



(19)  
**Bundesrepublik Deutschland**  
**Deutsches Patent- und Markenamt**

(10) **DE 103 19 295 B4 2008.04.03**

(12)

## Patentschrift

(21) Aktenzeichen: **103 19 295.6**  
 (22) Anmeldetag: **29.04.2003**  
 (43) Offenlegungstag: **22.07.2004**  
 (45) Veröffentlichungstag  
 der Patenterteilung: **03.04.2008**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **G01N 33/66 (2006.01)**  
**G01N 33/50 (2006.01)**

Innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Patenterteilung kann nach § 59 Patentgesetz gegen das Patent Einspruch erhoben werden. Der Einspruch ist schriftlich zu erklären und zu begründen. Innerhalb der Einspruchsfrist ist eine Einspruchsgebühr in Höhe von 200 Euro zu entrichten (§ 6 Patentkostengesetz in Verbindung mit der Anlage zu § 2 Abs. 2 Patentkostengesetz).

(30) Unionspriorität:  
**091138108 31.12.2002 TW**

(73) Patentinhaber:  
**Transpacific IP, Ltd., Taipeh/T'ai-pei, TW**

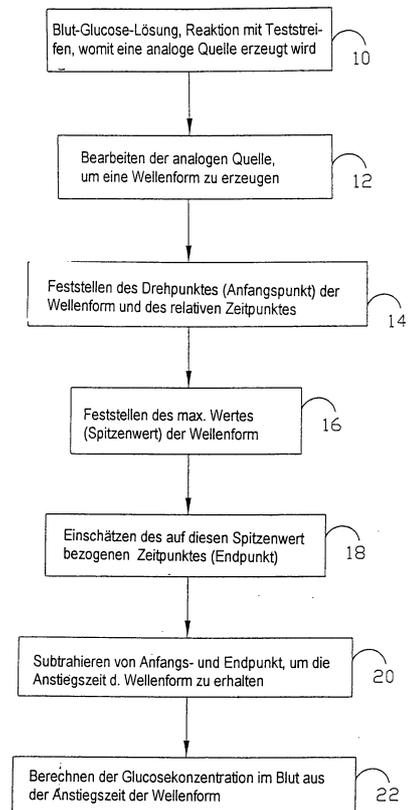
(74) Vertreter:  
**Epping Hermann Fischer,**  
**Patentanwalts-gesellschaft mbH, 80339 München**

(72) Erfinder:  
**Wang, Kuo-Jeng, Kaohsiung, TW; Chen, Jian-Tsz,**  
**Taichung, TW**

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht  
 gezogene Druckschriften:  
**DE 22 00 119 A**  
**DE 694 22 856 T2**  
**US 60 11 984**  
**US 54 94 562**  
**US 46 89 309**  
**US 44 20 564**  
**WO 00/11 205 A1**

(54) Bezeichnung: **Verfahren zur Bestimmung der Glucosekonzentration im Blut**

(57) Hauptanspruch: Verfahren zur Bestimmung der Glucosekonzentration im Blut, gekennzeichnet durch:  
 Bereitstellen einer Blut-Glucose-Lösung, die auf einen Teststreifen mit einem Enzym gegeben wird, wobei zwischen der Glucose im Blut und dem Enzym im Teststreifen eine chemische Reaktion erfolgt, wodurch eine analoge Quelle erzeugt wird;  
 Umwandeln dieser analogen Quelle von einem analogen Signal in ein digitales Signal in einer Bearbeitungsvorrichtung;  
 Ausgeben dieses digitalen Signals als Kurve, wobei ein Wendepunkt der Kurve ein erster Zeitpunkt ist;  
 Feststellen eines Höchstwertes der Kurve und Erhalt eines zweiten Zeitpunkts, der auf diesen Höchstwert bezogen ist;  
 Berechnen eines Differenzwertes zwischen dem ersten Zeitpunkt und dem zweiten Zeitpunkt, wobei dieser Differenzwert die Anstiegszeit ist; und  
 Feststellen der Glucosekonzentration im Blut, die mit dieser Anstiegszeit in Zusammenhang steht.



**Beschreibung**

## ALLGEMEINER STAND DER TECHNIK

## 1. Gebiet der Erfindung

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft im allgemeinen ein Verfahren zur Bestimmung der Glucosekonzentration im Blut und insbesondere ein Verfahren zur Bestimmung der Glucosekonzentration im Blut unter Anwendung der Änderung der Anstiegskurve bzw. des Anstiegs der Kurve (nachstehend als Anstiegskurve bezeichnet).

