

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580013969.1

[51] Int. Cl.

G01N 15/06 (2006.01)
G01N 21/00 (2006.01)
G01N 31/22 (2006.01)
G01N 33/53 (2006.01)
G01N 33/72 (2006.01)
G01N 33/566 (2006.01)

[43] 公开日 2007年12月26日

[11] 公开号 CN 101095040A

[51] Int. Cl. (续)

B01L 3/00 (2006.01)

B32B 5/02 (2006.01)

B32B 27/04 (2006.01)

C12Q 1/00 (2006.01)

C12M 1/34 (2006.01)

C12M 3/00 (2006.01)

[22] 申请日 2005.3.7

[21] 申请号 200580013969.1

[30] 优先权

[32] 2004. 3. 8 [33] US [31] 60/551,595

[32] 2005. 1. 21 [33] US [31] 11/038,213

[86] 国际申请 PCT/US2005/007276 2005.3.7

[87] 国际公布 WO2005/086744 英 2005.9.22

[85] 进入国家阶段日期 2006.10.31

[71] 申请人 梅特里卡公司

地址 美国加利福尼亚州

[72] 发明人 乌尔斯·A·拉梅尔 迪兰·塔伊

卡罗勒·R·斯蒂弗斯

乔尔·M·布拉特

本杰明·R·欧文

[74] 专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限责任
公司

代理人 王允方 刘国伟

权利要求书 10 页 说明书 26 页 附图 16 页

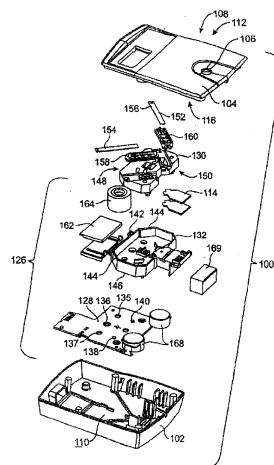
[54] 发明名称

用于实施一般化学和特异结合组合分析的体
液分析物计量器与卡盒系统

[57] 摘要

一种组合式的体液分析物计量器和卡盒系统，
其具有：(a) 一体液分析物计量器，所述计量器具
有：一外壳；一布置于所述外壳内的逻辑电路；一
布置于所述外壳上的视觉显示器；和一布置于所述
外壳内的测量系统；和(b) 一卡盒，所述卡盒具
有：至少一个侧向流分析测试条，所述侧向流分析
测试条具有：(i) 一侧向流运输基质；(ii) 一位于所
述运输基质上的特异结合分析区，其用于接收一流
体样品并实施一特异结合分析以产生一可检测响
应，和(iii) 一位于所述运输基质上的一般化学分析
区，其用于接收所述流体样品并实施一般化学分析
以产生一可检测响应；其中所述卡盒具有合适尺寸
以致可收纳入所述体液分析物计量器中，以便将所
述测量系统置于合适位置，从而在侧向流分析测试

条中检测特异结合分析区和一般化学分析区中的响
应。



1、一种组合式的体液分析物计量器和卡盒系统，其包括：

(a) 一体液分析物计量器，所述体液分析物计量器包括：

一外壳；

一布置于所述外壳内的逻辑电路；

一布置于所述外壳上的视觉显示器；和

一布置于所述外壳内的测量系统；和

(b) 一卡盒，其包括：

至少一个侧向流分析测试条，所述侧向流分析测试条包括：

(i) 一侧向流运输基质；

(ii) 一位于所述运输基质上的特异结合分析区，其用于接收一流体样品并实施一特异结合分析以产生一可检测响应，和

(iii) 一位于所述运输基质上的一般化学分析区，其用于接收所述流体样品并实施一一般化学分析以产生一可检测响应；

其中所述卡盒具有合适尺寸以致可收纳入所述体液分析物计量器中，以便将所述测量系统置于合适位置以在所述侧向流分析测试条中检测所述特异结合分析区和所述一般化学分析区中的所述响应。

2、如权利要求 1 所述的系统，其中所述测量系统是一光学测量系统。

3、如权利要求 2 所述的系统，其中所述光学测量系统可测量反射率。

4、如权利要求 1 所述的系统，其中所述卡盒构造为可在将所述流体样品引入所述卡盒中之前收纳入所述计量器中。

5、如权利要求 1 所述的系统，其中所述卡盒是一单次使用的一次性装置。

6、如权利要求 1 所述的系统，其中所述体液分析物计量器是一可多次使用的装置。

7、如权利要求 1 所述的系统，其中所述卡盒进一步包括：

一样品接收垫，且其中所述至少一个侧向流分析测试条包括一对侧向流分析测试条，每一侧向流分析测试条与所述样品垫接触，以便在将所述流体样品接收至所述样品垫上时，所述流体样品可通过毛细作用到达每一所述侧向流分析测试条上，使得平行反应出现在所述一对侧向流分析测试条上。

8、如权利要求 1 所述的系统，其中所述侧向流分析测试条进一步包括：

一布置于所述特异结合分析区上游一共轭区内的共轭物，所述共轭物可在复数个分析物中第一个的存在下反应，以在所述运输基质上的所述特异结合分析区中形成所述可检测响应。

9、如权利要求 8 所述的系统，其中所述共轭物构造为可结合 HbA1c。

10、如权利要求 8 所述的系统，其中所述特异结合分析区定位于所述一般化学分析区上游，其中所述侧向流分析测试条进一步包括：

一位于所述特异结合分析区与所述一般化学分析区之间的共轭物去除区。

11、如权利要求 10 所述的系统，其中所述共轭物去除区通过吸附抗共轭物抗体而形成。

12、如权利要求 10 所述的系统，其中所述共轭物去除区通过用可结合并固定所述共轭物的材料浸渍而形成。

13、如权利要求 12 所述的系统，其中所述共轭物结合材料是一针对所述共轭物的抗体。

14、如权利要求 12 所述的系统，其中所述共轭物结合材料是一能够桥接于共轭物微粒之间并固定共轭物微粒的聚合物。

15、如权利要求 8 所述的系统，其中所述一般化学分析区定位于所述特异结合分析区上游。

16、如权利要求 15 所述的系统，其中在所述一般化学分析区与所述特异结合分析区之间不存在共轭物去除区。

17、如权利要求 15 所述的系统，其中所述共轭区布置于所述一般化学分析区与所述特异结合分析区之间。

18、如权利要求 8 所述的系统，其中所述共轭物包括：

一散布固定于所述运输基质上的经标记指示剂试剂。

19、如权利要求 18 所述的系统，其中所述经标记指示剂试剂包括有色微粒。

20、如权利要求 18 所述的系统，其中所述经标记指示剂试剂包括荧光微粒。

21、如权利要求 8 所述的系统，其中所述经标记指示剂试剂是一与抗-HbA1c 抗体共轭的有色微粒。

22、如权利要求 18 所述的系统，其中所述第一分析物是一 HbA1c 抗原。

23、如权利要求 18 所述的系统，其中所述经标记指示剂试剂是一与所述第一分析物的一特异结合伙伴共轭的颗粒。

24、如权利要求 18 所述的系统，其中所述经标记指示剂试剂是一与所述第一分析物的分析物或类似物共轭的颗粒。

25、如权利要求 18 所述的系统，其中所述经标记指示剂试剂可在所述第一分析物存在下反应以形成一含有第一分析物:经标记指示剂复合体的混合物。

26、如权利要求 8 所述的系统，其进一步包括：

一布置于所述一般化学分析区上游的化学指示剂。

27、如权利要求 26 所述的系统，其中所述化学指示剂构造为可在第二分析物存在下进行化学反应以在所述运输基质上的所述一般化学分析区中形成一可检测响应。

28、如权利要求 27 所述的系统，其中所述特异结合分析区中所述可检测响应由所述第一分析物和所述第二分析物形成，且所述一般化学分析区中所述可检测响应仅

由所述第二分析物形成。

29、如权利要求 26 所述的系统，其中化学指示剂可将所述样品中存在的任何血红蛋白转化成 met-血红蛋白。

30、如权利要求 1 所述的系统，其中所述特异结合分析是一竞争性抑制免疫分析。

31、如权利要求 1 所述的系统，其中所述特异结合分析是一直接竞争免疫分析。

32、如权利要求 1 所述的系统，其中所述特异结合分析是一三明治免疫分析。

33、如权利要求 1 所述的系统，其中所述一般化学分析采用供直接比色法使用的化学指示剂。

34、如权利要求 1 所述的系统，其中所述特异结合分析用于检测所述样品中 HbA1c 水平，且所述一般化学分析用于检测所述样品中存在的总血红蛋白水平。

35、如权利要求 1 所述的系统，其中所述特异结合分析用于检测所述样品中存在的人类白蛋白水平，且所述一般化学分析用于检测所述样品中存在的肌酸酐水平。

36、如权利要求 1 所述的系统，其中所述测量系统构造为可确定所述特异结合分析区中所选分析物水平并与所述一般化学分析区中相应的可检测总响应加以比较。

37、如权利要求 1 所述的系统，其中所述逻辑电路构造为可校正所述特异结合分析区中所选分析物水平并与所述一般化学分析区中相应的可检测响应加以比较。

38、如权利要求 1 所述的系统，其中所述逻辑电路包括：
预先存储的分析物校准信息。

39、如权利要求 38 所述的系统，其中所述逻辑电路构造为可在所述卡盒收纳入所述外壳内时读出所述卡盒中生产批次识别信息以确认同所述预先存储校准信息的正确匹配。

40、如权利要求 1 所述的系统，其中所述体液分析物计量器进一步包括：
一自动启动电路，其构造为可在将所述体液样品纳入所述卡盒中的至少一个所述侧向流测试条时激活所述计量器。

41、如权利要求 1 所述的系统，其中：

所述外壳包括一使所述卡盒居中和校直的 V-形止挡件，且其中，

所述卡盒包括一 V-形凹槽，其构造为可在将所述卡盒收纳入所述体液分析物计量器中时抵靠所述 V-形止挡件被纳入所述外壳。

42、如权利要求 1 所述的系统，其中所述外壳具有一流体样品接收开口，且所述卡盒具有一流体样品接收开口，且其中在将所述卡盒收纳入所述外壳中时所述外壳内的所述开口布置于所述卡盒中所述开口的上方。

43、如权利要求 1 所述的系统，其进一步包括：

一构造为可将所述流体样品分配至所述卡盒中所述开口内的样品制备装置。

44、如权利要求 1 所述的系统，其进一步包括：

一构造为可将所述流体样品分配至所述外壳中所述开口内的样品制备装置。

45、如权利要求 43 所述的系统，其中所述样品制备装置包括一稀释剂。

46、如权利要求 43 所述的系统，其中所述样品制备装置包括由表面活性剂、缓冲剂和铁氰化钠组成的群组中的至少一个。

47、如权利要求 1 所述的系统，其中所述运输基质呈细长条形式，所述细长条具有一含有所述共轭区的近端、一含有所述特异结合分析区的中心部分和一含有所述一般化学分析区的远端。

48、如权利要求 1 所述的系统，其中所述运输基质呈膜堆形式，所述膜堆具有含有所述共轭区的第一膜、含有所述一般化学分析区的第二膜和含有所述特异结合分析区的第三膜。

49、如权利要求 48 所述的系统，其中所述第一膜位于所述第二膜上方且所述第二膜位于所述第三膜上方。

50、如权利要求 1 所述的系统，其中所述流体样品是经裂解的全血。

51、如权利要求 1 所述的系统，其中所述运输基质包括一由相同材料制成的单层连续膜。

52、如权利要求 1 所述的系统，其中所述运输基质包括至少两个彼此物理接触的由不同材料制成的膜。

53、如权利要求 52 所述的系统，其中所述至少两个膜呈端对端接触。

54、如权利要求 52 所述的系统，其中所述至少两个膜的邻接末端是重叠的。

55、如权利要求 52 所述的系统，其中所述至少两个膜中一个位于另一个的上方。

56、如权利要求 52 所述的系统，其中所述共轭区和所述特异结合分析区定位于第一膜上，且所述一般化学分析区定位于第二膜上。

57、如权利要求 52 所述的系统，其中所述第一膜是硝酸纤维素，且其中所述第二膜是尼龙。

58、如权利要求 52 所述的系统，其中所述共轭区定位于第一膜上，且所述特异结合分析区和所述一般化学分析区定位于第二膜上。

59、如权利要求 56 所述的系统，其中所述共轭物去除区由所述第一膜与所述第二膜之间的接面形成。

60、如权利要求 8 所述的系统，其中所述运输基质包括至少两个彼此物理接触的由不同材料制成的膜，且其中所述共轭物布置于与所述第一膜接触并位于其上游的第三膜上。

61、如权利要求 60 所述的系统，其中所述共轭物布置于与所述第一膜和所述第三膜彼此接触的位置相邻的所述第三膜上。

62、如权利要求 61 所述的系统，其中所述共轭物作为喷射于其上的条纹布置于所述第三膜上。

63、如权利要求 61 所述的系统，其中所述第三膜是醋酸纤维素。

64、如权利要求 1 所述的系统，其中所述卡盒进一步包括：

一样品吸收垫，其与所述侧向流分析测试条的下游端接触用以从中吸收过量的流

体样品。

65、一种与体液分析物计量器共同使用的卡盒，所述卡盒包括：

(a) 至少一个侧向流分析测试条，所述侧向流分析测试条包括：

(i) 一侧向流运输基质；

(ii) 一位于所述运输基质上的特异结合分析区，其用于接收一流体样品并实施一特异结合分析以产生一可检测响应，和

(iii) 一位于所述运输基质上的一般化学分析区，其用于接收所述流体样品并实施一一般化学分析以产生一可检测响应；

其中所述卡盒具有合适尺寸以致可收纳入一体液分析物计量器中，以便将所述体液分析物计量器中的测量系统置于合适位置以在所述侧向流分析测试条中检测所述特异结合分析区和所述一般化学分析区中的所述响应。

66、如权利要求 65 所述的卡盒，其中所述卡盒是一单次使用的一次性装置。

67、如权利要求 65 所述的系统，其中所述卡盒进一步包括：

一样品接收垫，且其中所述至少一个侧向流分析测试条包括一对侧向流分析测试条，每一侧向流分析测试条与所述样品垫接触，以便在将所述流体样品接收至所述样品垫上时所述流体样品可通过毛细作用到达每一所述侧向流分析测试条上，使得平行反应出现在所述一对侧向流分析测试条上。

68、如权利要求 65 所述的系统，其中所述侧向流分析测试条进一步包括：

一布置于所述特异结合分析区上游一共轭区内的共轭物，所述共轭物可在复数个分析物中第一个的存在下反应以在所述运输基质上的所述特异结合分析区中形成所述可检测响应。

69、如权利要求 68 所述的系统，其中所述共轭物构造为可结合 HbA1c。

70、如权利要求 68 所述的系统，其中所述特异结合分析区定位于所述一般化学分析区上游，其中所述侧向流分析测试条进一步包括：

一位于所述特异结合分析区与所述一般化学分析区之间的共轭物去除区。

71、如权利要求 70 所述的系统，其中所述共轭物去除区通过吸附抗共轭物抗体而形成。

72、如权利要求 70 所述的系统，其中所述共轭物去除区通过用可结合并固定所述共轭物的材料浸渍而形成。

73、如权利要求 72 所述的系统，其中所述共轭物结合材料是一针对所述共轭物的抗体。

74、如权利要求 72 所述的系统，其中所述共轭物结合材料是一能够桥接于共轭物微粒之间并固定共轭物微粒的聚合物。

75、如权利要求 68 所述的系统，其中所述一般化学分析区定位于所述特异结合分析区上游。

76、如权利要求 75 所述的系统，其中在所述一般化学分析区与所述特异结合分

析区之间不存在共轭物去除区。

77、如权利要求 75 所述的系统，其中所述共轭区布置于所述一般化学分析区与所述特异结合分析区之间。

78、如权利要求 68 所述的系统，其中所述共轭物包括：

一散布固定于上所述运输基质上的经标记指示剂试剂。

79、如权利要求 78 所述的系统，其中所述经标记指示剂试剂包括有色微粒。

80、如权利要求 78 所述的系统，其中所述经标记指示剂试剂包括荧光微粒。

81、如权利要求 68 所述的系统，其中所述经标记指示剂试剂是一与抗-HbA1c 抗体共轭的有色微粒。

82、如权利要求 78 所述的系统，其中所述第一分析物是一 HbA1c 抗原。

83、如权利要求 78 所述的系统，其中所述经标记指示剂试剂是与所述第一分析物的一特异结合伙伴共轭的颗粒。

84、如权利要求 78 所述的系统，其中所述经标记指示剂试剂是与所述第一分析物的分析物或类似物共轭的颗粒。

85、如权利要求 78 所述的系统，其中所述经标记指示剂试剂可在所述第一分析物存在下反应以形成一含有第一分析物:经标记指示剂复合体的混合物。

86、如权利要求 68 所述的系统，其进一步包括：

一布置于所述一般化学分析区上游的化学指示剂。

87、如权利要求 86 所述的系统，其中所述化学指示剂构造为可在第二分析物存在下进行化学反应以在所述运输基质上的所述一般化学分析区中形成一可检测响应。

88、如权利要求 87 所述的系统，其中所述特异结合分析区中所述可检测响应由所述第一分析物和所述第二分析物形成，且所述一般化学分析区中所述可检测响应仅由所述第二分析物形成。

89、如权利要求 86 所述的系统，其中化学指示剂可将所述样品中存在的任何血红蛋白转化成 met-血红蛋白。

90、如权利要求 65 所述的系统，其中所述特异结合分析是一竞争性抑制免疫分析。

91、如权利要求 65 所述的系统，其中所述特异结合分析是一直接竞争免疫分析。

92、如权利要求 65 所述的系统，其中所述特异结合分析是一三明治免疫分析。

93、如权利要求 65 所述的系统，其中所述一般化学分析采用供直接比色法使用的化学指示剂。

94、如权利要求 65 所述的系统，其中所述特异结合分析用于检测所述样品中 HbA1c 水平，且所述一般化学分析用于检测所述样品中存在的总血红蛋白水平。

95、如权利要求 65 所述的系统，其中所述特异结合分析用于检测所述样品中存在的人类白蛋白水平，且所述一般化学分析用于检测所述样品中存在的肌酸酐水平。

96、如权利要求 65 所述的系统，其中所述运输基质呈细长条形式，所述细长条

具有一含有所述共轭区的近端、一含有所述特异结合分析区的中心部分和一含有所述一般化学分析区的远端。

97、如权利要求 65 所述的系统，其中所述运输基质呈膜堆形式，所述膜堆具有含有所述共轭区的第一膜、含有所述一般化学分析区的第二膜和含有所述特异结合分析区的第三膜。

