[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl[7]
G01N 21/25
G01N 21/55 G01N 33/52
G01N 33/66 G01N 33/92

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03128443.4

[43] 公开日 2003 年 11 月 12 日

[11] 公开号 CN 1455241A

[22] 申请日 2003.4.29 [21] 申请号 03128443.4
[30] 优先权
[32] 2002. 5. 1 [33] US [31] 10/137097
[71] 申请人 生命扫描有限公司
地址 美国加利福尼亚州
[72] 发明人 J·T·皮尤

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 卢新华 庞立志

权利要求书 2 页 说明书 19 页 附图 4 页

[54] 发明名称 用于测定分析物浓度的装置和方法

[57] 摘要

提供了测定生理学样品中分析物浓度的装置和方法。 该装置包括至少一个光源、检测器阵列、用于确定许多不同区域的每一个区域的样品量是否充足的装置和基于从那些经确定为样品量充足的区域检测到的反射光来测定分析物浓度的装置，其中经确定样品量不足的区域不用来测定所述分析物的浓度。 本发明的方法包括照亮测试条的每个区域；得到每个不同区域的反射率值；由得到的反射率值来确定哪个区域的样品量充足；由经确定样品量充足的区域来推得分析物的浓度，而那些经确定样品量不足的区域不用于所述推导。 也提供可用于实践本发明方法的成套组件。

ISSN1008-4274

1．一种构造成容纳测试条并且测定施加于测试条的生理学样品中至少一种分析物的浓度的装置，所述装置包括

(a) 至少一个光源，用于照射已与所述装置操作性相连的所述测试条的许多不同区域；

(b) 用于分别检测来自所述许多不同区域的每一个区域的反射光的检测器阵列；

(c) 用于基于所述检测的反射光来确定所述许多不同区域的每一个区域的样品量是否充足的装置；

(d) 基于从那些经确定样品量充足的区域检测到的所述反射光来测定至少一种分析物的浓度的装置，其中经确定样品量不足的区域不被用于所述分析物的浓度测定。

2．根据权利要求1的装置，其中所述光源能发出至少两种不同波长的光。

3．权利要求1或2的装置，其中所述检测器阵列包括约4－约1000个检测器。

4．权利要求1或2的装置，其中所述检测器阵列包括约1000个或更多个检测器。

5．权利要求1－4的装置，还包括用于使来自所述许多区域的反射光映射至所述检测器阵列的各个检测器的成像光学装置。

6．权利要求1－5中任何一项的装置，还包括至少一个测试条。

7．一种测定施加于测试条的生理学样品中至少一种分析物的浓度的方法，所述方法包括：

(a) 照亮施加有生理学样品的所述测试条的许多不同区域；

(b) 由所述许多不同区域的每一个区域得到相应的反射率值；

(c) 基于得到的所述反射率值来确定所述许多不同区域的每一个区域的样品量是否充足；

(d) 由经确定样品量充足的所述许多不同区域的每一个区域推得所述生理学样品中所述至少一种分析物的浓度，其中那些经确定样品量不足的区域不被用于所述推导。

8．权利要求7的方法，其中所述方法包括利用根据权利要求1－7任一项的装置。

9. 一种用于测定生理学样品中分析物浓度的成套组件，该成套组件包括:

(a) 根据权利要求 1－7 任一项的装置;和

(b) 至少一个测试条。

10. 一种用于测定生理学样品中分析物浓度的成套组件，该成套组件包括:

(a)根据权利要求 1－7 任一项的装置;和

(b)至少一种用于获得样品的部件和对比液。

用于测定分析物浓度的装置和方法

技术领域

本发明的领域是分析物浓度的测定。

背景技术

生理学样品中分析物浓度的测定对如今的社会越发重要。这样的检定可用于许多应用背景，包括临床实验室测试、家庭测试等，其中测试结果在各种疾病症状的诊断和处理中发挥着重要的作用。感兴趣的分析物包括控制糖尿病的葡萄糖和监测心血管症状的胆固醇等。

响应于越发重要的分析物浓度的测定，已经开发了许多用于临床和家庭测试的分析物浓度测定方案和装置，特别是，本领域已知许多用于病人自身血液测试以确定许多不同分析物的存在和浓度的许多分析物测量装置和方法。基于光学的测量装置和方法是用于该领域的最重要的措施，其中照射样品并且检测由其反射的光，从而得到分析物浓度。在基于光学的测量方案中，令人兴趣日增的是所使用的化验系统利用了测试条或卡和来读这些测试条的计量器。典型的是，将生理学样品比如血、血的衍生物、间液、尿等导向测试条，以使测试条的特定测试或测量区域润湿。样品与测试区域结合的试剂或成分反应，从而在测试条已被样品润湿的区域产生颜色改变。如上所述，通过使反射光的量与分析物浓度相关联，用由该测试区域检测到的反射光来得到分析物浓度。

利用测量的反射率值来提供分析物浓度测定的装置和方法的特点是：样品尺寸和均匀度并且甚至是其分布都对最终测量结果有影响，当样品尺寸太小或样品涂布不均匀时，可导致错误或不准确的结果。具体地说，如果涂在测试条上的样品体积不足和／或没有均匀地涂布样品，则测试区域仅有一部分被样品润湿，而测试区域的其它部分没有被润湿。在常规基于光学的测量装置和方法中，检测的光来自包括那些没有被样品润湿的部分在内的整个测试区域。但是，利用由测试区域未润湿部分测定的光会导致分析物浓度测定错误或不准确。

一直以来没有完全解决上述样品不足和／或涂布不均匀的问题。在最简单的方法中，使用者有责任目测所施加的样品是否充足并且测试区域是否被均匀润湿。但是，这样的目测并不很可靠，特别是对于通常视

觉受损的糖尿病人。

在另一种试图解决该问题的尝试中，EPB0087466 描述的装置可基于水在电磁光谱红外区的吸收来估测样品的量是否充足。但是，该装置需要定量分析装置和红外传感器和接受器，因此不利于用作便携式系统比如糖尿病人的家用葡萄糖测试。另外，利用 EPB0087466 描述的装置不容易确定样品施加不均匀的情况。

专利 US5889585 和 6055060 也试图通过互相比较两个从不同测试条位置得到的值来解决上述问题，其中一定数量级的偏差表明测量区域没有被均匀润湿。当表明不均匀时，使用者被提示施加更多的样品，或在某些情况下被提示已过去了太多时间，所以必须进行一个新的测试。即，上述两个专利都没有提供利用提供的小样品和／或未均匀润湿区域进行分析物浓度的测定，而且需要使用者在测试条上施加更多的样品或进行新测试。这些选择没有一个令人很满意。

在使用者被提示施加更多样品的情况下，使用者或是不得不试图挤压针刺的原位置以试图从那个位置“挤”或推拿出更多的血，或是使用者必须在其皮肤的另一位置再刺一次。因为血凝结非常快，当使用者被提示使用更多的血时，通常必须用针刺另一个位置。获得样品的针刺过程是痛苦的，其中为了得到进行测试所必须的样品体积，多次针刺皮肤很明显加剧痛苦。由于这种痛苦，通常是需要频繁监测一种分析物的人干脆避免监测这种分析物。例如，对于糖尿病人而言，不能以预定的基准测量其葡萄糖水平会导致缺少适度控制葡萄糖水平的必要信息。失控的葡萄糖水平很危险并且甚至会危及生命。

当必须进行新的第二次测试时，需要新的测试条来进行第二次测试。这样用于未完成的第一次测试的测试条废弃了，而用新的测试条进行第二次测试，导致一次分析物浓度测定使用了两个测试条而不是一个测试条。这更增加了基于测试条确定分析物浓度的已经很高的成本。