## 2. Beschreibung des Standes der Technik

**[0002]** In der Vergangenheit wurden viele Systeme entwickelt, um die Eigenschaften von Blut zu überwachen. Es wurden zum Beispiel Vorrichtungen entwickelt, die Eigenschaften des Blutes, wie Sättigung des Blutes mit Sauerstoff, Glucosekonzentration und andere Bluteigenschaften, bestimmen können. Bei dem Versuch, mit nichtinvasiven Blutüberwachungssystemen, wie mit Hilfe einer spektroskopischen Messung, die Glucosekonzentration im Blut exakt zu bestimmen, kam es jedoch zu signifikanten Problemen.

**[0003]** Das Problem bei der exakten Bestimmung der Glucosekonzentration im Blut kann verschiedenen Ursachen zugeschrieben werden. Eine der signifikantesten Ursachen besteht darin, daß Glucose im Blut typischerweise in sehr geringen Konzentrationen im Blutstrom (z.B. in der Größenordnung von 100- bis 1000-mal weniger als Hämoglobin) vorkommt, so daß diese niedrigen Konzentrationen nichtinvasiv nur schwer zu bestimmen sind und ein sehr hohes Signal-Stör-Verhältnis erfordern. Bei spektroskopischen Verfahren sind zudem die optischen Eigenschaften von Glucose denen von Wasser sehr ähnlich, das im Blut in einer sehr hohen Konzentration vorkommt. Wenn optische Überwachungssysteme verwendet werden, neigen die optischen Eigenschaften von Wasser folglich dazu, daß die Deutlichkeit der Merkmale des optischen Signals aufgrund von Glucose im Blutstrom beeinträchtigt wird. Da jedes Individuum Gewebe-, Knochen- und bestimmte Bluteigenschaften aufweist, erfordert jede Messung typischerweise eine Eichung für dieses bestimmte Individuum.

**[0004]** Es ist bekannt, daß Teststreifen ein Testreagenz enthalten, das in Abhängigkeit von der Glucosekonzentration in der Blutprobe, die auf den Streifen aufgebracht worden ist, einen anderen Farbton annimmt. Die Glucosekonzentration im Blut wird gemessen, indem der Streifen in ein Meßgerät eingeführt wird, das grundsätzlich ein Reflexionsphotometer ist, das die Konzentration anhand der Farbveränderung bestimmt, die durch die Reaktion zwischen dem Testreagenz und der Glucose im Blut hervorgeru-

rufen worden ist. Dieses Testreagenz enthält typischerweise ein Enzym, wie Glucoseoxidase, das Glucose zu Glucosäurelacton und Wasserstoffperoxid oxidieren kann, und einen oxidierbaren Farbstoff und eine Substanz mit peroxidierender Wirkung, die die Oxidation des oxidierbaren Farbstoffs in Gegenwart von Wasserstoffperoxid selektiv katalysieren kann.

**[0005]** In einem herkömmlichen Meßgerät beträgt die Meßzeit gewöhnlich etwa 10 bis 30 Sekunden; das ist zu lang, um die exakte Glucosekonzentration im Blut zu erhalten, wenn die Glucosekonzentration im Blut durch Sammeln von Daten bestimmt wird, was grundsätzlich in einer festgelegten Zeit für das Probeziehen erfolgt.

**[0006]** Aus der WO 00/11205 A1 ist ein enzym-basierter optischer Sensor zum Erkennen von Blutkomponenten bekannt. Der Sensor kann dazu verwendet werden um Kreatinin und andere enzym-oxidierbare Analyten wie Glucose, Laktose oder Cholesterin zu erkennen.

**[0007]** Aus der US 4,689,309 sind ein Verfahren zum Herstellen einer Testvorrichtung und ein Verfahren zum Bestimmen einer Konzentration einer Komponente in einer Probe bekannt. Die Testvorrichtung umfasst eine Trägermatrix mit einem reagierenden System, das mit einer Probe reagierend eine detektierbare Reaktion erzeugt. Die Trägermatrix der Testvorrichtung umfasst einen mit Blut verträglichen, glukosedurchlässigen Streifen oder eine Schicht aus polymerisierbarem Silikon.

## KURZE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

**[0008]** Es ist eine Aufgabe dieser Erfindung, ein Verfahren zur Bestimmung der Glucosekonzentration im Blut durch die Darstellung von Anstiegskurven bereitzustellen.

