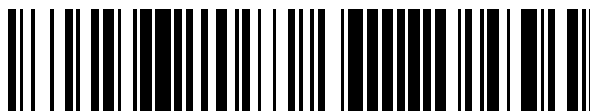


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 535 657**

51 Int. Cl.:

G01N 27/327 (2006.01)

G01N 27/04 (2006.01)

G01N 27/26 (2006.01)

G01N 27/416 (2006.01)

G01N 33/487 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.09.2006 E 06797723 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.04.2015 EP 1927850**

54 Título: **Dispositivo de medición por biosensor, sistema de medición por biosensor, y método de medición por biosensor**

30 Prioridad:

14.09.2005 JP 2005267706

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

13.05.2015

73 Titular/es:

**SUMITOMO ELECTRIC INDUSTRIES, LTD. (50.0%)
5-33 KITAHAMA 4-CHOME, CHUO-KU
OSAKA-SHI, OSAKA 541-0041, JP y
NATIONAL INSTITUTE OF ADVANCED
INDUSTRIAL SCIENCE AND TECHNOLOGY
(50.0%)**

72 Inventor/es:

**KAIMORI, SHINGO;
HOSOYA, TOSHIFUMI;
ICHINO, MORIYASU;
KITAMURA, TAKAHIKO;
KARUBE, ISAO;
GOTOH, MASAO;
NAKAMURA, HIDEAKI y
ISHIKAWA, TOMOKO**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 535 657 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Dispositivo de medición por biosensor, sistema de medición por biosensor, y método de medición por biosensor

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a una máquina de medición por biosensor que emplea un chip biosensor para medir sustancias químicas, y un sistema de medición por biosensor y un método de medición por biosensor.

10 Antecedentes de la invención

Para realizar una medición empleando un chip biosensor, se introduce una muestra a medir en la porción de reacción de un biosensor; se genera una reacción bioquímica, tal como una reacción enzimática o una reacción antígeno-anticuerpo, en la porción de reacción; y la información obtenida a través de esta reacción bioquímica es enviada, por el chip biosensor, a un aparato de medición que analiza la muestra. Un método de medición que emplea un chip biosensor se lleva a cabo empleando una función de reconocimiento molecular superior que posee un organismo, y ha llamado la atención como un método para permitir la realización de una medición rápida y simple de una sustancia química empleando solamente una diminuta cantidad de una muestra. Como un ejemplo, el método de medición que utiliza un chip biosensor se puede emplear para medir el contenido de glucosa en sangre (nivel de azúcar en sangre) o un nivel de azúcar en orina, y puede ser usado, por ejemplo, para un examen de la salud en casa (autocuidado) para el autocontrol y la gestión de la diabetes.

Se conoce un método de medición que usa un chip biosensor descrito en el documento de Patente 1. Según este método de medición por biosensor, como se representa en la figura 8, un biosensor 100 incluye dos cables 101 y 102, y los extremos distales de los cables 101 y 102 se han de conectar a dos terminales 104 y 105 de un conector 103. Cuando el biosensor 100 está conectado al conector 103, se aplica un voltaje usando una batería 106, las resistencias de los electrodos son cambiadas por una muestra presente en el biosensor 100, y se inicia la función del sistema. A continuación, un microordenador 107 detecta, a través de un convertidor A/D 109, un cambio en una salida de voltaje por un convertidor de corriente/voltaje 108, y arranca un temporizador de medición. Al mismo tiempo, se cierra un interruptor 110, y los dos electrodos del biosensor 100 se ponen en cortocircuito, de modo que los dos electrodos se puedan poner en estados de igual potencial, es decir, en estados próximos a una diferencia de potencial de 0 V. Como resultado, se puede quitar fácilmente la diferencia de potencial que se produce entre los dos electrodos.

Como otro ejemplo, se conoce un método de medición que emplea un chip biosensor descrito en el documento de Patente 2. Según este método de medición, para emplear un biosensor, como se representa en la figura 9, se conectan un biosensor 200 y un conector 201 por resistencias 202 y 203 colocadas entre los cables individuales de los dos electrodos y los terminales individuales del conector 201. Y se introduce una enzima GDO, un receptor de electrones de ferricianuro de potasio, una solución tampón de fosfato y un sustrato de glucosa en el sistema de electrodo y se mide una corriente que circula a través del sistema de electrodos. La corriente es detectada por un circuito de detección 204, y es convertida a una señal de voltaje por un convertidor de corriente/voltaje 205. La señal de voltaje así obtenida es convertida a una señal digital por un convertidor A/D 206, la señal digital es procesada por una CPU 207 y la señal resultante es enviada a un dispositivo de visualización LCD 208 y también puede ser registrada en una memoria 209.

Documento de Patente 1: Solicitud de Patente japonesa publicada: JP-A-8-15220

Documento de Patente 2: Solicitud de Patente japonesa publicada: JP-A-9-274010

50 Descripción de la invención**Problemas a resolver con la invención**

En un caso convencional de uso de un chip biosensor para medir una muestra, para cualquier medición se requiere casi el mismo período de tiempo, independientemente de si la concentración de una muestra de medición es alta o baja. Además, se requiere un período de medición largo, por ejemplo, varias decenas de segundos, para obtener resultados exactos de la medición. Sin embargo, dependiendo de la concentración de una muestra de medición, se puede obtener resultados exactos dentro de un período de medición corto, y se demanda una reducción de la duración del período de medición. Además, las demandas de mediciones realizadas usando chips biosensores se han incrementado, y según el aumento en las demandas de mediciones, hay que manejar múltiples muestras de medición dentro de un período corto de tiempo. Un objetivo de la presente invención es proporcionar una máquina de medición por biosensor, y un método de medición para la misma, por lo que una medición se puede terminar dentro de un período corto de tiempo y se puede obtener resultados exactos de la medición.

65 Medios para resolver los problemas

Según la presente invención, se facilita una máquina de medición por biosensor como la expuesta en la reivindicación 1.

Preferiblemente, se facilita una pluralidad de valores diferentes para uso como valores de referencia predesignados.

La comparación del valor de corriente o el valor de carga con un valor de referencia incluye un caso donde se realiza un proceso de cálculo para un valor de corriente o un valor de carga, y el valor obtenido se emplea para comparación.

Además, se puede almacenar una pluralidad de tablas de curvas estándar diferentes en dicha unidad de control.

También se puede facilitar un sistema de medición por biosensor incluyendo:

una máquina de medición por biosensor como la descrita anteriormente, y

un chip biosensor.

El chip biosensor puede incluir glucosa oxidasa como una enzima, y tiene un volumen de cavidad igual o inferior a 300 nI (nanolitros).

Según la presente invención, también se facilita un método de medición por biosensor como el expuesto en la reivindicación 6.

Efectos de la invención

Según la máquina de medición por biosensor y el método de medición de la presente invención, dado que se determina si una medición ha de ser continuada en base a un valor de corriente o un valor de carga que se ha medido, la medición se puede terminar dentro de un período corto de tiempo y se puede obtener resultados exactos de la medición.

