の実施態様は以下の通りである。

30

(1) 前記光源が少なくとも 2 種類の異なる波長の光を発光することができる請求項 1 に記載の装置。

(2) 前記検出器アレイが約 4 個乃至約 1,000 個の検出器を含む請求項 1 または実施態様 (1) に記載の装置。

(3) 前記検出器アレイが約 1,000 個の検出器を含む請求項 1 または実施態様 (1) に記載の装置。

(4) さらに、前記複数の領域から前記検出器アレイにおけるそれぞれの検出器に到る反射光を画像処理するための画像処理用の光学部品を備えている請求項 1 および実施態様 (1) 乃至実施態様 (3) のいずれかに記載の装置。

(5) さらに、少なくとも 1 個の試験片を備えている請求項 1 および実施態様 (1) 乃至実施態様 (4) のいずれかに記載の装置。

40

【0079】

(6) 前記方法が請求項 (1) および実施態様 (1) 乃至実施態様 (5) のいずれかに記載の装置を含む請求項 2 に記載の方法。

(7) 一定の生理学的サンプル中における一定の分析物の濃度を決定するためのキットにおいて、(a) 実施態様 (1) 乃至実施態様 (5) のいずれかに記載の一定の装置、および (b) 少なくとも 1 個の試験片を含むキット。

(8) 一定の生理学的サンプル中における一定の分析物の濃度を決定するためのキットにおいて、(a) 実施態様 (1) 乃至実施態様 (5) のいずれかに記載の一定の装置、および (b) 前記サンプルを入手するための一定の要素および対照溶液の少なくとも一方を含

50

むキット。

【 0 0 8 0 】

【 発 明 の 効 果 】

従って、本発明によれば、正確な各種の分析物濃度を提供する分析物濃度決定のための新しい装置および方法が提供でき、この場合に、少量のサンプルが一定の試験片の測定領域に供給され、且つ／または、その試験片の測定領域がサンプルにより一様にまたは均一に濡れていない。特に重要なことは、特に視覚的に損なわれている各個人において使用が容易であり、最少の痛みを伴い、携帯が可能である上記のような装置および方法が提供できることである。

【 図 面 の 簡 単 な 説 明 】

10

【 図 1 】 本発明と共に使用することに適している例示的で代表的な比色定量式の試験片の斜視図である。

【 図 2 】 一定の試験片を伴う本発明の装置の例示的な実施形態の概略図である。

【 図 3 】 図 3 ( A ) 乃至図 3 ( H ) は種々の構成で個々の検出器を有している本発明の検出器アレイの種々の例示的な実施形態の拡大平面図をそれぞれ示している。

【 図 4 】 図 4 ( A ) 乃至図 4 ( C ) は本発明の画像処理用の光学部品の例示的な実施形態の概略図をそれぞれ示している。

【 図 5 】 本発明の検出器アレイを伴う一定の試験片における例示的な測定領域の例示的な実施形態の概略図を示している。

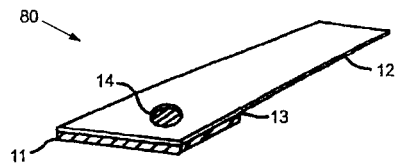
【 符 号 の 説 明 】

20

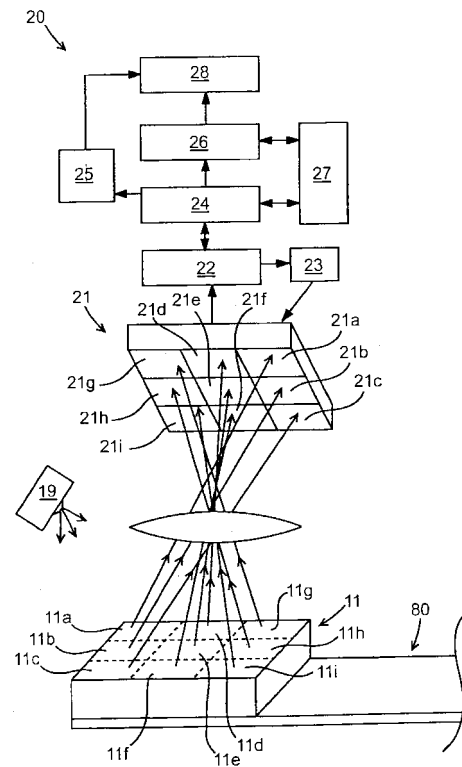
- 1 1 基 材
- 1 2 支持要素
- 1 3 接着剤
- 1 4 穴
- 1 9 光源
- 2 0 本発明の装置
- 2 1 検出器アレイ
- 2 1 a 等 検出器
- 2 2 変換器
- 2 3 校正手段
- 2 4 サンプル量決定手段
- 2 5 合計サンプル容量決定手段
- 2 6 分析物濃度決定手段
- 2 7 プログラム / データ・メモリー
- 2 8 報告装置
- 3 1 画像処理用の光学部品
- 8 0 試験片

30

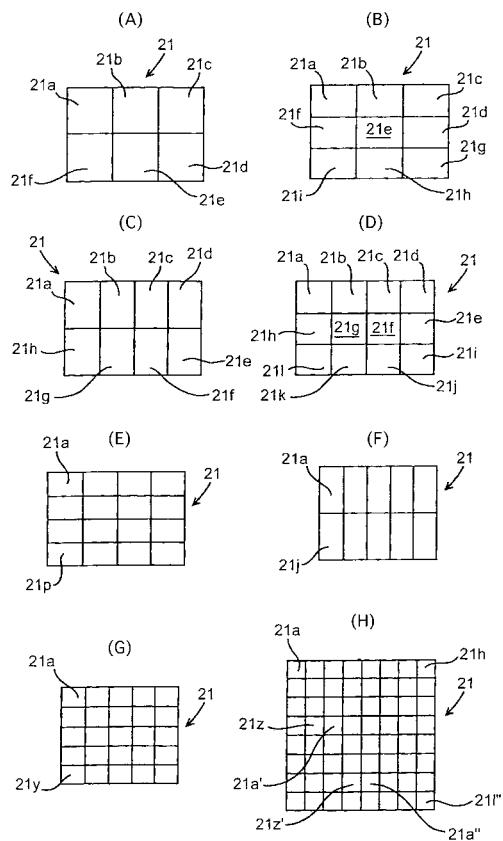
【図 1】



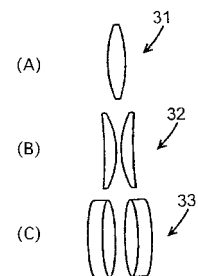
【図 2】



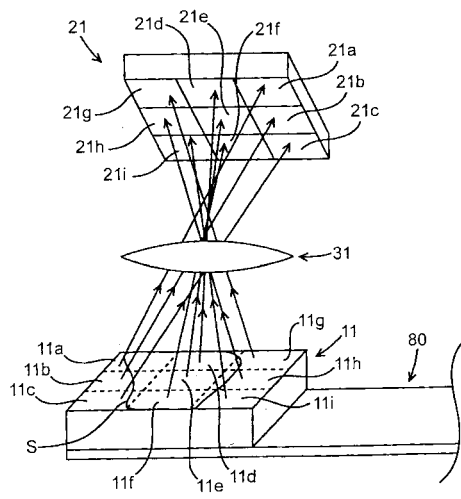
【図 3】



【図 4】



【 図 5 】



---

フロントページの続き

(72)発明者 ジェリー・ティー・ピュー

アメリカ合衆国、9 4 0 4 3 カリフォルニア州、マウンテン・ビュー、ローン・コート 4 3 5

F ターム(参考) 2G045 AA06 CA25 CB03 DA30 DA31 DA53 DA69 DA74 DB21 FA12

FB01 FB17 GC11 GC12 JA01

2G059 AA01 BB13 CC16 EE02 EE13 GG01 GG02 HH01 HH02 KK04

MM01 MM04 MM05 MM09 MM10 PP01

## 【 外国語明細書 】

## 1. Title of Invention

## APPARATUSES AND METHODS

## FOR ANALYTE CONCENTRATION DETERMINATION

## 2. Claims

1. An apparatus configured for receiving a test strip and for determining the concentration of at least one analyte in a physiological sample applied to the test strip, said apparatus comprising:

(a) at least one light source for irradiating a plurality of different areas of said test strip that has been operatively associated with said apparatus;

(b) a detector array for detecting reflected light from each of said plurality of different areas, respectively;

(c) means for determining whether each of said plurality of different areas has a sufficient amount of sample based on said detected reflected light; and

(d) means for determining the concentration of at least one analyte based on said reflected light detected from those areas determined to have a sufficient amount of sample, wherein areas determined not to have a sufficient amount of sample are not used in said analyte concentration determination.

