



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102713569 B

(45) 授权公告日 2014. 12. 31

(21) 申请号 201180007563. 8

G01N 21/86(2006. 01)

(22) 申请日 2011. 01. 27

G01N 33/487(2006. 01)

(30) 优先权数据

10152018. 7 2010. 01. 28 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2012. 07. 27

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2011/051168 2011. 01. 27

(87) PCT国际申请的公布数据

W02011/092259 DE 2011. 08. 04

(73) 专利权人 霍夫曼-拉罗奇有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 J. 赫内斯 F. 韦霍夫斯基

R. 米施勒 H. 哈蒂希

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

司 72001

代理人 臧永杰 卢江

(51) Int. Cl.

G01N 21/31(2006. 01)

(56) 对比文件

US 5089229 A, 1992. 02. 18,

US 2008291455 A1, 2008. 11. 27,

CN 1653189 A, 2005. 08. 10,

US 2010079857 A1, 2010. 04. 01,

EP 2063257 A2, 2009. 05. 27,

CN 1933769 A, 2007. 03. 21,

审查员 支辛辛

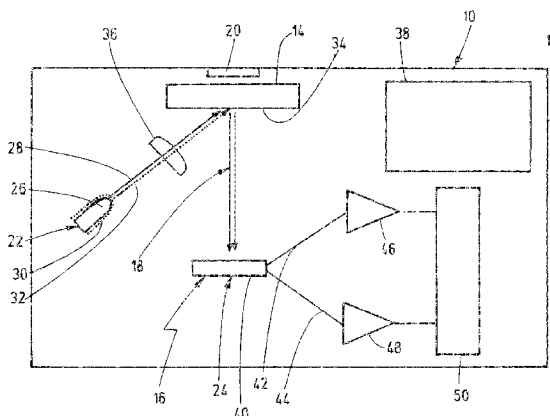
权利要求书2页 说明书4页 附图3页

(54) 发明名称

尤其是用于血糖确定的测量系统和测量方法

(57) 摘要

本发明涉及尤其是用于血糖确定的测量系统,具有包括光源(22)和探测器(24)的光度测量单元(16),以及具有可以被施加样品、尤其是体液并且为了光学探测分析物而可被引入到光源(22)和探测器(24)之间的光路(18)中的分析测试元件(14)。为了改善的多波长测量建议,光源(22)具有在第一波长范围中可被触发用于发送脉动交变光(28)的第一辐射器(26)和在第二波长范围中可被激励用于发射荧光(32)的第二辐射器(30)。



1. 用于血糖确定的测量系统,具有包括光源(22)和探测器(24)的光度测量单元(16)以及具有可以被施加样品并且为了光学探测分析物而可被引入到光源(22)和探测器(24)之间的光路(18)中的分析测试元件(14),其特征在于,光源(22)具有在第一波长范围中被触发用于发送脉动交变光(28)的第一辐射器(26)和由发光材料构成的、通过脉冲式第一辐射器(26)在第二波长范围中被激励用于发射荧光(32)的第二辐射器(30),其中两个辐射器共同地被定向到测试元件(14)的测量面(34)上。

2. 根据权利要求1所述的测量系统,其特征在于,所述样品是体液。

3. 根据权利要求1所述的测量系统,其特征在于,交变光(26)具有脉冲持续时间,并且荧光(32)以荧光寿命衰减,以及荧光寿命是脉冲持续时间的多倍。

4. 根据权利要求1-3之一所述的测量系统,其特征在于,第一辐射器(26)通过发光二极管构成。

5. 根据权利要求4所述的测量系统,其特征在于,发光二极管在UV范围中发射。

6. 根据权利要求1-3之一所述的测量系统,其特征在于,第二辐射器(30)可被光学激励以发出可见的荧光(32)。

7. 根据权利要求1-3之一所述的测量系统,其特征在于,将第二辐射器(30)作为发荧光的发光材料层施加到第一辐射器(26)的辐射面上。

8. 根据权利要求1-3之一所述的测量系统,其特征在于,探测器(24)具有用于共同地检测交变光和荧光(28,32)的光电接收器(40)。

9. 根据权利要求1-3之一所述的测量系统,其特征在于,探测器(24)具有两个用于波长选择地进行测量值确定的放大器通道(42,44)。

10. 根据权利要求1-3之一所述的测量系统,其特征在于,探测器(24)具有用交变光(28)的脉冲频率可调制的锁定放大器(46),用于检测由交变光(28)产生的交变光信号分量。

