

1.M.

MS

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

POT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

06-101799
SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: SISTEMA DE MEDIDOR DE ANALITOS DE FLUIDOS CORPORALES
Y CARTUCHO PARA REALIZAR ENSAYOS COMBINADOS DE QUIMICA
GENERAL Y DE UNION ESPECIFICA.

SOLICITANTE: METRIKA, INC

DIRECCIÓN 510 Oakmead Parkway Sunnyvale, California 9485-4022, E.U.A

APODERADO: J. IAN RAISBECK

BOGOTÁ 09de octubre de 2006

55

OLARTE RAISBECK


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-101799-00000-0000
Fec: 2006-10-09 17:08:29 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tm. 11 PATENTEMII
Eve: 379 FASE NACIONAL II
Act 411 PRESENTACION **Folios: 174**

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

08-10-06

1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención.		☐ Patente de Modelo de Utilidad.	
☐ Capítulo I.		☒ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: <u>METRIKA, INC</u> Dirección: <u>510 Oakmead Parkway Sunnyvale, California 94085-4022, E.U.A.</u> Nacionalidad o Domicilio: <u>ESTADOUNIDENSE</u> Lugar de Constitución: <u>ESTADOS UNIDOS DE AMERICA</u> Teléfono: _____ Fax: _____ E-mail: _____	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____	
3 REPRESENTANTE APODERADO	Nombre: <u>J. IAN RAISBECK</u> Dirección: <u>World Trade Center Torre A, Calle 100 N° 8A-37 Piso 10</u> Teléfono: <u>601-7700</u> Fax: <u>601-7799</u> E-mail: <u>office@olarteraisbeck.com</u>	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>79.376.996 Btá</u> TP <u>135.799</u>	
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: <u>VER PAGINA ADJUNTA</u> Dirección: <u>VER PAGINA ADJUNTA</u> Nacionalidad o Domicilio: <u>VER PAGINA ADJUNTA</u>		
5 PCT (86)			
Solicitud Internacional No. <u>PCT/US2005/007276</u>		Fecha <u>Marzo 7, 2005</u>	
Publicación Internacional No. <u>WO 2005/086744</u>		Fecha <u>Septiembre 22, 2005</u>	
6 Título (54) SISTEMA DE MEDIDOR DE ANALITOS DE FLUIDOS CORPORALES Y CARTUCHO PARA REALIZAR ENSAYOS COMBINADOS DE QUÍMICA GENERAL Y DE UNIÓN ESPECÍFICA			
7 Clasificación Internacional (51) C12M1/34; G01N 33/558; C12M1/34; G01N 33/543; G01N 33/558			
8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ N ☐	<u>US</u>	<u>Marzo 8, 2004</u>	<u>60/551.595</u>
	<u>US</u>	<u>Enero 21, 2005</u>	<u>11/038.213</u>
9 Comprobante de pago No. <u>06-76.474</u>		Fecha <u>Octubre 4, 2006</u>	

10

ANEX S☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☐

Poderes, si fuere el caso.

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud Internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar Internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar Internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: J. IAN RAISBECK

FIRMA:

C.C. 79.376.996 Btá T.P. 135.799

LISTA DE INVENTORES PCT/US2005/007276

URS A. RAMEL
1331 Los Arboles Avenue,
Sunnyvale,
California 97087
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

DILLAN TAY
1537 Shumaker Way,
San Jose, California 95131
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

CAROLE R. STIVERS
2732 Ross Road, Palo Alto
California 94303
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

JOEL M. BLATT
2149 Junction Avenue,
Unit 7, Mountain View,
California 94043
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

BENJAMIN R. IRVIN
21881 Hermosa Avenue,
Cupertino, California 95014
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-101789- -00000-0000
Fec: 2006-10-09 17:05:29 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTEIYI
Ere: 370 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Fomc: 174

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 000176089-2

RECIBO OFICIA. DE CAJA : 06 - 76,474
FECHA : OCTUBRE 4 DE 2006

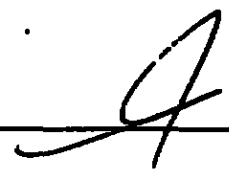
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISDECR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	090-00110-6	52202901	03/10/2006	3,794,000.

***** CONCEPTO *****

CANT. REENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	2005-01-01 SOLICITUDES	
	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
22 September 2005 (22.09.2005)

PCT

(18) International Publication Number
WO 2005/086744 A2

(51) International Patent Classification: Not classified

(21) International Application Number:
PCT/US2005/007278

(23) International Filing Date: 7 March 2005 (07.03.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/551,995 8 March 2004 (08.03.2004) US
11/038,213 21 January 2005 (21.01.2005) US

(71) Applicant (for all designated States except US):
METRIKA, INC. [US/US]; 510 Oakland Parkway,
Sunnyvale, California 94085-4022 (US).

(72) Inventors and
(75) Inventors/Applicants (for US only): RAMEL, Ura, A.

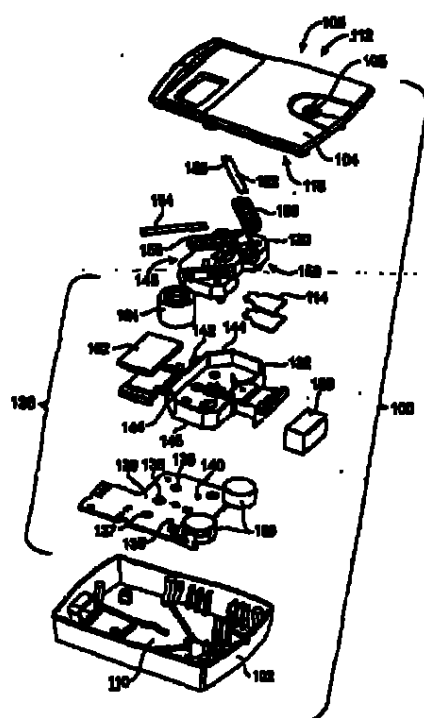
[US/US]; 1331 Los Arboles Avenue, Sunnyvale, California 94087 (US). TAY, Dilan [US/US]; 1537 Shumaker Way, San Jose, California 95131 (US). STIVERS, Carol, R. [US/US]; 2732 Rose Road, Palo Alto, California 94303 (US). BLATT, Joel, M. [US/US]; 3149 Junction Avenue, Unit 7, Mountain View, California 94043 (US). IRVIN, Benjamin, R. [US/US]; 31881 Hermosa Avenue, Cupertino, California 95014 (US).

(74) Agents: HECKADON, David, R. et al.; BURNS, DOANE, SWICKER & MATHIS, LLP, P.O. Box 1404, Alexandria, Virginia 22313-1404 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GH, GM, GR, GU, HK, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TT,

(Continued on next page)

(54) Title: BODY FLUID ANALYTE METER & CARTRIDGE SYSTEM FOR PERFORMING COMBINED GENERAL CHEMICAL AND SPECIFIC BINDING ASSAYS



(57) Abstract: A combination body fluid analyte meter and cartridge system, having: (a) a body fluid analyte meter, with: a housing; a logic circuit disposed within the housing; a visual display disposed on the housing; and a measurement system disposed within the housing; and (b) a cartridge, having: at least one lateral flow assay test strip, the lateral flow assay test strip having: (i) a lateral flow transport matrix; (ii) a specific binding assay zone on the transport matrix for receiving a fluid sample and performing a specific binding assay to produce a detectable response, and (iii) a general chemical assay zone on the transport matrix for receiving the fluid sample and performing a general chemical assay to produce a detectable response; wherein the cartridge is dimensioned to be receivable into the body fluid analyte meter such that the measurement system is positioned to detect the response in the specific binding assay zone and the general chemical assay zone in the lateral flow assay test strip.

WO 2005/086744 A2



TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA,
ZM, ZW.

SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, NG, TD, TG).

(B4) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,

Published:

— without international search report and to be republished
upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guide-
lines Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.



**BODY FLUID ANALYTE METER & CARTRIDGE SYSTEM FOR
PERFORMING COMBINED GENERAL CHEMICAL
AND SPECIFIC BINDING ASSAYS**

5 Related Applications

[0001] The present application claims priority to U.S. Provisional Patent Application Ser. No. 60/551,595, filed March 8, 2004, entitled Multi-Use Body Fluid Analyte Meter and Associated Cartridges, the entire disclosure of which is incorporated herein by reference in its entirety for all purposes.

10

Technical Field

[0002] The present invention relates to body fluid analyte metering systems in general and, in one exemplary embodiment, to hemoglobin A1c (HbA1c) metering systems.

15 Background of the Invention

[0003] For many analytes such as the markers for pregnancy and ovulation, qualitative or semi-quantitative tests are appropriate. There are, however, a variety of analytes that require accurate quantitation. These include glucose, cholesterol, HDL cholesterol, triglyceride, a variety of therapeutic drugs such as theophylline, vitamin levels, and other health indicators.

20 Generally, their quantitation has been achieved through the use of an instrument. Although suitable for clinical analysis, these methods are generally undesirable for point-of-care testing in physicians' offices and in the home due to the expense of the instrument.

[0004] The so-called "quantitative" analytical assays in the prior art do not in fact yield a true quantitative result. For example, U.S. Patent 5,073,484 to Swanson discloses the "quantitative determination of an analyte" by using a cascade of multiple threshold test zones. Each test zone indicates in a binary manner that the amount of an analyte in a sample is either above or below a certain predetermined concentration. Each test zone thus determines only a comparison relative to a threshold value, and not an exact analyte concentration. Between successive test zones, only a range for the analyte concentration can be determined. Even comparing the results of each of the test zones, one cannot determine the exact analyte concentration. A true quantitative assay is not disclosed. Furthermore, the calibration curve of the Swanson assay is discontinuous, identifying discrete data points with no interpolation therebetween.

25

30



- 5 [0005] Another specific analyte that requires accurate quantitation is hemoglobin A1c (HbA1c), a form of glycated hemoglobin that indicates a patient's blood sugar control over the preceding two to three-month period. HbA1c is formed when glucose in the blood combines irreversibly with hemoglobin to form stable glycated hemoglobin. Since the normal life span of red blood cells is 90 to 120 days, the HbA1c will only be eliminated when the red blood cells are replaced. HbA1c values are thus directly proportional to the concentration of glucose in the blood over the full life span of the red blood cells and are not subject to the fluctuations that are seen with daily blood glucose monitoring.
- 10 [0006] The American Diabetes Association (ADA) recommends HbA1c as the best test to find out if a patient's blood sugar is under control over time. Performance of the test is recommended every three months for insulin-treated patients, during treatment changes, or when blood glucose is elevated. For stable patients on oral agents, the recommended frequency is at least twice per year.
- 15 [0007] While the HbA1c value is an index of mean blood glucose over the preceding two to three-month period, it is weighted to the most recent glucose values. This bias is due to the body's natural destruction and replacement of red blood cells. Because red blood cells are constantly being destroyed and replaced, it does not require 120 days to detect a clinically meaningful change in HbA1c following a significant change in mean blood glucose. Accordingly, about 50% of the HbA1c value represents the mean glucose concentration over the immediate past 30 days, about 25% of the HbA1c value represents the mean glucose concentration over the preceding 60 days and the remaining 25% of the HbA1c value represents the mean glucose concentration over the preceding 90 days.
- 20 [0008] The National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) certifies laboratories and testing procedures for HbA1c, as well as establishes a precision protocol and other standardized programs. Recent studies have emphasized the clinical and therapeutic value of having HbA1c results immediately in the context of a physician office visit.
- 25 [0009] Currently, patients needing to test for HbA1c must submit blood samples for laboratory analysis. The length of time that both the patient and medical professional have to wait is dependent on the availability of the laboratory resources. The patient's potential treatment is
- 30



delayed pending the results of the test. This becomes a time-consuming and expensive treatment procedure that has diminished effectiveness.

[0009] The need for a truly quantitative and timely diagnostic assay, usable at the point-of-care, has recently taken on greater importance as numerous healthcare organizations have espoused disease management. One of the methodologies now being used to rationalize the use of disease management and demonstrate its return on investment is clinical risk stratification. This involves identifying and analyzing populations and sub-populations of patients with similar conditions and varying degrees of severity in the illness from which they suffer, and assessing their risk of experiencing certain adverse outcomes. Risk stratification provides the ability to segment a population into similar groups and subgroups, based on such factors (among others) as their relative risk of: suffering specific adverse outcomes (e.g. heart attacks, strokes, cancer, diabetic pregnancy, etc.); requiring hospitalization, emergency room, or physician office visitation; incurring certain levels of expenditure for diagnosis and treatment; and, mortality, morbidity, and other complications. When an organization has stratified patients according to their different levels of clinical risk, it can then design, develop and implement specific interventions that have a much greater chance of improving patient outcomes cost-effectively.

[0010] Thus, a need exists in the field of diagnostics for a method and device for accurate quantitation of analytes such as HbA_{1c} which is sufficiently inexpensive, timely, efficient, durable, and reliable for use in a diagnostic device that would then permit point-of-care use by both trained and untrained individuals in locations such as the home, sites of medical emergencies, medical professional offices, and other locations outside of a clinic. Whether the device is disposable or reusable, fulfilling this need requires performing simultaneous, multiple assays from a single sample source.

Summary of the Present Invention

[0011] In a first preferred embodiment, the present invention provides a combination body fluid analyte meter and cartridge system, including: (a) a body fluid analyte meter and (b) a cartridge having at least one lateral flow assay test strip therein, the lateral flow assay test strip having: (i) a lateral flow transport matrix; (ii) a specific binding assay zone on the transport matrix for receiving a fluid sample and performing a specific binding assay to

- produce a detectable response, and (iii) a general chemical assay zone on the transport matrix for receiving the fluid sample and performing a general chemical assay to produce a detectable response; wherein the cartridge is dimensioned to be receivable into the body fluid analyte meter such that a measurement system is positioned to detect the responses in the
- 5 specific binding assay zone and the general chemical assay zone in the lateral flow assay test strip. Preferably, the measurement system is an optical measurement system. Most preferably, the measurement system is a reflectance measuring optical system.

- [0012] In a second preferred embodiment, the present invention provides a cartridge for use
- 10 with a body fluid analyte meter, the cartridge having at least one lateral flow assay test strip therein, the lateral flow assay test strip having: (i) a lateral flow transport matrix; (ii) a specific binding assay zone on the transport matrix for receiving a fluid sample and performing a specific binding assay to produce a detectable response, and (iii) a general
- 15 general chemical assay zone on the transport matrix for receiving the fluid sample and performing a general chemical assay to produce a detectable response; wherein the cartridge is dimensioned to be receivable into a body fluid analyte meter such that a measurement system in the body fluid analyte meter is positioned to detect the responses in the specific binding assay zone and the general chemical assay zone in the lateral flow assay test strip.

- [0013] In a third preferred embodiment, the present invention provides a lateral flow assay
- 20 test strip, having: (i) a transport matrix; (ii) a specific binding assay zone on the transport matrix for receiving a fluid sample and performing a specific binding assay to produce a detectable response, and (iii) a general chemical assay zone on the transport matrix for receiving the fluid sample and performing a general chemical assay to produce a detectable
- 25 response; wherein the lateral flow assay test strip is formed from a single continuous membrane of material.

- [0014] In a fourth preferred embodiment, the present invention provides a transverse flow
- 30 assay test strip, having: a transport matrix comprising a stack of membranes; a specific binding assay zone on the transport matrix for receiving a fluid sample and performing a specific binding assay to produce a detectable response, and a general chemical assay zone on the transport matrix for receiving the fluid sample and performing a general chemical assay to produce a detectable response.

11

(0015) In a fifth preferred embodiment, the present invention provides a lateral flow assay test strip, having: a lateral flow transport matrix; a specific binding assay zone on the transport matrix for receiving a fluid sample and performing a specific binding assay to detect the level of human albumin present in the fluid sample, and a general chemical assay zone on the transport matrix for receiving the fluid sample and performing a general chemical assay to detect the level of creatinine present in the fluid sample.

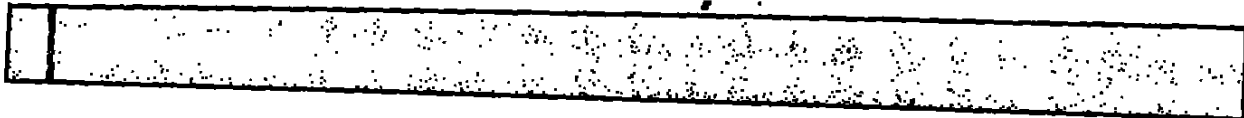
Operation and Advantages of the Present Invention

(0016) In its various aspects, the present invention provides a system and method for performing a specific binding assay and a general chemistry assay together in a lateral flow assay format, thus determining quantitatively the level of one or more analytes from a single sample source.

(0017) Optionally, the measurement of one analyte can be used to obtain or correct the measurement of another analyte in the same sample. In particular examples, a system is provided for quantitatively determining the amount of glycated hemoglobin (HbA1c) by detecting the level of HbA1c using a specific binding assay and detecting the level of total hemoglobin (Hb) present in the sample using a general chemistry assay.

(0018) The present invention provides a system for determining the level of a plurality of analytes in a sample. This system preferably includes at least one test strip having a transport matrix configured for moving the sample in a lateral flow thereacross. The present invention may optionally be self-contained (e.g.: in a single-use disposable device) or may comprise a re-usable meter with a series of disposable cartridges that contain one or more of the transport matrices.

(0019) Each transport matrix preferably includes a specific binding assay zone for receiving the sample and performing a specific binding assay to produce a detectable response. Each transport matrix also preferably includes a general chemical assay zone for receiving the sample and performing a general chemical assay to produce a detectable response directly or through a chemical modification. The present invention also includes systems for determining the analyte levels in the sample from the detectable responses in the specific binding assay and general chemical assay zones.



[0020] The present invention also provides a system for determining the level of a first and a second analyte in a sample that contains a chemical indicator for chemically reacting with the second analyte to produce a detectable result. The system includes one or more transport matrices for moving the sample in a lateral flow thereacross. Each transport matrix

5 preferably includes a conjugate zone that receives and contacts the sample with a labeled indicator reagent diffusively immobilized thereon. The labeled indicator reagent reacts in the presence of the first analyte to form a mixture containing a first analyte:labeled indicator complex. Each transport matrix preferably includes a capture zone (i.e.: the specific binding assay zone) that receives and contacts the mixture from the conjugate zone with a first
10 reagent non-diffusely immobilized on the transport matrix. The first reagent reacts in the presence of the mixture to form a detectable response from the level of the labeled indicator reagent immobilized in the capture zone and a detectable response from the level of the second analyte present in the mixture in the capture zone. In particular embodiments of the invention, the transport matrix optionally further includes an interference removal (conjugate
15 removal) zone that receives and immobilizes the first analyte:labeled indicator reagent complex from the remaining mixture. A measurement zone (i.e.: the general chemical assay zone) on each transport matrix receives the remaining mixture from the interference removal zone and measures the detectable response from the reaction between a chemical indicator and the second analyte. Alternatively, the labeled indicator reagent and the first
20 analyte:labeled indicator complex are simply washed past a measurement zone to a capture zone. In such embodiments, the analyte:labeled indicator complex may be further washed into a terminal absorbent pad. The present invention preferably includes systems for determining the levels of the first and second analytes in the sample from the detectable responses in the capture zone and measurement zone. As will be shown, such systems may
25 comprise optical (e.g.: reflectance measuring) detectors. It is to be understood, however, that the present invention is not so limited. For example, other optical as well as non-optical measurement/detection systems may also be used for detecting the specific binding assay and general chemical assay responses, all keeping within the scope of the present invention.

30 [0021] The present invention also provides either a single-use assay metering device, or a multi-use meter with single-use cartridges receivable therein, for analyzing a plurality of analytes. The single-use embodiments preferably include a unitary housing having an exterior surface and sealing an interior area and a sample receptor that receives a sample



containing a plurality of analytes selected for determining their presence. The sample receptor is located on the exterior surface of the housing. In optional embodiments, both the single-use meter system and the multi-use meter and single-use cartridge system also includes a sample treatment system that reacts the sample with a self-contained reagent to yield a physically detectable change that correlates with the amount of one of the selected analytes in the sample. Such sample treatment system may optionally be sealed within the housing and in fluid communication with the sample receptor or may be contained in a sample receptacle that is external to the instrument (and its cartridge). The present invention further includes detectors that respond to the physically detectable change in a plurality of detection zones and produce an electrical signal that correlates to the amount of the selected analyte in the sample. Such detectors are sealed within the housing of the meter. The present invention also includes a processor that stores assay calibration information uniquely characteristic for determining the level of a first and second analyte in the sample from the detectable responses in the specific binding assay and general chemical assay detection zones. The processor further calibrates the detectors using stored detector calibration information and converts the electrical signal to a digital output that displays the assay results. The processor is sealed within the housing and is connected to the detectors. The present invention also includes an output device that delivers the digital output external to the housing. The output device is connected to the processor.

20

[0022] In the embodiment of the invention in which disposable cartridges are used, such single-use cartridges optionally include a unitary housing having an exterior surface and sealing an interior area and a sample receptor that receives a sample containing a plurality of analytes selected for determining their presence. The sample receptor is located on the exterior surface of the cartridge housing. The cartridge also includes the sample treatment system that reacts the sample with a self-contained reagent to yield a physically detectable change that correlates with the amount of one of the selected analytes in the sample. The sample treatment system is sealed within the cartridge housing and in fluid communication with the sample receptor or may be contained in a sample receptacle external to the instrument and cartridge.

25
30

[0023] In the embodiment of the invention in which a multi-use meter is used, the multi-use meter includes the detectors that respond to the physically detectable change in a plurality of

14

detection zones and produces an electrical signal that correlates to the amount of the selected analyte in the sample. The detectors are sealed within the meter housing. The meter includes the processor that stores assay calibration information uniquely characteristic to the set of single-use cartridges supplied with the meter for determining the level of a first and second

5 analyte in the sample from the detectable responses in the specific binding assay and general chemical assay detection zone. The processor further calibrates the detector using stored detector calibration information and converts the electrical signal to a digital output that displays the assay results. The processor is sealed within the instrument housing and is connected to the detectors. The meter also includes an output device that delivers the digital

10 output external to the housing. The output device is connected to the processor.

[0024] A diagnostic kit is included in the present invention for determining the levels of a first and a second analyte in a sample. The kit includes a sample receptacle containing a chemical indicator for performing a general chemical assay on the sample, by reacting with

15 the second analyte to produce a detectable result, and a single-use meter or a multi-use meter and disposable cartridge as recited above.

[0025] A transport matrix for determining the level of a plurality of analytes in a sample is included in the present invention. In one embodiment, the transport matrix includes at least

20 one membrane for moving the sample in a lateral flow thereacross. A specific binding assay zone on the membrane receives the sample and performs a specific binding assay to produce a detectable response and a general chemical assay zone on the membrane receives the sample and performs a general chemical assay to produce a detectable response directly or through a chemical modification. In various configurations, the general chemical assay zone

25 may be located either upstream or downstream from the specific binding assay zone.

[0026] The present transport matrix is used for determining the level of a first and a second analyte in a sample. The sample contains a chemical indicator for chemically reacting with the second analyte to produce a detectable result. The transport matrix optionally includes at

30 least one membrane for moving the sample in a lateral flow across the transport matrix. The membrane includes a conjugate zone that receives and contacts the sample with a labeled indicator reagent diffusively immobilized on the membrane. The labeled indicator reagent reacts in the presence of the first analyte to form a mixture containing a labeled first

analyte:indicator complex. The membrane also includes a capture zone (i.e.: the specific binding assay zone) that receives and contacts the mixture from the conjugate zone with a first reagent non-diffusely immobilized on the membrane in the capture zone.

- 5 [0027] Preferably, the first reagent reacts in the presence of the mixture to form a detectable response from the level of the labeled indicator immobilized in the capture zone and a detectable response from the level of the second analyte present in the mixture in the capture zone. An optional interference removal (conjugate removal) zone on the membrane receives and immobilizes the first analyte:labeled indicator complex as well as any uncomplexed
- 10 labeled indicator reagent from the remaining mixture. In one preferred configuration, a measurement zone (i.e.: the general chemical assay zone) on the membrane receives the remaining mixture from the interference removal zone and measures the detectable response from reacting the chemical indicator and the second analyte. In another preferred configuration, the measurement (i.e.: general chemical assay) zone is upstream from the
- 15 capture (i.e.: specific binding) zone and the labeled indicator reagent and the first analyte:labeled indicator complex are washed past the measurement zone to a capture zone. In this second preferred configuration, the analyte:labeled indicator complex is further washed into a terminal absorbent pad.
- 20 [0028] Instead of the preferred competitive inhibition specific binding assay described above, the transport matrix can alternately provide a specific binding assay that is a direct competitive assay or a sandwich assay. Various alternate embodiments of the inventive transport matrix include reversing the sequence of the specific binding and general chemical assay zones for performing the specific binding assay and general chemical assay as well as
- 25 increasing the total number of zones present on the transport matrix.

- [0029] The present invention also provides a method for determining the presence of at least a first and second analyte from a plurality of analytes in a sample using different types of assays on the same sample, the method comprising the steps of: treating the sample with a
- 30 chemical indicator for chemically reacting with or modifying the second analyte to produce a detectable result from a general chemical assay; treating the same sample portion with a labeled indicator reagent to create a conjugate with the first analyte, or to compete with the analyte for binding to a specific binding partner, to produce a detectable result from a specific

binding assay; transporting the sample sequentially across the plurality of zones for detecting a response from the first analyte conjugate in one zone and detecting a response from the chemical indicator second analyte in a second zone; and determining the analyte levels in the sample from the detectable responses in the first and second zones.

5

[0030] The present invention includes another method for determining the level of at least two analytes in a sample. The method includes the steps of: contacting the sample with an end portion of a transport matrix having a plurality of zones; transporting the sample to a labeled indicator reagent diffusively immobilized on the transport matrix; reacting the labeled
10 indicator reagent in the presence of a first analyte to form a mixture; transporting the mixture to a first reagent non-diffusely immobilized on the transport matrix; reacting the first reagent in the presence of the mixture to form an immobilized first reaction product and a detectable response related to one or more of the analyte levels in the sample; transporting the remaining mixture without the labeled indicator to a second reagent non-diffusely immobilized on the
15 transport matrix; reacting a chemical indicator with the remaining sample to form a second reaction product and a detectable response related to the second analyte level in the sample; determining one or more of the analyte levels in the sample from the detectable responses in the reacting steps with the first and second reagents.

20 [0031] Another method included in the present invention determines the level of one or more analytes in a sample using the steps of: moving a sample in a lateral flow across a transport matrix; performing a specific binding assay on the sample in a specific binding assay zone on the transport matrix to produce a detectable response; performing a general chemical assay on the sample in a general chemical assay zone on the transport matrix to
25 produce a detectable response; and determining the levels of one or more analytes in the sample from the detectable responses in the specific binding assay and general chemical assay zones. Alternatively, the sequence of specific binding and general chemical assays may be reversed.

30 [0032] In preferred embodiments, the present meter measures hemoglobin A1c (HbA1c), but is not so limited. In various preferred aspects of the present invention, a drop of blood to be analyzed is placed into the disposable cartridge, with the cartridge being received into the meter.

[0033] Another advantage provided by the present invention is the ability to produce quantitative results in a single step – requiring only sample introduction into the device to activate its functioning. A digital result is produced within minutes from either a treated or an untreated sample. Electronics, detector systems (e.g., reflectance measurement systems), a high resolution analog-to-digital signal converter, integrated temperature measurement systems (to provide automatic temperature correction, if needed), a digital display for unambiguous readout of analyte result(s), and an electronic communications port for transfer of results to a computer or laboratory or hospital information system may all be contained within the present invention. Other systems for communication of the assay result(s) may be utilized, including but not limited to acoustic or audible means (including spoken words) and tactile means (including Braille).

[0034] The present invention, in some of its preferred embodiments, avoids the limitations of prior art systems that required a sample treatment, or pretreatment, of some type before the sample is applied to the assay device. Examples of sample treatments that might otherwise have to be performed outside of the assay device are blood separation (to produce plasma), accurate and precise volume measurement, removal of interfering materials (chemical interferents, sediments), dilution, etc. Alternately, the sample can be extracted from another device that provides sample treatment. Such treatments are not precluded by the present invention, and may include the use of specialized sample treatment devices. Examples of such devices include, but are not limited to, dilution devices where a small volume of blood is diluted and/or lysed and blood sampling and/or separation devices where a small volume of plasma may be produced. Such devices may be entirely separate from or attached (permanently or temporarily) to the present invention.

25

[0035] An example of a treatment specific to the measurement of HbA_{1c} is dilution into a solution containing sodium ferricyanide, surfactant and a pH buffer, including optionally additional salts, proteins or other polymeric substances to improve assay performance or resistance to interfering substances. The diluent solution may be contained in a small screw cap vial (preferably under 2 mL in volume) and supplied as part of an assay kit that may also include a capillary device for obtaining a small sample of whole blood (preferably 10 μ L or less) from a finger stick. This capillary may then be used to transfer the blood sample into

30

the diluent. After mixing, a transfer pipette or dropper may be used to place the diluted sample into the sample port of the present invention.

5 [0036] The present multi-use meter and disposable cartridge embodiments of the present invention offer numerous advantages, including, but not limited to, the following.

[0037] First, although the cartridges are disposable, the meter itself can be used again and again. Thus, many of the more expensive components of the system, including the logic circuit, the electronics and the optical measurement system can be incorporated into the meter. As such, these components need not be discarded after every use. This results in cost savings to the manufacturer and to the user.

15 [0038] A second advantage of the present cartridges is that they avoid the use of a desiccant within the meter itself. This is due to the fact that the sensitive test strips are positioned within each of the individual cartridges. Since such individual cartridge can be enclosed in moisture proof wrapping (which may be removed immediately before use), the test strips therein can be kept dry without the need for a desiccant in the meter housing. The removal of the desiccant from the present meter results in space savings, producing a compact, reduced cost, device.

20 [0039] A third advantage of the present cartridge system is that the actual blood sample to be analyzed does not contaminate the inner workings of the (multi-use) meter. Rather, the blood sample is at all times contained within the (disposable) cartridge itself. The advantage of this system is that it instead simply presents the analysis of the blood sample in a format to be read by an optical system in the meter, without having to decontaminate or dispose of the meter.

25 [0040] A fourth advantage of the present cartridge system is that, in embodiments where the cartridges and meter are matched to each other, no calibration information need be presented by the disposable cartridge to the meter, thus saving cost.

30

Definitions And An Explanation of Accuracy, Sensitivity and Resolution As Described
Herein

[0041] As stated above, the present invention provides a novel and *unobvious assay device*
and method for quantifiably identifying multiple analytes using both a specific binding assay
5 and general chemical assay on the same sample at the same time. The quantification obtained
by the present invention can be defined by measures including assay accuracy, sensitivity,
and resolution.

[0042] The term, body fluid analyte, is taken to mean any substance of analytical interest,
10 including, but not limited to, hemoglobin A1c, cholesterol, triglycerides, albumin, creatinine,
human chorionic gonadotropin (hCG), or the like, in any body fluid, such as blood, urine,
sweat, tears, or the like, as well as fluid extracts of body tissues, whether applied directly to
the present invention or as a diluted solution.

[0043] As defined herein, sensitivity is the lower detection limit of an assay or clinical
15 chemistry. The lower detection limit is the lowest detectable amount of analyte that can be
distinguished from a zero amount, or the complete absence, of an analyte in a sample. The
lowest detectable amount of analyte is preferably calculated from a calibration curve that
plots the assay signal versus analyte concentration. The standard deviation of the mean
20 signal for a zero calibrator is determined first. Twice the standard deviation is then added to
or subtracted from the mean signal value as the case may be. Subsequently, the analyte
concentration that is directly read from or calculated from the calibration curve is the lower
detection limit.

[0044] It should be understood that the present invention is not limited to any one method
25 of determining sensitivity, or any other quantitative measurement systems. For example, an
alternative method that can be used is to determine the mean and standard deviation of
several calibrators, including zero. The lowest concentration that is distinguishable from the
zero calibrator is experimentally determined with an acceptable degree of statistical
30 confidence, e.g. 95% or greater. A variation on this approach is to determine the lowest
concentration of analyte that can be measured with a given level of imprecision, e.g. 15% or
less. This analyte concentration value is often called the limit of quantitation.

27

[0045] Another method of determining the sensitivity of an assay uses an analytical chemistry approach to refer to the slope of the curve comparing the assay signal to the analyte concentration. The greater the absolute value of the slope of the curve, the greater the sensitivity. For example, using reflectance as the method of measuring the physical detectable change as demonstrated by the test results provided herein, a curve exhibiting greater reflectance change per unit change in analyte concentration would be more sensitive. However, the assay signal versus analyte concentration curve is usually nonlinear. As a result, the curve has regions that are more or less sensitive, directly affecting the usefulness of the assay results. Another problem is that this method of determining sensitivity does not take into account whether a given signal change is significant as compared to the level of noise in the measurement system.

[0046] Resolution, as used herein, is defined as the ability of the test to distinguish between closely adjacent, but not identical, concentrations of analyte as a function of total imprecision (total CV) in the way that sensitivity (the lower detection limit) is defined. The lower the overall noise or imprecision of the test (the lower the CV), the greater the resolving power or resolution. The individual components of resolution include analog to digital conversion resolution (the number of bits available to create a digitally-encoded number from the analog signal), noise in the analog part of the instrument measurement system, and noise inherent in the chemistry system (including flow irregularities, material variability, assembly variability, and formulation variability).

[0047] Accuracy, as defined herein, is the ability of the assay to yield a result that correlates closely with the result from a reference or predicate assay. Specifically, accuracy is defined in terms of mean bias from a reference. The bias is the difference between the experimental and reference values. If the bias is zero (i.e., they are identical), then the test is 100% accurate. In order to distinguish error due to imprecision from error due to inaccuracy or bias, mean values from a series of replicate determinations are used. Of course, this definition presumes that the predicate assay yields a true value.

30

[0048] The accuracy of the inventive assay is further improved by supplying the microprocessor of the assay device with exact parameter values and equations for calibration as well as the exact parameter values to correct for variations in LED spectral output. These

exact calibration parameters and equations are loaded electronically into the assay device (i.e., the meter or the cartridges, or both) during manufacture of the present invention. This inventive method eliminates another source of error by avoiding the prior art's reliance on a series of discrete pre-programmed constants or equations built into a reusable instrument.

5

[0049] The present invention improves the assay's accuracy by correcting for errors that can occur at several levels. For example, the present invention preferably uses an assay that advantageously decreases the mean bias by factory-calibration against standard materials and laboratory reference methods. The inventive method avoids the use of simultaneous on-board reference assays disclosed in the prior art that introduce a background error for the reference test that cannot be corrected. It also avoids the errors inherent in the use of secondary standard materials by a user who must calibrate an instrument periodically in a clinical laboratory.

15 [0050] Another example is the preferred use by the present invention of clinical samples for calibration. By calibrating with clinical samples, or synthetic calibrators if they yield the same values as clinical samples, the issue of errors caused by clinical background or matrix effects is minimized.

20 [0051] Another example is that measurement background or error can arise from within the measurement system. It includes transport matrix alignment errors (in all three dimensions), LED spectral variability (calibrated during manufacture), LED energy emission variability, optical alignment variability, and variability in the amplification and measurement of the analog electrical signals arising from the detectors. Virtually all of these effects can be
25 eliminated by using a ratiometric strategy – ratiometric the detector output signals to the detector signals obtained from the initial dry strip readings and to the output from the reference detector.

[0052] The ratiometric strategy of reflectance measurement is illustrated in Equation 1
30 below. This strategy provides for internal cancellation of most gain (slope, or proportional) and offset (intercept, or fixed value) errors that will occur in both the optics (or other detector systems) and electronics, and is used for all analyses. Use of Equation 1 reduces reflectance variability by about 10-fold. In this equation, "R" is reflectance. Initial readings are taken

on the dry strip and then all subsequent readings are ratioed to that initial value after subtraction of blank (dark current, "OFF") readings. All readings are ratioed to the signal at the reference photodetector ("ref"), also after subtraction of a blank (dark current) reading. Equation 1 reads as:

5

$$R = \frac{\left(\frac{R_{\text{testON}} - R_{\text{testOFF}}}{R_{\text{refON}} - R_{\text{refOFF}}} \right)}{\left(\frac{R_{\text{testON}} - R_{\text{testOFF}}}{R_{\text{refON}} - R_{\text{refOFF}}} \right)}$$

[0053] Exemplary definitions of the functions of the transport matrix can include, for example and not for limitation:

- 10 Capture zones, wherein a detectable change is localized by specific binding in order to facilitate measurement, and an optimized capture zone provides a uniform distribution of detectable change;

- 15 Conjugate zones, where conjugates, antibodies, antigens, and the like are diffusively immobilized and where they first react with or encounter analyte in the sample fluid. An optimized conjugate zone produces a uniform mixture of conjugate and other diffusively immobilized materials with the sample fluid, and is preferably located as close to the capture zone as is compatible with an appropriately sensitive detectable response. The dissolution of these materials is preferably complete or substantially complete within the time period of the assay;

- 20 Non-specific or general chemistry measurement zones, where a detectable change, as in the case of an indicator or analyte having a detectable characteristic (such as absorption of light at a specific wavelength), is not specifically localized, but rather is distributed evenly throughout the material so as to present a representative portion of the sample to the detector(s) for measurement of concentration;

- 25 Interference removal zones, where substances in the sample fluid are removed or modified so that they no longer can alter the magnitude of detectable change in subsequent capture zones. An optimized interference removal zone is capable of removing or modifying an interfering substance or substances, up to a specified concentration, so that they exert either no bias or an acceptable bias on the analyte result;



Sample pretreatment zones, where the chemical composition of the sample is modified in order to make it more compatible with subsequent functional elements of the assay. A sample pretreatment zone, when optimized, adjusts other important chemical properties of the same, such as pH, ionic strength, and the like, so that they are appropriate for the proper functioning of the other chemical elements on the strip;

Blood separation zones, where red blood cells are removed from the sample fluid to produce plasma or similar uncolored fluid. A preferred blood separation zone will remove red blood cells and other cellular components of whole blood as needed, so that only an acceptable number of these components remain in the resulting plasma, and hemolysis is minimal. For instance, acceptable levels of hemolysis (release of free hemoglobin) in some assays may be defined by whether hemoglobin color is detectable by the detector(s) and can preferably mean a level of hemolysis that is nearly zero ($<<1\%$) to about 2%;

Sample overflow areas provide for wide sample volume tolerance, wherein excess sample volume, beyond that required to perform the assay, is absorbed. A preferred sample overflow zone will accommodate sample volumes over the specified range without introducing bias in the analyte result within a specifically acceptable or tolerable range of error;

Sediment filtration zones, wherein particulate materials in the sample are removed to yield an optically clear fluid. A preferred sediment filtration zone will remove particulate materials that may interfere with uniform fluid flow or production of a detectable change to the extent that samples with sediment do not produce unacceptable bias in the reported analyte result;

Conjugate removal zones, wherein labeled indicator reagent and its complexes are removed in a manner similar to those described for interference removal and sediment filtration zones. A preferred conjugate removal zone will remove labeled indicator reagent and its complexes that may interfere with production of a detectable change, so that they do not exert any significant bias on the analytical result;

and others that may be unique to a variety of sample fluids or analytes (whole blood, plasma, serum, urine, saliva, vaginal swabs, throat swabs, mucous secretions from various parts of the body, sweat, digested tissue samples, etc.).

[0054] The preferred materials for these functions vary with the specific function required and may include:



for the sample pretreatment zone, detection zone, and other areas not specifically designated, nitrocellulose as described above;

for the non-specific measurement zones, uniform (symmetric or asymmetric) microporous filtration membranes such as nylon membranes produced by Pall Gelman and CUNO and polyethersulfone membrane produced by Pall Gelman, either unmodified or modified chemically to change the adsorption properties of the membrane so as to specifically adsorb an interferent or prevent adsorption of the analyte;

for the sediment filtration and blood separation zones treated glass fiber composites with a binder, mixed cellulose glass fiber composites with a binder, composites of polyester and glass fiber, "shark skin"-like materials, and microporous filtration membranes such as nylon membranes supplied by Pall Gelman, Millipore and CUNO as well as asymmetric polysulfone membrane produced by Memtec and Presence® polyethersulfone membrane produced by Pall Gelman;

for the conjugate zone open structure materials, such as polyester nonwoven composites, cellulose acetate membranes, and glass fiber materials with binder -- alone or treated with conjugate-releasing materials (polyols, surfactants, hydrophilic polymers, copolymers, or the like);

for the interference removal and conjugate removal zones ion exchange materials, such as Whatman GF/QA, polymer membranes which contain diffusively immobilized interference removal materials such as heterophilic blockers, anti-HAMA (Human-Anti-Mouse-Antibodies) materials, and chaotropic agents, as well as treated glass fiber composites with a binder, mixed cellulose glass fiber composites with a binder, composites of polyester and glass fiber, "shark skin"-like materials, and microporous filtration membranes such as nylon membranes produced by Pall Gelman and CUNO as well as asymmetric polysulfone membrane produced by Memtec and Presence® polyethersulfone membrane produced by Pall Gelman; and

for sample overflow areas absorptive materials, such as Transorb® produced by Filtrona Richmond.