因此，对于将小体积样品施加于测试条测量区域和／或测试条的测试区域未被样品均匀润湿的情况，开发新的分析物浓度测定装置和方法来提供精确的分析物浓度依旧很重要。特别重要的是开发易于使用、特别是视觉受损的人易于使用、涉及最小的痛苦并且易于携带的这样的装置和方法。

发明内容

提供了用于测定生理学样品中分析物浓度的装置和方法。该装置包括至少一个用于照射插入该装置中的测试条许多不同区域的光源，用于检测分别来自许多不同区域的每一个区域的反射光的检测器阵列，用于通过测定来自许多不同区域的每一个区域的反射光来确定许多不同区域的每一个区域的样品量是否充足的装置，以及基于从那些经确定为样品量充足的区域检测到的反射光来测定分析物浓度的装置，其中经确定为样品量不足的区域不用来测定分析物的浓度。

在测定涂布于测试条的生理学样品中分析物浓度的方法中，涂布了生理学样品的测试条的许多不同区域被照亮，得到了来自许多不同区域的每一个区域的相应反射率值，由得到的来自许多不同区域的每一个区域的反射率数据来确定该区域样品量是否充足，并且从那些经确定为样品量充足的区域得到生理学样品中分析物的浓度，而那些经确定为样品量不足的区域不用来推导结果。还提供了用于实施该主题方法的成套组件。

附图简述

图 1 为适用于本发明主题的比色测试条的代表性示例。

图 2 为联有测试条的本发明装置示范性实施方式的示意图。

图 3A-3H 为具有各种构型的单个检测器的本发明检测器阵列的各种示范性实施方式的平面放大图。

图 4A-4C 表示本发明成像光学装置的示范性实施方式。

图 5 表示具有本发明的检测器阵列的测试条的示范性测试区域的示范性实施方式。

具体实施方式

提供了用于测定生理学样品中分析物浓度的装置和方法。该装置包括至少一个用于照射插入该装置中的测试条的许多不同区域的光源，用于检测分别来自许多不同区域的每一个区域的反射光的检测器阵列，用于通过测定来自许多不同区域的每一个区域的反射光来确定许多不同区域的每一个区域的样品量是否充足的装置，以及基于那些由经确定为样品量充足的区域检测到的反射光来测定分析物浓度的装置，其中经确定为样品量不足的区域不用来测定分析物的浓度。

在测定施加于测试条的生理学样品中分析物浓度的方法中，施加了生理学样品的测试条的许多不同区域被照亮，得到了来自许多不同区域

的每一个区域的相应反射率值，由得到的来自许多不同区域的每一个区域的反射率数据来确定该区域样品量是否充足，并且从那些经确定样品量充足的区域得到生理学样品中分析物的浓度，而那些经确定样品量不足的区域不用来推导结果。还提供了用于实施该主题方法的成套组件。

在描述本发明之前，应理解的是本发明不受所述具体实施方式的限制，因为这些实施方式当然可能会有变化。还应理解为本文所用的术语仅仅是为了描述具体实施方式，并且并不意在限制本发明的范围，因为本发明的范围仅受所附权利要求书的限制。

当提供了一个数值范围时，应理解的是，在该范围的上下限之间的每一居中值（至下限单位的十分之一，除非另外限定）以及该范围中的任何其它所述值或居中值都包含在本发明内。这些较小范围的上下限可以被独立地归入所述的较小范围中，并且也包含在本发明内，服从于所述范围中的任何具体排除的限制。当所述范围包括一个或两个所述限值时，排除其中任一个或全部两个的范围也将包括在本发明内。

除非有其它的限定，否则本文所有的所有技术和科学术语与本发明所属领域的普通技术人员通常所理解的含义相同。尽管在本发明的实践或测试时，也可利用任何与本文所述方法和材料相似或等同的方法和材料，但是目前所描述的是优选的方法和材料。本文参考引用所提到的所有公开出版物来公开和描述与所引用的出版物有关的方法和／或材料。

必须指出的是，除非上下文有其它明确的说明，否则本文和所附权利要求书所用的单数形式包括复数形式的被指代物。例如，因此，提及“试剂”则包括许多这样的试剂，“装置”包括指一个或多个装置和本领域技术人员公知的等同物等。

本文所讨论的出版物仅仅是在本申请提交日之前公开的内容。在此不能根据在先的发明认为本发明不早于这样的公开文件。此外，提供的公布日期可能不同于实际的出版日期，它需要独立地证实。

在对本发明的进一步描述中，首先描述了本发明的装置。接着描述了本发明的方法，之后评论了包括本发明装置的成套组件。

装置

如上所述，本发明的装置包括测定插入本发明装置的测试条上施加的生理学样品中的至少一种分析物的浓度的装置。尤其是，即使在测试

条的测试区域未被均匀润湿的情况下，例如因为施加的样品量不足和/或因为施加的样品没有均匀分布在整个测试区域，本发明的装置亦可测定生理学样品中至少一种分析物的浓度。一般地，本发明装置可被特征化为基于光学的计量器并且被构造成用于接收测试条，比如下述类型的测试条。通过照亮测试条的许多不同区域、并且每个不同区域至少用一个检测器来分别检测来自每个区域的反射光，光学装置读取测试条或测定施加在测试条的样品的分析物浓度。仅仅是来自那些基于反射光量检测确定其样品量充足的区域的测量结果、即被样品均匀润湿区域的测量结果才用来测定分析物的浓度，而那些经确定样品量不足的区域、即未被样品均匀润湿的区域不用来或排除不用其测定分析物浓度。

本发明可利用本领域已知的各种比色、光度计型或光学（在本发明中可相互替换使用）型测试条，下面将详细描述其中有代表性的比色测试条。该测试条可用于测定各种不同的分析物的浓度，其中代表性的分析物包括葡萄糖、胆固醇、分泌乳汁、醇、胆红素和血细胞比容等，但并非穷举。在许多实施方式中，本发明所用的测试条是用来测定生理学样品例如间液、血、血液部分及其组分等中的葡萄糖浓度。

在进一步描述本发明的过程中，将首先讨论可用于本发明装置的代表性的比色测试条，从而为本发明提供合理的基础，其中这样的讨论是以实施例的方式，并且不意在限制本发明的范围。在讨论代表性的测试条之后，接着描述了本发明的装置和方法。最后提供了用于实践本发明方法的成套组件。

代表性的比色测试条

本发明这些实施方式所用的比色试剂测试条通常至少由如下的部件组成：接受样品的基体 11，通常包括分析物氧化信号产生系统的一个或多个成分的试剂组分（没有以结构件示出）和支持元件 12。比色测试条被构造成适合接收于如下所述的用于自动测定分析物浓度的自动计量器中。图 1 表示代表性的比色测试条的例示性实施方式。图 1 表示的比色测试条 80 中，基体设置在具有粘合剂 13 的支持件 12 的一端。在基体 11 区域内的支持件 12 内有一个孔 14，其中可将样品施加于基体 11 的一侧并且可由此检测反应。通常是将样品施加于基体 11 的一侧并且可在基体 11 的另一侧或对侧检测反应，但是，其它的构型也是可行的。下面将详述代表性的典型比色测试条的组成。

基体

基体 11 由惰性材料制成，它为下述信号产生系统的各种成分和吸光或发色产物、即所述信号产生系统产生的指示剂提供了支持。基体 11 的构造可为施加生理学样品例如血提供位置，并且为检测由信号产生系统的指示剂产生的吸光产物提供位置。因此，后一个位置可表征为测试条的测试、检测或测量区域。因此，基体 11 可透过含水的液体流并且为信号产生系统发生化学反应提供足够的空隙空间。已开发了可用于各种分析物检测化验的许多不同的基体，这些基体的材料和尺寸等可以不同，其中代表性的基体包括专利 US

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 和 5,972,294;