- 2.** A method for determining the concentration of at least one analyte in a physiological sample applied to a test strip, said method comprising:
- (a) illuminating a plurality of different areas of said test strip having physiological sample applied thereto;
  - (b) obtaining a respective reflectance value from each area of said plurality of different areas;
  - (c) determining whether each of said plurality of different areas has a sufficient amount of sample based on said obtained reflectance value;
  - (d) deriving the concentration of said at least one analyte in said physiological sample from each of said plurality of different areas determined to have a sufficient amount of sample, wherein areas determined not to have a sufficient amount of sample are not used in said derivation.
- 3.** A kit for determining the concentration of an analyte in a physiological sample, said kit comprising:
- (a) an apparatus according to any of claims 1 to 2; and
  - (b) at least one test strip.
- 4.** A kit for determining the concentration of an analyte in a physiological sample, said kit comprising:
- (a) an apparatus according to any of claims 1 to 2; and
  - (b) at least one of an element for obtaining sample and control solution.

### 3. Detailed Description of Invention

#### FIELD OF THE INVENTION

[0001] The field of this invention is analyte concentration determination.

#### BACKGROUND OF THE INVENTION

[0002] Analyte concentration determination in physiological samples is of ever increasing importance to today's society. Such assays find use in a variety of application settings, including clinical laboratory testing, home testing, etc., where the results of such testing play a prominent role in the diagnosis and management of a variety of disease conditions. Analytes of interest include glucose for diabetes management, cholesterol for monitoring cardiovascular conditions, and the like.

[0003] In response to this growing importance of analyte concentration determination, a variety of analyte concentration determination protocols and devices for both clinical and home testing have been developed and, specifically, a variety of analyte measurement devices and methods for enabling patients to test their own blood for the presence and concentration determination of a variety of different analytes are well known in the art. Of great interest and use in this area are optical based measurement devices and methods in which a sample is illuminated and reflected light therefrom is detected to obtain an analyte concentration. Of increasing interest in such optical based measurement protocols is the use of assay systems that employ test strips or cards and meters for reading these test strips. Typically, a physiological sample such as blood, blood derivatives, interstitial fluid, urine, etc. is introduced to a test strip to wet a particular testing or measurement area of the test strip. The sample reacts with certain reagents or components associated with the testing area to produce a color change in those areas where the test strip has been wetted by the sample. Reflected light detected from this testing area is what is used to obtain an analyte concentration, as mentioned above, by relating the amount of reflected light to analyte concentration.

[0004] A characteristic of devices and methods that provide for analyte concentration determination using a measured reflectance value is that sample size and the uniform or even distribution thereof can have an impact on the final measurement, where a sample

size that is too small or a sample that is not uniformly applied can cause erroneous or inaccurate results. Specifically, if an insufficient volume of sample is applied to the test strip and/or sample is not uniformly applied, only a portion of the testing area is wetted by the sample while other portions of the testing area are not wetted. In conventional optical based measurement devices and methods, light is detected from the entire testing area, including those portions that are not wetted by sample. However, the use of light detected from non-wetted portions of the testing area can cause the determination of analyte concentration to be erroneous or inaccurate.

[0005] Attempts at solving the above described problems of insufficient and/or non-uniformly applied sample have not been wholly adequate. In the simplest process, it is incumbent upon the user to visually monitor whether sufficient sample has been applied and whether the testing area has been uniformly wetted. However, such visual monitoring is not very reliable, especially for persons with diabetes who typically have impaired vision.

[0006] In another attempt to solve the problems described above, EPB0087466 describes an apparatus that estimates whether the amount of sample is sufficient on the basis of absorption of water in the infrared region of the electromagnetic spectrum. However, such an apparatus requires a means for quantitative analysis and an infrared transducer and receiver and is therefore disadvantageous for use as a portable system such as for home glucose testing by diabetics. Furthermore, in using the apparatus disclosed in EPB0087466, instances where sample is non-uniformly applied can not be easily identified.

[0007] U.S. Patent Nos. 5,889,585 and 6,055,060 also attempt to solve the problem described above by comparing values obtained from two different test strip sites to each other, where a certain magnitude of deviation indicates that the measuring field is not uniformly wetted. When non-uniformity is indicated, the user is prompted to apply more sample or, in certain instances, prompted that too much time has elapsed and a new test must be commenced. That is, neither the '585 patent nor the '060 patent provides for analyte concentration determination using the small sample provided and/or the unevenly wetted measurement area and instead requires the user to apply more sample to the test strip or begin a new test. Neither of these options is wholly satisfactory.

[0008] In the instance where the user is prompted to apply more sample, the user either has to attempt to squeeze the initial site of the needle stick in order to try to "milk" or massage more blood out of that site or the user must pierce their skin once again at another site. Because blood clots quickly, by the time the user is prompted to apply more blood, it is not uncommon that another site must be pierced with a needle. The piercing procedure for obtaining sample can be painful, where it will be obvious that the pain is compounded when the skin needs be pierced multiple times in order to obtain the requisite sample volume to conduct the test. Due to this pain, it is not uncommon for individuals who require frequent monitoring of an analyte to simply avoid monitoring the analyte of interest all together. With diabetics, for example, the failure to measure their glucose level on a prescribed basis results in a lack of information necessary to properly control the level of glucose. Uncontrolled glucose levels can be very dangerous and even life threatening.

[0009] In the instance where a new, second test must be commenced, a new test strip is required for the second test. As such, the test strip used for the first, uncompleted test is discarded in place of a new test strip for use with the second test, resulting in the use of two test strips, rather than one, for a single analyte concentration determination. This increases the already high cost of test strip-based analyte concentration determination.

[0010] As such, there is continued interest in the development of new devices and methods for analyte concentration determination that provide accurate analyte concentrations in the cases where small sample volumes are applied to a test strip measurement area and/or the measurement area of the test strip is not evenly or uniformly wetted by sample. Of particular interest would be the development of such devices and methods which are easy to use, particularly for visually impaired individuals, involve minimal pain and are portable.

#### SUMMARY OF THE INVENTION

[0011] Apparatuses and methods for determining the concentration of an analyte in a physiological sample are provided. The subject apparatuses include at least one light source for irradiating a plurality of different areas of a test strip that has been inserted into the apparatus, a detector array for detecting reflected light from each of the plurality

of different areas respectively, means for determining whether a sufficient amount of sample is present on each of the plurality of different areas by determining reflected light therefrom, and means for determining the concentration of the analyte based on the reflected light detected from those areas determined to have sufficient sample, where areas determined not to have sufficient sample are not used in the analyte concentration determination.

- [0012] In the subject methods for determining the concentration of an analyte in a physiological sample applied to a test strip, a plurality of different areas of the test strip having physiological sample applied thereto are illuminated, a respective reflectance value is obtained from each of the plurality of different areas, the obtained reflectance data from each of the plurality different areas is determined to be indicative of a sufficient amount of sample or not, and the concentration of the analyte in the physiological sample is derived from the areas determined to have sufficient sample, where areas determined not to have sufficient sample are not used in the derivation. Also provided are kits for use in practicing the subject methods.

#### BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

- [0013] Figure 1 an exemplary, representative colorimetric test strip suitable for use with the subject invention.
- [0014] Figure 2 is a schematic view of an exemplary embodiment of a subject apparatus having a test strip associated therewith.
- [0015] Figures 3A-3H show enlarged, plan views of various exemplary embodiments of the detector array of the subject invention having the individual detectors in a variety of configurations.
- [0016] Figures 4A-4C show exemplary embodiments of imaging optics of the subject invention.
- [0017] Figure 5 shows an exemplary embodiment of an exemplary measurement area of a test strip with a detector array of the subject invention.

**DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION**

- [0018] Apparatuses and methods for determining the concentration of an analyte in a physiological sample are provided. The subject apparatuses include at least one light source for irradiating a plurality of different areas of a test strip that has been inserted into the apparatus, a detector array for detecting reflected light from each of the plurality of different areas respectively, means for determining whether a sufficient amount of sample is present on each of the plurality of different areas by determining reflected light therefrom, and means for determining the concentration of the analyte based on the reflected light detected from those areas determined to have sufficient sample, where areas determined not to have sufficient sample are not used in the analyte concentration determination.
- [0019] In the subject methods for determining the concentration of an analyte in a physiological sample applied to a test strip, a plurality of different areas of the test strip having physiological sample applied thereto are illuminated, a respective reflectance value is obtained from each of the plurality of different areas, the obtained reflectance data from each of the plurality different areas is determined to be indicative of a sufficient amount of sample or not, and the concentration of the analyte in the physiological sample is derived from the areas determined to have sufficient sample, where areas determined not to have sufficient sample are not used in the derivation. Also provided are kits for use in practicing the subject methods.
- [0020] Before the present invention is described, it is to be understood that this invention is not limited to particular embodiments described, as such may, of course, vary. It is also to be understood that the terminology used herein is for the purpose of describing particular embodiments only, and is not intended to be limiting, since the scope of the present invention will be limited only by the appended claims.
- [0021] Where a range of values is provided, it is understood that each intervening value, to the tenth of the unit of the lower limit unless the context clearly dictates otherwise, between the upper and lower limit of that range and any other stated or intervening value in that stated range is encompassed within the invention. The upper and lower limits of these smaller ranges may independently be included in the smaller ranges is also encompassed within the invention, subject to any specifically excluded limit in the stated

range. Where the stated range includes one or both of the limits, ranges excluding either both of those included limits are also included in the invention.

[0022] Unless defined otherwise, all technical and scientific terms used herein have the same meaning as commonly understood by one of ordinary skill in the art to which this invention belongs. Although any methods and materials similar or equivalent to those described herein can also be used in the practice or testing of the present invention, the preferred methods and materials are now described. All publications mentioned herein are incorporated herein by reference to disclose and describe the methods and/or materials in connection with which the publications are cited.

[0023] It must be noted that as used herein and in the appended claims, the singular forms "a", "and", and "the" include plural referents unless the context clearly dictates otherwise. Thus, for example, reference to "a reagent" includes a plurality of such reagents and reference to "the apparatus" includes reference to one or more apparatuses and equivalents thereof known to those skilled in the art, and so forth.

[0024] The publications discussed herein are provided solely for their disclosure prior to the filing date of the present application. Nothing herein is to be construed as an admission that the present invention is not entitled to antedate such publication by virtue of prior invention. Further, the dates of publication provided may be different from the actual publication dates which may need to be independently confirmed.

[0025] In further describing the subject invention, the subject devices are described first. Next, a description of the subject methods is provided, followed by a review of kits which include the subject devices.

## DEVICES

[0026] As mentioned above, the subject devices includes apparatuses for determining the concentration of at least one analyte in a physiological sample applied to a test strip that is inserted into a subject apparatus. More specifically, the apparatuses of the subject invention enable the determination of the concentration of at least one analyte in a physiological sample, even in those instances where the measurement area of the test strip is not uniformly wetted, for example because an insufficient amount of sample is applied thereto and/or because sample applied thereto is not evenly distributed over the

entire measurement area. Generally, the subject apparatuses can be characterized as optically-based meters and are configured for receiving a test strip, such as the type of test strip described below. The optical apparatuses read the test strip or determine analyte concentration of a sample applied to the test strip by illuminating a plurality of different areas of the test strip and measuring detecting reflected light from each area separately using at least one detector for each different area. Only the measurements from those areas which are determined to have a sufficient amount of sample based on the amount of reflected light detected therefrom, i.e., are sufficiently wetted by sample, are used in the determination of analyte concentration, where the areas determined not to have sufficient sample, i.e., not to be sufficiently wetted by sample, are not used or rather are excluded from the determination of analyte concentration.

[0027] The subject invention is suitable for use with a variety of colorimetric, photometric or optical (herein used interchangeably) type test strips as are known in the art, where representative colorimetric test strips will be described in greater detail below. Such test strips find use in the determination of a wide variety of different analyte concentrations, where representative analytes include, but are not limited to, glucose, cholesterol, lactate, alcohol, bilirubin, hematocrit, and the like. In many embodiments, the test strips used with the subject invention are used to determine the glucose concentration in a physiological sample, e.g., interstitial fluid, blood, blood fractions, constituents thereof, and the like.

[0028] In further describing the subject invention, a review of representative colorimetric test strips that may find use with the subject apparatuses is provided first to provide a proper foundation for the subject invention, where such a review is by way of example and is not intended to limit the scope of the invention. The review of representative test strips is followed by a description of the subject apparatuses and the subject methods. Finally, a description of kits for use in practicing the subject methods is provided.

#### Representative Colorimetric Test Strips

[0029] The colorimetric reagent test strips employed in these embodiments of the subject invention are generally made up of at least the following components: a matrix 11 for receiving a sample, a reagent composition (not shown as a structural component) that

typically includes one or more members of an analyte oxidation signal producing system and a support element 12. The colorimetric test strips are configured and adapted to be received in an automated meter, as described below, for automatically determining the concentration of an analyte. An exemplary embodiment of a representative colorimetric test strip is shown in Figure 1. Figure 1 shows colorimetric test strip 80 in which matrix 11 is positioned at one end of support element 12 with adhesive 13. A hole 14 is present in support element 12 in the area of matrix 11 in which a sample can be applied to one side of matrix 11 and a reaction can be detected therefrom. Usually, sample is applied to one side of matrix 11 and a reaction is detected at another or opposite side of matrix 11, however, other configurations are possible as well. The components of a representative, exemplary colorimetric test strip will now be described in more detail.

#### Matrix

[0030] Matrix 11 is made of an inert material which provides a support for the various members of the signal producing system, described below, as well as the light absorbing or chromogenic product, i.e., the indicator, produced by the signal producing system. Matrix 11 is configured to provide a location for the physiological sample, e.g., blood, application and a location for the detection of the light-absorbing product produced by the indicator of the signal producing system. As such, the latter location may be characterized as the testing, detection or measurement area of the test strip. As such, matrix 11 is one that is permissive of aqueous fluid flow through it and provides sufficient void space for the chemical reactions of the signal producing system to take place. A number of different matrices have been developed for use in various analyte detection assays, which matrices may differ in terms of materials, dimensions and the like, where representative matrices include, but are not limited to, those described in U.S. Patent Nos.: 4,734,360; 4,900,666; 4,935,346; 5,059,394; 5,304,468; 5,306,623; 5,418,142; 5,426,032; 5,515,170; 5,526,120; 5,563,042; 5,620,863; 5,753,429; 5,573,452; 5,780,304; 5,789,255; 5,843,691; 5,846,486; 5,968,836 and 5,972,294; the disclosures of which are herein incorporated by reference. In principle, the nature of matrix 11 is not critical to the subject test strips and therefore is chosen with respect to other factors, including the nature of the instrument which is used to read the test strip,

convenience and the like. As such, the dimensions and porosity of the matrix may vary greatly, where matrix 11 may or may not have pores and/or a porosity gradient, *e.g.* with larger pores near or at the sample application region and smaller pores at the detection region. The materials from which matrix 11 may be fabricated vary, and include polymers, *e.g.* polysulfone, polyamides, cellulose or absorbent paper, and the like, where the material may or may not be functionalized to provide for covalent or non-covalent attachment of the various members of the signal producing system.

#### Signal Producing System

[0031] In addition to matrix 11, the test strips further include one or more members of a signal producing system which produces a detectable product in response to the presence of analyte, which detectable product can be used to derive the amount of analyte present in the assayed sample. In the test strips, the one or more members of the signal producing system are associated, *e.g.*, covalently or non-covalently attached to, at least a portion of (*i.e.*, the detection, testing or measurement area) matrix 11, and in certain embodiments to substantially all of matrix 11.