[0035] In one exemplary embodiment, a multi-segmented transport matrix specific to the measurement of HbA1c includes:

for conjugate zone material, cellulose acetate membrane;

for capture (specific binding) zone material, nitrocellulose membrane; and

for non-specific (general chemistry) measurement zone material, nylon. In this specific example of measurement of HbA_{1c}, the material also serves as a conjugate removal zone that filters out particulate conjugate and prevents its color from interfering with the measurement of total hemoglobin. The filtration properties of this material may be dependent on, but are not limited to, membrane pore size, surface charge of the membrane and addition of chemicals that may create opportunities for chemical attraction or repulsion based on but not limited to ionic, dipole-dipole and hydrophobic interactions.

[0056] As will be shown herein, however, various embodiments of the present invention entail using the same material for more than one of the functions required of the transport matrix. For example, a nitrocellulose membrane may serve the functions of conjugate zone, capture (specific binding) zone, and non-specific (general chemistry) measurement zone. Alternately, nitrocellulose may serve the functions of capture (specific binding) zone and non-specific (general chemical assay) measurement zone and cellulose acetate may serve the function of the conjugate zone. In a further example, nitrocellulose serves the functions of the conjugate zone and capture (specific binding) zones, and nylon serves the function of a non-specific (general chemical assay) measurement zone.

[0057] General chemistry assays are defined to include reactions performed for analytes such as, but not limited to, glucose, creatinine, cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, triglycerides, and urea nitrogen (BUN). For general chemistry assays, the present invention preferably uses enzyme-catalyzed reactions to produce a detectable response or signal in each detection zone related to a unique value for the level of analyte in the sample. Other systems for producing a detectable response in the detection zones are also suitable for use in the present invention. For example, and not for limitation, the analyte may react with an enzyme or sequence of enzymes to produce a detectable product by reduction, oxidation, change of pH, production of a gas, or production of a precipitate. Non-enzymatic reactions, whether catalyzed or not, may also take place either together with or in place of enzymatic reactions. Examples of detectable products include those which may be detected by fluorescence, luminescence, or by reflectance or absorbance of a characteristic light wavelength, including wavelengths in the ultraviolet, visible, near infra-red, and infrared portions of the spectrum. The term "indicator", as used herein for general chemistry assays, is meant to include all compounds capable of reacting with the analyte, or an analyte reaction

product that is stoichiometrically related to an analyte, and generating a detectable response or signal indicative of the level of analyte in the sample.

[0058] Specific binding assays are defined to include reactions between specific binding partners such as, but not limited to, lectin carbohydrate binding, complementary nucleic acid strand interactions, hormone receptor reactions, streptavidin biotin binding, and immunoassay reactions between antigens and antibodies. For specific binding assays, the present invention preferably uses particle detection for a detectable response or signal in each reaction zone related to the level of analyte in the sample. Other systems for providing a detectable response in the specific binding zones are suitable for use in the present invention. For example, and not for limitation, the analyte or its specific binding partner may be labeled either directly or indirectly by means of a second antibody conjugate or other binding reaction with an indicator to measure fluorescence or luminescence, or the reflectance or absorption of a characteristic light wavelength. As used herein for specific binding assays, "indicator" is meant to include all compounds capable of labeling the analyte or its specific binding agents or conjugates thereof and generating a detectable response or signal indicative of the level of analyte in the sample.

[0059] Although the chemistry and configurations of the present invention may be used in an integrated assay device, the present invention can be used in any other instrumented reflectance or transmission meter as a replaceable reagent. Thus, the present invention also encompasses integrated assay instruments and analytical assay instruments, including replaceable cartridges in a limited re-use analytical instrument, comprising the present assay device.

25

Brief Description of the Drawings

[0060] Fig. 1A is an exploded perspective view of a preferred embodiment of a single-use meter diagnostic device of the present invention;

30 [0061] Fig. 2A is a side view of one embodiment of an HbA_{1c} dry reagent assay transport matrix schematically illustrating the functional elements involved in a specific binding assay and general chemical assay;

[0062] Fig. 2B is a top plan view of the transport matrix illustrated in Fig. 2A;

[0063] Fig. 2C is a side view of an alternative transport matrix employing a single membrane with a specific binding assay zone upstream of a general chemical assay zone;

5

[0064] Fig. 2D is a side view of an alternative transport matrix employing a single membrane with a specific binding assay zone downstream of a general chemical assay zone;

[0065] Fig. 2E is a side view of an alternative transport matrix employing a single membrane material with conjugate disposed between the specific binding assay zone and the general chemical assay zone;

10

[0066] Fig. 2F is a side view of an alternative transport matrix employing nitrocellulose and cellulose acetate membranes with the specific binding assay zone and the general chemical assay zone disposed on the nitrocellulose;

15

[0067] Fig. 2G is a side view of an alternative transport matrix, similar to Fig. 2F, but with the specific binding assay and general chemical assay zones reversed;

20

[0068] Fig. 2H is a side view of an alternative transport matrix having the conjugate zone and specific binding assay zone disposed on a first membrane and a general chemical assay zone disposed on a second membrane.

25

[0069] Fig. 2I is a side view of an alternative transport matrix employing a conjugate removal zone on a first membrane with a spreader layer under second membrane upon which the general chemistry assay zone is disposed;

30

[0070] Fig. 2J is a side view of an alternative transport matrix, similar to Fig 2I, but employing a conjugate pad;

[0071] Fig. 2K is a side view of an alternative transport matrix, similar to Fig 2I, but employing an additional layer forming a conjugate trap under the spreader layer;

[0072] Fig. 2L is a side view of an alternative transport matrix employing a spreader layer under a first membrane with a specific binding assay zone thereon. A general chemical assay zone is disposed on a second membrane.

5 [0073] Fig. 3A is an exploded side view of an alternative embodiment of the inventive transport matrix illustrating the functional elements involved in a specific binding assay and general chemical assay that employs transverse flow;

[0074] Fig. 3B is an exploded side view of an alternative embodiment of the inventive
10 transport matrix that employs a combination of lateral and transverse flow;

[0075] Fig. 4 is a perspective view of an embodiment of the disposable cartridge and multi-use meter system of the present invention.

15 [0076] Fig. 5A is an exploded perspective view of an embodiment of the cartridge of the present invention.

[0077] Fig. 5B is a top plan view of the bottom of the single-use cartridge, showing the test strips received therein.

20

[0078] Fig. 5C is bottom plan view of the top of the single-use cartridge.

[0079] Fig. 5D is a top plan cut away view of the single-use cartridge received into the multi-use meter, showing the alignment of the test strips in the cartridge to the optical
25 detectors in the meter.

[0080] Fig. 6 is an exploded perspective view of the multi-use meter.

[0081] Fig. 7 is a sample standard curve for analyte 2 showing concentration vs.
30 reflectance;



29
29

[0082] Fig. 8 is a graph depicting an algorithm for determining the concentration of analyte 1 from reflectance readings in detection zone 1 and the concentration of analyte 2 as determined from detection zone 2 (general chemistry assay zone).

5 [0083] Fig. 9 is a graph of the linearity of recovery data for %HbA1c;

[0084] Fig. 10A is a graph of the effect of hematocrit on HbA1c test results for a low %HbA1c (non-diabetic) sample;

10 [0085] Fig. 10B is a graph of the effect of hematocrit on HbA1c test results for a high %HbA1c (diabetic) sample;

[0086] Fig. 11A is a graph of percent HbA1c correlation from finger stick samples obtained by professionally trained medical personnel; and

15

[0087] Fig. 11B is a graph of percent HbA1c correlation from finger stick samples obtained directly by users.

[0088] Like reference numerals refer to like elements throughout the attached drawings.

20

Detailed Description of the Drawings

[0089] A preferred embodiment of a single-use meter diagnostic device 100 for measuring HbA1c is illustrated in Fig. 1. Meter 100 includes a housing 102 and cover 104 having a receptor such as inlet port 106 that extends from the exterior surface 108 of the cover to the interior 110 of the housing for receiving a sample 112 containing the one or more selected analytes to be determined.

25

[0090] The inlet port 106 allows the sample 112 to be introduced to a sample receiving device 114 which is attached to the interior surface 116 of the cover 104. The sample receiving device 114 includes a two-layer pad which is in fluid communication with two assay strips and serves to distribute the sample between the two strips. Optionally, the sample receiving device 114 can also include a sample filter pad which removes undesired contaminants from the sample. The sample filter pad can be the same as the receiving pad

30

with one pad performing both functions. Meter 100 can include more than one sample filter pad along the pathway of the sample flow that remove different types of contaminants. The two assay strips contain chemical reagents for determining the presence of one or more selected analytes.

5

[0091] The interior 110 of the housing encloses a reflectometer 126 that includes a printed wiring assembly having a printed circuit board (PCB) 128. The reflectometer 126 also includes an optics assembly 130 and a shield 132. The PCB 128 has one face 134 with a reference detector 136 and zone detectors 138, 140 mounted directly thereto. The face 134 of the PCB also has two light-emitting diodes (LEDs) 135, 137, one for each pair of illumination channels, mounted directly to the PCB. The LEDs 135, 137 are preferably in bare die form without an integral lens, enclosure, or housing. As a result, the LEDs 135, 137 provide illumination in all directions above the face 134 and are directed only by the optics assembly 130. Similarly, the zone detectors 138, 140 and reference detector 136 are bare die mounted directly to the face 134 of the PCB. The LEDs 135, 137 and the detectors 136, 138, 140 are all positioned in the same plane.

[0092] Fig. 1 also illustrates the position of the shield 132 relative to the PCB 128. Aperture 142 is provided through the shield 132 to prevent obstructing the LEDs 135, 137 and the reference detector 136. Openings 144 are provided to prevent obstructing zone detectors 138, 140. The shield 132 includes upstanding walls 146 which prevent stray radiation from entering the zone detectors 138, 140. The upstanding walls 146 are positioned adjacent the reflecting and refracting elements of the optics assembly 130 when the reflectometer 126 is fully assembled.

25

[0093] The optics assembly 130 is a generally planar support having at least a top face 148 and a bottom face 150. The bottom face 150 is configured to receive illumination from the LEDs 135, 137 and the optics assembly 130 directs the illumination to one or more sampling areas 152 on a first 154 and second 156 assay strip. The top face 148 of the optics assembly is also configured to transmit the diffusely reflected optical radiation returning from the sampling areas 152 to one or more of the zone detectors 138, 140.

30

31 ~~31~~

[0094] The assay strips 154 and 156 mount in strip carriers 158 and 160 respectively. The carriers 158, 160 mount to the top face 148 of the optics assembly to rigidly hold the assay strips 154 and 156 in position.

5 [0095] Meter 100 includes batteries 168 that power the PCB 128 and a liquid crystal display (LCD) 162. A desiccant 164 and an absorptive material 169, for excess sample volume overflow, are also enclosed in the housing 102.

10 [0096] Figs. 2A and 2B illustrate a laminated transport matrix 200 for a specific binding assay and a general chemical assay that is suitable for use in the preferred embodiment of the diagnostic device 100 described above (i.e. for use in assay test strips 154 and 156). In this embodiment of the invention, there are four distinct pieces of porous material in the fluid migration path of the transport matrix 200, each of which are laminated to a backing 202 made of a suitable plastic like PET in precise alignment with each other. Fig. 2A shows a
15 longitudinal cross-section (side view) along the fluid migration path while Fig. 2B shows a corresponding top plan view. The sample wicks laterally in the direction as indicated by arrow 204 along the transport matrix 200 and into a first detection zone 206 and a second detection zone 208, respectively. The transport matrix 200 is held in alignment by a pin that fits into a sprocket hole 210 and by guides that fit against the sides of the strip.

20

[0097] The transport matrix 200 includes a sample pad 212 for receiving the sample through the inlet port (not shown) on the topside 214 of the pad 212 at the proximal end 216 of the transport matrix 200. In the example of using the diagnostic device illustrated in Fig. 1, the sample pad, preferably not physically attached to the rest of the assay strip, receives the
25 sample and divides it between two separate transport matrixes-154,-156.

[0098] In an optional preferred embodiment, transport matrix 200 preferably includes a first detection zone pad 220 made of material such as nitrocellulose that has a uniform thickness of about 70 to about 240 μm , and preferably about 135 to about 165 μm . The wicking rate
30 should be in the range of about 0.1 to about 0.6 mm/sec over about 4 cm, and preferably about 0.2 to about 0.4 mm/sec as a mean value. The opacity of the material is preferably such that any backing material is not visible or, alternatively, the backing material may be a white, reflective material such as white PET. In some cases, a black backing material may be

preferred. The material should also have a reasonable dry and wet strength for ease of manufacturing. In the case of specific binding assays or other specific binding assays where a proteinaceous moiety must be non-diffusively immobilized on the membrane, the material should have a high capacity for protein adsorption in the range of about 1 to 200 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, and preferably 80 to 150 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$.

[0099] In various preferred embodiments, transport matrix 200 preferably includes multiple segments of different materials that are in fluid communication with one another. The multiple segments of materials provide flexibility for the material of each segment to be optimized for a particular function. A multi-segmented transport matrix can advantageously avoid using a "compromise" material that can perform all the required test functions, although not with optimal results. (However, the transport matrix can instead be formed from a single continuous sheet of material that can perform all the required test functions). Fluid communication includes moving and/or traversing the sample in a lateral flow across the transport matrix by allowing the sample to flow through the plane and/or normal to the plane of the transport matrix. As further contemplated by the present invention, this two- or three-dimensional fluid communication movement through the plane and/or normal to the plane of the transport matrix can occur in sequence or simultaneously.

[0100] In one preferred embodiment, the sample pad 212 is preferably made of CytoSep No. 1660 or 1662 from Gelman Sciences that is cellulose and glass fiber composite material. The sample pad has approximately square dimensions of about 7 to 10 mm with a thickness of about 0.012 to 0.023 inch. Another material that is suitable is Ahlstrom filtration material grade 1281 which has a composition of about 90% cellulose fiber and 10% rayon with traces of polyamide wet strength resin and polyacrylamide dry strength resin. It has a basis weight of 70 g/m^2 and a thickness of about 0.355 mm.

[0101] The sample pad 212 attaches to and is in fluid communication with two transport matrices 154, 156 previously illustrated in Fig. 1. The sample flows from the sample pad 212 to a conjugate pad 218 that, in one preferred embodiment, is made of cellulose acetate for diffusively immobilizing a conjugate of anti-HbA1c with an indicator. The conjugate pad 218 may be about 7 mm long and 3 mm wide with a thickness of about 0.005 to 0.010 inch.

The conjugate pad 218 may be attached by adhesive to a PET backing. Another suitable material for the conjugate pad 218 is Accurwik No. 14-20 from Pall Biosupport.

[0102] In one preferred embodiment, the diffusively immobilized conjugate 225 disposed on conjugate pad 218 may comprise anti-HbA1c with an indicator. Other possibilities for conjugate 225 include adsorption of anti-conjugate antibodies (i.e.: materials that bind to the conjugate regardless of whether the conjugate binds to anything else). Specific examples may include, but are not limited to, (1) impregnation with a material that binds to and immobilizes the conjugate, (2) an antibody directed against the conjugate, and (3) a polymer capable of bridging between and immobilizing conjugate microparticles.

[0103] The conjugate pad 218 overlaps and is in fluid communication with first detection zone pad 220. The first detection zone pad 220 is about 7 mm long and about 3 mm wide with a thickness of about 0.006 to about 0.008 inch. The first detection zone pad 220 allows the sample 112 to flow across the first detection zone 206 towards the distal end 220 of the transport matrix.

[0104] In preferred aspects of the invention, conjugate 225 is preferably located as close as possible to the overlap of conjugate pad 218 and detection (i.e. capture) zone pad 220. An advantage positioning conjugate 225 as close as possible to first detection zone pad 220 is that it prevents color streaking therein. Specifically, when the fluid sample first reaches conjugate 225, its viscosity increases. Thus, the fluid sample and conjugate mixture tends to initially gather at on conjugate pad 218 right next to its overlap with first detection zone pad 220. Then, the fluid sample and conjugate mixture spills over onto the first detection zone pad 220 in a manner that is uniform laterally across the width of the first detection zone pad 220.

[0105] The first detection zone pad 220 overlaps and is in fluid communication with a second detection zone pad 222. The second detection zone pad 222 is, in one embodiment, made from a nylon membrane such as Immobilon Nylon+, 0.45um, from Millipore or Biotyne C from Pall Gelman, which has uniform opacity that is retained after impregnation with indicator and enzyme mixtures and subsequent drying. The second detection zone pad 222 is about 7 mm long and about 3 mm wide with a thickness of about 0.006 to about 0.008

inch. It allows the sample 112 to flow across the second detection zone 208 towards the distal end 220 of the transport matrix.

[0106] The junction 226 of the first detection zone pad 220 and the second detection zone pad 222 effectively traps the indicator bound conjugate. Thus, the indicator diffusively bound in the conjugate pad 218 is prevented from entering the second detection zone pad 222. Alternately, the sequence of the first and second detection zones may be reversed. In this case, the indicator conjugate 225 diffusively immobilized in the conjugate pad 218 washes through the first detection zone pad 220 (which may comprise a non-specific chemistry measurement zone for total hemoglobin), to the second detection zone pad 222 (which may comprise a specific binding assay zone that captures the indicator bound conjugate).

[0107] The second detection zone pad 222 overlaps and is in fluid communication with a sample absorbent pad 224 that allows the sample to flow across the second detection zone 206 towards the distal end 230 of the transport matrix.

[0108] A variety of different embodiments of the present transport matrix 200 are included within the scope of the present invention. Figs. 2C to 2L show examples of various embodiments of the present transport matrix 200. Each of these exemplary embodiments have unique features and advantages, as will be described below. It is to be understood that the present transport matrix 200 is not limited to the specific embodiments shown in Figs. 2A to 2L. Other transport matrix systems may be incorporated, all keeping within the scope of the present invention.

[0109] Fig. 2C is a side view of an alternative transport matrix employing a single membrane material with a specific binding assay zone positioned upstream of a general chemical assay zone. Specifically, a single detection zone pad 221 is shown. Detection zone pad may be made of nitrocellulose, but is not so limited. Conjugate 225 is disposed on detection zone pad 221 at the location as shown. In one preferred method of manufacture, conjugate 225 is applied by atomizer spray as a stripe onto the top of detection zone pad 221.

[0110] A fluid sample 112 (Fig. 1) is received onto sample pad 212. The fluid sample then wicks through transport matrix 220 (in direction 204) passing through conjugate 225.

Thereafter, the sample passes first through the first detection zone 206 and then through the second detection zone 208. Any remaining conjugate is trapped at conjugate removal zone 227 before it has a chance to reach the second detection zone 208. Excess fluid sample is then simply washed into sample absorbent pad 224.

5

[0111] Fig. 2D is similar to Fig. 2C, but has the sequence of the specific binding assay zone 206 and the general chemical assay zone 208 reversed.

[0112] A primary advantage of the systems of Figs. 2C and 2D is that they only require a single membrane on which both a specific binding assay and a general chemical assay are performed. The use of a single membrane eliminates the flow non-uniformities that can be introduced by small variations in membrane overlap dimensions. The lack of an overlap between the conjugate zone and detection zones also increases the efficiency with which the conjugate is washed through the strip.

15

[0113] Fig. 2E is similar to Fig. 2D, but conjugate 225 is instead initially disposed between general chemical assay zone 208 and specific binding assay zone 206. A particular advantage of this embodiment of transport matrix 200 is that no conjugate 225 passes through the general chemical assay zone 208. (In contrast, the embodiment in Fig. 2A used an overlap of membranes at junction 226 to prevent conjugate 225 from entering general chemical assay zone 208.) This configuration solves the problem of conjugate interfering with the reaction (or detection) performed in the general chemistry assay zone. Since no overlap at junction 226 is needed, nor is a chemical conjugate trap 227 potentially needed, the uniformity of liquid flow is preserved, and the risk of interference with the general chemistry from any chemical conjugate trap is avoided.

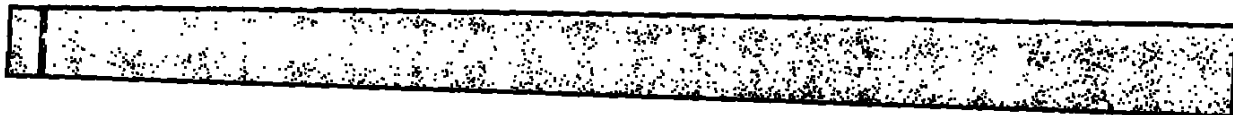
20

25

[0114] Fig. 2F shows an embodiment of transport matrix 200 in which conjugate 225 is disposed on a conjugate pad 218; and both the specific binding assay zone 206 and the general chemical assay zone 208 are disposed on a single detection zone pad 221.

30

[0115] Fig. 2G is similar to Fig. 2F, but has the sequence of the specific binding assay zone 206 and the general chemical assay zone 208 reversed.



[0116] A primary advantage of the systems of Figs. 2F and 2G is that they only require a single membrane on which both a specific binding assay and a general chemical assay are performed. In addition, by employing a conjugate pad 218, conjugate 225 can be applied near the overlap with single detection zone pad 221 to prevent streaking therein, in the manner as was described above. Since many conjugate pad materials are of a relatively coarse nature, they are vulnerable to non-uniformity of liquid flow. Placement of the conjugate 225 near the overlap avoids this risk.

[0117] Fig. 2H shows an embodiment of transport matrix 200 in which conjugate 225 and specific binding assay zone 206 are both disposed on first detection zone pad 220; and general chemical assay zone 208 is disposed on second detection zone pad 222. Overlap 226 traps the conjugate 225, thus ensuring that conjugate 225 does not reach second detection zone pad 222 (and thus does not interfere with the general chemistry assay, nor with the reading of the general chemistry assay performed therein).

[0118] Fig. 2I is a side view of an alternative transport matrix 200 having a first detection zone pad 220 with a specific binding assay zone 206 thereon; and a second detection zone pad 222 with a general chemical assay zone 208 thereon. A spreader / treatment / filtration layer 228 is disposed under second detection zone pad 222. Spreader layer 228 operates to assure lateral distribution of the sample prior to migration into the detection zone pad 222. A conjugate removal zone 227 is formed by application of a material that binds to or causes aggregation of the conjugate and operates to immobilize it, thus preventing migration into the second detection zone pad 222. This embodiment of transport matrix 200 is ideally suited for detection of creatinine, but is not so limited. Materials that are suitable for a conjugate removal zone include but are not limited to chemically-modified membrane matrices, such as nylon modified to have positively or negatively charged functional groups, positively or negatively charged polymers such as polyethylensimine or polyacrylic acid, and anti-conjugate antibodies.

[0119] Fig. 2J is similar to fig. 2I, but with conjugate 225 instead being disposed on a conjugate pad 218. As mentioned above, conjugate pad 218 can be used to prevent sample streaking.

27

[0120] Fig. 2K is similar to fig. 2I, but with an additional layer 209 disposed under spreader layer 228. The junction 226 between first detection zone pad 220 and layer 209 acts as a conjugate trap, preventing the conjugate from reaching spreader layer 228 (and second detection pad 222).

5

[0121] Fig. 2L is a side view of an alternative transport matrix 200 having a spreader layer 228 disposed under first detection zone pad 220. General chemical assay zone 208 is disposed on first detection zone pad 220. Specific binding assay zone 206 is disposed on second detection zone pad 222.

10

[0122] Figs. 3A and 3B illustrate stacked transport matrices for a specific binding assay and a general chemical assay that are suitable for use in alternative embodiments of the preferred diagnostic device 100 described above. Fig. 3A shows an exploded side view of an alternate embodiment 300 of the transport matrix with the fluid communication path primarily in a transverse flow normal to the plane of the porous materials. In preferred embodiments, there are a plurality of distinct pieces of porous material in the fluid migration path of the stacked transport matrix 300, each of which are in fluid communication with each other either directly or through other porous materials, channels or fluid communication devices. The transport matrix 300 includes a sample pad 312 for receiving the sample 302 through the inlet port (not shown) on the top side 314 of the pad 312 at the proximal end 316 of the transport matrix 300. The sample pad 312 is preferably made of a cellulose and glass fiber composite material.

15

20

[0123] - The sample pad 312 overlays and is in fluid communication with a conjugate pad 318 for a first analyte that may optionally be made of cellulose acetate for diffusively immobilizing a conjugate of anti-HbA_{1c} with an indicator. The conjugate pad 318 overlays and is in fluid communication with a capture and first detection zone pad 320 for the first analyte that may optionally be made of a nitrocellulose substrate. The first detection zone pad provides a first detection zone (not specifically delineated in Fig. 3A) for the first analyte. With the preferred system of detection by optical reflection, the detection of the first analyte in the first detection zone pad can be significantly improved by optically isolating the first detection zone so that the loss of optical reflectance is minimized. Accordingly, the transport matrix 300 can optionally provide an optical isolation membrane 322 that will

25

30

minimize the loss of reflected light through the porous materials at the distal end 324 of the transport matrix. The optional optical isolation membrane 322 is in fluid communication with the first detection zone pad 320 and allows the sample 302 to flow to a conjugate removal zone pad 326 that effectively traps the indicator bound conjugate and prevents it from entering any detection zones on the transport matrix distal to the first detection zone.

[0124] Optionally, a second optical isolation membrane 328 overlays and is in fluid communication with the sediment filtration zone pad 326. The sample 302 flows through the second optical isolation membrane 328 to the non-specific measurement zone pad 330 that is in fluid communication with the proximal pads and membranes. The measurement zone pad 330 may optionally be made of a plain nylon and has a uniform opacity that is retained after impregnation with indicator and enzyme mixtures and subsequent drying. The measurement zone pad 330 allows the sample 302 to flow across a second detection zone (not specifically delineated in Fig. 3A) towards the distal end 324 of the transport matrix. Separate measurements of the reflectance of detection zone pads 320 and 330 may be obtained by optically interrogating the top and bottom of the membrane stack, respectively.

[0125] Fig. 3B shows an exploded side view of another alternate embodiment 350 of the inventive transport matrix with the fluid communication path in both a lateral and a transverse flow parallel to and normal to the plane of the porous materials, respectively. Generally, there are a plurality of distinct pieces of porous material in the fluid migration path of the transport matrix 350, each of which are in fluid communication with each other either directly or through other porous materials, channels or fluid communication devices. The transport matrix 350 includes a sample pad 362 for receiving the sample 352 through the inlet port (not shown) on the topside 364 of the pad 362 at the proximal end 366 of the transport matrix 350. The sample pad 362 may optionally be made of a cellulose and glass fiber composite material.

[0126] The sample pad 362 abuts and is in fluid communication with a sample distribution pad 354 which divides the sample 352 between one or more additional transport matrices (not shown). The sample distribution pad 354 overlays a conjugate pad 368 for a first analyte that is preferably made of nitrocellulose for diffusively immobilizing a conjugate of anti-HbA1c with an indicator. The conjugate pad 368 overlays and is in fluid communication with a

capture and first detection zone pad 370 for the first analyte preferably made of a nitrocellulose substrate. The first detection zone pad provides a first detection zone (not specifically delineated in Fig. 3B) for the first analyte.

5 [0127] The transport matrix 350 can optionally provide an optical isolation membrane 372 that will minimize the loss of reflected light through the porous materials at the distal end 374 of the transport matrix. The optional optical isolation membrane 372 is in fluid communication with the first detection zone pad 370 and allows the sample 352 to flow to a conjugate removal zone pad 376 that effectively traps the indicator bound conjugate and prevents it from entering any detection zones on the transport matrix distal to the first detection zone.

15 [0128] Optionally, a second optical isolation membrane 378 overlays and is in fluid communication with the sediment filtration zone pad 376. The sample 352 flows through the second optical isolation membrane 378 to the non-specific measurement zone pad 380 that is in fluid communication with the proximal pads and membranes. The measurement zone pad 380 is preferably made of a plain nylon and has a uniform opacity that is retained after impregnation with indicator and enzyme mixtures and subsequent drying. The measurement zone pad 380 allows the sample 352 to flow across a second detection zone (not specifically delineated in Fig. 3B) towards the distal end 374 of the transport matrix.

25 [0129] It is important to note that the present invention contemplates the use of any combination of lateral and transverse sample flow arrangements. The transport matrix may use alternating or successive pads, membranes or the like in a flow that is either parallel to or normal to the plane of those pads, membranes or the like.

30 [0130] One of the preferred embodiments of the present invention is to perform a quantitative test for HbA1c. In order to run a chemical test and a specific binding assay on the same lateral flow strip, one of the detection zones should read only one analyte. The measurement in the other detection zone may reflect a combination of the results from the two analytes. However, a method must determine the contribution of each analyte to the combined detection zone. For example, if Analyte 2 is an enzyme or a colored analyte, and Analyte 1 is a protein whose presence must be determined via an immunochemical reaction,

40

detection zone 2 (e.g.: the general chemical assay zone) reads only Analyte 2, but detection zone 1 (e.g.: the specific binding assay zone) reads both Analytes 1 and 2. The concentration of Analyte 1 can be calculated by making a correction in the detection zone 1 measurement to account for the contribution of Analyte 2.

5

[0131] Detection zone 2 can be constructed in a variety of ways to block out any contribution of the detection zone 1 reaction. In a preferred embodiment, a striped protein capture zone and blue latex microparticles are used to perform the immunoreaction in detection zone 1 (i.e.: specific binding assay zone 206). Movement of the blue latex microparticles up the strip must be blocked, so that they would not be visible in detection zone 2 (i.e.: general chemical assay zone 208). In embodiments of the invention shown in Figs. 2A, 2B, 2H, and 2K, a small pore size nylon membrane 222 or 209 with a positive charge was chosen as the capture zone of for blue latex microparticles. The highest positive charge coating yielded the best results with regard to a lack of chromatography of the sample as it flowed up the strip.

15

[0132] The concentration of Analyte 2 is determined from the reflectance in detection zone 2 as shown in Fig. 7. To correct for the contribution of Analyte 2 in detection zone 1, a mathematical algorithm was used to define the concentration of Analyte 1 as a function of the reflectance in detection zone 1 and the concentration of Analyte 2. This algorithm is graphed in Fig. 8. This algorithm was derived by assaying a series of Analyte 1 concentrations at a series of Analyte 2 concentrations, and determining the resulting detection zone 1 reflectance.

20

[0133] A diagnostic kit is included in the present invention for determining the levels of a first and a second analyte in a sample. The kit includes a sample receptacle containing a chemical indicator for performing a general chemical assay on the sample, by reacting with the second analyte to produce a detectable result, and a device as recited above. The term receptacle includes, and is not limited to, screw cap vials, snap cap vials, containers, pouches, and the like.

25

[0134] Figs. 4 to 6 illustrate a preferred embodiment of the invention comprising a disposable cartridge 430 that is received into a multi-use meter 420. Meter 420 includes a housing 422 with a logic circuit 424 and an optical system 426 therein. A visual display 425

30

is disposed on the outside surface of housing 422. Cartridge 430 includes a sample pad 432; and at least one test strip 434 in contact with sample pad 432. As will be explained, cartridge 430 is receivable into the body fluid analyte meter 420 such that test strips 434 are each positioned to be read by the optical system 426 in housing 422.

5

[0135] Test strips 434 preferably comprise any of the embodiments of transport matrices 200, 300, or 350 as described above. Thus, assay test strips 434 function in the same manner as assay test strips 154 and 156 as described above. In a preferred embodiment, test strips 434 comprise a reagent which reacts with a blood sample to yield a physically detectable

10

change which correlates with the amount of selected analyte in the blood sample. Most preferably, the reagent on each test strip reacts with the blood sample so as to indicate the concentration of hemoglobin A1c (HbA1c). Examples of detection systems appropriate for use in measuring hemoglobin A1c (HbA1c) are seen in US Patents 5,837,546; 5,945,345 and 5,580,794, incorporated by reference herein in their entirety for all purposes. It is to be

15

understood, however, that the present invention is not limited to using such reagents and reactions. Other analytic possibilities are also contemplated, all keeping within the scope of the present invention.

20

[0136] As can be seen in Fig. 5A, a pair of test strips 434 may be provided. In operation, a blood sample is first received through top hole 431 (in cartridge 430) and then drops directly onto sample pad 432. Each test strip 434 is in contact with sample pad 432 such that the blood sample wicks from sample pad 432 onto each of test strips 434. Thus, parallel reactions occur in the pair of test strips 434 between the blood and the reagent pre-embedded within or coating the test strips.

25

[0137] In alternate embodiments, hole 431 remains fully outside of meter 420 when cartridge 430 is received into meter housing 422. An advantage of this embodiment is that the blood sample never passes through meter 420, thus resulting in a system with decreased potential for contamination.

30

[0138] Together, the bottom 450 and top 460 of cartridge 430 sandwich sample pad 432 and sample strips 434 holding test strips 434 firmly in position. Various features shown in the interior surface of the cartridge bottom 450 and cartridge top 460 serve to retain test strips

434 in position so that they will line up properly with the light source and detection lenses in the optics module (system 426), as follows.

[0139] As can be seen in Fig. 5B, sample pad 432 and test strips 434 are positioned in bottom 450. Fluid on sample pad 432 wicks onto test strips 434 in parallel. A series of support ribs 452 extend upwardly from bottom 450 and are positioned below test strips 434. As can be seen in Fig. 5C, a series of support ribs 462 extend downwardly from top 460 and are positioned above test strips 434. Support ribs 452 and 462 function to gently squeeze test strips 434. This is advantageous in ensuring complete fluid transfer from one portion of the test strip to the next. Specifically, such support ribs can be used to gently squeeze the overlap of conjugate pad 218 and first detection zone pad 220, the overlap of first detection zone pad 220 and second detection zone pad 222 (at junction 226) and sample absorbent pad 224. (See Fig. 2A). In preferred embodiments, ribs 452 and 462 extend laterally across test strips 434, thereby restraining any left side / right side flow biases in test strips 434. In addition, support ribs 454 and 464 can be used to squeeze together the contact between sample pad 432 and test strips 434, thus ensuring easy fluid transport therethrough.

[0140] Additional fluid control features in cartridge 430 may include pinch walls 456 and 466 around sample pad 432 to prevent fluid sample from splashing around the interior of cartridge 430. A further pinch wall 468 around aperture 431 can be used to keep the fluid sample at a preferred location (adjacent to the ends of test strips 434).

[0141] As shown in Fig. 5D, an optical system 426 includes optical reader(s) which measure/detect the reaction occurring on each of test strips 434. For example, optical system 426 can be used to detect the blood/analyte reaction occurring on strip 434 which correlates to hemoglobin A1c (HbA1c) concentration in the blood sample. Logic circuit 424 analyzes the results of the optical detection and then visually displays the result on visual display 425 on housing 422. After this concentration result has been displayed, cartridge 430 is then removed from meter 420, and discarded. When a new test is to be performed, a new cartridge 430 is received into housing 422 in meter 420.

[0142] As can also be seen, when cartridge 430 is received fully into meter 420, test strips 434 in cartridge 430 are positioned to be read by an optical system 426. In addition, when

cartridge 430 is received into meter 420, sample receiving aperture 421 (in cartridge 430) is positioned directly under sample receiving aperture 421 (in meter 410). Thus, when a blood sample is dropped through hole 421, it passes through hole 431, and lands on sample pad 432. From there, the blood sample wicks onto test strips 434, and the reaction in the test strips commences. The results of this reaction are measured by optical system 426 which conveys information to logic circuit 424 which in turn displays the result (e.g. the hemoglobin A1C concentration) on visual display 425 for a user to see. This is advantageous in that any blood / fluid sample entering meter 410 (through sample receiving aperture 421) is contained in disposable cartridge 430. Thus, blood / fluid samples never contaminate the interior workings of meter 420.

[0143] As can also be seen, when cartridge 430 is fully received into housing 422, the V-shaped notch 433 in cartridge 430 is received against a V-shaped stop 423 adjacent to optical system 426 within housing 422. As such, when cartridge 430 is fully received into housing 422, each of test strips 434 are positioned directly above (or alternately, below) optical reader 426. It is to be understood that the V-shaped stop 423 may simply comprise an edge of optical system 426 as shown, or it may instead comprise an additional element (e.g.: wall or inner surface) of the invention.

[0144] As can be seen, V-shaped stop 423 and V-shaped notch 433 operate together to center and aligning cartridge 430 within housing 420. It is to be understood that alternate geometries may be employed, all keeping within the scope of the present invention. For example, a V-shaped notch may instead be located on housing 422 and a complementary fitting V-shaped edge or wall may instead be positioned on cartridge 430. Many alternate geometries are possible, all keeping within the scope of the present invention.

[0145] The "V" shape of cartridge 430 lines up exactly with the raised "V" edges on the optics module (i.e.: adjacent to, or on, optical system 426) to assure proper alignment. Optionally, detents may be provided in the side edges of cartridge 430 that will match spring-like features in meter 420 to provide for a positive snap-in action when cartridge 430 is properly placed into meter 420.

[0146] Optical system 426 operates by detecting a measurable change in test strip 434 when test strip 434 is exposed to a blood sample. In the optional embodiment shown, a pair of test strips 434 are used and read by a separate optical reader in system 426. The advantage of this embodiment of the invention is that a more accurate and precise result is obtained by simultaneously performing the same reaction on both test strips 434, and then comparing the result. It is to be understood, however, that the present invention is not limited to embodiments of the invention with two test strips 434. Rather, one, two or more test strips are contemplated, all keeping within the scope of the present invention. Moreover, a plurality of test strips, with different test strips comprising different analytes for testing different assays is also contemplated to be within the scope of the present invention.

[0147] In accordance with the present invention, analyte calibration information may be pre-stored in logic circuit 424. For example, since all of the disposable cartridges 430 packaged with any given multi-use meter 420 will be from the same manufacturing lot, their calibration parameters may be pre-programmed into meter 420's memory. A used cartridge 430 is simply removed from meter 420 after the test is completed. Meter 420 can then be re-used with a fresh cartridge 430 from the same batch. Each cartridge 430 may optionally be individually foil-wrapped to assure stability (protection from moisture). Alternatively, analyte calibration information may be pre-stored in cartridge 430 (and then be read by logic circuit 424 when cartridge 430 is received into meter 420). This alternate embodiment would permit a single meter 420 to be used with cartridges 430 made from various batches of cartridges. Such an embodiment would considerably extend the useful life of meter 420.

[0148] In an optional preferred embodiment of the invention, an identification tag 480 is mounted on the exterior of cartridge 430. Such identification tag may comprise an optical machine readable code that is read by an appropriately positioned detector during cartridge insertion. For example, a barcode. Alternately, identification tag 480 may be an RF tag that is disposed within cartridge 430.

[0149] Optionally, an autostart circuit configured to activate the meter when the sample is applied to the cartridge, or the cartridge is received into the housing, may also be provided. An example of such an autostart system is seen in one or more of US Patents 5,837,546; 5,945,345 and 5,580,794, incorporated by reference herein in their entirety for all purposes.

43

[0150] As mentioned briefly above, an integrated sampler device may optionally be used to initially introduce the blood sample through hole 421. Such integrated sampler may be used to first mix the blood sample with a sample dilution buffer prior to introducing the blood through hole 421 and into cartridge 430. In one embodiment of the integrated sampler, the sample dilution buffer may be contained in a reservoir in the integrated sampler. The integrated sampler may optionally be received into a port (hole 421) in meter 420.

Example 1:

10 [0151] A series of studies was performed to evaluate the preferred device for measuring HbA1c in terms of conventional laboratory (nonclinical) performance characteristics, including assay linearity (recovery) and hematocrit tolerance, as well as selected user manipulations that may be encountered in the physician's office laboratory (POL) or home settings. The FDA's Guidance Document Review Criteria for Assessment of

15 Glycohemoglobin (Glycated or Glycosylated) Hemoglobin In Vitro Diagnostic Devices, Center for Devices and Radiological Health (HFK-440 NChao/chron 2/24/91 Version 9/27/91) was taken into account when these studies were designed.

[0152] Nonclinical performance studies were conducted in either of two ways. The first method utilized a fully assembled preferred embodiment of the above described assay device 100 HbA1c units containing previously "uploaded" calibration coefficients. In this method, samples were applied to the units for evaluation and the data subsequently downloaded to a personal computer. To accomplish downloading, the units were placed into "docking stations" that mechanically and electrically connected them to a standard computer via the preferred device's communication port and a serial port adapter. The downloaded reflectance values were, in turn, transferred to and displayed in an EXCEL[®] spreadsheet (Microsoft Inc., Redmond, WA) and converted to units of %HbA1c. In this scenario, downloading could take place at any time after the reactions were complete. "Downloadable" information is retained in device units for as long as the batteries are functional. Following the downloading step, the units were discarded.