98、如权利要求 97 所述的系统，其中所述第一膜位于所述第二膜的上方且所述第二膜位于所述第三膜的上方。

99、如权利要求 65 所述的系统，其中所述流体样品是经裂解的全血。

100、如权利要求 65 所述的系统，其中所述运输基质包括一由相同材料制成的单层连续膜。

101、如权利要求 65 所述的系统，其中所述运输基质包括至少两个彼此物理接触的由不同材料制成的膜。

102、如权利要求 101 所述的系统，其中所述至少两个膜呈端对端接触。

103、如权利要求 101 所述的系统，其中所述至少两个膜的邻接末端是重叠的。

104、如权利要求 101 所述的系统，其中所述至少两个膜中一个位于另一个的上方。

105、如权利要求 101 所述的系统，其中所述共轭区和所述特异结合分析区定位于第一膜上，且所述一般化学分析区定位于第二膜上。

106、如权利要求 101 所述的系统，其中所述第一膜是硝酸纤维素，且其中所述第二膜是尼龙。

107、如权利要求 101 所述的系统，其中所述共轭区定位于第一膜上，且所述特异结合分析区和所述一般化学分析区定位于第二膜上。

108、如权利要求 107 所述的系统，其中所述共轭物去除区由所述第一膜与所述第二膜之间的接面形成。

109、如权利要求 68 所述的系统，其中所述运输基质包括至少两个彼此物理接触的由不同材料制成的膜，且其中所述共轭物布置于与所述第一膜接触并位于其上游的第三膜上。

110、如权利要求 109 所述的系统，其中所述共轭物布置于与所述第一膜和所述第三膜彼此接触的位置相邻的所述第三膜上。

111、如权利要求 110 所述的系统，其中所述共轭物作为喷射于其上的条纹布置于所述第三膜上。

112、如权利要求 110 所述的系统，其中所述第三膜是醋酸纤维素。

113、如权利要求 65 所述的系统，其中所述卡盒进一步包括：

一样品吸收垫，其与所述侧向流分析测试条的下游端接触用以从中吸收过量的流体样品。

114、如权利要求 65 所述的卡盒，其中所述卡盒进一步包括：

一构造为可由所述计量器读出的识别标签。

115、如权利要求 114 所述的卡盒，其中所述识别标签是一光学扫描条形码。

116、一种侧向流分析测试条，其包括：

(i) 一运输基质；

(ii) 一位于所述运输基质上的特异结合分析区，其用于接收一流体样品并实施一特异结合分析以产生一可检测响应，和

(iii) 一位于所述运输基质上的一般化学分析区，其用于接收所述流体样品并实施一一般化学分析以产生一可检测响应，其中所述侧向流分析测试条由一材料的单层连续膜形成。

117、如权利要求 116 所述的侧向流分析测试条，其中所述特异结合分析区位于所述一般分析区的上游。

118、如权利要求 117 所述的测试条，其进一步包括：

一布置于所述特异结合分析区与所述一般化学分析区之间的共轭物去除区。

119、如权利要求 118 所述的测试条，其中所述共轭物去除区通过吸附抗共轭物抗体而形成。

120、如权利要求 119 所述的测试条，其中所述共轭物去除区通过用可结合并固定所述共轭物的材料浸渍而形成。

121、如权利要求 120 所述的测试条，其中所述共轭物结合材料是一针对所述共轭物的抗体。

122、如权利要求 120 所述的测试条，其中所述共轭物结合材料是一能够桥接于共轭物微粒之间并固定共轭物微粒的聚合物。

123、如权利要求 116 所述的测试条，其中所述特异结合分析区位于所述一般分析区的下游。

124、如权利要求 116 所述的测试条，其中所述运输基质由硝酸纤维素制成。

125、如权利要求 116 所述的系统，其中所述侧向流分析测试条进一步包括：

一布置于所述特异结合分析区上游一共轭区内的共轭物，所述共轭物可在复数个分析物中第一个的存在下反应以在所述运输基质上的所述特异结合分析区中形成所述可检测响应。

126、如权利要求 125 所述的系统，其中所述共轭物构造为可结合 HbA1c。

127、如权利要求 125 所述的系统，其中所述特异结合分析区定位于所述一般化学分析区上游，其中所述侧向流分析测试条进一步包括：

一位于所述特异结合分析区与所述一般化学分析区之间的共轭物去除区。

128、如权利要求 127 所述的系统，其中所述共轭物去除区通过吸附抗共轭物抗体而形成。

129、如权利要求 127 所述的系统，其中所述共轭物去除区通过用可结合并固定所述共轭物的材料浸渍而形成。

130、如权利要求 129 所述的系统，其中所述共轭物结合材料是一针对所述共轭物的抗体。

131、如权利要求 129 所述的系统，其中所述共轭物结合材料是一能够桥接于共轭物微粒之间并固定共轭物微粒的聚合物。

132、如权利要求 125 所述的系统，其中所述一般化学分析区定位于所述特异结合分析区上游。

133、如权利要求 132 所述的系统，其中在所述一般化学分析区与所述特异结合分析区之间不存在共轭物去除区。

134、如权利要求 132 所述的系统，其中所述共轭区布置于所述一般化学分析区与所述特异结合分析区之间。

135、如权利要求 125 所述的系统，其中所述共轭物包括：

一散布固定于上所述运输基质上的经标记指示剂试剂。

136、如权利要求 135 所述的系统，其中所述经标记指示剂试剂包括有色微粒。

137、如权利要求 135 所述的系统，其中所述经标记指示剂试剂包括荧光微粒。

138、如权利要求 125 所述的系统，其中所述经标记指示剂试剂是一与抗-HbA1c 抗体共轭的有色微粒。

139、如权利要求 135 所述的系统，其中所述第一分析物是一 HbA1c 抗原。

140、如权利要求 135 所述的系统，其中所述经标记指示剂试剂是与所述第一分析物的一特异结合伙伴共轭的颗粒。

141、如权利要求 135 所述的系统，其中所述经标记指示剂试剂是与所述第一分析物的分析物或类似物共轭的颗粒。

142、如权利要求 135 所述的系统，其中所述经标记指示剂试剂可在所述第一分析物存在下反应以形成一含有第一分析物:经标记指示剂复合体的混合物。

143、如权利要求 125 所述的系统，其进一步包括：

一布置于所述一般化学分析区上游的化学指示剂。

144、如权利要求 143 所述的系统，其中所述化学指示剂构造为可在第二分析物存在下进行化学反应以在所述运输基质上的所述一般化学分析区中形成一可检测响应。

145、如权利要求 144 所述的系统，其中所述特异结合分析区中所述可检测响应由所述第一分析物和所述第二分析物形成，且所述一般化学分析区中所述可检测响应仅由所述第二分析物形成。

146、如权利要求 143 所述的系统，其中化学指示剂可将所述样品中存在的任何血红蛋白转化成 met-血红蛋白。

147、如权利要求 116 所述的系统，其中所述特异结合分析是一竞争性抑制免疫分析。

148、如权利要求 116 所述的系统，其中所述特异结合分析是一直接竞争免疫分

析。

149、如权利要求 116 所述的系统，其中所述特异结合分析是一三明治免疫分析。

150、如权利要求 116 所述的系统，其中所述一般化学分析采用供直接比色法使用的化学指示剂。

151、如权利要求 116 所述的系统，其中所述特异结合分析用于检测所述样品中 HbA1c 水平，且所述一般化学分析用于检测所述样品中存在的总血红蛋白水平。

152、如权利要求 116 所述的系统，其中所述特异结合分析用于检测所述样品中存在的人类白蛋白水平，且所述一般化学分析用于检测所述样品中存在的肌酸酐水平。

153、一种横向流分析测试条，其包括：

一包括一堆膜的运输基质；

一位于所述运输基质上的特异结合分析区，其用于接收一流体样品并实施一特异结合分析以产生一可检测响应，和

一位于所述运输基质上的一般化学分析区，其用于接收所述流体样品并实施一一般化学分析以产生一可检测响应。

154、如权利要求 153 所述的横向流分析测试条，其中所述运输基质包括：

一膜堆，其具有一含有所述共轭区的第一膜、一含有所述一般化学分析区的第二膜和一含有所述特异结合分析区的第三膜。

155、如权利要求 154 所述的测试条，其中所述第一膜位于所述第二膜的上方且所述第二膜位于所述第三膜的上方。

156、如权利要求 155 所述的测试条，其中所述一般化学区中所述可检测响应可由位于所述堆顶部的膜测得，且所述特异结合分析区中所述可检测响应可由位于所述堆底部的膜测得。

157、如权利要求 153 所述的测试条，其中所述一般化学区中所述可检测响应可由位于所述堆底部的膜测得，且所述特异结合分析区中所述可检测响应可由位于所述堆顶部的膜测得。

158、一种侧向流分析测试条，其包括：

一侧向流运输基质；

一位于所述运输基质上的特异结合分析区，其用于接收一流体样品并实施一特异结合分析以检测所述流体样品中存在的人类白蛋白水平，和

一位于所述运输基质上的一般化学分析区，其用于接收所述流体样品并实施一一般化学分析以检测所述流体样品中存在的肌酸酐水平。

用于实施一般化学和特异结合组合分析的体液分析物计量器与卡盒系统

相关申请案的交叉引用

本申请案主张优先于 2004 年 3 月 8 日提出申请的题目为“Multi-Use Body Fluid Analyte Meter and Associated Cartridges”的美国临时专利申请案第 60/551,595 号，其全文揭示内容为所有目的以引用方式并入本文中。

技术领域

一般而言，本发明涉及体液分析物计量系统，且在一例示性实施例中涉及血红蛋白 A1c (HbA1c) 计量系统。

背景技术

定量和半定量测量适用于诸如怀孕和排卵标记物等许多分析物。然而存在多种需要准确定量的分析物。这些分析物包括葡萄糖、胆固醇、HDL 胆固醇、甘油三酸酯、多种治疗药物（例如茶碱）、维生素水平和其它健康指示物。一般而言，其定量已可借助仪器达成。尽管适用于临床分析，但此等方法因仪器昂贵而不合乎医师诊所和家庭中医疗点检验的要求。

先前技术中所谓“定量”分析型分析事实上不会产生真正的定量结果。例如，颁予 Swanson 的美国专利第 5,073,484 号揭示借助多阈值测试区的级联进行的“分析物定测量定”。每一测试区以二元方式表示样品中分析物的量高于或低于某一预先确定的浓度。因此每一测试区仅能确定相对于阈值的比较值，而不是精确的分析物浓度。连续测试区之间，仅可测定一定范围的分析物浓度。即使是比较每一测试区的结果，人们也无法确定精确的分析物浓度。并未揭示一种真正的定量分析。此外，Swanson 分析的校准曲线是不连续的，仅识别彼此间没有插值的离散数据。

需要精确定量的另一具体分析物是血红蛋白 A1c (HbA1c)，一种糖化血红蛋白形式，其可指示前两个月至三个月时间内患者的血糖控制。当血液中葡萄糖与血红蛋白不可拟地结合成稳定的糖化血红蛋白时即形成 HbA1c。由于红细胞的正常生存期是 90 天至 120 天，所以当红细胞被替代时仅会消除 HbA1c。因此，在红细胞整个生存期中 HbA1c 值与血液中葡萄糖浓度成正比且不会经历伴随每日血液葡萄糖监测所见的波动。

美国糖尿病协会 (ADA) 推荐将 HbA1c 作为最佳测试以查明患者血糖是否随时

间处于控制中。对于用胰岛素治疗的患者推荐每三个月实施一次所述测试，可在治疗变化期间或血液葡萄糖升高时实施。对于口服药剂的稳定患者，推荐频率是每年至少两次。

尽管 HbA1c 值是一前两个月至三个月时间内的血液葡萄糖指标，但其会偏重于最近的葡萄糖值。这种偏好是由红细胞的身体天然破坏和替代所致。因为红细胞经常遭受破坏和替代，所以在平均血液葡萄糖发生明显变化后检测临床上有意义的 HbA1c 变化不需要 120 天。因此，约 50% 的 HbA1c 值代表刚刚过去的 30 天内的平均葡萄糖浓度，约 25% 的 HbA1c 值代表前 60 天内的平均葡萄糖浓度而其余 25% 的 HbA1c 值代表前 90 天内的平均葡萄糖浓度。

美国国家糖化血红蛋白标准化计划（NGSP）认证了 HbA1c 实验室和检验程序，而且建立了精确方案及其它标准化程序。最近研究已重点指出直接在医师诊所检查范围内获得 HbA1c 结果的临床和治疗价值。目前，需要进行 HbA1c 测试的患者必须提交血液样品进行实验室分析。患者和医疗专业人员二者须等待的时间长度取决于实验室资源的实用性。患者之潜在治疗经延迟到得到测试结果。此成为已减小效力的耗时且昂贵的治疗程序。

因众多卫生保健组织已支持疾病治理，所以对可在医疗点测试中使用的真正定量和及时诊断分析的需求目前已具有更大的重要性。目前正用于使疾病治理的使用合理化并证明其投资收益的方法之一是临床风险分层。此涉及鉴定和分析在其遭受的疾病中具有类似病状和变化的严重程度的患者群体和亚群并评定其经历某些不良结果的风险性。风险分层提供基于以下因素将一群体分为类似组和亚组的能力，所述因素尤其是其以下相对风险性：遭受具体不良结果（例如心脏病发作、中风、癌症、妊娠期糖尿病，等等）；需要住院、急救室或医师诊所观察；招致某些水平的诊断和治疗开支；以及死亡率、发病率和其它并发症。当一组织已根据患者不同的临床风险水平对其进行了分层，则所述组织随后可设计、研发并实施更有机会以节约成本方式改善患者结果的具体干预。

因此，在诊断领域需要一种用于精确定量分析物（例如 HbA1c）的方法和装置，所述方法和装置须足够便宜、及时、有效、持久且可靠以用于允许经训练和未经训练人员在诸如家里、医疗应急地点、医疗专业诊所等地点和诊所以外的其它地点进行医疗点使用的诊断装置。不管所述装置是一次性的还是可重复使用的，满足此需求需要由单个样品源同时进行多个分析。

发明内容

在第一较佳实施例中，本发明提供一种组合式的体液分析物计量器和卡盒系统，其包括：(a) 一体液分析物计量器和(b) 一其中具有至少一个侧向流分析测试条的卡盒，所述侧向流分析测试条具有：(i) 一侧向流运输基质；(ii) 一位于所述运输基质上

的特异结合分析区，其用于接收一流体样品并实施一特异结合分析以产生一可检测响应，和(iii) 一位于所述运输基质上的一般化学分析区，其用于接收所述流体样品并实施一一般化学分析以产生一可检测响应；其中所述卡盒具有合适尺寸可收纳入所述体液分析物计量器中，以便将此一测量系统置于合适位置在所述侧向流分析测试条中检测所述特异结合分析区和所述一般化学分析区中的响应。较佳地，所述测量系统是一光学测量系统。最佳地，所述测量系统是一反射率测量光学系统。

在第二较佳实施例中，本发明提供一种与一体液分析物计量器一起使用的卡盒，所述卡盒于其中具有至少一个侧向流分析测试条，所述侧向流分析测试条具有：(i) 一侧向流运输基质；(ii) 一位于所述运输基质上的特异结合分析区，其用于接收一流体样品并实施一特异结合分析以产生一可检测响应，和(iii) 一位于所述运输基质上的一般化学分析区，其用于接收所述流体样品并实施一一般化学分析以产生一可检测响应；其中所述卡盒具有合适尺寸可纳入体液分析物计量器以便将所述体液分析物计量器中的一测量系统置于合适位置在所述侧向流分析测试条中检测所述特异结合分析区和所述一般化学分析区中的响应。

在第三较佳实施例中，本发明提供一种侧向流分析测试条，其具有：(i) 一运输基质；(ii) 一位于所述运输基质上的特异结合分析区，其用于接收一流体样品并实施一特异结合分析以产生一可检测响应，和(iii) 一位于所述运输基质上的一般化学分析区，其用于接收所述流体样品并实施一一般化学分析以产生一可检测响应，其中所述侧向流分析测试条由单层连续材料膜形成。

在第四个较佳实施例中，本发明提供一种横向流分析测试条，其具有：一包含一堆膜的运输基质；一位于所述运输基质上的特异结合分析区，其用于接收一流体样品并实施一特异结合分析以产生一可检测响应；和一位于所述运输基质上的一般化学分析区，其用于接收所述流体样品并实施一一般化学分析以产生一可检测响应。

在第五个较佳实施例中，本发明提供一种侧向流分析测试条，其具有：一侧向流运输基质；一位于所述运输基质上的特异结合分析区，其用于接收一流体样品并实施一特异结合分析以检测所述流体样品中存在的人类白蛋白水平；和一位于所述运输基质上的一般化学分析区，其用于接收所述流体样品并实施一一般化学分析以检测所述流体样品中存在的肌酸酐水平。