[0032] In certain embodiments, *e.g.*, where glucose is the analyte of interest, the signal producing system is an analyte oxidation signal producing system. By analyte oxidation signal producing system is meant that in generating the detectable signal from which the analyte concentration in the sample is derived, the analyte is oxidized by one or more suitable enzymes to produce an oxidized form of the analyte and a corresponding or proportional amount of hydrogen peroxide. The hydrogen peroxide is then employed, in turn, to generate the detectable product from one or more indicator compounds, where the amount of detectable product generated by the signal measuring system, *i.e.* the signal, is then related to the amount of analyte in the initial sample. As such, the analyte oxidation signal producing systems present in the subject test strips are also correctly characterized as hydrogen peroxide based signal producing systems.

[0033] As indicated above, the hydrogen peroxide based signal producing systems include a first enzyme that oxidizes the analyte and produces a corresponding amount of hydrogen peroxide, *i.e.*, the amount of hydrogen peroxide that is produced is proportional to the amount of analyte present in the sample. The specific nature of this

first enzyme necessarily depends on the nature of the analyte being assayed but is generally an oxidase. As such, the first enzyme may be: glucose oxidase (where the analyte is glucose); cholesterol oxidase (where the analyte is cholesterol); alcohol oxidase (where the analyte is alcohol); lactate oxidase (where the analyte is lactate) and the like. Other oxidizing enzymes for use with these and other analytes of interest are known to those of skill in the art and may also be employed. In those preferred embodiments where the reagent test strip is designed for the detection of glucose concentration, the first enzyme is glucose oxidase. The glucose oxidase may be obtained from any convenient source, *e.g.* a naturally occurring source such as *Aspergillus niger* or *Penicillium*, or recombinantly produced.

[0034] A second enzyme of the signal producing system may be an enzyme that catalyzes the conversion of one or more indicator compounds into a detectable product in the presence of hydrogen peroxide, where the amount of detectable product that is produced by this reaction is proportional to the amount of hydrogen peroxide that is present. This second enzyme is generally a peroxidase, where suitable peroxidases include: horseradish peroxidase (HRP), soy peroxidase, recombinantly produced peroxidase and synthetic analogs having peroxidative activity and the like. See *e.g.*, Y. Ci, F. Wang; *Analytica Chimica Acta*, 233 (1990), 299-302.

[0035] The indicator compound or compounds, *e.g.*, substrates, are ones that are either formed or decomposed by the hydrogen peroxide in the presence of the peroxidase to produce an indicator dye that absorbs light in a predetermined wavelength range. Preferably the indicator dye absorbs strongly at a wavelength different from that at which the sample or the testing reagent absorbs strongly. The oxidized form of the indicator may be a colored, faintly-colored, or colorless final product that evidences a change in color of the testing side of the membrane. That is to say, the testing reagent can indicate the presence of glucose in a sample by a colored area being bleached or, alternatively, by a colorless area developing color.

[0036] Indicator compounds that are useful in the present invention include both one- and two-component chromogenic substrates. One-component systems include aromatic amines, aromatic alcohols, azines, and benzidines, such as tetramethyl benzidine-HCl. Suitable two-component systems include those in which one component is MBTH, an

MBTH derivative (see for example those disclosed in U.S. Patent Application Ser. No. 08/302,575, incorporated herein by reference), or 4-aminoantipyrine and the other component is an aromatic amine, aromatic alcohol, conjugated amine, conjugated alcohol or aromatic or aliphatic aldehyde. Exemplary two-component systems are 3-methyl-2-benzothiazolinone hydrazone hydrochloride (MBTH) combined with 3-dimethylaminobenzoic acid (DMAB); MBTH combined with 3,5-dichloro-2-hydroxybenzene-sulfonic acid (DCHBS); and 3-methyl-2-benzothiazolinonehydrazone N-sulfonyl benzenesulfonate monosodium (MBTHSB) combined with 8-anilino-1 naphthalene sulfonic acid ammonium (ANS). In certain embodiments, the dye couple MBTHSB-ANS is preferred.

[0037] In yet other embodiments, signal producing systems that produce a fluorescent detectable product (or detectable non- fluorescent substance, *e.g.* in a fluorescent background) may be employed, such as those described in: Kiyoshi Zaitzu, Yosuke Ohkura: New fluorogenic substrates for Horseradish Peroxidase: rapid and sensitive assay for hydrogen peroxide and the Peroxidase. Analytical Biochemistry (1980) 109, 109-113.

#### Support Element

[0038] Matrix 11 is usually attached to a support element 12. Support element 12 may be of a material that is sufficiently rigid to be inserted into an automated device such as a meter without undue bending or kinking. Matrix 11 may be attached to support element 12 by any convenient mechanisms, *e.g.*, clamps, adhesive, etc., herein shown attached using an adhesive 13. In many embodiments, support member 12 is made of material such as polyolefins, *e.g.*, polyethylene or polypropylene, polystyrene or polyesters. Consequently, the length of the support element 12 typically dictates or corresponds to the length of the test strip. In the example shown in Figure 1, one support element 12 is employed on one side of matrix 11. However, in certain embodiments, another support element is attached to the other side of matrix 11 so as to "sandwich" the matrix between two support elements.

[0039] Regardless of whether or not the length of support element 12 dictates or corresponds to the length of test strip 80, the total length of the test strip 80 generally

ranges from about 20 mm to about 80 mm, usually from about 20 mm to about 65 mm and more usually from about 39 mm to about 57 mm, the width of the test strip 80 typically ranges from about 5 mm to about 25 mm, more usually from about 6 mm to about 19 mm and the thickness of the test strip 80 typically ranges from about 0.15 mm to about 0.40 mm, more usually from about 0.18 mm to about 0.38 mm.

[0040] As described above, support element 12 is usually configured to enable test strip 80 to be used with or inserted into a meter. As such, support element 12, and thus test strip 80, is typically in the form of a substantially rectangular or square-like strip, where the dimensions of support element 12 vary according to a variety of factors, as will be apparent to those of skill in the art.

[0041] In using such a colorimetric test strip, sample is allowed to react with the members of the signal producing system to produce a detectable product that is present in an amount proportional to the initial amount present in the sample. The amount of sample that is introduced to matrix 11 of the test strip may vary, but generally has a volume ranging from about 0.5  $\mu$ l to about 10  $\mu$ l. The sample may be introduced to matrix 11 using any convenient protocol, where the sample may be injected, allowed to wick, or be otherwise introduced. The amount of detectable product, *i.e.*, signal produced by the signal producing system, is then determined and related to the amount of analyte in the initial sample. As mentioned above, in many embodiments sample is applied to one side or a first side of matrix 11 and the amount of detectable product is then determined at another or second side of matrix 11, where in many embodiments the amount of detectable product is determined on a side opposite the first side. In certain embodiments, automated meters that perform the above mentioned detection and relation steps are employed, as noted above. The above described reaction, detection and relating steps, as well as instruments for performing the same, are further described in U.S. Patent Nos. 4,734,360; 4,900,666; 4,935,346; 5,059,394; 5,304,468; 5,306,623; 5,418,142; 5,426,032; 5,515,170; 5,526,120; 5,563,042; 5,620,863; 5,753,429; 5,573,452; 5,780,304; 5,789,255; 5,843,691; 5,846,486; 5,968,836 and 5,972,294; the disclosures of which are herein incorporated by reference.

[0042] Examples of colorimetric reagent test strips that may be used with the subject invention include, but are not limited to, those described in U.S. Patent Nos.: 5,049,487

5,563,042; 5,753,452; 5,789,255, the disclosures of which are herein incorporated by reference.