**[0009]** Weiterhin ist es Aufgabe dieser Erfindung, ein Verfahren zur Berechnung der Glucosekonzentration im Blut unter Anwendung der Änderung der Anstiegskurven bereitzustellen.

**[0010]** Weiterhin ist es Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Verfahren zur Erstellung einer Funktionstabelle aus der Anstiegszeit und der Glucosekonzentration im Blut bereitzustellen, um eine unbekannt Glucosekonzentration im Blut zu bestimmen.

**[0011]** Gemäß der vorstehend genannten Aufgaben stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Bestimmung der Glucosekonzentration im Blut unter Anwendung der Änderung der Anstiegskurve bereit. Die Glucose im Blut wird mit dem Enzym in Teststreifen umgesetzt, wodurch eine analoge Quelle erzeugt wird, und diese analoge Quelle wird in einer Bearbei-

tungsvorrichtung in ein digitales Signal umgewandelt. Aus einer daraus entstehenden Kurve wird eine Anstiegszeit ermittelt. Da die Anstiegszeit mit der Glucosekonzentration im Blut in Zusammenhang steht, kann daraus die Glucosekonzentration erhalten werden.

#### KURZE BESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGEN

**[0012]** Die vorstehend genannten Gesichtspunkte und viele zugehörige Vorteile dieser Erfindung lassen sich besser einschätzen, da diese anhand der folgenden ausführlichen Beschreibung in Verbindung mit den beigefügten Zeichnungen besser verständlich sind, welche zeigen:

**[0013]** [Fig. 1](#): ein Fließschema, das den Schritt der sofortigen Bestimmung der Glucosekonzentration im Blut gemäß dem hier offenbarten Verfahren zeigt:

**[0014]** [Fig. 2](#): ein Blockdiagramm, das den Schritt der Bestimmung der Glucosekonzentration im Blut unter Anwendung der Anstiegskurve gemäß dem hier offenbarten Verfahren zeigt;

**[0015]** [Fig. 3](#): eine schematische Darstellung der Wellenformen bzw. Wellenmuster (nachstehend als Wellenform bezeichnet) für eine andere Glucosekonzentration im Blut nach der Behandlung gemäß dem hier offenbarten Verfahren und

**[0016]** [Fig. 4](#): eine schematische Darstellung des relativen Diagramms von Anstiegszeit und Glucosekonzentration im Blut.

#### BESCHREIBUNG DER BEVORZUGTEN AUSFÜHRUNGSFORM

**[0017]** Nunmehr werden einige beispielhafte Ausführungsformen der Erfindung ausführlicher beschrieben. Trotzdem sollte festgestellt werden, daß die vorliegende Erfindung neben den hier explizit beschriebenen in vielen weiteren Ausführungsformen angewendet werden kann und der Umfang dieser Erfindung außer von den zugehörigen Ansprüchen nicht ausdrücklich eingeschränkt ist.

**[0018]** Nach dem herkömmlichen Bestimmungsverfahren beträgt die Bestimmungszeit für die Glucosekonzentration im Blut etwa 10 bis 30 Sekunden, das ist zu lang, so daß die Ungenauigkeit bei der Einschätzung der Konzentration zunimmt. Die vorliegende Erfindung stellt folglich ein Verfahren zur Bestimmung der Glucosekonzentration im Blut unter Anwendung der Anstiegskurve bereit, wodurch die exakte Konzentration eingeschätzt wird.

**[0019]** Es wird auf [Fig. 1](#) Bezug genommen, die ein Fließschema ist, das die Schritte zur Bestimmung der Glucosekonzentration im Blut unter Anwendung der

Anstiegskurve zeigt. Der Schritt **10** kennzeichnet, daß die Glucose im Blut mit dem Enzym im Teststreifen umgesetzt wird, wodurch die analoge Quelle erzeugt wird; der Schritt **12** kennzeichnet die Bearbeitungsvorrichtung, die dazu dient, die analoge Quelle zu bearbeiten, damit die analoge Quelle von einem analogen Signal in ein digitales Signal umgewandelt wird, und die Wellenformen werden von einer Ausgabevorrichtung angezeigt, wobei die Wellenform den Zusammenhang zwischen der Glucosekonzentration im Blut und der Anstiegszeit darstellt. Gemäß der vorliegenden Erfindung wird das Ausgangssignal mit der Spannung angegeben, wobei die Einheit der Spannung Millivolt (mV) ist.