附图说明

图 1A 是本发明单次使用的计量器诊断装置较佳实施例的透视分解图；

图 2A 是 HbA1c 干燥试剂分析运输基质一实施例的侧视图，其以图解方式绘示特异结合分析和一般化学分析中涉及的功能元件；

图 2B 是图 2A 中图解说明的运输基质的俯视平面图；

图 2C 是采用其中特异结合分析区定位于一般化学分析区上游的单个膜的替代运

输基质的侧视图；

图 2D 是采用其中特异结合分析区定位于一般化学分析区下游的单个膜的替代运输基质的侧视图；

图 2E 是采用其中共轭物布置于特异结合分析区与一般化学分析区之间的单个膜材料的替代运输基质的侧视图；

图 2F 是采用其中特异结合分析区和一般化学分析区布置于硝酸纤维素上的硝酸纤维素和醋酸纤维素膜的替代运输基质的侧视图；

图 2G 是类似于图 2F 但其中将特异结合分析和一般化学分析区调换的替代运输基质的侧视图；

图 2H 是其中共轭区和特异结合分析区布置于第一膜上且一般化学分析区布置于第二膜上的替代运输基质的侧视图。

图 2I 是采用位于第一膜上的共轭物去除区且扩展层 (spreader layer) 位于其上布置有一般化学分析区的第二膜下方的替代运输基质的侧视图；

图 2J 是类似于图 2I 但采用一共轭物垫的替代运输基质的侧视图；

图 2K 是类似于图 2I 但采用额外层以在扩展层下方形成共轭物捕集层的替代运输基质的侧视图；

图 2L 是在其上具有特异结合分析区的第一膜下方采用一扩展层的替代运输基质的侧视图。一般化学分析区布置于第二膜上。

图 3A 是图解说明采用横向流的特异结合分析和一般化学分析中涉及的功能元件的本发明运输基质替代实施例的分解侧视图；

图 3B 是采用侧向和横向流的本发明运输基质替代实施例的分解侧视图；

图 4 是本发明一次性卡盒和可多次使用的计量器系统的一实施例的透视图。

图 5A 是本发明卡盒一实施例的透视分解图。

图 5B 是所述单次使用卡盒底部的俯视平面图，显示其中收纳的测试条。

图 5C 是所述单次使用卡盒顶部的底视平面图。

图 5D 是收纳入可多次使用的计量器中的单次使用卡盒的俯视平面截断图，显示卡盒中测试条与计量器中光学检测器的校直。

图 6 是可多次使用的计量器的透视分解图。

图 7 是分析物 2 的样品标准曲线，显示浓度对反射率；

图 8 是绘示用于由检测区 1 中反射率读数和由检测区 2 (一般化学分析区) 测定的分析物 2 浓度确定分析物 1 浓度的演算法的图式。

图 9 是绘示 %HbA1c 回收数据直线性的图式；

图 10A 是绘示低 %HbA1c (非糖尿病) 样品中血细胞比容对 HbA1c 测试结果影响的图式；

图 10B 是绘示高 %HbA1c (糖尿病) 样品中血细胞比容对 HbA1c 测试结果影响的图式；

图 11A 是绘示来自由接受专业训练的医务人员获取的指尖样品的 %HbA1c 相关性的图式；且

图 11B 是来自直接由用户获取的指尖样品的 %HbA1c 相关性的图式。

在整个随附图式中相同的参考数字指相同元件。

具体实施方式

本发明的操作和优点

在其各个方面中，本发明提供一种系统和方法，其以侧向流分析形式一同实施一特异结合分析和一一般化学分析，从而定量确定来自单个样品来源的一或多种分析物水平。

视情况，一种分析物的测量可用于获得或校正同一样品中另一分析物的测量。在特定实例中，提供一种用于通过使用特异结合分析检测 HbA1c 水平且使用一般化学分析检测样品中存在的总血红蛋白 (Hb) 水平来定量确定糖化血红蛋白 (HbA1c) 量的系统。

本发明提供一种用于确定一样品中复数个分析物水平的系统。此系统较佳包括至少一个测试条，其具有构造为可移动横跨运输基质的侧向流中样品的运输基质。本发明视情况可以是独立的（例如，呈单次使用形式的一次性装置）或可包括一具有一连串含有一或多个运输基质的一次性卡盒的可重复使用计量器。

每一运输基质较佳包括一特异结合分析区，其用于接收样品并实施一特异结合分析以产生一可检测响应。每一运输基质较佳还包括一一般化学分析区，其用于接收样品并实施一一般化学分析以直接或通过化学修饰产生一可检测响应。本发明还包括用于由所述特异结合分析和一般化学分析区中可检测响应确定样品中分析物水平的系统。

本发明还提供一种用于测定一样品中第一和第二分析物水平的系统，所述样品中含有用于与所述第二分析物进行化学反应以产生一可检测结果的化学指示剂。所述系统包括一或多个用于移动横跨其的侧向流中样品的运输基质。每一运输基质较佳包括一接收样品并使之与散布固定于其上的经标记指示剂试剂接触的共轭区。所述经标记指示剂试剂可在第一分析物存在下反应以形成一含有一第一分析物:经标记指示剂复合体的混合物。每一运输基质较佳包括一接收来自所述共轭区的混合物并使之与非散开固定于所述运输基质上的第一试剂接触的捕获区（即：特异结合分析区）。第一试剂可在所述混合物存在下反应以由固定于捕获区的经标记指示剂试剂的水平形成一可检测响应并由存在于捕获区内混合物中的第二分析物水平形成一可检测响应。在本发明特定实施例中，运输基质视情况进一步包括一干扰去除（共轭物去除）区，所述区可接收并固定来自其余混合物的第一分析物:经标记指示剂试剂复合体。每一运输基至上测量区（即：一般化学分析区）可接收来自干扰去除区的其余混合物并测量来自化学

指示剂与所述第二分析物之间反应的可检测响应。或者，可简单地将经标记指示剂试剂和第一分析物:经标记指示剂复合体冲洗通过测量区以到达捕获区。在这些实施例中，可进一步将所述分析物:经标记指示剂复合体冲洗至末端吸收垫中。本发明较佳包括用于由捕获区和测量区中可检测响应确定样品中第一和第二分析物水平的系统。如会显示，这些系统可包括光学（例如，反射率测量）检测器。然而应了解，本发明并非局限于此。例如，其它光学以及非光学测量/检测系统也可用于检测所述特异结合分析和一般化学分析反应，所有皆涵盖于本发明范围内。

本发明还提供单次使用的分析计量装置或具有可收纳入其中的单次使用卡盒的可多次使用的计量器，以分析复数个分析物。单次使用的实施例较佳包括具有一外表面并密封一内部区域的一元外壳和一可接收含有复数个经选择用于测定其存在的分析物的样品的样品接收器。所述样品接收器位于外壳外表面上。在可选实施例中，单次使用的计量器系统和可多次使用的计量器和单次使用的卡盒系统还包括样品处理系统，所述样品处理系统可使样品与自含试剂反应以产生与样品中所选分析物之一的量有关的物理上可检测变化。所述样品处理系统视情况可密封于外壳内并可与样品接收器流体连通，或可将其纳入一位于所述仪器（及其卡盒）外部的样品容器中。本发明进一步包括如下检测器，其会对复数个检测区中物理上可检测变化产生响应并产生与样品中所选分析物的量有关的电信号。这些检测器密封于所述计量器的外壳内。本发明还包括一处理器，其用于存储具有独特特征以供通过特异结合分析和一般化学分析检测区中的可检测响应来确定样品中第一和第二分析物水平的分析校准信息。所述处理器可利用存储的检测器校准信息进一步校准所述检测器并将电信号转换成显示分析结果的数字输出。所述处理器密封于外壳内并与检测器相连。本发明还包括一将数字输出递送至外壳外部的输出装置。所述输出装置与处理器相连。

在其中使用一次性卡盒的本发明实施例中，所述单次使用的卡盒视情况包括具有一外表面并密封一内部区域的一元外壳和一可接收含有复数个经选择用于确定其存在的分析物的样品的样品接收器。所述样品接收器位于卡盒外壳的外表面上。卡盒还包括样品处理系统，所述样品处理系统可使样品与自含试剂反应以产生与样品中所选分析物之一的量有关的物理上可检测变化。所述样品处理系统密封于卡盒外壳内并可与样品接收器流体连通，或可将其纳入一位于所述仪器和卡盒外部的样品容器中。

在其中使用可多次使用的计量器的本发明实施例中，所述可多次使用的计量器包括如下检测器，其会对复数个检测区中物理上可检测变化产生响应并产生与样品中所选分析物的量有关的电信号。所述检测器密封于计量器外壳内。所述计量器包括一处理器，其可将具有独特特征的分析校准信息存储至装备有计量器的独立单次使用卡盒内以供通过特异结合分析和一般化学分析检测区中的可检测响应来确定样品中第一和第二分析物水平。所述处理器可利用存储的检测器校准信息进一步校准检测器并将电信号转换成显示分析结果的数字输出。所述处理器密封于仪器外壳内并与检测器相连。所述计量器还包括一将数字输出递送至外壳外部的输出装置。所述输出装置与处理器

相连。

本发明涵盖一种用于测定一样品中第一和第二分析物水平的诊断试剂盒。所述试剂盒包括一含有用于通过与第二分析物反应产生一可检测结果而对样品实施一般化学分析的化学指示剂的样品容器，和一单次使用的计量器或可多次使用的计量器以及如上所述的一次性卡盒。

本发明涵盖一种用于测定一样品中复数个分析物水平的运输基质。在一实施例中，所述运输基质包括至少一个用于移动横跨其的侧向流中样品的膜。所述膜上特异结合分析区可接收样品并实施一特异结合分析以产生一可检测响应，且所述膜上一般化学分析区可接收样品并实施一一般化学分析以直接或通过化学修饰产生一可检测响应。在各种构造中，一般化学分析区可位于特异结合分析区上游或下游。

本发明运输基质可用于测定一样品中第一和第二分析物水平。所述样品含有一用于与第二分析物进行化学反应以产生一可检测结果的化学指示剂。所述运输基质视情况包括至少一层用于移动横跨所述运输基质的侧向流中所述样品的膜。所述膜包括一可接收样品并使之与散布固定于所述膜上的经标记指示剂试剂接触的共轭区。所述经标记指示剂试剂可在第一分析物存在下反应以形成一含有经标记的第一分析物:指示剂复合体的混合物。所述膜还包括一可接收来自共轭区的混合物并使之与非散开固定于捕获区中膜上的第一试剂接触的捕获区（即：特异结合分析区）。

较佳地，第一试剂可在所述混合物存在下反应以由固定于捕获区的经标记指示剂水平形成一可检测响应且由存在于捕获区中混合物中的第二分析物水平形成一可检测响应。所述膜上一可选干扰去除（共轭物去除）区可接收并固定第一分析物:经标记指示剂复合体以及来自其余混合物的任一非复合的经标记指示剂试剂。在一较佳构造中，所述膜上一测量区（即：一般化学分析区）可接收来自干扰去除区的其余混合物并可通过化学指示剂与第二分析物的反应测量可检测响应。在另一较佳构造中，测量（即：一般化学分析）区位于捕获（即：特异结合）区上游，且可将经标记指示剂试剂和第一分析物:经标记指示剂复合体冲洗通过测量区以到达捕获区。在此第二较佳构造中，可进一步将分析物:经标记指示剂复合体冲洗至末端吸收垫中。

代替上述较佳竞争性抑制特异结合分析，另一选择是运输基质可提供为直接竞争分析或三明治分析的特异结合分析。本发明运输基质的各种替代实施例包括调换用于实施特异结合分析和一般化学分析的特异结合和一般化学分析区的顺序以及增加运输基质上存在的各区总数。

本发明还提供一种使用不同类型分析在同一样品上测定来自一样品复数个分析物中至少一个第一和第二分析物的存在的方法，所述方法包括如下步骤：用一可与第二分析物进行化学反应或修饰第二分析物的化学指示剂处理所述样品以由一般化学分析产生一可检测结果；用一经标记指示剂试剂处理同一样品部分以与第一分析物形成共轭物，或与所述分析物竞争结合一特异结合伙伴，从而由特异结合分析产生可检测结果；运送所述样品使之依次通过复数个区以检测来自一个区中第一分析物共轭物的

响应并检测来自第二区中化学指示剂第二分析物的响应；并由所述第一和第二区中可检测响应确定样品中分析物水平。

本发明包括另一用于测定一样品中至少两种分析物水平的方法。所述方法包括如下步骤：使样品与具有复数个区的运输基质的末端部分接触；将所述样品运送至散布固定于所述运输基质上的经标记指示剂试剂处；使经标记指示剂试剂在第一分析物存在下反应以形成一混合物；将所述混合物运送至非散开固定于运输基质上的第一试剂处；使所述第一试剂在所述混合物存在下反应以形成经固定的第一反应产物和与样品中一或多种分析物水平有关的可检测响应；将不含经标记指示剂的其余混合物运送至非散开固定于运输基质上的第二试剂处；使化学指示剂与其余样品反应以形成第二反应产物和与样品中第二分析物水平有关的可检测响应；由与第一和第二试剂进行的反应步骤中的可检测响应确定所述样品中一或多种分析物水平。

本发明涵盖的另一方法可使用如下步骤测定一样品中一或多种分析物水平：移动横跨一运输基质的侧向流中的样品；在一位于所述运输基质上的特异结合分析区对样品实施特异结合分析以产生一可检测响应；在一位于所述运输基质上的一般化学分析区对样品实施一般化学分析以产生一可检测响应；并由所述特异结合分析和一般化学分析区中的可检测响应确定所述样品中一或多种分析物的水平。或者，可调换特异结合和一般化学分析的顺序。

在较佳实施例中，本发明计量器可测量血红蛋白 A1c (HbA1c)，但不仅限于此。在本发明各个较佳方面中，可将待分析的一滴血液置于一次性卡盒中，其中将所述卡盒收纳入所述计量器中。

本发明提供的另一优点是在单个步骤中产生定量结果的能力 - 仅需将样品导入所述装置中以激活其运行即可。可在数分钟内由经处理或未经处理样品产生数字结果。电子设备、检测器系统（例如，反射率测量系统）、高分辨力模拟-数字信号转换器、集成温度测量系统（以在需要时提供自动温度校正）、用来明确读出分析物结果的数字显示器和用于将结果传送至电脑或实验室或医院信息系统的电子通信端口都可纳入本发明中。也可使用用于分析结果通信的其它系统，包括但不限于声学或音响装置（包括口语字）和触觉装置（包括布莱叶盲文 (Braille)）。

本发明在其某些较佳实施例中可避免先前技术系统的局限性，在将样品施加于分析装置中之前所述先前技术系统需要某种类型的样品处理或预处理。原本在分析装置外面实施的样品处理实例是血液分离（以产生血浆）、准确且精确的体积测量、干扰材料（化学干扰物、沉淀物）的去除、稀释，等等。或者，所述样品可抽取自提供样品处理的另一装置。本发明不排除所述处理，且处理可包括专业样品处理装置的使用。所述装置的实例包括但不限于其中小体积血液经稀释及/或裂解的稀释装置和其中可产生小体积血浆的血液取样及/或分离装置。所述装置可完全与本发明分开或与本发明相连（永久性或暂时性）。

对 HbA1c 测量具有特异性的处理实例是稀释成一溶液，所述溶液含有铁氰化钠、

表面活性剂和 pH 缓冲剂，视情况包括额外盐、蛋白质或其它聚合物以改良分析性能或对干扰物质的抗性。可将所述稀释剂溶液纳入螺旋帽小瓶中（较佳地，体积在 2 mL 以下）并作为分析试剂盒的一部分提供，所述试剂盒还可包括用于自指尖获得全血小样品（较佳为 10 μ L 或更少）的毛细管装置。随后此毛细管可用于将血液样品运送至稀释剂中。混合后，可利用移液吸管或滴管将经稀释样品置于本发明样品口中。

本发明可多次使用的计量器和一次性卡盒实施例可提供诸多优点，包括但不限于下列优点。

第一，尽管所述卡盒是一次性的，但计量器自身可反复使用。所以，可将所述系统的较昂贵组件（包括逻辑电路、电子设备和光学测量系统）纳入计量器中。同样，这些组件无需在每次使用后丢弃。此会为制造商和用户节约成本。

本发明卡盒的第二优点是其可避免计量器自身内部干燥剂的使用。此应归因于如下事实，灵敏测试条处于各个单独卡盒内。因可将单独卡盒封入防潮包装内（可恰在使用前将其去除），所以可使其中的测试条保持干燥而无需在计量器外壳内加入干燥剂。自本发明计量器上去除干燥剂可促成节省空间，从而得到小型、成本降低的装置。

本发明卡盒系统的第三优点是，待分析的血液样品不会污染计量器（可多次使用者）的内部工作区。相反，血液样品会一直包含在（一次性）卡盒自身内。此系统的所述优点是，其可改为简单地以由计量器内光学系统读取的形式呈现血液样品的分析，而无须去污或处理计量器。

本发明卡盒系统的第四个优点是，在所述卡盒和计量器互相匹配的实施例中，无需由一次性卡盒向计量器呈现校准信息，从而节约成本。

定义和对本文所述准确性、灵敏性和分辨力的说明

如上文所述，本发明提供一种新颖且不明显分析装置和方法，所述分析装置和方法可利用特异结合分析和一般化学分析同时定量鉴定同一样品中的多个分析物。通过本发明达成的定量可由包括分析准确性、灵敏性和分辨力在内的量度定义。

术语体液分析物用来表示任何欲分析物质，包括但不限于存于任一体液（例如血液、尿液、汗液、眼泪或诸如此类）以及身体组织液体提取物（不管是直接施加还是作为经稀释溶液施加至本发明）中的血红蛋白 A1c、胆固醇、甘油三酸酯、白蛋白、肌酸酐、人绒毛膜促性腺激素（hCG）或诸如此类。

如本文所定义，灵敏性是分析或临床化学的检测下限。所述检测下限是区分于样品中一分析物的零量或完全不存在的分析物的最低可检测量。分析物的最低可检测量较佳由绘示分析信号对分析物浓度的校准曲线计算。首先确定零点校准器的平均信号的标准偏差。视情况在平均信号值中加上或从中减去标准偏差两次。随后，直接由校准曲线读取或计算的分析物浓度即为检测下限。

应了解，本发明并不局限于测定灵敏性的任一方法或任何其它的定量测量系统。例如，可使用的替代方法是确定若干校准器的平均值和标准偏差（包括零点）。区别于零点校准器的最低浓度可用可接受的统计学置信度（例如 95% 或更高）以实验方法确

定。此方法的变化形式是确定可以给定的不准确性水平（例如 15%或更低）测得的分析物最低浓度。此分析物浓度值常称作定量限。

另一确定分析灵敏性的方法使用分析化学方法，涉及比较分析信号与分析物浓度的曲线的斜率。曲线斜率的绝对值约大，灵敏性就越强。例如，用反射率作为测量由本文提供的测试结果所展示的物理上可检测变化的方法时，展现更大的每单位分析物浓度变化下反射率变化的曲线会更灵敏。然而，分析信号对分析物浓度曲线通常是非线性的。因此，所述曲线具有灵敏性较高或较低的区域，直接影响分析结果的有效性。另一问题是此种确定灵敏性的方法不会考虑与所述测量系统中噪声级相比给定信号变化是否显著。

以定义灵敏性（检测下限）的方式将本文所用分辨力定义为所述测试区分随总不准确性（总 CV）变化的紧密接近但不相同的分析物浓度的能力。所述测试的整体噪声或不准确性越低（CV 越低），分辨本领或分辨力就越强。分辨力的各个组份包括模拟-数字转换分辨力（可用于由模拟信号形成数字编码数值的比特数）、仪器测量系统模拟部分的噪声和化学系统固有的噪声（包括流动不均匀性、材料可变性、装配可变性和调配物可变性）。