11. 根据权利要求1-3之一所述的测量系统,其特征在于,探测器(24)包括用于检测由交变光(28)和荧光(32)所产生的总和信号的放大器。

12. 根据权利要求11所述的测量系统,其特征在于,所述放大器作为积分器(48)工作。

13. 根据权利要求1-3之一所述的测量系统,其特征在于,探测器(24)具有用于确定交变光和/荧光的信号分量的信号处理器(50)。

14. 根据权利要求13所述的测量系统,其特征在于,所述信号处理器(50)用于将交变光信号分量从总和信号中减去。

15. 根据权利要求1-3之一所述的测量系统,其特征在于,光度测量单元(16)被集成到手持设备(12)中并且所述测试元件(14)被设计为在该手持设备(12)中一次性使用的用品。

16. 根据权利要求1-3之一所述的测量系统,其特征在于,该测试元件(14)经由光学单元(36)可被光学耦合到光源(22)上,并且所述光学耦合可通过在所述波长范围之一中的单独的信号分析来控制。

17. 根据权利要求16所述的测量系统,其特征在于,所述光学单元(36)包括透镜或光导体。

18. 用于血糖确定的测量方法,其中将样品施加到可作用品的分析测试元件(14)

上,并且该测试元件(14)借助包括光源(22)和探测器(24)的光度测量单元(16)被光学扫描,其特征在于,光源(22)的第一辐射器(26)在第一波长范围中被触发用于发送脉动交变光(28),以及由发光材料构成的第二辐射器(30)通过脉冲式第一辐射器(26)在第二波长范围中被激励用于发射被交变光(28)叠加的荧光(32),其中两个辐射器共同地被定向到测试元件(14)的测量面(34)上。

19. 根据权利要求 18 所述的测量方法,其特征在于,所述样品是体液。

20. 根据权利要求 18 所述的测量方法,其特征在于,通过时间分辨的信号检测来确定分配给交变光(28)的信号分量。

21. 根据权利要求 20 所述的测量方法,其特征在于,所述信号分量借助锁定放大器(46)确定。

22. 根据权利要求 18 至 21 之一所述的测量方法,其特征在于,在一个波长范围中检测样品中分析物的测量值,并且在另一波长范围中检测用于将测试元件(14)光学耦合到测量单元(16)上的控制值。

## 尤其是用于血糖确定的测量系统和测量方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及尤其是用于血糖确定的测量系统,具有包括光源和探测器的光度测量单元以及具有可以被施加样品、尤其是体液并且为了光学探测分析物而可被引入到光源和探测器之间的光路中的分析测试元件。本发明还涉及相应的测量方法。

### 背景技术

[0002] 在用于血糖确定的实践中已知的这种类型的系统基于以测试条或测试带形式的不可逆地反应的载体结合测试元件。所述系统应该也能够对于外行通过在自动的紧凑的手持设备中处理在实验室环境外以如糖尿病的医学治疗所要求的足够精度实现血液葡萄糖测量。测量流程规定,在施加血液样品之后通过适宜地重复的光度测量来确定分析物浓度。在此重要的是,测量边缘条件的改变与本来的分析物检测无关地被识别。

### 发明内容

[0003] 由此出发,本发明所基于的任务是,进一步改善在现有技术中所已知的装置和方法尤其是测量过程的质量和精度,其中应该以有限的耗费实现高效并且紧凑的系统。

[0004] 为了解决该任务建议在独立专利权利要求中说明的特征组合。本发明的有利的扩展方案和改进方案由从属权利要求中得到。

[0005] 与此相应地,关于测量系统建议:光源具有在第一波长范围中被触发用于发送脉动交变光的第一辐射器和在第二波长范围中被激励用于发射荧光的第二辐射器。由此,能够实现紧凑并且高效的多波长光源,该多波长光源发出不同波长范围的可调节的辐射并且允许选择性的信号分析。因此,也可能的是,同时执行分析物和控制测量,以便这样能够保证所需的测量质量。