所述的那些，但并非穷举；本文参考引用其公开的内容。原则上基体 11 的性质对本发明测试条并不关键，因此参考其它因素来选择基体，这包括用于读取测试条的仪器特点和是否便利等因素。因此，基体的尺寸和孔隙度可以有很大的变化，其中基体 11 可以有或没有孔和/或孔隙度梯度，例如接近或在施加样品的区域有较大的孔并且在检测区域有较小的孔。可由不同的材料来制造基体 11，该材料包括聚合物例如聚砜、聚酰胺、纤维素或吸水纸等，其中可将或不将材料官能化以为信号产生系统各种成份提供共价或非共价连接。

信号产生系统

除了基体 11 外，测试条还包括一种或多种信号产生系统成分，它产生响应存在的分析物的可检测产物，该可检测产物可用于推导化验样品中存在的分析物的量。在测试条中，一种或多种信号产生系统成分例如以共价或非共价连结方式连接于基体 11 的至少一部分（即检测、测试或测量区域），而且在某些实施方式中基本上连接于整个基体 11。

在某些实施方式中，例如当葡萄糖是感兴趣的分析物时，信号产生系统是分析物氧化信号产生系统。分析物氧化信号产生系统是指在产生用于推导样品分析物浓度的可检测信号时，分析物被一种或多种合适的酶氧化，从而产生了分析物的氧化形式和相应的或成比例量的过氧化氢。进而利用过氧化氢由一个或多个显示剂化合物产生可检测

的产物，其中信号测量系统产生的可检测产物的量、即信号则与原始样品中分析物的量有关。因此，本发明测试条中存在的分析物氧化信号产生系统也被恰当地表征为基于过氧化氢的信号产生系统。

如上所述，基于过氧化氢的信号产生系统包括氧化分析物并且产生相应量过氧化氢的第一酶，即产生的过氧化氢量与样品中存在的分析物量成比例。该第一酶的具体特性必须依赖于所化验的分析物的特性，但它通常为氧化酶。因此，第一酶可以是：葡萄糖氧化酶（分析物是葡萄糖时）；胆固醇氧化酶（分析物是胆固醇时）；醇氧化酶（分析物是醇时）；乳酸氧化酶（分析物为乳酸盐时）等。也可利用本领域技术人员已知用于这些和其它感兴趣的分析物的其它氧化酶。在优选实施方式中，当试剂测试条设计用于检测葡萄糖浓度时，第一酶是葡萄糖氧化酶。可从任何便利的渠道得到葡萄糖氧化酶，例如天然存在的资源比如黑曲霉或青霉、或重组产生的氧化酶。

信号产生系统的第二酶可以是在过氧化氢存在下催化一个或多个指示剂化合物转化为可检测产物的酶，其中反应产生的可检测产物的量与存在的过氧化氢量成比例。第二酶通常是过氧化酶，合适的过氧化酶包括：辣根过氧化酶（HRP）、大豆过氧化酶、重组产生的过氧化酶和具有过氧化活性的合成类似物等。参见例如 Y. Ci, F. Wang; Analytica Chimica Acta,233(1990),299-302。

指示剂化合物或化合物组例如底物是在过氧化酶存在下通过过氧化氢形成或分解的化合物，以产生吸收预定波长范围内的光的指示剂染料。优选指示剂染料在不同于样品或测试试剂吸收强烈的波长处强烈吸收。指示剂的氧化形可以是有色、淡色或无色最终产物，其证实膜的测试侧的颜色改变。也就是说，测试试剂可通过有色区域的变白或无色区域的显色来显示样品中葡萄糖的存在。

用于本发明的指示剂化合物包括一组分和二组分的发色底物。一组分体系包括芳族胺、芳族醇、吖嗪、联苯胺比如四甲基联苯胺-HCl。合适的二组分体系包括那些一个组分是 MBTH、MBTH 衍生物（例如参见 US 专利申请序列号 08/302，575 所述的那些，本文参考引用其内容）或 4-氨基安替比林,而另一组分是芳族胺、芳族醇、共轭胺、共轭醇或芳香或脂族醛的体系。典型的二组分体系是 3-甲基-2-苯并噻唑啉酮腙盐酸盐(MBTH)与 3-二甲基氨基安息香酸(DMAB)的组合;MBTH 与 3,5-二氯-2-羟基

苯磺酸（DCHBS）的组合；以及 3-甲基-2-苯并噻唑啉酮腙 N-磺酰基苯磺酸一钠（MBTHSB）与 8-苯胺基-1 萘磺酸铵（ANS）的组合。在一些实施方式中，优选是染料对 MBTHSB-ANS 。

在其它实施方式中，可利用产生荧光可检测产物（或比如在荧光背景中可检测的非荧光物质）的信号产生系统，比如 Kiyoshi Zaitsu,Yosuke Ohkura: New fluorogenic substrates for Horseradish Peroxidase: rapid and sensitive assay for hydrogen peroxide and the Peroxidase .Analytical Biochemistry(1980) 109,109-113 中所述的那些。

支持件

基体 11 通常与支持件 12 相连。支持件 12 可以是具有足够刚性的材料，以使其无须过度弯曲或扭折即可被插入自动装置比如计量器中。可通过任何便利的机构例如夹子或粘合剂等将基体 11 与支持件 12 连接，本文示出的是利用粘合剂 13 来连接。在许多实施方式中，制成支持件 12 的材料例如是聚烯烃比如聚乙烯或聚丙烯、聚苯乙烯或聚酯。因此，支持体 12 的长度通常决定或相当于测试条的长度。在图 1 所示的实施例中，基体 11 的一侧上使用了一个支持件 12。但是，在某些实施方式中，另一个支持件与基体 11 的另一侧相连，从而将基体“夹在”两个支持件之间。

无论支持件 12 的长度是否决定或相当于测试条 80 的长度，测试条 80 的总长度范围一般约 20mm-约 80mm,通常约 20mm-约 65mm，并且更常见的是约 39mm-约 57mm，测试条 80 的宽度范围通常是约 5mm-约 25mm，更常见的是约 6mm-约 19mm,并且测试条 80 的厚度范围通常是约 0.15mm-约 0.40mm，更常见的是约 0.18mm-约 0.38mm。

如上所述，支持件 12 的构型通常使得可将测试条 80 用于或将其插入计量器。因此，支持件 12 和由此得到的测试条 80 的形式通常基本上是长方形或方形的条，其中支持件 12 的尺寸可根据各种因素而改变，这对本领域技术人员是显而易见的。

在利用该比色测试条时，使样品与信号产生系统的成分反应以产生可检测的产物，该产物的存在量与样品中最初的存在量成比例。引入测试条基体 11 的样品量可以改变，但是一般的体积范围是约 0.5μ1-约 10μ1。可利用任何方便的方案将样品引入基体 11，其中样品可注入、通过

毛细作用提供或以其它方式引入。接着测定可检测产物的量、即信号产生系统产生的信号，并且与初始样品中分析物的量相关联。如上所述，在许多实施方式中，将样品施加在基体 11 的一侧或第一侧，并且接着在基体 11 的另一侧或第二侧测定可检测产物的量，其中在许多实施方式中，在第一侧的对侧测定可检测产物的量。如上所述，在某些实施方式中，利用了进行上述检测和关联步骤的自动计量器。上述反应、检测和关联步骤以及进行上述步骤的仪器在专利 US

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 和 5,972,294;

中有进一步的描述，本文参考引用其公开的内容。

可用于本发明的比色测试条的例子包括专利 US5049487、5563042、5753452 和 5789255 所描述的那些，但并非穷举，本文参考引用其公开的内容。

光学装置

如上所述，本发明提供了装置、即光学计量器用于例如如上所述类型的测试条，该装置被构造成用于测定施加于测试条的生理学样品中的至少一种分析物的浓度。本发明的光学计量器包括用于照射插入该计量器中的测试条的测试区域的至少一个光源，用于分别检测来自测试条测试区域的每个不同区域的反射光的许多检测器组成的检测器阵列，用于基于由测试区域每一个不同区域的检测到的反射光量来确定该区域样品量是否充足的装置，以及仅由那些经确定样品量充足的区域、即经确定被样品充分润湿的区域来测定施加于测试条的生理学样品中至少一种分析物的浓度的装置。