本文所定义的准确性是分析产生与来自参考或预测分析的结果紧密相关的结果的能力。具体而言，准确性是根据相对于参考的平均值偏好加以定义。所述偏好是实验值与参考值之间的差异。如果所述偏好是零（即，二者相同），则所述测试是 100% 准确。为对由不精确性引起的误差与由不准确性或偏好引起的误差加以区分，可使用来自一系列重复测量值的平均值。当然，此定义假定预测分析可产生真值。

本发明分析的准确性可进一步通过向分析装置的微处理器提供用于校准的精确参数值和方程式以及校正 LED 光谱输出中变差的精确参数值来改进。在本发明制造期间，用电子学方法将这些精确校准参数和方程式加载于分析装置（即：计量器或卡盒，或二者）中。本发明方法可通过避免先前技术对装入可重复使用仪器内的离散式预定程序化的常数或方程式的依赖性来消除另一误差来源。

本发明可通过校正若干水平下出现的误差来改进分析准确性。例如，本发明较佳使用有利于通过针对标准材料和实验室参考方法的工厂校准降低平均值偏好的分析。本发明方法可避免先前技术中揭示的同时进行的板上参考分析的使用，所述参考分析会向参考测试引入不可校正的误差。其也可由临床实验室中须定期校准仪器的用户避免二级标准材料使用中的固有误差。

另一实例是通过本发明对用于校准的临床样品的较佳使用。通过用临床样品校准或合成校准器（在其与临床样品产生相同值时）校准，由临床背景或基质效应引起的误差结果会得到最小化。

另一实例是测量背景或误差会由所述测量系统内部产生。其包括运输基质校正误差（在全部三维空间中）、LED 光谱可变性（制造期间校准者）、LED 能量发射可变性、光学校直可变性和所述检测器产生的模拟电信号的放大和测量中的可变性。事实上，

所有这些效应可借助参比策略消除，即，求出检测器输出信号与由初始干条读数获得的检测器信号的比值和与参考检测器输出的比值。

反射率测量的参比策略阐释于下文方程式 1 中。此策略提供出现于光学器件（或其它检测器系统）和电子设备二者中的大部分增益（斜率，或成比例的）和偏移（截距，或固定值）误差的内部取消，且可用于所有分析。方程式 1 的使用可使反射率可变性降低约 10 倍。在此方程式中，“*R*”是反射率。初始读数在干条上读取且随后在扣除空白（暗电流，“*OFF*”）读数后求取所有后续读数与初始值的比值。同样在扣除空白（暗电流）读数后求取所有读数与参照光检测器（“*ref*”）处信号的比值。方程式 1 如下：

$$R = \frac{\left(\frac{R_{\text{最终:ON}} - R_{\text{最终:OFF}}}{\text{ref}_{\text{最终:ON}} - \text{ref}_{\text{最终:OFF}}} \right)}{\left(\frac{R_{\text{初始:ON}} - R_{\text{初始:OFF}}}{\text{ref}_{\text{初始:ON}} - \text{ref}_{\text{初始:OFF}}} \right)}$$

所述运输基质功能的例示性定义可包括（例如）但不限于：

捕获区，其中可检测变化局限于特异结合以简化测量，且最佳捕获区提供可检测变化的均匀分布；

共轭区，其中共轭物、抗体、抗原及诸如此类是散布固定的且其中其首先与样品流体中分析物反应或遭遇。最佳共轭区可产生共轭物和其它散布固定材料与所述样品流体的均匀混合物，且较佳地以与适当的灵敏可检测响应相容的定位靠近所述捕获区。这些材料的解离较佳在分析时间内完成或大体完成；

非特异性或一般化学测量区，其中可检测变化（如在具有可检测特征（例如特定波长下的光吸收）的指示剂或分析物的情形下）并未明确定位，而是均匀分布在整个材料中以向检测器呈递样品的代表性部分供浓度测量使用；

干扰去除区，其中样品流体中物质可经去除或改进以使其不再改变后续捕获区中可检测变化的数量级。最佳干扰去除区能够去除或改进一或多种干扰物质使之达特定浓度，以致其不再对分析物结果施加偏好或施加可接受的偏好；

样品预处理区，其中样品的化学组合物经改进以使其与分析的后续功能元件更相容。样品预处理区在最佳时可调节自身的其它重要化学性质，例如 pH、离子强度及诸如此类，以便其适应其它化学元件于所述条上的正常运行；

血液分离区，其中将红细胞由所述样品流体中去除以产生血浆或类似的无色流体。较佳血液分离区可去除红细胞和全血的其它细胞组份（需要时），以致仅有可接受数目的此等组份保留在所得血浆中，且溶血作用极微。例如，一些分析中可接受的溶血作用水平（游离血红蛋白的释放）可通过血红蛋白颜色是否可由检测器检测来界定且较佳可表示接近 0（ $\ll 1\%$ ）至约 2% 的溶血作用水平；

样品溢出区提供宽样品体积容许量，其中超过实施分析所需体积的过量样品体积被吸收。较佳样品溢出区可容纳超过规定范围的样品体积而在明确可接受或容许的误

差范围内不会在分析物结果中引入偏好；

沉淀物过滤区，其中样品中微粒材料得到去除以产生光学上澄清的流体。较佳沉淀物过滤区可将会干扰流体流动或可检测变化产生的微粒材料去除至一定程度以使具有沉淀物的样品不会在报告的分析物结果中产生不可接受的偏好；

共轭物去除区，其中经标记指示剂试剂及其复合体可以类似于对干扰去除区和沉淀物过滤区所述的方式去除。较佳共轭物去除区可去除可能会干扰可检测变化产生的经标记指示剂试剂及其复合体，以使其不会对分析结果施加任何显著偏好；

和为各种样品流体或分析物（全血、血浆、血清、尿液、唾液、阴道拭子、咽喉拭子、来自身体各部分的粘液性分泌物、汗液、经消化组织样品，等等）独有者。

用于此等功能的较佳材料会随所需具体功能发生变化且可包括：

用于样品预处理区、检测区和其它未明确指出的各区的如上所述硝酸纤维素；

用于非特异性测量区的均匀（对称或非对称）微孔性过滤膜，例如由 Pall Gelman 和 CUNO 生产的尼龙膜和由 Pall Gelman 生产的聚醚砜膜，其未经修饰或经化学修饰以改变所述膜的吸附性质从而特异吸附干扰物或防止分析物吸附；

用于沉淀物过滤区和血液分离区的经粘合剂处理的玻璃纤维复合物、与粘合剂混合的纤维素玻璃纤维复合物、聚酯与玻璃纤维的复合物、“鲨鱼皮”样材料和微孔性过滤膜，例如由 Pall Gelman、Millipore 和 CUNO 提供的尼龙膜以及由 Memtec 生产的不对称聚砜膜和由 Pall Gelman 生产的 Presence®聚醚砜膜；

用于共轭区的敞开结构材料，例如聚酯无纺复合物、醋酸纤维素膜和具有粘合剂的玻璃纤维 - 单独或经共轭物释放材料（多元醇、表面活性剂、亲水性聚合物、共聚物或诸如此类）处理；

用于干扰去除和共轭物去除区的离子交换材料，例如 Whatman GF/QA、含有散布固定的干扰去除材料（例如异嗜性阻断剂、抗-HAMA（人类-抗-小鼠-抗体）材料和离液剂）的聚合物膜、以及经粘合剂处理的玻璃纤维、与粘合剂混合的纤维素玻璃纤维、聚酯与玻璃纤维的复合物、“鲨鱼皮”样材料和微孔性过滤膜，例如由 Pall Gelman 和 CUNO 提供的尼龙膜以及由 Memtec 生产的不对称聚砜膜和由 Pall Gelman 生产的 Presence®聚醚砜膜；和

用于样品溢出区的吸收材料，例如由 Filtrona Richmond 生产的 Transorb®。

在一例示性实施例中，对 HbA1c 测量具有特异性的多段运输基质包括：

用于共轭区的材料，醋酸纤维素膜；

用于捕获（特异结合）区的材料，硝酸纤维素膜；和

用于非特异性（一般化学）测量区的材料，尼龙。在此测量 HbA1c 的具体实例中，所述材料也可用作可过滤出微粒共轭物并防止其颜色干扰总血红蛋白测量的共轭物去除区。此种材料的过滤性质会取决于但不限于膜孔径、所述膜的表面电荷和为基于但不限于离子、偶极-偶极和疏水性相互作用的化学吸引或排斥创造机会的化学制品的添加。

然而，如本文所示，本发明各种实施例需要用相同材料起到一种以上运输基质的所需功能。例如，硝酸纤维素膜可行使共轭区、捕获（特异结合）区和非特异性（一般化学）测量区的功能。或者，硝酸纤维素可行使捕获（特异结合）区和非特异性（一般化学分析）测量区的功能，而醋酸纤维素可行使共轭区功能。在另一实例种，硝酸纤维素行使共轭区和捕获（特异结合）区的功能，而尼龙形式非特异性（一般化学分析）测量区的功能。

一般化学分析经定义包括对分析物（包括但不限于葡萄糖、肌酸酐、胆固醇、HDL胆固醇、LDL胆固醇、甘油三酸酯和尿素（BUN））实施的反应。对于一般化学分析，本发明较佳使用酶催化反应以在各检测区中产生一与样品中分析物水平的唯一值相关的可检测响应或信号。用于在检测区产生可检测响应的其它系统也适用于本发明。例如（但并不限于），分析物可与一种酶或一系列酶反应以通过还原、氧化、pH变化、气体产生或沉淀产生而生成可检测产物。非酶促反应（不论是经催化还是未经催化者）也可与酶促反应同时发生或代替酶促反应。可检测产物的实例包括彼等可由荧光、发光或由特征光波长（包括光谱的紫外、可见光、近红外和红外部分的波长）的反射率或吸收率检测的产物。本文用于一般化学分析的术语“指示剂”欲包括能够与分析物或在化学计量上与分析物相关的分析物反应产物反应并产生可指示样品中分析物水平的可检测响应或信号的所有化合物。

特异结合分析经定义包括特异结合伙伴之间的反应，包括但不限于凝集素-碳水化合物结合、互补核酸链的相互作用、激素-受体反应、链霉抗生物素-生物素结合和抗原与抗体之间的免疫分析反应。对于特异结合分析，本发明较佳使用对各反应区中与样品中分析物水平有关的可检测响应或信号进行的粒子检测。在所述特异结合区中提供可检测响应的其它系统也适用于本发明。例如（但不限于），可直接或间接借助第二抗体共轭物或与指示剂的其它结合反应标记分析物或其特异结合伙伴，以测量荧光或发光或特征光波长的反射率或吸收率。本文用于特异结合分析的“指示剂”欲包括能够标记分析物或其特异结合剂或其共轭物并产生可指示样品中分析物水平的可检测响应或信号的所有化合物。

尽管本发明化学和构造可用于集成分析装置中，但本发明可作为可更换剂用于任一其它装有仪表的反射率或传输计量器中。因此，本发明还涵盖集成分析仪器和分析型分析仪器，包括存于可有限重复使用的分析仪器（包括本发明分析装置）中的可更换卡盒。

图式详细说明

用于测量 HbA1c 的单次使用的计量器诊断装置 100 的较佳实施例绘示于图 1 中。计量器 100 包括一外壳 102 和盖子 104，所述盖子 104 具有一接收器，例如进口 106，其由盖子外表面 108 延伸到用于接收含有待测定的一或多种所选分析物的样品 112 的外壳内部 110。

进口 106 允许将样品 112 纳入与盖子 104 的内表面 116 相连的样品接收装置 114

中。样品接收装置 114 包括一与两个分析条流体连通并负责将样品分配于两个条之间的双层垫。视情况，样品接收装置 114 也可包括一自样品中去除不期望污染物的样品过滤垫。样品过滤垫可与接收垫相同，其中一个垫可行使两种功能。计量器 100 沿样品流动路径可包括一个以上的去除不同类型污染物的样品过滤垫。两个分析条含有用于确定一或多种所选分析物存在的化学试剂。

外壳的内部 110 中封入一反射计 126，所述反射计包括一具有印刷电路板（PCB）128 的印刷电路组件。反射计 126 还包括一光学组件 130 和一遮罩 132。PCB128 具有一表面 134，所述表面上具有直接安装在上面的一参考检测器 136 和区检测器 138、140。PCB 的表面 134 还具有两个直接安装于 PCB 上的发光二极管（LED）135、137，一个用于一对照明通道。LED135、137 较佳呈裸晶粒形式而没有完整镜头、外壳或外壳。因此，LED135、137 可在表面 134 上方提供各个方向的照明且仅由光学组件 130 定向。类似地，区检测器 138、140 和参考检测器 136 是直接安装在 PCB 的表面 134 上的裸晶粒。LED135、137 和检测器 136、138、140 都位于相同平面内。

图 1 还图解说明遮罩 132 相对于 PCB 128 的位置。提供透过遮罩 132 的小孔 142 以防止阻塞 LED135、137 和参考检测器 136。提供开口 144 以防止阻塞区检测器 138、140。遮罩 132 包括直立壁 146，其可防止杂散辐射进入区检测器 138、140。当反射计 126 完全装好时，直立壁 146 定位在与光学组件 130 的反射和折射元件邻接的位置上。

光学组件 130 是一通常在一平面内的支撑物，其具有至少一顶面 148 和一底面 150。底面 150 构造为可接收来自 LED135、137 的照明且光学组件 130 可将照明定向在一或多个位于第一 154 和第二 156 分析条上的取样区 152 中。光学组件的顶面 148 也可构造为将由取样区 152 返回的漫射反射光辐射传送到一或多个区检测器 138、140 中。

分析条 154 和 156 分别安装在条载体 158 和 160 中。载体 158、160 安装在光学组件顶面 148 顶部以将分析条 154 和 156 牢牢固定在合适位置。

计量器 100 包括为 PCB 128 和液晶显示器（LCD）162 提供电力的电池 168。也可将用于过量样品体积溢出的干燥剂 164 和吸收性材料 169 封进外壳 102 内。

图 2A 和 2B 图解说明用于特异结合分析和一般化学分析的叠层运输基质 200，所述叠层运输基质适用于上述诊断装置 100 的较佳实施例（即，用于分析测试条 154 和 156）。在本发明此实施例中，在运输基质 200 的流体移动路径上具有 4 片不同的多孔材料，各片层叠至由适宜塑料样 PET 制成的衬垫 202 上，彼此精确校直。图 2A 显示沿流体移动路径的纵向横断面（侧视图）而图 2B 显示相应的俯视平面图。样品沿运输基质 200 以箭头 204 所示方向通过毛细作用侧向移动并分别进入第一检测区 206 和第二检测区 208。运输基质 200 通过适合链齿孔 210 的针和与条侧面相对的导向装置保持校直。

运输基质 200 包括一样品垫 212，其用于通过位于运输基质 200 近端 216 处的垫 212 的顶侧 214 上的进口（未显示）接收样品。在使用图 1 所示诊断装置的实例中，

较佳在物理上不与分析条的其余部分相连的样品垫可接收样品并将其在两个分开的运输基质 154、156 之间分配。

在一可选较佳实施例中，运输基质 200 较佳包括由诸如硝酸纤维素等材料制成的第一检测区垫 220，其具有约 70 至约 240 μm 且较佳约 135 至约 165 μm 的均匀厚度。约 4 cm 内的毛细渗湿率应在约 0.1 至约 0.6 mm/sec 范围内，且较佳地平均值为约 0.2 至约 0.4 mm/sec。材料的不透明性较佳应使任何衬垫材料不可见，或者，衬垫材料可以是白色反射材料，例如白色 PET。在某些情形中，黑色衬垫材料会较佳。材料还应具有有利于制造的干湿强度。在其中蛋白质部分须非散布固定于膜上的特异结合分析或其它特异结合分析的情形中，材料应具有高的蛋白吸附容量，所述容量在约 1 至 200 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 范围内且较佳在 80 至 150 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 范围内。

在各种较佳实施例中，运输基质 200 较佳包括彼此流体连通的多段不同材料。多段材料可给拟对特定功能进行最优化的每段材料提供灵活性。多段运输基质可有利于避免使用可实施所有所需测试功能但不具有最佳结果的“折衷”材料。（然而，运输基质可改为由可实施所有所需测试功能的单层连续材料制成。）流体连通包括：通过使样品流过运输基质平面及/或垂流过运输基质平面而使侧向流中的样品移动及/或经过运输基质。本发明进一步涵盖，通过运输基质平面及/或垂直通过运输基质平面的所述二维或三维流体连通移动可依序或同时发生。

在一较佳实施例中，所述样品垫 212 较佳由来自 Gelman Sciences 的为纤维素与玻璃纤维复合材料的 CytoSep 1660 号或 1662 号制成。所述样品垫具有约 7 至 10 mm 的近似平方尺寸，其中厚度约 0.012 至 0.023 英寸。适宜的另一材料是 1281 级 Ahlstrom 过滤材料，其组成为约 90% 纤维素纤维和 10% 人造丝以及痕量的聚酰胺湿强度树脂和聚丙烯酰胺干强度数值。其基本重量为 70 g/m^2 且厚度为约 0.355 mm。

样品垫 212 与图 1 中先前所示的两个运输基质 154、156 相连或与之流体连通。样品由样品垫 212 流到共轭物垫 218 上，在一较佳实施例中，所述共轭物垫 218 由醋酸纤维素制成用以散布固定抗-HbA1c 与一指示剂的共轭物。共轭物垫 218 可为约 7 mm 长、3 mm 宽、约 0.005 至 0.010 英寸厚。共轭物垫 218 可借助粘合剂与 PET 衬垫相连。用于共轭物垫 218 的另一适宜材料是来自 Pall Biosupport 的 Accuwik 14 至 20 号。

在一较佳实施例中，布置于共轭物垫 218 上的散布固定的共轭物 225 可包括抗-HbA1c 与一指示剂的共轭物。共轭物 225 的其它可能性包括吸附抗共轭物抗体（即：不管共轭物是否结合其它东西都可结合共轭物的材料）。具体实例可包括但不限于：(1) 用可结合并固定共轭物的材料浸渍；(2) 针对共轭物的抗体，和(3) 能够桥接于共轭物微粒之间并固定共轭物微粒的聚合物。

共轭物垫 218 与第一检测区垫 220 重叠并与之流体连通。所述第一检测区垫 220 约 7 mm 长、约 3 mm 宽、约 0.006 至约 0.008 英寸厚。第一检测区垫 220 可使样品 112 流过第一检测区 206 直至到达运输基质远端 220。