[0006] 为了选择性的信号检测,有利的是,交变光具有脉冲持续时间,并且荧光以荧光寿命衰减,以及荧光寿命是脉冲持续时间的多倍。因此,不同的寿命或者衰减时间可以在不同的波长范围中被用于电子地选择以代替利用滤波器等的耗费的波长选择。

[0007] 结构上有利的实施规定,第一辐射器通过尤其是在 UV 范围中发射的发光二极管构成。也有利的是,第二辐射器由发光材料构成,该发光材料通过脉冲式第一辐射器光学激励以发出尤其是可见的荧光。发光二极管具有高的发光密度并且因此能够良好地被用于密集聚束的光束。通过与发光材料的组合可以放弃多个单个 LED,所述单个 LED 能够处于不同位置并且仅能耗费地聚束成均匀的光束。

[0008] 特别优选地,两个辐射器经由统一的光学传输路径或光路共同地被定向到测试元件的测量面上。尤其在所需的结构空间方面的进一步的改善通过如下方式得到,即将作为发荧光的发光材料层的第二辐射器施加到第一辐射器的辐射面上,使得可以通过唯一的部件产生两个光分量。

[0009] 有利地,探测器具有用于共同地检测交变光和荧光的光电接收器和两个用于波长选择地进行测量值确定的放大器通道。

[0010] 为了时间分辨地单独地检测通过交变光产生的交变光信号分量,有利的是,探测器具有用交变光的脉冲频率可调制的锁定放大器。

[0011] 为了信号处理,有利的是,探测器包括尤其是作为积分器工作的用于检测由交变光和荧光所产生的和信号的放大器和用于确定交变光和 / 荧光的信号分量、尤其是用于将交变光信号分量从和信号中减去的信号处理器。

[0012] 为了现场进行接近病人的测量,有益的是,将测量单元集成在手持设备中并且将测试元件设计为在该手持设备中一次性使用的用品。

[0013] 该测试元件为了反射光度测量作为反射器被布置在光源和探测器之间的光路中并且优选地通过与样品接触的试剂层实现在样品中的分析物的光度探测。为此,该测试元件有利地具有用于涂敷样品的容纳区域,而测试元件的必要时远离该容纳区域或者在背侧背离容纳区域的测量区接收来自光源的辐射器的辐射并且将该辐射优选散射地在探测器方向上反射。通过样品或者处于其中的分析物,测试元件的光学特性改变,所述光学特性导致相应改变的测量信号。

[0014] 特别有利的实施规定,测试元件经由光学单元、尤其是光导体被耦合到光源上,并且所述光学耦合通过在所述波长范围之一中的单独的信号分析来控制。为了输入耦合到薄的光导体中,需要尽可能小的光源,以便实现高的输入耦合效率。在此情况下,应注意到,仅在高损耗下能对多个单独的 LED 进行输入耦合。

[0015] 在方法方面,开头所述的任务通过如下方式来解决,即在第一波长范围中触发光源的第一辐射器用于发送脉动交变光,并且在第二波长范围中激励第二辐射器用于发射由交变光叠加的荧光。

[0016] 在此可以通过时间分辨的信号检测优选借助锁定放大器来检测分配给交变光的信号分量。由如下方式得到另外的优点,即在一个波长范围中检测样品中的分析物的测量值,并且在另一波长范围中检测用于将测试元件光学耦合到测量单元上的控制值。

## 附图说明

[0017] 在下面,借助在附图中示意性示出的实施例进一步阐述本发明。其中:

[0018] 图 1 示出了具有多波长光度计的用于血糖测量的测量系统的框图;

[0019] 图 2 示出了根据图 1 的光度计的脉冲辐射器和荧光辐射器的辐射强度的时间变化曲线;