计量器的尺寸会随着许多因素的变化而变化，例如计量器所用测试条的尺寸、测试条的形状等。但一般情况下，本发明的计量器小到足以携带或易于移动的程度。例如，装置的长度范围通常为约 45mm-约 160mm，并且更常见的是约 50mm-约 150mm，其宽度范围通常是约 35mm-约 80mm，并且更常见的是约 40mm-约 75mm，其厚度范围通常是约 10mm-约 30mm，并且更常见的是约 10mm-约 25mm。

同样，本发明计量器的形状也可改变，其形状可简单可复杂。在许

多实施方式中，本发明计量器可以呈圆形、长方形、椭圆形、方形或矩形，但也可以是其它的形状，比如不规则或复杂的形状。

将参考附图进一步描述本发明的计量器，其中相同的数字代表相同的部件和特征。图 2 表示本发明装置 20 的典型实施方式，其中以与装置 20 实际操作有关的方式示出了典型测试条 80 的一部分、即与支持体 12 部分相连的基体或测试区域 11。

如上所述，装置 20 包括至少一个光源 19。光源 19 使光投射在测试条的区域、例如其上施加有样品并且如上所述具有与样品中分析物反应的试剂的所述基体 11 上。尤其是，光源 19 使光投射在基体 11 的测试区域、即基体 11 的所有测试区域 11a-11N 上。光源 19 通常包括发光二极管（LED）或其它任何便利的光源比如激光二极管、滤光灯（filtered lamp） 和光电晶体管等。通常，光源 19 包括两个或更多的 LED 光源，例如三个 LED 光源，或可发出两种或多种不同波长光的单个二极管。光源 19 通常可发出波长范围为约 400nm-约 1000nm 的光，通常为约 500nm-约 940nm 的光。例如，当利用两种不同的波长时，光源 19 可发出约 635nm 和约 700nm 的光，并且在许多实施方式中，该光源可发出约 660nm 和约 940nm 的光；在某些实施方式中，该光源可发出约 525nm、630nm 和 940nm 的光。很明显本文所述的波长仅仅是为了解释的目的，绝不是对本发明范围的限制，因为许多其它波长的组合也是可行的。本领域已知产生上述波长光的市售光源，这包括由 ASRAM Opto Semiconductor, Inc 得到的能发射 635nm 和 700nm 光的 LYS A676 光源，但并非穷举。

装置 20 还包括许多光检测器或是检测器阵列 21。许多是指多于约两个检测器。一般存在三个或更多的检测器，例如以线性或三角形排列，通常存在约 4 个或更多个检测器（例如以 2×2 构型排列），其中，检测器的数目范围是约 6 个检测器至约 100 个或更多个检测器，其中所用检测器的数量取决于基体 11 测试区域的尺寸和形状等。换言之，组成检测器阵列 21 的单个检测器的数量与所测量的测试区域的离散部分或区域的数目有关。感兴趣的检测器阵列包括约 9 个例如以 3 × 3 排列的检测器、约 16 个例如以 4 × 4 排列的检测器和约 25 个例如以 5 × 5 排列的检测器、或更多以 8×8 排列的具有 64 个检测器的实施方式，用于矩形或方形测试区域的实施例。 在利用电荷耦合器件（“CCD”）照相机阵列的本发明某些实施方式中，该阵列可具有约 1000 个或更多个例如以 512 × 494 排

列或以 1024×2048 排列的检测器。因此，检测器阵列的检测器数量范围约为 2 至数千个。仅仅是为了举例而非对本发明范围的限制，对于长度范围为约 2mm-约 6mm 并且宽度范围为约 2mm-约 6mm 的测试条，检测器的数量范围通常是约 9-约 100 个，并且更常见的是约 25-约 64 个。

组成检测器阵列的检测器的构造可根据比如测试条的尺寸和形状等许多因素改变；但是，检测器阵列被构造为单个单元。即检测器连接在一起从而形成例如以矩阵或网格型等排列或布置的一块或一个组件。

图 3A-3H 表示本发明检测器阵列的示范性实施方式，该阵列具有各种构型的许多不同的检测器 21a-21N，其中检测器的该数量和构型仅仅是示范性的，绝不构成对本发明的限制。因此，图 3A 表示的检测器阵列 21 的示范性实施方式具有 6 个检测器，即第一检测器 21a、第二检测器 21b、第三检测器 21c、第四检测器 21d、第五检测器 21e 和第六检测器 21f，其构型为 3×2 排列。图 3B 表示的检测器阵列 21 的示范性实施方式具有 9 个检测器，即第一检测器 21a、第二检测器 21b、第三检测器 21c、第四检测器 21d、第五检测器 21e、第六检测器 21f、第七检测器 21g、第八检测器 21h 和第九检测器 21i，其构型为 3×3 排列。图 3C 表示的检测器阵列 21 的示范性实施方式具有 8 个检测器 21a-21h，其构型为 4×2 排列。图 3D 表示的检测器阵列 21 的示范性实施方式具有 12 个检测器 21a-211，其构型为 4×3 排列。图 3E 表示的检测器阵列 21 的示范性实施方式具有 16 个检测器 21a-21p，其构型为 4×4 排列。图 3F 表示的检测器阵列 21 的示范性实施方式具有 10 个检测器 21a-21j，其构型为 5×2 排列。图 3G 表示的检测器阵列 21 的示范性实施方式具有 25 个检测器 21a-21y，其构型为 5×5 排列。图 3H 表示的检测器阵列 21 的示范性实施方式具有 64 个检测器 21a-211″，其构型为 8×8 排列。很明显。用于构成本发明检测器阵列的各个检测器的数量及其构型可适度变化，例如可由比本文示出的更少或更多的检测器组成。

如上所述，检测器阵列 21 的每个检测器均可检测或截取来自基体 11 测试区域各区域或各部分的反射光，例如漫射反射光。也就是说，例如对于图 2，检测器阵列 21 的每个检测器 21a-21i 检测来自基体 11 相应的单个离散区域的反射光。如图 2 所示，第一检测器 21a 收集来自第一区域 11a 的反射光，第二检测器 21b 检测来自第二区域 11b 的光，第三检测器 21c 检测来自第三区域 11c 的光，第四检测器 21d 检测来自第四

区域 11d 的光，第五检测器 21e 检测来自第五区域 11e 的光，第六检测器 21f 检测来自第六区域 11f 的光，第七检测器 21g 检测来自第七区域 11g 的光，第八检测器 21h 检测来自第八区域 11h 的光，和第九检测器 21i 检测来自第九区域 11i 的光。每个检测器检测的相应离散区域的尺寸变化取决于各种因素，这包括所用检测器的数量和基体的尺寸等，但并非穷举。来自每个检测器的信号被传递至一个或多个用于分析的分析装置，用于确定每个区域施加的样品量是否充足，下面将详细描述所述分析装置。

装置 20 也包括用于使来自基体 11 特定区域的反射光映射至相应特定检测器的成像光学装置 31。如图 2 所示，成像光学装置 31 被构造成使来自第一区域 11a 的光映射至第一检测器 21a，来自第二区域 11b 的光映射至第二检测器 21b，来自第三区域 11c 的光映射至第三检测器 21c，来自第四区域 11d 的光映射至第四检测器 21d，如此类推，以使每个区域和检测器阵列的相应检测器相对应。成像光学装置 31 可由一个或多个透镜或反光镜及其组合构成。例如在某些实施方式中，如图 2 和图 4A 所示，成像光学装置 31 可由单组件透镜、比如双凸透镜构成。在某些其它的实施方式中，成像光学装置可由双组件透镜、比如图 4B 所示的两个平凸透镜构成。在其它实施方式中，如图 4C 所示，也可利用消色差透镜系统，其中两个消色差透镜中的每一个均具有彼此相对的凸冠状表面。上述透镜构型是本领域已知的。