在本发明较佳方面中，共轭物 225 较佳地与共轭物垫 218 和检测（即，捕获）区

垫 220 的重叠区尽可能靠近。使共轭物 225 与第一检测区垫 220 尽可能靠近的优点是其可防止其中颜色条纹化。具体而言，当流体样品首先到达共轭物 225 时，其粘度会增加。因此，流体样品和共轭物混合物起初倾向于聚集在恰好紧跟在共轭物垫 218 与第一检测区垫 220 的重叠区后的共轭物垫 218 上。然后，流体样品和共轭物混合物以均匀侧向跨过第一检测区垫 220 宽度的方式溢出至第一检测区垫 220 上。

第一检测区垫 220 与第二检测区垫 222 重叠并与之流体连通。在一实施例中，第二检测区垫 222 由尼龙膜（例如来自 Millipore 的 Immobilon Nylon+, 0.45 μm 或来自 Pall Gellman 的 Biotyne C）制成，其具有均匀的在用指示剂和酶混合物浸渍和后续干燥后仍可保持的不透明性。第二检测区垫 222 约 7 mm 长、约 3 mm 宽、约 0.006 至约 0.008 英寸厚。其允许样品 112 流过第二检测区 208 直至到达运输基质的远端 220。

第一检测区垫 220 与第二检测区垫 222 的界面 226 可有效捕集结合指示剂的共轭物。因此，可防止散布结合在共轭物垫 218 中的指示剂进入第二检测区垫 222 中。或者，第一和第二检测区的顺序可调换。在此情形中，将散布固定于共轭物垫 218 中的指示剂共轭物 225 冲洗通过第一检测区垫 220（其可包括总血红蛋白的非特异性化学测量区），到达第二检测区垫 222（其可包括捕获结合指示剂的共轭物的特异结合分析区）。

第二检测区垫 222 与样品吸收垫 224 重叠并与之流体连通，所述样品吸收垫 224 允许样品流过第二检测区 206 到达运输基质的远端 230。

本发明运输基质 200 的各种不同实施例可涵盖于本发明范畴内。图 2C 至 2L 显示本发明运输基质 200 各种实施例的实例。此等例示性实施例各自具有独特特征和优点，如下文所述。应了解，本发明运输基质 200 并不局限于图 2A 至 2L 中所示的具体实施例。可纳入其它运输基质系统，其都涵盖于本发明范围内。

图 2C 是采用单个膜材料的替代运输基质的侧视图，其中特异结合分析区位于一般化学分析区上游。具体而言，显示单个检测区垫 221。检测区垫可由硝酸纤维素制成，但不局限于此。在所示位置上将共轭物 225 布置在检测区垫 221 上。在一较佳制造方法中，通过喷雾器喷雾将共轭物 225 作为条纹施加至检测区垫 221 的顶部。

将流体样品 112（图 1）收纳在样品垫 212 上。然后流体样品通过毛细作用通过运输基质 220（沿方向 204），从而流过共轭物 225。其后，样品首先流过第一检测区 206 且随后流过第二检测区 208。任何剩余的共轭物都在共轭物去除区 227 处被捕获，然后其有机会到达第二检测区 208。然后简单地将过量流体样品冲洗至样品吸收垫 224 中。

图 2D 类似于图 2C，但将特异结合分析区 206 和所述一般化学分析区 208 加以调换。

图 2C 和 2D 中系统的主要优点是，其仅需要其上可既实施特异结合分析又实施一般化学分析的单个膜。单个膜的使用可消除由膜重叠尺寸的小小变化引起的流动非均匀性。共轭区与检测区之间重叠的缺少也会增加将共轭物冲洗通过所述条的效率。

图 2E 类似于图 2D，但共轭物 225 起初改为布置在一般化学分析区 208 与特异结合分析区 206 之间。此运输基质 200 实施例的特殊优点是，没有共轭物 225 流过一般化学分析区 208。（相比之下，图 2A 中实施例在接面 226 处使用膜重叠以防止共轭物 225 进入一般化学分析区 208。）此构造可解决共轭物干扰一般化学分析区中实施的反应（或检测）的问题。由于在接面 226 处既不需要重叠又可能不需要化学共轭物捕集层 227，所以可保持液体流动的均匀性，并避免干扰任何化学共轭物捕集层中一般化学的风险性。

图 2F 显示运输基质 200 的一如下实施例，其中将共轭物 225 布置于共轭物垫 218 上；且将特异结合分析区 206 和一般化学分析区 208 二者布置于单个检测区垫 221 中。

图 2G 类似于图 2F，但将特异结合分析区 206 和一般化学分析区 208 的顺序调换。

图 2F 和 2G 中系统的主要优点是，其仅需要其上既实施特异结合分析又实施一般化学分析的单个膜。此外，可以上文所述方式通过采用共轭物垫 218 将共轭物 225 施加至与单个检测区垫 221 的重叠区附近以防止在其中条纹化。由于许多共轭物垫材料具有相对粗糙的性质，因此其易受到液体流动不均匀性的损坏。将共轭物 225 置于重叠区附近可避免这种风险。

图 2H 显示运输基质 200 的如下实施例，其中将共轭物 225 和特异结合分析区 206 二者布置于第一检测区垫 220 上；且将一般化学分析区 208 布置于第二检测区垫 222 上。重叠区 226 可捕集共轭物 225，从而确保共轭物 225 不会到达第二检测区垫 222（且从而不会干扰于其中实施的一般化学分析也不会干扰一般化学分析的读数）。

图 2I 是如下替代运输基质 200 的侧视图，其具上面有含有特异结合分析区 206 的第一检测区垫 220；和上面含有一般化学分析区 208 的第二检测区垫 222。将扩展器/处理/过滤层 228 布置在第二检测区垫 222 下方。扩展层 228 的运行可确保样品在移动至检测区垫 222 之前保持侧向分布。共轭物去除区 227 采用结合共轭物或使共轭物聚集的材料形成且其运行可将共轭物固定，从而防止其移动至第二检测区垫 222 处。此运输基质 200 实施例理想上适用于检测肌酸酐，但不局限于此。适用于共轭物去除区的材料包括但不限于经化学修饰的膜基质，例如经修饰具有正电荷或负电荷官能团的尼龙；具有正电荷或负电荷的聚合物，例如聚乙烯亚胺或聚丙烯酸；和抗共轭物抗体。

图 2J 类似于图 2I，但改为将共轭物 225 布置于共轭物垫 218 上。如上所述，共轭物垫 218 可用于防止样品条纹化。

图 2K 类似于图 2I，但将额外层 209 布置于扩展层 228 下方。第一检测区垫 220 与层 209 之间的接面 226 起到共轭物捕集层的作用，可防止共轭物到达扩展层 228（和第二检测垫 222）。

图 2L 是具有布置于第一检测区垫 220 下方的扩展层 228 的替代运输基质 200 的侧视图。将一般化学分析区 208 布置于第一检测区垫 220 上。将特异结合分析区 206 布置于第二检测区垫 222 上。

图 3A 和 3B 图解说明用于特异结合分析和一般化学分析的层叠运输基质，所述

层叠运输基质适用于上述较佳诊断装置 100 的替代实施例。图 3A 显示运输基质的替代实施例 300 的分解侧视图，其中流体连通路程主要存于垂直于多孔材料表面的横向流中。在较佳实施例中，沿层叠运输基质 300 的流体移动路径上有复数片不同的多孔材料，每一片多孔材料间彼此直接流体连通或借助其它多孔材料、通道或流体连通装置连通。所述运输基质 300 包括样品垫 312，其用于通过位于运输基质 300 近端 316 处的垫 312 的顶侧 314 上的进口（未显示）接收样品。所述样品垫 312 较佳由纤维素和玻璃纤维复合材料制成。

样品垫 312 覆盖在用于第一分析物的共轭物垫 318 上并与之流体连通，所述共轭物垫 318 视情况由醋酸纤维素制成以散布固定抗-HbA1c 与指示剂的共轭物。共轭物垫 318 覆盖在用于第一分析物的捕获和第一检测区垫 320 上并与之流体连通，所述捕获和第一检测区垫 320 视情况可由硝酸纤维素衬底制成。第一检测区垫提供用于第一分析物的第一检测区（未具体绘示于图 3A 中）。在借助光学反射的较佳检测系统的情形中，第一检测区垫中第一分析物的检测可通过光学隔离第一检测区而得到明显改进以使光学反射率的损失最小化。因此，运输基质 300 可视情况提供光学隔离膜 322，其会使透过位于运输基质远端 324 的多孔材料的反射光损失最小化。可选光学隔离膜 322 与第一检测区垫 320 流体连通并允许样品 302 流到共轭物去除区垫 326 处，所述共轭物去除区垫 326 可有效捕集结合指示剂的共轭物并防止其进入位于远离第一检测区的运输基质上的任何检测区。

视情况，第二光学隔离膜 328 覆盖在沉淀物过滤区垫 326 上并与之流体连通。样品 302 流过第二光学隔离膜 328 进而到达与近端垫和膜流体连通的非特异性测量区垫 330 处。测量区垫 330 可视情况由平纹尼龙制成并具有均匀的在用指示剂和酶混合物浸渍和后续干燥后仍可保持的不透明性。测量区垫 330 允许样品 302 流过第二检测区（未具体绘示于图 3A 中）直至到达运输基质远端 324。检测区垫 320 和 330 中反射率的分开测量可通过分别以光学方式询问膜堆顶部和底部来达成。

图 3B 显示本发明运输基质另一替代实施例 350 的分解侧视图，其中流体连通路程处于分别与多孔材料平面平行和垂直的侧向和横向流中。一般而言，沿运输基质 350 的流体移动路径存在复数片不同的多孔材料，每一片多孔材料间彼此直接流体连通或借助其它多孔材料、通道或流体连通装置连通。运输基质 350 包括样品垫 362，其用于通过位于运输基质 350 近端 366 处的垫 362 的顶侧 364 上的进口（未显示）接收样品。样品垫 362 可视情况由纤维素和玻璃纤维复合材料制成。

样品垫 362 与将样品 352 在一或多个额外运输基质（未显示）之间分配的样品分配垫 354 邻接并与之流体连通。样品分配垫 354 覆盖在用于第一分析物的共轭物垫 368 上，所述共轭物垫 368 较佳由硝酸纤维素制成以散布固定抗-HbA1c 与指示剂的共轭物。共轭物垫 368 覆盖在用于第一分析物的捕获和第一检测区垫 370 上并与之流体连通，所述捕获和第一检测区垫 370 较佳由硝酸纤维素衬底制成。第一检测区垫提供用于第一分析物的第一检测区（未具体绘示于图 3B 中）。

运输基质 350 可视情况提供光学隔离膜 372, 其会使透过位于运输基质远端 374 的多孔材料的反射光损失最小化。可选光学隔离膜 372 与第一检测区垫 370 流体连通并允许样品 352 流到共轭物去除区垫 376 处, 所述共轭物去除区垫 376 可有效捕集结合指示剂的共轭物并防止其进入位于远离第一检测区的运输基质上的任何检测区。

视情况, 第二光学隔离膜 378 覆盖在沉淀物过滤区垫 376 上并与之流体连通。样品 352 流过第二光学隔离膜 378 进而到达与近端垫和膜流体连通的非特异性测量区垫 380 处。测量区垫 380 较佳由平纹尼龙制成并具有均匀的在用指示剂和酶混合物浸渍和后续干燥后仍可保持的不透明性。测量区垫 380 允许样品 352 流过第二检测区 (未具体绘示于图 3A 中) 直至到达运输基质远端 374。

需重点注意的是, 本发明涵盖侧向和横向样品流安排的任一组合的使用。运输基质可使用存于与所述垫、膜或诸如此类的平面平行或垂直液流中的交替或连续垫、膜或诸如此类。

本发明较佳实施例之一是实施 HbA1c 的定测量试。为在同一侧向流测试条上运行化学测试和特异结合分析, 检测区应仅读取一个分析物。其它检测区中的测量可反映来自两个分析物的结果的组合。然而, 方法须确定每一分析物对组合检测区的贡献。例如, 如果分析物 2 是酶或有色分析物, 且分析物 1 是其存在须经由免疫化学反应确定的蛋白质, 则检测区 2 (例如, 一般化学分析区) 仅读取分析物 2, 但检测区 1 (例如, 特异结合分析区) 需既读取分析物 1 又读取分析物 2。分析物 1 的浓度可在检测区 1 测量中进行校正以考虑分析物 2 的贡献来计算。

检测区 2 可以多种方法构造从而圈定检测区 1 反应的任何贡献。在一较佳实施例中, 使用具条纹的蛋白质捕获区和蓝色乳胶微粒在检测区 1 (即: 特异结合分析区 206) 实施免疫反应。蓝色乳胶微粒沿所述条的运动须受到阻断, 以致其在检测区 2 (即: 一般化学分析区 208) 中不可见。在本发明示于图 2A、2B、2H 和 2K 的实施例中, 选择孔径较小的具有正电荷的尼龙膜 222 或 209 作为蓝色乳胶微粒的捕获区。对于在样品沿所述测试条流动时缺乏样品层析的情况, 正电荷最高的涂层产生最佳结果。

分析物 2 的浓度可由图 7 所示的检测区 2 中反射率确定。为校正检测区 1 中分析物 2 的贡献, 利用数学演算法来界定随检测区 1 中反射率和分析物 2 浓度变化的分析物 1 浓度 此演算法绘示于图 8 中。此演算法通过在一系列分析物 2 浓度下分析一系列分析物 1 浓度并测定所得检测区 1 反射率来推导。

本发明涵盖用于测定样品中第一和第二分析物水平的诊断试剂盒。所述试剂盒包括含有化学指示剂的样品容器, 所述指示剂通过与第二分析物反应产生一可检测结果来对样品实施一一般化学分析; 和如上所述的装置。术语容器包括但不限于螺旋帽小瓶、扣盖瓶、贮存器、小袋及诸如此类。

图 4 至 6 图解说明本发明一较佳实施例, 其包括可收纳入可多次使用的计量器 420 中的一次性卡盒 430。计量器 420 包括其中具有逻辑电路 424 和光学系统 426 的外壳 422。将视觉显示器 425 布置于外壳 422 的外表面上。卡盒 430 包括样品垫 432; 和至

少一个与样品垫 432 接触的测试条 434。如即将阐释的，可将卡盒 430 收纳入体液分析物计量器 420 中以将测试条 434 都置于合适位置从而由外壳 422 中光学系统 426 读取。

测试条 434 较佳包括如上所述运输基质 200、300 或 350 实施例中的任一个。因此，分析测试条 434 可以与如上所述分析测试条 154 和 156 相同的反式行使功能。在一较佳实施例中，测试条 434 包括可与血液样品反应的试剂以产生与血液样品中所选分析物量相关的物理上可检测变化。最佳地，每一测试条上的试剂可与血液样品反应以指示血红蛋白 A1c (HbA1c) 的浓度。适用于测量血红蛋白 A1c (HbA1c) 的检测系统实例可见于美国专利第 5,837,546 号；第 5,945,345 号和第 5,580,794 号，所述 3 个专利的全文内容为所有目的都以引用方式并入本文中。然而，应了解本发明并不局限于使用所述试剂和反应。也可涵盖其它分析可能性，所有都涵盖在本发明范围内。

如图 5A 中所见，可提供一对测试条 434。操作中，首先通过顶孔 431 (卡盒 430 中) 接收血液样品且随后直接滴至样品垫 432 上。每一测试条 434 与样品垫 432 接触以使血液样品通过毛细作用由样品垫 432 到达每一测试条 434 上。因此，血液与欲包埋于测试条内或涂布于测试条上的试剂之间的平行反应可出现在一对测试条 434 中。

在替代实施例中，将卡盒 430 收纳入计量器外壳 422 内时孔 431 完全位于计量器 420 外测。此实施例的优点是血液样品从未流过计量器 420，从而使系统受到污染的可能性降低。

总之，卡盒 430 的底 450 和顶 460 将样品垫 432 和支持测试条 434 的样品条 434 牢牢地夹在中间使之处于合适位置。卡盒底 450 和卡盒顶 460 内表面中所示的各种形貌可用于使测试条 434 保持在合适位置以使其与光学组件 (系统 426) 中光源和检测镜头恰当地排成一直线，如下所述。

如由图 5B 所见，样品垫 432 和测试条 434 位于底 450 内。样品垫 432 上的流体通过毛细作用到达平行的测试条 434 上。一系列支撑肋 452 由底 450 向上伸出并置于测试条 434 下方。如由图 5C 所见，一系列支撑肋 462 由顶 460 向下伸出并置于测试条 434 上方。支撑肋 452 和 462 可发挥轻轻挤压测试条 434 的作用。此有利于确保流体由测试条一部分完全转移到下一部分。具体而言，所述支撑肋可用于轻轻挤压共轭物垫 218 与第一检测区垫 220 的重叠区、第一检测区垫 220 与第二检测区垫 222 (界面 226 处) 和样品吸收垫 224 的重叠区。(参见图 2A)。在较佳实施例中，肋 452 和 462 沿侧面横跨测试条 434 伸出，从而限制测试条 434 中的任何左侧/右侧流动。此外，支撑肋 454 和 464 可用于将样品垫 432 与测试条 434 之间的接触区挤压在一起，从而确保流体易于从中流过。

卡盒 430 中额外的流体控制形貌可包括环绕样品垫 432 的夹紧壁 456 和 466 以防止流体样品在内部或卡盒 430 周围喷溅。可进一步在小孔 431 周围使用夹紧壁 468 以将流体样品保持在较佳位置 (与测试条 434 的末端邻接)。

如图 5D 中所示，光学系统 426 包括可测量/检测每一测试条 434 上发生的反应的

光学读数器。例如，光学系统 426 可用来检测条 434 上发生的血液/分析物反应，所述反应与血液样品中血红蛋白 A1c (HbA1c) 浓度有关。逻辑电路 424 可分析光学检测的结果且随后在外壳 422 上的视觉显示器 425 上以视觉方式显示结果。已显示此浓度结果后，然后自计量器 420 上移除卡盒 430 并丢弃。当进行新的测试时，将新的卡盒 430 收纳入计量器 420 的外壳 422 中。

亦可见，当将卡盒 430 完全收纳入计量器 420 时，需将卡盒 430 中测试条 434 置于合适位置以由光学系统 426 读取。此外，当将卡盒 430 收纳入计量器 420 中时，直接将样品接收小孔 421 (位于卡盒 430 中) 置于样品接收小孔 421 (位于计量器 410 中) 下方。因此，当将血液样品滴过孔 421 时，其流过孔 431，并到达样品垫 432 上。血液样品通过毛细作用由样品垫 432 到达测试条 434 内，且在测试条中开始反应。此反应的结果可由光学系统 426 测量，所述光学系统 426 可将信息传送至逻辑电路 424，逻辑电路 424 转而在视觉显示器 425 上显示结果 (例如血红蛋白 A1c 浓度) 供用户观察。此有利于将进入计量器 410 (通过样品接收小孔 421) 的任一血液/流体样品纳入一次性卡盒 430 中。因此，血液/流体样品决不会污染计量器 420 的内部工作区。