[0020] 图 3 示出了多波长测量的另一实施例的对数时间刻度上的辐射强度。

## 具体实施方式

[0021] 在图 1 中所示的测量系统 10 包括便携式测试设备 12 和其中可使用的用于对样品分别一次性测试的特别是用于确定血液样品中葡萄糖的测试元件 14。为此目的,测试设备 12 具有光度测量单元 16,在该测量单元 16 的光路 18 中可引入例如测试条或测试带形式的一次性测试元件 14,其中通过用于身体部位的容纳部 20 能够实现在测试元件 14 的直接样品涂敷。该测试元件 14 配备有干化学试剂层,该试剂层通过可光度测量的颜色突变对分析物(例如葡萄糖)起反应。该试剂层可以作为划界的测试区域被施加到透明的载体上。

[0022] 光度测量单元 16 包括多波长光源 22 和两通道探测器 24。光源 22 的脉冲式第一

辐射器 26 被运行用于发送脉动交变光 28, 而发荧光的第二辐射器 30 通过第一辐射器的光被激励用于发射较长波的荧光 32。第一辐射器 26 适宜地通过在 UV 范围中发射的发光二极管构成, 并且第二辐射器通过在可见波长范围中发荧光的在发光二极管上的发光材料层来构成。通过这种方式可对作为统一部件的两个辐射器 26、28 通电并且共同地定向到测试元件 14 的测量面 34 上。为了将光聚束到尽可能小的测量光斑, 可以将聚光透镜 36 和 / 或光导体设置在两个辐射器的共同的光学传输路径中。

[0023] 为了识别测试元件 14 的光学耦合的状态改变和检验光学传输行为, 可以借助荧光来确定控制值, 而对分析物进行响应的 UV 光能够实现测量值的确定, 该测量值可以以针对用户的数字浓度说明在显示器 38 上被显示。

[0024] 控制值确定能够实现, 在提供测试元件的过程中通过设备侧的驱动或用户侧的干预来识别对测量条件的无意的影响。例如, 通过将身体部位按压到测试元件 14 上引起的样品涂敷导致非故意的变形或位移。此外, 测量值在样品施加的开始时刻的检测是不可靠的或不准确的, 因为测试区域湿润不是突然均匀地进行的并且光学特性变化。为了这里实现补救, 可以通过两波长测量来以小的设备耗费保证相对干扰的所需的测量精度和鲁棒性。

[0025] 为此目的, 探测器 24 具有在两个测量波长范围中敏感的光电接收器 40 和两个连接在其上的用于波长选择地进行测量值确定的放大级或放大器通道 42、44。在第一放大级 42 中, 布置有用于时间分辨地检测交变光信号分量的锁定放大器 46。在第二放大级中存在积分放大器 48 用于积分地检测由交变光和荧光产生的和信号。布置在后面的信号处理器 50 能够实现将交变光信号分量从和信号中减去并且因此实现荧光信号分量或不变光信号分量的单独确定。

[0026] 如由图 2 可以看出的, 第一辐射器 26 可以通过快速的电流脉冲例如以毫秒时钟被触发用于发送脉动交变光。UV 光 28 通过电流脉冲几乎无延迟地被产生, 使得得出各个可分辨的具有  $1 \mu s$  的脉冲持续时间的光脉冲 52。但是第二辐射器的由此被激励的荧光不能跟随该节奏, 因为它以显著更长的时间常数衰减。在所示的例子中, 通过点划曲线 54 表示作为具有荧光寿命为例如  $20 \mu s$  的发光层 30 的荧光体的信号下降。这里, 可以示例性地列举在商业上可以购得的来自 Honeywell 公司的商标名称为 Lumilux CD163 的荧光体, 其在绿色波长范围内在最大  $517nm$  处发荧光。由于快速的脉冲序列和相对长的荧光寿命, 该信号下降相应地被缩短, 使得仅仅具有小的剩余波纹的不变光分量可被观察到。从而因此得到通过较长波的荧光 32 的几乎恒定的不变光叠加的短波光的快速交变。因为在探测时可以在不变光分量和光的脉动分量之间进行区分, 因此能够分离地测量由两个辐射器 26、28 发出的不同的光分量而无需使用波长滤波器等。