[0153] The second method utilized "reusable" units. In this method, HbA1c test strips were placed into units and clamped shut on the docking station as described above. Samples were

applied to the units for evaluation, and the reflectance data automatically downloaded in a fashion similar to that for the method described above, except that it took place in "real" time.

[0154] The linearity (recovery) study followed a modified NCCLS protocol (NCCLS Document EP-6-P Vol. 6, No. 18, "Evaluation of Linearity of Quantitative Analytical Methods"). Clinical samples representing low and high %HbA1c were identified. "Low" was defined as samples with analyte concentrations at or near the low end of the device's HbA1c's dynamic range, and "High" was defined conversely. The low and high samples were mixed and labeled into nine preparations as shown in Table 1 in order to assess linearity for %HbA1c.

[0155] Samples were tested in replicates of five for all testing, except for the neat samples (Mixtures 1 and 9) that were tested in replicates of 10. The observed %HbA1c means were compared to the expected results and analyzed in terms of percent recovery. Linear regression (Fig. 9) was performed to assess linearity and to obtain a correlation coefficient. The results from the testing of the pure samples (Mixtures 1 and 9) were used as the reference values from which the expected values were calculated. Percent recovery was calculated as 100 times the observed value divided by the expected value. Summary recovery results are presented in Table 1.

[0156] The data demonstrate that the %HbA1c assay is linear between 2.5 and 14.5 %HbA1c as shown graphically in Fig. 9. The dynamic range for %HbA1c is thus 3% to 15% (rounding to the nearest whole number).

[0157] Another study was conducted to determine the impact of different hematocrit levels on the performance of preferred assay device for HbA1c. The results of this study are shown in tabular form in Table 2 and graphically in Figs. 10A and 10B. Whole blood samples at two %HbA1c levels (diabetic and nondiabetic) were adjusted to differing levels of hematocrit by centrifugation and resuspension of red cells in autologous plasma. These were then tested by standard procedures. Five replicate analyses were performed for each test condition and for each control (native) sample. Upper and lower limits (UL and LL) were calculated for the 99% confidence interval for total error ($\pm [bias + 3 \times SEM]$) from the native sample values.

47

PCV refers to packed cell volume and SEM refers to the standard error of the mean. In Figs. 10A and 10B, upper and lower limits (UL and LL) are shown as dashed lines (---). The data points that are solid black (•) are from samples not within the specified total hemoglobin range for the inventive HbA1c test device.

5

[0158] The results in parentheses in Table 2 represent samples where the total hemoglobin fall outside the specified total hemoglobin limits for the assay (68-200 mg/mL).

Consequently, they would not be reported on the device's LCD and the user would obtain an out-of-range (OR) error code. They are reported here for information only.

10

[0159] These results indicate that all samples within the specified total hemoglobin tolerance for the inventive assay device for HbA1c (68-200 mg/mL) yielded equivalent values. All values fell within the 99% confidence interval for total error from the mean control (native sample) value. The hematocrit range for the assay device for HbA1c is thus

15

20% to 60% PCV. As shown above, samples in this range will give reliable results.

[0160] Fig. 11A shows the test data from the inventive assay device run by professionally trained medical personnel using finger-stick patient samples. The percentage HbA1c results obtained in these studies were substantially equivalent to the results obtained with the

20

certified laboratory test method known as DiaSTAT. Fig. 11B shows a graph of the data from self testing patients using the assay kit of the present invention. Again, the results obtained by non-medical personnel were comparable to the certified laboratory test method DiaSTAT.

25

[0161] The imprecision in the clinical decision range over two days of testing was initially as low as 5.0%CV as seen in the data presented in Table 3 below. Performance did not degrade substantially when testing was expended day-to-day over 5 days as shown in Table below.

Example 2:

[0162] Preparation of the general chemical portion of a strip for the detection of creatinine (e.g.: as shown in Figs. 2I, 2J, 2K and 2L can be made in accordance with the present invention using three separate processes. The following exemplary processes were used in the preparation of the general chemical zone.

[0163] The first process is to impregnate a roll of nylon membrane with a suspension of 15% titanium dioxide. This suspension is prepared by mixing in a high-speed mixer the following components in successive order: 0.25 g/mL 1% PVA 186K; 0.5966 g/mL distilled water; 0.00075 g/mL tripolyphosphate; 0.00075 g/mL fumed silicon dioxide; and 0.15 g/mL titanium dioxide. After coating, the membrane is dried at 37°C for 10 minutes and allowed to equilibrate under dry room conditions for at least 8 hours prior to the second coating.

[0164] The second process is to stripe an enzyme solution using a platform striper with a metering pump such as those made by IVEK of North Springfield, VT. Other applicators suitable for use with the present invention include, but are not limited to, fountain pens, pad printers, pipettes, air brushes, metered dispensing pumps and tip systems, or the like. Other applicators which accurately measure the reagents onto appropriate zones of the predetermined distribution are also suitable. The enzyme solution is striped 5.25 mm from one edge of the processed nylon material impregnated with titanium dioxide. The solution includes: 1000 U/mL creatinine amidohydrolase; 4000 U/mL creatine amidohydrolase; 1000 U/mL succosine oxidase; 1000 U/mL horse radish peroxidase; 22.92 g/L TBS; 10 g/L sucrose; 10 g/L Triton X-100; and 0.1 g/mL xanthan gum.

[0165] The final process is to stripe an indicator solution over the enzyme-striped zone. This coating process is analogous to the one described above. The indicator solution includes: 0.0620 g/mL bis-MAPS-C3; 0.25 mL/mL isopropyl alcohol; 0.005 g/mL sucrose; 0.05 mL/mL Surfactant 10G; 0.05 mL/mL 20% PVP 40K; and 0.65 mL/mL Milli-Q water.

[0166] The metering membrane layer is prepared by impregnating a roll of nylon membrane about 7 mm wide in a buffer solution consisting of 250 mM MOPS0 pH 7.5; and

0.5%(W/V) PVA 186K. This impregnating process is similar to the dip and dry process for the titanium dioxide.

5 [0167] The creatinine zone 208 of Figs. 2I to 2L is prepared according with the following amendments. The nylon shown in Figs. 2I to 2L comprises a metering membrane layer (approximately 5 x 3 mm). The enzyme membrane (2.18 x 3 mm) is attached to a white PET backing with adhesive (ARcare 8072, 22.46 x 3 mil) in the order of sequence illustrated in Figs. 2I to 2K.

10 [0168] Conditions yielding the best proportionality between 15 and 30 mM creatinine standards (in K/S) were selected as optimal. The assay was run by loading 60 μ L of a known creatinine standard into a diagnostic device similar to that described in Fig. 1. The progress of the enzymatic reaction was monitored until an endpoint was obtained which was typically 3 to 5 minutes after application of the sample. Final R/R₀ values for the test zone were
15 obtained by picking the minimum value over the period examined.

[0169] For determination of creatinine, two duplicate strips can be placed in a breadboard reflectance reader that can analyze disposable strips. The reader takes end point reflectance readings for both test zone 1 and test zone 2. A calibration curve generated for creatinine
20 (test zone 2) serves to determine the unknown concentration of the analyte. A calibration curve similar to that produced for determining total hemoglobin ("Analyte 2" in Fig. 8, above) can be made for test zone 2.

[0170] Test zone 1 can be constructed to perform a specific binding assay for albumin for
25 the detection and measurement of microalbuminuria or for another analyte of interest.

[0171] Numerous modifications and variations of the present invention are possible in light of the above teachings. It is therefore to be understood that within the scope of the appended claims, the invention may be practiced otherwise than as specifically described herein.

Table 1. Percent HbA1c recovery.

Mixture No.	Sample Proportion		Observed %HbA1c	N	Expected %HbA1c	Recovery (%)
	Low	High				
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	-	-
Mean						106.7

TABLE 2. SUMMARY HEMATOCRIT TOLERANCE RESULTS.

Sample	Hematocrit (PCV)	DR _x [®] (Total Hb)	DR _x [®] (%HbA1c)	Lower Limit (%HbA1c)	Upper Limit (%HbA1c)
Low %HbA1c (nondiabetic)	(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)		
High %HbA1c (diabetic)	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)		

5

Table 3

Level	Mean	% HbA1c		CV (%)	N(2 days)
		Std Dev			
1	5.9	0.29	4.97	15	
2	10.3	0.80	7.81	15	

WO 2005/086744

PCT/US2005/007276

Table 4

Level	% HbA1c		CV (%)	N(5 days)
	Mean	Std Dev		
1	6.12	0.47	7.66	30
2	11.34	1.02	8.95	30

What is claimed is:

1. A combination body fluid analyte meter and cartridge system, comprising:
 - 5 (a) a body fluid analyte meter, comprising:
 - a housing;
 - a logic circuit disposed within the housing;
 - a visual display disposed on the housing; and
 - a measurement system disposed within the housing; and
 - 10 (b) a cartridge, comprising:
 - at least one lateral flow assay test strip, the lateral flow assay test strip comprising:
 - (i) a lateral flow transport matrix;
 - (ii) a specific binding assay zone on the transport matrix for receiving a
15 fluid sample and performing a specific binding assay to produce a detectable response, and
 - (iii) a general chemical assay zone on the transport matrix for receiving the fluid sample and performing a general chemical assay to produce a detectable response;
- 20 wherein the cartridge is dimensioned to be receivable into the body fluid analyte meter such that the measurement system is positioned to detect the responses in the specific binding assay zone and the general chemical assay zone in the lateral flow assay test strip.
2. The system of claim 1, wherein the measurement system is an optical measurement
25 system.
3. The system of claim 2, wherein the optical measurement system measures reflectance.
4. The system of claim 1, wherein the cartridge is configured to be received into the
30 meter prior to the introduction of the fluid sample into the cartridge.
5. The system of claim 1, wherein the cartridge is a single-use disposable device.
6. The system of claim 1, wherein the body fluid analyte meter is a multi-use device.

7. The system of claim 1, wherein the cartridge further comprises:
a sample receiving pad, and wherein the at least one lateral flow assay test strip
comprises a pair of lateral flow assay test strips, each lateral flow assay test strip being in
5 contact with the sample pad such that when the fluid sample is received onto the sample pad,
the fluid sample wicks onto each of the lateral flow assay test strips such that parallel
reactions occur in the pair of lateral flow assay test strips.
8. The system of claim 1, wherein the lateral flow assay test strip further comprises:
10 a conjugate disposed in a conjugate zone upstream of the specific binding assay zone,
the conjugate reacting in the presence of a first of a plurality of analytes to form the
detectable response in the specific binding assay zone on the transport matrix.
9. The system of claim 8, wherein the conjugate is configured for binding HbA1c.
- 15 10. The system of claim 8, wherein the specific binding assay zone is located upstream of
the general chemical assay zone, wherein the lateral flow assay test strip further comprises:
a conjugate removal zone between the specific binding assay zone and the general
chemical assay zone.
- 20 11. The system of claim 10, wherein the conjugate removal zone is formed by adsorption
of anti-conjugate antibodies.
12. The system of claim 10 wherein the conjugate removal zone is formed by
25 impregnation with a material that binds to and immobilizes the conjugate.
13. The system of claim 12, wherein the conjugate binding material is an antibody
directed against the conjugate.
- 30 14. The system of claim 12, wherein the conjugate binding material is a polymer capable
of bridging between and immobilizing conjugate microparticles.

15. The system of claim 8, wherein the general chemical assay zone is located upstream of the specific binding assay zone.
16. The system of claim 15, wherein there is no conjugate removal zone between the
5 general chemical assay zone and the specific binding assay zone.
17. The system of claim 15, wherein the conjugate zone is disposed between the general chemical assay zone and the specific binding assay zone.
- 10 18. The system of claim 8, wherein the conjugate comprises:
a labeled indicator reagent diffusively immobilized on the transport matrix.
19. The system of claim 18, wherein the labeled indicator reagent comprises colored
microparticles.
- 15 20. The system of claim 18, wherein the labeled indicator reagent comprises fluorescent
microparticles.
21. The system of claim 8, wherein the labeled indicator reagent is a colored
20 microparticle conjugated to an anti-HbA1c antibody.
22. The system of claim 18, wherein the first analyte is an HbA1c antigen.
23. The system of claim 18, wherein the labeled indicator reagent is a particle conjugated
25 to a specific binding partner of the first analyte.
24. The system of claim 18, wherein the labeled indicator reagent is a particle conjugated
to an analyte or analog of the first analyte.
- 30 25. The system of claim 18, wherein the labeled indicator reagent reacts in the presence of
the first analyte to form a mixture containing a first analyte:labeled indicator complex.
- 26 The system of claim 8, further comprising:

a chemical indicator deposited upstream of the general chemical assay zone.

27. The system of claim 26, wherein the chemical indicator is configured to react chemically in the presence of a second analyte to form a detectable response in the general
5 chemical assay zone on the transport matrix.

28. The system of claim 27, wherein the detectable response in the specific binding assay zone is formed from both the first and second analytes, and the detectable response in the general chemical assay zone is formed only from the second analyte.

10

29. The system of claim 26, wherein chemical indicator converts any hemoglobin present in the sample to met-hemoglobin.

30. The system of claim 1, wherein the specific binding assay is a competitive inhibition
15 immunoassay.

31. The system of claim 1, wherein the specific binding assay is a direct competition immunoassay.

20 32. The system of claim 1, wherein the specific binding assay is a sandwich immunoassay.

33. The system of claim 1, wherein the general chemical assay uses a chemical indicator for direct colorimetry.

25 34. The system of claim 1, wherein the specific binding assay is used to detect the level of HbA1c in the sample, and the general chemical assay is used to detect the level of total hemoglobin present in the sample.

35. The system of claim 1, wherein the specific binding assay is used to detect the level of human albumin present in the sample, and the general chemical assay is used to detect the level of creatinine present in the sample.
- 5 36. The system of claim 1, wherein the measurement system is configured to determine the level of the selected analyte in the specific binding assay zone by comparison to the corresponding total detectable response in the general chemical assay zone.
- 10 37. The system of claim 1, wherein the logic circuit is configured to correct the level of the selected analyte in the specific binding assay zone by comparison to the corresponding detectable response in the general chemical assay zone.
38. The system of claim 1, wherein the logic circuit comprises:
pre-stored analyte calibration information.
- 15 39. The system of claim 38, wherein the logic circuit is configured to read the manufacturing lot identification information in the cartridge when the cartridge is received into the housing in order to confirm a proper match to the pre-stored calibration information.
- 20 40. The system of claim 1, wherein the body fluid analyte meter further comprises:
an autostart circuit configured to activate the meter when the body fluid sample is received into the at least one lateral flow test strip in the cartridge.
- 25 41. The system of claim 1, wherein,
the housing comprises a V-shaped stop for centering and aligning the cartridge, and
wherein,
the cartridge comprises a V-shaped notch configured to be received against the V-shaped stop in the housing when the cartridge is received into the body fluid analyte meter.
- 30 42. The system of claim 1, wherein the housing has a fluid sample receiving opening, and the cartridge has a fluid sample receiving opening, and wherein the opening in the housing is disposed above the opening in the cartridge when the cartridge is received into the housing.

43. The system of claim 1, further comprising:
a sample preparation device configured to dispense the fluid sample into the opening
in the cartridge.
- 5
44. The system of claim 1, further comprising:
a sample preparation device configured to dispense the fluid sample into the opening
in the housing.
- 10
45. The system of claim 43, wherein the sample preparation device comprises a diluent.
46. The system of claim 43, wherein the sample preparation device comprises at least one
of the group consisting of a surfactant, a buffer, and sodium ferricyanide.
- 15
47. The system of claim 1, wherein the transport matrix is in the form of an elongated strip
having a proximate end containing the conjugate zone, a central section containing the
specific binding assay zone and a distal end containing the general chemical assay zone.
- 20
48. The system of claim 1, wherein the transport matrix is in the form of a membrane
stack with a first membrane containing the conjugate zone, a second membrane containing
the general chemical assay zone and a third membrane containing the specific binding assay
zone.
- 25
49. The system of claim 48, wherein the first membrane is positioned on top of the second
membrane and the second membrane is positioned on top of the third membrane.
50. The system of claim 1, wherein the fluid sample is lysed whole blood.
51. The system of claim 1, wherein the transport matrix comprises a single continuous
membrane made of the same material.

59

52. The system of claim 1, wherein the transport matrix comprises at least two membranes made of different materials in physical contact with each other.

53. The system of claim 52, wherein the at least two membranes are in end-to-end contact.

5

54. The system of claim 52, wherein the adjacent ends of the at least two membranes are overlapped.

10

55. The system of claim 52, wherein the at least two membranes are positioned one on top of the other.

15

56. The system of claim 52, wherein the conjugate zone and specific binding assay zone are located on a first membrane, and the general chemical assay zone is located on a second membrane.

20

57. The system of claim 52, wherein the first membrane is nitrocellulose, and wherein the second membrane is nylon.

58. The system of claim 52, wherein the conjugate zone is located on a first membrane, and the specific binding assay zone and the general chemical assay zone are located on a second membrane.

25

59. The system of claim 56, wherein the conjugate removal zone is formed by the junction between the first and second membranes.

60. The system of claim 8, wherein the transport matrix comprises at least two membranes made of different materials in physical contact with each other, and wherein the conjugate is disposed on a third membrane in contact with and upstream from the first membrane.

61. The system of claim 60, wherein the conjugate is disposed on the third membrane adjacent to the location where the first and third membranes contact one another.
- 5 62. The system of claim 61, wherein the conjugate is disposed as a sprayed-on stripe on the third membrane.
63. The system of claim 61, wherein the third membrane is cellulose acetate.
- 10 64. The system of claim 1, wherein the cartridge further comprises:
a sample absorbent pad in contact with a downstream end of the lateral flow assay test strip for absorbing excess fluid sample therefrom.
65. A cartridge for use with a body fluid analyte meter, the cartridge comprising:
15 (a) at least one lateral flow assay test strip, the lateral flow assay test strip comprising:
(i) a lateral flow transport matrix;
(ii) a specific binding assay zone on the transport matrix for receiving a fluid sample and performing a specific binding assay to produce a detectable response, and
20 (iii) a general chemical assay zone on the transport matrix for receiving the fluid sample and performing a general chemical assay to produce a detectable response;
wherein the cartridge is dimensioned to be receivable into a body fluid analyte meter such that a measurement system in the body fluid analyte meter is positioned to detect the
25 responses in the specific binding assay zone and the general chemical assay zone in the lateral flow assay test strip.
66. The cartridge of claim 65, wherein the cartridge is a single-use disposable device.
- 30 67. The system of claim 65, wherein the cartridge further comprises:

a sample receiving pad, and wherein the at least one lateral flow assay test strip comprises a pair of lateral flow assay test strips, each lateral flow assay test strip being in contact with the sample pad such that when the fluid sample is received onto the sample pad, the fluid sample wicks onto each of the lateral flow assay test strips such that parallel
5 reactions occur in the pair of lateral flow assay test strips.

68. The system of claim 65, wherein the lateral flow assay test strip further comprises:
a conjugate disposed in a conjugate zone upstream of the specific binding assay zone,
the conjugate reacting in the presence of a first of a plurality of analytes to form the
10 detectable response in the specific binding assay zone on the transport matrix.

69. The system of claim 68, wherein the conjugate is configured for binding HbA1c.

70. The system of claim 68, wherein the specific binding assay zone is located upstream
15 of the general chemical assay zone, wherein the lateral flow assay test strip further comprises:
a conjugate removal zone between the specific binding assay zone and the general
chemical assay zone.

71. The system of claim 70, wherein the conjugate removal zone is formed by adsorption
20 of anti-conjugate antibodies.

72. The system of claim 70, wherein the conjugate removal zone is formed by
impregnation with a material that binds to and immobilizes the conjugate.

25 73. The system of claim 72, wherein the conjugate binding material is an antibody
directed against the conjugate.

74. The system of claim 72, wherein the conjugate binding material is a polymer capable
of bridging between and immobilizing conjugate microparticles.

30

75. The system of claim 68, wherein the general chemical assay zone is located upstream
of the specific binding assay zone.

62/67

76. The system of claim 75, wherein there is no conjugate removal zone between the general chemical assay zone and the specific binding assay zone.
77. The system of claim 75, wherein the conjugate zone is disposed between the general chemical assay zone and the specific binding assay zone.
78. The system of claim 68, wherein the conjugate comprises:
a labeled indicator reagent diffusively immobilized on the transport matrix.
79. The system of claim 78, wherein the labeled indicator reagent comprises colored microparticles.
80. The system of claim 78, wherein the labeled indicator reagent comprises fluorescent microparticles.
81. The system of claim 68, wherein the labeled indicator reagent is a colored microparticle conjugated to an anti-HbA1c antibody.
82. The system of claim 78, wherein the first analyte is an HbA1c antigen.
83. The system of claim 78, wherein the labeled indicator reagent is a particle conjugated to a specific binding partner of the first analyte.
84. The system of claim 78, wherein the labeled indicator reagent is a particle conjugated to an analyte or analog of the first analyte.
85. The system of claim 78, wherein the labeled indicator reagent reacts in the presence of the first analyte to form a mixture containing a first analyte:labeled indicator complex.
86. The system of claim 68, further comprising:
a chemical indicator deposited upstream of the general chemical assay zone.

87. The system of claim 86, wherein the chemical indicator is configured to react chemically in the presence of a second analyte to form a detectable response in the general chemical assay zone on the transport matrix.

5 88. The system of claim 87, wherein the detectable response in the specific binding assay zone is formed from both the first and second analytes, and the detectable response in the general chemical assay zone is formed only from the second analyte.

89. The system of claim 86, wherein chemical indicator converts any hemoglobin present
10 in the sample to met-hemoglobin.

90. The system of claim 65, wherein the specific binding assay is a competitive inhibition immunoassay.

15 91. The system of claim 65, wherein the specific binding assay is a direct competition immunoassay.

92. The system of claim 65, wherein the specific binding assay is a sandwich immunoassay.

20 93. The system of claim 65, wherein the general chemical assay uses a chemical indicator for direct colorimetry.

94. The system of claim 65, wherein the specific binding assay is used to detect the level
25 of HbA_{1c} in the sample, and the general chemical assay is used to detect the level of total hemoglobin present in the sample.

- 64
95. The system of claim 65, wherein the specific binding assay is used to detect the level of human albumin present in the sample, and the general chemical assay is used to detect the level of creatinine present in the sample.
- 5 96. The system of claim 65, wherein the transport matrix is in the form of an elongated strip having a proximate end containing the conjugate zone, a central section containing the specific binding assay zone and a distal end containing the general chemical assay zone.
- 10 97. The system of claim 65, wherein the transport matrix is in the form of a membrane stack with a first membrane containing the conjugate zone, a second membrane containing the general chemical assay zone and a third membrane containing the specific binding assay zone.
- 15 98. The system of claim 97, wherein the first membrane is positioned on top of the second membrane and the second membrane is positioned on top of the third membrane.
99. The system of claim 65, wherein the fluid sample is lysed whole blood.
- 20 100. The system of claim 65, wherein the transport matrix comprises a single continuous membrane made of the same material.
101. The system of claim 65, wherein the transport matrix comprises at least two membranes made of different materials in physical contact with each other.
- 25 102. The system of claim 101, wherein the at least two membranes are in end-to-end contact.

103. The system of claim 101, wherein the adjacent ends of the at least two membranes are overlapped.

104. The system of claim 101, wherein the at least two membranes are positioned one on top of the other.

105. The system of claim 101, wherein the conjugate zone and specific binding assay zone are located on a first membrane, and the general chemical assay zone is located on a second membrane.

10

106. The system of claim 101, wherein the first membrane is nitrocellulose, and wherein the second membrane is nylon.

107. The system of claim 101, wherein the conjugate zone is located on a first membrane, and the specific binding assay zone and the general chemical assay zone are located on a second membrane.

108. The system of claim 107, wherein the conjugate removal zone is formed by the junction between the first and second membranes.

20

109. The system of claim 68, wherein the transport matrix comprises at least two membranes made of different materials in physical contact with each other, and wherein the conjugate is disposed on a third membrane in contact with and upstream from the first membrane.

25

110. The system of claim 109, wherein the conjugate is disposed on the third membrane adjacent to the location where the first and third membranes contact one another.

111. The system of claim 110, wherein the conjugate is disposed as a sprayed-on stripe on the third membrane.

112. The system of claim 110, wherein the third membrane is cellulose acetate.

5

113. The system of claim 65, wherein the cartridge further comprises:

a sample absorbent pad in contact with a downstream end of the lateral flow assay test strip for absorbing excess fluid sample therefrom.

10 114. The cartridge of claim 65, wherein the cartridge further comprises:
an identification tag configured to be read by the meter.

115. The cartridge of claim 114, wherein the identification tag is an optically scanned barcode.

15

116. A lateral flow assay test strip, comprising:

(i) a transport matrix;

(ii) a specific binding assay zone on the transport matrix for receiving a fluid sample and performing a specific binding assay to produce a detectable response, and

20

(iii) a general chemical assay zone on the transport matrix for receiving the fluid sample and performing a general chemical assay to produce a detectable response, wherein the lateral flow assay test strip is formed from a single continuous membrane of material.

117. The lateral flow assay test strip of claim 116, wherein the specific binding assay zone
25 is upstream of the general assay zone.

118. The test strip of claim 117, further comprising:
a conjugate removal zone disposed between the specific binding assay zone and the general chemical assay zone.

5 119. The test strip of claim 118, wherein the conjugate removal zone is formed by adsorption of anti-conjugate antibodies.

120. The test strip of claim 119, wherein the conjugate removal zone is formed by impregnation with a material that binds to and immobilizes the conjugate.

10

121. The test strip of claim 120, wherein the conjugate binding material is an antibody directed against the conjugate.

122. The test strip of claim 120, wherein the conjugate binding material is a polymer
15 capable of bridging between and immobilizing conjugate microparticles.

123. The test strip of claim 116, wherein the specific binding assay zone is downstream of the general assay zone.

20 124. The test strip of claim 116, wherein the transport matrix is made of nitrocellulose.

125. The system of claim 116, wherein the lateral flow assay test strip further comprises:
a conjugate disposed in a conjugate zone upstream of the specific binding assay zone,
the conjugate reacting in the presence of a first of a plurality of analytes to form the
25 detectable response in the specific binding assay zone on the transport matrix.

126. The system of claim 125, wherein the conjugate is configured for binding HbA1c.

127. The system of claim 125, wherein the specific binding assay zone is located upstream
30 of the general chemical assay zone, wherein the lateral flow assay test strip further comprises:
a conjugate removal zone between the specific binding assay zone and the general chemical assay zone.

128. The system of claim 127, wherein the conjugate removal zone is formed by adsorption of anti-conjugate antibodies.

129. The system of claim 127, wherein the conjugate removal zone is formed by
5 impregnation with a material that binds to and immobilizes the conjugate.

130. The system of claim 129, wherein the conjugate binding material is an antibody directed against the conjugate.

10 131. The system of claim 129, wherein the conjugate binding material is a polymer capable of bridging between and immobilizing conjugate microparticles.

132. The system of claim 125, wherein the general chemical assay zone is located upstream of the specific binding assay zone.

15 133. The system of claim 132, wherein there is no conjugate removal zone between the general chemical assay zone and the specific binding assay zone.

134. The system of claim 132, wherein the conjugate zone is disposed between the general
20 chemical assay zone and the specific binding assay zone.

135. The system of claim 125, wherein the conjugate comprises:
a labeled indicator reagent diffusively immobilized on the transport matrix.

25 136. The system of claim 135, wherein the labeled indicator reagent comprises colored microparticles.

137. The system of claim 135, wherein the labeled indicator reagent comprises fluorescent
microparticles.

30 138. The system of claim 125, wherein the labeled indicator reagent is a colored microparticle conjugated to an anti-HbA1c antibody.

139. The system of claim 135, wherein the first analyte is an HbA1c antigen.

140. The system of claim 135, wherein the labeled indicator reagent is a particle conjugated to a specific binding partner of the first analyte.

5

141. The system of claim 135, wherein the labeled indicator reagent is a particle conjugated to an analyte or analog of the first analyte.

142. The system of claim 135, wherein the labeled indicator reagent reacts in the presence of the first analyte to form a mixture containing a first analyte:labeled indicator complex.

10

143. The system of claim 125, further comprising:
a chemical indicator deposited upstream of the general chemical assay zone.

15 144. The system of claim 143, wherein the chemical indicator is configured to react chemically in the presence of a second analyte to form a detectable response in the general chemical assay zone on the transport matrix.

145. The system of claim 144, wherein the detectable response in the specific binding assay zone is formed from both the first and second analytes, and the detectable response in the general chemical assay zone is formed only from the second analyte.

20

146. The system of claim 143, wherein chemical indicator converts any hemoglobin present in the sample to met-hemoglobin.

25 147. The system of claim 116, wherein the specific binding assay is a competitive inhibition immunoassay.

148. The system of claim 116, wherein the specific binding assay is a direct competition immunoassay.

70

149. The system of claim 116, wherein the specific binding assay is a sandwich immunoassay.

150. The system of claim 116, wherein the general chemical assay uses a chemical
5 indicator for direct colorimetry.

151. The system of claim 116, wherein the specific binding assay is used to detect the level of HbA1c in the sample, and the general chemical assay is used to detect the level of total hemoglobin present in the sample.

10

152. The system of claim 116, wherein the specific binding assay is used to detect the level of human albumin present in the sample, and the general chemical assay is used to detect the level of creatinine present in the sample.

15 153. A transverse flow assay test strip, comprising:
a transport matrix comprising a stack of membranes;
a specific binding assay zone on the transport matrix for receiving a fluid sample and performing a specific binding assay to produce a detectable response, and
a general chemical assay zone on the transport matrix for receiving the fluid sample
20 and performing a general chemical assay to produce a detectable response.

154. The transverse flow assay test strip of claim 153, wherein the transport matrix comprises:

a membrane stack with a first membrane containing the conjugate zone, a second
25 membrane containing the general chemical assay zone and a third membrane containing the specific binding assay zone.

155. The test strip of claim 154, wherein the first membrane is positioned on top of the second membrane and the second membrane is positioned on top of the third membrane.



156. The test strip of claim 155, wherein the detectable response in the general chemical zone is measurable from the membrane at the top of the stack and the detectable response in the specific binding assay zone is measurable from the membrane at the bottom of the stack.

5 157. The test strip of claim 153, wherein the detectable response in the general chemical zone is measurable from the membrane at the bottom of the stack and the detectable response in the specific binding assay zone is measurable from the membrane at the top of the stack.

158. A lateral flow assay test strip, comprising:
10 a lateral flow transport matrix;
a specific binding assay zone on the transport matrix for receiving a fluid sample and performing a specific binding assay to detect the level of human albumin present in the fluid sample, and
a general chemical assay zone on the transport matrix for receiving the fluid sample
15 and performing a general chemical assay to detect the level of creatinine present in the fluid sample.

22

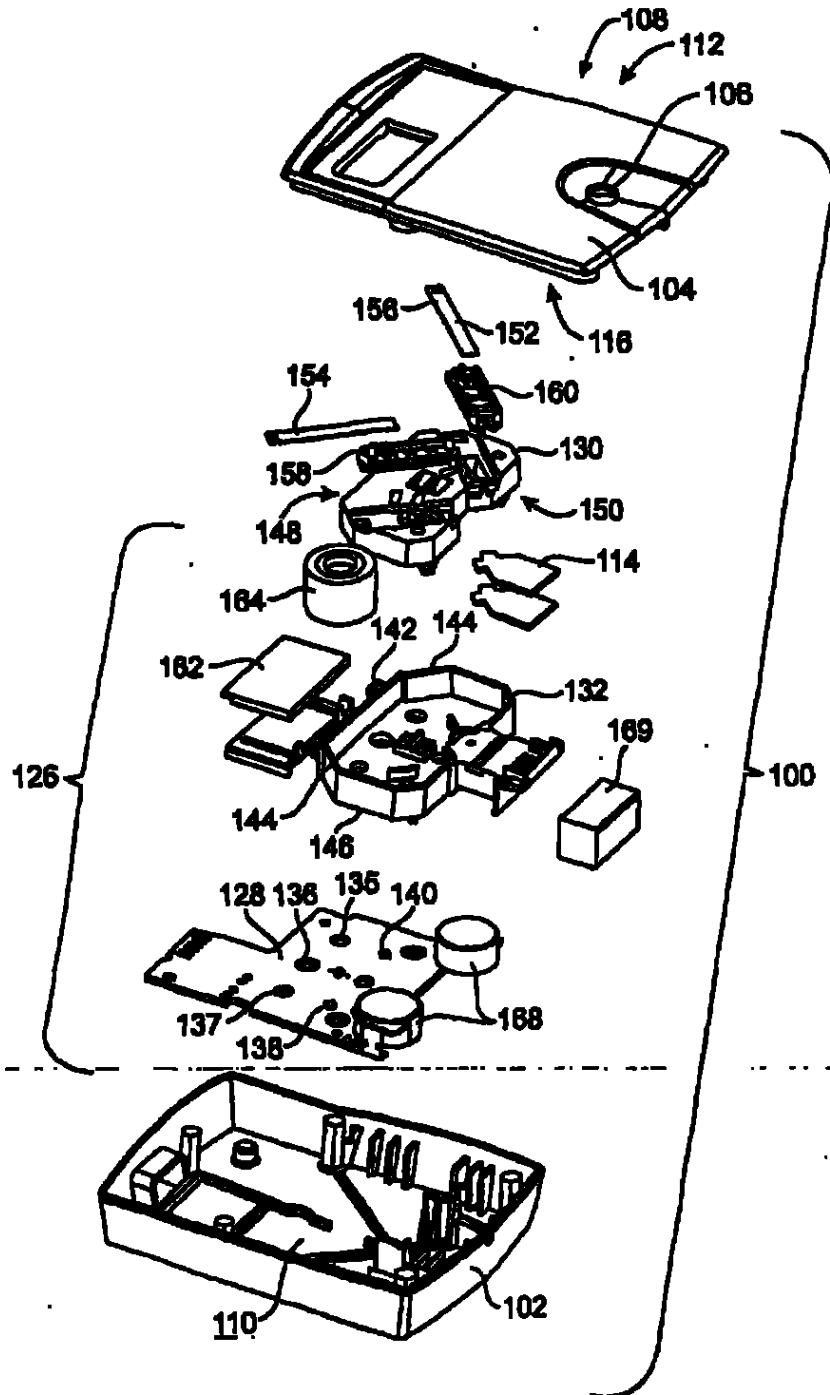
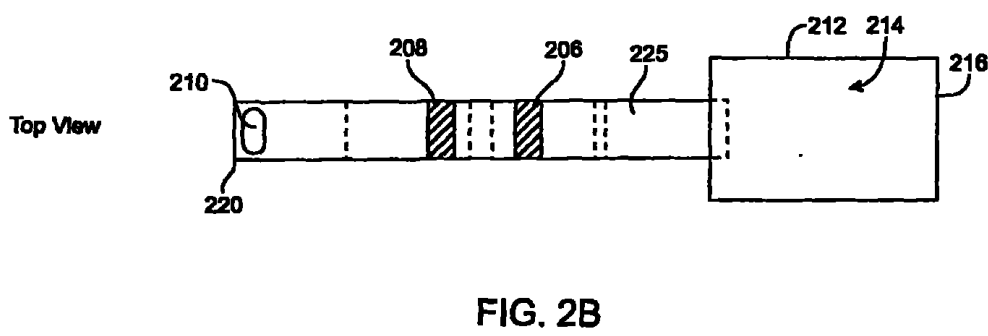
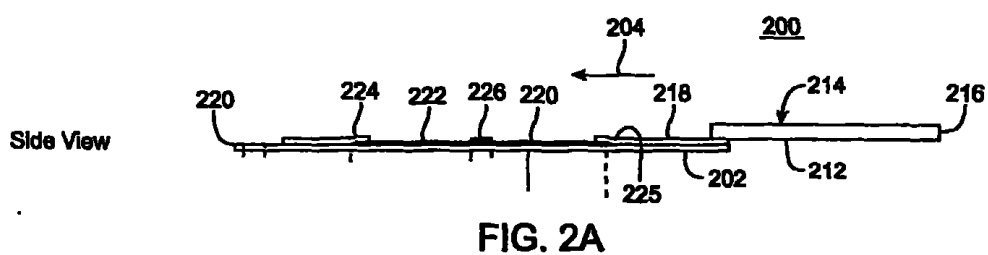


FIG. 1

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)



79 *[Handwritten mark]*



FIG. 2C



FIG. 2D



FIG. 2E

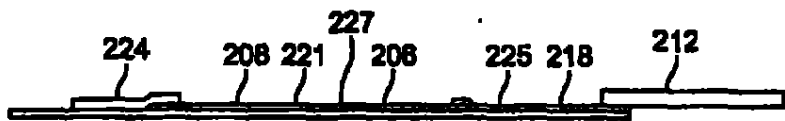


FIG. 2F



FIG. 2G



FIG. 2H



FIG. 2I

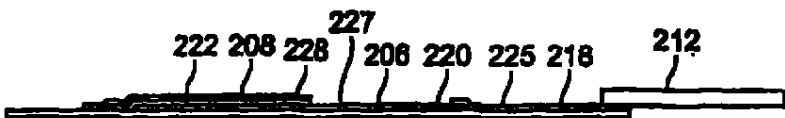
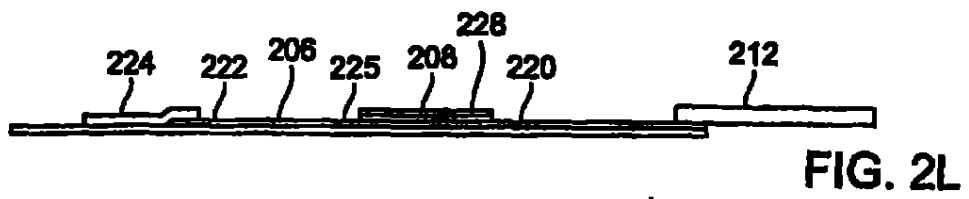
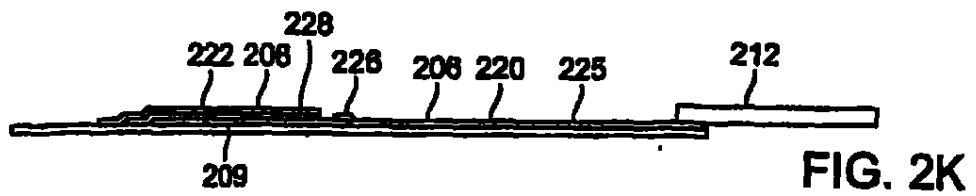