Breve descripción de los dibujos

[Figura 1]

La figura 1 representa una vista general de un chip biosensor, siendo la figura 1(a) una vista explicativa, tomada desde una cara lateral, y siendo la figura 1(b) una vista explicativa, tomada desde una cara superior.

[Figura 2]

La figura 2 es un diagrama esquemático para explicar una máquina de medición por biosensor que realiza la presente invención.

[Figura 3]

La figura 3 es un diagrama de flujo que representa un método de medición por biosensor ejemplar que realiza la presente invención.

[Figura 4]

La figura 4 es un diagrama que representa un protocolo transitorio en el tiempo ejemplar para un voltaje y una corriente que se miden.

[Figura 5]

La figura 5 es un diagrama que representa una tabla de curvas estándar ejemplar.

[Figura 6]

La figura 6 es un diagrama que representa el tiempo transcurrido para corrientes medidas por dos chips biosensores.

[Figura 7]

La figura 7 es un diagrama que representa el tiempo transcurrido para corrientes medidas por tres chips biosensores.

[Figura 8]

La figura 8 es un diagrama explicativo para explicar un método de medición por biosensor convencional.

5 [Figura 9]

La figura 9 es un diagrama explicativo para explicar otro ejemplo de método de medición por biosensor convencional.

10 **Descripción de números y signos de referencia**

1: chip biosensor

2: sustrato

15 3, 4: electrodo

6: espacio de reacción

20 10: medicamento

11A, 11B: elemento laminar

20: máquina de medición por biosensor

25 21: fuente de potencia

22: regulador de voltaje

30 23: instrumento de medición

24: controlador

35 25: dispositivo de visualización

Una máquina de medición por biosensor, un sistema de medición por biosensor y un método de medición por biosensor que ejemplifican la presente invención se describirán con detalle más adelante con referencia a los dibujos.

40 En primer lugar se describirá la visión general de un biosensor. Un ejemplo de la figura 1 representa la disposición principal de un chip biosensor: la figura 1(a) es una vista explicativa, tomada desde la cara lateral, y la figura 1 (b) es una vista explicativa, tomada desde la cara superior. Un chip biosensor 1 incluye un sustrato 2 que se pliega casi en forma de U en sección transversal, y sobre una de las superficies del sustrato 2 se ha formado dos electrodos 3 y 4 y sus líneas conductoras, sustancialmente paralelas una a otra, usando impresión serigráfica. En las caras superiores de los electrodos 3 y 4 y en la porción del sustrato 2 en la que no se han serigrafiado los electrodos 3 y 4, se han depositado dos capas adhesivas 5a y 5b longitudinalmente (de izquierda a derecha en el dibujo), a excepción del lado de extremo distal (a la izquierda en el dibujo) y una porción que es un espacio de reacción hueco 6. Se ha colocado primeros espaciadores 6a y 6b en las superficies de las capas adhesivas 5a y 5b, y también se han colocado segundos espaciadores 8a y 8b a través de capas adhesivas 7a y 7b, y los segundos espaciadores 8a y 8b y el otro lado del sustrato 2 están unidos con adhesivos 9a y 9b. El espacio de reacción 6 se define por el sustrato 2 que se pliega en forma de U, y un elemento laminar delantero 11A y un elemento laminar trasero 11B, que se forman laminando las capas adhesivas y los elementos espaciadores. Los dos electrodos 3 y 4 están expuestos dentro del espacio de reacción 6. Además, se aplica un medicamento 10, tal como un catalizador o una enzima, sobre los electrodos 3 y 4 para generar una reacción bioquímica.

55 Ahora se describirá una máquina de medición por biosensor que realiza la presente invención. Una vista general de la máquina de medición por biosensor se representa en la figura 2. Esta máquina de medición por biosensor 20 incluye una fuente de potencia 21, que está conectada a un controlador 24, un instrumento de medición 23 y un regulador de voltaje 22 para suministrar potencia. El regulador de voltaje 22 puede aplicar un voltaje al chip biosensor 1, y a través de la aplicación de un voltaje a los electrodos 3 y 4 (véase la figura 1), puede obtener información producida por una reacción bioquímica en una muestra almacenada en el chip biosensor 1. Además, el chip biosensor 1 está conectado al instrumento de medición 23, y puede obtener del instrumento de medición 23 un valor numérico, o una señal, que transporta información relativa a una reacción bioquímica en una muestra. El instrumento de medición 23 está conectado al controlador 24 que realiza varias funciones de control, y los datos o la información medidos por el instrumento de medición 23 son transmitidos al controlador, que entonces realiza un proceso de cálculo.

El controlador 24 incluye un circuito de control para determinar si un valor de datos medido por el instrumento de medición 23 es mayor o menor que un valor predesignado (un valor umbral, un valor de referencia, etc), y puede emplear el circuito de control para determinar si se deberá realizar una medición. Además, también se almacena una pluralidad de diferentes valores de referencia que se emplean para determinar si se ha de continuar/terminar una medición, y la continuación/terminación de una medición se puede designar según los niveles de valor. Además, se almacena una tabla de curvas estándar en el controlador 24, y según la continuación/terminación de una medición, se puede seleccionar una curva estándar deseada y los resultados de la medición producidos por un chip biosensor pueden ser competurizados/calculados para obtener resultados exactos de la medición. Además, el controlador 24 está conectado a un dispositivo de visualización 25, de modo que los resultados de la medición puedan ser visualizados en el dispositivo de visualización 25, o puedan ser almacenados en un dispositivo de almacenamiento incorporado en el dispositivo de visualización 25, y se puedan comparar, por ejemplo, con resultados de la medición obtenidos en el pasado.

También se puede disponer un sistema de medición por biosensor empleando la máquina de medición por biosensor descrita y el chip biosensor representado en la figura 1. En este caso, se facilita un conector para la máquina de medición por biosensor, y el extremo distal del chip biosensor se inserta en el conector para hacer conductores los dos electrodos, de modo que se pueda medir una muestra presente dentro del chip biosensor. El chip biosensor representado en la figura 1 puede ser usado solamente una vez, para una sola medición (se dice que es desechable), y una persona que realiza una automedición puede realizar fácilmente la medición en casa, etc. En este caso, después de tomar una muestra orgánica por la persona que realiza la automedición, la muestra es introducida al espacio de reacción del chip biosensor, y se lleva a cabo una medición con la máquina de medición conectando el chip biosensor a la máquina de medición. De esta manera, se pueden obtener los resultados de la medición. Como se ha descrito anteriormente, usando el sistema de medición por biosensor descrito, sin que se requieran conocimientos especiales, una persona que realice una automedición puede preparar y realizar fácilmente una medición, y puede obtener inmediatamente los resultados de la medición.