[0027] 利用锁定放大器 46 能够以特别简单的方式实现交变光分量的测量。在此情况下, 具有经调制的 UV 光的频率的参考信号被产生并通过移相器在其相位方面被调整。代替于移相器, 也可以使用所谓的双锁放大器, 其通过在相位 0 和 90 度处的双重测量可以与相位无关地检测交变光。通过乘法器然后将本来的测量信号与参考信号相乘, 使得仅仅交变光分量提供有限的输出信号并且该绿色不变光的主要部分不被连同检测。

[0028] 借助放大器 48 在较长时间上的信号积分得出 UV 光 28 和绿色光 32 的和。然后, 在信号处理器 50 中的简单算法可以将交变光分量从和信号中减去, 以便这样得到对于不变光分量的单独的测量值。

[0029] 原则上不需要完全分离地检测具有非常强地不同的频率的交变光和不变光。即使在频率较近地毗邻的情况下,也得出具有两个波长的不同分量的两个不同信号,其可通过求解方程组(具有两个未知量的两个方程)来确定。积分器可以被具有合适的其他频率的放大器代替,并且处理器不必被限制于简单的减法。

[0030] 如由下面的表格示意性得知的,也可将所阐述的多波长测量原理利用分级衰减时间的合适的荧光体扩张到多于两个的波长或光颜色上。作为对于实现高脉冲幅度的极限频率在此情况下说明如下频率,即该频率等于十倍的衰减时间:

[0031]

波长	衰减时间	极限频率
紫外	10ns (LED)	10MHz
蓝色	1 $\mu$ s (LUMILUX 蓝色)	100kHz
绿色	100 $\mu$ s (LUMILUX 绿色)	1kHz

[0032] 10MHz 的交变光因此仅仅包含 UV 强度,100KHz 的交变光包含 UV 和蓝色的和,而在 1KHz 和更小的频率情况下检测到整个光强度。

[0033] 也可按照图 3 执行该测量,其方式是借助电流脉冲产生矩形光脉冲 56 并且其衰减可被分析。在对数时间刻度的各个时间区域中,可分别单独地检测波长范围 58、60、62 的衰减。该方法相应于在确定荧光寿命时本身已知的测量方法。指数衰减曲线在此利用一个、两个或三个荧光寿命和所属的强度分量作为拟合参数被调整。在本应用中,在所述三个波长范围 58、60、62 中的特征性寿命开始是已知的。因此,可以仅仅以三个参数、即在相应的波长范围中的三个强度分量执行拟合(Fit)。UV 辐射跟随 LED 的衰减、荧光体的衰减曲线跟随荧光寿命,该荧光寿命合乎目的地充分不同地、例如以至少为 3 的因数 (um einen Faktor von mindestens 3) 不同地被选择。在此情况下,可以在用于通过更大的寿命差别引起的更清晰的波长区分的可能性和在延长的衰减持续时间情况下延长的测量时间之间进行权衡。