#### The Optical Apparatuses

- [0043] As summarized above, the subject invention provides apparatuses, i.e., optical meters, for use with test strips, such as the type described above, and which are configured to determine the concentration of at least one analyte in a physiological sample applied to the test strip. The optical meters of the subject invention include at least one light source for illuminating a testing area of a test strip that is inserted into the meter, a detector array made-up of a plurality of detectors for detecting reflected light from each different area of the testing area of the test strip respectively, means for determining whether each different area of the testing area has a sufficient amount of sample based on the amount of reflected light detected therefrom, and means for determining, from only those areas determined to have a sufficient amount of sample, i.e., those areas determined to be sufficiently wetted by sample, the concentration of at least one analyte in the physiological sample applied to the test strip.
- [0044] The size of the subject meters will vary depending on a variety of factors such as the size of the test strips used with the meters, the shape of the test strips, etc. However generally, the meters of the subject invention are small enough to be portable or easily moveable. By way of example, the length of an apparatus typically ranges from about 45 mm to about 160 mm and more usually from about 50 mm to about 150 mm, the width typically ranges from about 35 mm to about 80 mm and more usually from about 40 mm to about 75 mm and the thickness typically ranges from about 10 mm to about 30 mm and more usually from about 10 mm to about 25 mm.
- [0045] Likewise, the shapes of the subject meters will vary, where the shapes may range from simple to complex. In many embodiments, the subject meters will assume a circular, oblong, oval, square or rectangular shape, although other shapes are possible as well, such as irregular or complex shapes.
- [0046] The subject meters will now be further described with reference to the Figures, where like numerals represent like components or features. An exemplary embodiment of a subject apparatus 20 is shown schematically in Figure 2 where a portion of

representative test strip 80, i.e., matrix or testing area 11 affixed to a portion of support 12, is shown operatively associated with apparatus 20.

0047] As mentioned above, apparatus 20 includes at least one light source 19. Light source 19 projects light onto the area of the test strip, e.g., matrix 11, having sample applied thereto and which has reagents for reacting with certain analytes in the sample, as described above. More specifically, light source 19 projects light onto the testing area of matrix 11, i.e., all of the testing areas 11a-11N of matrix 11. Light source 19 typically includes a light emitting diode (LED) or any other convenient light source such as a laser diode, a filtered lamp, a phototransistor, and the like. Usually, light source 19 contains two or more LED sources, e.g., three LED sources, or a single diode capable of emitting two or more distinct wavelengths of light. Light source 19 is usually capable of emitting light at wavelengths ranging from about 400 nm to about 1000 nm, usually from about 500 nm to about 940 nm. For example, where two distinct wavelengths are employed, light source 19 is capable of emitting light at about 635 nm and about 700 nm and in many embodiments the light source is capable of emitting light at about 660 nm and 940 nm, and in certain embodiments the light source is capable of emitting light at about 525 nm, 630 nm and 940 nm. It will be apparent that the wavelengths described herein are for exemplary purposes only and are in no way intended to limit the scope of the invention as many other combinations of wavelengths are possible as well. Commercially available light sources that produce wavelengths of light described above are known in the art and include, but is not limited to, an LYS A676 light source capable of emitting light of 635 nm and 700 nm available from ASRAM Opto Semiconductor, Inc.

[0048] Apparatus 20 also includes a plurality of light detectors or rather an array of detectors 21. By plurality is meant greater than about two detectors. Typically, about three detectors or more are present, e.g., in a linear or triangular arrangement, usually about four detectors or more are present (e.g., configured in a 2X2 arrangement), where the number of detectors may range from about 6 detectors to about 100 or more detectors, where the number of detectors employed will vary depending on the size and shape of the testing area of matrix 11, etc. In other words, the number of individual detectors that make-up detector array 21 is related to the number of discrete sections or areas of a testing area that are measured. Of interest are detector arrays that include about

9 detectors, e.g., in a 3 x 3 arrangement, about 16 detectors, e.g., in a 4 x 4 arrangement, and about 25 detectors or more, e.g., in a 5 x 5 arrangement or in an 8 x 8 arrangement for embodiments having 64 detectors, etc., for example for use with rectangular or square-like shaped testing areas. In certain embodiments of the subject invention employing a charge coupled device ("CCD") camera array, the array may have about 1,000 or more detectors, e.g., arranged in a 512 x 494 arrangement or 1024 x 2048 arrangement. Accordingly, the number of detectors of the detector array may range from about 2 to thousands. By way of example only and not in any way intended to limit the scope of the invention, for a testing area that has a length ranging from about 2 mm to about 6 mm and a width ranging from about 2 mm to about 6 mm, the number of detectors will usually range from about 9 to about 100, and more usually from about 25 to about 64.

[0049] The configuration of the detectors that make up the detector array may vary according to a variety of factors such as the size and shape of the testing area and the like; however, the detector array is configured as a single unit. That is, the detectors are associated together to form one piece or one component, e.g., in a matrix or grid type arrangement or pattern or the like.

[0050] Figures 3A-3H show exemplary embodiments of the subject detector array having a number of different detectors 21a-21N in a variety of configurations, where such numbers of detectors and configurations thereof are exemplary only and are in no way intended to limit the scope of the invention. Accordingly, Figure 3A shows an exemplary embodiment of detector array 21 having 6 detectors, first detector 21a, second detector 21b, third detector 21c, fourth detector 21d, fifth detector 21e and sixth detector 21f, configured in a 3 x 2 arrangement. Figure 3B shows an exemplary embodiment of detector array 21 having 9 detectors, first detector 21a, second detector 21b, third detector 21c, fourth detector 21d, fifth detector 21e, sixth detector 21f, seventh detector 21g, eighth detector 21h and ninth detector 21i, configured in a 3 x 3 arrangement. Figure 3C shows an exemplary embodiment of detector array 21 having 8 detectors, 21a-21h, configured in a 4 x 2 arrangement. Figure 3D shows an exemplary embodiment of detector array 21 having 12 detectors, 21a-21l, configured in a 4 x 3 arrangement. Figure 3E shows an exemplary embodiment of detector array 21 having 16 detectors, 21a-21p,

configured in a 4 x 4 arrangement. Figure 3F shows an exemplary embodiment of detector array 21 having 10 detectors, 21a-21j, configured in a 5 x 2 arrangement. Figure 3G shows an exemplary embodiment of detector array 21 having 25 detectors, 21a-21y, configured in a 5 x 5 arrangement. Figure 3H shows an exemplary embodiment of detector array 21 having 64 detectors 21a-21l'' configured in an 8 x 8 arrangement. As is apparent, the number of individual detectors and the configuration thereof employed to make-up a subject detector array may vary as appropriate, e.g., may be made of less or more detectors than shown herein.

[0051] As described above, each detector of detector array 21 is capable of detecting or intercepting reflected light, e.g., diffusely reflected light, from a respective area or section of a testing area of matrix 11. That is, with respect to Figure 2 for example, each detector 21a to 21i of detector array 21 detects reflected light from a corresponding, discrete, single respective area of matrix 11. As shown in Figure 2, first detector 21a collects reflected light from first area 11a, second detector 21b detects light from second area 11b, third detector 21c detects light from third area 11c, fourth detector 21d detects light from fourth area 11d, fifth detector 21e detect light from fifth area 11e, sixth detector 21f detect light from fifth area 11f, seventh detector 21g detects light from seventh area 11g, eighth detector 21h detects light from eighth area 11h and ninth detector 21i detects light from ninth area 11i. The size of the discrete, corresponding area detected by each detector will vary depending on a variety of factors including, but not limited to, the number of detectors employed, the size of the matrix, etc. Signals from each detector are transmitted to one or more analysis means for analysis, as will be described in greater detail below, for determining whether each area has a sufficient amount of sample applied thereto.

[0052] Apparatus 20 also includes imaging optics 31 for imaging reflected light from specific areas of matrix 11 onto specific, respective detectors. As shown in Figure 2, imaging optics 31 is configured to image light from first area 11a onto first detector 21a, light from second area 11b onto second detector 21b, light from third area 11c onto third detector 21c and light from fourth area 11d onto fourth detector 21d, and so forth for each area and respective detector of the detector array as appropriate. Imaging optics 31 may take the form of one or more lenses or mirrors or combination thereof. For example,

in certain embodiments, imaging optics 31 may take the form of a single element lens such as a double convex lens, as shown in Figure 2 and Figure 4A. In certain other embodiments, imaging optics may take the form of a double element lens such as two plano-convex lenses shown in Figure 4B. In other embodiments, an achromat lens system whereby two achromatic lenses, each having convex crown surfaces, face each other, as shown in Figure 4C, may be used. The lens configurations described above are known in the art.