**[0020]** Dann wird aus der Wellenform der Wende- bzw. Drehpunkt (nachstehend als Drehpunkt bezeichnet) festgestellt, und es kann der auf diesen Drehpunkt bezogene Zeitpunkt festgestellt werden, wobei der Drehpunkt als Anfangspunkt bezeichnet wird (Schritt **14**). Danach werden aus der Wellenform die Höchstwerte festgestellt, wobei der Höchstwert der Wellenform der Spitzenwert ist (Schritt **16**). Danach kann der auf diesen Spitzenwert der Wellenform bezogene Zeitpunkt eingeschätzt werden, wobei dieser auf diesen Spitzenwert bezogene Zeitpunkt der Endpunkt ist (Schritt **18**), danach wird der Differenzwert zwischen dem Anfangspunkt und dem Endpunkt bestimmt, indem der Anfangspunkt und der Endpunkt subtrahiert werden, wobei dieser Differenzwert die Anstiegszeit ist (Schritt **20**), und schließlich wird mit der Glucosekonzentration im Blut und der Anstiegszeit ein relatives Diagramm erstellt. Wenn eine unbekannte Glucosekonzentration im Blut in das Meßgerät eingegeben wird, kann folglich die Glucosekonzentration im Blut sofort aus dem relativen Diagramm erhalten werden (Schritt **22**).

**[0021]** [Fig. 2](#) ist ein Blockdiagramm, das die Schritte zur Bestimmung der Glucosekonzentration im Blut zeigt. Die Bezugsziffer **30** kennzeichnet die analoge Quelle, wobei die analoge Quelle durch die chemische Reaktion zwischen der Glucose im Blut und dem Enzym im Teststreifen erzeugt wird, und diese chemische Reaktion ist eine Oxidations-Reduktions-Reaktion. Die analoge Quelle wird dann in die Bearbeitungsvorrichtung **32** eingegeben, um die analoge Quelle von einem analogen Signal in ein digitales Signal umzuwandeln. Die Bearbeitungsvorrichtung **32** umfaßt einen Operationsverstärker **32A**, einen Wandler **32B** und eine Bearbeitungs-Regel-Vorrichtung **32C**. Der Operationsverstärker **32A** dient der Weiterleitung des analogen Signals in den Wandler **32B**, und der Wandler **32B** wandelt das analoge Signal in ein digitales Signal um, wobei der Wandler **32B** eine AFE-Vorrichtung (Analog-Eingangs-Vorrichtung) oder ein ADC (Analog-Digital-Wandlersystem) sein kann, und die Bearbeitungs-Regel-Vorrichtung **32C** eine MCU (Mikroprozessor-Reglereinheit) ist. Dann wird das digitale Signal in der Ausgabevor-

richtung **34** durch eine Wellenform angezeigt.

## Patentansprüche

**[0022]** **Fig. 3** zeigt eine Wellenform für eine andere Glucosekonzentration im Blut und die Reaktionszeit, wobei die Koordinate x die Reaktionszeit ist, deren Einheit Millisekunden (ms) ist, und die Koordinate y die abgegebene Spannung ist, deren Einheit Millivolt (mV) ist. Folglich wird die Reaktionszeit der Anstiegskurve länger, wenn die Glucose im Blut mit einer höheren Konzentration vorliegt, so daß die Glucosekonzentration im Blut durch die Reaktionszeit der Anstiegskurve bestimmt werden kann.

**[0023]** In einer bevorzugten Ausführungsform stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Einschätzung der unterschiedlichen Glucosekonzentration im Blut bereit. Zuerst kann der Drehpunkt der Anstiegskurve festgestellt werden, und der Zeitpunkt, der mit diesem Drehpunkt der Anstiegskurve in Zusammenhang steht, kann ebenfalls festgestellt werden, wobei der Drehpunkt der Anfangspunkt oder der erste Zeitpunkt ist. Da der Wert der Ableitung 1. Ordnung größer als Null ist, kann dann der Höchstwert jeder Glucosekonzentration im Blut festgestellt werden, und der Zeitpunkt, der mit diesem Höchstwert in Zusammenhang steht, kann ebenfalls festgestellt werden; dieser Zeitpunkt ist hier der Endpunkt oder der zweite Zeitpunkt. Danach wird der Differenzwert zwischen dem Anfangspunkt und dem Endpunkt festgestellt, indem der Anfangspunkt und der Endpunkt subtrahiert werden, wobei dieser Differenzwert die Anstiegszeit der Anstiegskurve ist.