A continuación se describirá el método de medición por biosensor que ejemplifica la presente invención, aplicado, por ejemplo, a un método usado para medir el nivel de azúcar en sangre. La figura 3 es un diagrama de flujo para explicar el proceso para un método de medición de nivel de azúcar en sangre. En el primer paso 1 (S1), se conectan las porciones de electrodo en los extremos distales de un chip biosensor al conector de la máquina de medición. Cuando se termina la conexión al chip biosensor, en el paso 2 (S2), se introduce una muestra en el espacio de reacción del chip biosensor. Es preferible emplear el chip biosensor representado en la figura 1, y que el volumen del espacio de reacción (cavidad) sea igual o inferior a 300 nl (nanolitros). Cuando el espacio de reacción tiene un volumen diminuto igual o inferior a 300 nl, la persona que realice una automedición solamente tiene que tomar un poco de sangre, y consiguientemente, solamente se tarda un período corto en tomar la sangre. Además, dado que se puede llevar a cabo un procedimiento atípico solamente en un período corto de tiempo, se puede reducir la carga de tomar sangre de la persona que realice la automedición. También es preferible usar glucosa oxidasa (GDO) como la enzima que es el medicamento a colocar en el espacio de reacción. Dado que glucosa oxidasa tiene una característica de sensibilidad satisfactoria y tiene un tiempo de respuesta rápido, se habilita una medición exacta dentro de un período corto de tiempo.

Cuando se introduce una muestra en el espacio de reacción del chip biosensor en un estado donde se aplica un voltaje, se inicia la conducción eléctrica de los electrodos, de modo que la introducción de la muestra pueda ser detectada. Una vez finalizado el paso S2, se puede dejar un período de sedimentación de aproximadamente varios segundos a varias decenas de segundos, de modo que la muestra de sangre y la enzima contenida en el medicamento reaccionen satisfactoriamente uno con otro en el espacio de reacción del chip biosensor. A continuación, el control del programa pasa al paso 3 (S3), y el regulador de voltaje aplica un voltaje al chip biosensor. Cuando se aplica el voltaje al chip biosensor, el controlador comienza a contar el tiempo, y el instrumento de medición comienza la medición de un valor de corriente. Ejemplos de los protocolos transitorios en el tiempo así obtenidos para una corriente y un voltaje se muestran en la figura 4.

Cuando han transcurrido cinco segundos desde el inicio de la medición, en el paso 4 (S4), se mide el valor de corriente del chip biosensor después de transcurrir los cinco segundos. En este tiempo, el circuito de control del controlador se pone en marcha y realiza una comparación para determinar si el valor de corriente es menor o mayor que un valor predesignado (un valor de referencia) establecido para el circuito de control. En este modo, el valor de corriente establecido predesignado (valor de referencia) es 2 μ A, y en el paso 5 (S5) se realiza una comparación entre el valor medido y el valor de referencia. Cuando el valor medido es mayor que 2 μ A, el control de programa pasa al paso 6 (S6) y termina la medición del valor de corriente. A continuación el control de programa pasa al paso 7 (S7), y se calcula un nivel de azúcar en sangre. El cálculo del nivel de azúcar en sangre puede ser realizado empleando una tabla de curvas estándar almacenada en el controlador, y un ejemplo de esta tabla de curvas estándar se representa en la figura 5. En la tabla de curvas estándar representada en la figura 5 se facilita una pluralidad de diferentes curvas estándar para una relación entre una concentración de glucosa y una corriente, y según una condición de medición, se determina una curva estándar a usar para el cálculo del nivel de azúcar en sangre. Después de que el control de programa ha pasado al paso 6 (S6), se emplea una curva estándar f1 para el cálculo del nivel de azúcar en sangre en el paso 7 (S7).. La concentración de glucosa se obtiene en base a una

relación entre el valor de corriente medido y la curva estándar f1, y finalmente, se obtiene un nivel de azúcar en sangre.

Cuando, en el paso 5 (S5), el valor de corriente medido para el chip biosensor es menor que 2 μA , el control de programa pasa al paso 8 (S8), y se continúa la medición del valor de corriente. Secuencialmente, en el paso 9 (S9), se mide un valor de corriente después del transcurso de diez segundos, el control de programa pasa al paso 10 (S10), y se realiza el cálculo de un nivel de azúcar en sangre. Cuando el proceso ha pasado al paso 8 (S8), la concentración de glucosa después del transcurso de diez segundos se obtiene empleando una curva estándar f2 en la tabla de curvas estándar de la figura 5, y se obtiene un nivel de azúcar en sangre.

El proceso desde el paso 4 (S4) al paso 10 (S10) se explicará en base a la figura 6. El eje vertical en este dibujo representa un valor de corriente medido por el instrumento de medición, y el eje horizontal representa el tiempo transcurrido desde el inicio de una medición. En el diagrama de flujo de la figura 3, un chip biosensor procesado en el paso 5, el paso 6 y el paso 7 es un primer chip biosensor, y un chip biosensor procesado desde el paso 5 al paso 8 hasta el paso 10 es un segundo chip biosensor. α indica una curva de corriente obtenida mediante la medición de una muestra A almacenada en el primer chip biosensor, y β indica una curva de corriente obtenida mediante la medición de una muestra B almacenada en el segundo chip biosensor. Con respecto a ambas muestras A y B, se observa la tendencia de que, inmediatamente después de iniciar la medición, el valor de corriente se eleva nítidamente a cerca de 5 μA . El principal factor de esta tendencia es la reacción de glucosa en las superficies de los electrodos, y una impureza unida a las superficies de los electrodos, y contenida en la sangre, afecta más o menos a la magnitud del valor de corriente. Después de que los valores de corriente de las muestras A y B han subido nítidamente, la reacción de glucosa situada separada de los electrodos se difunde y propaga a los electrodos, y consiguientemente, se suministra corriente. Sin embargo, el valor de corriente empieza a bajar según la velocidad de difusión, y las inclinaciones de las dos curvas α y β comienzan a converger. Cuando han transcurrido cinco segundos, la inclinación de la curva de corriente α de la muestra A es bastante pequeña, y la curva de corriente empieza de forma sustancialmente constante cerca de aproximadamente 2,8 μA . Aquí, el valor de corriente excede del valor de referencia de 2 μA , se termina la medición del valor de corriente para la muestra A, y el nivel de azúcar en sangre se calcula usando la curva estándar f1 (véase la figura 5) que es consonante con la condición al final de los cinco segundos.

Como se ha descrito anteriormente, una impureza en la sangre afecta al valor medido. Un factor, distinto de una impureza, de la fluctuación transitoria en el tiempo de un valor de corriente, es una fluctuación del valor de corriente que se deriva de un fenómeno tal que, durante la introducción de una muestra, queda aire como burbujas en las superficies de los electrodos, en lugar de sacarse inmediatamente, y las burbujas escapan gradualmente de las superficies de los electrodos. Además, con el fin de permitir que un medicamento, tal como una enzima, reaccione con glucosa en una muestra, se requiere un proceso para disolver la enzima, etc, en la muestra. También hay una fluctuación del valor de corriente que se debe al hecho de que se requiere mucho tiempo para esta disolución. De cualquier forma, dado que estas fluctuaciones están cerca de cero después de transcurrir un período predeterminado, según el transcurso del tiempo, el valor de corriente medido converge a un valor en base a una reacción de glucosa.