FIG. 2J



26
76

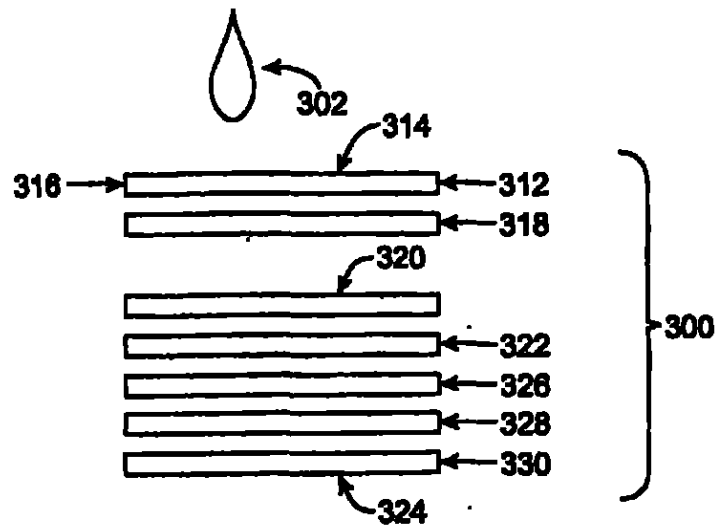


FIG. 3A

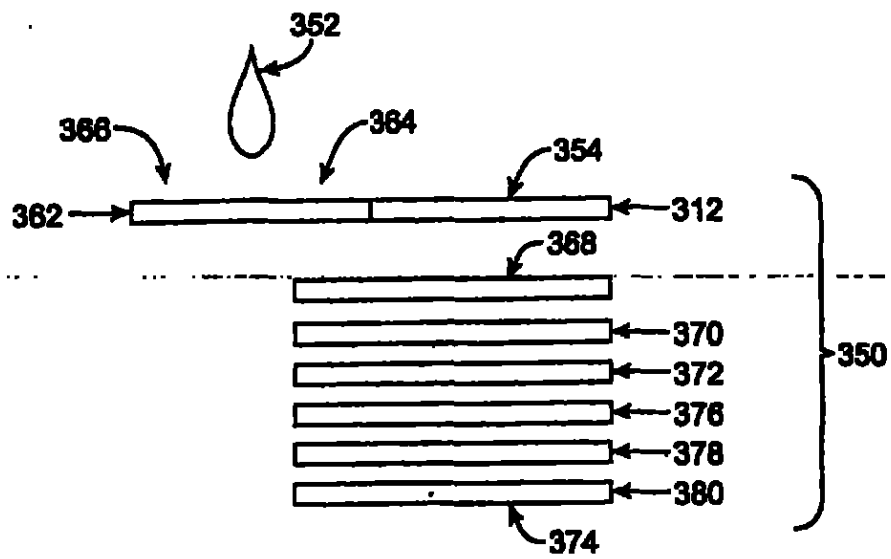
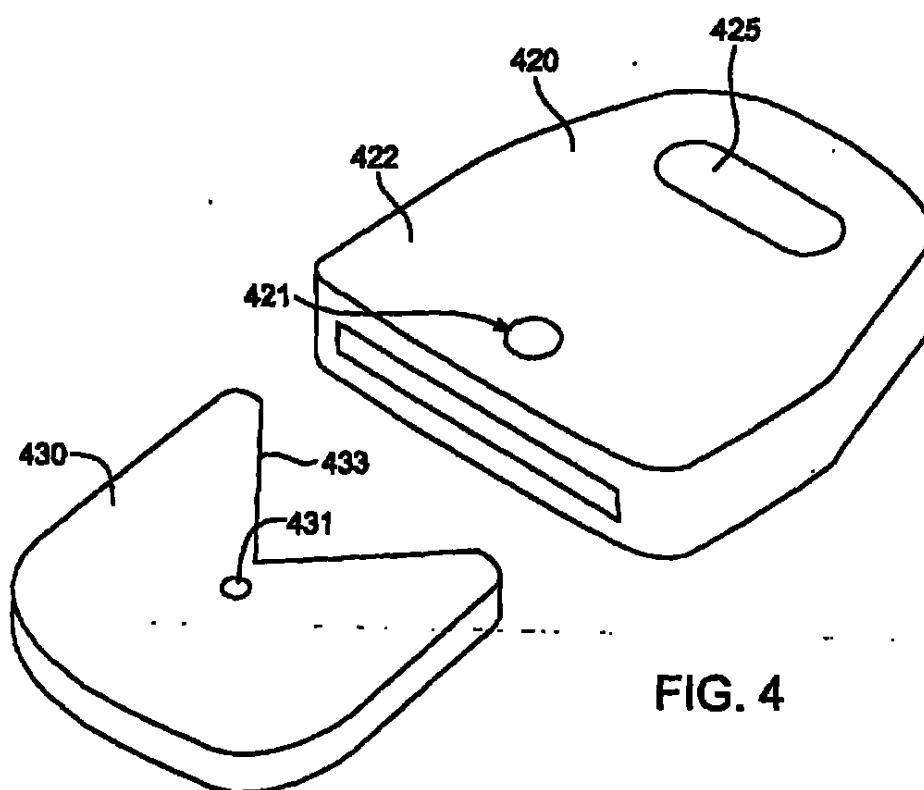


FIG. 3B



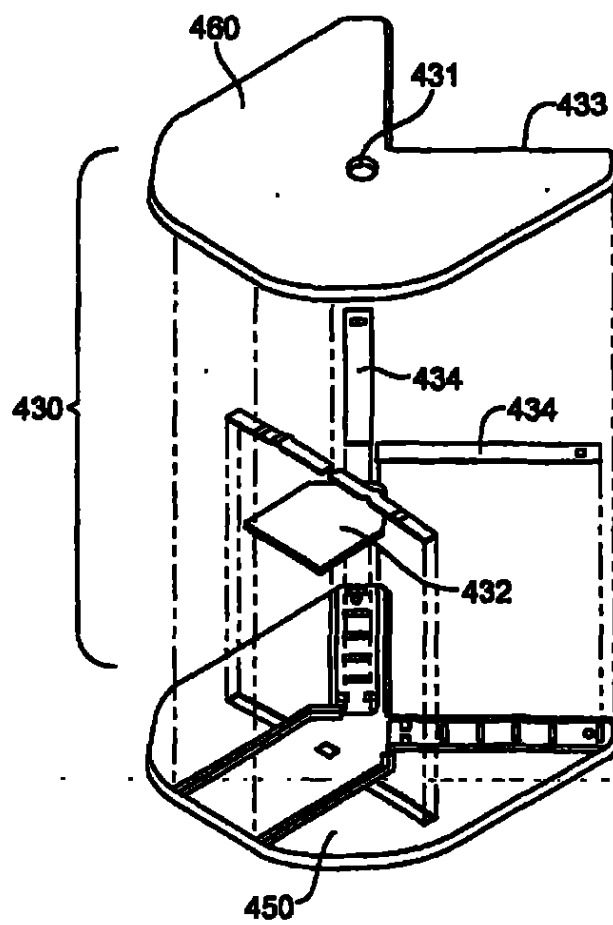


FIG. 5A

79

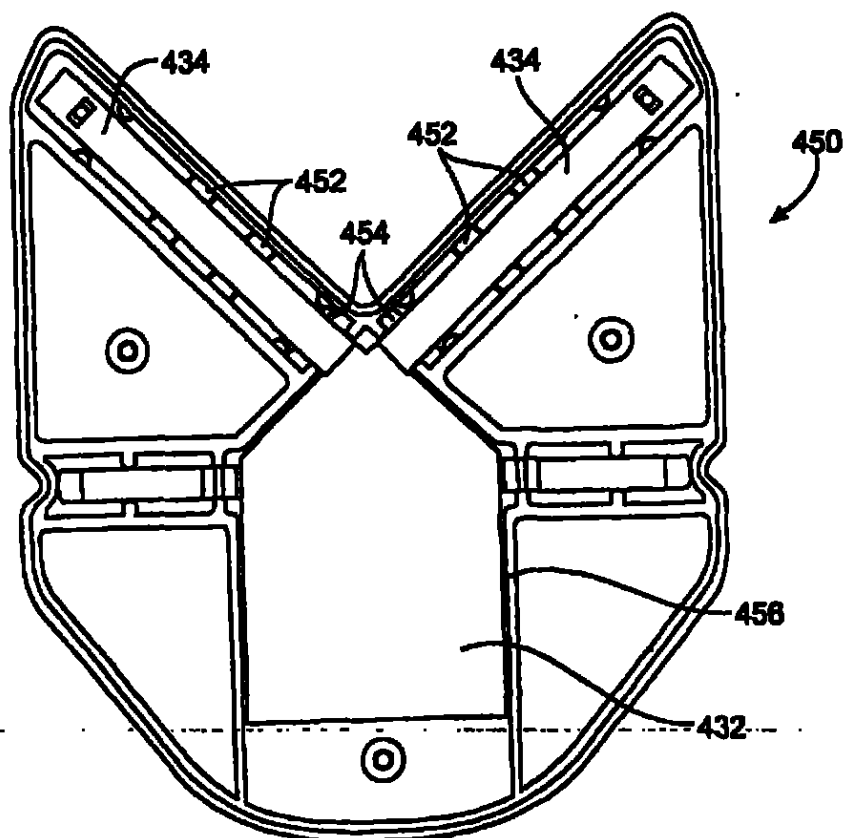


FIG. 5B

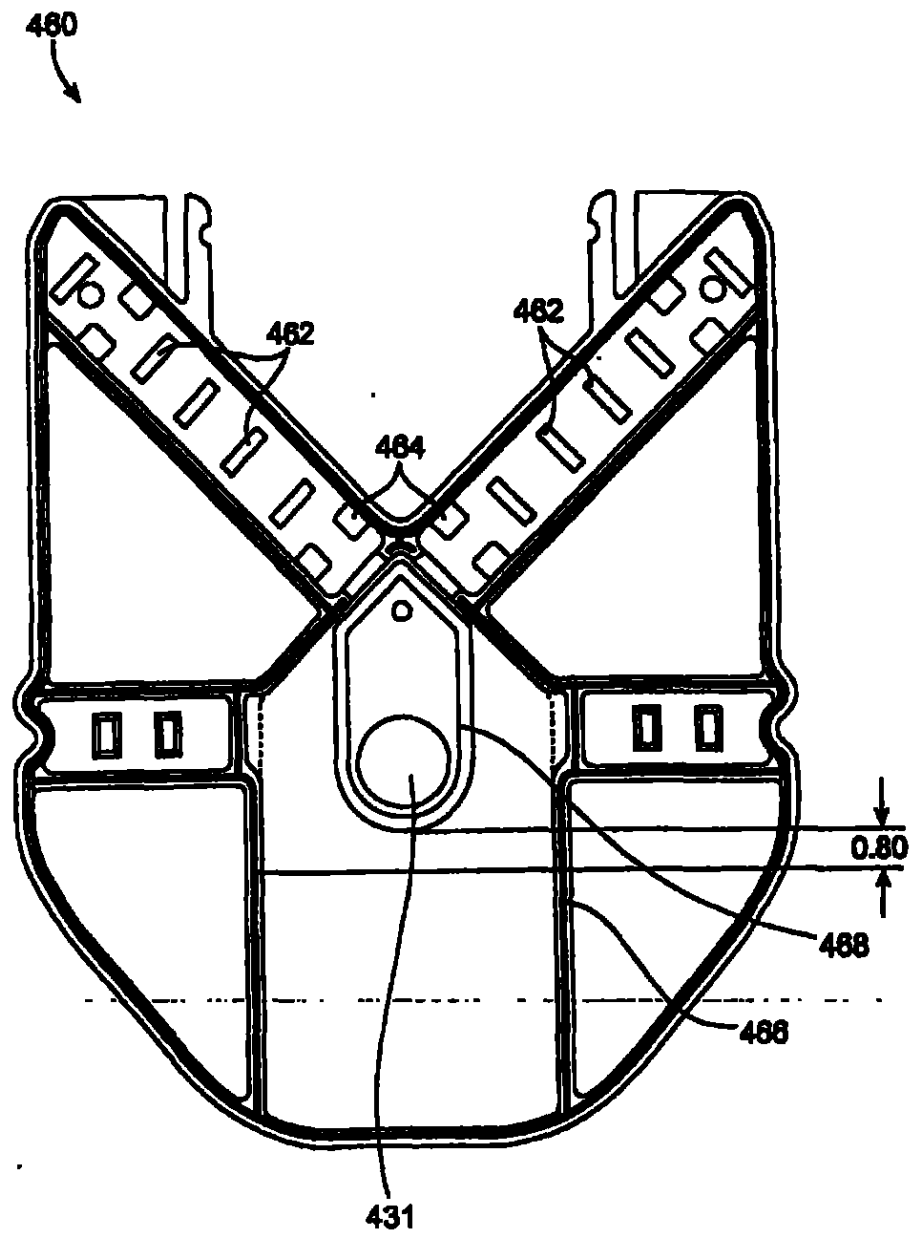


FIG. 5C

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

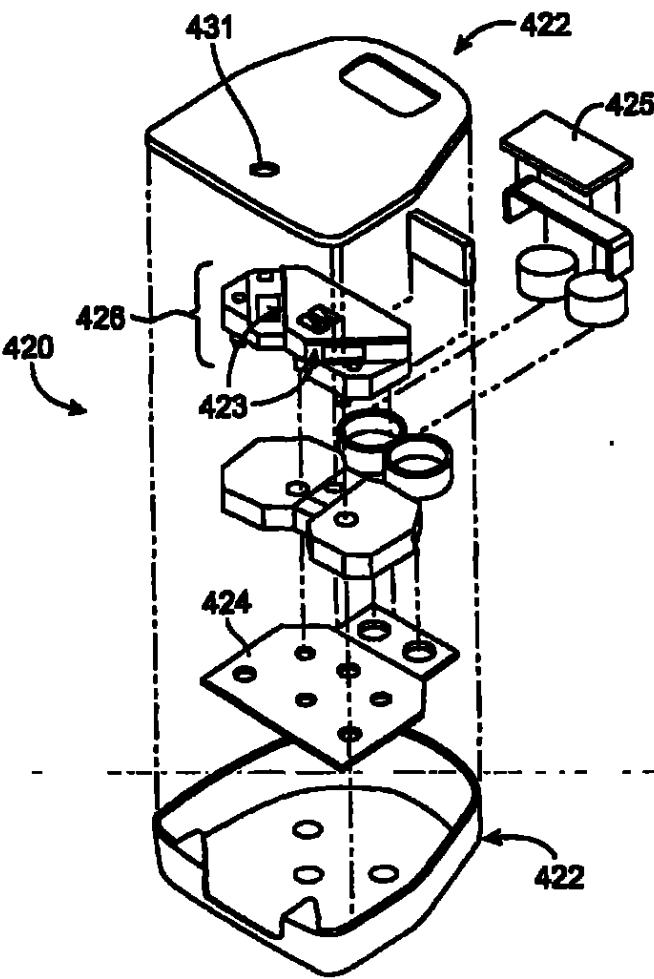


FIG. 6

82

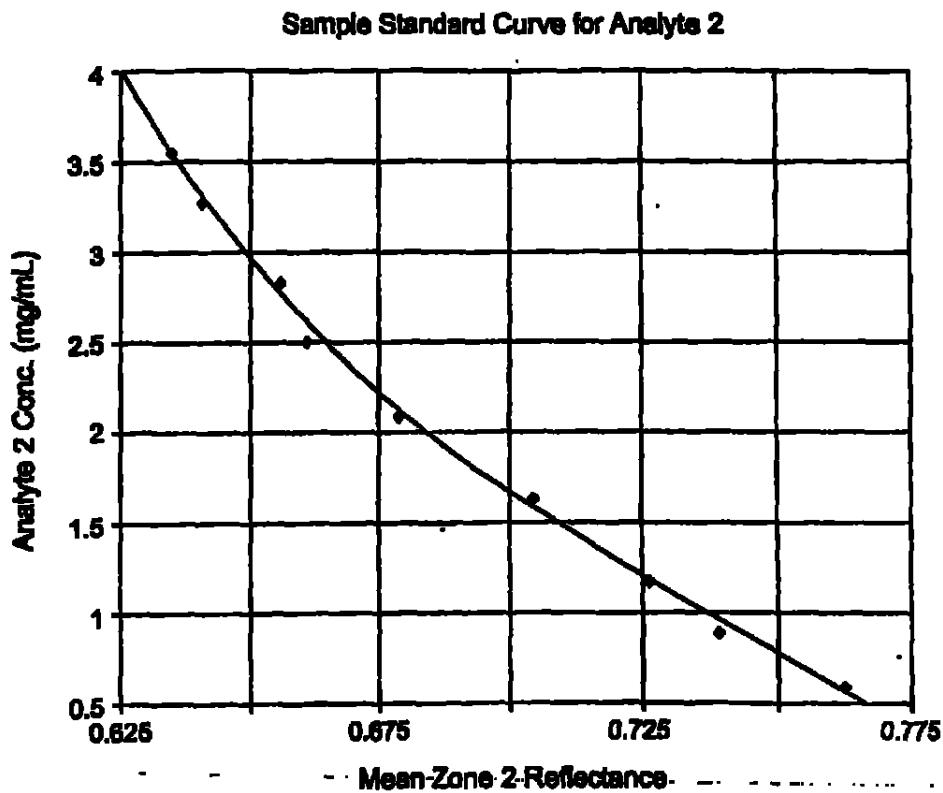


FIG. 7

12 / 16

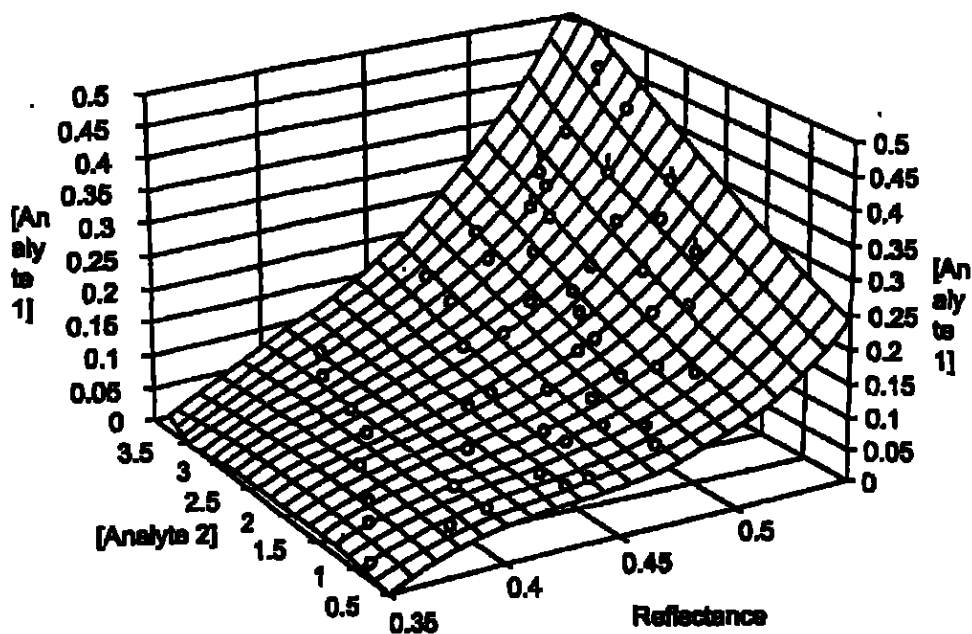


FIG. 8

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

84

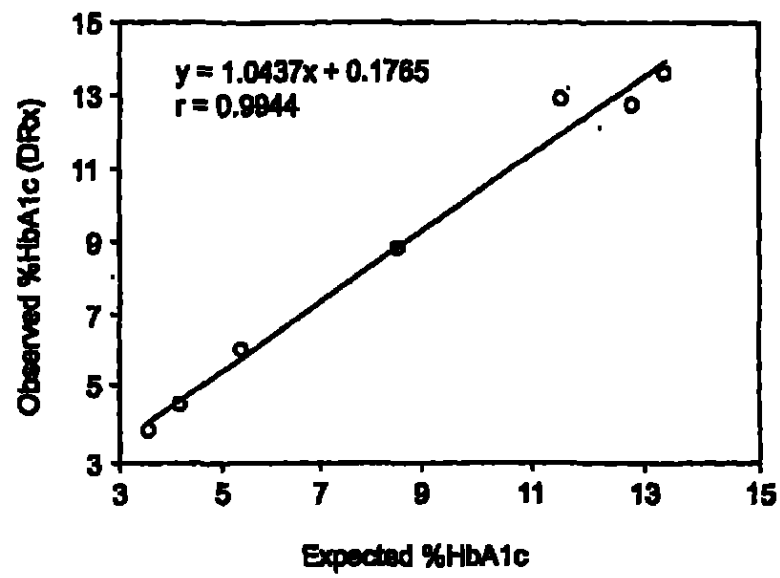


FIG. 9

85

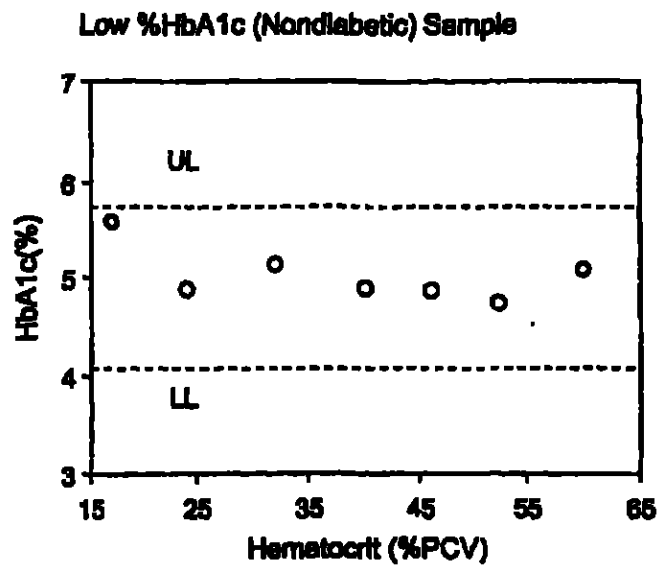


FIG. 10A

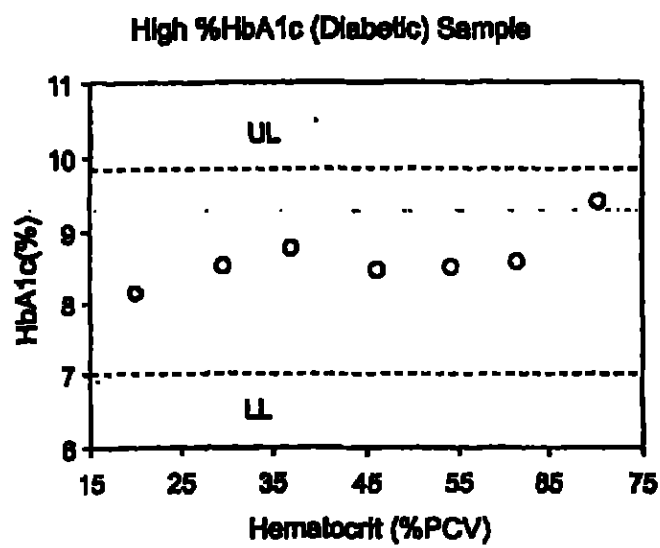


FIG. 10B

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

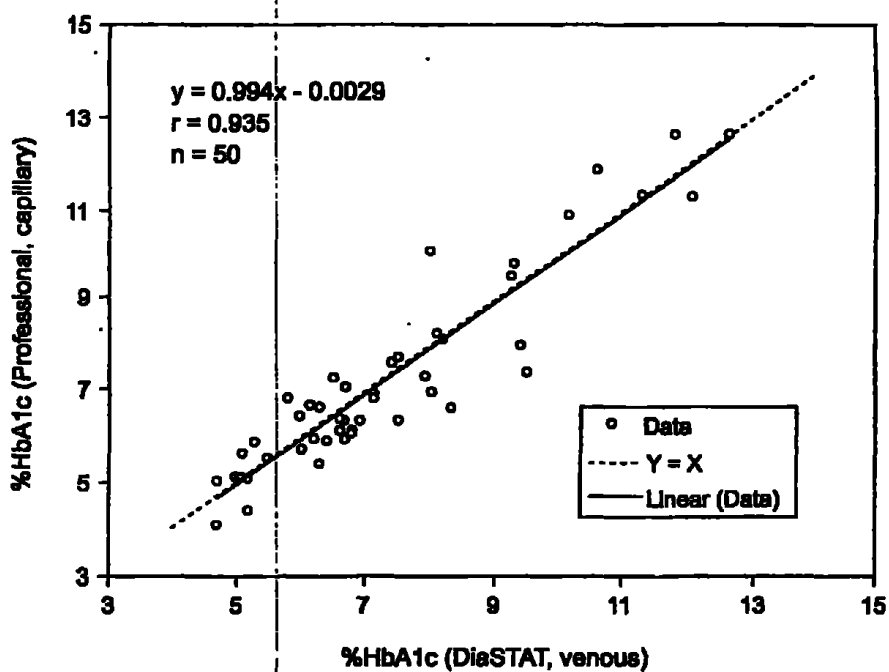


FIG. 11A

86

WO 2005/06714

○

15 / 16

○

PCT/US2004/07276

86

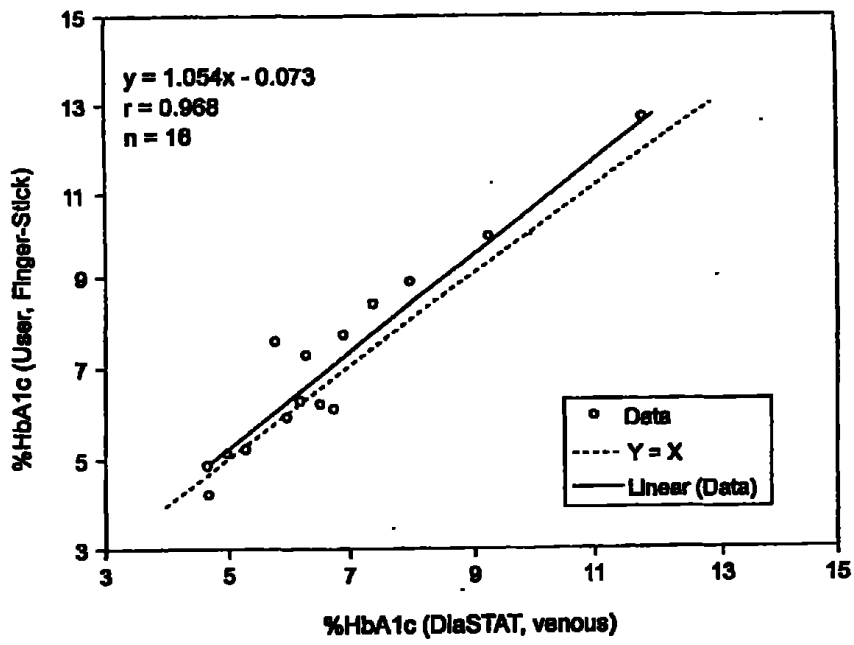


FIG. 11B

**SISTEMA DE MEDIDOR DE ANALITOS DE FLUIDOS CORPORALES Y
CARTUCHO, PARA REALIZAR ENSAYOS COMBINADOS DE QUÍMICA GENERAL
5 Y DE UNIÓN ESPECÍFICA**

Solicitudes Relacionadas

El presente invento reivindica prioridad sobre la solicitud de la patente provisional
US serial No. 60/551.595, presentada el 8 de marzo de 2004, titulada Medidor de Analitos
10 de Fluidos Corporales Multiuso y Cartuchos Asociados; la divulgación entera se incorpora
en la presente como referencia en su totalidad para todos los propósitos.

Campo Técnico

El presente invento se relaciona con sistemas de medición de analitos de fluidos
corporales en general y, en la realización de ejemplo, con sistemas de medición de
hemoglobina A1c (HbA1c).

Fundamento del Invento

Para muchos analitos tales como los marcadores para embarazo y ovulación, las
pruebas cualitativas o semi-cuantitativas son apropiadas. Sin embargo, existe una variedad
20 de analitos que requieren cuantificación exacta. Estos incluyen glucosa, colesterol,
colesterol HDL, triglicéridos, una variedad de fármacos terapéuticos tales como teofilina,
niveles de vitaminas, y otros indicadores de salud. Generalmente, su cuantificación se ha
realizado a través del uso de un instrumento. Aunque apropiados para análisis clínicos,
25 estos métodos generalmente son indeseables para pruebas en el lugar de atención en
consultorios médicos y en el hogar debido al costo del instrumento.

Los muy conocidos ensayos analíticos "cuantitativos" en el estado de la técnica
anterior en realidad proporcionan un resultado cuantitativo verdadero. Por ejemplo, la
patente americana 5.073.484 de Swanson divulga la "determinación cuantitativa de un
30 analito" al utilizar una cascada de zonas de pruebas de umbral múltiple. Cada zona de
prueba indica en una forma binaria que la cantidad de un analito en una muestra está por

encima o por debajo de una cierta concentración predeterminada. Cada zona de prueba por lo tanto determina solamente una comparación con relación a un valor de umbral, y no una concentración exacta de analitos. Entre zonas de prueba sucesivas, se puede determinar solamente un rango para la concentración de analitos. Aún comparando resultados de cada una de las zonas de prueba, se puede determinar la concentración exacta de analitos. No se divulga un ensayo cuantitativo verdadero. Además, la curva de calibración del ensayo de Swanson es discontinua, identificando puntos de datos discretos sin interpolación entre los mismos.

5 Otro analito específico que requiere cuantificación exacta es la hemoglobina A1c (HbA1c), una forma de hemoglobina glicosilada que indica un control del azúcar en la sangre del paciente sobre el periodo anterior de dos a tres meses. HbA1c se forma cuando la glucosa en la sangre se combina irreversiblemente con hemoglobina para formar hemoglobina glicosilada estable. Puesto que el periodo de vida normal de los glóbulos rojos esta entre 90 y 120 días, la HbA1c solamente será eliminada cuando los glóbulos rojos son reemplazados. Los valores de HbA1c por lo tanto son directamente proporcionales a la concentración de glucosa en la sangre durante todo el periodo de vida de los glóbulos rojos y no están sometidos a las fluctuaciones que se observan con el monitoreo diario de glucosa en sangre.

10 La Asociación de Diabetes Americana (ADA) recomienda HbA1c como la mejor prueba para investigar si el azúcar en la sangre de un paciente está bajo control durante un periodo de tiempo. La realización de la prueba se recomienda cada tres meses para pacientes tratados con insulina, durante cambios de tratamiento, o cuando la glucosa en la sangre está elevada. Para pacientes estables sobre agentes orales, la frecuencia recomendada es al menos dos veces por año.

25 Mientras el valor HbA1c es un índice de la media de glucosa en sangre sobre el anterior periodo de dos a tres meses, éste es ponderado para la mayoría de valores de glucosa recientes. Este sesgo se debe a la destrucción y reemplazo natural del cuerpo de glóbulos rojos. Puesto que los glóbulos rojos constantemente son destruidos y reemplazados, no se requieren 120 días para detectar un cambio clínicamente significativo en HbA1c después de un cambio significativo en la media de glucosa en sangre. Por consiguiente, aproximadamente 50% del valor HbA1c representa la concentración media de glucosa

30

sobre los 30 días anteriores inmediatos, aproximadamente 25% del valor HbA1c representa la concentración media de glucosa sobre los 60 días anteriores y el restante 25% del valor HbA1c representa la concentración media de glucosa sobre los 90 días anteriores.

El Programa de Estandarización de Glicohemoglobina Nacional (NGSP) certifica laboratorios y procedimientos de prueba para HbA1c, así como también establece un protocolo de precisión y otros programas estandarizados. Estudios recientes han enfatizado el valor clínico y terapéutico de tener resultados HbA1c inmediatamente en el contexto de una consulta médica. Actualmente, los pacientes que necesitan prueba de HbA1c deben enviar muestras hematológicas para análisis de laboratorio. El período de tiempo que el paciente y el profesional médico deben esperar depende de la disponibilidad de los recursos de laboratorio. El tratamiento potencial del paciente es retardado hasta obtener los resultados prueba. Esto se convierte en un procedimiento de tratamiento demorado y costoso que tiene efectividad disminuida.

La necesidad de un ensayo verdaderamente cuantitativo y oportunamente diagnóstico, utilizable en el sitio de atención, recientemente ha tomado mayor importancia a medida que numerosas organizaciones del sector de la salud han adoptado manejo de enfermedades. Una de las metodologías utilizadas actualmente para racionalizar el uso de manejo de enfermedades y demostrar su retorno sobre investigación es la estratificación de riesgo clínico. Esto involucra identificación y análisis de poblaciones y sub-poblaciones de pacientes con condiciones similares y grados variables de severidad en la enfermedad que padecen, y evaluación de su riesgo de experimentar ciertos resultados adversos. La estratificación de riesgo proporciona la capacidad para segmentar una población en grupos y subgrupos similares, con base en tales factores (entre otros) como su riesgo relativo de: sufrir resultados adversos específicos (ej., ataques cardíacos, apoplejías, cáncer, embarazo diabético, etc.); requerir hospitalización, sala de emergencias o consulta médica; incurrir en ciertos niveles de gastos para diagnóstico y tratamiento; y, mortalidad, morbilidad, y otras complicaciones. Cuando una organización ha estratificado pacientes según sus diferentes niveles de riesgo clínico, entonces esta puede diseñar, desarrollar e implementar intervenciones específicas que tienen mucha mayor oportunidad de mejorar los resultados del paciente a costo efectivo.

Por lo tanto, existe una necesidad en el campo diagnóstico para un método y dispositivo para cuantificación exacta de analitos tales como HbA1c que sea suficientemente barato, oportuno, eficiente, durable, y confiable para utilizar en un dispositivo de diagnóstico que luego permitiría uso en el sitio de atención por individuos capacitados y no capacitados en sitios tales como la casa, sitios de emergencias médicas, consultorios médicos, y otros sitios fuera de una clínica. Que el dispositivo sea desechable o reutilizable, cumplir con esta necesidad requiere la realización de múltiples ensayos simultáneos a partir de una única fuente de muestras.

10 Resumen del Presente Invento

En una primera realización preferida, el presente invento proporciona un sistema de combinación de medidor de analitos de fluidos corporales y cartucho, incluyendo: (a) un medidor de analitos de fluidos corporales y (b) un cartucho con al menos una tira de ensayo de flujo lateral en el mismo, la tira de ensayo de flujo lateral con: (i) una matriz de transporte de flujo lateral; (ii) una zona de ensayo de unión específica sobre la matriz de transporte para recibir una muestra de fluido y realizar un ensayo de unión específica para producir una respuesta detectable, y (iii) una zona de ensayo de química general sobre la matriz de transporte para recibir la muestra de fluido y realizar un ensayo de química general para producir una respuesta detectable; en donde el cartucho tiene dimensiones para ser recibido en el medidor de analitos de fluido corporal tal que un sistema de medición es posicionado para detectar las respuestas en la zona de ensayo de unión específica y la zona de ensayo de química general en la tira de ensayo de flujo lateral. Preferiblemente, el sistema de medición es un sistema de medición óptico. Más preferiblemente, el sistema de medición es un sistema óptico de medición de reflectancia.

En una segunda realización preferida, el presente invento proporciona un cartucho para utilizar con un medidor de analitos de fluidos corporales, el cartucho teniendo al menos una tira de ensayo de flujo lateral en el mismo, la tira de ensayo de flujo lateral teniendo: (i) una matriz de transporte de flujo lateral, (ii) una zona de ensayo de unión específica sobre la matriz de transporte para recibir una muestra de fluido y realizar un ensayo de unión específica para producir una respuesta detectable, y (iii) una zona de ensayo de química general sobre la matriz de transporte para recibir la muestra de fluido y

realizar un ensayo de química general para producir una respuesta detectable; en donde el cartucho tiene dimensiones para ser recibido en el medidor de analitos de fluidos corporales tal que un sistema de medición en el medidor de analitos de fluidos corporales es colocado para detectar las respuestas en la zona de ensayo de unión específica y la zona de ensayo de química general en la tira de ensayo de flujo lateral.

En una tercera realización preferida, el presente invento proporciona una tira de ensayo de flujo lateral, que tiene: (i) una matriz de transporte; (ii) una zona de ensayo de unión específica sobre la matriz de transporte para recibir una muestra de fluido y realizar un ensayo de unión específica para producir una respuesta detectable, y (iii) una zona de ensayo de química general sobre la matriz de transporte para recibir la muestra de fluido y realizar un ensayo de química general para producir una respuesta detectable, en donde la tira de ensayo de flujo lateral está formada a partir de una membrana continua simple de material.

En una cuarta realización preferida, el presente invento proporciona una tira de prueba de ensayo de flujo transversal, que tiene: una matriz de transporte que comprende una pila de membranas; una zona de ensayo de unión específica sobre la matriz de transporte para recibir una muestra de fluido y realizar un ensayo de unión específica para producir una respuesta detectable, y una zona de ensayo de química general sobre la matriz de transporte para recibir la muestra de fluido y realizar un ensayo de química general para producir una respuesta detectable.

Una quinta realización preferida, el presente invento proporciona una tira de ensayo de flujo lateral, que tiene: una matriz de transporte de flujo lateral; una zona de ensayo de unión específica sobre la matriz de transporte para recibir una muestra de fluido y realizar un ensayo de unión específica para detectar el nivel de albúmina humana presente en la muestra de fluido, y, zona de ensayo de química general sobre la matriz de transporte para recibir la muestra de fluido y realizar un ensayo de química general para detectar el nivel de creatinina presente en la muestra de fluido.

Operación y Ventajas del Presente Invento

En sus varios aspectos, el presente invento proporciona un sistema y método para realizar un ensayo de unión específica y un ensayo de química general juntos en un formato

de ensayo de flujo lateral, determinando así cuantitativamente el nivel de uno o más analitos a partir de una única fuente de muestra.

Opcionalmente, la medición de un analito se puede utilizar para obtener o corregir la medición de otro analito en la misma muestra. En ejemplos particulares, se proporciona un sistema para determinar cuantitativamente la cantidad de hemoglobina glicosilada (HbA1c) al detectar en nivel de HbA1c utilizando un ensayo de unión específica y detectando en nivel de hemoglobina (Hb) total presente en la muestra utilizando un ensayo de química general.

El presente invento proporciona un sistema para determinar el nivel de una pluralidad de analitos en una muestra. Este sistema preferiblemente incluye al menos una tira de prueba que tiene una matriz de transporte configurada para mover la muestra en un flujo lateral a través de la misma. El presente invento opcionalmente puede ser auto-contenido (ej., en un dispositivo desechable de único uso) o puede comprender un medidor reutilizable con una serie de cartuchos desechables que contienen una o más de las matrices de transporte.

Cada matriz de transporte preferiblemente incluye una zona de ensayo de unión específica para recibir la muestra y realizar un ensayo de unión específica para producir una respuesta detectable. Cada matriz de transporte preferiblemente también incluye una zona de ensayo de química general para recibir la muestra y realizar un ensayo de química general para producir una respuesta detectable directamente o a través de una modificación química. El presente invento también incluye sistemas para determinar los niveles de analitos en la muestra a partir de respuestas detectables en el ensayo de unión específica y zonas de ensayo de química general.

El presente invento también proporciona un sistema para determinar el nivel de un primer y segundo analitos en una muestra que contiene un indicador químico para reaccionar químicamente con el segundo analito para producir un resultado detectable. El sistema incluye una o más matrices de transporte para mover la muestra en un flujo lateral a través del mismo. Cada matriz de transporte preferiblemente incluye una zona de conjugados que recibe y contacta muestra con un reactivo indicador rotulado inmovilizado de manera difusa en la misma. El reactivo indicador rotulado reacciona en presencia del primer analito para formar una mezcla que contiene un complejo de primer analito:

indicador rotulado. Cada matriz de transporte preferiblemente incluye una zona de captura (es decir, la zona de ensayo de unión específica) que recibe y contacta la mezcla desde la

zona de conjugados con un primer reactivo no inmovilizado de manera difusa sobre la matriz de transporte. El primer reactivo reacciona en presencia de la mezcla para formar una respuesta detectable desde el nivel de reactivo indicador rotulado inmovilizado en la zona de captura y una respuesta detectable desde el nivel del segundo analito presente en la mezcla en la zona de captura. En realizaciones particulares del invento, la matriz de transporte opcionalmente incluye además una zona de remoción de interferencia (remoción de conjugados) que recibe e inmoviliza el complejo primer analito: reactivo indicador

rotulado a partir de la mezcla restante. Una zona de medición (es decir, la zona de ensayo de química general) sobre cada matriz de transporte recibe la mezcla restante desde la zona de remoción de interferencia y de la respuesta detectable a partir de la reacción entre un indicador químico y el segundo analito. Alternativamente, el reactivo indicador rotulado y el complejo primer analito: indicador rotulado simplemente son lavados pasando una zona

de medición hasta llegar a una zona de captura. En tales realizaciones, el complejo analito: indicador rotulado puede ser adicionalmente lavado en una almohadilla absorbente terminal. El presente invento preferiblemente incluye sistemas para determinar los niveles del primero y segundo analitos en la muestra a partir de respuestas detectables en la zona de captura y zona de medición. Como se mostrará, tales sistemas pueden comprender

detectores ópticos (ej., medición de reflectancia). Se debe entender, sin embargo, que el presente invento no es así limitado. Por ejemplo, otros sistemas de medición /detección ópticos así como también no ópticos también se pueden utilizar para detectar respuestas de ensayo de unión específica y ensayo de química general, todos dentro del alcance del presente invento.

El presente invento también proporciona un dispositivo de medición de ensayo de único uso, o un medidor multi-uso con cartuchos de único uso insertables, para analizar una pluralidad de analitos. Las realizaciones de único uso preferiblemente incluyen un receptáculo unitario con una superficie exterior y sellando un área interior y un receptor de muestras que recibe una muestra conteniendo una pluralidad de analitos seleccionados para determinar su presencia. El receptor de muestras está localizado sobre la superficie exterior del receptáculo. En realizaciones opcionales, ambos el sistema de medidor de único uso y el

sistema de medidor de múltiples usos y cartuchos de único uso también incluyen un sistema de tratamiento de muestras que hace reaccionar la muestra con un reactivo auto-contenido para producir un cambio físicamente detectable que se correlaciona con la cantidad de uno de los analitos seleccionados en la muestra. Tal sistema de tratamiento de muestras puede

5 opcionalmente ser sellado dentro del receptáculo y en comunicación fluida con receptor de muestras o puede ser contenido en un receptáculo de muestras que es externo al instrumento (y su cartucho). El presente invento además incluye detectores que responden al cambio físicamente detectable en una pluralidad de zonas de detección y producen una señal eléctrica que se correlaciona con la cantidad de analito seleccionado en la muestra.