[0053] Apparatus 20 also includes means 24 for determining whether a sufficient amount or volume of sample is present in each area that makes-up the testing area of matrix 11, where such determination is based upon the amount of reflected light detected from each area, i.e., from the area which each detector detects reflected light. This means is generally a digital integrated circuit 24, where such a digital integrated circuit 24 is under the control of a software program and thus is suitably programmed to execute all of the steps or functions required of it to determine whether reflected light detected from each area indicates a sufficient amount of sample, or any hardware or software combination that will perform such required functions. That is, sample amount determination means 24 is capable of executing or following an algorithm stored in the meter to determine, based on reflected light detected from each area of matrix 11, whether sufficient sample is present in each area. Sample amount determination means 24 usually reads the output of a signal conversion element such as analog/digital converter 22 which converts an analog signal from each detector to a digital signal. Accordingly, Sample amount determination means 24 is capable of carrying out all the steps necessary to determine whether reflected light detected from a particular area of the test strip indicates a sufficient amount of sample in that area, i.e., indicates that a particular area is sufficiently wetted with sample or not.

[0054] In addition to the above means for determining whether sufficient sample is present in each of the at least two areas on a test strip, the subject meters also include means 26 for determining the concentration of an analyte in the sample based on the areas determined to have a sufficient amount of sample based on the reflected light detected from those areas of the test strip, where areas determined not to have a sufficient amount of sample or are not satisfactorily wetted with sample are not used to determine

analyte concentration. This means is generally a digital integrated circuit 26, where such a digital integrated circuit 26 is under the control of a software program and thus is suitably programmed to execute all of the steps or functions required of it, or any hardware or software combination that will perform such required functions. That is, analyte concentration determination means 26 is capable of executing or following an algorithm stored in the meter to determine analyte concentration from those areas determined to have sufficient sample, where the areas determined not to have sufficient sample are excluded from the determination of analyte concentration. (Analyte concentration determination means 26 is shown in figure 2 as a separate component from sample amount evaluation means 24, but in certain embodiments means for determining whether a sufficient amount of sample is present and means for determining the concentration of an analyte based on the those areas determined to have sufficient sample may be the same integrated circuit.) Accordingly, digital integrated circuit 26 is capable of carrying out all the steps necessary to exclude, from its determination of analyte concentration, any areas determined to have an insufficient sample based on the reflective light values detected therefrom and include only those areas of the test strip where sufficient sample is present, i.e., the sufficiently wetted areas.

[0055] The subject methods may also include means 23 for calibrating the apparatus and specifically each detector of the array detector independently. This means is generally a digital integrated circuit 23, where such a calibration means 23 is under the control of a software program and thus is suitably programmed to execute all of the steps or functions required of it, or any hardware or software combination that will perform such required functions. That is, calibration means 23 is capable of executing or following an algorithm stored in the meter for calibrating the meter, e.g., each detector of the detector array 21. (Calibration means 23 is shown in Figure 2 as a separate component from sample amount determination means 24 and analyte concentration determination means 26, but in certain embodiments may be the same integrated circuit as one or both of means 24 and means 26.) Accordingly, calibration means 23 is capable of carrying out all the steps necessary to calibrate each detector of the apparatus independently.

[0056] The subject meters may also include means for determining the total volume of sample applied to a test strip 25, where such a total sample volume determination is

based upon the amount of reflected light detected from each area determined to have a sufficient amount of sample. This means is generally a digital integrated circuit 25, where such a digital integrated circuit 25 is under the control of a software program and thus is suitably programmed to execute all of the steps or functions required of it to determine the total sample volume applied to the test strip, or any hardware or software combination that will perform such required functions. That is, total sample volume means 25 is capable of executing or following an algorithm stored in the meter to determine, based on reflected light detected from each area of the test strip determined to have a sufficient amount of sample, the total sample volume applied to the test strip.

[0057] The subject meters also include program and data memory 27, which may be a digital integrated circuit, that stores data and the operating program of one or more of the digital integrated circuits of the meter. The subject meters also include reporting device 28 for communicating total sample volume, results of analyte concentration, error messages, etc., to the user. Accordingly, reporting device 28 may take various hard copy and soft copy forms. Usually it is a visual display such as a liquid crystal display (LCD) or light emitting diode (LED) display, but it may also be a tape printer, audible signal, or the like.

## METHODS

[0058] The subject invention also provides methods for determining the concentration of an analyte in a physiological sample applied to a test strip. Specifically, the subject invention provides methods for determining the concentration of an analyte in a physiological sample applied to a test strip even in those instances where the entire area of the test strip where measurements are taken, i.e., the testing area, detection area or measurement area, is not entirely wetted by the sample either because too small of an amount of sample is applied thereto to wet the entire area and/or sample is applied unevenly or nonuniformly.

[0059] As such, it will be apparent that the subject methods provide the accurate determination of one or more analyte concentrations using small sample amounts, i.e., sample amounts less than conventionally required. In current practice, sample amounts of about 5  $\mu$ l or more are needed to wet a testing area of a test strip for accurate analyte

concentration determination. However, because the entire testing area need not be wetted in order to obtain accurate analyte concentration determinations using the subject methods, sample amounts less than about 5  $\mu\text{l}$ , oftentimes less than about 3  $\mu\text{l}$  may be used, where sample amounts of about 2  $\mu\text{l}$  or less may be used in the subject methods in certain embodiments. For example, in certain embodiments sample volumes of about 0.5  $\mu\text{l}$  may be used to obtain an accurate analyte concentration determination. Sample may be introduced into the appropriate area of the test strip using any convenient protocol, where sample may be injected, wicked, etc., as may be convenient. Sample may be applied to a test strip before or after the test strip is inserted into or otherwise operatively associated with a subject apparatus such that the testing area, i.e., each area of the testing area, of the test strip may register with the optical components of the apparatus.

[0060] Generally, the subject methods include applying sample to a testing area of a test strip, illuminating the testing area with light, obtaining a reflectance value from different areas of the testing area separately or independently, determining whether the obtained reflectance value from each area indicates that a sufficient amount of sample is present in each of the areas, i.e., determining whether each area is sufficiently wetted by sample, and deriving the concentration of at least one analyte from the areas determined to have a sufficient amount of sample, where the areas determined not to have a sufficient amount of sample are not used in analyte concentration determination, i.e., non-wetted or insufficiently wetted areas are excluded from the analyte concentration determination computations. Methods for generally deriving analyte concentration from reflectance values are known in the art, for example see U.S. Patent No. 5,059,394, the disclosure of which is herein incorporated by reference.

[0061] A feature of the subject methods is that instead of deriving a single reflectance value for the entire testing area as is commonly done, multiple reflectance values are derived from multiple, discrete areas of the testing area. In this way, those areas of the testing area having insufficient sample may be identified and omitted from analyte concentration determination.

[0062] Accordingly, each detector of an array of detectors, i.e., of a plurality of detectors, detects reflected light from a discrete, respective section or area of a test strip, i.e., from a specific number or areas of the test strip, respectively, where imaging optics

may be employed to focus or direct the light from specific areas onto specific detectors. By plurality is meant greater than about two detectors. Typically, about three detectors or more detect light from the test strip, usually about four detectors or more detect light from the test strip, where as many as about 6 detectors to about 100 or more detect light from the test strip in certain embodiments, where in some embodiments 1000 detectors or more detect light from the test strip, where the number of detectors employed will vary depending on the size and shape of the testing area of the test strip, etc. The detectors of the detector array may detect the light at substantially the same or different times, but typically the light from each area is detected at substantially the same time.

[0063] As mentioned above, reflectance values from discrete, independent areas of the test strip are detected by each corresponding detector. By reflectance value is meant any value or series of values, signals, or any data set, etc., relating to an observed amount of reflected light from a corresponding, respective area of the test strip. A reflectance value may be in any form, i.e., the reflectance value may be in raw or processed form. A reflectance value may be obtained periodically or substantially continuously over a period of time.