装置 20 也包括用于确定组成基体 11 测试区域的每个区域中样品体积量是否充足的装置 24，其中该确定是基于由每个区域测到的反射光量，即从每个检测器检测反射光的区域。该装置通常是数字集成电路 24，其中该数字集成电路 24 受控于软件程序，因此可被适当编程来执行其需要的所有步骤或功能，从而确定由各个区域检测到的光是否表明样品量充足，或是任何进行这些所需功能的硬件或软件的组合。也就是说，样品量确定装置 24 能够执行或遵循计量器存储的算法，从而基于由基体 11 的每个区域检测到的反射光量来确定每个区域存在的样品量是否充足。样品量确定装置 24 通常读取信号转换器件、比如模／数转换器 22 的输出，该转换器将来自每个检测器的模拟信号转换为数字信号。因此，样品量确定装置 24 能进行所有必要步骤，来确定由测试条特定区域检测到的反射光是否表明该区域样品量充足，即表明特定区域是否已被样品充

分润湿。

除了用于确定测试条上至少两个区域中每一个区域存在的样品量是否充足的上述装置外，本发明的计量器还包括基于样品量充足的区域进行样品中分析物浓度测定的装置 26，样品量充足与否是基于由所述区域检测的反射光而确定的，而经确定样品量不足的区域或未被样品充分润湿的区域不用于测定分析物的浓度。该装置通常是数字集成电路 26，该数字集成电路 26 受控于软件程序，因此可被适当编程来执行其需要的所有步骤或功能，或是进行这些所需功能的任何硬件或软件的组合。也就是说，分析物浓度测定装置 26 能够执行或遵循计量器存储的算法，从而由经确定样品量充足的区域来测定分析物浓度，而经确定样品量不足的区域不用于测定分析物的浓度。（图 2 所示的分析物浓度测定装置 26 是与样品量评估装置 24 相分离的部件，但在某些实施方式中，用于确定存在的样品量是否充足的装置和基于经确定其样品量充足的区域来测定分析物浓度的装置是相同的集成电路。）因此，数字集成电路 26 进行的所有必要步骤能够在其测定分析物浓度时排除基于检测到的反射光值而确定为样品量不足的任何区域，并且只包括那些存在充足样品量的测试条区域、即充分润湿的区域。

本方法还可包括用于分别校准所述装置和特别是检测器阵列的每一个检测器的装置 23。该装置通常是数字集成电路 23，其中该校准装置 23 受控于软件程序，因此可被适当编程来执行其需要的所有步骤或功能，或是进行这些所需功能的任何硬件或软件的组合。也就是说，校准装置 23 能够执行或遵循计量器存储的算法来校准该计量器、例如检测器阵列 21 的每一个检测器。（图 2 所示的校准装置 23 是与样品量确定装置 24 和分析物浓度测定装置 26 相分离的部件，但在某些实施方式中，它是与装置 24 和装置 26 之一或二者相同的集成电路。）因此，校准装置 23 能够进行分别校准该装置每个检测器的所有必要步骤。

所述计量器还包括用于测定施加于测试条的总样品量的装置 25，其中基于由确定为样品量充足的每个区域检测到的反射光量来测定总样品体积。该装置通常是数字集成电路 25，该数字集成电路 25 受控于软件程序，因此可被适当编程来执行其需要的所有步骤或功能，从而确定施加于测试条的总样品体积，或是进行这些所需功能的任何硬件或软件的组合。也就是说，总样品体积装置 25 能够执行或遵循计量器存储的算法，

从而确定施加于测试条的总样品体积，这基于由确定为样品量充足的测试条每个区域检测到的反射光量。

本发明的计量器也包括程序和数据存储器 27，它可以是存储数据和计量器的一个或多个数字集成电路操作程序的数字集成电路。本发明计量器也包括报告装置 28，它用于通知使用者总样品体积、分析物浓度结果和错误信息等。因此，报告器件 28 可以是各种硬拷贝或软拷贝形式。它通常是显示器比如液晶显示器（LCD）或发光二极管（LED）显示器，但也可以是带式打印机或听得见的信号等。

方法

本发明也提供了测定施加于测试条的生理学样品中分析物浓度的方法。具体地说，即使在进行测量的测试条的整个区域即测试区域、检测区域或测量区域未被样品充分润湿（因为施加的样品量太少而不能润湿整个区域和／或样品施加的不均匀）的情况下，本发明提供的方法也可测定施加于测试条的生理学样品中分析物浓度。

因此，本发明明显提供了利用少的样品量、即样品量少于常规所需量的样品量来准确测定一个或多个分析物浓度的方法。在目前的实践中，为了准确测定分析物的浓度，需要约 5μl 或更多的样品量来润湿测试条的测试区域。但是，因为利用本发明方法无需为了得到准确的分析物浓度而润湿整个测试区域，所以可利用小于约 5μl、有时小于约 3μl 的样品量，而在本发明方法的某些实施方式中也可利用约 2μl 或更少的样品量。例如，在某些实施方式中，可利用约 0.5μl 的样品体积来得到准确的分析物浓度测定。可利用任何便利方案将样品引入测试条的合适区域，其中可以便利地注入或通过毛细作用方式引入样品。可在测试条插入或以其它可操作方式结合进本发明装置之前或之后将样品施加于测试条，从而使测试区域、即测试条的每个测试区域与装置的光学部件相对应。

一般地，本发明的方法包括将样品施加于测试条的测试区域，用光照亮测试区域，分别或单独从测试区域的不同区域得到反射率值，确定由每个区域得到的反射率值是否表明每一个区域存在充足的样品量，即确定每个区域是否被样品充分润湿，并且从那些经确定样品量充足的区域得到至少一种分析物的浓度，而那些经确定样品量不足的区域不用来测定分析物的浓度，即未被润湿或润湿不充分的区域不用于测定分析物

浓度的计算。由反射率值得到分析物浓度的常规方法是本领域已知的，例如参见专利US5059394,本文参考引用其公开的内容。

与常规取得整个测试区域的单一反射率值不同，本发明方法的特征是由测试区域的多个离散区域得到多个反射率值。由此可确定样品量不足的测试区域，并且不用于分析物浓度的测定。

因此，检测器阵列即许多检测器的每个检测器分别检测来自测试区域各个离散区域即测试条特定数目区域的反射光，其中成像光学装置可用于聚光或将来自特定区域的光引导至特定检测器。许多的意思是指大于约 2 个检测器。典型的是一般用约三个或更多个来检测来自测试条的光，通常是约四个或更多个检测器来检测来自测试条的光，而在一些实施方式中用多达约 6－约 100 个或更多个检测器来检测来自测试条的光，而在一些实施方式中用 1000 个或更多的检测器来检测来自测试条的光，其中所用检测器数量的变化取决于测试条测试区域的尺寸和形状等。检测器阵列的检测器检测光的时间基本上相同或不同，但一般在基本相同的时间检测来自每个区域的光。

如上所述，由每一相应的检测器检测来自测试条独立离散区域的反射率值。反射率值是指与测试条的各个相应区域得到的反射光量相关的任何值或值系列、信号或任何数据组等。反射率值可以是任何形式，即反射率值可以是原始或经处理的形式。可以在一段时间内周期性地或基本连续地获得反射率值。