**[0024]** Gemäß der vorliegenden Erfindung ist die Anstiegszeit sehr kurz, so daß die Glucosekonzentration im Blut sofort bestimmt werden kann. Folglich kann der exakte Konzentrationswert durch die Änderung der Anstiegszeit eingeschätzt werden. Zum Vergleich der Bestimmungszeit bei einem herkömmlichen Meßgerät und der Anstiegszeit gemäß der vorliegenden Erfindung benötigt diese Erfindung nur etwa 5 Sekunden, um die exakte Glucosekonzentration im Blut zu erhalten, das herkömmliche Meßgerät benötigt mehr als 10 Sekunden, um die Glucosekonzentration im Blut zu erhalten.

**[0025]** **Fig. 4** ist ein relatives Diagramm der unterschiedlichen Glucosekonzentration im Blut und der Anstiegszeit, wobei die Koordinate x die Anstiegszeit und die Koordinate y die Spannung ist, die die Glucosekonzentration im Blut angibt. Somit kann eine unbekannte Glucosekonzentration im Blut durch dieses relative Diagramm bestimmt werden.

**[0026]** Obwohl nur bestimmte Ausführungsformen erläutert und beschrieben worden sind, ist dem Fachmann klar, daß verschiedene Modifikationen vorgenommen werden können, ohne davon abzuweichen, was allein durch die zugehörigen Ansprüche eingeschränkt werden soll.

1. Verfahren zur Bestimmung der Glucosekonzentration im Blut, gekennzeichnet durch:  
Bereitstellen einer Blut-Glucose-Lösung, die auf einen Teststreifen mit einem Enzym gegeben wird, wobei zwischen der Glucose im Blut und dem Enzym im Teststreifen eine chemische Reaktion erfolgt, wodurch eine analoge Quelle erzeugt wird;  
Umwandeln dieser analogen Quelle von einem analogen Signal in ein digitales Signal in einer Bearbeitungsvorrichtung;  
Ausgeben dieses digitalen Signals als Kurve, wobei ein Wendepunkt der Kurve ein erster Zeitpunkt ist;  
Feststellen eines Höchstwertes der Kurve und Erhalt eines zweiten Zeitpunkts, der auf diesen Höchstwert bezogen ist;  
Berechnen eines Differenzwertes zwischen dem ersten Zeitpunkt und dem zweiten Zeitpunkt, wobei dieser Differenzwert die Anstiegszeit ist; und  
Feststellen der Glucosekonzentration im Blut, die mit dieser Anstiegszeit in Zusammenhang steht.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die chemische Reaktion eine Oxidations-Reduktions-Reaktion ist.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Bearbeitungsvorrichtung umfasst: einen Verstärker (**32A**), wobei der Verstärker dem Empfang von der analogen Quelle dient; einen Wandler (**32B**), wobei der Wandler dazu dient, die analoge Quelle von einem analogen Signal in ein digitales Signal umzuwandeln; eine Bearbeitungs-Regel-Vorrichtung (**32C**), wobei diese Bearbeitungs-Regel-Vorrichtung dazu dient, das digitale Signal zu bearbeiten; und eine Ausgabevorrichtung (**34**), wobei diese Ausgabevorrichtung dazu dient, das digitale Signal anzuzeigen.

4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Wandler ein Analog-Digital-Wandlersystem ist.

5. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Bearbeitungs-Regel-Vorrichtung eine Mikroprozessor-Reglereinheit ist.

6. Verfahren nach Anspruch 1, wobei das Feststellen der Glucosekonzentration im Blut auf die Anstiegszeit bezogen ist und ein relatives Diagramm der Anstiegszeit und der Konzentration der Blut-Glucose-Lösung beinhaltet.