[0064] According to the subject methods, the observed, reflected light from each detector is determined to be indicative of a sufficient amount of sample or indicate that the area is sufficiently wetted by sample and, if indicative of such a sufficient amount of sample, is used to determine the concentration of analyte in the sample. In other words, a reflectance value from each detector is evaluated to determine if the corresponding area has sufficient sample volume or is sufficiently wetted by sample or wetted by enough sample to provide an accurate analyte concentration measurement, where the sample amount or volume in each area corresponds or is related to the light reflected therefrom, i.e., a reflectance value. Accordingly, the amount of sample required to be determined sufficient will vary depending on the analyte of interest, the size of each discrete or different area, etc. In many embodiments, an area will be determined to have sufficient sample if the surface area thereof is at least about 95 to about 100% covered with sample, usually at least about 98-100% covered with sample. It will be apparent to those of skill in the art that the reflectance value indicating or relating to such sufficient amount of sample will vary depending on a variety of factors including, but not limited

to, the type of sample, the analyte of interest, etc. Sufficient sample amounts of an area may be determined in any convenient manner, where the following embodiments are provided by way of example and are in no way intended to limit the scope of the invention. In all embodiments, a reflectance value is determined for each detector of the detector array, as described above, where the determined reflectance value is related to the amount, if any, of sample or wetting of a corresponding area.

[0065] In one embodiment, after a reflectance value is determined for each detector, the minimum reflectance value from amongst all the reflectance values is determined. Each reflectance value is then compared to this minimum value, whereby a reflectance value and corresponding area is determined to have a sufficient amount of sample if the reflectance value produced therefrom lies within a certain range of, i.e., is substantially the same as, the minimum reflectance value or of the area is the area that produces the minimum reflectance value. For example, if an area provides a reflectance value that is within about 5-10% of the minimum reflectance value, it is determined to have a sufficient amount of sample, i.e., it is substantially the same as to the minimum value, where the areas having reflectance values greater than about 5-10% of the minimum reflectance value are determined to have an insufficient amount of sample, i.e., are not substantially the same as the minimum value. For example, Figure 5 shows matrix 11 operatively associated with detector 21 having detectors 21a-21i. Employing the method described above, the reflectance values from areas 11e and 11f would provide the minimum reflectance values as they are completely wetted by sample and are determined to have a sufficient amount of sample. Accordingly, the reflectance values from areas 11a, 11b, 11c, 11d, 11g, 11h and 11i are compared to the minimum reflectance value and any of the areas found to be with a certain range of the minimum reflectance value, e.g., within about 5-10% of the minimum reflectance value, are determined have sufficient sample, i.e., determined to be sufficiently wetted.

[0066] In another embodiment, a particular area is determined to have a sufficient amount of sample if it demonstrates a certain drop in reflectance, i.e., a predetermined drop in reflectance or greater, from a time prior to sample application to a time after sample application and each adjacent area produces at least some drop in reflectance beyond a certain minimum drop in reflectance. For example, referring again to Figure 5,

area 11f would produce a large change in reflectance from a time prior to sample application to a time after sample application because it is completely covered with sample. Furthermore, adjacent areas 11b, 11c, 11e, 11h and 11i all would produce at least some change in reflectance after sample application because all have at least some amount of sample. Accordingly, area 11f would be determined to have a sufficient amount of sample because it produced a drop in reflectance value that is equal to or greater than a predetermined drop in reflectance and each adjacent area produces at least some drop in reflectance. However, area 11c would be determined not to have a sufficient amount of sample because it would not produce a sufficient drop in reflectance.

[0067] In certain embodiments, an area is determined to have a sufficient amount of sample if it produces a certain reflectance value, e.g., is substantially the same as a predetermined reflectance value such as within about 5 to about 10% of a predetermined reflectance value, and meets any one, usually all, of the above-described criteria, i.e., (1) is an area that provides the minimum reflectance value from amongst all the areas, (2) produces a reflectance value that is within a certain range of the minimum reflectance value, or (3) produces a drop in reflectance that is as great or greater than a certain drop in reflectance and all adjacent areas also produce a certain minimum drop in reflectance. Such a method is particularly well suited for those areas that define the edges of the testing area.

[0068] As described above, once all the areas of the testing area are determined to have a sufficient amount of sample or not, i.e., the signal or reflectance from the detectors are determined to be sufficient or insufficient, the concentration of at least one analyte in the sample is determined, using the signals from only those areas having a sufficient amount of sample, where the concentration is related to the amount of light reflected from those areas having a sufficient amount of sample, as is known in the art. For example, reflectance values from the areas having a sufficient amount of sample may be compared to a standard curve or graph of analyte concentration versus reflectance and the analyte concentration in the sample of interest obtained therefrom (see for example U.S. Patent Nos. 4,734,360; 4,900,666; 4,935,346; 5,059,394; 5,304,468; 5,306,623; 5,418,142; 5,426,032; 5,515,170; 5,526,120; 5,563,042; 5,620,863; 5,753,429; 5,573,452;

5,780,304; 5,789,255; 5,843,691; 5,846,486; 5,968,836 and 5,972,294; the disclosures of which are herein incorporated by reference).

[0069] The above described reflectance values may be obtained using any convenient protocol, where the following protocol is offered by way of example and is in no way intended to limit the scope of the invention.

[0070] In many embodiments of the subject methods, each detector of the detector array is independently calibrated. Each detector may be calibrated using any convenient protocol. In one such protocol for calibrating each detector independently, each detector detects a "background" signal ( $R_b$ ), which is performed before a test strip is inserted into the meter, e.g., before inserting a test strip at the time of testing or at the point of manufacture of the meter; regardless, it is performed before a test strip is associated with the meter. Once  $R_b$  is measured for each detector, each detector detects a "dry" signal ( $R_{dry}$ ). Usually, this is done with an unreacted test strip inserted into the meter, but before an application of sample thereto.

[0071] Once each detector has been calibrated, sample is applied to the test strip and the area is illuminated with light, usually with light of one or more wavelengths. In many embodiments, sample is applied to one side of the matrix and light illuminates and is detected from another side of the matrix referred to as the measurement or testing area of the test strip, e.g., the side opposite the sample application side. As described above, the presence or amount of reflectance is a result of formation of a reaction product when sample is applied to an area on the test strip having one or more signal producing components. In other words, the components of the signal producing system react to give a light absorbing reaction product.

[0072] The raw data described above are used to calculate parameters proportional to glucose concentration (see for example U.S. Patent Nos. 5,059,394 and 5,304,468). A logarithmic transformation of reflectance analogous to the relationship between absorbance and analyte concentration observed in transmission spectroscopy can be used if desired. A simplification of the Kubelka-Munk reflectance equations, as known in the art, is of particular interest. Generally, the parameter  $K/S$  is used, where  $K$  is related to absorbance and  $S$  is related to scattering. In this derivation,  $K/S$  is related to analyte concentration, where  $K/S$  defined by Equation 1 as follows:

073]  $K/S_t = (1 - R_t)^2 / 2R_t$  (Equation 1)

074] Accordingly,  $R_t$  is the reflectivity taken at a particular time  $t$  described by Equation 2, where  $R_t$  is the reflectance, e.g.,  $R_{20}$  or  $R_{30}$ , etc., corresponding to 20 seconds, 30 seconds, etc. That is, each detector provides a reflectivity or an  $R_t$  value that corresponds to the signal measured from a corresponding area of the test strip matrix, where  $R_t$  varies from 0 for no reflected light ( $R_b$ ) to 1 for total reflected light ( $R_{dry}$ ).

0075]  $R_t = (R_w - R_b) / (R_{dry} - R_b)$  (Equation 2)

0076]  $R_w$  is the reflectance detected from an area by a detector.

0077] Accordingly,  $K/S$  is derived for each detector and corresponding area of the testing area detected by a respective detector. As  $K/S$  is related to analyte concentration, a final or overall  $K/S$  value is determined using only those signals from detectors exhibiting a certain  $K/S$  value indicating an area having sufficient sample amount or sample wetting, where the overall  $K/S$  value is related to the concentration of analyte in the sample applied to the test strip.