也可见，当将卡盒 430 完全收纳入外壳 422 时，相对于与外壳 422 内光学系统 426 邻接的 V-形止挡件 423 纳入卡盒 430 中的 V-形凹槽 433。同样，当将卡盒 430 完全纳入外壳 422 中时，直接将每一测试条 434 置于光学读数器 426 上方 (或者下方)。应了解，如所示 V-形止挡件 423 可简单地包括光学系统 426 的边，其可改为包括本发明的额外元件 (例如，壁或内表面)。

如可见，V-形止挡件 423 和 V-形凹槽 433 一同运行以使卡盒 430 在外壳 420 内居中和校直。应了解，可采用替代几何形状，所有都涵盖于本发明范围内。例如，V-形凹槽可改为位于外壳 422 上且互补的配件 V-形边或壁可改为位于卡盒 430 上。有许多替代几何形状可用，所有都涵盖于本发明范围内。

卡盒 430 的“V”形需精确地与光学组件上隆起的“V”边成一直线 (即：与光学系统 426 邻接或位于其上) 以保证正确校直。视情况，可在卡盒 430 的侧边内提供与计量器 420 内弹簧样形貌相匹配的制动器以在将卡盒 430 正确置于计量器 420 内时产生积极的咬接作用。

光学系统 426 通过在测试条 434 暴露于血液样品时检测测试条 434 中可测量变化运行。在所示可选实施例中，可使用一对测试条 434 并由系统 426 中分开的光学读数器读数。本发明此实施例的优点是，通过在两个测试条 434 上同时换算相同反应且随后比较结果可得到更准确和精确的结果。然而应了解，本发明并不限于具有两个测试条 434 的本发明实施例。相反，会涵盖一个、两个或多个测试条，所有都涵盖于本发明范围内。此外，其中不同测试条包含用于测试不同分析的不同分析物的复数个测试条也涵盖于本发明范围内。

根据本发明，分析物校准信息可预先存储在逻辑电路 424 中。例如，由于与任一给定的可多次使用计量器 420 包装在一起的所有一次性卡盒 430 会来自相同的制造批

次，所以其校准参数可预先编程至计量器 420 的存储器中。在测试完成后可简单地将用过的卡盒 430 自计量器 420 上移除。计量器 420 可重新与来自相同批次的新卡盒 430 一起使用。每一卡盒 430 可视情况用铝箔包装以保证稳定性（防止受潮）。或者，分析物校准信息可预先存储在卡盒 430 中（且随后在将卡盒 430 收纳入计量器 420 中时由逻辑电路 424 读取）。此替代实施例会允许单个计量器 420 与由各种批次卡盒制成的卡盒 430 一起使用。此一实施例会大大延长计量器 420 的使用寿命。

在本发明一可选较佳实施例中，将识别标签 480 安装在卡盒 430 外侧。此识别标签可包括光学机器可读码，所述可读码可在插入卡盒的过程中由检测器读取。例如条形码。或者，识别标签 480 可为布置于卡盒 430 内的 RF 标签。

视情况，也可提供构造为可在将样品施加至卡盒中或将所述卡盒收纳入外壳内时激活计量器的自动启动电路。此一自动启动系统的实例可见于美国专利第 5,837,546 号、第 5,945,345 和第 5,580,794 第中的一或多个中，所述专利的全文为所有目的以引用方式并入本文中。

如上文所简述，集成样品装置可视情况用于初始通过孔 421 导入血液样品。所述集成取样器可用于最初血液样品与样品稀释缓冲剂的混合，之后使血液通过孔 421 并进入卡盒 430。在一集成取样器的实施例中，可将样品稀释缓冲剂纳入存于集成取样器的储存器中。视情况将所述集成取样器收纳入计量器 420 中的端口（洞 421）中。

实例 1:

根据习知实验室（非临床）性能特征（包括分析直线性（回收）和血细胞比容容许量以及会在医师诊所实验室（POL）或家用设置中遇到的所选用户操作）实施一系列研究以评估用于测量 HbA1c 的较佳装置。在设计这些研究时考虑到 FDA 的用于评定糖血红蛋白（糖化或糖基化）的指导性文件审定标准，血红蛋白活体外诊断器材，医疗器材与辐射健康中心（Hemoglobin In Vitro Diagnostic Devices, Center for Devices and Radiological Health）（HFK-440 NChace/chron 2/24/91，版本 9/27/91）。

非临床性能研究以两种反式之一实施。第一种方法采用含有预先“上载的”校准系数的上述分析装置 100 个 HbA1c 部件的完全装配的较佳实施例。在此方法中，将样品施加至所述部件上以供评估且随后将数据下载到个人计算机上。为达成下载，将所述部件置于“扩充基座”上，所述“扩充基座”可经由较佳的装置接口和串行端口适配器以机械和电学方式将所述部件连到标准计算机上。转而将下载的反射率值传送至并显示于 EXCEL® 电子数据表（Microsoft 公司，Redmond, WA）中且转换成 %HbA1c 单位。在此情形中，下载可在反应完成后的任何时间进行。只要电池有作用就可将“可下载”信息保留在装置部件中。下载步骤之后，弃去所述部件。

第二种方法使用“可重复使用的”部件。在此方法中，将 HbA1c 测试条置于部件中并紧锁在如上所述扩充基座上。将样品施加在所述部件上以供评估，且以类似于上述方法的反式（区别在于此为“实时”进行）自动下载反射率数据。

直线性（回收）研究依照经修改的 NCCLS 方案（NCCLS 文件 EP-6-P 第 6 卷，

No.18, “Evaluation of Linearity of Quantitative Analytical Methods”) 进行。识别展现低和高%**HbA1c** 的临床样品。将“低”定义为其中分析物浓度处于装置的 **HbA1c** 动态范围内或附近的样品, 且“高”以相反方式定义。将所述低和高样品混合并标明为表 1 中所示的 9 个制备物以评定%**HbA1c** 的直线性。

对于所有测试样品都以一式五份形式测试, 仅有纯样品(混合物 1 和 9) 以一式 10 份形式测试。观测的%**HbA1c** 平均值与预期结果进行比较并根据%回收加以分析。实施线性回归(图 9) 以评定直线性并得到校正系数。用来自纯样品(混合物 1 和 9) 测试的结果作为参考值, 由所述参考值计算出预期值。如下计算%回收: 观测值除以预期值再乘以 100。归纳的回收结果示于表 1 中。

数据证明%**HbA1c** 分析在 2.5 与 14.5%**HbA1c** 之间呈线性, 如图 9 中图式所示。因此, %**HbA1c** 的动态范围是 3%至 15% (四舍五入至整数)。

实施另一研究以确定不同血细胞比容水平对较佳 **HbA1c** 分析装置性能的影响。本研究的结果以表格形式示于表 2 中并以图式示于图 10A 和 10B 中。通过离心和重悬自体血浆中的红细胞将两种%**HbA1c** 水平(糖尿病和非糖尿病)的全血样品调节至不同的血细胞比容水平。然后通过标准程序对这些样品加以测试。对每一测试条件和每一对照(天然)样品实施五个重复分析。对 99%置信区间计算相对于天然样品值的总误差(\pm [偏好]+3 x SEM)的上限和下限(UL 和 LL)。

PCV 指红细胞压容积且 SEM 指平均值的标准误差。在图 10A 和 10B 中, 上限和下限(UL 和 LL)以虚线(----)表示。为实心黑点(•)的数据点来自不在规定的本发明 **HbA1c** 测试装置总血红蛋白范围内的样品。

表 2 中括号内结果代表其中总血红蛋白处于用于分析的规定的总血红蛋白范围(68 至 200 mg/mL)外的样品。因此, 其不会报告在装置的 LCD 上且用户会得到溢出(OR)错码。其在此处仅以信息形式报告。

这些结果表明, 处于规定的本发明分析装置对 **HbA1c** 的总血红蛋白容许量(68 至 200 mg/mL)范围内的所有样品产生相等值。对于相对于平均对照(天然样品)值的总误差所有值都处于 99%置信区间内。因此, 分析装置对于 **HbA1c** 的血细胞比容范围是 20%至 60% PCV。如上所示, 此范围内的样品会给出可信赖的结果。

图 11A 显示来自自由接受专业训练的医护人员使用患者指尖样品操作本发明分析装置的测试结果。这些研究中获得的%**HbA1c** 结果与称作 DiaSTAT 的经验证实验室测试方法得到的结果大体等价。图 11B 显示自我测试患者使用本发明分析试剂盒得到的数据的图式。此外, 由非医护人员得到的结果与经验证实验室测试方法 DiaSTAT 相当。

两天测试中临床决策范围的不准确性起初与在示于下文表 3 的数据中所见的 5.0%CV 一般低。当测试在 5 天内逐日扩大时性能并未实质下降, 如下文表 4 中所述。

实例 2:

用于肌酸酐检测的测试条的一般化学部分的制备(例如, 如图 2I、2J、2K 和 2L 中所示)可根据本发明以 3 个独立过程进行。下述例示性过程可用于制备一般化学区。

第一过程是用 15% 二氧化钛悬浮液浸渍一卷尼龙膜。此悬浮液通过在高速混合器中依次混合下列组份制备：0.25 g/mL 1% PVA186K；0.5966 g/mL 蒸馏水；0.00075 g/mL 三聚磷酸盐；0.00075 g/mL 气相二氧化硅；和 0.15 g/mL 二氧化钛。涂布后，将膜在 37°C 下干燥 10 分钟且使之在干燥室温条件下平衡至少 8 小时之后进行第二次涂布。

第二过程是使用具有计量泵的平台涂条器（例如，由 North Springfield, VT 的 IVEK 制成者）加上酶溶液条纹。适用于本发明的其它敷料器包括但不限于自来水笔、移印机（pad printer）、吸液管、气刷、计量式分配泵和喷嘴系统或诸如此类。可精确测量预定分配的适宜区上试剂的其它敷料器也适合。由用二氧化钛浸渍的经加工尼龙材料的一边起 5.25 mm 的长度内加上酶溶液条纹。所述溶液包括：1000 U/mL 肌酸酐脘基水解酶；4000 U/mL 肌氨酸脘基水解酶；1000 U/mL 肌氨酸氧化酶；1000 U/mL 辣根过氧化物酶；22.92 g/L TES；10 g/L 蔗糖；10 g/L Triton X-100；和 0.1 g/mL 黄原胶。

最后一个过程是在加有酶条纹的区内加上指示剂溶液条纹。此涂布过程类似于上述过程。所述指示剂溶液包括：0.0620 g/mL 双-MAPS-C3；0.25 mL/mL 异丙醇；0.005 g/mL 蔗糖；0.05 mL/mL 表面活性剂 10G；0.05 mL/mL 20% PVP40K；和 0.65 mL/mL Miffi-Q 水。

计量膜层通过将一卷约 7 mm 宽的尼龙膜浸渍于由 250 mM MOPSO pH 7.5 和 0.5% (W/V) PVA 186K 组成的缓冲剂溶液中来制备。此浸渍过程类似于用于二氧化钛的浸渍和干燥过程。

图 2I 至 2L 的肌酸酐区 208 根据以下修正制备。图 2I 至 2L 中所示尼龙包括一计量膜层（约 5×3 mm）。用粘合剂（ARcare 8072, 22.46×3 密耳）依图 2I 至 2K 中所示顺序将酶膜（2.18×3 mm）与白色 PET 衬垫粘在一起。

选择在 15 与 30 mM 肌酸酐标准样品（K/S）之间产生最佳比例的条件作为最佳条件。通过在类似于图 1 所述装置的诊断装置中加载 60 μL 已知的肌酸酐标准样品来实施分析。监测酶促反应的过程，直至达到终点，其通常为施加样品后 3 至 5 分钟。通过在所检查的时间内挑选最小值来获得测试区的最终 R/R_0 值。

对于肌酸酐的测定，可将重复的两个测试条置于可分析一次性条的试验板反射率读数器中。所述读数器可读取测试区 1 和测试区 2 的终点反射率读数。对肌酸酐形成的校准曲线（测试区 2）用于确定分析物的未知浓度。可对测试区 2 绘制类似于确定总血红蛋白（上图 8 中“分析物 2”）时所形成的曲线的校准曲线。

测试区 1 可构造为对可用于检测和测量微量白蛋白尿的白蛋白或另一感兴趣分析物实施特异结合分析。

可根据上述教导对本发明做多种修改和变更。因此，应了解，在随附权利要求书范围内可以不同于本文具体阐述的方式实施本发明。

表 1. %HbA1c 回收

混合物编号	样品比例		观测的%HbA1c	N	预期的%HbA1c	回收(%)
	低	高				
1	10	-	2.46	10	-	-
2	9	1	3.75	5	3.62	103.7
3	8.5	1.5	4.45	5	4.20	105.9
4	7.5	2.5	6.00	5	5.37	111.7
5	5	5	8.86	5	8.34	106.2
6	2.5	7.5	12.95	5	11.38	113.8
7	1.5	8.5	12.85	5	12.61	101.9
8	1	9	13.70	5	13.23	103.5
9	-	10	14.48	10	-	-
平均值						106.7

表 2: 血细胞比容容许量结果归纳

样品	血细胞比容(PCV)	DRx® (总 Hb)	DRx® (%HbA1c)	下限 (%HbA1c)	上限 (%HbA1c)
低 %HbA1c (非糖尿病)	(60)	(204.8)	(5.1)	4.1	5.7
	52	184.6	4.7		
	46	162.4	4.9		
	40	141	4.9		
	32	122.3	5.1		
	24	86.5	4.9		
	(17)	(64.8)	(5.6)		
高 %HbA1c (糖尿病)	70	193.8	9.4	7.0	9.8
	61	189.2	8.6		
	54	169.7	8.5		
	46	127.7	8.4		
	37	113.1	8.7		
	29	93.4	8.5		
	(20)	(58.8)	(8.1)		

表 3

水平	%HbA1c		CV(%)	N(2天)
	平均值	标准偏差		
1	5.9	0.29	4.97	15
2	10.3	0.80	7.81	15

表 4

水平	%HbA1c		CV (%)	N(5天)
	平均值	标准偏差		
1	6.12	0.47	7.66	30
2	11.34	1.02	8.95	30

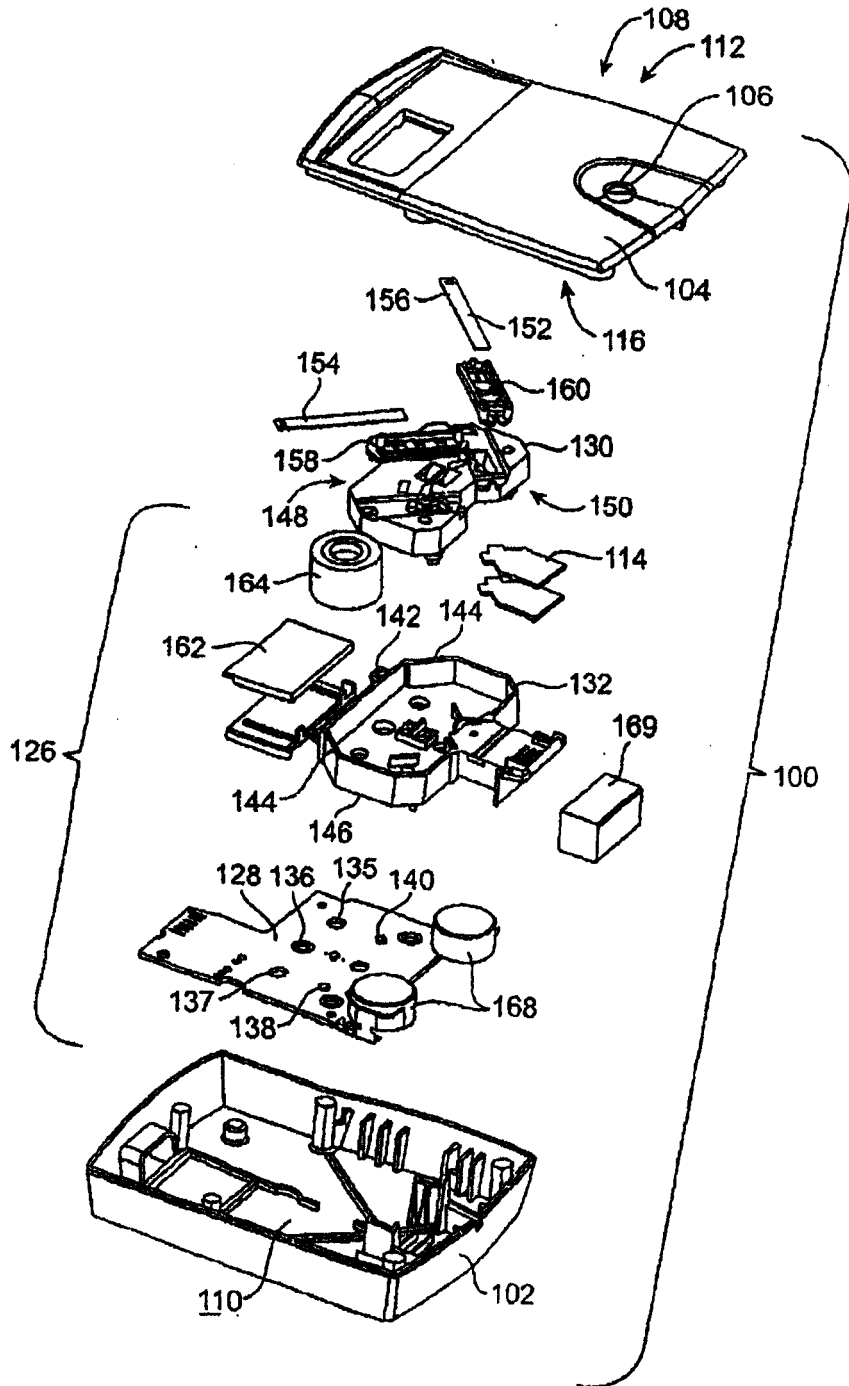
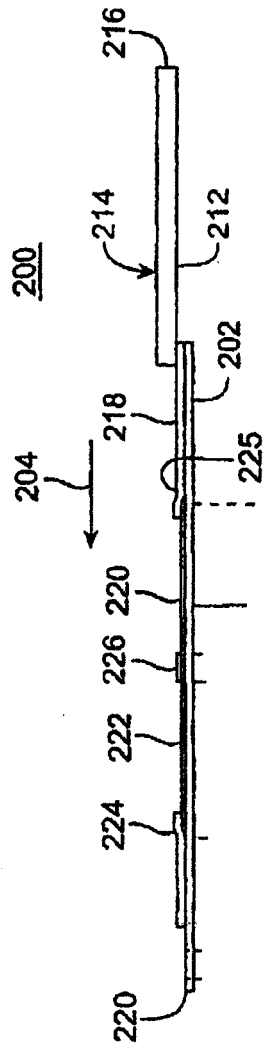
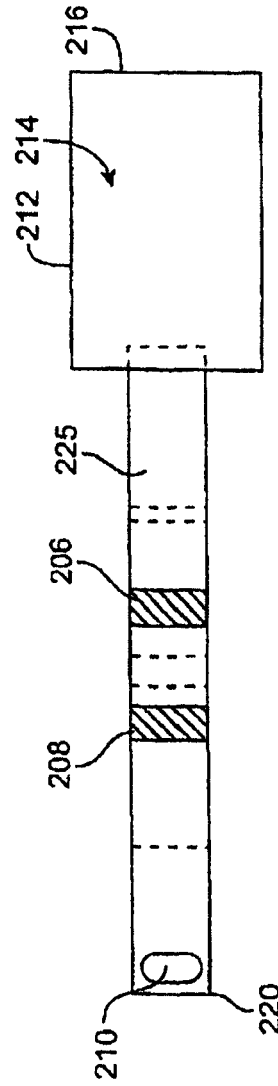