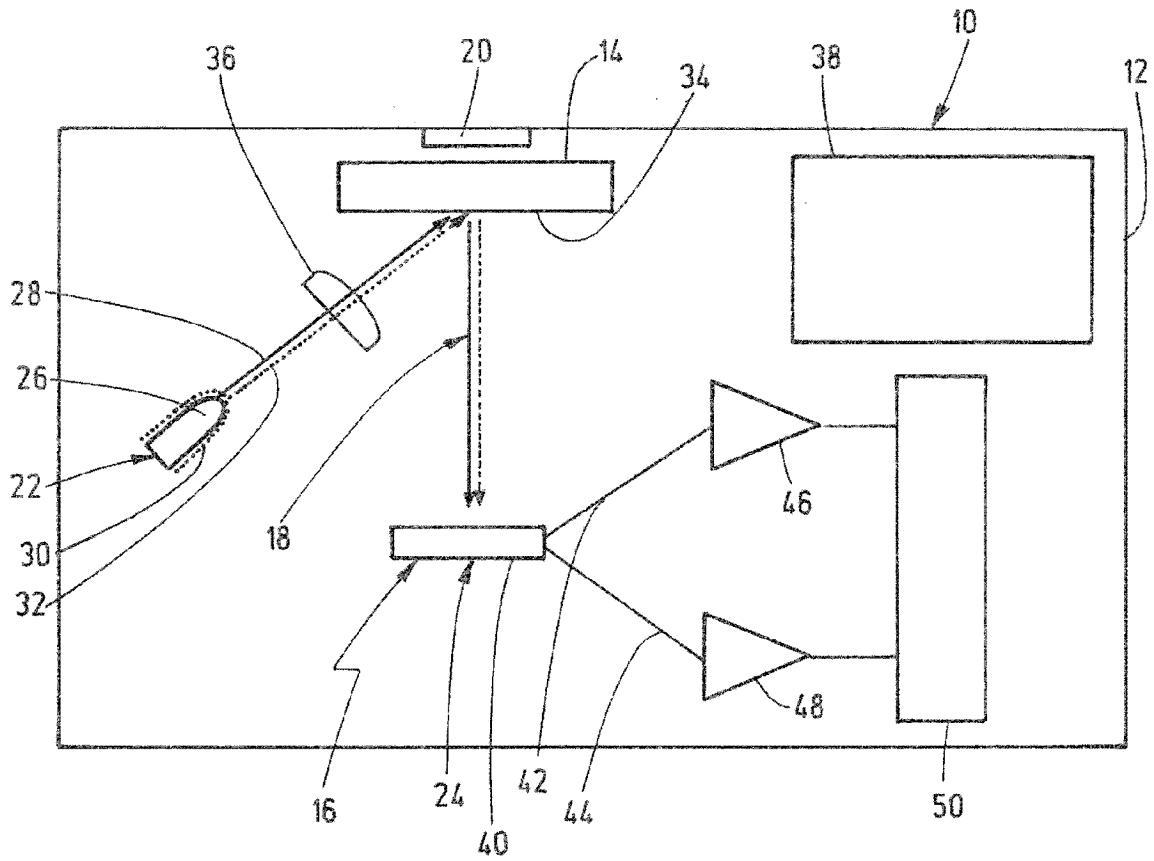


图 1



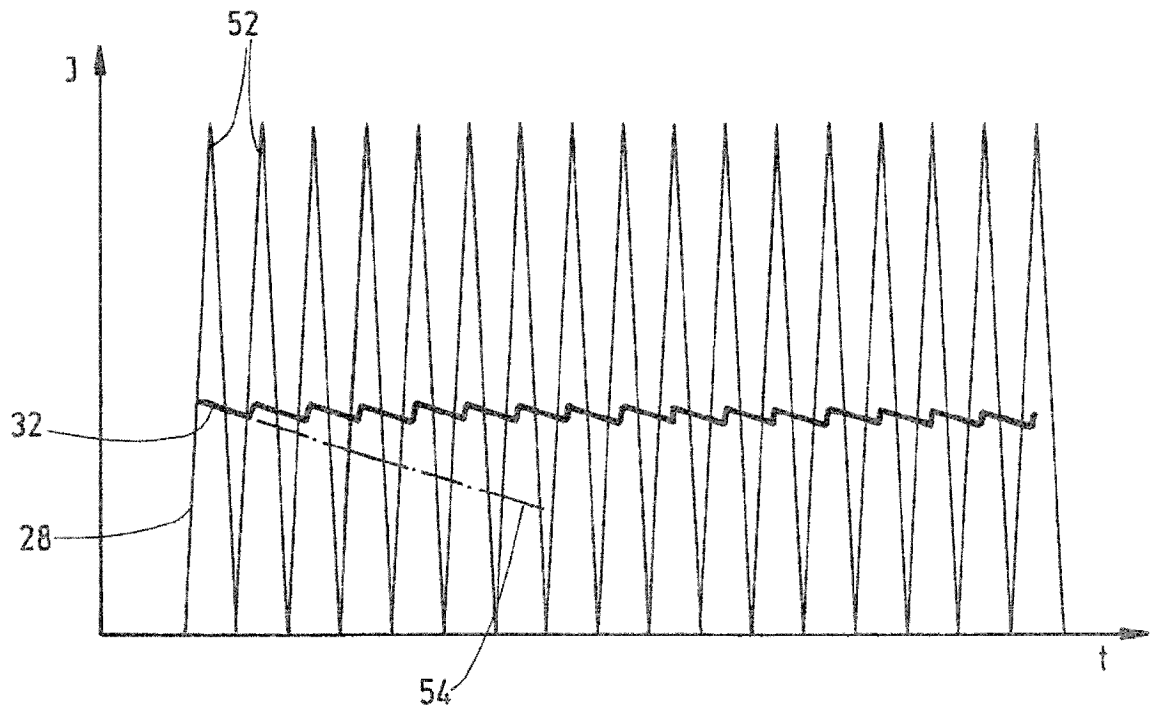