根据本发明的方法，从每个检测器检测的反射光被确定用于表明样品量充足或表明该区域被样品充分润湿，并且如果表明该样品量充足，则被用于测定样品中分析物的浓度。换言之，评估来自每个检测器的反射率值，从而确定相应区域是否具有充足的样品体积或被样品充分润湿或被充足的样品润湿，从而提供准确的分析物浓度测量，其中每个区域的样品量或体积与来自该区域的反射光即反射率值对应或相关。因此，确定样品量是否充足所需的样品量的变化取决于所感兴趣的分析物、每个离散或不同区域的尺寸等。在许多实施方式中，如果其表面积的至少约 95－约 100％覆盖有样品、通常是约 98－100％覆盖有样品，则被确定为该区域具有充足的样品。对本领域技术人员而言很明显的是，表明或相关于充足样品量的反射率值的变化取决于许多因素，这包括样品类型和感兴趣的分析物等，但并非穷举。可以任何便利的方式确定区域的

样品量充足，以下的实施方式仅仅是提供了例子并且决不是对本发明范围的限制。在所有的实施方式中，如上所述，对于检测器阵列的每一个检测器测定了反射率值，其中测定的反射率值与可能存在的样品量或相应区域的润湿性有关。

在一个实施方式中，在测定了每个检测器的反射率值后，确定了所有反射率值中的最小反射率值。接着将每个反射率值与该最小值作比较，如果由此产生的反射率值在最小反射率值或产生最小反射率值的区域的一定范围内、即基本上与其相同，则由此确认该反射率值和相应的区域具有充足的样品量。例如，如果一个区域提供的反射率值在最小反射率值的约 5－10％以内，则确认其具有充足的样品量，即其基本上与最小值相同，而确认反射率值大于最小反射率值的约 5－10％的区域其样品量不足，即与最小值基本上不同。例如，图 5 表示与具有检测器 21a-21i 的检测器 21 的操作相关的基体 11。利用上述方法，来自区域 11e 和 11f 的反射率值将提供最小的反射率值，因为它们被样品完全润湿并且被确定为具有充足的样品量。因此，将区域 11a、11b、11c、11d、11g、11h 和 11i 的反射率值与最小反射率值比较，并且在最小反射率值确定范围内、例如在最小反射率值的约 5－10％以内的任何区域被确定为具有充足的样品，即确定为被充分润湿。

在另一个实施方式中，如果证实特定区域反射率值有一定的降低，即自样品施加之前至样品施加之后反射率值按预定降低或增加，并且每个邻近区域产生反射率值至少一定程度的降低超出了反射率值的特定最小降低值，则确定该区域具有充足量的样品。例如，图 5 中，区域 11f 自样品施加之前至样品施加之后反射率值会发生大的变化，因为它被样品完全覆盖。另外，在施加样品后，邻近区域 11b、11c、11e、11h 和 11i 的反射率值会产生至少一些变化，这是因为它们都具有至少一定量的样品。因此，确定区域 11f 具有充足量的样品，因为它产生的反射率值的降低等于或大于反射率值的预定降低值，并且每个邻近区域反射率值产生至少一些降低。但是，可确定区域 11c 没有充足的样品，因为它没有产生足够的反射率值降低。

在某些实施方式中，如果产生特定的反射率值、例如与预定反射率值基本上相同比如在预定反射率值的约 5－约 10％范围内并且满足上述标准之一或通常全部，则该区域被确定为具有充足的样品量，即（1）该

区域提供的反射率值是所有区域中最小的；（2）该区域产生的反射率值在最小反射率值的特定范围内；或（3）该区域产生的反射率值降低等于或大于特定的反射率值降低并且所有的邻近区域也产生了反射率值的特定最小降低。该方法特别适用于界定测试区域边缘的那些区域。

如上所述，一旦确定测试区域的所有区域是否具有充足量的样品，即确定来自检测器的信号或反射充足与否，则仅利用来自样品量充足的那些区域的信号即可测定样品中至少一种分析物的浓度，其中如本领域已知，浓度与样品量充足区域的反射光量有关。例如，可将来自样品量充足区域的反射率值与分析物浓度和反射率值的标准曲线或图作比较，由此得到感兴趣的样品中分析物的浓度（参见例如专利 US

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 和 5,972,294;

本文参考引用其公开的内容 ）。

可利用任何便利的方案来得到上述反射率值，其中列举以下的具体方案，但绝非是对本发明的限制。

在本发明方法的许多实施方式中，独立地校准检测器阵列的每个检测器。可利用任何便利的方案来校准每个检测器。在分别校准每个检测器的一个方案中，每个检测器检测一个“背景”信号（R_b），这在测试条被插入计量器之前进行，例如在测试时或制造该计量器时在插入测试条之前进行；无论如何是在测试条与计量器结合之前进行。一旦测量了每个检测器的 R_b，则每个检测器检测“干”信号（R_+）。这通常是用插入计量器但是未施加样品的未反应的测试条进行。

一旦已校准了检测器，则将样品施加于测试条并且用光照亮该区域，通常用一个或多个波长的光。在许多实施方式中，将样品施加于基体的一侧，并且在被称为测试条测量或测试区域的基体另一侧、例如样品施加侧的对侧来用光照射和进行检测。如上所述，当将样品施加于具有一个或多个信号产生组分的测试条区域时，反射量是形成反应产物的结果。换言之，信号产生系统的组分反应从而产生光吸收反应产物。

利用上述原始数据来计算与葡萄糖浓度成正比的参数值（参见例如专利 US5059394 和 5304468）。如果需要，可利用反射率的对数转换，

这类似于透射光谱中发现的吸光率和分析物浓度之间的关系。如本领域已知的，Kubelka-Monk 反射率方程的简化式特别重要。一般地，利用参数 K/S,其中 K 与吸光率有关而 S 与散射有关。在该推导中，K/S 与分析物的浓度有关，其中 K/S 由以下的方程 1 确定:

$$K/S_{-t}=(1-Rt)^{2}/2Rt \qquad (方程1)$$

因此，R_t是在方程 2 所描述的特定时间 t 得到的反射率，其中 R_t是反射率、例如是对应于 20 秒或 30 秒的 R_{20}或 R_{30}等。也就是每个检测器提供了一个相应于信号的反射率或 Rt 值，该信号由测试条基体的相应区域测得，其中 Rt 值在没有反射光（R_b）时的 0 至全反射光（$R_{干}$）时的 1 之间变化。

$$Rt=(R_w-R_b)/(R_{干}-R_b) \qquad (方程2)$$

R_w是检测器自一个区域检测到的反射率。

因此，对每个检测器和各个检测器检测的测试区域的相应区域推出 K/S。因为 K/S 与分析物的浓度有关，仅仅是从显示出特定 K/S 值从而表明其具有充足的样品或被充分润湿的区域的检测器得到的信号才用于确定最终或总的 K/S 值，其中总的 K/S 值与施加于测试条的样品中分析物的浓度有关。

在某定的实施方式中，本发明的方法也包括确定施加于测试条基体的样品尺寸，即施加于测试条的总样品体积。由此可通知或提醒使用者已施加了足量的样品或施加的样品量不足并且需要更多的样品。通过计算检测器的数目来确定样品的尺寸，该检测器检测来自确定为样品量充足区域的反射光，其中每个区域所容纳的样品体积是已知的，从而通过计算样品量充足区域的数目和每个区域所留有的样品体积来确定施加于测试条的总体积。可根据特定待测定分析物浓度等来改变样品的充足量，但是通常样品量小于约 5μl 或常常小于约 3μl 是充足的，其中在许多实施方式中，样品量为约 2μl 或更低是充足的，或是在某些实施方式中，约 0.5μl 的样品体积可能是充足的。

本发明的方法也包括校准计量器的其它部件、特征或方面，比如校准至少一个光源、检测器阵列、成像光学装置等（参见例如 Eyster 和 Wallace 于 2002 年 5 月 1 日提交的名称为“Devices and Methods for Analyte Concentration Determination”和 Eyster 和 Wallace 于 2002 年 5 月 1 日提交的名称为“Devices and Methods for Analyte

