

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 845 209**

51 Int. Cl.:

C12M 1/34 (2006.01)

G01N 33/66 (2006.01)

C12Q 1/32 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.10.2016 PCT/JP2016/081944**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.08.2017 WO17134878**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.10.2016 E 16889361 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.12.2020 EP 3412763**

54 Título: **Reactivo para la medición del nivel de azúcar en sangre, chip de medición del nivel de azúcar en sangre y dispositivo de medición del nivel de azúcar en sangre**

30 Prioridad:

04.02.2016 JP 2016019689

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

26.07.2021

73 Titular/es:

**TERUMO KABUSHIKI KAISHA (100.0%)
44-1 Hatagaya 2-chome Shibuya-ku
Tokyo 151-0072, JP**

72 Inventor/es:

**SATO, HIROYA;
MORIUCHI, TAKEYUKI y
KOMATA, YUSUKE**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 845 209 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

Reactivo para la medición del nivel de azúcar en sangre, chip de medición del nivel de azúcar en sangre y dispositivo de medición del nivel de azúcar en sangre

Campo de la invención

- 5 La presente descripción se refiere a un reactivo de medición de glucosa en sangre, un chip sensor y un dispositivo glucómetro para sangre y, en particular, se refiere a un reactivo de medición de glucosa en sangre, un chip sensor y un dispositivo glucómetro para sangre que puede prevenir o reducir el riesgo de desarrollo del color antes de la aplicación de la sangre y que también puede aumentar la velocidad de desarrollo del color después de la aplicación de la sangre, incluso cuando la muestra de sangre es sangre completa.

10 Antecedentes de la técnica

Normalmente, se utilizan de manera general los medidores de glucosa en sangre para medir componentes de glucosa en la sangre (véase, por ejemplo, la bibliografía de patentes 1).

- 15 Con relación al glucómetro para sangre, la sangre (sangre completa) es inyectada en un chip sensor que tiene una enzima y un reactivo que contiene un indicador cromogénico (sustancia formadora de colorante) (véase la bibliografía de patentes 2, por ejemplo). A continuación, se mide fotométricamente (ópticamente) el nivel de coloración en el tiempo de reacción entre el reactivo y la sangre (sangre completa) de modo que se puedan detectar y medir los componentes de glucosa en la sangre (véase, por ejemplo, la bibliografía de patentes 3). Tales medidores de glucosa en sangre se han descrito en los documentos WO 2006/023927 o WO 2006/076619.

Lista de citas

20 Bibliografía de patentes

Bibliografía de patentes 1: documento JP 2006-215034 A

Bibliografía de patentes 2: documento JP 4381463 B2

Bibliografía de patentes 3: documento WO 2014/049704 A

Compendio de la invención

25 Problema técnico

Sin embargo, el indicador cromogénico (sustancia formadora de colorante) utilizado para medir el nivel de glucosa en sangre en la sangre total (por ejemplo, una sal de tetrazolio como la WST-4) tiene el problema de que, debido a la presencia del agente tampón incluido en el reactivo, el desarrollo del color se muestra incluso antes de la aplicación de la sangre.

- 30 Para resolver el problema anterior, se realiza la determinación sin añadir el agente tampón. Por ejemplo, se han descrito inhibidores de coloración no específicos en el documento JP 2008 197077. Sin embargo, cuando no se agrega el agente tampón, existe el problema de que la velocidad de cambio del desarrollo del color (es decir, la absorbancia) después de la aplicación de sangre se ralentice e, incluso después de un tiempo predeterminado después de la aplicación de sangre, los cambios en el desarrollo del color (es decir, absorbancia) se muestren de forma continua.

- 35 Un objeto de ciertas realizaciones de la presente descripción es proporcionar un reactivo de medición de glucosa en sangre, un chip sensor y un dispositivo glucómetro en sangre que pueda prevenir o reducir el riesgo de desarrollar el color antes de la aplicación de la sangre y que también pueda aumentar la velocidad de desarrollo de color después de la aplicación de la sangre.

40 Solución al problema

Según una primera realización, el reactivo de medición de glucosa en sangre incluye: una enzima que tiene glucosa como sustrato; un mediador; y un indicador cromogénico, en el que el reactivo de medición de glucosa en sangre incluye adicionalmente un hidrocarburo aromático que tiene al menos un grupo ácido sulfónico.