Con respecto a la muestra B, cuando han transcurrido cinco segundos, el valor de corriente medido es aproximadamente 0,8 μA , que es más bajo que el valor de corriente de referencia de 2 μA , y la medición del valor de corriente se continúa durante otros cinco segundos. Cuando han transcurrido diez segundos desde el inicio de la medición, el valor de corriente medido es casi constante, es decir, 0,7 μA . La medición se termina en este punto, y el nivel de azúcar en sangre de la muestra B se calcula usando la curva estándar f2 que es consonante con la condición al cabo de diez segundos.

El caso relativo a la muestra A indica que una muestra tiene una alta concentración de glucosa, es decir, tiene un nivel alto de azúcar en sangre, y la muestra B indica una muestra que tiene una baja concentración de glucosa y un nivel bajo de azúcar en sangre. Por lo general, dado que una muestra que tiene un nivel alto de azúcar en sangre proporciona un nivel alto de reacción entre glucosa y una enzima, fluye una gran cantidad de corriente a través de la muestra. Como resultado, comparativamente, la muestra queda menos afectada por la reacción producida, por ejemplo, por una impureza, de modo que se puede obtener un valor medido estable incluso cuando la medición se termina comparativamente poco después de aplicar un voltaje. Por otra parte, dado que una muestra que tiene un nivel bajo de azúcar en sangre proporciona un nivel bajo de reacción entre glucosa y una enzima, el valor absoluto de una corriente generada por esta reacción también es pequeño. Así, se requiere un período de tiempo corto antes de obtener un valor de corriente estable. Por lo tanto, se predesigna un valor de corriente umbral, y la medición se termina inmediatamente con respecto a un biosensor para una muestra que excede del valor umbral. De esta manera, se puede obtener un valor exacto de azúcar en sangre dentro de un período corto de tiempo.

Una muestra que tiene un nivel alto de azúcar en sangre indica aquí una muestra que cae dentro del rango de una concentración igual o superior a 30 a 50 mg/dl, en el caso de un sensor de glucosa que tenga un volumen de cavidad de 1 a 5 μl . Entonces, dependiendo de la enzima a usar y el tipo de electrodo, por lo general se requiere aproximadamente de 2 a 10 segundos como un período para quitar el efecto, por ejemplo, de una impureza. Por otra parte, una muestra que tiene un nivel bajo de azúcar en sangre indica una concentración de glucosa igual o inferior

a 30 a 50 mg/dl. Entonces, se requiere un período de aproximadamente 5 a 30 segundos para quitar el efecto, por ejemplo, de una impureza. Dado que la concentración de glucosa dentro de este rango cae fuera del rango de concentración normal (50 a 150 mg/dl) para un ser humano, la frecuencia para medir esta concentración es baja. Sin embargo, dado que esta concentración de glucosa está dentro de un rango de concentración que se usa como una referencia de determinación para determinar si se deberá proporcionar insulina para un paciente de diabetes mellitus tipo I, disponer de una medición exacta dentro de este rango de concentración es importante para ampliar el rango de aplicación de la máquina de medición. Especialmente en un caso donde se emplean electrodos de carbono baratos como los de un sensor, la convergencia de un valor de corriente se retarda porque la resistencia es grande, y la condición de medición se ajusta a la de una zona de concentración baja, de modo que se debe designar un período de medición muy largo. Sin embargo, cuando se emplea la presente invención, en el caso de un nivel bajo de azúcar en sangre, los resultados de la medición también se pueden visualizar rápidamente después de un período de tiempo de medición corto dentro del rango de concentración normal, al mismo tiempo que se mantiene la exactitud del valor medido.

Además, recientemente, se pide un volumen de cavidad pequeño para reducir la carga cuando toma sangre la persona que realice una automedición. El volumen de cavidad del sensor de glucosa normal es aproximadamente 1 a 5 μl , y cuando el volumen es inferior a 300 nl, se reduce la cantidad absoluta de glucosa. Por lo tanto, hay un caso donde la realización de una medición en un período corto de tiempo es difícil, incluso dentro de un rango de concentración igual o mayor que 30 a 50 mg/dl, que se incluye en el rango normal de nivel de azúcar en sangre para un ser humano. Incluso en este caso, cuando se emplea el método de esta invención, una medición relativa solamente al rango de concentración mínimo requerido se puede limitar como una medición tomada durante un período de tiempo largo. Por lo tanto, al mismo tiempo que se reduce la carga de tomar sangre de la persona que realice una automedición, se puede minimizar la pérdida del período de medición. El método de esta invención es especialmente útil cuando se ha de fabricar un sensor que tenga un pequeño volumen de cavidad usando electrodos de carbono baratos, sin incrementar drásticamente el costo.

Según el modo antes descrito, se obtiene un nivel de azúcar en sangre en base a un valor de corriente medido por el chip biosensor. Sin embargo, en lugar de la medición de un valor de corriente, se puede realizar la medición de una carga para obtener un nivel exacto de azúcar en sangre dentro de un período corto de tiempo. Por ejemplo, se puede medir un valor de carga como un valor integral para una corriente según el tiempo transcurrido indicado en las curvas de corriente α y β representadas en la figura 5. Así, estableciendo un valor de carga predesignado (un valor de carga de referencia), se puede determinar si la medición de una muestra deberá terminarse o realizarse.

Además, en la descripción del modo antes descrito, solamente se ha establecido un valor de corriente como una referencia. Sin embargo, se puede emplear una pluralidad de valores de corriente establecidos predesignados para calcular un nivel de azúcar en sangre. Un modo para medir un nivel de azúcar en sangre usando dos valores establecidos predesignados se explicará en base a la figura 7. En la figura 7 se representa una curva de corriente α , de una muestra A para un primer chip biosensor, una curva de corriente β de una muestra B para un segundo chip biosensor, y una curva de corriente γ de una muestra C para un tercer chip biosensor. La curva de corriente α y la curva de corriente β son las mismas que las curvas de corriente α y β representadas en la figura 6. Como dos valores de referencia de corriente predesignados, un primer valor de referencia I se pone a 2,2 μA , y un segundo valor de referencia II se pone a 1,2 μA .