Concentration Determination ”的共同未决的美国申请）。

成套组件

最后，提供了实践本发明方法的成套组件。本发明的成套组件包括根据本发明的装置，即本发明的光学计量器。本发明的成套组件也可包括一个或多个测试条、通常是许多比如如上所述类型的测试条。本发明的成套组件还可包括用于得到生理学样品的器件。例如，当生理学样品是血时，该成套组件还包括得到血样品的器件，例如是刺手指的小刀和小刀驱动装置等。另外，该成套组件还包括对比液或标准液，例如具有已知分析物浓度、比如已知葡萄糖浓度的对比液。该成套组件还可包括用于利用该装置来确定施加于测试条的生理学样品中至少一种分析物存在和／或浓度的说明书。该说明书可以是打印在比如纸或塑料等基体上。因此，该说明书可作为成套组件的包装说明书贴在成套组件的容器或其部件等之上（附在包装或分装上）。在其它实施方式中，说明书以电子存储数据文件的形式存在于合适的计算机可读存储介质例如 CD-ROM、磁盘等之上。

由上述说明和讨论可明显看出：上述发明提供的装置和方法可在施加于测试条测试区域的样品体积少和／或测试条测试区域未被样品均匀润湿的情况下准确测定分析物浓度。上述发明提供了许多优点，这包括易于使用、携带方便、和利用少量样品可准确测定分析物的浓度，从而减少了多次刺手指的可能性，但并非穷举。因此，本发明对本领域作出了明显的贡献。

利用最实用和优选的实施方式对本发明进行了描述。但是，可看出在本发明范围内可对其作出改变，并且对本领域技术人员而言在阅读本公开的基础上可进行明显的修正。

所公开的具体装置和方法应认为是解释性的而非限制性的。落在所公开思路等同物范围内的修正、比如对相关领域技术人员而言易于产生的修正也包括在所附权利要求的范围内。

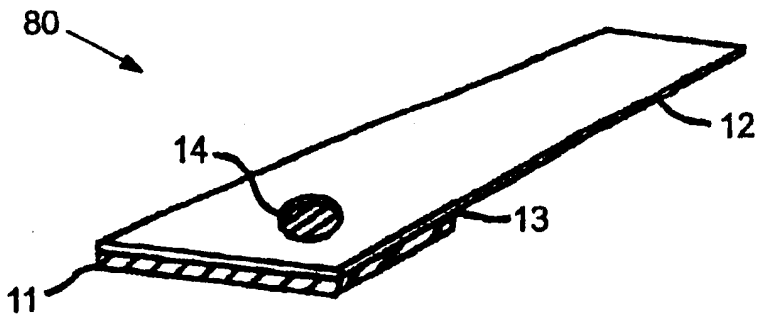


图 1
现有技术

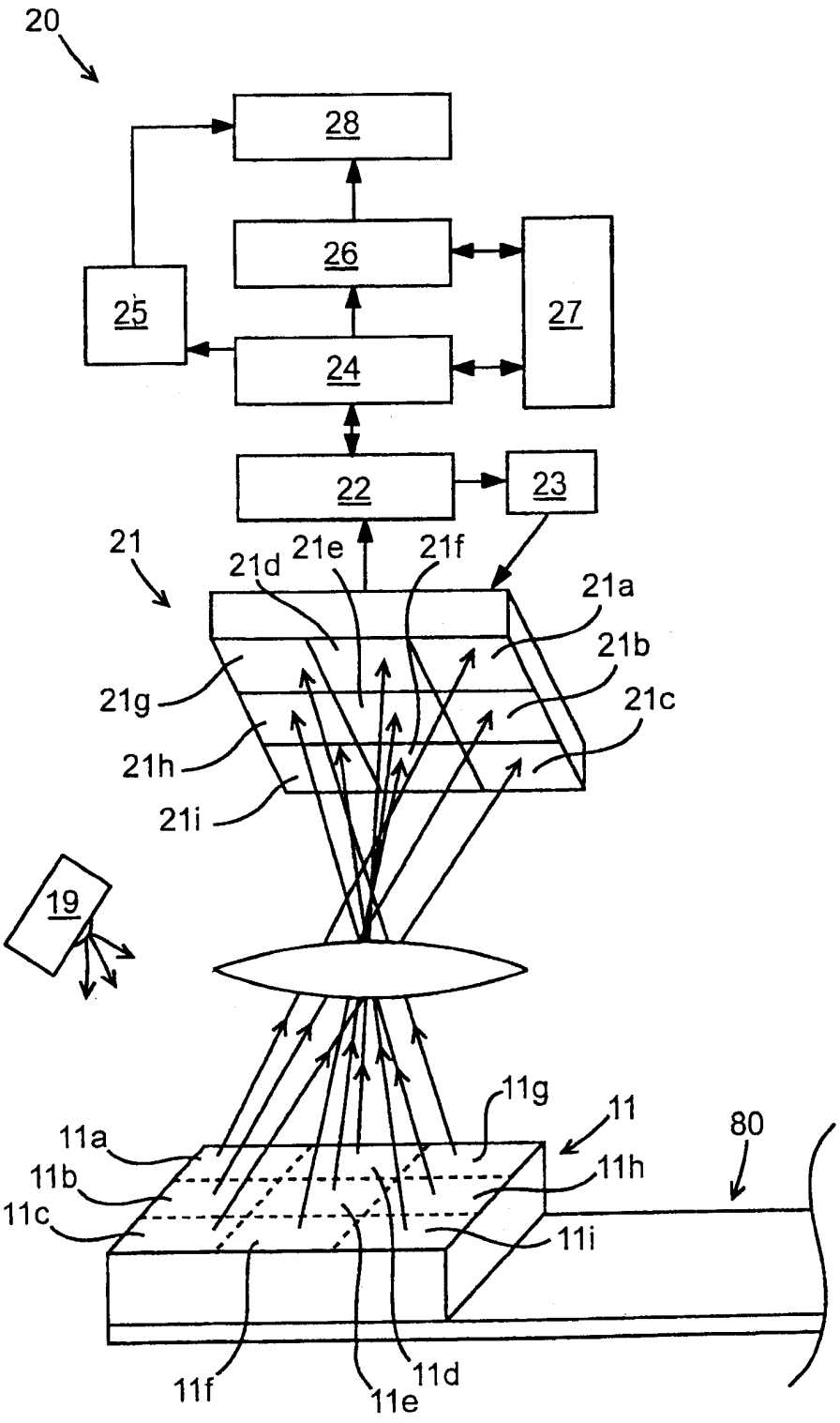

20
28
26
25
27
24
22
23
21
21d
21e
21f
21a
21b
21c
21g
21h
21i
19
11g
11
80
11a
11b
11c
11h
11i
11f
11e
11d