- 45 Por consiguiente, no solo se puede prevenir o reducir el riesgo de desarrollo de color antes de la aplicación de la sangre, sino que también se puede aumentar la velocidad de desarrollo del color después de la aplicación de la sangre.

Además, en la presente memoria descriptiva, un "hidrocarburo aromático" se define como un tipo de compuesto carbocíclico (es decir, entre los compuestos cíclicos, un compuesto que contiene solo átomos de carbono en el anillo) que es diferente de los compuestos heterocíclicos y que no tiene ninguna amina.

En un aspecto, el hidrocarburo aromático tiene dos o más grupos ácido sulfónico.

5 Al colocar los grupos ácido sulfónico sobre toda la periferia del anillo aromático del hidrocarburo aromático, cada uno de los restos hidrófilos y los restos hidrófobos no se encuentran localizados entonces en la molécula de hidrocarburo aromático, de modo que el reactivo puede, de ese modo, humedecerse fácilmente (es decir, mezclarse suficientemente) con la sangre.

En un aspecto, el hidrocarburo aromático es 1,3-benceno disulfonato disódico o naftaleno-1,3,6-trisulfonato trisódico.

Además, aunque el 1,3-benceno disulfonato disódico y el naftaleno-1,3,6-trisulfonato trisódico no tengan capacidad tamponante, la propia sangre sí tiene capacidad tamponante en un intervalo neutro para la reacción.

En un aspecto, el contenido del hidrocarburo aromático es del 30% en mol o más.

10 En un aspecto, se dispone adicionalmente de una sal de tetrazolio como indicador cromogénico.

15 Según una segunda realización, el chip sensor incluye un puerto de suministro a través del cual se administra la sangre, un canal del flujo que tiene el puerto de suministro formado en un extremo y un reactivo que se proporciona en la vía de flujo. El chip sensor se puede montar en un glucómetro en sangre para medir el nivel de glucosa en sangre, en el que el reactivo es el reactivo de medición de glucosa en sangre descrito con respecto a la primera realización anterior.

20 De acuerdo con una tercera realización, el dispositivo glucómetro en sangre incluye el chip sensor descrito anteriormente con respecto a la segunda realización, y un glucómetro en sangre para medir el nivel de glucosa en sangre, en el cual el glucómetro en sangre incluye un elemento de iluminación para iluminar el reactivo de la sangre y el reactivo con luz, un elemento de absorción de la luz que capta la luz medida que ha sido transmitida a través del reactivo o reflejada por el reactivo, y un elemento de procesamiento para procesar una señal resultante de la luz medida.

Efectos ventajosos de la invención

25 Según ciertas realizaciones, se puede proporcionar un reactivo de medición de glucosa en sangre, un chip sensor y un dispositivo glucómetro en sangre que puedan prevenir o reducir el riesgo de desarrollo del color antes de la aplicación de sangre y que también puedan aumentar la velocidad de desarrollo del color después de la aplicación de la sangre.

Breve descripción de los dibujos

La Fig.1 es una vista en planta que ilustra el chip sensor según una realización.

La Fig. 2 es una vista en sección transversal a lo largo de la línea I-I de la Fig. 1.

30 La Fig. 3 es una vista en planta que ilustra el dispositivo glucómetro en sangre según una realización.

La Fig. 4 es una vista en sección transversal longitudinal que ilustra el glucómetro en sangre y el chip sensor del dispositivo glucómetro en sangre ilustrado en la Fig. 3.

35 La Fig. 5 es un gráfico que ilustra la velocidad de desarrollo del color de cada reactivo (Realizaciones 1 a 4 y Realizaciones comparativas 1 a 5), en el que el eje vertical indica el índice de absorbancia (es decir, el índice cuando se establece la cantidad de desarrollo del color después de 30 segundos al 100%) y el eje horizontal indica el tiempo después de la aplicación (ms: milisegundos).

La Fig. 6 es un gráfico que ilustra la estabilidad de almacenamiento de cada reactivo (Realizaciones 1 a 4 y Realizaciones comparativas 1 a 5) antes de la aplicación de la sangre, en el que el eje vertical indica la absorbancia (abs).