Se miden los valores de corriente de las muestras individuales A, B y C. Dado que, después de transcurrir cinco segundos, la curva de corriente α excede del primer valor de referencia I de 2,2 μA , la medición de la muestra A se termina, y se emplea la curva estándar f1 de la figura 5 para calcular el nivel de azúcar en sangre de la muestra A. Dado que las curvas de corriente para las muestras B y C están por debajo del primer valor de referencia I, la medición de la corriente se continúa, y después del transcurso de 7,5 segundos, se determina si se supera el segundo valor de referencia II de 1,2 μA . Como resultado, se determina que la curva de corriente γ excede del segundo valor de referencia y se termina la medición de la muestra C, y se selecciona la curva estándar C según la determinación en base al segundo valor de referencia, es decir, se emplea la curva estándar f3 representada en la figura 5 para calcular el nivel de azúcar en sangre de la muestra C. Dado que el segundo valor umbral no se excede con respecto a la muestra B, después del transcurso de diez segundos desde el inicio de la medición, se termina la medición, y el nivel de azúcar en sangre de la muestra B puede ser calculado en base a la curva estándar f2. Como se ha descrito anteriormente, cuando se establece una pluralidad de diferentes valores de referencia (valores predesignados), y se establece una pluralidad de diferentes períodos de medición, se puede realizar una medición exacta en un período corto de tiempo, según la concentración de la muestra almacenada en el chip biosensor.

En la tabla de curvas estándar de la figura 5, las curvas estándar f1, f2 y f3 son líneas bidimensionales que tienen inclinaciones individuales inherentes. Sin embargo, según el chip biosensor a usar y otras condiciones se puede emplear una tabla de curvas estándar para curvas, una tabla de curvas estándar incluyendo tanto líneas como curvas, o una tabla de curvas estándar del tipo de polilínea. Cuando se varía el tipo, por ejemplo, de la enzima de un medicamento a almacenar en el espacio de reacción de un chip biosensor, o cuando difiere el tamaño de un espacio de reacción, la temperatura, etc, se produce una diferencia en los datos obtenidos a través de la medición (un valor de corriente, un valor de carga, etc). Por lo tanto, según la condición de un chip biosensor a medir, solamente hay que cambiar una tabla de curvas estándar almacenada en el controlador, para medir rápidamente un nivel exacto de

azúcar en sangre. Además, se puede almacenar información de calibración en el controlador, y según la condición de un chip biosensor o la característica de una máquina de medición, se puede emplear un factor de calibración cuando el nivel de azúcar en sangre se calcula en base a una curva estándar. De esta manera, se puede obtener más exactamente un nivel de azúcar en sangre.

REIVINDICACIONES

1. Una máquina de medición por biosensor para realizar una medición empleando un chip biosensor que tiene una porción de reacción en la que se introduce una muestra y se genera una reacción bioquímica a través de la que la información obtenida es enviada a la máquina para determinar una concentración de analito de la muestra, incluyendo dicha máquina:
una unidad de aplicación de voltaje (22) para aplicar un voltaje al chip biosensor (1); y
una unidad de medición dispuesta para medir la corriente generada por la unidad de aplicación de voltaje al aplicar dicho voltaje al chip biosensor, y para obtener un valor para dicha corriente medida al final de un período de tiempo de medición inicial predeterminado; **caracterizada** por
una unidad de control (24), configurada para determinar si la medición de dicha corriente deberá ser continuada durante otro período de tiempo de medición si el valor de corriente obtenido es menor que un valor de referencia predesignado, o si la medición se deberá terminar al final del período de tiempo de medición inicial y si dicho valor de corriente medido deberá ser usado para determinar una concentración de analito de la muestra en base al valor de corriente medido obtenido al final del período de tiempo de medición inicial si el valor de corriente obtenido es mayor que el valor de referencia predesignado.
2. La máquina de medición por biosensor según la reivindicación 1, donde se facilita una pluralidad de valores diferentes para uso como dicho valor de referencia predesignado.
3. La máquina de medición por biosensor según la reivindicación 1 o 2, donde
se almacena una pluralidad de tablas de curvas estándar diferentes en dicha unidad de control (24).
4. Un sistema de medición por biosensor incluyendo:
una máquina de medición por biosensor según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, y
un chip biosensor (1).
5. El sistema de medición por biosensor según la reivindicación 4, donde
un chip biosensor (1) incluye glucosa oxidasa como una enzima, y tiene un volumen de cavidad igual o inferior a 300 nl (nanolitros).
6. Un método de medición por biosensor incluyendo los pasos de:
introducir una muestra en la porción de reacción de un chip biosensor;
aplicar un voltaje al chip biosensor; y medir la corriente generada por aplicación del voltaje y obtener un valor para dicha corriente medida al final de un período de tiempo de medición inicial predeterminado; **caracterizado** por determinar que la medición de dicha corriente deberá ser continuada durante otro período de tiempo de medición si el valor de corriente obtenido es menor que un valor de referencia predesignado, o que la medición se deberá terminar al final del período de tiempo de medición inicial y dicho medido valor de corriente deberá ser usado para determinar una concentración de analito de la muestra en base al valor de corriente medido obtenido al final del período de tiempo de medición inicial si el valor de corriente obtenido es mayor que el valor de referencia predesignado.

FIG. 1 (a)

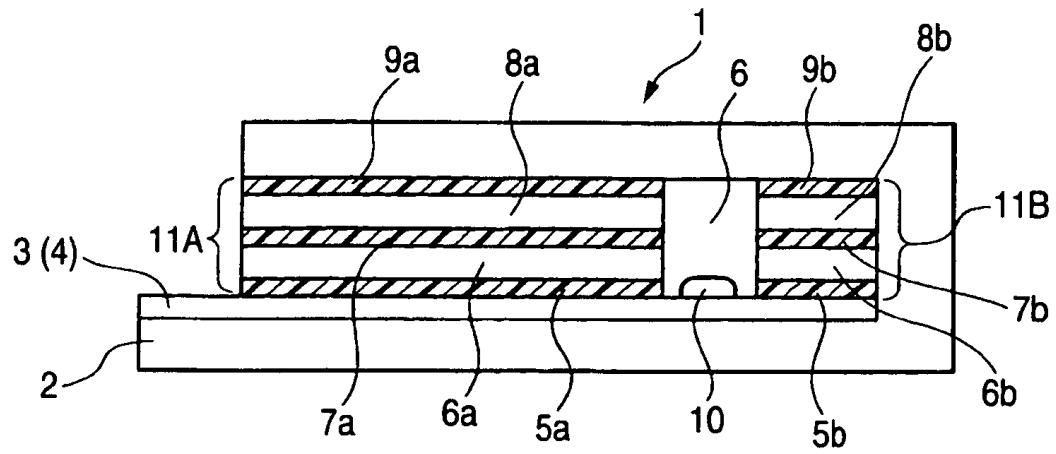


FIG. 1 (b)