10 Tales detectores son sellados dentro del receptáculo del medidor. El presente invento también incluye un procesador que almacena información de calibración de ensayos únicamente característica para determinar el nivel de un primero y un segundo analito en la muestra a partir de respuestas detectables en las zonas de detección de ensayo de unión específica y ensayo de química general. El procesador además calibra los detectores

15 utilizando información de calibración de detectores almacenada, y convierte de la señal eléctrica en una salida digital que presenta los resultados de ensayos. El procesador es sellado dentro del receptáculo y está conectado a los detectores. El presente invento también incluye un dispositivo de salida que libera la salida digital externa al receptáculo. El dispositivo de salida está conectado al procesador.

20 En una realización del invento en la cual se utilizan cartuchos desechables, tales cartuchos de único uso opcionalmente incluyen un receptáculo unitario que tiene una superficie exterior y que sellan un área interior y un receptor de muestras que recibe una muestra conteniendo una pluralidad de analitos seleccionados para determinar su presencia. El receptor de muestras está localizado sobre la superficie exterior del receptáculo de

25 cartucho. El cartucho también incluye el sistema de tratamiento de muestras que reacciona la muestra con un reactivo auto-contenido para producir un cambio físicamente detectable que se correlaciona con la cantidad de uno de los analitos seleccionados en la muestra. El sistema de tratamiento de muestras es sellado dentro del receptáculo de cartuchos y está en comunicación fluida con el receptor de muestras o puede estar contenido en un receptáculo

30 de muestras externo al instrumento y cartucho.

En la realización del invento en la cual se utiliza un medidor multi-uso, el medidor multi-uso incluye los detectores que responden al cambio físicamente detectable en una pluralidad de zonas de detección y produce una señal eléctrica que se correlaciona con la cantidad de analito seleccionado en la muestra. Los detectores son sellados dentro del receptáculo del medidor. El medidor incluye el procesador que almacena información de calibración de ensayos únicamente característica para el grupo de cartuchos de único uso suministrados con el medidor para determinar el nivel de un primer y segundo analito en la muestra a partir de las respuestas detectables en la zona de detección de ensayo de unión específica y ensayo de química general. El procesador además calibra el detector utilizando información de calibración de detectores y convierte la señal eléctrica en una salida digital que presenta los resultados de ensayos. El procesador es sellado dentro del receptáculo del instrumento y se conecta a los detectores. El medidor también incluye un dispositivo de salida que libera la salida digital externa al receptáculo. El dispositivo de salida está conectado al procesador.

Un kit de diagnóstico es incluido en el presente invento para determinar los niveles de un primero y un segundo analitos en una muestra. El kit incluye un receptáculo de muestras que contiene un indicador químico para realizar un ensayo de química general sobre la muestra, al reaccionar con el segundo analito para producir un resultado detectable, y un medidor de único uso o un medidor multi-uso y cartucho desechable como se divulga anteriormente.

Una matriz de transporte para determinar el nivel de una pluralidad analitos en una muestra es incluida en el presente invento. En una realización, la matriz de transporte incluye al menos una membrana para mover la muestra en un flujo lateral a través de la misma. Una zona de ensayo de unión específica sobre la membrana recibe la muestra y realiza un ensayo de unión específica para producir una respuesta detectable y una zona de ensayo de química general sobre la membrana que recibe la muestra y realiza un ensayo de química general para producir la respuesta detectable directamente o a través de una modificación química. En varias configuraciones, la zona de ensayo de química general puede estar localizada corriente arriba o corriente abajo desde la zona de ensayo de unión específica.

La matriz de transporte presente se utiliza para determinar en nivel de un primer y segundo analito en una muestra. La muestra contiene un indicador químico para reaccionar químicamente con el segundo analito para producir un resultado detectable. La matriz de transporte opcionalmente incluye al menos una membrana para mover la muestra en un flujo lateral a través de la matriz transporte. La membrana incluye una zona de conjugados que recibe y pone la muestra en contacto con un reactivo indicador rotulado inmovilizado de manera difusa sobre la membrana. El reactivo indicador rotulado reacciona en presencia del primer analito para formar una mezcla que contiene un complejo primer analito:indicador rotulado. La membrana también incluye una zona de captura (es decir, la zona de ensayo de unión específica) que recibe y pone la mezcla desde la zona de conjugados en contacto con un primer reactivo no inmovilizado de manera difusa sobre la membrana en la zona de captura.

Preferiblemente, el primer reactivo reacciona en presencia de la mezcla para formar una respuesta detectable a partir del nivel del indicador rotulado inmovilizado en la zona de captura y una respuesta detectable a partir del nivel del segundo analito presente en la mezcla en la zona de captura. Una zona de remoción de interferencia opcional (remoción de conjugados) sobre la membrana recibe e inmoviliza el complejo primer analito: indicador rotulado así como también cualquier reactivo indicador rotulado no formador de complejo a partir de la mezcla restante. En una configuración preferida, una zona de medición (es decir, la zona de ensayo de química general) sobre la membrana recibe la mezcla restante a partir de la zona de remoción de interferencia y mide la respuesta detectable a partir de reaccionar el indicador químico y el segundo analito. En otra configuración preferida, la zona de medición (es decir, el ensayo de química general) está corriente arriba de la zona de captura (es decir unión específica) y el reactivo indicador rotulado y el complejo primer analito:indicador rotulado son lavados más allá de la zona de medición hasta una zona de captura. En esta segunda configuración preferida, el complejo analito:indicador rotulado es adicionalmente lavado en una almohadilla absorbente terminal.

En cambio del ensayo de unión específica de inhibición competitiva preferido descrito anteriormente, la matriz de transporte puede alternativamente proporcionar un ensayo de unión específica que es un ensayo competitivo directo o un ensayo tipo sándwich. Varias realizaciones alternas de la matriz de transporte inventiva incluyen

inversión de la secuencia de las zonas de ensayo de unión específica y químico general para realizar el ensayo de unión específica y ensayo de química general así como también aumentar el número zonas presentes sobre la matriz de transporte.

El presente invento también proporciona un método para determinar la presencia de al menos un primero y segundo analito a partir de una pluralidad de analitos en una muestra utilizando diferentes tipos de ensayos sobre la misma muestra, el método comprendiendo los pasos de: tratar la muestra con un indicador químico para reaccionar químicamente con el segundo analito o modificar el mismo para producir un resultado detectable a partir de un ensayo de química general; tratar la misma porción de muestra con un reactivo indicador rotulado para crear un conjugado con el primer analito, o competir con el analito para unión a una pareja de unión específica, para producir un resultado detectable a partir de un ensayo de unión específico; transportar la muestra secuencialmente a través de la pluralidad de zonas para detectar una respuesta a partir del primer conjugado de analito en una zona y detectar una respuesta a partir del segundo analito de indicador químico en una segunda zona; y determinar los niveles de analito en la muestra a partir de las respuestas detectables en la primera y segunda zonas.

El presente invento incluye otro método para determinar el nivel de al menos dos analitos en una muestra. El método incluye los pasos de: poner en contacto la muestra con una porción final de una matriz de transporte que tiene una pluralidad de zonas; transportar la muestra hacia un reactivo indicador rotulado inmovilizado de manera difusa sobre la matriz de transporte; reaccionar el reactivo indicador rotulado en presencia de un primer analito para formar una mezcla; transportar la mezcla hacia un primer reactivo no inmovilizado de manera difusa sobre la matriz de transporte; reaccionar el primer reactivo en presencia de la mezcla para formar un primer producto de reacción inmovilizado y una respuesta detectable relacionada con uno o más niveles de analitos en la muestra; transportar la mezcla restante con el indicador rotulado hacia un segundo reactivo no inmovilizado de manera difusa sobre la matriz de transporte; reaccionar el indicador químico con la muestra restante para formar un segundo producto de reacción y una respuesta detectable relacionada con el segundo nivel de analitos en la muestra; determinar uno o más niveles de analitos en la muestra a partir de las respuestas detectables en los pasos de reacción con el primero y segundo reactivos.

Otro método incluido en el presente invento determina el nivel de uno o más analitos en una muestra utilizando los pasos de: mover una muestra en un flujo lateral a través de una matriz de transporte; realizar un ensayo de unión específica sobre la muestra en una zona de ensayo de unión específica sobre la matriz de transporte para producir una respuesta detectable; realizar un ensayo de química general sobre la muestra en una zona de ensayo de química general sobre la matriz de transporte para producir una respuesta detectable; y determinar los niveles de uno o más analitos en la muestra a partir de las respuestas detectables en el ensayo de unión específica y zonas de ensayo de química general. Alternativamente, la secuencia de ensayos de unión específica y químicos generales puede ser invertida.

En realizaciones preferidas, el presente medidor mide la hemoglobina A1c (HbA1c), pero no es así limitado. En varios aspectos preferidos del presente invento, una gota de sangre a ser analizada es colocada en el cartucho desechable, con el cartucho siendo recibido en el medidor.

Otra ventaja proporcionada por el presente invento es la capacidad para producir resultados cuantitativos en un único paso - requiriendo solamente introducción de muestras en el dispositivo para activar su funcionamiento. Un resultado digital es producido en minutos a partir de una muestra tratada o una muestra sin tratar. Electrónica, sistemas detectores (ej., sistemas de medición de reflectancia), un convertidor de señal análoga a digital de alta resolución, sistemas integrados de medición de temperatura (para proporcionar corrección automática de temperatura, si es necesario), una pantalla digital para lectura no ambigua de resultados de analitos, y un puerto de comunicaciones electrónico para transferir los resultados a un computador o laboratorio o sistema de información del hospital pueden todos estar contenidos dentro del presente invento. Otros sistemas para comunicación de los resultados de ensayo se pueden utilizar, incluyendo pero sin limitar a medios acústicos o audibles (incluyendo lenguaje hablado) y medios táctiles (incluyendo Braille).

El presente invento, en algunas de sus realizaciones preferidas, evita las limitaciones de sistemas del estado la técnica anterior que requerían un tratamiento de muestras, o pretratamiento, de algún tipo antes que la muestra es aplicada al dispositivo de ensayo. Los ejemplos de tratamientos de muestras que pueden de otra manera tener que ser realizados

fuera del dispositivo de ensayo son separación de componentes hematológicos (para producir plasma), medición exacta y precisa de volumen, retiro de materiales de interferencia (interferentes químicos, sedimentos), dilución, etc. Alternativamente, la muestra se puede extraer a partir de otro dispositivo que proporciona tratamiento de

- 5 muestras. Tales tratamientos no son impedidos por el presente invento, que pueden incluir el uso de dispositivos de tratamiento de muestras especializados. Ejemplos de tales dispositivos incluyen, pero no están limitados a, dispositivos de dilución donde un pequeño volumen de sangre es diluido y/o sometido a lisis y dispositivos de muestreo y/o separación de componentes hematológicos donde se puede producir un pequeño volumen de plasma. Tales dispositivos pueden ser totalmente separados o fijados (de manera
- 10 permanente o temporal) al presente invento.

Un ejemplo de un tratamiento específico para la medición de HbA1c es la dilución en una solución que contiene ferricianuro sódico, surfactante y un amortiguador de pH, incluyendo opcionalmente sales adicionales, proteínas u otras sustancias poliméricas para mejorar el desempeño de ensayos o resistencia a sustancias de interferencia. La solución diluyente puede estar contenida en un pequeño recipiente con tapa de rosca (preferiblemente bajo 2 mL en volumen) y proporcionada como parte de un kit de ensayo que también puede incluir un dispositivo capilar para obtener una pequeña muestra de sangre entera (preferiblemente 10 uL o menos) a partir de punción de dedo (sangre

20 periférica). Este dispositivo capilar luego se puede utilizar para transferir la muestra de sangre hacia el diluyente. Después de mezclar, una pipeta de transferencia o gotero se puede utilizar para colocar la muestra diluida en el puerto de muestra del presente invento.

Las presentes realizaciones de medidor multi-uso y cartucho desechable del presente invento ofrecen numerosas ventajas, incluyendo, pero sin limitar a las siguientes.

- 25 Primero, aunque los cartuchos son desechables, el medidor mismo puede ser utilizado nuevamente una y otra vez. Por lo tanto, muchos de los componentes más costosos del sistema, incluyendo el circuito lógico, la electrónica y el sistema de medición óptico se pueden incorporar en el medidor. Como tal, estos componentes no necesitan ser descartados después de cada uso. Esto ahorra costos al fabricante y al usuario.
- 30 Una segunda ventaja de los presentes cartuchos es que evitan el uso de un desecante dentro del medidor mismo. Esto se debe al hecho que las tiras de prueba sensibles están

colocadas dentro de cada uno de los cartuchos individuales. Puesto que tal cartucho individual puede estar encerrado en una envoltura a prueba de humedad (la cual se puede retirar inmediatamente antes de utilizar), las tiras de prueba allí pueden ser mantenidas secas sin la necesidad de un desecante en el receptáculo del medidor. El remoción del desecante desde el medidor resulta en ahorro de espacio, produciendo un dispositivo compacto, de costo reducido.

Una tercera ventaja del presente sistema de cartucho es que la muestra de sangre actual a ser analizada no contamina las operaciones internas de medidor (multi-uso). Mejor aún, la muestra de sangre está en todo momento contenida dentro de cartucho mismo (desechable). La ventaja de este sistema es que este en cambio presenta de manera simple el análisis de la muestra de sangre en un formato para ser leído por un sistema óptico en el medidor, sin tener que descontaminar o desechar el medidor.

Una cuarta ventaja del presente sistema de cartuchos es que, en las realizaciones donde los cartuchos y el medidor corresponden entre sí, no se necesita información de calibración del cartucho desechable hacia el medidor, ahorrando así costos.

Definiciones y una Explicación de Exactitud, Sensibilidad y Resolución como se Describe la Presente

Cómo se afirmó anteriormente, el presente invento proporciona un dispositivo y método de ensayo novedoso y no obvio para identificar cuantificablemente múltiples analitos utilizando tanto un ensayo de unión específica como un ensayo de química general sobre la misma muestra en el mismo momento. La cuantificación obtenida por el presente invento se puede definir por medidas incluyendo exactitud, sensibilidad, y resolución de ensayo.

El término, analito de fluidos corporales, se utiliza para referirse a cualquier sustancias de interés analítico, incluyendo, pero sin limitar a hemoglobina A1c, colesterol, triglicéridos, albúmina, creatinina, gonadotropina coriónica humana (hCG), o similares, en cualquier fluido corporal, tal como sangre, orina, sudor, lágrimas, o similares, así como también extractos fluidos de tejidos corporales, ya sea aplicados directamente al presente invento o como una solución diluida.

Como se definió en la presente, sensibilidad es el límite de detección inferior de un ensayo o química clínica. El límite de detección inferior es la cantidad detectable mínima de analito que se puede distinguir a partir de una cantidad cero, o la ausencia completa, de analito en una muestra. La cantidad detectable mínima de analito preferiblemente se calcula a partir de la curva de calibración que ilustra la señal de ensayo vs. la concentración de analito. Primero se determina la desviación estándar de la señal media para un calibrador cero. Luego se agrega o se resta dos veces la desviación estándar del valor de señal media según el caso. Subsecuentemente, la concentración de analito que es directamente leída o calculada a partir de la curva de calibración es el límite de detección inferior.

Se debe entender que el presente invento no está limitado a cualquier método para determinar sensibilidad, o cualquier otro sistema de medición cuantitativa. Por ejemplo, un método alternativo que se puede utilizar es determinar la media y la desviación estándar de varios calibradores, utilizando cero. La concentración menor que es distinguible a partir del calibrador cero es experimentalmente determinada con un grado aceptable de confianza estadística, ej. 95% o más. Una variación sobre este enfoque es determinar la concentración mínima de analito que se puede medir con un nivel dado de imprecisión, ej., 15% o menos. Este valor de concentración de analito a menudo es denominado el límite de cuantificación.

Otro método para determinar la sensibilidad de un ensayo utiliza un enfoque de química analítica para referirse a la pendiente de la curva que compara la señal de ensayo con la concentración de analito. Entre mayor es el valor absoluto de la pendiente de la curva, mayor es la sensibilidad. Por ejemplo, utilizando reflectancia como el método para medir el cambio detectable físico como se demostró mediante los resultados de prueba proporcionados en la presente, exhibiendo mayor cambio de reflectancia por cambio de unidad en la concentración de analito sería más sensitiva. Sin embargo, la curva de señal de ensayo vs. concentración de analito usualmente no es lineal. Como resultado, la curva tiene regiones que son más o menos sensitivas, afectando directamente la utilidad de los resultados de ensayo. Otro problema es que este método para determinar la sensibilidad no toma en cuenta si un cambio de señal dado es significativo en comparación con el nivel de ruido en el sistema de medición.

Resolución, como se utiliza en la presente, se define como la capacidad de la prueba para distinguir entre concentraciones estrechamente adyacentes, pero no idénticas de

analito como una función de imprecisión total (CV total) en la forma que se define sensibilidad (el límite de detección inferior). Entre menor es el ruido total o imprecisión de la prueba, mayor es la potencia de resolución o simplemente resolución. Los componentes individuales de resolución incluyen resolución de conversión análoga a digital (el número de bits disponibles para crear un número digitalmente codificado a partir de la señal análoga), ruido en la parte análoga del sistema de medición de instrumentos, y ruido inherente en el sistema de química (incluyendo irregularidades de flujo, variabilidad de material, variabilidad de ensamble, y variabilidad de formulación).

Exactitud, como se define la presente, en la capacidad del ensayo para proporcionar un resultado que se relaciona estrechamente con el resultado a partir de una referencia o ensayo predicativo. Específicamente, exactitud se define en términos de sesgo promedio a partir de una referencia. El sesgo es la diferencia entre los valores experimentales y de referencia. Si el sesgo es cero (es decir, son idénticos), entonces la prueba es 100% exacta. Con el objeto de distinguir entre error debido a la imprecisión y error debido a la inexactitud o sesgo, se utilizan valores medios de una serie de determinaciones repetidas. Naturalmente, esta definición supone que el ensayo pronosticado proporciona un valor verdadero.

La exactitud de este ensayo inventivo es adicionalmente mejorada al proporcionar al microprocesador del dispositivo de ensayo, valores y ecuaciones de parámetros exactos para calibración así como también los valores de parámetros exactos para corregir las variaciones en salida espectral de LED. Estos parámetros de calibración exactos y ecuaciones son cargados electrónicamente en el dispositivo de ensayo (es decir, el medidor o los cartuchos, o ambos) durante la fabricación del presente invento. Este método inventivo elimina otra fuente de error al evitar la confianza del estado de la técnica anterior sobre una serie de constantes o ecuaciones pre-programadas discretas incorporadas en un instrumento reutilizable.

El presente invento mejora la exactitud del ensayo al corregir errores que pueden ocurrir en varios niveles. Por ejemplo, el presente invento preferiblemente utiliza un ensayo que ventajosamente disminuye el sesgo promedio mediante calibración de fábrica contra materiales estándares y métodos de referencia de laboratorio. El método inventivo evita el uso de ensayos de referencia de a bordo simultáneos divulgados en el estado de la técnica

anterior que introducen un error de fondo para la prueba de referencia que no puede ser corregido. También evita los errores inherentes en el uso de materiales estándares secundarios por un usuario quien debe calibrar un instrumento periódicamente en un laboratorio clínico.

5 Otro ejemplo es el uso preferido mediante el presente invento de muestras clínicas para calibración. Al calibrar con muestras clínicas, o calibradores sintéticos si estos producen los mismos valores que las muestras clínicas, se minimiza el problema de errores producidos por la matriz o fundamento clínico.

10 Otro ejemplo es que el error o fundamento de medición puede surgir desde dentro del sistema de medición. Esto incluye errores de alineación de matriz de transporte (en todas las tres dimensiones), variabilidad espectral de LED (calibrada durante fabricación), variabilidad de emisión de energía LED, variabilidad de alineación óptica, y variabilidad en la fabricación y medición de señales eléctricas análogas que provienen a partir de los detectores. Virtualmente todos estos efectos se pueden eliminar utilizando una estrategia de proporciones - proporcionando las señales de salida del detector a la señal del detector obtenidas a partir de las lecturas iniciales de una tira seca y a la salida desde el detector de referencia.

La estrategia de proporciones de medición de reflectancia se ilustra en la Ecuación 1 a continuación. Esta estrategia proporciona cancelación interna de la mayoría de errores de ganancia (pendiente, o proporcional) y offset (intercepto o valor fijo) que ocurrirán tanto en la óptica (u otros sistemas detectores) y la electrónica, y se utiliza para todos los análisis. El uso de la ecuación 1 reduce la variabilidad de reflectancia en diez veces aproximadamente. En esta ecuación, "R" es la reflectancia. Las lecturas iniciales son tomadas sobre la tira seca y luego todas las lecturas subsiguientes son proporcionadas o tasadas al valor inicial después de resta de lecturas en blanco. Todas las lecturas son proporcionadas a la señal en el fotodetector de referencia ("ref"), también después de resta de una lectura en blanco (corriente oscura, "OFF").

La ecuación 1 se lee como:

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

Las definiciones de ejemplo de las funciones de la matriz de transporte pueden incluir, por ejemplo y no para limitación:

5 Zonas de captura, en donde el cambio detectable está localizado por unión específica con el objeto de facilitar medición, y una zona de captura optimizada proporciona una distribución uniforme de cambio detectable;

10

Zonas de conjugados, donde conjugados, anticuerpos, antígenos, y similares son inmovilizados de manera difusa y donde estos primero reaccionan con o se enfrentan con analitos en el fluido de muestra. Una zona de conjugados optimizada produce una mezcla uniforme de conjugado y otros materiales inmovilizados de manera difusa con el fluido de muestra, y preferiblemente está localizada cerca de la zona de captura mientras es compatible con una respuesta detectable apropiadamente sensitiva. La disolución de estos materiales preferiblemente es completa o sustancialmente completa dentro del periodo de tiempo del ensayo;

15

La zona de medición no específica o de química general, donde un cambio detectable, como en el caso de un indicador o analito que tiene una característica detectable (tal como absorción de luz a una longitud de onda específica), no es específicamente localizada, sino que es distribuida de manera uniforme a través de todo el material para presentar una porción representativa de la muestra al detector para medición de

20

concentración;

25

Zonas de remoción de interferencia, donde las sustancias en el fluido de muestra son retiradas o modificadas de manera que no alteran más la magnitud de cambio detectable en zonas de captura subsecuentes. Una zona de remoción de interferencia optimizada es capaz de retirar o modificar una sustancia de interferencia o sustancias, hasta una concentración específica, de manera que no ejercen un sesgo o ejercen un sesgo aceptable sobre el resultado de analito;

Zonas de pretratamiento de muestras, donde la composición química de la muestra es modificada con el objeto de hacerla más compatible con elementos funcionales subsecuentes del ensayo. Una zona de pretratamiento de muestras, cuando se optimiza, ajusta otras propiedades químicas importantes de la misma, tal como pH, resistencia iónica, y similares, de manera que son apropiadas para el funcionamiento adecuado de otros elementos químicos sobre la tira.

Zonas de separación de componentes hematológicos, donde se retiran los glóbulos rojos del fluido de muestra para producir plasma o fluido incoloro similar. Una zona de separación de componentes hematológicos preferida retira glóbulos rojos y otros componentes celulares de sangre entera según sea necesario, de manera que solamente un número aceptable de estos componentes permanece en el plasma resultante, y la hemólisis es mínima. Por ejemplo, los niveles aceptables de hemólisis (liberación de hemoglobina libre) en algunos ensayos se pueden definir si el color de la hemoglobina es detectable mediante el detector y pueden preferiblemente significar un nivel de hemólisis que está entre casi cero ($<<1\%$) y aproximadamente 2%.

Las áreas de sobre flujo de muestra proporcionan una amplia tolerancia de volumen de muestra, en donde el volumen de muestra de exceso, más allá del requerido para realizar el ensayo, es absorbido. Una zona de sobreflujo de muestra preferida acomodará volúmenes de muestra sobre el rango especificado sin introducir sesgo en el resultado de analitos dentro de un rango de error específicamente aceptable o tolerable.

Zonas de filtración de sedimentos, en donde los materiales particulados en la muestra son retirados para proporcionar un fluido ópticamente claro. Una zona de filtración de sedimentos preferida removerá materiales particulados que pueden interferir con el flujo de fluido uniforme o producción de un cambio detectable en la medida que las muestras con sedimento no producen sesgo inaceptable en el resultado de analitos reportado;

Zonas de remoción de conjugados, en donde el reactivo indicador rotulado y sus complejos son retirados en una forma similar a aquella descrita para zonas de filtración de sedimentos y de remoción de interferencia. Una zona de remoción de conjugados preferida retirará el reactivo indicador rotulado y sus complejos que pueden interferir con la producción de un cambio detectable, de manera que no ejercen ningún sesgo significativo sobre el resultado analítico;

y otras que pueden ser únicas para una variedad de fluidos de muestra o analitos (sangre entera, plasma, suero, orina, saliva, frotis vaginal, frotis de garganta, secreciones mucosas de varias partes del cuerpo, sudor, muestras de tejido digerido, etc.).

Los materiales preferidos para estas funciones pueden variar con la función

5 específica requerida y pueden incluir:

para la zona de pretratamiento de muestras, zona de detección, y otras áreas no específicamente designadas, nitrocelulosa como se describió anteriormente;

10 para las zonas de medición no específicas, membranas de filtración microporosa uniformes (simétricas o asimétricas) tales como membranas de nailon producidas por Pall Gelman y CUNO y membrana de poliéster sulfona producida por Pall Gelman, ya sea no modificada o modificada químicamente para cambiar las propiedades de adsorción de la membrana para adsorber específicamente un interferente o prevenir la adsorción del analito;

15 para las zonas de filtración de sedimentos y separación de componentes hematológicos, compuestos de fibra de vidrio tratados con un aglomerante, compuestos de fibra de vidrio de celulosa mezclados con un aglomerante, compuestos de poliéster y fibra de vidrio, materiales tipo "piel de tiburón", y membranas de filtración microporosa tales como membranas de nailon suministradas por Pall Gelman, Millipore y CUNO así como también membrana de polisulfona asimétrica producida por Memtec y Presence, membrana 20 de poliétersulfona producida por Pall Gelman;

para la zona de conjugados, materiales de estructura abierta, tales como compuestos no tejidos de poliéster, membranas de acetato de celulosa, y materiales de fibra de vidrio con aglomerante - solos o tratados con materiales de liberación de conjugados (polioles, surfactantes, polímeros hidrofílicos, copolímeros, o similares);

25 para las zonas de remoción de interferencia y remoción de conjugados, materiales de intercambio iónico, tales como membranas poliméricas de Whatman GF/QA, membranas poliméricas que contienen materiales de remoción de interferencia inmovilizados de manera difusa tales como bloqueadores heterofílicos, materiales anti-HAMA (anticuerpos humanos-anti-ratón), y agentes caotrópicos, así como también 30 compuestos de fibra de vidrio tratados con aglomerante, compuestos de fibra de vidrio de celulosa mezclados con un aglomerante, compuestos de poliéster y fibra de vidrio,

materiales tipo "piel de tiburón", y membranas de filtración microporosa tales como membranas de nailon producidas por Pall Gelman y CUNO así como también membrana de polisulfona asimétrica producida por Memtec y Presence, membrana de polietersulfona producida por Pall Gelman; y

5 para las áreas de sobreflujo de muestras materiales absorbentes, tales como Transorb producido por Filtrona Richmond.

En una realización de ejemplo, una matriz de transporte multi-segmentada específica a la medición de HbA1c incluye:

para material de zona de conjugados, membrana de acetato de celulosa;

10 para material de zona de captura (unión específica), membrana de nitrocelulosa; y

para material de zona de medición no específica (química general), nailon. En este ejemplo específico de medición de HbA1c, el material también sirve como una zona de remoción de conjugados que filtra conjugado particulado y evita que su color interfiera con la medición de hemoglobina total. Las propiedades de filtración de este material pueden ser dependientes, pero no están limitadas a, tamaño de poro de membrana, carga de superficie de la membrana y adición de químicos que pueden crear oportunidades para atracción química o repulsión con base en pero sin limitar a interacciones iónicas, dipolo-dipolo e hidrofóbicas.

Como se muestra en la presente, sin embargo, varias realizaciones del presente invento acarrean el uso del mismo material para más de una de las funciones requeridas de la matriz de transporte. Por ejemplo, una membrana de nitrocelulosa puede servir a las funciones de zona de conjugados, zona de captura (unión específica), y zona de medición no específica (química general). Alternativamente, la nitrocelulosa puede servir a las funciones de la zona de captura (unión específica) y zona de medición no específica

20 (ensayo de química general) y el acetato de celulosa puede servir a la función de la zona de conjugados. En un ejemplo adicional, la nitrocelulosa sirve a las funciones de la zona de conjugados y zonas de captura (unión específica), y el nailon sirve a la función de una zona de medición no específica (ensayo de química general).

Ensayos de química general son definidos para incluir reacciones realizadas para analitos tales como, pero sin limitar a, glucosa, creatinina, colesterol, colesterol HDL,

30 colesterol LDL, triglicéridos, y nitrógeno de urea (BUN). Para ensayos de química general,

el presente invento preferiblemente utiliza reacciones catalizadas por enzimas para producir una respuesta detectable o señal en cada zona de detección relacionada a un único valor para el nivel de analito en la muestra. Otros sistemas para producir una respuesta detectable en las zonas de detección también son apropiados para utilizar en el presente invento. Por ejemplo, y no para limitación, el analito puede reaccionar con una enzima o secuencia de enzimas para producir un producto detectable mediante reducción, oxidación, cambio de pH, producción de un gas, o producción de un precipitado. Reacciones no enzimáticas, catalizadas o no, también pueden tener lugar junto con o en lugar de reacciones enzimáticas. Ejemplos de productos detectables incluyen aquellos que se pueden detectar mediante fluorescencia, luminiscencia, o por reflectancia o absorbancia de una longitud de onda de luz característica, incluyendo longitudes de onda en las porciones ultravioleta, visible, casi infrarroja, e infrarroja del espectro. El término "indicador", como se utiliza en la presente para ensayos de química, incluye todos los compuestos capaces de reaccionar con el analito, o un producto de reacción de analito que está estequiométricamente relacionado con un analito, y que genera una respuesta detectable o señal indicativa del nivel de analito en la muestra.

Ensayos de unión específica son definidos para incluir reacciones entre parejas de unión específicas tales como, pero sin limitar a, unión de carbohidratos de lecitina, interacciones de hebras de ácidos nucleicos complementarios, reacciones de receptores de hormonas, unión de biotina estreptavidina, y reacciones de inmunoensayos entre antígenos y anticuerpos. Para ensayos de unión específica, el presente invento preferiblemente utiliza detección de partículas para una respuesta detectable o señal en cada zona de reacción al nivel de analito en la muestra. Otros sistemas para proporcionar una respuesta detectable en zonas de unión específica son apropiados para utilizar en el presente invento. Por ejemplo, y no para limitación, el analito o su pareja de unión específica pueden ser rotulados ya sea directa o indirectamente por medio de un segundo conjugado de anticuerpos u otra reacción de unión con un indicador para medir la fluorescencia o luminiscencia, o la reflectancia o absorción de una longitud de onda de luz característica. Como se utiliza en la presente para ensayos de unión específica, "indicador" pretende incluir todos los compuestos capaces de rotular el analito o sus agentes de unión específica o conjugados del mismo y generar una respuesta detectable o señal indicativa del nivel de analito en la muestra.

Aunque la química y configuraciones del presente invento se pueden utilizar en un dispositivo de ensayo integrado; el presente invento se puede utilizar en cualquier otro medidor de transmisión o reflectancia instrumentado como un reactivo reemplazable. Por lo tanto, el presente invento también incluye instrumentos de ensayo integrados e

5 instrumentos de ensayo analíticos, incluyendo cartuchos reemplazables en un instrumento analítico de re-utilización limitada, comprendiendo el dispositivo de ensayo presente.

Breve Descripción de las Ilustraciones

La Fig. 1A es una vista en perspectiva detallada de una realización preferida de un
10 dispositivo diagnóstico de medidor de único uso del presente invento;

La Fig. 2A es una vista lateral de una realización de una matriz de transporte de ensayo de reactivo seco de HbA1c detalladamente ilustrando los elementos funcionales involucrados en un ensayo de unión específica y ensayo de química general;

La Fig. 2B es una vista de plano superior de la matriz de transporte ilustrada en figura 2A;

La figura 2C es una vista lateral de una matriz de transporte alternativa que emplea
20 una única membrana con una zona de ensayo de unión específica corriente arriba de una zona de ensayo de química general;

La figura 2D es una vista lateral de una matriz de transporte alternativa que emplea
25 una única membrana con una zona de ensayo de unión específica corriente abajo de una zona de ensayo de química general;

La Figura 2E es una vista lateral de una matriz de transporte alternativa de que
emplea un material de membrana única con conjugado dispuesto entre la zona de ensayo de
unión específica y la zona de ensayo de química general;

30

La Figura 2F es una vista lateral de una matriz de transporte alternativa que emplea membranas de nitrocelulosa y acetato de celulosa con la zona de ensayo de unión específica y la zona de ensayo de química general dispuestas sobre la nitrocelulosa;

5 La Figura 2G es una vista lateral de una matriz de transporte alternativa, similar a la figura 2F, pero con las zonas de ensayo de unión específica y ensayo de química general reservadas;

10 La Fig. 2H es una vista lateral de una matriz de transporte alternativa que tiene la zona de conjugados y la zona de ensayo de unión específica dispuestas sobre una primera membrana y una zona de ensayo de química general dispuesta sobre una segunda membrana.

15 La Fig. 2I es una vista lateral de una matriz de transporte alternativa que emplea una zona de remoción de conjugados sobre una primera membrana con una capa esparcidora bajo la segunda membrana sobre la cual la zona de ensayo de química general está dispuesta;

20 La Fig. 2J es una vista lateral de una matriz de transporte alternativa, similar a la figura 2I, pero empleando una almohadilla de conjugado;

25 La Fig. 2K es una vista lateral de una matriz de transporte alternativa, similar a la Fig 2I, pero empleando una capa adicional que forma una trampa de conjugados bajo la capa esparcidora;

30 La Fig. 2L es una vista lateral de una matriz de transporte alternativa que emplea una capa esparcidora bajo una primera membrana con una zona de ensayo de unión específica sobre la misma. Una zona de ensayo de química general está dispuesta sobre una segunda membrana.

La Fig. 3A es una vista lateral detallada de una realización alternativa de la matriz de transporte inventiva que ilustra los elementos funcionales involucrados en un ensayo de unión específica y ensayo de química general que emplea flujo transversal;

5 La Fig. 3B es una vista lateral detallada de una realización alternativa de la matriz de transporte inventiva que emplea una combinación de flujo lateral y transversal;

La Fig. 4 es una vista de perspectiva de una realización del sistema de cartucho desechable y medidor multiuso del presente invento.

10

La Fig 5A es una vista en perspectiva detallada de una realización del cartucho del presente invento.

La Fig. 5B es una vista de plano superior de la parte inferior del cartucho de único uso, mostrando las tiras de prueba recibidas en la misma.

La Fig. 5C es una vista de plano inferior de la parte superior del cartucho de único uso.

20 La Fig. 5D es una vista de boceto horizontal superior disecada del cartucho de único uso recibido en el medidor multi-uso, mostrando la alineación de las tiras de prueba en el cartucho con los detectores ópticos en el medidor.

La Fig. 6 es una vista en perspectiva detallada del medidor multi-uso.

25

La Fig. 7 es una curva estándar de muestra para el analito 2 mostrando concentración vs. reflectancia;

La Fig. 8 es una grafica que ilustra un algoritmo para determinar la concentración de analito 1 a partir de lecturas de reflectancia en la zona de detección 1 y la concentración de

30

analito 2 como se determinó a partir de la zona de detección 2 (zona de ensayo de química general).

La Fig. 9 es una grafica de linealidad de datos de recuperación para porcentaje de %HbA1c;

La Fig. 10A es una grafica del efecto de hematocrito sobre resultados de prueba de HbA1c para una muestra de porcentaje bajo de HbA1c (no diabética);

La Fig. 10B es una grafica del efecto de hematocrito sobre resultados de prueba de HbA1c para una muestra de porcentaje alto de HbA1c.

La Fig. 11A es una grafica de porcentaje de correlación de HbA1c a partir de pruebas de punción de dedo obtenidas por personal medico capacitado; y

La Fig. 11B es una grafica de porcentaje de correlación de HbA1c a partir de pruebas de punción de dedo obtenidas directamente por usuarios.

Como referencia los numerales se refieren a elementos similares a través de todas las ilustraciones anexas.

Descripción Detallada de las Ilustraciones

Una realización preferida de un dispositivo diagnostico medidor de único uso para medir HbA1c se ilustra en la Fig. 1. El medidor 100 incluye un receptáculo 102 y cubierta 104 con un receptor tal como el puerto de entrada 106 que se extiende desde la superficie exterior 108 de la cubierta hasta el interior 110 del receptáculo para recibir una muestra 112 conteniendo el uno o más analitos a ser determinados.

El puerto de entrada 106 permite que la muestra 112 sea introducida en un dispositivo receptor de muestra 114 el cual está fijado a la superficie interior 116 de la cubierta 104. El dispositivo receptor de muestra 114 incluye una almohadilla de dos capas la cual está en comunicación fluida con dos tiras de ensayo y sirve para distribuir la muestra

entre las dos tiras. Opcionalmente, el dispositivo de recepción de muestras 114 también puede incluir una almohadilla de filtro de muestra la cual retira los contaminantes indeseados de la muestra. La almohadilla de filtro de muestra puede ser la misma almohadilla de recepción con una almohadilla realizando ambas funciones. El medidor 100

5 puede incluir más de una almohadilla de filtro de muestra a lo largo de la ruta del flujo de muestra que remueve diferentes tipos de contaminantes. Las dos tiras de ensayo contienen reactivos químicos para determinar la presencia de uno o más analitos seleccionados.

El interior 110 del receptáculo encierra un reflectómetro 126 que incluye un montaje de conexiones impreso que tiene una tarjeta de circuito impreso (PCB) 128. El

10 reflectómetro 126 también incluye un montaje de ópticos 130 y un blindaje 132. El PCB 128 tiene una cara 134 con un detector de referencia 136 y detectores de zona 138, 140 montados directamente en el mismo. La cara 134 del PCB también tiene dos diodos emisores de luz (LEDs) 135, 137, uno para cada par de canales de iluminación, montados directamente al PCB. Los LEDs 135, 137 preferiblemente están en forma troquelada

15 desnuda sin lente integral, cerramiento, o receptáculo. Como resultado, los LEDs 135, 137 proporcionan iluminación en todas las direcciones por encima de la cara 134 y están dirigidos solamente por el ensamble de ópticos 130. De manera similar, los detectores de zona 138, 140 y el detector de referencia 136 están montados en forma troquelada desnuda directamente a la cara 134 del PCB. Los LEDs 135, 137 y los detectores 136, 138, 140

20 están todos posicionados en el mismo plano.

La Fig. 1 también ilustra la posición del blindaje 132 con relación al PCB 128. Se proporciona una apertura 142 a través del blindaje 132 para evitar la obstrucción de los LEDs 135, 137 y el detector de interferencia 136. Se proporcionan aberturas 144 para obstrucción de los detectores de zona 138, 140. El blindaje 132 incluye paredes verticales

25 146 las cuales evitan que la radiación dispersa entre a los detectores de zona 138, 140. Las paredes verticales 146 están colocadas adyacentes a los elementos de reflectores y refractores del montaje de ópticos 130 cuando el reflectómetro 126 está completamente ensamblado.

El montaje de ópticos 130 es un soporte generalmente plano que tiene al menos una

30 superficie superior 148 y una cara inferior 150. La cara inferior 150 está configurada para recibir iluminación desde los LEDs 135, 137 y el montaje de ópticos 130 dirige la

iluminación a una o más áreas de muestreo 152 sobre una primera 154 y una segunda 156
 correas de ensayo. La cara superior 148 del montaje de ópticos también está configurada
 para transmitir la radiación óptica difusamente reflejada desde las áreas de muestreo 152 a
 uno o más de los detectores de zona 138, 140.

5 Las tiras de ensayo 154 y 156 se montan en los portadores de tiras 158 y 160
 respectivamente. Los portadores 158, 160 se montan en la cara superior 148 del montaje de
 ópticos para sostener de manera rígida las tiras de ensayo 154 y 156 en posición.

El medidor 100 incluye baterías 168 que alimentan el PCB 128 y una pantalla de
 cristal líquido (LCD) 162. Un desecante 164 y un material absorbente 169, para sobreflujo
 10 de volumen de muestra de exceso, también son contenidos en el receptáculo 102.