40 Descripción detallada

Reactivo de medición de glucosa en sangre

45 El reactivo de medición de glucosa en sangre, según una cierta realización, incluye al menos una enzima, un mediador, un indicador cromogénico (sustancia formadora de colorante) y un hidrocarburo aromático (areno). Además, el reactivo de medición de glucosa en sangre de acuerdo con cierta realización se logra incluyendo adicionalmente, si es necesario, otros componentes como una sal de metal de transición.

Además, la D-glucosa en sangre y el mediador (por ejemplo, m-PMS que se describirá más adelante) reaccionan con una enzima (por ejemplo, GDH que se describirá más adelante) y, según la reacción, el indicador cromogénico (por ejemplo, WST-4 que se describirá más adelante) produce el desarrollo del color.

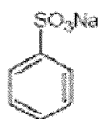
Hidrocarburo aromático

El hidrocarburo aromático no está particularmente limitado siempre que sea un hidrocarburo aromático que tenga al menos un grupo ácido sulfónico, y pueda seleccionarse adecuadamente dependiendo del propósito.

5 Ejemplos de los mismos incluyen bencenosulfonato de sodio (véase, la siguiente fórmula estructural (1)), 1,3-benceno disulfonato de disodio (véase, la siguiente fórmula estructural (2)), 1,3,5-benceno trisulfonato de trisódico (véase, la siguiente fórmula estructural (3)), naftaleno-1,3,6-trisulfonato trisódico (véase, la siguiente Fórmula estructural (4)), y antraceno-1,3,6-trisulfonato trisódico (véase, la siguiente Fórmula estructural (5)). Pueden usarse solos o en combinación de dos o más tipos de los mismos.

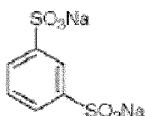
10 Entre ellos, el hidrocarburo aromático que tiene dos o más grupos de ácido sulfónico (por ejemplo, 1,3-benceno disulfonato de disodio y naftaleno-1,3,6-trisulfonato trisódico) es preferible desde el punto de vista de que la velocidad de desarrollo del color después de la aplicación de sangre puede aumentarse aún más. En este documento, aquellos que tienen el mayor número de grupos de ácido sulfónico (iones) pueden desplegar una menor actividad del tensioactivo, mientras que presentan una mejor hidrofiliia del hidrocarburo aromático y, por lo tanto, la velocidad de desarrollo del color se puede aumentar aún más incluso cuando se usa sangre completa como muestra. Este efecto se puede obtener incluso con un contenido bajo. Además, no hay ningún efecto adverso sobre la estabilidad incluso cuando el número de grupos de ácido sulfónico contenidos en el hidrocarburo aromático es alto.

Fórmula química 1



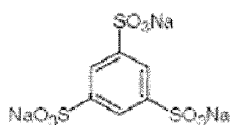
Fórmula estructural (1)

Fórmula química 2



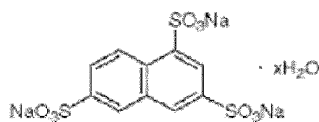
20 Fórmula estructural (2)

Fórmula química 3



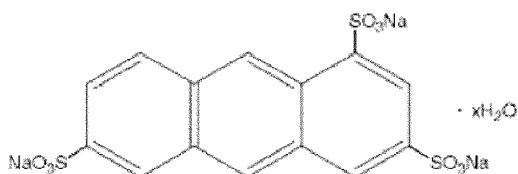
Fórmula estructural (3)

Fórmula química 4



Fórmula estructural (4)

25 Fórmula química 5



Fórmula estructural (5)

30 El contenido del hidrocarburo aromático no está particularmente limitado y se puede seleccionar de manera adecuada dependiendo del propósito. Sin embargo, es preferiblemente del 30% en moles o más, más preferiblemente del 50% en moles o más y, particularmente, preferiblemente del 70% en moles al 80% en moles.

La concentración del hidrocarburo aromático en el momento de la reacción del analito sanguíneo no está particularmente limitada y se puede seleccionar de forma adecuada dependiendo del propósito. Sin embargo, es preferiblemente 50 mM o más, más preferiblemente 100 mM o más y, particularmente, preferiblemente entre 250 mM y 400 mM.