图 2

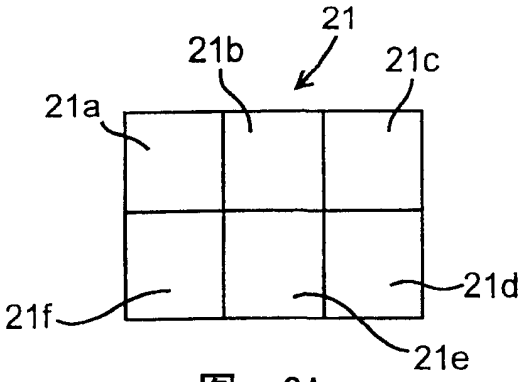


图 3A

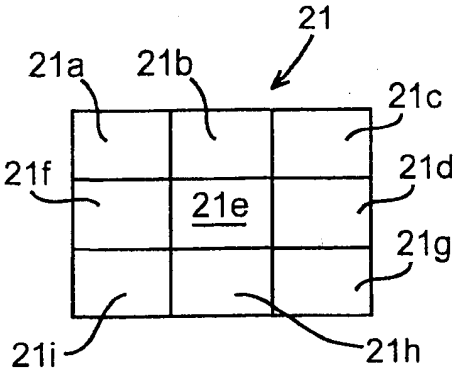


图 3B

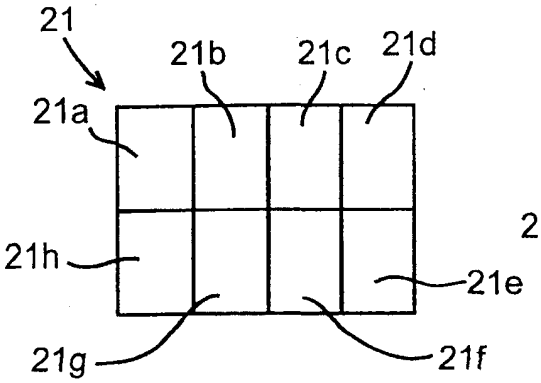


图 3C

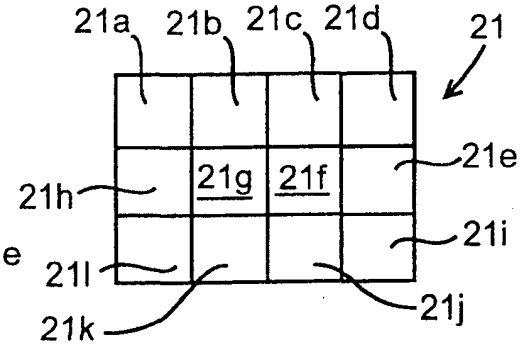


图 3D

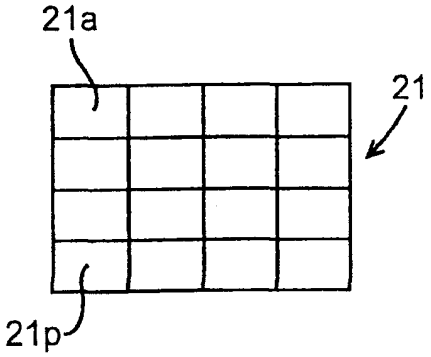


图 3E

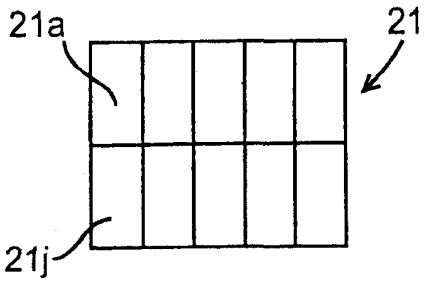


图 3F

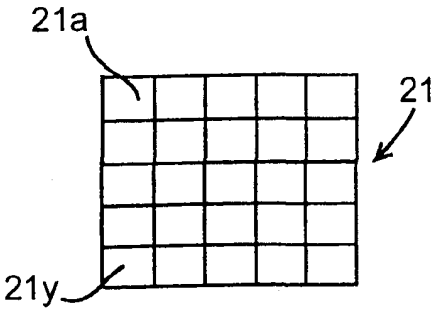


图 3G

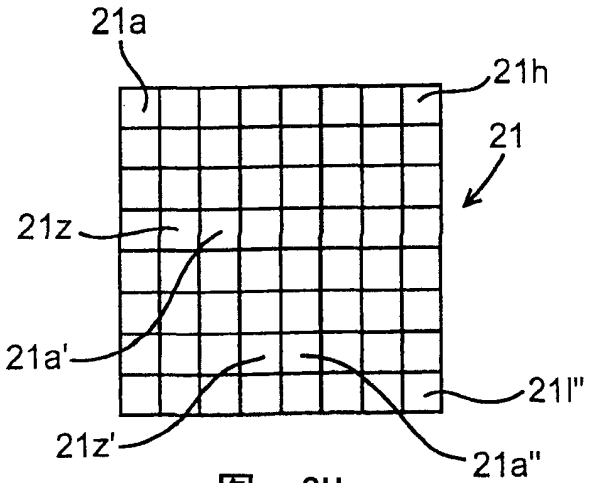


图 3H

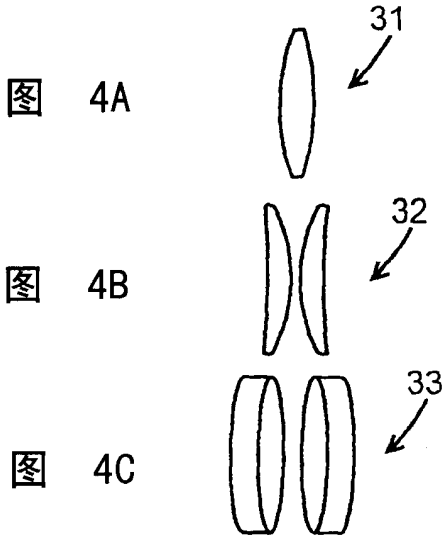


图 4A

图 4B

图 4C

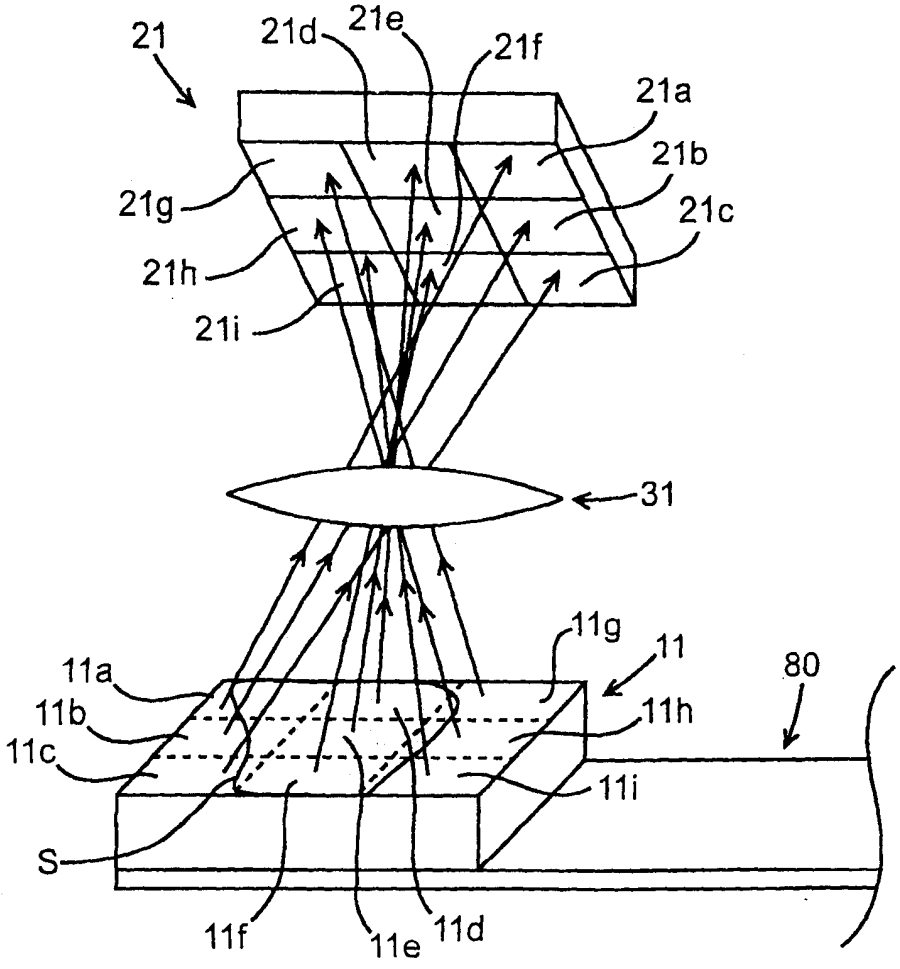


图 5