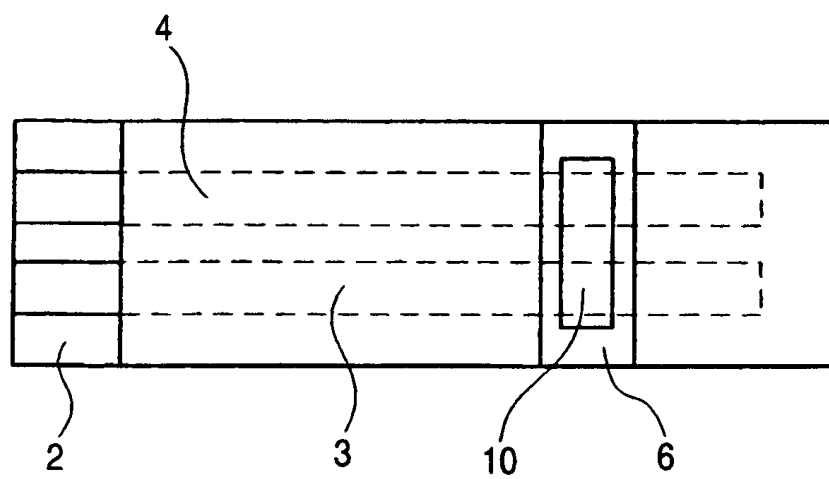


FIG. 2

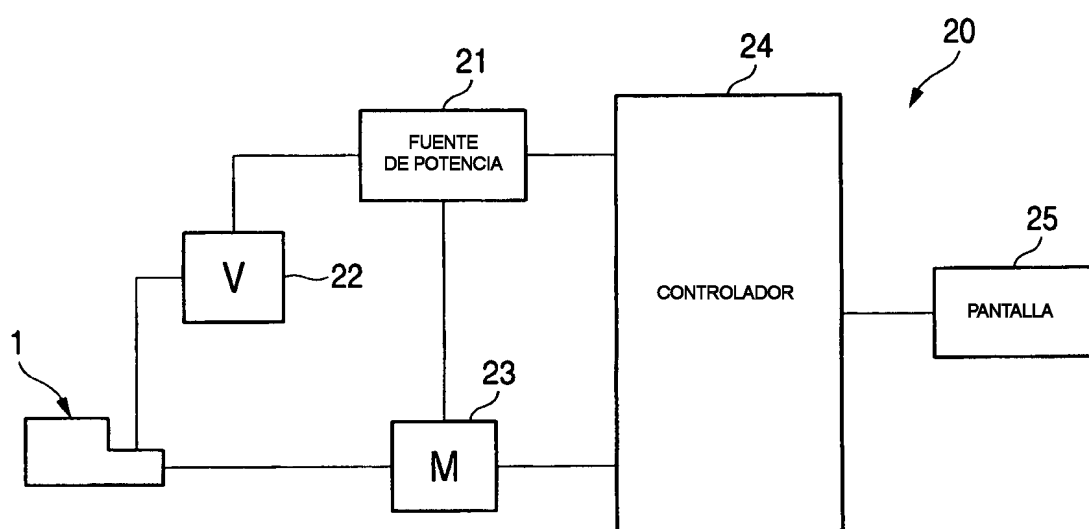


FIG. 3

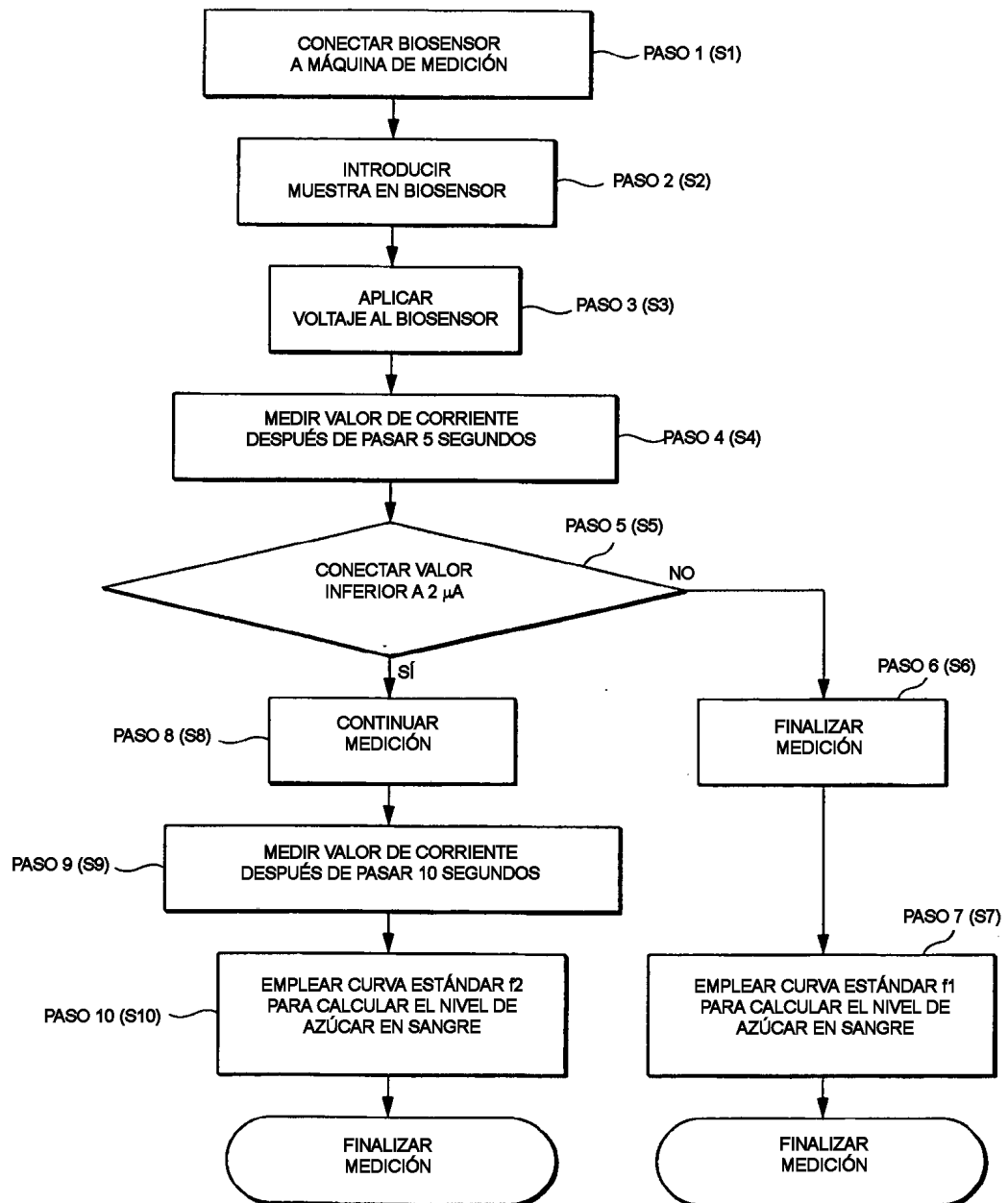