- 5 Como el contenido del hidrocarburo aromático o la concentración del mismo en el momento de la reacción del analito sanguíneo se encuentra dentro del intervalo preferido, del intervalo más preferido o del intervalo particularmente preferido, el riesgo de que se desarrolle el color antes de la aplicación de la sangre se puede prevenir o reducir con seguridad y también se puede aumentar de forma segura la velocidad de desarrollo del color después de la aplicación de sangre.

10 Enzima

La enzima desempeña el papel de reaccionar con la glucosa en sangre, retirando electrones de la glucosa o similares, por ejemplo. La enzima no está particularmente limitada siempre que tenga glucosa como sustrato, y puede seleccionarse adecuadamente dependiendo del propósito. Los ejemplos de los mismos incluyen glucosa deshidrogenasa (GDH) y glucosa oxidasa (GOD). Pueden usarse solos o en combinación de dos o más tipos de los mismos.

- 15 Entre ellos, es preferible la glucosa deshidrogenasa (GDH) desde el punto de vista de que se puede combinar fácilmente con una sal de tetrazolio.

Además, aunque la región de pH en la que la reacción de la glucosa deshidrogenasa (GDH) progresa suavemente (es decir, la región de pH óptima) esté cerca de la región neutra (es decir, en un pH de aproximadamente 6,5 a 7,0), el pH óptimo variará dependiendo de la enzima. Por ejemplo, debido a que el "ácido clorhídrico de glicina" y el "acetato de sodio" que se usan como agente tampón (es decir, el tampón) usados en las realizaciones del documento JP 4381463 B2 son ácidos, no son adecuados para la glucosa deshidrogenasa (GDH) que tiene la región de pH óptima cercana a la región neutra (es decir, un pH de aproximadamente 6,5 a 7,0).

- 20 La concentración de enzima en el momento de la reacción de una muestra de sangre no está particularmente limitada y puede seleccionarse de manera adecuada dependiendo del propósito. Sin embargo, es preferiblemente 1 U / μ L o más, más preferiblemente 4 U / μ L o más y, particularmente, preferiblemente entre 8 U / μ L y 20 U / μ L.

Dado que la concentración en el momento de la reacción de una muestra de sangre está dentro del intervalo preferido, el intervalo más preferido o el intervalo particularmente preferido, la reacción puede completarse en poco tiempo.

30 Mediador

El mediador desempeña la función de (i) promover una reacción entre una enzima y la glucosa en la sangre, (ii) recibir los electrones que la enzima extrae de la glucosa y luego entregarlos a un indicador cromogénico (sustancia formadora de tinte), o similar.

- 35 El mediador no está particularmente limitado y se puede seleccionar de manera adecuada dependiendo del propósito. Particularmente el mediador se puede seleccionar de metilsulfato de 5-metilfenazinio (PMS), metilsulfato de 1-metoxi-5-metilfenazinio (mPMS), NAD, FAD, PQQ, ferricianuro de potasio o similares. Pueden usarse solos o en combinación de dos o más tipos de los mismos.

Entre ellos, es preferible el metilsulfato de 1-metoxi-5-metilfenazinio (mPMS) desde el punto de vista de que es excelente tanto en términos de reactividad como de estabilidad.

- 40 El contenido del mediador no está particularmente limitado y se puede seleccionar de manera adecuada dependiendo del propósito. El contenido del mediador es preferiblemente del 0,01% en mol o más, más preferiblemente del 0,1% en mol o más, y de manera particularmente preferida del 0,3% en moles al 3% en moles.

La concentración del mediador en el momento de la reacción de una muestra de sangre no está particularmente limitada y puede seleccionarse de manera adecuada dependiendo del propósito. La concentración del mediador en el momento de la reacción de una muestra de sangre es preferiblemente de 0,1 mM o más, más preferiblemente de 0,5 mM o más y, particularmente, preferiblemente entre 1 mM y 10 mM.

- 45 Dado que el contenido del mediador o la concentración del mismo en el momento de la reacción de una muestra de sangre está dentro del intervalo preferido, el intervalo más preferido o el intervalo particularmente preferido, la reacción se puede completar en poco tiempo.