Las Figs. 2A y 2B ilustran una matriz de transporte laminada 200 para un ensayo de
 unión específica y un ensayo de química general que es apropiado para utilizar en la
 realización preferida del dispositivo de diagnóstico 100 descrito anteriormente (es decir,
 para utilizar en tiras de prueba de ensayos 154 y 156). En esta realización del invento, hay
 15 cuatro piezas diferentes de material poroso en la ruta de migración de fluido de la matriz de
 transporte 200, cada una laminada a un soporte 202 hecha de un PET tipo plástico
 apropiado en alineación precisa con los demás. La fig. 2A muestra una sección transversal
 longitudinal (vista lateral) a lo largo de la ruta de migración de fluido mientras la Fig. 2B
 muestra una vista de plano superior correspondiente. La muestra se desplaza lateralmente
 20 por acción capilar en la dirección indicada por la flecha 204 a lo largo de la matriz de
 transporte 200 y hacia una primera zona de detección 206 y una segunda zona de detección
 208, respectivamente. La matriz de transporte 200 es mantenida en alineación por un
 pasador que casa dentro de una perforación de arrastre 210 y por guías que casan contra los
 lados de la tira.

25 La matriz de transporte 200 incluye una almohadilla de muestra 212 para recibir la
 muestra a través del puerto de entrada sobre el lado superior 214 de la almohadilla 121 en
 el extremo proximal 216 de la matriz de transporte 200. En el ejemplo de utilizar el
 dispositivo de diagnóstico ilustrado en la Fig. 1, la almohadilla de muestra, preferiblemente
 no fijada físicamente al resto de la tira de ensayo, recibe la muestra y la divide entre dos
 30 matrices de transporte separadas 154 y 156.

En una realización preferida opcional, la matriz de transporte 200 preferiblemente incluye un primer almohadilla de zona de detección 220 hecho de material tal como nitrocelulosa que tiene un espesor uniforme entre 70 y 240 μm aproximadamente; y preferiblemente entre 135 y 165 μm aproximadamente. La tasa de desplazamiento por acción capilar debe estar en el rango entre 0.1 y 0.6 mm/seg aproximadamente sobre 4 cm aproximadamente, y preferiblemente entre 0.2 y 0.4 mm/seg aproximadamente como un valor medio. La opacidad del material preferiblemente es tal que cualquier material de soporte no es visible o, alternativamente, el material de soporte puede ser un material reflectivo blanco tal como PET blanco. En algunos casos, el material de soporte negro puede ser preferido. El material también debe tener una resistencia en seco y en húmedo razonable para facilidad de fabricación. En el caso de ensayos de unión específica u otros ensayos de unión específica donde una fracción proteínica debe ser inmovilizada no de manera difusa sobre la membrana, el material debe tener una alta capacidad para absorción de proteínas en el rango entre 1 y 200 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, y preferiblemente entre 80 y 150 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$.

En varias realizaciones preferidas, la matriz de transporte 200 preferiblemente incluye múltiples segmentos de diferentes materiales que están en comunicación fluida entre sí. Los múltiples segmentos de materiales proporcionan flexibilidad para que el material de cada segmento sea optimizado para una función particular. Una matriz de transporte de múltiples segmentos puede ventajosamente evitar la utilización de un material de "concesión" que pueda realizar todas las funciones de prueba requeridas, aunque no con resultados óptimos. (Sin embargo, la matriz de transporte puede en cambio ser formada a partir de una lámina continua simple de material que puede realizar todas las funciones de prueba requeridas). La comunicación fluida incluye mover y/o atravesar la muestra en un flujo lateral a través de la matriz de transporte permitiendo que la muestra fluya a través del plano y/o normal al plano de la matriz de transporte. Como se contempla adicionalmente por el presente invento, este movimiento de comunicación fluida de dos o tres dimensiones a través del plano y/o normal al plano de la matriz de transporte puede ocurrir en secuencia o de manera simultánea.

En una realización preferida, la almohadilla de muestra 212 preferiblemente está hecha de CytoSep No. 1660 o 1662 de Gelman Sciences que es material compuesto de celulosa y fibra de vidrio. La almohadilla de muestra tiene dimensiones aproximadamente

cuadradas de entre 7 y 10 mm aproximadamente con un espesor de entre 0.012 y 0.023 pulgadas aproximadamente. Otro material que es apropiado es el material de filtración Ahlstrom calidad 1281 el cual tiene una composición de 90% aproximadamente de fibra de celulosa y 10% de rayón con rastros de resina de poliamida de resistencia en húmedo y resina de poliacrilamina de resistencia en seco. Este tiene un peso base de 70 g/m² y un espesor de 0.355 mm aproximadamente.

La almohadilla de muestra 212 se fija a y está en comunicación fluida con dos matrices de transporte 154, 156 previamente ilustradas en la Fig. 1. La muestra fluye desde la almohadilla de muestra 212 hasta una almohadilla de conjugado 128 que, en una realización preferida, está hecho de acetato de celulosa para inmovilizar de manera difusa un conjugado de anti-HbA1c con un indicador. La almohadilla de conjugado 218 puede tener 7 mm de longitud aproximadamente y 3 mm de ancho con un espesor entre 0.005 y 0.010 pulgadas aproximadamente. La almohadilla de conjugado 218 puede estar fijada mediante adhesivo a un respaldo PET. Otro material apropiado para la almohadilla de respaldo 218 es Accuwik No. 14-20 de Pall Biosupport.

En una realización preferida, el conjugado inmovilizado de manera difusa 225 dispuesto sobre la almohadilla de conjugado 218 puede comprender anti-HbA1c con un indicador. Otras posibilidades para el conjugado 225 incluyen absorción de anticuerpos anti-conjugado (es decir, materiales que se fijan al conjugado sin importar si el conjugado se fija a algo más). Ejemplos específicos pueden incluir, pero no están limitados a (1) impregnación con una material que se fija a e inmoviliza en conjugado, (2) un anticuerpo dirigido contra el conjugado, y (3) un polímero capaz de unión entre micropartículas conjugadas e inmovilización de las mismas.

La almohadilla de conjugado 218 se superpone y está en comunicación fluida con la primera almohadilla de zona de detección 220. La primera almohadilla de zona de detección 220 tiene aproximadamente 7 mm de longitud y 33 mm de ancho con un espesor entre 0.006 y 0.008 pulgadas. La primera almohadilla de zona de detección 220 permite que la muestra 112 fluya a través de la primera zona de detección 206 hacia el extremo distal 220 de la matriz de transporte.

En aspectos preferidos del invento, el conjugado 225 está preferiblemente localizado lo mas cerca posible al traslapo de la almohadilla de conjugado 218 y la

almohadilla de zona de detección (es decir, captura). Una ventaja de colocar el conjugado 225 lo más cerca posible a la primera almohadilla de zona de detección 220 es que éste evita la formación de estrías de color en el mismo. Específicamente, cuando la muestra de fluido primero alcanza el conjugado 225, su viscosidad aumenta. Por lo tanto, la muestra de fluido y la mezcla de conjugado tiende inicialmente a reunirse sobre la almohadilla de conjugado 218 exactamente adyacente a su traslape con la primera almohadilla de zona de detección 220. Luego, la muestra de fluido y la mezcla de conjugado se derraman sobre la primera almohadilla de zona de detección 220 en una forma que es uniforme lateralmente a través del ancho de la primera almohadilla de zona de detección 220.

La primera almohadilla de zona de detección 220 se traslapa y está en comunicación fluida con una segunda almohadilla de zona de detección 222. La segunda almohadilla de zona de detección 222 en una realización, está hecho de una membrana de nailon tal como Immobilon Nylon+, a partir de Millipore or Biotodyne C de Pall Gellman, el cual tiene opacidad uniforme que es retenida después de impregnación con indicador y mezclas enzimáticas y secado subsiguiente. La segunda almohadilla de zona de detección 222 tiene aproximadamente 7 mm de longitud y 3 mm de ancho con un espesor entre 0.006 y 0.008 pulgadas aproximadamente. Esto permite a la muestra 112 fluir a través de la segunda zona de detección 208 hacia el extremo distal 220 de la matriz de transporte.

La unión 226 de la primera almohadilla de zona de detección 220 y la segunda almohadilla de zona de detección 222 efectivamente atrapa el conjugado fijado de indicador. Por lo tanto, se evita que el indicador difusamente fijado en la almohadilla de conjugado 218 entre la segunda almohadilla de zona de detección 222. Alternativamente, la secuencia de la primera y segunda zonas de detección puede ser invertida. En este caso, el conjugado indicador 225 inmovilizado de manera difusa en la almohadilla de conjugado 218 lava a través de la primera almohadilla de zona de detección 220 (el cual puede comprender una zona de medición de química no específica para hemoglobina total), hacia la segunda almohadilla de zona de detección 222 (el cual puede comprender una zona de ensayo de unión específica que captura el conjugado fijado al indicador).

La segunda almohadilla de zona de detección 222 se traslapa y está en comunicación fluida con una almohadilla absorbente de muestras 224 que permite a la

muestra fluir a través de la segunda zona de detección 206 hacia el extremo distal 230 de la matriz de transporte.

Una variedad de diferentes realizaciones de la matriz de transporte presente 200 están incluidas dentro del alcance del presente invento. Las Figs 2C a 2L muestran ejemplos de varias realizaciones de la presente matriz de transporte 200. Cada una de estas realizaciones de ejemplo tienen características y ventajas únicas, como se describirá a continuación. Se debe entender que la presente matriz de transporte 200 no está limitada a las realizaciones específicas mostradas en las figuras 2A a 2L. Otros sistemas de matriz de transporte se pueden incorporar, todos dentro del alcance del presente invento.

La Fig. 2C es una vista lateral de una matriz de transporte alternativa que emplea un material de membrana único con una zona de ensayo de unión específica posicionada corriente arriba de una zona de ensayo de química general. Específicamente, se muestra una almohadilla de zona de detección única 221. La almohadilla de zona de detección se puede hacer de nitrocelulosa, pero no es así limitada. El conjugado 225 está dispuesto sobre una almohadilla de zona de detección 221 en la locación como se muestra. En un método preferido de fabricación, el conjugado 225 se aplica mediante atomizador como una banda sobre la parte superior de la almohadilla de zona de detección 221.

Una muestra de fluido 112 (Fig. 1) es recibida sobre la almohadilla de muestra 212. Luego la muestra de fluido se desplaza por acción capilar a través de la matriz de transporte 220 (en dirección 204) pasando a través del conjugado 225. Luego, la muestra pasa primero a través de la primera zona de detección 206 y luego a través de la segunda zona de detección 208. Cualquier conjugado restante es atrapado en la zona de remoción de conjugados 227 antes que este tenga la oportunidad de alcanzar la segunda zona de detección 208. Luego la muestra de fluido de exceso es simplemente lavada en la almohadilla absorbente de muestras 224.

La figura 2D es similar a la Figura 2C, pero tiene la secuencia de la zona de ensayo de unión específica 206 y la zona de ensayo de química general 208 invertidas.

Una ventaja principal de los sistemas de las Figs 2C y 2D es que estos solamente requieren de una única membrana sobre la cual ambos un ensayo de unión específica y un ensayo de química general son realizados. El uso de una única membrana elimina el flujo de no uniformidades de flujo que se puede introducir mediante pequeñas variaciones en

dimensiones de traslapo de membrana. La falta de un traslapo entre la zona de conjugados y las zonas de detección también incrementa la eficiencia con la cual el conjugado es lavado a través de la tira.

La Fig. 2E es similar a la Fig. 2D, pero el conjugado 225 es en cambio inicialmente dispuesto entre la zona de ensayo de química general 208 y la zona de ensayo de unión específica 206. Una ventaja particular de esta realización de la matriz de transporte 200 es que el conjugado 225 no pasa a través de la zona de ensayo de química general 208. (En contraste, la realización en la Fig. 2A utilizó un traslapo de membranas en la unión 226 para evitar que el conjugado 225 entra a la zona de ensayo de química general 208.) Esta configuración resuelve el problema de interferencia del conjugado con la reacción (o detección) realizada en la zona de ensayo de química general. Puesto que no se necesita traslapo en la unión 226, ni una trampa química de conjugado 227 es potencialmente necesaria, se preserva la uniformidad de flujo de líquido, y se evita el riesgo de interferencia con la química general a partir de cualquier trampa de conjugado químico.

La Fig. 2F muestra una realización de la matriz de transporte 200 en la cual el conjugado 225 es dispuesto sobre una almohadilla de conjugado 218; y ambas la zona de ensayo de unión específica 206 y la zona de ensayo de química general 208 están dispuestas sobre una única almohadilla de zona de detección 221.

La Fig. 2G es similar a la Fig. 2F, pero tiene la secuencia de la zona de ensayo de unión específica 206 y la zona de ensayo de química general 208 invertida.

Una ventaja principal de los sistemas de las Figuras 2F y 2G es que estos solamente requieren de una única membrana sobre la cual ambos una ensayo de unión específica y un ensayo de química general son realizados. Además, al emplear una almohadilla de conjugado 218, el conjugado 225 se puede aplicar cerca del traslapo con almohadilla de zona de detección única 221 para evitar la formación de estrías en el mismo, en la manera que se describió anteriormente. Puesto que muchos materiales de almohadillas de conjugados son de naturaleza relativamente áspera, estos son vulnerables a no uniformidad de flujo de líquido. La colocación del conjugado 225 cerca del traslapo evita este riesgo.

La Figura 2H muestra una realización de matriz de transporte 200 en la cual el conjugado 225 y la zona de ensayo de unión específica 206 están ambos dispuestos sobre la primera almohadilla de detección 220; y la zona de ensayo de química general 208 está

dispuesta sobre la segunda almohadilla de zona de detección 222. El traslapo 226 atrapa el conjugado 225; asegurando así que el conjugado 225 no alcance la segunda almohadilla de zona de detección 222 (y por lo tanto no interfiera con el ensayo de química general, ni con la lectura del ensayo de química general realizada en el mismo).

5 La Fig. 2I es una vista lateral de una matriz de transporte alternativa 200 que tiene una primera almohadilla de zona de detección 220 con una zona de ensayo de unión específica 206 sobre el mismo; y una segunda almohadilla de zona de detección 222 con una zona de ensayo de química general 208 sobre el mismo. Una capa esparcidora/ de tratamiento/ de filtración 228 está dispuesta bajo la segunda almohadilla de zona de
10 detección 222. La capa esparcidora 228 opera para asegurar distribución lateral de la muestra antes de la migración hacia la almohadilla de zona de detección 222. Una zona de remoción de conjugado 227 es formada mediante la aplicación de un material que se fija a o produce agregación del conjugado y opera para inmovilizarlo, previniendo así la migración hacia la segunda almohadilla de zona de detección 222. Esta realización de matriz de
15 transporte 200 es idealmente adaptada para detección de creatinina, pero no es así limitada. Los materiales que son apropiados para una zona de remoción de conjugados incluyen pero no están limitados a matrices de membranas químicamente modificadas, tales como nailon modificado para tener grupos funcionales positiva o negativamente cargados, polímeros positiva o negativamente cargados tales como polietilenimina o ácido poliacrílico, y
20 anticuerpos anti-conjugado.

La Fig. 2J es similar a la Fig. 2I, pero con el conjugado 225 en cambio dispuesto sobre una almohadilla de conjugado 218. Como se mencionó anteriormente, la almohadilla de conjugado 218 se puede utilizar para evitar la formación de estrías de muestras.

La Fig. 2K es similar a la fig. 2I, pero con una capa adicional 209 dispuesta bajo la
25 capa esparcidora 228. La unión 226 entre la primera almohadilla de zona de detección 220 y la capa 209 actúa como una trampa de conjugados, evitando que el conjugado alcance la capa esparcidora 228 (y la segunda almohadilla de detección 222).

La Fig. 2L es una vista lateral de una matriz de transporte alternativa 200 que tiene una capa esparcidora 228 dispuesta bajo la almohadilla de primera zona de detección 220.
30 La zona de ensayo de química general 208 está dispuesta sobre la almohadilla de primera

zona de detección 220. La zona de ensayo de unión específica 206 está dispuesta sobre la almohadilla de segunda zona de detección 222.

Las Figs 3A y 3B ilustrar la matriz de transporte apiladas para un ensayo de unión específica y un ensayo de química general que son apropiadas para utilizar en realizaciones alternativas del dispositivo de diagnóstico preferidos 100 descrito anteriormente. La Fig. 3A muestra una vista lateral detallada de una realización alternativa 300 de la matriz de transporte con la ruta de comunicación fluida principalmente en un flujo transversal normal al plano de los materiales porosos. En realizaciones preferidas, existe una pluralidad de diferentes piezas de materiales porosos en la ruta de migración de fluido de la matriz de transporte apiladas 300, cada una de éstas están en comunicación fluida con cada una de las demás de manera directa o a través de otros materiales porosos, canales o dispositivo de comunicación fluida. La matriz de transporte 300 incluye una almohadilla para muestras 312 para recibir la muestra 132 a través de puerta de entrada sobre el lado superior 314 de la almohadilla 312 en el extremo próximo 316 de la matriz de transporte 300. La almohadilla para muestras 312 preferiblemente está hecha de un material compuesto de celulosa y fibra de vidrio.

La almohadilla para muestras 312 traslapa y está en comunicación fluida con una almohadilla de conjugado 318 para un primer analito que puede opcionalmente ser hecho de acetato de celulosa para inmovilizar de manera difusa un conjugado de anti-HbA1C con un indicador. La almohadilla de conjugado 318 traslapa y está en comunicación fluida con una almohadilla de captura y primera zona de detección 320 para el primer analito que puede opcionalmente ser hecho de un sustrato de nitrocelulosa. La almohadilla de primera zona de detección proporciona una primera zona de detección (no específicamente desalineada en la figura 3A) para el primer analito. Con el sistema preferido de detección mediante reflexión óptica, la detección del primer analito en la almohadilla de primera zona de detección puede significativamente ser mejorada al aislar ópticamente la primera zona de detección de manera que la pérdida de reflectancia óptica es minimizada. Por consiguiente, la matriz de transporte 300 opcionalmente puede proporcionar una membrana de aislamiento óptico 322 que minimizará la pérdida de luz reflejada a través de los materiales porosos en el extremo distal 324 de la matriz de transporte. La membrana de aislamiento óptico opcional 322 está en comunicación fluida con la almohadilla de primera

zona de detección 320 y permite a la muestra 302 fluir hacia una almohadilla de zona de remoción de conjugados 326 que efectivamente encierra el conjugado fijado al indicador y evita que éste entre en cualquiera de las zonas de detección sobre la matriz de transporte distal a la primera zona de detección.

5 Opcionalmente, una segunda membrana de aislamiento óptico 328 traslapa y está en comunicación fluida con la almohadilla de zona de filtración de sedimentos 326. La muestra 302 fluye a través de la segunda membrana de aislamiento óptico 328 hacia la almohadilla de zona de medición no específica 330 que está en comunicación fluida con las almohadillas y membranas proximales. La almohadilla de zona de medición 330

10 opcionalmente puede ser hecho de un nailon sencillo y tiene una opacidad uniforme que es retenida después de impregnación con mezclas de indicador y enzimas y subsecuente secado. La almohadilla de zona de medición 330 permite a la muestra 302 fluir a través de una segunda zona de detección (no específicamente desalineada en la fig. 3A) hacia el extremo distal 324 de la matriz de transporte. Las mediciones separadas de la reflectancia de las almohadillas de zona de detección 320 y 330 se pueden obtener mediante interrogación óptica de la parte superior y la parte inferior de la pila de membranas, respectivamente.

La fig. 3B a una vista lateral detallada de otra realización alterna de 50 de la matriz de transporte inventiva con la ruta de comunicación fluida tanto en un flujo lateral como un
20 flujo transverso paralelo y normal al plano de los materiales porosos, respectivamente. Generalmente, existe una pluralidad de piezas diferentes de materiales porosos en la ruta de migración de fluido de la matriz de transporte 350, cada una de las cuales están en comunicación fluida con las demás ya sea directamente o a través de otros materiales porosos, canales o dispositivos de comunicación fluida. La matriz de transporte de 50
25 incluye una almohadilla para muestras 362 para recibir la muestra 352 a través del puerto de entrada sobre el lado superior 364 de la almohadilla 362 en el extremo próximo 366 de la matriz de transporte 350. La almohadilla para muestras 362 opcionalmente puede ser hecha de material compuesto de celulosa y fibra de vidrio.

La almohadilla para muestras 362 limita y está en comunicación fluida con la
30 almohadilla de distribución de muestras 354 el cual divide la muestra 352 entre una o más matrices adicionales de transporte (no mostradas). La almohadilla de distribución de

muestras 354 traslapa una almohadilla de conjugado 368 para un primer analito que está preferiblemente hecho de nitrocelulosa para inmovilizar de manera difusa un conjugado de anti-HbA1c con un indicador. La almohadilla de conjugado 368 traslapa y está en comunicación fluida con una almohadilla de captura y de primera zona de detección 370 para el primer analito preferiblemente hecho de un sustrato de nitrocelulosa. La almohadilla de primera zona de detección proporciona una primera zona de detección (no específicamente desalineada en la Fig. 3B) para el primer analito.

La matriz de transporte 350 opcionalmente puede proporcionar una membrana de aislamiento óptico 372 que minimizará la pérdida de luz reflejada a través de los materiales porosos en el extremo distal 374 de la matriz de transporte. La membrana de aislamiento óptico opcional 372 está en comunicación fluida con la almohadilla de primera zona de detección 370 y permite que la muestra 352 fluya hacia una almohadilla de zona de remoción de conjugados 376 que efectivamente atrapa el conjugado fijado al indicador y evita que éste entre en cualquier zona de detección sobre la matriz de transporte distal a la primera zona de detección.

Opcionalmente, una segunda membrana de aislamiento óptico 378 traslapa y está en comunicación fluida con la almohadilla de zona de filtración de sedimentos 376. La muestra 352 fluye a través de la segunda membrana de aislamiento óptico 378 hacia la almohadilla de zona de medición no específica 380 que está en comunicación fluida con las membranas y almohadillas proximales. La almohadilla de zona de medición 380 preferiblemente está hecha de un nailon sencillo y tiene una opacidad uniforme que es retenida después de impregnación con mezclas de indicador y enzimas y subsecuente secado. La almohadilla de zona de medición 380 permite que la muestra 352 fluya a través de la segunda zona de detección (no específicamente desalineada en la figura 3B) hacia el extremo distal 374 de la matriz de transporte.

Es importante notar el presente invento contempla la utilización de cualquier combinación de configuraciones de flujo de muestra lateral y transversal. La matriz de transporte puede utilizar almohadillas alternantes o sucesivas, membranas o similares en un flujo que es paralelo o normal al plano de estas almohadillas, membranas o similares.

Una de las realizaciones preferidas del presente invento es realizar una prueba cuantitativa para HbA1c, el objeto de realizar una prueba química y un ensayo de unión

específica sobre la misma tira de flujo lateral, una de las zonas de detección deben leer solamente un analito. La medición en la otra zona de detección puede reflejar una combinación de los resultados a partir de los dos analitos. Sin embargo, un método debe determinar la contribución de cada analito a la zona de detección combinada. Por ejemplo, si el analito 2 es una enzima o un analito coloreado, y el analito 1 es una proteína cuya presencia debe ser determinada a través de una reacción inmunoquímica, la zona de detección 2 (ejemplo la zona de ensayo de química general) lee solamente el analito 2, pero la zona de detección uno (ejemplo, la zona de ensayo de unión específica) lee tanto el analito 1 como en analito 2. La concentración de analito no se puede calcular haciendo una corrección en la medición de zona de detección 1, para explicar la contribución del analito 2.

La zona de detección 2 puede ser construida en minoría de formas para bloquear cualquier contribución de la reacción de la zona de detección 1. En una realización preferida, una zona de captura de proteínas rayadas y micropartículas de látex azul son utilizadas para realizar la inmunoreacción en la zona de detección 1 (es decir, zona de ensayo de unión específica 206). El movimiento de las micropartículas de látex azul por la tira hacia arriba debe ser bloqueado, de manera que estas no sean visibles en la zona de detección 2 (es decir, la zona de ensayo de química general 208). En realizaciones del invento mostradas en las figuras 2A, 2B, 2H, y 2K, una membrana de nailon con tamaños de poro pequeño 222 o 209 con una carga positiva fue elegida como la zona de captura para micropartículas de látex azul. El recubrimiento de carga positiva mayor proporciona los mejores resultados con respecto a una falta de cromatografía de la muestra al subir por la tira.

La concentración de analito 2 es determinada a partir de la reflectancia en la zona de detección 2 como se muestra en la figura 7. Para corregir la contribución del analito 2 en la zona de detección 1, se utilizó un algoritmo matemático para definir la concentración de analito 1 como una función de la reflectancia en la zona de detección 1 y la concentración de analito 2. Este algoritmo es graficado en la figura 8. Este algoritmo se derivó al evaluar una serie de concentraciones de analito 1 en una serie de concentraciones de analito 2, y determinando la reflectancia resultante de la zona de detección 1.

Un kit de diagnóstico se incluye en el presente invento para determinar los niveles de un primero en segundo analito en una muestra. El kit incluye un receptáculo de muestra que contiene un indicador químico para realizar un ensayo de química general sobre la muestra, al reaccionar con el segundo analito para producir un resultado detectable, y un dispositivo tal como se citó anteriormente. El término receptáculo incluye y no está limitado a, recipientes de tapa rosca, recipientes de tapa a presión, recipientes. Bolsas y similares.

Las Figs. 4 a 6 ilustran una realización preferida del invento que comprende un cartucho desechable 430 que es recibido en un medidor multiuso 420. El medidor multiuso 420 incluye un receptáculo 422 con un circuito lógico 424 y un sistema óptico 426 en el mismo. Una pantalla visual 425 está dispuesta sobre la superficie exterior del receptáculo 422. El cartucho 430 incluye una almohadilla para muestras 432; y al menos una tira de prueba 474 en contacto con la almohadilla para muestras 432. Como se explicara, el cartucho 430 es recibido en el medidor de analitos de fluidos corporales 420 tal que las tiras de prueba 474 son cada una colocadas para ser leídas mediante el sistema óptico 426 en el receptáculo 422.

Las tiras de prueba 434 preferiblemente comprenden cualquiera de las realizaciones de matrices de transporte 200, 300, o 350 como se describió anteriormente. Por lo tanto, las tiras de prueba de ensayo 434 funcionan de la misma manera que las tiras de prueba de ensayo 154 y 156 como se describió anteriormente. En una realización preferida, las tiras de prueba 434 comprenden un reactivo el cual reacciona con una muestra hematológica para proporcionar un cambio físicamente detectable el cual se correlaciona con la cantidad de analito seleccionado en la muestra hematológica. Más preferiblemente, el reactivo sobre cada una de las tiras de prueba reacciona con la muestra hematológica para indicar la concentración de hemoglobina A1c (HbA1c). Ejemplos de sistemas de detección apropiados para utilizar en medición de hemoglobina A1c son observados en las patentes americanas 5.837.546, 5.945.345 y 5.580.794, incorporadas como referencia en la presente en su totalidad para todo propósito. Sin embargo, se debe entender que el presente invento no está limitado a la utilización de tales reactivos y reacciones. Otras posibilidades analíticas también son contempladas, todas dentro del alcance del presente invento.

Como se puede observar en la figura 5A, un par de tiras de prueba 434 puede ser proporcionado. En operación, una muestra hematológica primero es recibida a través de un orificio superior 431 (en el cartucho 430) y luego se deja caer directamente sobre la almohadilla para muestras 432. Cada tira de prueba 434 está en contacto con la almohadilla para muestras 432 tal que la muestra hematológica se desplaza mediante acción capilar desde la almohadilla para muestras 432 sobre cada una de las tiras de prueba 434. Por lo tanto, las reacciones paralelas ocurren en el par de tiras de prueba 434 entre la sangre y el reactivo pre-embebido dentro o recubriendo las tiras de prueba.

En realizaciones alternativas, el orificio 431 permanece completamente fuera del medidor 420 cuando el cartucho 430 es recibido en el receptáculo del medidor 422. Una ventaja de esta realización es que la muestra hematológica nunca pasa a través del medidor 420, resultando así en un sistema con potencial disminuido para contaminación.

Juntos, la parte inferior 450 y la parte superior 460 del cartucho 430 hacen una especie de emparedado ("sándwich") alrededor de la almohadilla de muestra y las tiras de prueba reteniendo las tiras de prueba firmemente en posición. Varias características mostradas en la superficie interior de la parte inferior del cartucho 450 y la parte superior del cartucho 460 sirven para retener tiras de prueba 434 en posición de manera que estas se alineen adecuadamente con la fuente de luz y lentes de detección en el módulo óptico (sistema 426), como sigue.

Como se puede observar en la figura 5B, la almohadilla para muestras 432 y las tiras de prueba 434 están colocados en la parte inferior 450. El fluido sobre la almohadilla para muestras 434 se desplaza mediante acción capilar sobre las tiras de prueba 434 en paralelo. Una serie de costillas de soporte 452 se extienden hacia arriba desde la parte inferior 450 y están colocadas bajo las tiras de prueba 434. Como se puede observar en la figura 5C, una serie de costillas de soporte 462 se extienden hacia abajo desde la parte superior 460 y están colocadas por encima de las tiras de prueba 434. Las costillas de soporte 452 y 462 funcionan para comprimir suavemente las tiras de prueba 434. Esto es ventajoso para asegurar transferencia de fluido completo desde una porción de la tira de prueba a la siguiente. Específicamente, tales costillas de soporte se pueden utilizar para comprimir suavemente el traslapo de la almohadilla de conjugado 218 y almohadilla de primera zona de detección 220, el traslapo de almohadilla de primera zona de detección 220 y

278
128

almohadilla de segunda zona de detección 222 (en la unión 226) y almohadilla absorbente de muestras 224: (Ver Fig. 2A) en realizaciones preferidas, las costillas 452 y 462 se extienden lateralmente a través de las tiras de prueba 434 restringiendo así cualquier sesgo de flujo lateral izquierdo/ lateral derecho en las tiras de prueba 434. Además, las costillas de soporte 454 y 464 se pueden utilizar para comprimir el contacto entre la almohadilla para muestras 432 y las tiras de prueba 434, asegurando así transporte de fluido fácil entre las mismas.

Características de control de fluido adicionales en el cartucho 430 pueden incluir paredes de contracción 456 y 466 alrededor de la almohadilla para muestras 432 para evitar que la muestra de fluido salpique alrededor del interior o cartucho 430. Una pared de contracción 468 alrededor de la apertura 431 se puede utilizar para mantener la muestra de fluido en una ubicación preferida (adyacente a los extremos de las tiras de prueba 434).

Como se muestra en la Fig. 5D, el dispositivo 26 incluye un lector óptico el cuerpo libre detecta la creación que ocurre sobre cada una de las tiras de prueba 434. Por ejemplo, el sistema óptico 426 se puede utilizar para detectar la reacción de sangre/ analitos que ocurre sobre la tira 434 la cual se correlaciona con concentración de hemoglobina A1c en la muestra hematológica. En circuito lógico 424 analiza los resultados de la detección óptica y luego visualmente presenta los resultados sobre la pantalla 425 en el receptáculo 422.

Después que el resultado de concentración ha sido presentado, el cartucho 430 es retirado del medidor 420, y descartado. Cuando una nueva prueba va a ser realizada, un nuevo cartucho 430 es recibido en el receptáculo 422 en el medidor 420.

Como se puede observar también, cuando el cartucho 430 es recibido completamente en el medidor 420, las tiras de prueba 434 el cartucho 430 están colocadas para ser leídas mediante un sistema óptico 426. Además, cuando el cartucho 430 es recibido en el medidor 420, la apertura de recepción de muestras 421 (en el cartucho 430) es colocada directamente bajo la apertura de recepción de muestras 421 (en el medidor 410). Por lo tanto, cuando una muestra hematológica es dejada caer a través del orificio 421, esta pasa a través del orificio 431, y descansa sobre la almohadilla para muestras 432. Desde allí, la muestra hematológica se desplaza por acción capilar sobre las tiras de prueba 434, y la reacción en las tiras de prueba comienza. Los resultados de esta reacción son medidos por el sistema óptico 426 el cual lleva información a circuito lógico 424 que a su vez presenta

el resultado en la pantalla visual 425. Esto es ventajoso puesto que cualquier muestra de sangre/fluido que entra en el medidor 410 (a través de la apertura de recepción de muestras 421) está contenida en el cartucho desechable 430. Por lo tanto, las muestras de sangre/fluido nunca contaminan las operaciones internas del medidor 420.

- 5 Como se puede observar también, cuando el cartucho 430 es completamente recibido en el receptáculo 422, la muesca en forma de V 433 en el cartucho 430 es recibida contra un tapón en forma de V 423 adyacente al sistema óptico 426 dentro del receptáculo 422. Como tal, cuando el cartucho 430 es completamente recibido en el receptáculo 422, cada una de las tiras de prueba 434 son colocadas directamente por encima (o
- 10 alternativamente, por debajo) del lector óptico 426. Se debe entender que el tapón en forma de V 423 simplemente puede comprender un borde del sistema óptico 426 como se muestra, o éste en cambio puede comprender un elemento adicional (ejemplo, pared o superficie interna) del invento.

- 3 Como se puede observar, el tapón en forma de V 423 y la muesca en forma de V 433 operan juntos para centrar y alinear el cartucho 430 dentro del receptáculo 420. Se debe entender que geometrías alternas pueden ser empleadas, todas dentro del alcance del presente invento. Por ejemplo, una muesca en forma de V puede ser mejor localizada sobre el receptáculo 422 y una pared o borde en forma de V que coincide de manera complementaria pueden en cambio ser colocados sobre el cartucho 430. Muchas geometrías
- 20 alternas son posibles, todas dentro del alcance del presente invento.

- La forma "V" del cartucho 430 se alinea exactamente con los bordes "V" elevados sobre el módulo óptico (adyacentes a, o sobre el sistema óptico 426) para asegurar alineación adecuada. Opcionalmente, se pueden proporcionar retenes en los bordes laterales del cartucho 430 que coincidan con características tipo resorte en el medidor 420 para
- 25 proporcionar una acción positiva a presión cuando el cartucho 430 está adecuadamente colocado en el medidor 420.

- El sistema óptico 426 opera al detectar un cambio medible en la tira de prueba 434 cuando la tira de prueba 434 es expuesta a una muestra hematológica. En la realización opcional mostrada, un par de tiras de prueba 434 son utilizadas y leídas mediante un lector
- 30 óptico separado en el sistema 426. La ventaja de esta realización del invento es que se tiene un resultado más preciso y exacto al realizar simultáneamente la misma reacción sobre

ambas tiras de prueba 434, y luego comparar el resultado. Se debe entender, sin embargo, que el presente invento no está limitado a realizaciones del invento con dos tiras de prueba 434. En cambio se contemplan una, dos o más tiras de prueba, todas dentro del alcance del presente invento. Además, una pluralidad de tiras de prueba, con diferentes tiras de prueba comprendiendo diferentes analitos para ensayos diferentes de prueba también son contempladas dentro del alcance del presente invento.

Según el presente invento, la información de calibración de analitos puede ser prealmacenada en el circuito lógico 424. Por ejemplo, puesto que todos los cartuchos desechables 430 empacados con cualquier medidor multiuso dado 420 serán del mismo lote de fabricación, sus parámetros de calibración pueden ser preprogramados en la memoria del medidor 420. Un cartucho utilizado 430 simplemente es retirado del medidor 420 después que la prueba es terminada. El medidor 420 luego se puede reutilizar con un cartucho nuevo 430 del mismo lote. Cada cartucho 430 puede opcionalmente ser envuelto en papel aluminio para asegurar estabilidad (protección de la humedad). Alternativamente, la información de calibración de analitos puede ser prealmacenada en el cartucho 430 (y luego leída por el circuito lógico 424 cuando el cartucho 430 es recibido en el medidor 420). Esta realización alterna permitiría que un único medidor 420 sea utilizado con cartuchos 430 hechos de varios lotes de cartuchos. Tal realización considerablemente extendería la vida útil del medidor 420.

En una realización preferida opcional del invento, una etiqueta de identificación 480 es montada sobre el exterior del cartucho 430. Tal etiqueta de identificación puede comprender un código legible por máquina óptica que es leído mediante un detector adecuadamente posicionado durante la inserción del cartucho. Por ejemplo, un código de barras. Alternativamente, la etiqueta de identificación 480 puede ser una etiqueta RF que está dispuesta dentro del cartucho 430.

Opcionalmente, un circuito de autoinicio configurado para activar el medidor cuando la muestra es aplicada al cartucho, o el cartucho es recibido en el receptáculo, también puede ser proporcionado. Un ejemplo de tal sistema de autoinicio es visto en una o más de las Patentes americanas 5.837.546; 5.945.345 y 5.580.794, incorporadas en la presente como referencia en su totalidad para todo propósito.

Como se mencionó anteriormente de manera breve, un dispositivo muestreador integrado opcionalmente puede ser utilizado para introducir inicialmente la muestra hematológica a través del orificio 421. Tal muestreador integrado puede ser utilizado para mezclar primero la muestra hematológica con un amortiguador de dilución de muestra antes de introducir la sangre a través del orificio 421 y en el cartucho 430. En una realización de muestreador integrado, el amortiguador de dilución de muestra puede ser contenido en un depósito en el muestreador integrado. El muestreador integrado opcionalmente puede ser recibido en un puerto (orificio 421) en el medidor 420.

10 Ejemplo 1:

Se realizaron una serie de estudios para evaluar el dispositivo preferido para medir HbA1c en términos de características de desempeño de laboratorios convencionales (no clínicos), incluyendo linealidad de ensayo (recuperación) y tolerancia de hematocritos, así como también manipulaciones de usuario seleccionado que se pueden encontrar en el laboratorio de consultorio médico (POL) o casa. El Documento de Directrices de Criterios para la Evaluación de Glicohemoglobina (glicada o glicosilada) en dispositivos de diagnóstico in vitro, centro para dispositivos y salud radiológica del FDA (HFK-440 NChace(chron 2/24/91 Versión 2/27/91) fue tomado en cuenta cuando estos estudios fueron diseñados.

Los estudios de desempeño no clínico fueron realizados en cualquiera de dos formas. El primer método utilizó una realización preferida completamente ensamblada del dispositivo de ensayo descrito anteriormente 100 HbA1c unidades conteniendo los coeficientes de calibración previamente "cargados". En este método, las muestras fueron aplicadas a las unidades para evaluación y los datos subsecuentemente descargados a un computador personal. Para realizar la descarga, las unidades fueron colocadas en "estaciones de acoplamiento" que mecánicamente y eléctricamente se conectaron a un computador personal a través del puerto de comunicaciones del dispositivo preferido y un adaptador de puerto serial. Los valores de reflectancia descargados, a su vez, fueron transferidos y presentados en una hoja de cálculo EXCEL (Microsoft Inc., Redmond, WA) y convertidos en unidades de HbA1c%. En este escenario, la descarga podría tomar lugar en cualquier momento después de terminar las reacciones. La información "descargable" es

retenida en las unidades de dispositivo tanto como las baterías sean funcionales. Después del paso de descarga, las unidades fueron descartadas:

En segundo método utilizó unidades "reutilizables". En este método, las tiras de prueba de HbA1c fueron colocadas y sujetadas sobre la estación de acoplamiento como se describió anteriormente. Las muestras fueron aplicadas a las unidades para evaluación, y los datos de reflectancia automáticamente descargados en una forma similar a aquella de método descrito anteriormente, excepto que esto tuvo lugar en tiempo "real".

El estudio de linealidad (recuperación) siguió un protocolo NCCLS modificado (Documento NCCLS EP-6-P Vol- 6, No. 18, "Evaluación de Linealidad de Métodos Analíticos Cuantitativos"). Las muestras clínicas presentando porcentaje de HbA1c menor o mayor fueron identificadas. "Bajo" se definió como muestras con concentraciones de analitos en o cerca al extremo inferior del rango dinámico de HbA1c del dispositivo, y "Alto" se definió a la inversa. Las muestras altas y bajas fueron mezcladas y rotuladas en nueve preparaciones como se muestra en la Tabla 1 con el objeto de evaluar linealidad para HbA1c%.

Las muestras fueron probadas en replicados de cinco para toda la prueba, excepto para las muestras puras (Mezclas 1 y 9) que fueron probadas en replicados de 10. Las medias de HbA1c% observadas fueron comparadas con los resultados esperados y analizadas en términos de porcentaje de recuperación. Se realizó regresión lineal (Fig. 9) para evaluar linealidad y obtener un coeficiente de correlación. Los resultados de la prueba de las mezclas puras (mezclas 1 y 9) se utilizaron como los valores de referencia a partir de los cuales los valores esperados fueron calculados. El porcentaje de recuperación se calculó como 100 veces el valor observado dividido por el valor esperado. Los resultados de recuperación resumidos son presentados en la Tabla 1.

Los datos demuestran que el ensayo de HbA1c% es lineal entre 2.5 y 14.5 HbA1c% como se muestra gráficamente en la Fig. 9. El rango dinámico para HbA1c% está así entre 3% y 15% (aproximando al entero más cercano).