图 1



侧视图

图 2A



俯视图

图 2B

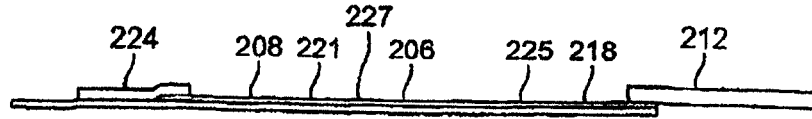


图 2C



图 2D

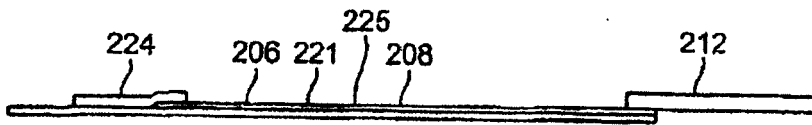


图 2E

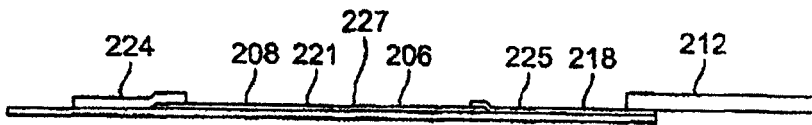


图 2F



图 2G

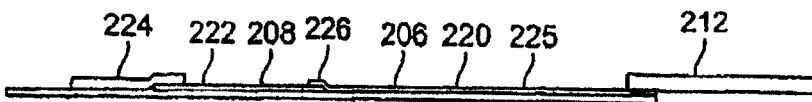


图 2H

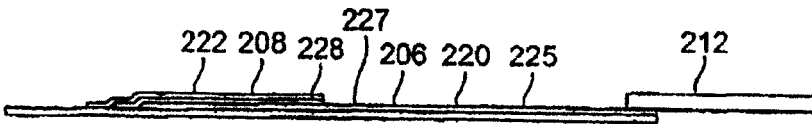


图 2I

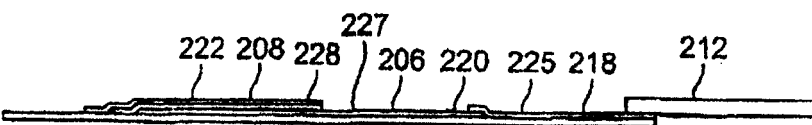


图 2J

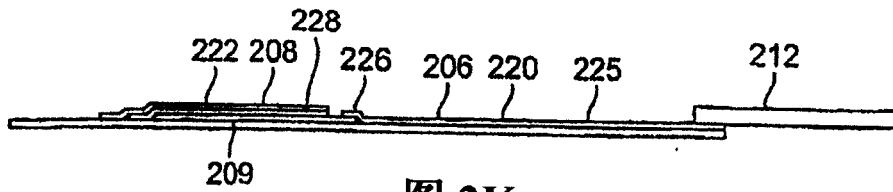


图 2K

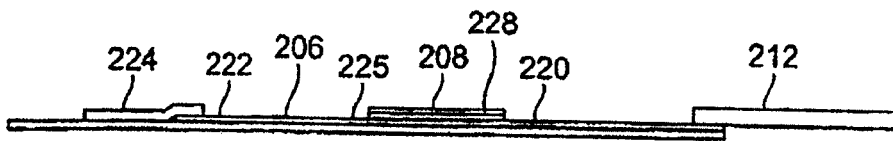


图 2L

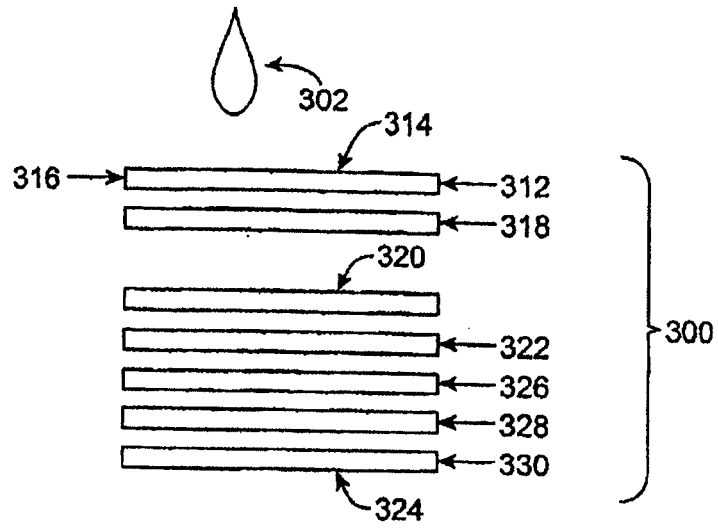


图 3A

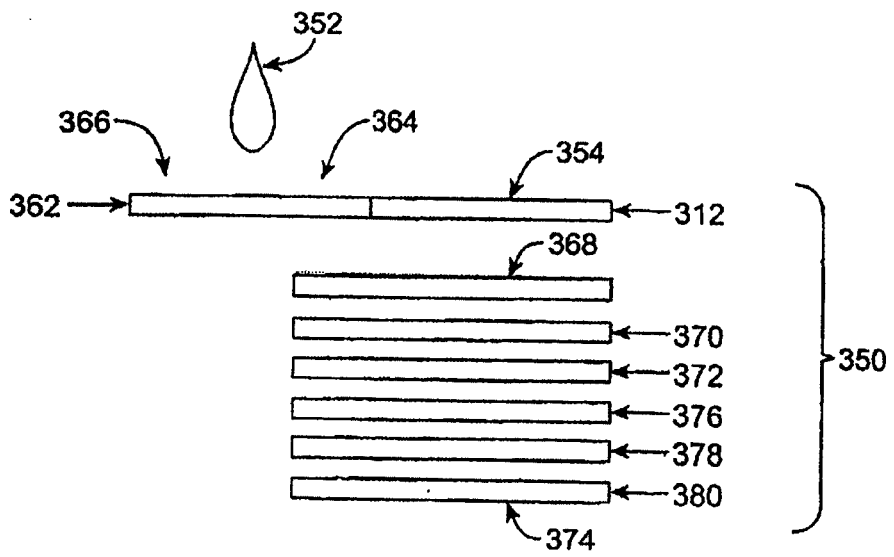


图 3B

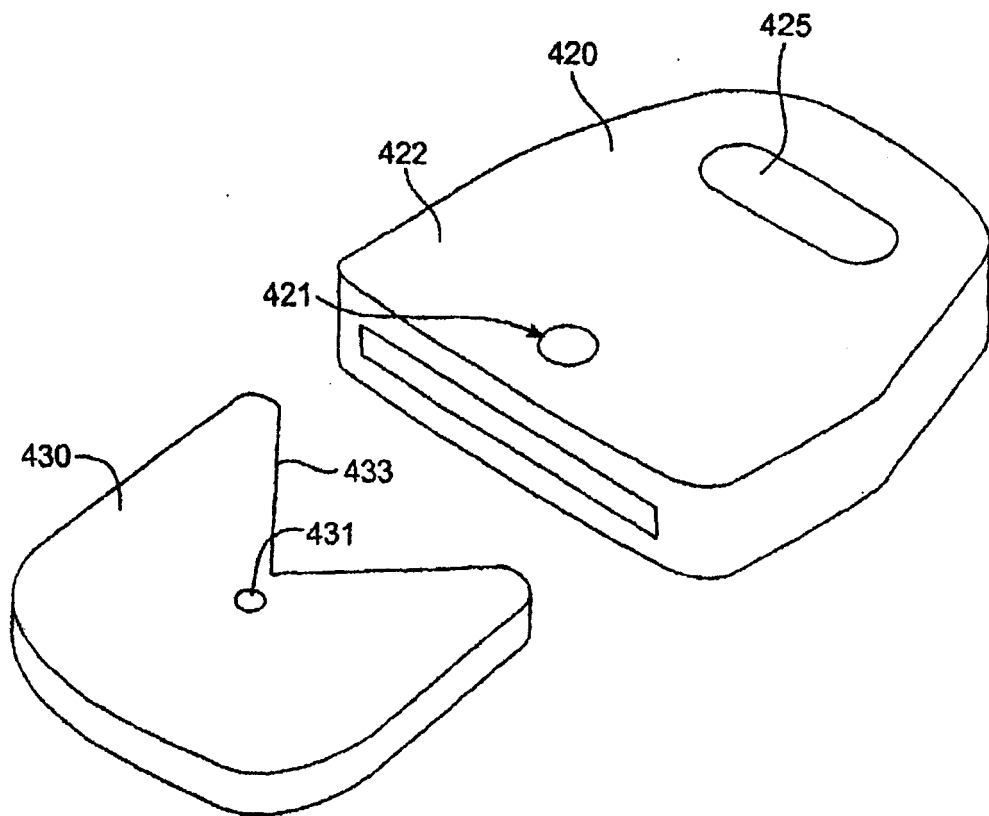


图 4

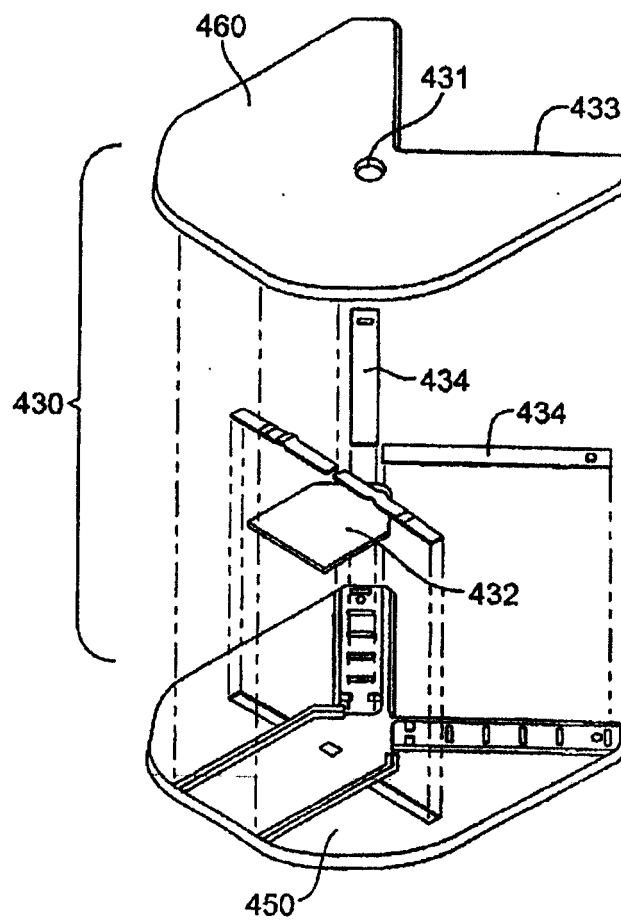


图 5A

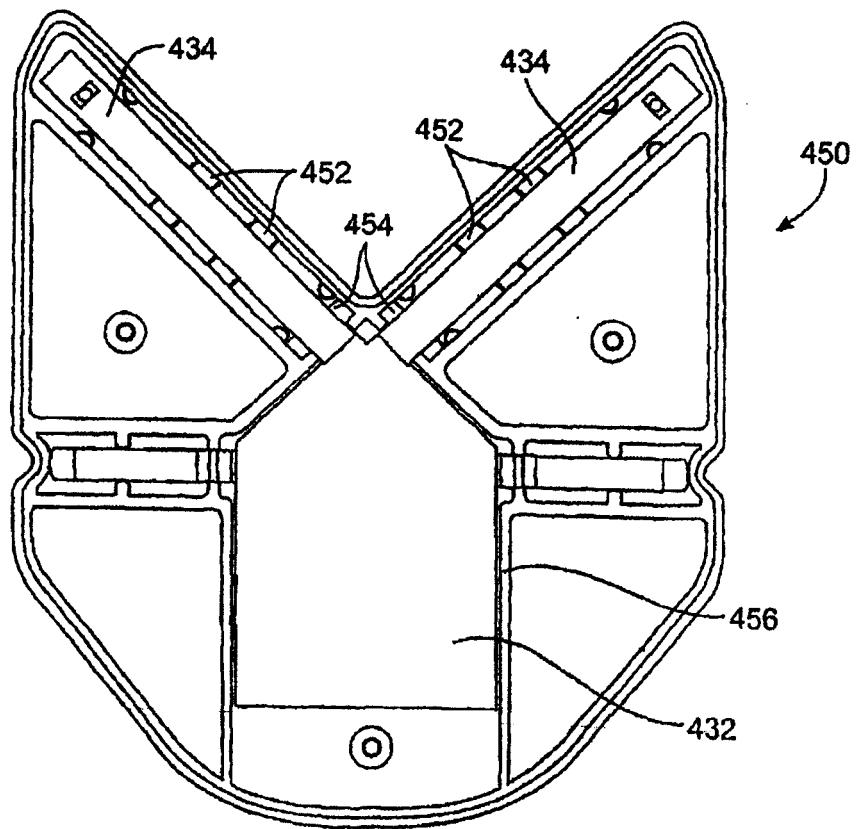


图 5B

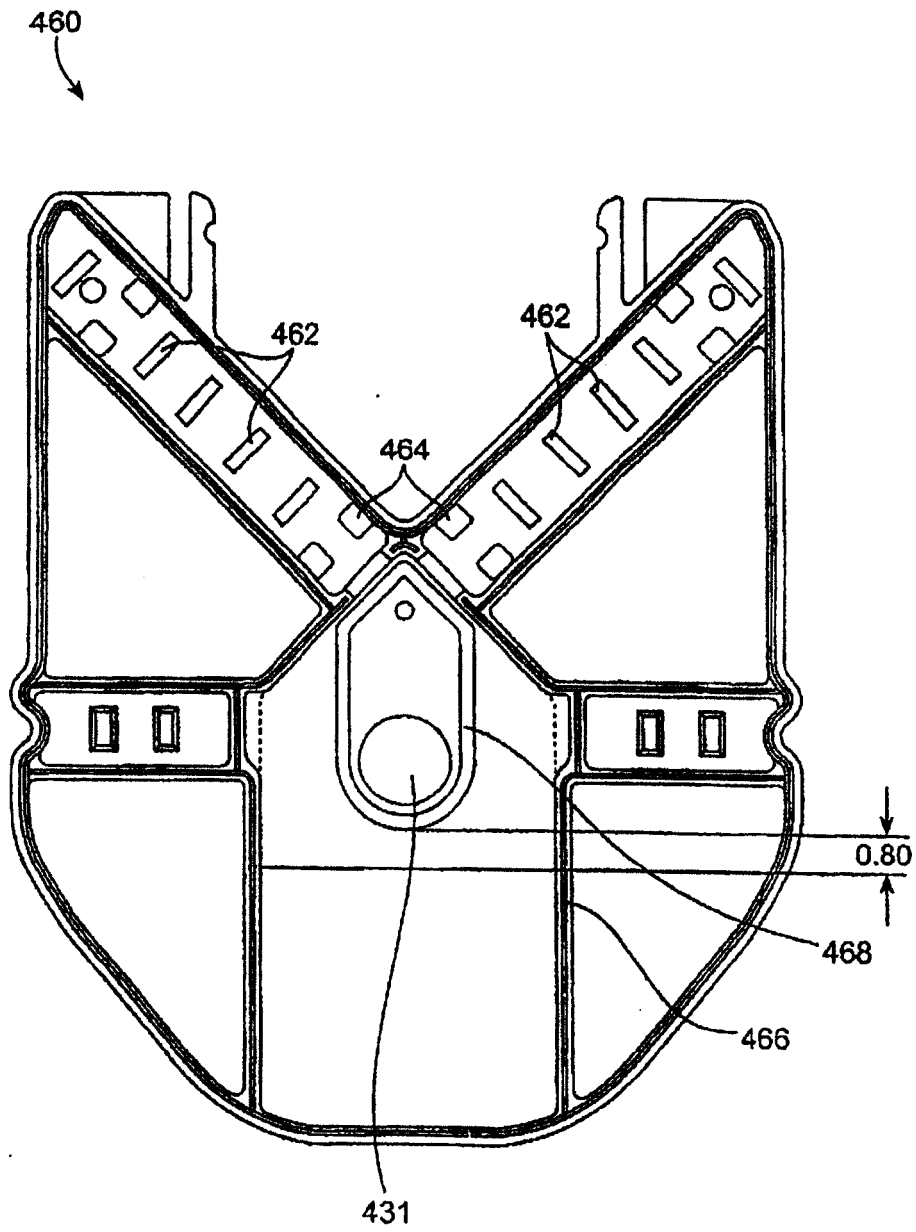


图 5C

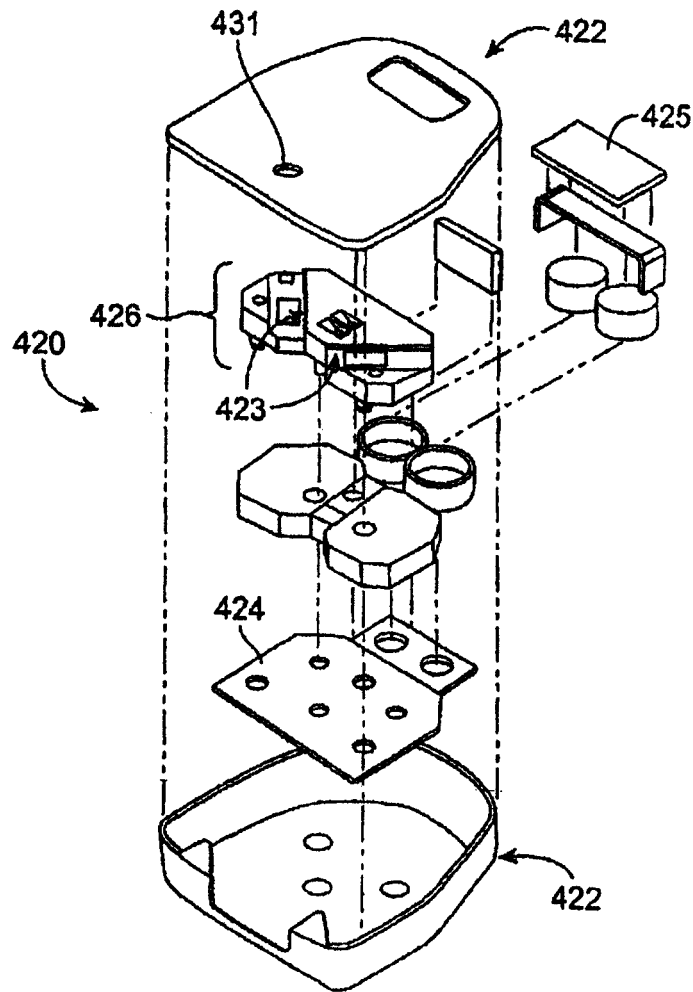


图 6

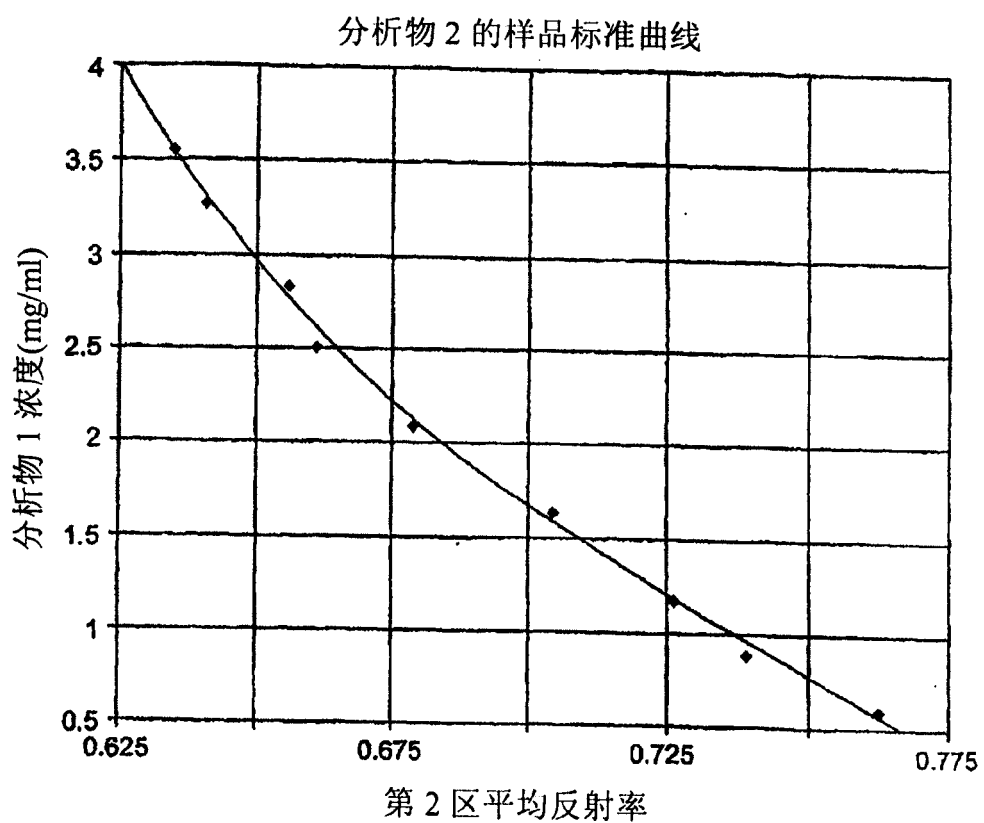


图 7

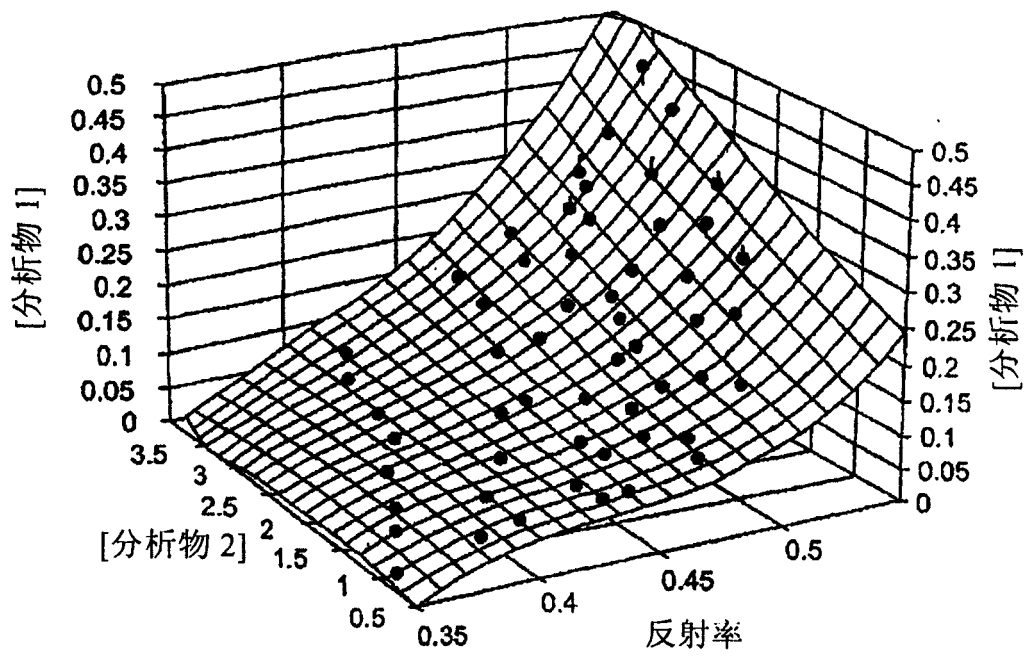


图 8

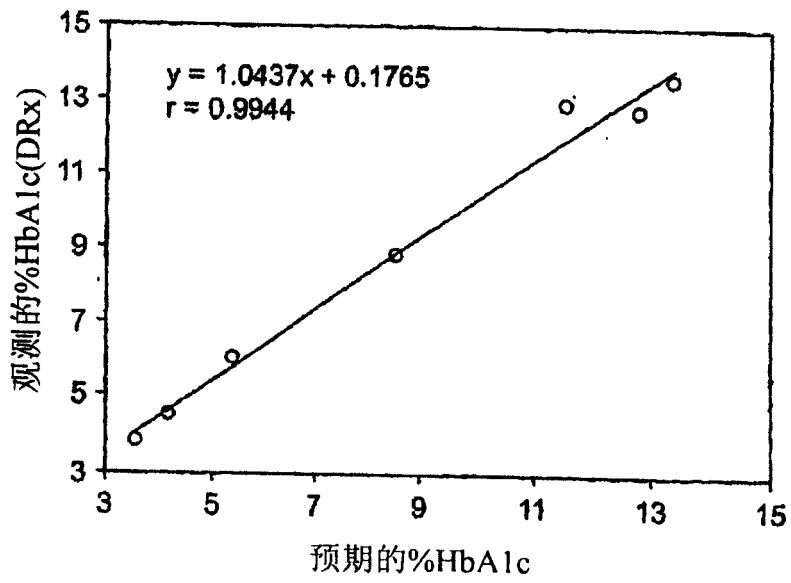


图 9

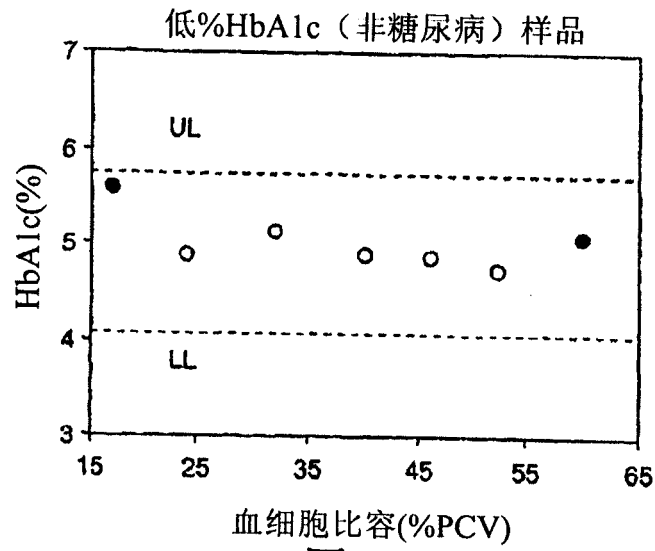


图 10A

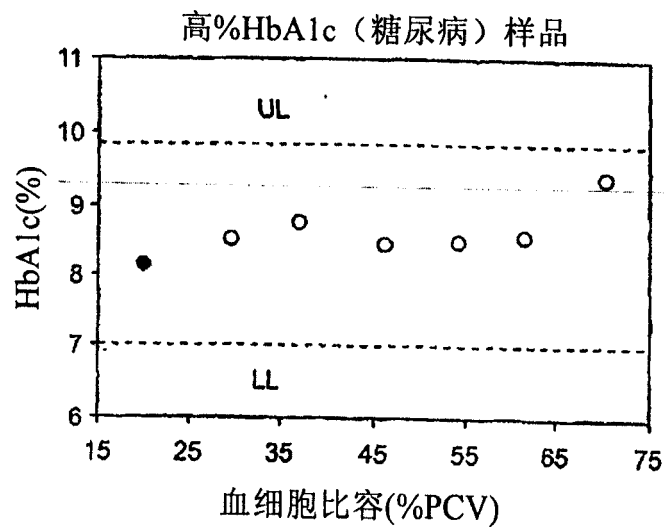