[0078] The subject methods also include, in certain embodiments, the determination of the size of the sample applied to the matrix of a test strip, i.e., the total sample volume applied to the test strip. In this way, a user may be notified or alerted that sufficient sample has been applied or insufficient sample has been applied and more sample is required. Sample size is determined by computing the number of detectors that detect reflected light from areas determined to have a sufficient amount of sample, where the volume of sample accommodated by each area is known such that the total volume of sample applied to the test strip is determined by computing the number of areas having a sufficient amount of sample and the volume of sample retained in each area. Sufficiency of sample size may vary according to the particular analyte concentration(s) to be determined, etc., however usually sample amounts less than about 5  $\mu\text{l}$  and oftentimes less than about 3  $\mu\text{l}$  are sufficient, where sample amounts of about 2  $\mu\text{l}$  or less, in many embodiments about 0.5  $\mu\text{l}$  may be sufficient in certain embodiments.

[0079] The subject methods also include calibrating other components, features or aspects of the meter, such as calibrating the at least one light source, the detector array, the imaging optics, etc. (see for example copending U.S. application entitled "Devices and Methods for Analyte Concentration Determination" to Eyster and Wallace, filed on

May 1, 2002, and copending U.S. application entitled "Devices and Methods for Analyte Concentration Determination" to Eyster and Wallace, filed on May 1, 2002, the disclosures of which are herein incorporated by reference.

#### KITS

[0080] Finally, kits for practicing the subject methods are provided. The subject kits include an apparatus according to the subject invention, i.e., a subject optical meter. The subject kits may also include one or more test strips, usually a plurality of test strips, such as the type of test strip described above. The subject kits may further include an element for obtaining a physiological sample. For example, where the physiological sample is blood, the subject kits may further include an element for obtaining a blood sample, such as a lance for sticking a finger, a lance actuation means, and the like. In addition, the subject kits may include a control solution or standard, e.g., a control solution that has a known analyte concentration such as a known glucose concentration. The kits may further include instructions for using the apparatus for determining the presence and/or concentration of at least one analyte in a physiological sample applied to a test strip. The instructions may be printed on a substrate, such as paper or plastic, etc. As such, the instructions may be present in the kits as a package insert, in the labeling of the container of the kit or components thereof (i.e., associated with the packaging or sub-packaging) etc. In other embodiments, the instructions are present as an electronic storage data file present on a suitable computer readable storage medium, e.g., CD-ROM, diskette, etc.

[0081] It is evident from the above description and discussion that the above described invention provides devices and methods for accurate analyte concentration determination in the cases where small sample volumes are applied to a test strip testing area and/or the testing area of the test strip is not evenly or uniformly wetted by sample. The above described invention provides a number of advantages, including, but not limited to, ease of use, portability, and accurate analyte concentration determinations using small amounts of sample, thereby reducing the likelihood of multiple finger sticks. As such, the subject invention represents a significant contribution to the art.

0082] The subject invention is shown and described herein in what is considered to be the most practical, and preferred embodiments. It is recognized, however, that departures may be made therefrom, which are within the scope of the invention, and that obvious modifications will occur to one skilled in the art upon reading this disclosure.

0083] The specific devices and methods disclosed are considered to be illustrative and not restrictive. Modifications that come within the meaning and range of equivalents of the disclosed concepts, such as those that would readily occur to one skilled in the relevant art, are intended to be included within the scope of the appended claims.

#### 4. Preferred aspects are provided as stated in the followings

- (1) The apparatus according to claim 1, wherein said light source is capable of emitting light of at least two different wavelengths.
- (2) The apparatus according to claim 1 or aspect (1) ,  
wherein from about 4 to about 1,000 detectors comprise said detector array.
- (3) The apparatus according to claim 1 or aspect (1) ,  
wherein about 1,000 detectors or more comprise said detector array.
- (4) The apparatus according to claim 1 , aspect (1) to aspect (3) ,  
further comprising imaging optics for imaging  
reflected light from said plurality of areas onto respective detectors of said detector array.
- (5) The apparatus according to any of claim 1 , aspect (1) to aspect (4) ,  
further comprising at least one test strip.
- (6) The method according to claim 2, wherein said method comprises employing an  
apparatus according to any of Claims 1 to 2.

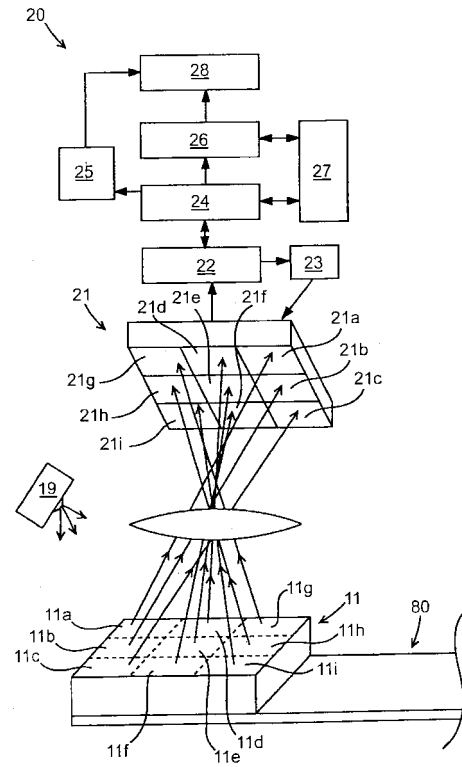
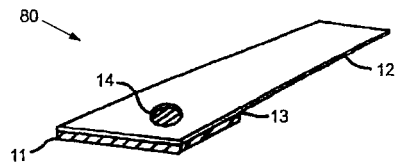
## 1. Abstract

Apparatuses and methods for determining the concentration of an analyte in a physiological sample are provided. The subject apparatuses include at least one light source, a detector array, means for determining whether a sufficient amount of sample is present on each of the plurality of different areas, and means for determining the concentration of the analyte based on the reflected light detected from those areas determined to have sufficient sample, where areas having insufficient sample are not used in analyte concentration determination. The subject methods include illuminating each area of a test strip, obtaining reflectance from each of the different areas, determining which areas have sufficient sample based on detected light therefrom and deriving analyte concentration from the areas determined to have sufficient sample, where areas determined not to have sufficient sample are not used in the derivation. Also provided are kits for use in practicing the subject methods.

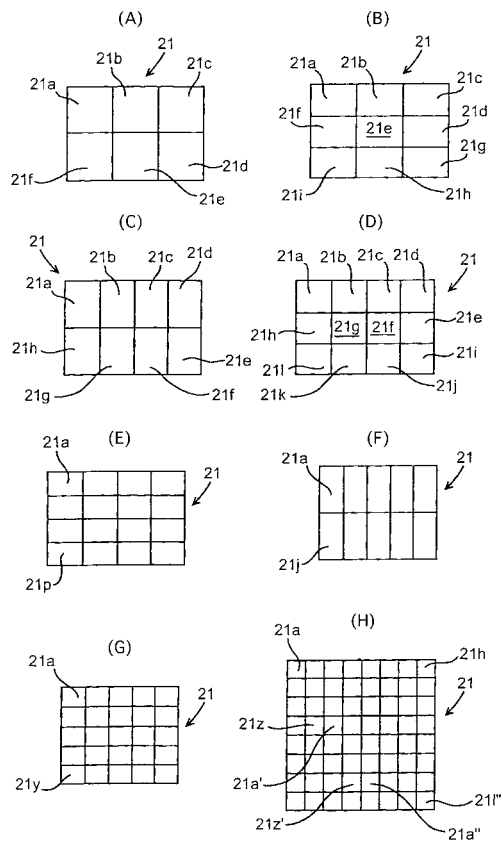
## 2. Representative Drawing

Fig.2

【図1】

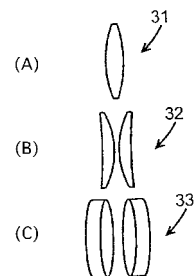


【図2】



【図4】

【図3】



【図5】