Otro estudio fue realizado para determinar el impacto de niveles diferentes de hematocrito sobre el desempeño del dispositivo de ensayo preferido para HbA1c. Los resultados de este estudio son mostrados en forma tabular en la Tabla 2 y gráficamente en las figuras 10A y 10B. Las muestras de sangre entera a dos niveles de HbA1c% (diabéticos

y no diabéticos) fueron ajustados a diferentes niveles de hematocritos mediante centrifugación y resuspensión de glóbulos rojos en plasma autólogo. Luego estos fueron probados mediante procedimientos estándares. Cinco análisis en replicado fueron realizados para cada condición de prueba y para cada muestra de control (nativa). Los límites superior e inferior (UL y LL) fueron calculados para el intervalo de confianza de 99% para error total ($+[sesgo] + 3 \times SEM$) a partir del valor de muestra nativa. PCV se refiere al volumen celular en empaque y SEM se refiere al error estándar de la media. En las Figs. 10A y 10B, los límites inferior y superiores (LL y UL) se muestran como líneas discontinuas (---). Los puntos de datos que son círculos negros sólidos (.) son de muestras no dentro del rango de hemoglobina total especificado para el dispositivo de prueba de HbA1c inventivo.

Los resultados en paréntesis en la Tabla 2 representan muestras donde la hemoglobina total cayó fuera de los límites de hemoglobina total especificados para el ensayo (68-200 mg/mL). Consecuentemente, estos no serían reportados sobre la pantalla del dispositivo y el usuario obtendría un código de error de fuera de rango. Se reportan en la presente solamente para información.

Estos resultados indican que todas las muestras dentro de la tolerancia de hemoglobina total especificada para el dispositivo de ensayo inventivo para HbA1c (68-200 mg/mL) proporcionaron valores equivalentes. Todos los valores cayeron dentro del intervalo de confianza para error total a partir del valor de control medio (muestra nativa). El rango hematocrito para el dispositivo de ensayo para HbA1c por lo tanto está entre 20% y 60% PCV. Como se mostró anteriormente, las muestras en este rango proporcionarán resultados confiables.

La Fig. 11A muestra los datos de prueba a partir del dispositivo de ensayo inventivo corrido por personal médico con capacitación profesional utilizando muestras de pacientes sometidos a punción de dedo. Los resultados de porcentaje de HbA1c obtenidos en estos estudios fueron sustancialmente equivalentes a los resultados obtenidos con el método de prueba de laboratorio certificado conocido como DiaSTAT. La Figura 11B muestra una grafica de datos a partir de pacientes autoevaluados utilizando el kit de ensayo del presente invento. Nuevamente, los resultados obtenidos por personal no médico fueron comparables con el método de prueba de laboratorio certificado DiaSTAT.

La imprecisión en el rango de decisión clínica sobre dos días de pruebas inicialmente fue tan baja como 5:0% CV como se observa en los datos presentados en la tabla 3 a continuación. El desempeño no se degradó sustancialmente cuando la prueba fue expandida día tras día durante cinco días como se muestra en la tabla a continuación.

5

Ejemplo 2

Preparación de la porción química general de una tira para la detección de creatinina (ej., como se muestra en las figuras 2I, 2J, 2K y 2L) se puede realizar según el presente invento utilizando tres procesos separados. Los siguientes procesos de ejemplo fueron utilizados en la preparación de la zona química general.

10

El primer proceso es impregnar un rodillo de membrana de nailon con una suspensión de dióxido de titanio al 15%. Esta suspensión es preparada al mezclar en un mezclador de alta velocidad los siguientes componentes en orden sucesivo: 0.25 g/mL 1% PVA 186K; 0.5966 g/mL de agua destilada; 0.00075 g/mL tripolifosfato; 0.00075 g/mL dióxido de sílice ahumada; y 0.15 g/mL de dióxido de titanio. Después de revestimiento, la membrana es secada a 37°C durante 10 minutos y dejada equilibrar bajo condiciones ambientales secas durante al menos 8 horas antes del segundo revestimiento.

El segundo proceso es el de rayar una solución enzimática utilizando un rayador de plataforma con una bomba medidora tal como aquella hecha por IVEK de North Springfield, VT. Otros aplicadores apropiados para utilizar con el presente invento incluyen pero no están limitados a plumas, impresoras de almohadillas, pipetas, aerógrafos, bombas de dispensadoras reguladas y sistemas de punta, o similares. Otros aplicadores que miden con exactitud los reactivos sobre las zonas apropiadas de la distribución predeterminada también son apropiados. La solución enzimática es rayada 5.25 mm de un borde del material de nailon procesado impregnado con dióxido de titanio. La solución incluye: 1000 U/mL amidinohidrolasa de creatinina; 4000 U/mL de amidohidrolasa de creatina; 1000 U/mL oxidasa de sarcosina; 1000 U/mL peroxidasa de rábano; 22.92 g/L TES; 10 g/L sacarosa; 10 g/L Triton X-100; y 0.1 g/mL de goma de xantano.

25

El proceso final es rayar una solución de indicador sobre la zona de enzimas rayadas. Este proceso de recubrimiento es análogo a aquel descrito anteriormente. La solución indicadora incluye: 0.0620 g/mL bis-MAPS-C3; 0.25 mL/mL de alcohol isopropílico;

30

0.005 g/mL de sacarosa; 0.05 mL/mL de Surfactante 10G; 0.05 mL/mL PVP al 20% 40K; y
0.65 mL/mL de agua Milli-Q:

~~135~~
135

La capa de membrana de medición es preparada al impregnar un rodillo de membrana de nailon de 7 mm de ancho en una solución amortiguador que consta de 250 mM MOPSO pH 7.5; y 0.5%(W/V) PVA 186K). Este proceso de impregnación es similar al proceso de sumergir y secado para el dióxido de titanio.

La zona de creatinina 208 de las Figs. 2I a 2L es preparada según las siguientes correcciones. El nailon mostrado en las Figs. 2I a 2L comprende una capa de membrana de medición (aproximadamente 5 x 3 mm). La membrana enzimática (2.18 x 3 mm) es fijada a un respaldo PET blanco con adhesivo (ARcare 8072, 22.46 x 3 mil) en el orden de secuencia ilustrado en las Figs. 2I a 2K.

Las condiciones que proporcionan la mejor proporcionalidad entre estándares de creatinina 15 y 30 mM (en K/S) fueron seleccionadas como óptimas. El ensayo se corrió al cargar 60 uL de un estándar de creatinina conocido en un dispositivo diagnóstico similar a aquel descrito en la Fig. 1. El progreso de la reacción enzimática fue monitoreado hasta obtener un punto final el cual típicamente fue 3 a 5 minutos después de aplicación de la muestra. Los valores R/ro para la zona de prueba fueron obtenidos al seleccionar el valor mínimo sobre el periodo examinado.

Para determinación de creatinina, dos tiras duplicadas se pueden colocar en un lector de reflectancia de circuito experimental en madera que puede analizar tiras desechables. El lector toma lecturas de reflectancia de punto final tanto para la zona 1 como para la zona 2. Una curva de calibración generada para creatinina (zona de prueba 2) sirve para determinar la concentración desconocida del analito. Una curva de calibración similar a aquella producida para determinar hemoglobina total ("analito 2" en la Fig. 8, anterior) puede ser hecha para la zona de prueba 2.

La zona de prueba 1 se puede construir para realizar en ensayo de unión específica para albúmina para la detección y medición de microalbuminuria o para otro analito de interés.

Numerosas modificaciones y variaciones del presente invento son posibles a la luz de las anteriores enseñanzas. Por lo tanto se debe entender que dentro del alcance de las

reivindicaciones anexas, el invento se puede practicar de otra manera a la específicamente descrita en la presente.

Tabla 1. Porcentaje de Recuperación de Hb/A1c.

5

Mezcla No.	Proporción de Muestra		Porcentaje de HbA1c observado	N	Porcentaje de HbA1c esperado	Porcentaje de Recuperación
	Baja	Alta				
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	-	-
Media						106.7

TABLA 2. RESUMEN DE RESULTDOS DE TOLERANCIA DE HEMATOCRITOS

Muestra	Hematocrito (PVC)	Drx® (Hb Total)	DRx® (HbA1c%)	Límite Inferior (HbA1c%)	Límite Superior (HbA1c%)
HbA1c% Baja (no diabética)	(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)		
HbA1c%(Alta) (diabética)	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)		

10

TABLA 3

138

Nivel	Media	HbA1c%		CV(%) N(2 días)
		Desviación Estándar		
1	5.9	0.29	4.97	15
2	10.3	0.80	7.81	15

5

TABLA 4

Nivel	HbA1c%		CV(%)	N(5 días)
	Media	Desv. Estand.		
1	6.12	0.47	7.66	30
2	11.34	1.02	8.95	30

REIVINDICACIONES

Lo que se reivindica es:

1. Un sistema de medidor de analitos de fluidos corporales y cartucho de combinación, el cual comprende:

- 5 un receptáculo;
- un circuito lógico ubicado dentro del receptáculo;
- una pantalla ubicada sobre el receptáculo; y
- un sistema de medición ubicado dentro del receptáculo; y
- (b) un cartucho, el cual comprende:

10 al menos una tira de prueba de ensayo lateral, la tira de ensayo de flujo lateral comprende:

(i) una matriz de transporte de flujo lateral;

(ii) una zona de ensayo de unión específica sobre la matriz de transporte para recibir una muestra de fluidos y realizar un ensayo de unión específica para producir una respuesta detectable, y

(iii) una zona de ensayo de química general sobre la matriz de transporte para recibir la muestra de fluido y realizar un ensayo de química general para producir una respuesta detectable;

en donde el cartucho es dimensionado de tal manera para ser recibido en el medidor de

20 analitos de fluidos corporales tal que el sistema de medición es posicionado para detectar las respuestas en la zona de ensayo de unión específica y la zona de ensayo de química general en la tira de ensayo de flujo lateral.

2. El sistema de la reivindicación 1, en donde el sistema de medición es un sistema de.

25 medición óptica.

3. El sistema de la reivindicación 2, en donde el sistema de medición óptica mide la reflectancia.

4. El sistema de la reivindicación 1, en donde el cartucho está configurado de tal manera para ser recibido en el medidor antes de la introducción de la muestra de fluido en el cartucho.

5 5. El sistema de la reivindicación 1, en donde el cartucho es un dispositivo desechable de único uso.

6. El sistema de la reivindicación 1, en donde el medidor de analitos de fluidos corporales es un dispositivo multiuso.

10

7. El sistema de la reivindicación 1, en donde el cartucho comprende además:

una almohadilla de recepción de muestras, y en donde la al menos una tira de ensayo de flujo lateral comprende un par de tiras de prueba de ensayo de flujo lateral, cada tira de prueba de ensayo de flujo lateral está en contacto con la almohadilla para muestras tal que cuando la muestra de fluido es recibida sobre la almohadilla para muestras, la muestra de fluido se desplaza por acción capilar sobre cada una de las tiras de prueba de ensayo de flujo lateral de tal manera que ocurren reacciones paralelas en el par de tiras de prueba de ensayo de flujo lateral.

20 8. El sistema de la reivindicación 1, en donde la tira de ensayo de flujo lateral además comprende:

un conjugado dispuesto en una zona de conjugados corriente arriba de la zona de ensayo de unión específica, el conjugado reaccionando en presencia de un primer analito de una pluralidad de analitos para formar la respuesta detectable en la zona de ensayo de unión específica sobre la matriz de transporte.

25

9. El sistema de la reivindicación 8, en donde el conjugado es configurado para fijar HbA1c.

10. El sistema de la reivindicación 8, en donde la zona de ensayo de unión específica está localizada corriente arriba de la zona de ensayo de química general, en donde la tira de ensayo de flujo lateral comprende además:

5 una zona de remoción de conjugados entre la zona de ensayo de unión específica y la zona de ensayo de química general.

11. El sistema de la reivindicación 10, en donde la zona de remoción de conjugados está formada por adsorción de anticuerpos anti-conjugado.

10 12. El sistema de la reivindicación 10 en donde la zona de remoción de conjugados está formada por impregnación con un material que se fija al conjugado e inmoviliza el mismo.

13. El sistema de la reivindicación 12, en donde el material de unión de conjugados es un anticuerpo dirigido contra el conjugado.

14. El sistema de la reivindicación 12, en donde el material de unión de conjugados es un polímero capaz de unir micropartículas de conjugados e inmovilizar las mismas.

20 15. El sistema de la reivindicación 8, en donde la zona de ensayo de química general está localizada corriente arriba de la zona de ensayo de unión específica.

16. El sistema de la reivindicación 15, en donde no hay zona de remoción de conjugados entre la zona de ensayo de química general y la zona de ensayo de unión específica.

25 17. El sistema de la reivindicación 15, en donde la zona de conjugados está dispuesta entre la zona de ensayo de química general y la zona de ensayo de unión específica.

18. El sistema de la reivindicación 8, en donde el conjugado comprende:

30 un reactivo indicador rotulado inmovilizado de manera difusa sobre la matriz de transporte.

19. El sistema de la reivindicación 18, en donde el reactivo indicador rotulado comprende micropartículas coloreadas.
20. El sistema de la reivindicación 18, en donde el reactivo indicador rotulado comprende micropartículas fluorescentes.
21. El sistema de la reivindicación 8, en donde el reactivo indicador rotulado es una micropartícula coloreada conjugada a un anticuerpo anti-HbA1c.
22. El sistema de la reivindicación 18, en donde el primer analito es un antígeno de HbA1c.
23. El sistema de la reivindicación 18, en donde el reactivo indicador rotulado es una partícula conjugada a una pareja de unión específica del primer analito.
24. El sistema de la reivindicación 18, en donde el reactivo indicador rotulado es una partícula conjugada a un analito o análogo del primer analito.
25. El sistema de reivindicación 18, en donde el reactivo indicador rotulado reacciona en presencia del primer analito para formar una mezcla que contiene un complejo del primer analito y el indicador rotulado (primer analito:indicador rotulado).
26. El sistema de la reivindicación 8, que comprende además:
un indicador químico depositado corriente arriba de la zona de ensayo de química general.
27. El sistema de la reivindicación 26, en donde el indicador químico está configurado para reaccionar químicamente en presencia de un segundo analito para formar una respuesta detectable en la zona de ensayo de química general sobre la matriz de transporte.
28. El sistema de la reivindicación 27, en donde la respuesta detectable en la zona de ensayo de unión específica esta formada a partir del primer y segundo analito, y la

respuesta detectable en la zona de ensayo de química general está formada solamente a partir del segundo analito.

5 29. El sistema de la reivindicación 26, en donde el indicador químico convierte cualquier hemoglobina presente en la muestra en met-hemoglobina.

30. El sistema de la reivindicación 1, en donde el ensayo de unión específica es un inmunoensayo de inhibición competitiva.

10 31. El sistema de reivindicación 1, en donde el ensayo de unión específica es un inmunoensayo de competencia directa.

32. El sistema de la reivindicación 1, en donde el ensayo de unión específica es un inmunoensayo sándwich.

33. El sistema de la reivindicación 1, en donde el ensayo de química general utiliza un indicador químico para colorimetría directa.

20 34. El sistema de la reivindicación 1, en donde el ensayo de unión específica se utiliza para detectar el nivel de HbA1c en la muestra, y el ensayo de química general se utiliza para detectar el nivel de hemoglobina total presente en la muestra.

25 35. El sistema de la reivindicación 1, en donde el ensayo de unión específica se utiliza para detectar el nivel de albúmina humana presente en la muestra, y el ensayo de químico general se utiliza para detectar el nivel de creatinina presente en la muestra.

30 36. El sistema de la reivindicación 1, en donde el sistema de medición está configurado para determinar el nivel del analito seleccionado en la zona de ensayo de unión específica mediante comparación con la correspondiente respuesta detectable total en la zona de ensayo de química general.

37. El sistema de la reivindicación 1, en donde el circuito lógico está configurado para corregir el nivel del analito seleccionado en la zona de ensayo de unión específica mediante comparación con la respuesta detectable correspondiente en la zona de ensayo química general.

5

38. El sistema de la reivindicación 1, en donde el circuito lógico comprende:
información de calibración de analitos pre-almacenada.

10

39. El sistema de reivindicación 38, en donde el circuito lógico está configurado para leer la información de identificación de lotes de fabricación en el cartucho cuando el cartucho es recibido en el receptáculo con el objeto de confirmar una correspondencia adecuada con la información de calibración pre-almacenada.

15

40. El sistema de la reivindicación 1, en donde el medidor de analitos de fluidos corporales además comprende:

un circuito de autoinicio configurado para activar el medidor cuando la muestra de fluido corporal es recibida en la al menos una tira de prueba de flujo lateral en el cartucho.

20

41. El sistema de la reivindicación 1, en donde,
el receptáculo comprende un tapón en forma de V para centrar y alinear el cartucho, y en donde,
el cartucho comprende una muesca en forma de V configurada para ser recibida contra el tapón en forma de V en el receptáculo cuando el cartucho sea recibido en el medidor de analitos de fluidos corporales.

25

42. El sistema de la reivindicación 1, en donde el receptáculo tiene una abertura de recepción de muestras de fluidos, y el cartucho tiene una abertura de recepción de muestras de fluidos, y en donde la abertura en el receptáculo está ubicada por encima de la abertura en el cartucho cuando el cartucho es recibido en el receptáculo.

30

43. El sistema de la reivindicación 1, que comprende además:

un dispositivo de preparación de muestras configurado para dispensar la muestra de fluido hacia la abertura en el cartucho.

44. El sistema de la reivindicación 1, que comprende además:

5 un dispositivo de preparación de muestras configurado para dispensar la muestra de fluido por dentro de la abertura en el receptáculo.

45. El sistema de la reivindicación 43, en donde el dispositivo de preparación de muestras comprende un diluyente.

10

46. El sistema de reivindicación 43, en donde el dispositivo de preparación de muestras comprende al menos uno entre el grupo que consiste de un surfactante, un amortiguador, y ferricianuro de sodio.



47. El sistema de la reivindicación 1, en donde la matriz de transporte existe en forma de una tira elongada que tiene un extremo próximo que contiene la zona de conjugados, una sección central que contiene la zona de ensayo de unión específica y un extremo distal que contiene la zona de ensayo de química general.

20

48. El sistema de la reivindicación 1, en donde la matriz de transporte existe en forma de una pila de membranas con una primera membrana conteniendo la zona de conjugados, una segunda membrana conteniendo la zona de ensayo de química general y una tercera membrana conteniendo la zona de ensayo de unión específica.

25

49. El sistema de la reivindicación 48, en donde la primera membrana está posicionada sobre la parte superior de la segunda membrana y la segunda membrana está posicionada sobre la parte superior de la tercera membrana.

50. El sistema de la reivindicación 1, en donde la muestra de fluido es sangre total lisada.

30

51. El sistema de la reivindicación 1, en donde la matriz de transporte comprende una membrana continua simple hecha del mismo material.
52. El sistema de la reivindicación 1, en donde la matriz de transporte comprende al menos dos membranas hechas de materiales diferentes en contacto físico entre sí.
53. El sistema de la reivindicación 52, en donde las al menos dos membranas están en contacto de extremo a extremo.
54. El sistema de la reivindicación 52, en donde los extremos adyacentes de las al menos dos membranas están superpuestos.
55. El sistema de la reivindicación 52, en donde las al menos dos membranas están posicionadas una sobre la parte superior de la otra.
56. El sistema de la reivindicación 52, en donde la zona de conjugados y la zona de ensayo de unión específica están localizadas sobre una primera membrana, y la zona de ensayo de química general está localizada sobre una segunda membrana.
57. El sistema de la reivindicación 52, en donde la primera membrana es nitrocelulosa, y en donde la segunda membrana es nailon.
58. El sistema de la reivindicación 52, en donde la zona de conjugados está localizada sobre la primera membrana, y la zona de ensayo de unión específica y la zona de ensayo de química general están localizadas sobre una segunda membrana.
59. El sistema de la reivindicación 56, en donde la zona de remoción de conjugados es formada por la unión entre la primera y segunda membrana.
60. El sistema de la reivindicación 8, en donde la matriz de transporte comprende al menos dos membranas hechas de materiales diferentes en contacto físico entre sí, y en donde el

conjugado está dispuesto sobre una tercera membrana en contacto con la primera membrana y corriente arriba de la misma.

5 61. El sistema de la reivindicación 60, en donde el conjugado está dispuesto sobre la tercera membrana adyacente a la ubicación donde la primera y tercera membranas entran en contacto.

62. El sistema de la reivindicación 61, en donde el conjugado está dispuesto como una raya rociada sobre la tercera membrana.

10

63. El sistema de la reivindicación 61, en donde la tercera membrana es acetato de celulosa.

64. El sistema de la reivindicación 1, en donde el cartucho comprende además:



una almohadilla absorbente de muestras en contacto con un extremo corriente bajo desde la tira de ensayo de flujo lateral para absorber la muestra de fluido de exceso en el mismo.

65. Un cartucho para utilizar con un medidor de analitos de fluidos corporales, el cartucho comprende:

20

(i) una matriz de transporte de flujo lateral;

(ii) una zona de ensayo de unión específica sobre la matriz de transporte para recibir una muestra de fluido y realizar un ensayo de unión específica para producir una respuesta detectable, y

25

(iii) una zona de ensayo de química general sobre la matriz de transporte para recibir la muestra de fluido y realizar un ensayo de química general para así producir una respuesta detectable;

en donde el cartucho es dimensionado de tal manera para ser recibido en el medidor de analitos de fluidos corporales de tal manera que un sistema de medición en el medidor de analitos de fluidos corporales es ubicado para detectar respuestas en la zona de ensayo de unión específica y en la zona de ensayo de química general y en la tira de ensayo de flujo lateral.

30

66. El cartucho de la reivindicación 65, en donde el cartucho es un dispositivo desechable de único uso.

5 67. El sistema de la reivindicación 65, en donde el cartucho comprende además:

una almohadilla de recepción de muestras, y en donde la al menos una tira de prueba de ensayo flujo lateral comprende un par de tiras de prueba de ensayo de flujo lateral, cada tira de prueba de ensayo flujo lateral en contacto con una almohadilla para muestras tal que cuando la muestra de fluido es recibida sobre la almohadilla para muestras, la muestra de fluido se desplaza por acción capilar sobre cada una de las tiras de prueba de ensayo flujo lateral tal que ocurren reacciones paralelas en el par de tiras de prueba de ensayo flujo lateral.

10

68. El sistema de la reivindicación 65, en donde la tira de prueba de ensayo flujo lateral comprende además:



un conjugado dispuesto en una zona de conjugados corriente arriba de la zona de ensayo de unión específica, el conjugado reaccionando en presencia de un primer analito de una pluralidad de analitos para formar la respuesta detectable en la zona de ensayo de unión específica sobre la matriz de transporte.

20

69. El sistema de la reivindicación 68, en donde el conjugado está configurado para fijar HbA1c.

70. El sistema de la reivindicación 68, en donde la zona de ensayo de unión específica está localizada corriente arriba de la zona de ensayo de química general, en donde la tira de ensayo de flujo lateral comprende además:

25

una zona de remoción de conjugados entre la zona de ensayo de unión específica y la zona de ensayo de química general.

71. El sistema de la reivindicación 70, en donde la zona de remoción de conjugados está formada por adsorción de anticuerpos anti-conjugado.

30

~~148~~
148

- 72. El sistema de la reivindicación 70, en donde la zona de remoción de conjugados está formada por impregnación con un material que se fija al conjugado e inmoviliza el mismo.
- 5 73. El sistema de la reivindicación 72, en donde el material de unión de conjugados es un anticuerpo dirigido contra el conjugado.
74. El sistema de la reivindicación 72, en donde el material de unión de conjugados es un polímero capaz de unir micropartículas de conjugados e inmovilizar las mismas.
- 10 75. El sistema de la reivindicación 68, en donde la zona de ensayo de química general está localizada corriente arriba de la zona de ensayo de unión específica.
76. El sistema de la reivindicación 75, en donde no hay zona de remoción de conjugados entre la zona de ensayo de química general y la zona de ensayo de unión específica.
77. El sistema de la reivindicación 75, en donde la zona de conjugados está dispuesta entre la zona de ensayo de química general y la zona de ensayo de unión específica.
- 20 78. El sistema de la reivindicación 68, en donde el conjugado comprende:
un reactivo indicador rotulado inmovilizado de manera difusa sobre la matriz de transporte.
- 25 79. El sistema de la reivindicación 78, en donde el reactivo indicador rotulado comprende micropartículas coloreadas.
80. El sistema de la reivindicación 78, en donde el reactivo indicador rotulado comprende micropartículas fluorescentes.
- 30 81. El sistema de la reivindicación 68, en donde el reactivo indicador rotulado es una micropartícula coloreada conjugada a un anticuerpo anti-HbA1c.

- 82. El sistema de la reivindicación 78, en donde el primer analito es un antígeno de HbA1c.
- 83. El sistema de la reivindicación 78, en donde el reactivo indicador rotulado es una partícula conjugada a una pareja de unión específica del primer analito.
- 84. El sistema de la reivindicación 78, en donde el reactivo indicador rotulado es una partícula conjugada a un analito o análogo del primer analito.
- 85. El sistema de la reivindicación 78, en donde el reactivo indicador rotulado reacciona en la presencia del primer analito para formar una mezcla que contiene un complejo de primer analito:indicador rotulado.
- 86. El sistema de la reivindicación 68, que comprende además:
un indicador químico depositado corriente arriba de la zona de ensayo de química general.
- 87. El sistema de la reivindicación 86, en donde el indicador químico está configurado para reaccionar químicamente en la presencia del segundo analito para formar una respuesta detectable en la zona de ensayo de química general sobre la matriz de transporte.
- 88. El sistema de la reivindicación 87, en donde la respuesta detectable en la zona de ensayo de unión específica es formada a partir del primero y segundo analitos, y la respuesta detectable en la zona de ensayo de química general está formada solamente a partir del segundo analito.
- 89. El sistema de la reivindicación 86, en donde el indicador químico convierte cualquier hemoglobina presente en la muestra en met-hemoglobina.
- 90. El sistema de la reivindicación 65, en donde el ensayo de unión específica es un inmunoensayo de inhibición competitiva.

91. El sistema de la reivindicación 65, en donde el ensayo de unión específica es un inmunoensayo de competencia directa.

5 92. El sistema de la reivindicación 65, en donde el ensayo de unión específica es un inmunoensayo sándwich.

93. El sistema de la reivindicación 65, en donde el ensayo de química general utiliza un indicador químico para colorimetría directa.

10

94. El sistema de la reivindicación 65, en donde el ensayo de unión específica se utiliza para detectar el nivel de HbA1c en la muestra, y el ensayo de química general se utiliza para detectar el nivel de hemoglobina total presente en la muestra.

15

95. El sistema de la reivindicación 65, en donde el ensayo de unión específica se utiliza para detectar el nivel de albúmina humana presente en la muestra, y el ensayo de química general se utiliza para detectar el nivel de creatinina presente en la muestra.

20

96. El sistema de la reivindicación 65, en donde la matriz de transporte esta en la forma de una tira elongada que tiene un extremo próximo que contiene la zona de conjugados, una sección central que contiene la zona de ensayo de unión específica y un extremo distal que contiene la zona de ensayo de química general.

25

97. El sistema de la reivindicación 65, en donde la matriz de transporte está en la forma de una pila de membranas con una primera membrana conteniendo la zona de conjugados, una segunda membrana conteniendo la zona de ensayo de química general y una tercera membrana conteniendo la zona de ensayo de unión específica.

30

98. El sistema de la reivindicación 97, en donde la primera membrana está posicionada sobre la parte superior de la segunda membrana y la segunda membrana está posicionada sobre la parte superior de la tercera membrana.

- 99. El sistema de la reivindicación 65; en donde la muestra de fluido es sangre total lisada.
- 100. El sistema de la reivindicación 65, en donde la matriz de transporte comprende una membrana continua simple hecha del mismo material.
- 101. El sistema de la reivindicación 65, en donde la matriz de transporte comprende al menos dos membranas hechas de materiales diferentes en contacto físico entre sí.
- 102. El sistema de la reivindicación 101, en donde las al menos dos membranas está en contacto de extremo a extremo.
- 103. El sistema de la reivindicación 101, en donde los extremos adyacentes de las al menos dos membranas están superpuestos.
- 104. El sistema de la reivindicación 101, en donde las al menos dos membranas están posicionadas una sobre la parte superior de la otra.
- 105. El sistema de la reivindicación 101, en donde la zona de conjugados y la zona de ensayo de unión específica están localizadas sobre la primera membrana, y la zona de ensayo de química general está localizada sobre una segunda membrana.
- 106. El sistema de la reivindicación 101, en donde la primera membrana es nitrocelulosa, y en donde la segunda membrana es nailon.
- 107. El sistema de la reivindicación 101, en donde la zona de conjugados está localizada sobre la primera membrana, y la zona de ensayo de unión específica y la zona de ensayo de química general están localizadas sobre una segunda membrana.
- 108. El sistema de la reivindicación 107, en donde la zona de remoción de conjugados está formada por la unión entre la primera y segunda membrana.

109. El sistema de la reivindicación 68, en donde la matriz de transporte comprende al menos dos membranas hechas de materiales diferentes en contacto físico entre sí, y en donde el conjugado está dispuesto sobre la tercera membrana en contacto con la primera membrana y corriente arriba de la misma.
- 5
110. El sistema de la reivindicación 109, en donde el conjugado está dispuesto sobre la tercera membrana adyacente a la locación donde la primera y tercera membranas entran en contacto.
- 10
111. El sistema de la reivindicación 110, en donde el conjugado está dispuesto como una raya rociada sobre la tercera membrana.
112. El sistema de la reivindicación 110, en donde la tercera membrana es acetato de celulosa.
- 15
113. El sistema de la reivindicación 65, en donde el cartucho además comprende:
una almohadilla absorbente de muestras en contacto con un extremo corriente abajo de la tira de ensayo de flujo lateral para absorber la muestra de fluido de exceso sobre el mismo.
- 20
114. El cartucho de la reivindicación 65, en donde el cartucho comprende además:
una etiqueta de identificación configurada para ser leída por el medidor.
- 25
115. El cartucho de la reivindicación 114, en donde la etiqueta de identificación es un código de barras explorado de manera óptica.
116. Una banda de prueba de ensayo de flujo lateral, que comprende:
(i) una matriz de transporte;

(ii) una zona de ensayo de unión específica sobre la matriz de transporte para recibir una muestra de fluido y realizar un ensayo de unión específica para producir una respuesta detectable, y

- 5 (iii) una zona de ensayo de química general sobre la matriz de transporte para recibir la muestra de fluido y realizar un ensayo de química general para producir una respuesta detectable, en donde la tira de ensayo de flujo lateral es formada a partir de una membrana continua simple de material.

10 117. La tira de ensayo de flujo lateral de la reivindicación 116, en donde la zona de ensayo de unión específica está corriente arriba de la zona de ensayo general.

118. Tira de prueba de la reivindicación 117, comprendiendo además:

una zona de remoción de conjugados ubicada entre la zona de ensayo de unión específica y la zona de ensayo de química general.

15 119. La tira de prueba de la reivindicación 118, en donde la zona de remoción de conjugados está formada por la adsorción de anticuerpos anti-conjugado.

20 120. La tira de prueba de la reivindicación 119, en donde la zona de remoción de conjugados está formada por impregnación con material que fija el conjugado e inmoviliza el mismo.

25 121. La tira de prueba de la reivindicación 120, en donde el material de unión de conjugados es un anticuerpo dirigido contra el conjugado.

122. La tira de prueba de la reivindicación 120, en donde el material de unión de conjugados es un polímero capaz de unir micropartículas de conjugados e inmovilizar las mismas.

30 123. La tira de prueba de la reivindicación 116, en donde la zona de ensayo de unión específica está corriente abajo de la zona de ensayo general.

124. La tira de prueba de la reivindicación 116, en donde la matriz transporte está hecha de nitrocelulosa.

- 5 125. El sistema de la reivindicación 116, en donde la tira de ensayo de flujo lateral comprende además:

10 un conjugado dispuesto en una zona de conjugados corriente arriba de la zona de ensayo de unión específica, el conjugado reaccionando en presencia de un primer analito de una pluralidad de analitos para formar la respuesta detectable en la zona de ensayo de unión específica sobre la matriz transporte.

126. El sistema de la reivindicación 125, en donde el conjugado está configurado para fijar HbA1c.

5

127. El sistema de la reivindicación 125, en donde la zona de ensayo de unión específica está localizada corriente arriba de la zona de ensayo de química general, en donde la tira de prueba de ensayo flujo lateral comprende además:

- 20 una zona de remoción de conjugados entre la zona de ensayo de unión específica y la zona de ensayo de química general.

128. El sistema de la reivindicación 127, en donde la zona de remoción de conjugados está formada por la adsorción de anticuerpos anti-conjugado.

25

129. El sistema de la reivindicación 127, en donde la zona de remoción de conjugados está formada por impregnación con un material que se fija al conjugado e inmoviliza el mismo.

- 30 130. El sistema de la reivindicación 129, en donde el material de unión de conjugados es un anticuerpo dirigido contra el conjugado.

155

131. El sistema de la reivindicación 129, en donde el material de unión de conjugados es un polímero capaz de unir micropartículas de conjugados e inmovilizar las mismas.

5 132. El sistema de la reivindicación 125, en donde la zona de ensayo de química general está localizada corriente arriba de la zona de ensayo de unión específica.

133. El sistema de la reivindicación 132, en donde no hay zona de remoción de conjugados entre la zona de ensayo de química general y la zona de ensayo de unión específica.

10 134. El sistema de la reivindicación 132, en donde la zona de conjugados está ubicada entre la zona de ensayo de química general y la zona de ensayo de unión específica.

135. El sistema de la reivindicación 125, en donde el conjugado comprende: un reactivo indicador rotulado inmovilizado de manera difusa sobre la matriz de transporte.

136. El sistema de la reivindicación 125, en donde el reactivo indicador rotulado comprende micropartículas coloreadas.

20 137. El sistema de la reivindicación 135, en donde el reactivo indicador rotulado comprende micropartículas fluorescentes.

138. El sistema de la reivindicación 125, en donde el reactivo indicador rotulado es una micropartícula conjugada a un anticuerpo anti-HbA1c.

25 139. El sistema de la reivindicación 135, en donde el primer analito es un antígeno de HbA1c.

140. El sistema de la reivindicación 135, en donde el reactivo indicador rotulado es una partícula conjugada a una pareja de unión específica del primer analito.

30

141. El sistema de la reivindicación 135, en donde el reactivo indicador rotulado es una partícula conjugada a un analito o análogo del primer analito.
- 5 142. El sistema de la reivindicación 135, en donde el reactivo indicador rotulado reacciona en presencia del primer analito para formar una mezcla que contiene un complejo de primer analito: indicador rotulado.
- 10 143. El sistema de la reivindicación 125, que comprende además:
un indicador químico depositado corriente arriba de la zona de ensayo de química general.
- 15 144. El sistema de la reivindicación 143, en donde el indicador químico es configurado para reaccionar químicamente en presencia de un segundo analito para formar una respuesta detectable en la zona de ensayo de química general sobre la matriz de transporte.
- 20 145. El sistema de la reivindicación 144, en donde la respuesta detectable en la zona de ensayo de unión específica es formada a partir del primero y segundo analitos, y la respuesta detectable en la zona de ensayo de química general es formada solamente a partir del segundo analito.
- 25 146. El sistema de la reivindicación 143, en donde el indicador químico convierte cualquier hemoglobina presente en la muestra en met-hemoglobina.
147. El sistema de la reivindicación 116, en donde el ensayo de unión específica es un inmunoensayo de inhibición competitiva.
148. El sistema de la reivindicación 116, en donde el ensayo de unión específica es un inmunoensayo de competencia directa.
- 30 149. El sistema de la reivindicación 116, en donde el ensayo de unión específica es un inmunoensayo sándwich.

150. El sistema de la reivindicación 116, en donde el ensayo de química general utiliza un indicador químico para colorimetría directa.

5 151. El sistema de la reivindicación 116, en donde el ensayo de unión específica se utiliza para detectar el nivel de HbA1c en la muestra, y el ensayo de química general se utiliza para detectar el nivel de hemoglobina total presente en la muestra.

10 152. El sistema de la reivindicación 116, en donde ensayo de unión específica se utiliza para detectar el nivel de albúmina humana presente en la muestra, y el ensayo de química general se utiliza para detectar el nivel de creatinina presente en la muestra.

153. Una tira de prueba de ensayo de flujo transversal, la cual comprende:

una matriz de transporte que comprende una pila de membranas;

15 una zona de ensayo de unión específica sobre la matriz de transporte para recibir una muestra de fluido y realizar un ensayo de unión específica para producir una respuesta detectable, y

20 una zona de ensayo de química general sobre la matriz de transporte para recibir la muestra de fluido y realizar un ensayo de química general para producir una respuesta detectable.

154. La tira de prueba de ensayo de flujo transversal de la reivindicación 153, en donde la matriz de transporte comprende:

25 una pila de membranas con una primera membrana conteniendo la zona de conjugados, una segunda membrana conteniendo la zona de ensayo de química general y una tercera membrana conteniendo la zona de ensayo de unión específica.

30 155. La tira de prueba de la reivindicación 154, en donde la primera membrana está posicionada sobre la parte superior de la segunda membrana y la segunda membrana está posicionada sobre la parte superior de la tercera membrana.

156. La tira de prueba de la reivindicación 155, en donde la respuesta detectable en la zona química general es medible a partir de la membrana en la parte superior de la pila y la respuesta detectable en la zona de ensayo de unión específica es medible a partir de la membrana en la parte inferior de la pila.

5

157. La tira de prueba de la reivindicación 153, en donde la respuesta detectable en la zona química general se puede medir a partir de la membrana en la parte inferior de la pila y la respuesta detectable en la zona de ensayo de unión específica se puede medir a partir de la membrana en la parte superior de la pila.

10

158. Una tira de ensayo de flujo lateral, que comprende:

una matriz de transporte de flujo lateral;

una zona de ensayo de unión específica sobre la matriz de transporte para recibir una muestra de fluido y realizar un ensayo de unión específica para detectar el nivel de albúmina humana presente en la muestra de fluido, y

una zona de ensayo de química general sobre la matriz de transporte para recibir la muestra de fluido y realizar un ensayo de química general para detectar el nivel de creatinina presente en la muestra de fluido.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 23383

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 01-008249

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en los
artículos 4, numeral 24 del decreto 2153 de 1992 y 50 del Código Contencioso
Administrativo, y

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que mediante Resolución 6979 de 24 de marzo del 2006, la Superintendencia de Industria y Comercio negó el privilegio de patente de invención a la creación denominada: 'SISTEMA Y METODO PARA DISPENSAR INFORMACIÓN DIGITAL DESDE UN CAJERO AUTOMÁTICO'.

SEGUNDO: Que mediante escrito radicado en esta entidad el 05 de mayo de 2006 bajo el número 01 008249 00009 0000 el doctor Carlos R. Olarte, en su calidad de apoderado de la sociedad DIEBOLD INCORPORATED, interpuso recurso de reposición contra la decisión contenida en la citada resolución, con el objeto de que se revoque la mencionada providencia y, en su lugar, "se emita un examen de fondo, según el artículo 45 de la Decisión 486 sobre las reivindicaciones pendientes de la presente solicitud..."

TERCERO: Que el recurso a que hace referencia el ordinal anterior se fundamentó, en síntesis, de la siguiente manera:

Manifiesta el recurrente que difiere de los argumentos presentados por el Despacho para desvirtuar la patentabilidad de la presente solicitud en la Resolución recurrida y agrega que: "En la contestación al Oficio No 6551 se explicaron de manera detallada las ventajas contenidas en la presente invención, debido a que el Examinador estableció que 'todo el pliego es indefinido porque no se puede determinar cuál es el aporte al estado de la técnica'. Las ventajas enumeradas para diferenciar la solicitud de lo contenido en el estado de la técnica fueron resumidas de la siguiente manera:

"La presente invención ofrece:

"1. la posibilidad de descargar archivos a un dispositivo computacional externo (e.g. reproductores portátiles de MP3 y video (v.gr. RICO®, Ipod®), computadores portátiles, celulares, etc.), sin correr con los riesgos de inseguridad asociados con las transferencias de información bancaria por medio de Internet. Si bien es cierto que la compra de archivos a través de Internet se viene realizando hace varios años, muchos usuarios aún se abstienen de usar este archivo debido a los numerosos casos de robo de identidad que se han presentado al enviar información personal de cuentas bancarias por la red. Un reciente estudio hecho por Consumer Reports Web Watch en Estados Unidos revela que el 80% de la población está preocupada por el robo de identidad, y cerca del 25% de los usuarios de Internet han dejado de hacer

23383

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 23383

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 01-008249

compras en línea. (<http://www.identitytheft.gov/statistics/>).