Es folgen 4 Blatt Zeichnungen

## Anhängende Zeichnungen

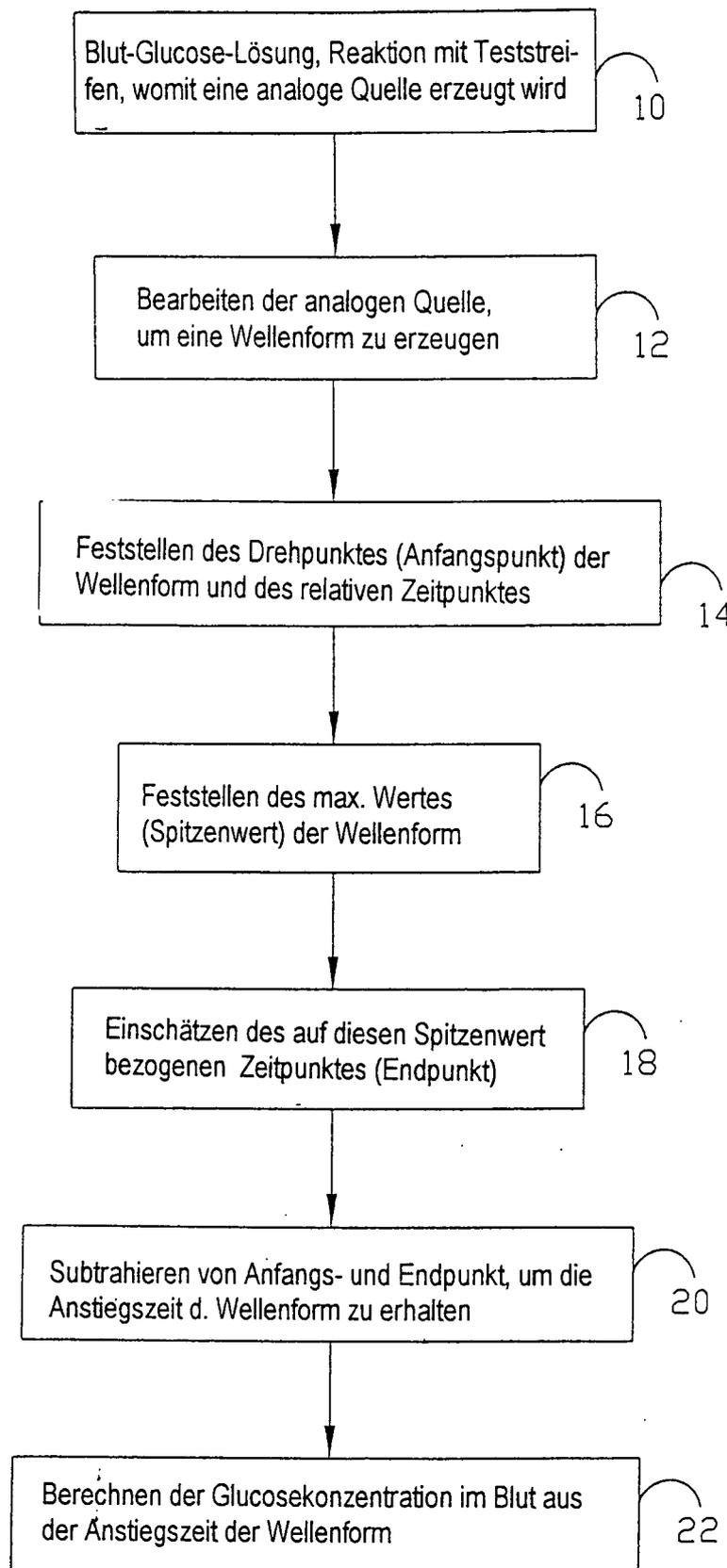


FIG. 1