图 10B

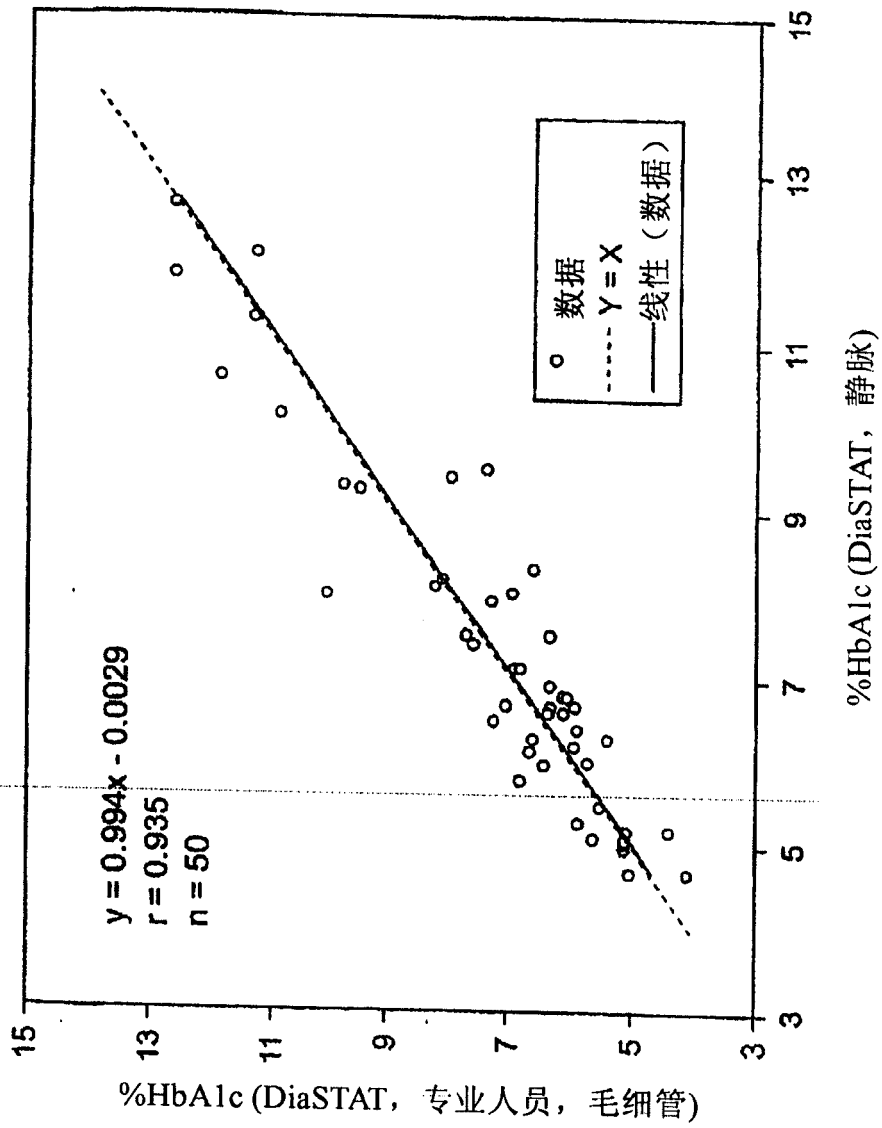


图 11A

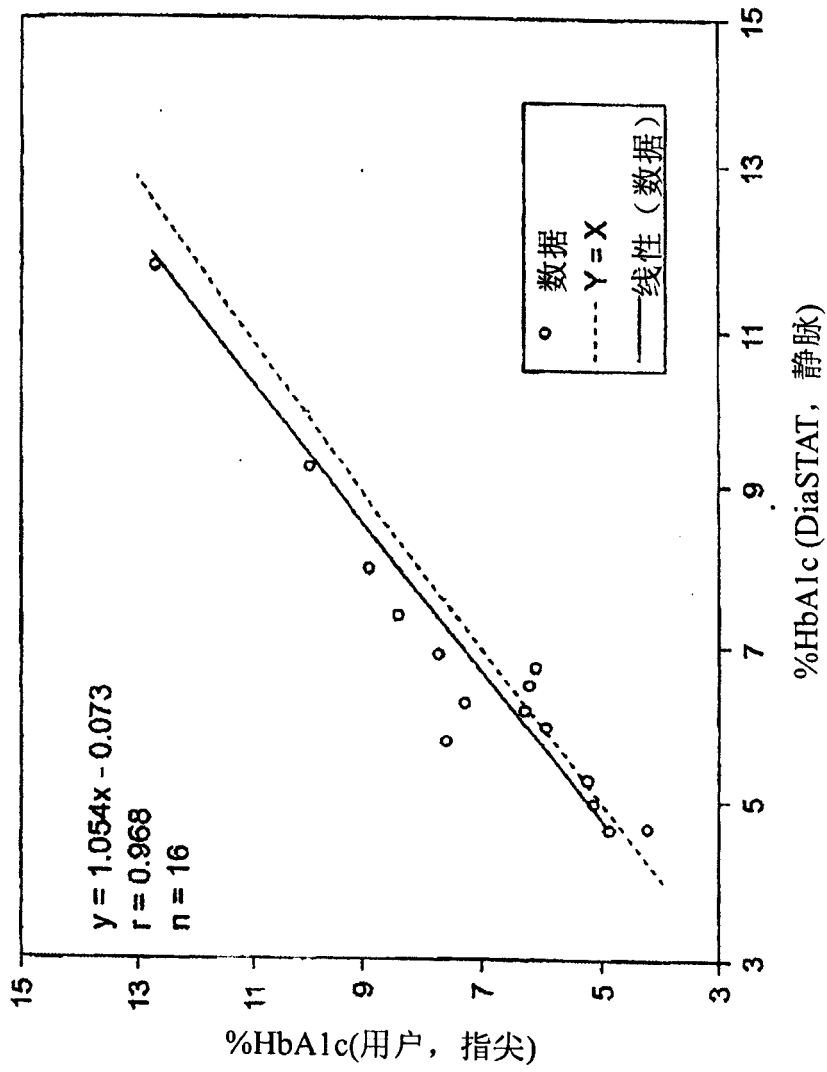


图 11B

专利名称(译)	用于实施一般化学和特异结合组合分析的体液分析物计量器与卡盒系统		
公开(公告)号	CN101095040A	公开(公告)日	2007-12-26
申请号	CN200580013969.1	申请日	2005-03-07
[标]申请(专利权)人(译)	梅特里卡公司		
申请(专利权)人(译)	梅特里卡公司		
当前申请(专利权)人(译)	梅特里卡公司		
[标]发明人	乌尔斯A拉梅尔 迪兰塔伊 卡罗勒R斯蒂弗斯 乔尔M布拉特 本杰明R欧文		
发明人	乌尔斯· A· 拉梅尔 迪兰· 塔伊 卡罗勒· R· 斯蒂弗斯 乔尔· M· 布拉特 本杰明· R· 欧文		
IPC分类号	G01N15/06 G01N21/00 G01N31/22 G01N33/53 G01N33/72 G01N33/566 B01L3/00 B32B5/02 B32B27/04 C12Q1/00 C12M1/34 C12M3/00		
代理人(译)	刘国伟		
优先权	60/551595 2004-03-08 US 11/038213 2005-01-21 US		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

一种组合式的体液分析物计量器和卡盒系统，其具有：(a)一体液分析物计量器，所述计量器具有：一外壳；一布置于所述外壳内的逻辑电路；一布置于所述外壳上的视觉显示器；和一布置于所述外壳内的测量系统；和(b)一卡盒，所述卡盒具有：至少一个侧向流分析测试条，所述侧向流分析测试条具有：(i)一侧向流运输基质；(ii)一位于所述运输基质上的特异结合分析区，其用于接收一流体样品并实施一特异结合分析以产生一可检测响应，和(iii)一位于所述运输基质上的一般化学分析区，其用于接收所述流体样品并实施一般化学分析以产生一可检测响应；其中所述卡盒具有合适尺寸以致可收纳入所述体液分析物计量器中，以便将所述测量系统置于合适位置，从而在侧向流分析测试条中检测特异结合分析区和一般化学分析区中的响应。