FIG. 4

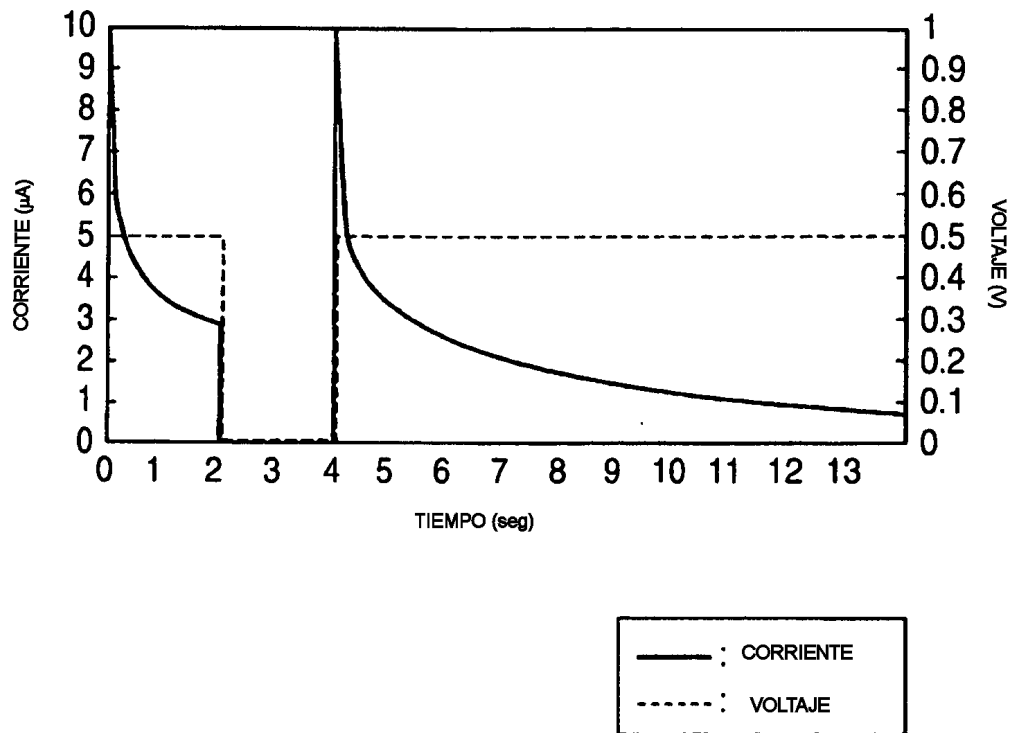


FIG. 5

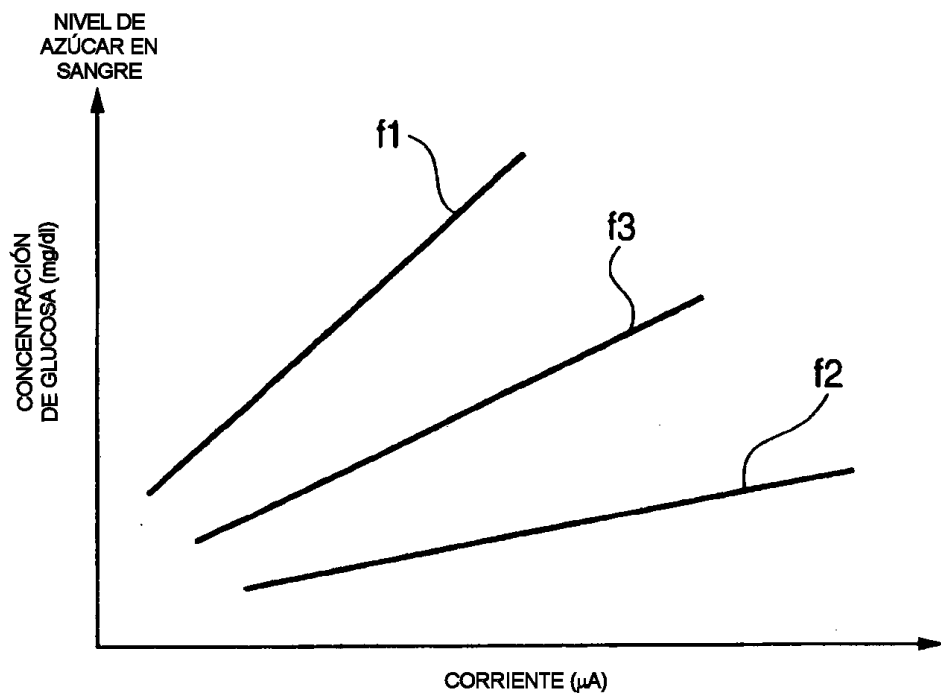


FIG. 6