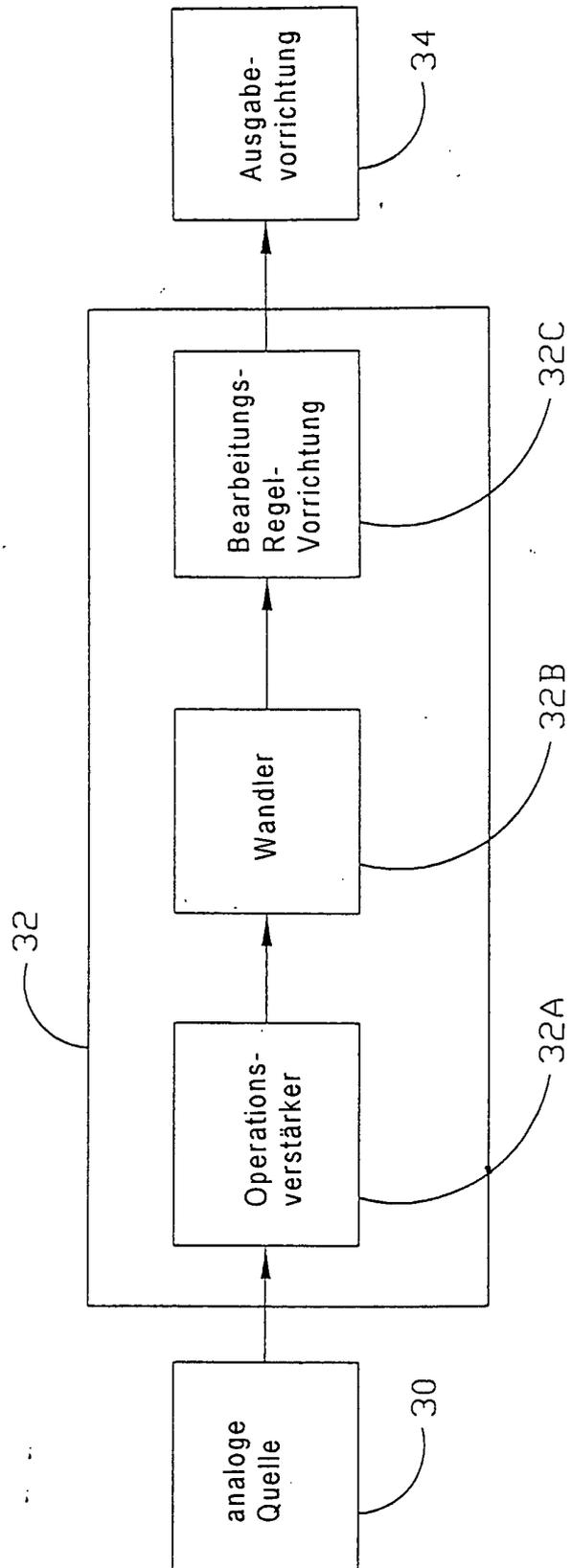


FIG. 2

Kurve der Blut-Glucose

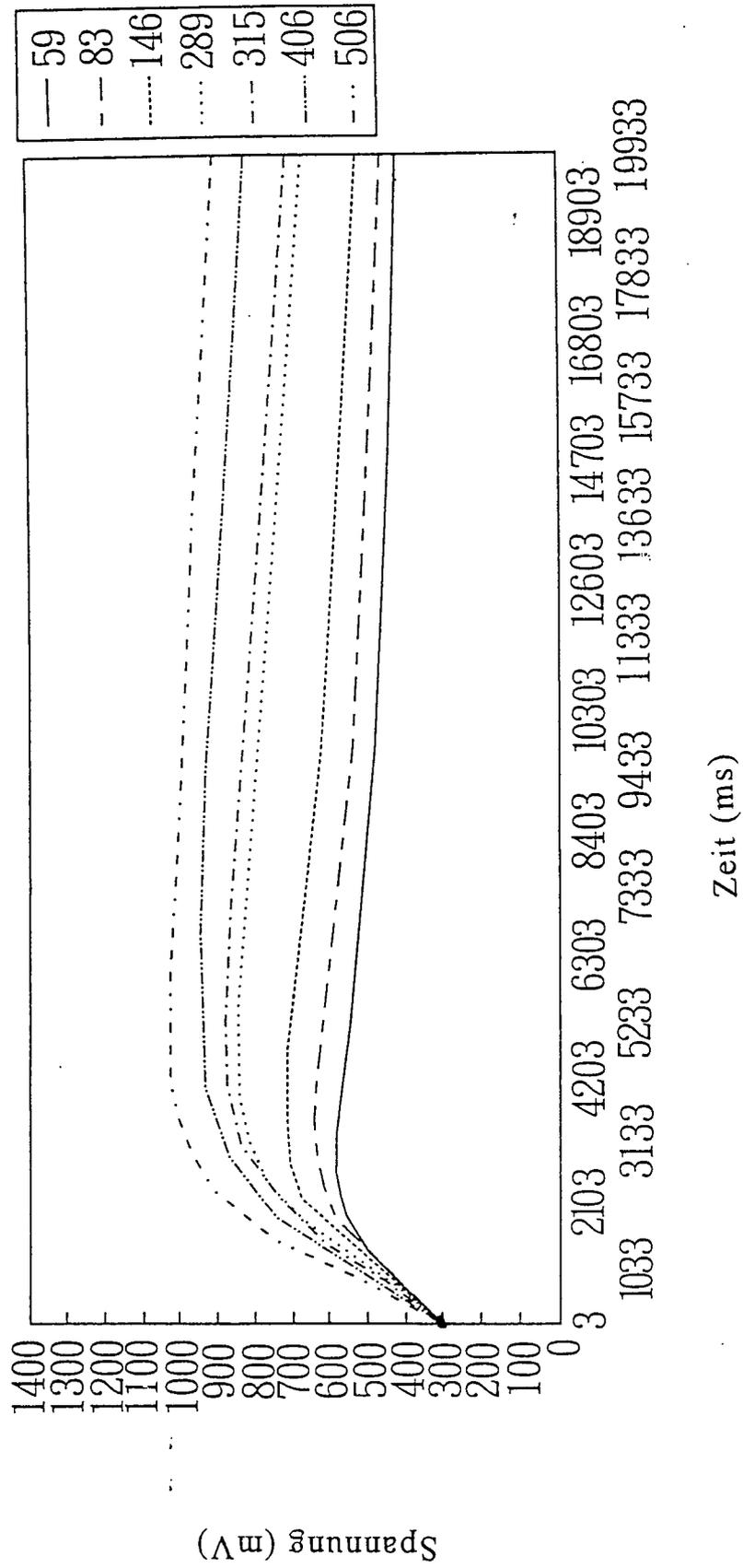