图 2

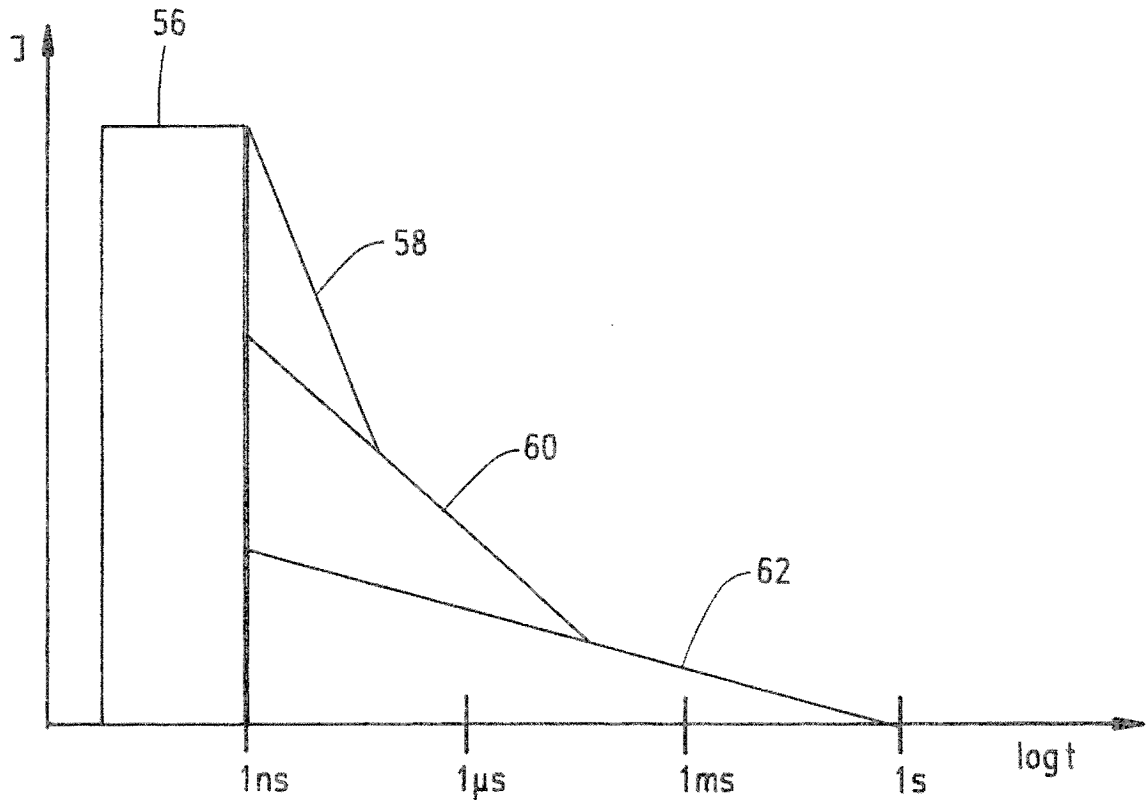


图 3