"II. La posibilidad de conectar un dispositivo externo para efectuar directamente dicha descarga al hardware, omitiendo así el uso de un computador, y evitando la conexión a Internet al igual que los riesgos asociados con el robo de información personal. La confiabilidad brindada por el cajero automático incentiva la descarga de archivos digitales por parte de los usuarios que se abstienen de hacerlo por Internet, y evita completamente el riesgo asociado con spyware, adware, caballos de Troya, u otros archivos-espias que se propagan a través de la red para robar información personal. Esta ventaja es de gran relevancia ya que el usuario se sentirá tranquilo al saber que al efectuar la transacción y descarga de archivos, se encuentra respaldado por la protección brindada por la interfase de cajero automático que ha venido utilizando anteriormente de manera confiable.

"III. La posibilidad de ser utilizado como rocola en establecimientos como bares y restaurantes, promoviendo así la instalación de éstos en sitios donde antes no se justificaba debido a que la baja utilización no era suficiente para compensar por los gastos de operación y mantenimiento del cajero.

"IV. Por último, el cajero ofrece además la posibilidad de presentarle al usuario una muestra preliminar del archivo para permitirle decidir si desea comprarlo. Por medio de una impresora instalada en el cajero, también se ofrece la posibilidad de imprimir imágenes o texto en papel. De acuerdo al capítulo descriptivo, existe la necesidad de un sistema que permita a los usuarios probar canciones por un bajo precio (o gratis), pero sin permitirles copiar o distribuir archivos electrónicos.

"Teniendo en cuenta las ventajas enumeradas anteriormente, es evidente que se puede 'determinar cual es el aporte al estado de la técnica', por lo que solicito respetuosamente al Despacho que evalúe de nuevo la presente solicitud, teniendo en cuenta los argumentos presentados en este punto.

"En la Resolución 6979 se estableció nuevamente la misma objeción, pero esta vez referida a la reivindicación independiente (ver punto 1.A.(i)). Sin embargo, después de modificar las reivindicaciones según lo mencionado en el punto 3.C del presente memorial, y de resaltar de manera concreta las características presentadas anteriormente (en la contestación al oficio No. 6551), el Despacho establece en el punto 4(c) de la Resolución 6979 que 'En conclusión, los comentarios relativos a la enumeración de las ventajas que en opinión del mismo son la contribución al estado de la técnica, no solucionan la indefinición del pélego y no son una respuesta a las objeciones planteadas en el oficio:(...)'.
;

"En el punto 4(b) de la misma resolución, el Examinador añade: 'Por las afirmaciones hechas en el memorial de respuesta y con el fin de desvirtuar la suposición del

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN - 23383

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 01-008249

Interesado de que la enumeración de las ventajas del uso aclaran la indefinición de las reivindicaciones, es necesario aclarar que dicha enumeración de ventajas no son las que hacen definido un pliego reivindicatorio. (Subrayado mío.) Ante esto me permito reiterar que las ventajas descritas fueron enumeradas con el fin de hacer evidente el aporte de la presente invención al estado de la técnica, ya que en repetidas ocasiones el Examinador manifestó que 'no es posible determinar el aporte al estado de la técnica'. Sin embargo, según lo establecido varias veces en la Resolución 6979, específicamente a lo largo de los puntos 4(b) y 4(c), el Examinador pretende que las reivindicaciones por sí solas revelen de manera explícita las mejoras frente a lo contenido en el estado de la técnica, tal como lo manifiesta en el siguiente argumento: 'A la luz de lo anterior, las reivindicaciones tanto las calificadas como las presentadas como respuesta, antes consideradas, son indefinidas, porque no permiten establecer cual es la mejora realizada por el solicitante (...).' (subrayado mío). Ante esto me permito recordarle respetuosamente al Examinador que las características que distinguen la invención de lo contenido en el estado de la técnica son ampliamente divulgadas en el capítulo descriptivo, para fundamentar lo reclamado en el Capítulo Reivindicatorio, ya que las reivindicaciones deben enfocarse en determinar de manera detallada el alcance de la protección pretendida. Al revisar lo establecido en el Artículo 30 de la Decisión 486 y en (el) Artículo 4.1 del Manual Andino de Patentes, es evidente que en ningún momento se enuncia que las reivindicaciones por sí solas deben permitir 'establecer cual es la mejora realizada por el solicitante', como lo ha interpretado el Examinador. Sin embargo, en el Artículo 4.1 se hace énfasis en que 'Es fundamental que [las reivindicaciones] sean claras y concisas para que: -se puedan comparar y diferenciar del estado de la técnica con el fin de verificar los requisitos de patentabilidad; y puedan determinar sin ambigüedad hasta donde llegan los derechos del titular de la patente.' Al comparar las reivindicaciones presentadas por mi representado con lo contenido en el estado de la técnica, se puede evidenciar claramente que éstas contienen elementos que permiten diferenciarlas del arte previo, como por ejemplo: i) un dispositivo de salida para permitir la descarga de al menos uno de los archivos de información digital (44) a través de un dispositivo de salida (18), como se establece en la Reivindicación 1; y ii) un puerto de comunicaciones (28) que se puede conectar a un dispositivo de computación portátil (38) o a un medio de almacenamiento portátil (38), como se recita en la Reivindicación 7, etc... Teniendo en cuenta las características técnicas esenciales descritas en los dos ejemplos anteriores, es posible identificar inmediatamente las mejoras de la presente invención, ya que los cajeros automáticos comprendidos en el estado de la técnica claramente no presentan dispositivos de salida para la descarga de archivos, ni puertos de comunicaciones para conectar dispositivos de almacenamiento portátil que permitan efectuar dicha descarga. Las reivindicaciones de la presente solicitud cumplen con la función de limitar de manera específica el alcance de la protección de la patente, y establecer de manera clara las características técnicas esenciales que definen la invención para que sean comprendidas por una persona versada en la materia.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 23383

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 01-008249

"En el punto 4(c) de la Resolución 6979, el Examinador cita 3 reivindicaciones mostradas a continuación, con el fin de traer al caso un ejemplo que en su concepto sí cumple con los requisitos de redacción adecuada:...

"Como caso contrastante se puede observar que en las 3 reivindicaciones que el Examinador cita como ejemplo en el punto 4(c) de la Resolución 6979, no es posible identificar de las reivindicaciones por sí solas el aporte de dicho 'sistema electro neumático de control para puertas de vehículos' al estado de la técnica, ya que los componentes allí mencionados, son comúnmente utilizados en sistemas de este tipo. Es decir, las 'válvulas solenoide de apertura y cierre' son comúnmente utilizadas en 'sistemas de control electro-neumático' para controlar por ejemplo la apertura y cierre de los inyectores de gasolina en un motor; los 'sensores de movimiento, temperatura y presión' también son utilizados en sistemas análogos aplicados a motores, etc... Al evaluar estas reivindicaciones por sí solas se puede llegar a interpretar de manera errónea que los elementos allí descritos son comúnmente utilizados en sistemas análogos al reivindicado y, por lo tanto, no es posible diferenciar el verdadero aporte de la invención al estado de la técnica. Sin embargo, las características realmente novedosas en el ejemplo citado deben ser evidentes al fundamentarse en lo divulgado en el Capítulo Descriptivo.

"Adicionalmente, el Examinador objeta la Reivindicación 2 por considerar que está redactada en términos del resultado a obtener (ver punto 1.A.(II) del presente memorial), lo cual es una interpretación errada de la descripción funcional entre los elementos mencionados, tal como lo sugiere el Artículo 4.2 del Manual Andino de Patentes, pues en esta reivindicación se está aclarando dicha funcionalidad ya que no se desprende de manera obvia para una persona versada en la materia.

"Por último, no se entiende porqué el Examinador no encuentra enlace lógico entre las Reivindicaciones 3 a 18 con la independiente (ver punto 1.A.(III)), ya que cada reivindicación dependiente precisamente delimita de manera específica protección sobre elementos contenidos en la reivindicación independiente (inclusive con números de referencia). Basta con mirar un par de ejemplos:

"3. El aparato según la reivindicación 1 en donde al menos un archivo de información digital (44) es un archivo de grabación de sonido digital.

"4. El aparato según la reivindicación 3 en donde al menos un archivo de información digital (44) es un archivo de formato MP3."

"En la Reivindicación 3, se está precisando que el tipo de archivo de información digital (44) reclamado en la Reivindicación 1 es 'un archivo de grabación de sonido digital'. Lo mismo ocurre en la Reivindicación 4, en este caso especificando que el archivo de información digital tiene un formato particular (MP3), y, de igual forma, con

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 23383

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 01-008249

las reivindicaciones subsiguientes".

Expone el recurrente que en varios casos presentados ante este Despacho "el Examinador se ha enfocado en elevar objeciones recurrentes a la rigurosa redacción de las reivindicaciones según la estructura preferida por él, discriminando así la utilización de términos gramaticales universalmente aceptados en otras oficinas (ver punto 1.A.(iv) del presente memorial) y mezclas de características no excluyentes (ver punto 1.B. del presente memorial), las cuales son hechas por el solicitante con el fin de aclarar la relación funcional entre elementos mencionados en las reivindicaciones, según lo sugerido por el propio Artículo 4.2^o del Manual Andino de Patentes. Cabe anotar que al igual que en el Párrafo 57 de la Guía citada por el Examinador en el punto 2.2 de la Resolución impugnada (ver punto 1.C del presente memorial), el Artículo 4.2 del Manual Andino de Patentes también clasifica los tipos de características que pueden ser utilizadas (funcionales o estructurales), pero en ningún momento excluye la utilización de un tipo de característica cuando la otra sea utilizada. Cabe recordar que esta restricción a la hora de mezclar características en las reivindicaciones ha sido una frecuente interpretación del Examinador, en varios exámenes a las solicitudes presentadas ante el Despacho. Sin embargo, no es una restricción prevista en ninguna de las guías o manuales de redacción de patentes, y mucho menos en la ley, con lo cual, simplemente carece de fundamento la objeción planteada en tales términos.

"En el presente caso, con el fin de agilizar el trámite de la solicitud presentada, se hizo un gran esfuerzo por modificar la estructura y redacción de las reivindicaciones de acuerdo con las observaciones y sugerencias planteadas por el Examinador en el Oficio No 6551 y en la reunión del 7 de diciembre de 2005. Dichas modificaciones incluyeron el desistimiento de las 82 reivindicaciones inicialmente presentadas, y la presentación de 18 nuevas reivindicaciones, sin ampliar en ningún momento la materia inicialmente divulgada y, por el contrario, limitando en gran medida los límites de la protección solicitada. Particularmente, las modificaciones fueron las siguientes:

"I. Aparece un preámbulo más completo, en el cual se incorporan los elementos de la combinación inventiva que ya están en el estado de la técnica. Es decir, los elementos del cajero automático ya existentes en el estado de la técnica se encuentran en el preámbulo, mientras que los elementos novedosos e inventivos aparecen en el cuerpo principal de la reivindicación.

"II. Se usa la frase 'caracterizado por' para dividir el preámbulo del cuerpo principal de la reivindicación 1.

"III. Se usan los números de referencia de las figuras presentadas para distinguir los elementos particulares.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 23383

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 01-008249

Ív. Se eliminan las frases de operatividad entre elementos, cuando la operatividad se presume del rol principal del elemento.

"A pesar de las modificaciones presentadas, en la Resolución 6979 persisten las objeciones al uso de términos como 'en donde' y a la 'mezcla de características no permitidas'. Consecuentemente, le solicito respetuosamente al Despacho tener en cuenta los argumentos presentados en este punto y proceder a evaluar la novedad y nivel inventivo de la solicitud.

"En varios casos presentados ante el Despacho, relacionados con mejoras presentadas en cajeros automáticos, el Examinador ha clasificado inmediatamente la invención como no patentable por hacer parte de una actividad comercial-económica, software y/o segundos usos, basándose para ello en las excepciones y exclusiones previstas en los Artículos 15(d), 15(e) y 21 de la Decisión 486. El presente caso no es la excepción y el Examinador reitera la posición que ha mantenido respecto de este tipo de invenciones (ver punto 1.A. del presente memorial), desvirtuando una vez más los méritos de las mejoras presentadas por la presente invención. Para efectos de la invención que nos ocupa, tales mejoras involucran el uso de computadores incluyendo tanto hardware como software, para solucionar un problema técnico existente, y deberían haberse catalogado como válidas, ya que no se está pretendiendo patentar un software como tal, sino una solución técnica que recurre a una combinación de hardware y software. La Cámara de Recursos de la Oficina Europea de Patentes, tal ampliamente citada por el Tribunal Andino de Justicia, ha interpretado la exclusión en la Convención Europea de Patentes análoga a la que tenemos en nuestra Decisión 486 (Artículo 15 (e)), de tal manera que se permite patentar soluciones de esta índole. Ejemplos de este tipo de patentes se pueden encontrar en los casos T 6/83, T 208/84, T 769/92 y T 513/98, entre otros, que hacen parte de la jurisprudencia de las Salas de Apelaciones de la Oficina Europea de Patentes.

"La presente invención, a pesar de hacer parte de un cajero automático, tampoco pretende reclamar protección sobre la actividad económico-comercial implícita en la operación del cajero, sino sobre las mejoras en tales sistemas, que distinguen a la presente invención de lo comprendido en el estado de la técnica. Dichas mejoras, a pesar de presentar ventajas que permiten aumentar las ganancias del propietario del cajero, no hacen parte de lo establecido en el Artículo 15(d).

"Finalmente, la categorización de la presente invención como 'un segundo uso' consiste en una interpretación equívoca del concepto de 'segundo uso', el cual históricamente se ha aplicado únicamente en las artes químicas aplicadas, entendiéndose a productos farmacéuticos y agroquímicos. En este sentido, se ha entendido que el 'segundo uso' implica la utilización de un mismo, idéntico concepto para una aplicación o indicación terapéutica distinta. De esta manera, es difícil

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 23383

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 01-008249

entender cómo un cajero automático, al cual se le ha añadido una funcionalidad que antes no tenía para resolver un problema técnico, puede equipararse con un Segundo Uso del mismo cajero. Trata entonces este invento, de una mejora a un cajero automático, y no de una aplicación distinta, cosa que no tiene siquiera sentido para cajero automático ya que su aplicación está dictada inherentemente por su misma definición. A diferencia de un producto químico, que puede tener diferentes usos en diferentes ambientes bioquímicos, un cajero automático sigue siendo una máquina que sirve para efectuar transacciones bancarias.

"En virtud de los anteriores argumentos, respetuosamente solicito al Despacho evaluar de nuevo su posición y proseguir a emitir la evaluación de patentabilidad de la presente invención."

CUARTO: Que para atender lo señalado en el artículo 59 del Código Contencioso Administrativo es preciso resolver todas las cuestiones que hayan sido planteadas y las que aparezcan con motivo del recurso, en los siguientes términos:

NORMA APLICABLE

El artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina establece que: "Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial".

Prevé el artículo 15 de la Decisión 486, letras d) y e), que no se considerarán invenciones "los planes, reglas y métodos para el ejercicio de actividades intelectuales, juegos o actividades económico-comerciales" y "Los programas de ordenadores o el soporte lógico, como tales;...", respectivamente.

Por su parte el artículo 21 de la misma normativa establece: "Los productos o procedimientos, ya patentados, comprendidos en el estado de la técnica, de conformidad con el artículo 16 de la presente Decisión, no serán objeto de nueva patente, por el simple hecho de atribuírse un uso distinto al originalmente comprendido por la patente inicial".

A su vez, el artículo 30 de la Decisión 486 señala: "Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción..."

EL CASO EN ESTUDIO

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 23383

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 01-008249

Examinado nuevamente el expediente al que se refiere el presente trámite administrativo se encuentra que la invención en estudio está relacionada con "la dispensación de información digital desde un cajero automático. Específicamente este invento se relaciona con un sistema y método para bajar y dispensar información digital tal como archivos de grabaciones musicales desde un cajero automático" (ver folio 14).

Expone el recurrente, en primer lugar, que "En la contestación al Oficio No 6551 se explicaron de manera detallada las ventajas contenidas en la presente invención, debido a que el Examinador estableció que 'todo el pliego es indefinido porque no se puede determinar cuál es el aporte al estado de la técnica'. Las ventajas enumeradas para diferenciar la solicitud de lo contenido en el estado de la técnica fueron resumidas de la siguiente manera: La presente invención ofrece:

i. la posibilidad de descargar archivos a un dispositivo computacional externo (e.g. reproductores portátiles de MP3 y video (v.gr. RIO®, iPod®), computadores portátiles, celulares, etc.), sin correr con los riesgos de inseguridad asociados con las transferencias de información bancaria por medio de Internet. Si bien es cierto que la compra de archivos a través de Internet se viene realizando hace varios años, muchos usuarios aún se abstienen de usar esta opción debido a los numerosos casos de robo de identidad que se han presentado al enviar información personal de cuentas bancarias por la red. Un reciente estudio hecho por Consumer Reports Web Watch en Estados Unidos revela que el 80% de la población está preocupada por el robo de identidad, y cerca del 25% de los usuarios de Internet han dejado de hacer compras en línea. (<http://www.identitytheftapv.com/statistics/>).

ii. La posibilidad de conectar un dispositivo externo para efectuar directamente dicha descarga al hardware, omitiendo así el uso de un computador, y evitando la conexión a Internet al igual que los riesgos asociados con el robo de información personal. La confiabilidad brindada por el cajero automático incentiva la descarga de archivos digitales por parte de los usuarios que se abstienen de hacerlo por Internet, y evita completamente el riesgo asociado con spyware, adware, caballos de Troya, u otros archivos-espias que se propagan a través de la red para robar información personal. Esta ventaja es de gran relevancia ya que el usuario se sentirá tranquilo al saber que al efectuar la transacción y descarga de archivos, se encuentra respaldado por la protección brindada por la interfase de cajero automático que ha venido utilizando anteriormente de manera confiable.

iii. La posibilidad de ser utilizado como rocola en establecimientos como bares y restaurantes, promoviendo así la instalación de éstos en sitios donde antes no se justificaba debido a que la baja utilización no era suficiente para compensar por los gastos de operación y mantenimiento del cajero.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 23383

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 01-008249

"Iv. Por último, el cajero ofrece además la posibilidad de presentarle al usuario una muestra preliminar del archivo para permitirle decidir si desea comprarlo. Por medio de una impresora instalada en el cajero, también se ofrece la posibilidad de imprimir imágenes o texto en papel. De acuerdo al capítulo descriptivo, existe la necesidad de un sistema que permita a los usuarios probar canciones por un bajo precio (o gratis), pero sin permitirles copiar o distribuir archivos electrónicos. Teniendo en cuenta las ventajas enumeradas anteriormente, es evidente que se puede 'determinar cual es el aporte al estado de la técnica', por lo que solicito respetuosamente al Despacho que evalúe de nuevo la presente solicitud, teniendo en cuenta los argumentos presentados en este punto. En la Resolución 6979 se estableció nuevamente la misma objeción, pero esta vez referida a la reivindicación independiente (ver punto 1.A.(i)). Sin embargo, después de modificar las reivindicaciones según lo mencionado en el punto 3.C del presente memorial, y de resaltar de manera concreta las características presentadas anteriormente (en la contestación al oficio No. 8551), el Despacho establece en el punto 4(c) de la Resolución 6979 que 'En conclusión, los comentarios relativos a la enumeración de las ventajas que en opinión del mismo son la contribución al estado de la técnica, no solucionan la indefinición del pliego y no son una respuesta a las objeciones planteadas en el oficio:(...)'..."

Sobre estas manifestaciones del recurrente cabe recordar, en primer término, que de acuerdo con lo previsto por el artículo 30 de la Decisión 486: "Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción...", de allí es evidente que el capítulo reivindicatorio debe definir la materia que se desea proteger de manera clara, concisa y tener sustento descriptivo.

Como bien sabe una persona dedicada al tema de las patentes de invención la esencia de una reivindicación consiste en definir la invención, lo cual supone la búsqueda de un equilibrio entre el deseo del solicitante de obtener la protección más amplia posible y la necesidad de delimitar, claramente, lo solicitado respecto del estado de la técnica. De todas formas, dicha definición, se debe realizar por medio de las características técnicas esenciales de la invención.

También es conocido por dicha persona que una reivindicación independiente es el resultado de un proceso de abstracción mediante el cual se formulan las características técnicas comunes de las formas de realización previstas o descritas y que es lo normal en la técnica de redacción subdividirla en preámbulo y parte caracterizante, que la primera parte se refiere al conjunto de características cuya combinación ya se conoce y es como el "género" al que pertenece la invención; por su lado, la segunda parte o parte caracterizante debe citar las características técnicas propias de la invención, aquellas que las distinguen del estado de la técnica y las cuales son como la "especie" de la invención que, particularmente, se refieren a las características técnicas que el solicitante considera son su aporte al arte.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 23383

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 01-006249

Por lo anterior es que se reitera que el capítulo reivindicatorio debe definir la invención mediante reivindicaciones claras y concisas que tengan sustento en la descripción.

No obstante lo anterior, el capítulo reivindicatorio allegado en respuesta a las objeciones trasladadas mediante Oficio 8551 fue aceptado y calificado en el examen definitivo base de la resolución impugnada. Este capítulo reivindicatorio fue cuestionado por las siguientes causas: a) la nueva reivindicación independiente es indefinida porque no permite establecer cual es el aporte del solicitante al estado de la técnica; b) incluye explicaciones ajenas a la definición del objeto reivindicado como: "en donde el procesador (12) es operativo... de entrada (16)", "en donde el procesador (12) es operativo... datos (13)", "en donde el procesador (12) es operativo... información digital (44)" y c) se redactó en términos del resultado a obtener y no mediante las características permitidas (ver reivindicación 2).

Las reivindicaciones dependientes como en las reivindicaciones 11, 12, 14, 15, 17 y 18, incluyen la formulación "en donde" que no equivale a "caracterizado por". Se reitera que estas últimas expresiones son las acostumbradas tratándose de redactar técnicamente una reivindicación.

También se objetó por la Oficina la enumeración de ventajas que no son las que hacen definida una reivindicación como lo planteó el mandatario en su respuesta al oficio y que reitera en el recurso, porque como es ampliamente conocido por quienes laboran en propiedad industrial una reivindicación independiente debe definir la invención por medio de características técnicas, de forma general, de tal manera que contenga todas las características esenciales para alcanzar el resultado declarado, mientras que las dependientes son para delimitar o precisar una característica técnica contenida en la independiente.

En el caso en estudio las reivindicaciones son un conjunto de componentes numerados de un cajero automático con indicación de su uso y consecuencias de este más no la definición de una solución técnica concreta.

Ahora bien, la reivindicación 1 de la solicitud en estudio dice textualmente: "Un aparato de cajero automático que contiene al menos un procesador (12), al menos un dispositivo de entrada (16) en conexión con el procesador (12) y un dispositivo dispensador de efectivo (24) en conexión con el procesador (21), en donde el procesador (12) es operativo para hacer que el dispensador (24) dispense divisas en respuesta a al menos una primera entrada a través de al menos un dispositivo de entrada (16), caracterizado por: al menos un depósito de datos (13) en conexión con el procesador (12), en donde el procesador (12) es operativo para hacer que una pluralidad de archivos de información digital (44) sean recuperados desde al menos

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 23383

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 01-008249

una fuente de información digital (32) localizada remotamente de la máquina y guardados en el depósito de datos (13); al menos un dispositivo de salida (18) en conexión con el procesador (12), en donde el procesador (12) es operativo para producir la descarga de al menos uno de los archivos de información digital (44) a través de al menos un dispositivo de salida (18), en respuesta a al menos una segunda entrada que corresponde a al menos un archivo de información digital (44)" (ver folio 244).

Un técnico en el arte sabe que los cajeros automáticos son conocidos desde inicios de los años 90s, que comprenden los siguientes componentes técnicos: un lector de tarjetas, un teclado o "dispositivo de entrada", una pantalla o "dispositivo de salida", una impresora o "dispositivo de salida", un procesador, una base de datos o "depósito de datos", un dispensador de efectivo, un receptor de depósitos; obviamente, sabe que el procesador se conecta a la base de datos, a una memoria, al dispensador o receptor de depósitos y que controla el dispensado o la recepción de efectivo u otro tipo de valor como respuesta a "una entrada" por un cliente.

Para dicha persona técnica en el arte es claro que la reivindicación 1 menciona y numera los componentes de un cajero automático convencional, así como las consecuencias del uso de uno o más de los componentes, como lo es señalar que "...en donde el procesador (12) es operativo para hacer que el dispensador (24) dispense divisas...", "...en donde el procesador (12) es operativo para hacer que una pluralidad de archivos de información digital (44) sean recuperados...", "...es operativo para producir la descarga de al menos uno de los archivos..."

Los señalamientos anteriores no tienen carácter técnico, puesto que se refieren al control del procesador para dispensador efectivo, recuperar y descargar archivos de un sitio, aún más, no definen un elemento de estructura o función entre los elementos de un producto sino que como complemento de la enumeración de algunos componentes de ese producto se hace referencia a efectos de carácter comercial. De otro lado, las mencionadas características se relacionaron como una secuencia lógica de procesamiento de datos por el procesador, con el pretexto que son supuestas funciones, pero que no lo son puesto que, como se dijo, son efectos de carácter comercial.

También se dijo que las reivindicaciones 3 a 18 no tienen enlace lógico con la independiente porque no delimitan una característica técnica incluida en aquella sino que hacen alusión a los tipos de información, los tipos de archivos, las conexiones etc. que se salen del ámbito de la solicitud.

Como se vio las reivindicaciones dependientes son para precisar o delimitar una forma de realización definida en la independiente mediante características técnicas y no para destacar efectos de carácter comercial como el de los ejemplos transcritos

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 23383

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 01-008249

por el recurrente, en "3. El aparato según la reivindicación 1 en dónde al menos un archivo de información digital (44) es un archivo de grabación de sonido digital", etc.

Señala el recurrente que en varios casos presentados ante este Despacho "el Examinador se ha enfocado en elevar objeciones recurrentes a la rigurosa redacción de las reivindicaciones según la estructura preferida por él, discriminando así la utilización de términos gramaticales universalmente aceptados en otras oficinas (ver punto 1.A.(iv) del presente memorial) y mezclas de características no excluyentes (ver punto 1.B. del presente memorial), las cuales son hechas por el solicitante con el fin de aclarar la relación funcional entre elementos mencionados en las reivindicaciones, según lo sugerido por el propio Artículo 4.2^o del Manual Andino de Patentes. Cabe anotar que al igual que en el Párrafo 57 de la Guía citada por el Examinador en el punto 2.2 de la Resolución impugnada (ver punto 1.C del presente memorial), el Artículo 4.2 del Manual Andino de Patentes también clasifica los tipos de características que pueden ser utilizadas (funcionales o estructurales), pero en ningún momento excluye la utilización de un tipo de característica cuando la otra sea utilizada. Cabe recordar que esta restricción a la hora de mezclar características en las reivindicaciones ha sido una frecuente interpretación del Examinador, en varios exámenes a las solicitudes presentadas ante el Despacho. Sin embargo, no es una restricción prevista en ninguna de las guías o manuales de redacción de patentes, y mucho menos en la ley, con lo cual, simplemente carece de fundamento la objeción planteada en tales términos..."

Sobre estos puntos del recurso resulta pertinente recordar que de acuerdo con lo previsto por el artículo 14 de la Decisión 486 "Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología...." (subrayas de la Oficina).

Aunque no hay en la mencionada normativa comunitaria una definición de lo que debe entenderse por producto o procedimiento, estos conceptos han sido objeto de algún desarrollo por la jurisprudencia del Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, así, por ejemplo, en la interpretación prejudicial correspondiente al Proceso 36-IP-98, se establece que: "(...) Las invenciones de producto son aquellas...que revistan una forma tangible, por ejemplo, máquinas, equipos, aparatos, dispositivos, etc. La invención puede residir tanto en un producto independiente como en un producto que solo constituye una parte de otro producto y que solo puede venderse como parte de otro producto. Una invención de procedimiento, en general, es una solución consistente en una secuencia de etapas conducentes a la fabricación de un producto (...)".

Como bien sabe el recurrente en materia de patentes de invención es preciso que las reivindicaciones definan el alcance de la protección, además de ser claras y concisas. En efecto, las reivindicaciones no sólo deben definir la materia que se desea proteger

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN - 23383

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 01-008249

mediante la patente sino determinar el alcance de la protección, es por ello que se requiere la claridad y concisión en las mismas. (Arts. 30 y 51 de la Decisión 486).

Si bien es posible en el marco de algunas legislaciones, tal vez como las de Estados Unidos, Japón y Corea, presentar reivindicaciones indefinidas, es decir, en las cuales se enumeran unos componentes convencionales combinados (mezclados) con los usos dados a uno o más de dichos componentes convencionales, que en este caso es el uso del procesador del cajero para dispensar dinero, recuperar o descargar archivos, tal no es el caso de Colombia donde la normativa aplicable no lo permite.

Un producto al revestir una forma tangible, como se vio, debe ser definido con características técnicas de igual carácter, no por enumeración de componentes de estructura y una supuesta función de estos, que en este caso no es una función sino un uso, pues se hace referencia a efectos comerciales. En realidad se trata de que la reivindicación comprenda componentes estructurales o su función; es decir, la conjunción 'o' es disyuntiva y no copulativa.

Según la normativa aplicable las reivindicaciones deben contener todas las características técnicas esenciales que definan la invención y la hagan distintiva del estado de la técnica. Dichas características técnicas deben definir la solución del problema técnico que intenta resolver la invención en cada caso.

Una interpretación correcta de dicha normativa permite establecer que para efectos del examen de patentabilidad no se toma como característica técnica la inclusión de términos relativos a aspectos no técnicos como, por ejemplo, las ventajas (efectos) comerciales puesto que el resultado o fin alcanzado no es una característica esencial para el efecto. Sin perjuicio de ello, la inclusión de elementos no técnicos puede afectar la claridad de la reivindicación.

También es sabido que una reivindicación debe incluir no solamente una enumeración de elementos, sino también indicar su funcionamiento y la relación funcional entre los mismos cuando para la persona versada en la materia ello no se desprenda de forma obvia de la misma definición del elemento, que es en lo que pretende apoyarse el recurrente para decir que el capítulo reivindicatorio evaluado cumple los requisitos legales, pero que no es así por las razones antes expuestas y a las cuales no se atendió por parte del solicitante.

Con relación al Manual Andino de patentes se reitera lo dicho en el sentido que es un instrumento importante de ayuda para los examinadores técnicos en la medida que constituye un desarrollo interpretativo de la Decisión 486, por parte de los países miembros de la Comunidad Andina.

Manifiesta por otra parte el recurrente que "En varios casos presentados ante el

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 23383

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 01-008249

Despacho, relacionados con mejoras presentadas en cajeros automáticos, el Examinador ha clasificado inmediatamente la invención como no patentable por hacer parte de una actividad comercial-económica, software y/o segundos usos, basándose para ello en las excepciones y exclusiones previstas en los Artículos 15 (d), 15 (e) y 21 de la Decisión 486. El presente caso no es la excepción y el Examinador reitera la posición que ha mantenido respecto de este tipo de invenciones (ver punto 1.A. del presente memorial), desvirtuando una vez más los méritos de las mejoras presentadas por la presente invención. Para efectos de la invención que nos ocupa, tales mejoras involucran el uso de computadores incluyendo tanto hardware como software, para solucionar un problema técnico existente, y deberían haberse catalogado como válidas, ya que no se está pretendiendo patentar un software como tal, sino una solución técnica que recurre a una combinación de hardware y software. La Cámara de Recursos de la Oficina Europea de Patentes, tan ampliamente citada por el Tribunal Andino de Justicia, ha interpretado la exclusión en la Convención Europea de Patentes análoga a la que tenemos en nuestra Decisión 486 (Artículo 15 (e)), de tal manera que se permite patentar soluciones de esta índole..."

Al respecto debe decirse que lo que en todo momento procura esta Oficina es dar estricta aplicación a las normas relacionadas con derechos de propiedad industrial, de manera que cada vez que se advierta un incumplimiento de las mismas procederá de modo que no se vulneren derechos pero que tampoco se transgreda la ley aplicable.

En cuanto toca con las alternativas de legislación comparada o jurisprudencia extranjera relacionadas con la patentabilidad cuando estas no están contempladas de manera expresa en la legislación aplicable resulta oportuno recordar lo que ya manifestó esta Superintendencia al respecto: "La norma y jurisprudencias que la Superintendencia de Industria y Comercio debe analizar para efectos de la resolución de las solicitudes de patentes en Colombia, corresponden a la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena y las interpretaciones prejudiciales del Tribunal de Justicia del Acuerdo de Cartagena. Las normas y jurisprudencias sobre patentes en países distintos de Colombia u organismos diferentes del Tribunal de Justicia del Acuerdo de Cartagena, constituyen circunstancias muy secundarias para el examen de patentabilidad que debe realizar esta Entidad, para tomar decisiones en relación con las mencionadas solicitudes. Lo anterior debido, de una parte al carácter meramente ilustrativo, no vinculante y subordinado a otros criterios y fuentes de interpretación, previsto en el código civil para la jurisprudencia y doctrina extranjeros".

También se ha dicho por esta Oficina que aunque de la interpretación o regulación de los usos en terceros países u organismos se derive la posibilidad de su patentamiento, teniendo en cuenta que la Decisión 486 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena ni las interpretaciones del Tribunal de Justicia del Acuerdo de

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 23383

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 01-008249

Cartagena asimilan los usos a los procedimientos y tampoco establecen que estos constituyan invenciones, los mismos no son patentables en Colombia.

En el caso en estudio, se reitera, se pretende la protección del uso de medios técnicos (procesador y otros elementos de un cajero automático) para efectos no técnicos (recuperación, descarga y pago de archivos electrónicos), cuya combinación no puede aceptarse como patentable.

En la respuesta al oficio 6551 el solicitante señala que: "Lo realmente novedoso e inventivo de la presente invención es proporcionar una solución efectiva a la descarga y pago de archivos electrónicos mediante un medio seguro y confiable. En efecto, el cajero automático inventivo permite al usuario la posibilidad de descargar archivos a un dispositivo computacional externo (e.g. reproductores portátiles de MP3 y video como (v.gr. RIO®, iPod®), computadores portátiles, celulares, etc.), sin correr los riesgos de inseguridad asociados con las transferencias de información bancaria por medio de Internet. Si bien es cierto que la compra de archivos a través de Internet se viene realizando hace varios años, muchos usuarios aún se abstienen de usar este servicio debido a los numerosos casos de robo de identidad que se han presentado al enviar información personal de cuentas bancarias por la red. Un reciente estudio hecho por Consumer Reports Web Watch en Estados Unidos revela que el 80% de la población está preocupada por el robo de identidad, y cerca del 25 % de los usuarios de Internet han dejado de hacer compras en línea (<http://www.identitytheftspy.com/statistics/>). Adicionalmente, el cajero ofrece la posibilidad de ser utilizado como rocola en establecimientos como bares y restaurantes, promoviendo así la instalación de éstos en sitios donde antes no se justificaba debido a que la baja utilización no era suficiente para compensar por los gastos de operación y mantenimiento del cajero".

De lo anterior se desprende que lo que se trata de proteger mediante patente es un plan económico comercial como lo es la recuperación, la descarga y el pago de archivos electrónicos de sonido, no iguales aunque similares a los realizados por Internet, como el mismo memorialista señala. Según este reconoce, el objeto reivindicado "...a pesar de hacer parte de un cajero automático, tampoco pretende reclamar protección sobre la actividad económico-comercial implícita en la operación del cajero, sino sobre las mejoras en tales sistemas..." (subrayas de la Oficina).

Con relación al señalamiento de que "la categorización de la presente invención como 'un segundo uso' consiste en una interpretación equívoca del concepto de 'segundo uso', el cual históricamente se ha aplicado únicamente en las artes químicas aplicadas, entendiéndose a productos farmacéuticos y agroquímicos. En este sentido, se ha entendido que el 'segundo uso' implica la utilización de un mismo, idéntico concepto para una aplicación o indicación terapéutica distinta. De esta manera, es difícil entender cómo un cajero automático, al cual se le ha añadido una

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 23383

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 01-008249

funcionalidad que antes no tenía para resolver un problema técnico, puede equipararse con un Segundo Uso del mismo cajero..."

Al respecto cabe señalar que no es posible establecer esta exclusión pues la normativa no lo hace y la circunstancia de referirse los segundos usos con alguna frecuencia a productos farmacéuticos no descarta por el mismo su relación con otros campos tecnológicos. En efecto, el artículo 21 de la Decisión 486 lo que establece es que "Los productos o procedimientos ya patentados, comprendidos en el estado de la técnica, de conformidad con el artículo 16 de la presente Decisión, no serán objeto de nueva patente, por el simple hecho de atribuírse un uso distinto al originalmente comprendido por la patente inicial".

En todo caso no puede entenderse como que no haya limitantes para los aparatos convencionales que se "combinen o mezclen" con soporte lógico y puedan por tanto conllevar a un segundo (otro) uso.

Por lo anteriormente expuesto, se reitera que el objeto de la solicitud en estudio no cumple con los requisitos de patentabilidad por no constituir, en primer término, una invención susceptible de protección por vía de patente.

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: Confirmar la decisión contenida en la Resolución 6979 de 24 de marzo de 2006 por medio de la cual se negó una patente de invención.

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución al doctor Carlos R. Olarte, en su calidad de apoderado de la sociedad DIEBOLD INCORPORATED, o a quien haga sus veces, entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella no procede recurso alguno por encontrarse agotada la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá, D. C., a los

31 ABO. 2006

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,

JAIRO RUBIO ESCOBAR

Doctor
Carlos R. Olarte
Calle 100 No 8A - 37, Piso 10 -World Trade Center-
Bogotá D. C.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION



MODELO DE UTILIDAD []

- ♦ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x]
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x]
- ♦ Descripción de la Invención [x]
- ♦ Dibujos de ser estos pertinentes [x]
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ♦ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ♦ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ♦ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ♦ Representación gráfica del esquema trazado []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha

09 OCT. 2006

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

126

OLARTERAISBECK


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-101789-00000-0000
Fed: 2008-10-08 (7.0529) Dep. 2008 INCREACION
Tit. 11 PATENTE Y
Ene: 379 FASE NACIONAL
Act 411 PRESENTACION Folio: 174

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

08-10-06

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: METRIKA, INC

Dirección: 510 Oakmead Parkway Sunnyvale,
California 94085-4022, E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

Lugar de Constitución: ESTADOS UNIDOS
DE AMERICA

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: J. IAN RAISBECK

Dirección: World Trade Center Torre A, Calle
100 No 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número 79.376.996 Btá
TP 135.799

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/007276

Fecha Marzo 7, 2005

Publicación Internacional No. WO 2005/086744

Fecha Septiembre 22, 2005

6

Título (54) SISTEMA DE MEDIDOR DE ANALITOS DE FLUIDOS CORPORALES Y CARTUCHO
PARA REALIZAR ENSAYOS COMBINADOS DE QUÍMICA GENERAL Y DE UNIÓN ESPECÍFICA

7

Clasificación Internacional (51) C12M 1/34; G01N 33/543; G01N 33/568;
C12M 1/34; G01N 33/545; G01N 33/568

8

Prioridad

SI ☒

N ☐

(33) País de Origen

US

US

(32) Fecha

Marzo 8, 2004

Enero 21, 2005

(31) Número de Solicitud

60/551.595

11/038.213

9

Comprobante de pago No. 06-76.474

Fecha

Octubre 4, 2006

REIVINDICACIONES

Lo que se reivindica es:

1. Un sistema de medidor de analitos de fluidos corporales y cartucho de combinación, el cual comprende:
 - un receptáculo;
 - un circuito lógico ubicado dentro del receptáculo;
 - una pantalla ubicada sobre el receptáculo; y
 - un sistema de medición ubicado dentro del receptáculo; y
- (b) un cartucho, el cual comprende:
 - al menos una tira de prueba de ensayo lateral, la tira de ensayo de flujo lateral comprende:
 - (i) una matriz de transporte de flujo lateral;
 - (ii) una zona de ensayo de unión específica sobre la matriz de transporte para recibir una muestra de fluidos y realizar un ensayo de unión específica para producir una respuesta detectable, y
 - (iii) una zona de ensayo de química general sobre la matriz de transporte para recibir la muestra de fluido y realizar un ensayo de química general para producir una respuesta detectable;
 - donde el cartucho es dimensionado de tal manera para ser recibido en el medidor de analitos de fluidos corporales tal que el sistema de medición es posicionado para detectar respuestas en la zona de ensayo de unión específica y la zona de ensayo de química general en la tira de ensayo de flujo lateral.

El sistema de la reivindicación 1, en donde el sistema de medición es un sistema de medición óptica.

El sistema de la reivindicación 2, en donde el sistema de medición óptica mide la reflectancia.

178

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RAISBECK J. IAN

REFERENCIA	Radicación No.	6 101799
	Solicitud internacional	PCT/US2005/007276
	Fecha inicio fase nacional	08/10/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	13903

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT.
2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.
3. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMEN CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 01 DIC. 2006 alvarado