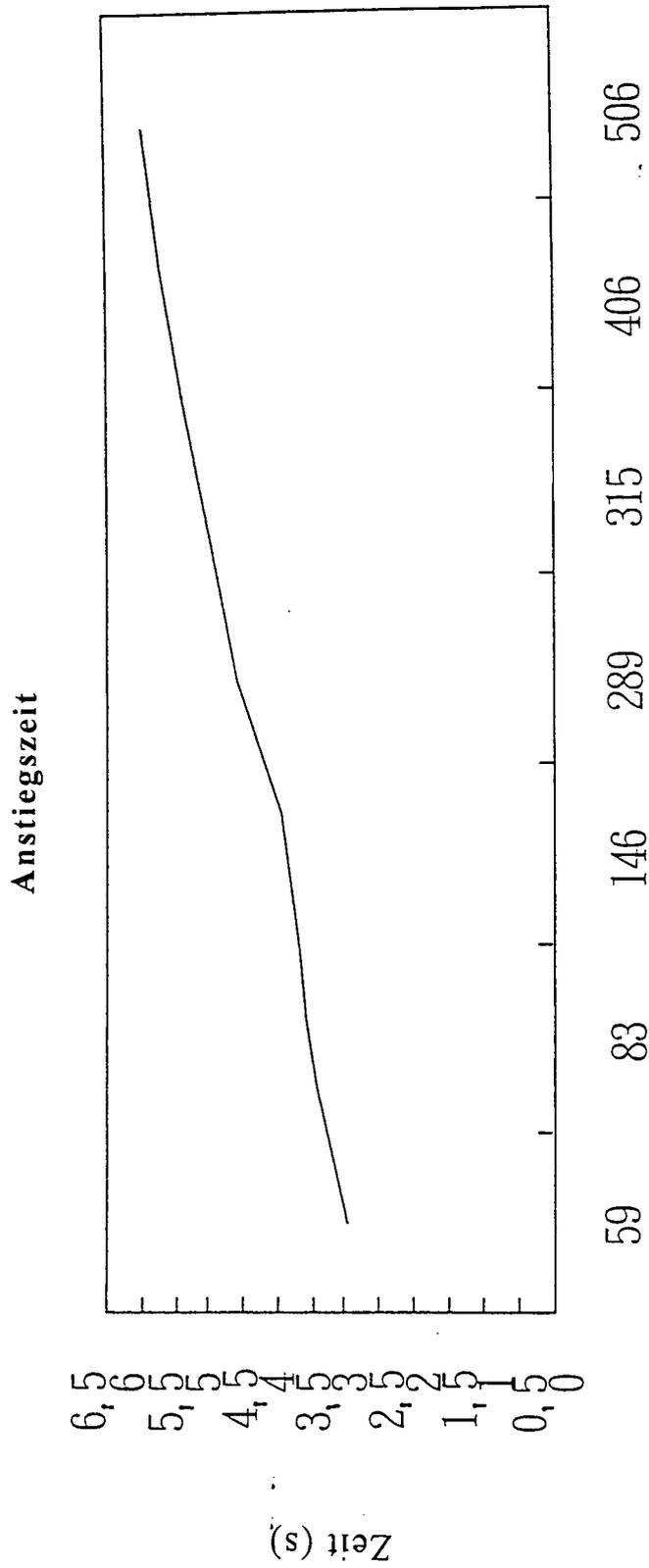


FIG. 3



Glucosekonzentration im Blut (mg/dl)

FIG. 4