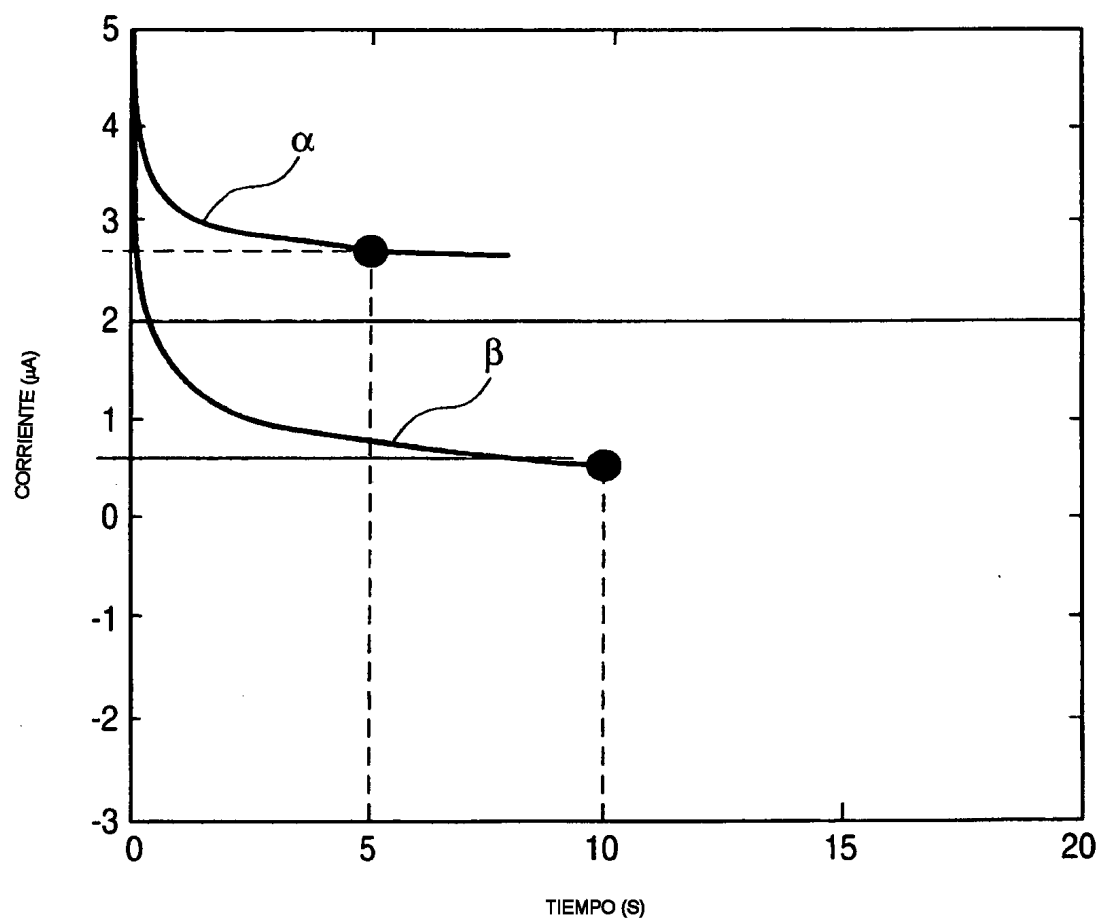


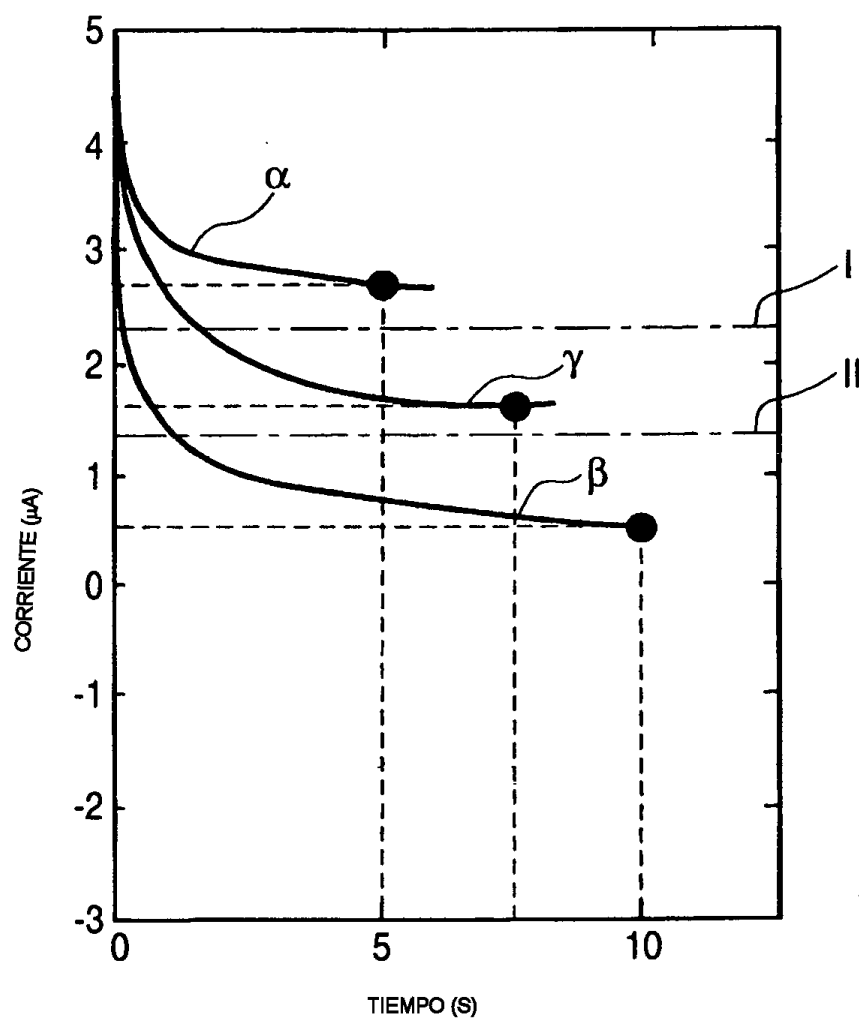
FIG. 7

FIG. 8

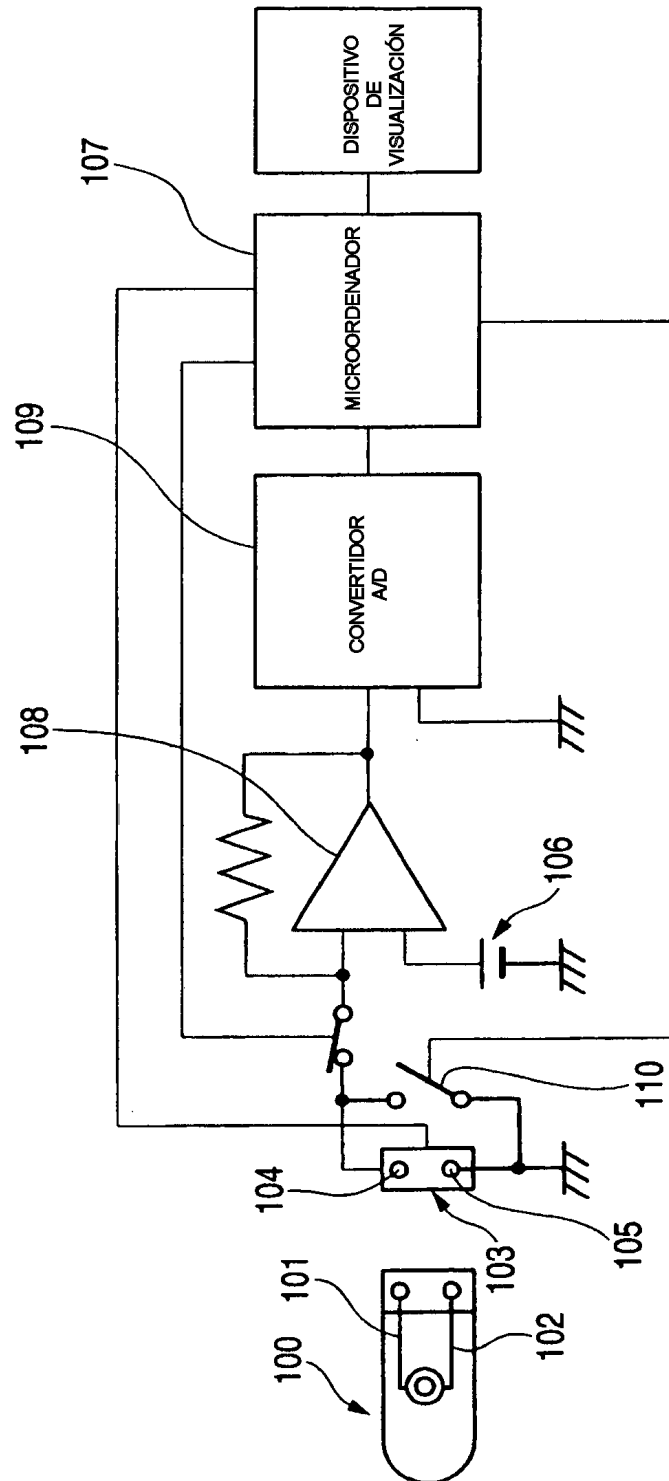


FIG. 9