50 Indicador cromogénico

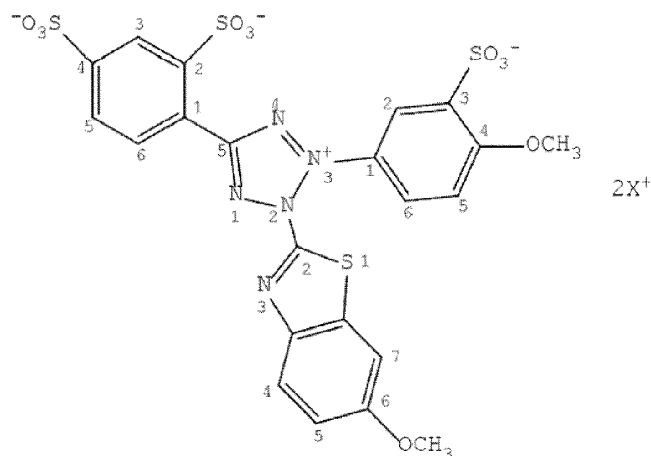
El indicador cromogénico (sustancia formadora de colorante) (es decir, el indicador del tipo de reducción) puede desempeñar el papel de mostrar el desarrollo del color al recibir electrones o peróxidos de hidrógeno (es decir, el indicador se reduce) que se generan de acuerdo con la reacción entre la enzima y la glucosa, por ejemplo.

El indicador cromogénico no está particularmente limitado y se puede seleccionar de forma adecuada dependiendo del propósito. Los ejemplos de los mismos incluyen una sal de tetrazolio (por ejemplo, WST-4, WST-1, WST-5, MTS, MTT y sal de tetrazolio (A)), fosfomolibdato de sodio, índigo carmín, dicloroindofenol y resazurina. Pueden usarse solos o en combinación de dos o más tipos de los mismos.

- 5 Entre ellos, es preferible una sal de tetrazolio que tenga un grupo benzotiazóilo, y la sal de tetrazolio (A) y 2-(2-benzotiazolil)-3-(4-carboxi-2-metoxifenil)-5-[4-[(2-sodiosulfoetil) carbamoil] fenil]-2H-tetrazol-3-io (WST-4) son particularmente preferibles porque tienen un espectro de desarrollo del color favorable y alta solubilidad.

La estructura química de la sal de tetrazolio (A) se muestra a continuación.

Fórmula química 6



10

En la fórmula, X = Na.

El contenido del indicador cromogénico no está particularmente limitado y se puede seleccionar de manera adecuada dependiendo del propósito. Sin embargo, es preferiblemente 5% en moles o más, más preferiblemente del 15% en moles o más, y de manera particularmente preferida del 30% en moles al 50% en moles.

- 15 La concentración del indicador cromogénico en el momento de la reacción de una muestra de sangre no está particularmente limitada y puede seleccionarse de manera adecuada dependiendo del propósito. Sin embargo, es preferiblemente de 10 mM o más, más preferiblemente de 50 mM o más y, particularmente, preferiblemente entre 100 mM y 200 mM.

- 20 Como el contenido del indicador cromogénico o la concentración del mismo en el momento de la reacción de una muestra de sangre está dentro del intervalo preferido, el intervalo más preferido o el intervalo particularmente preferido, incluso se puede tratar con un nivel de glucosa en sangre a alta concentración.

Sal de metal de transición

- 25 En el caso en el que el indicador cromogénico sea una sal de tetrazolio, también es posible que una sal de metal de transición (ion de metal de transición) y una sal de tetrazolio se sometan a una reacción de quelato y se forme un complejo de quelato para que tenga desarrollo de color. La sal de metal de transición se puede seleccionar de manera adecuada dependiendo del propósito siempre que pueda generar iones en un líquido acuoso (por ejemplo, agua, solución tampón, sangre y fluido corporal). Sin embargo, es preferiblemente cloruro, bromuro, nitrato, sulfato o sal de ácido orgánico de níquel o cobalto.

Chip sensor

- 30 El chip sensor según determinadas realizaciones se describe con detalle a continuación.

La figura 1 es una vista en planta que ilustra el chip sensor según una realización. Además, la Fig. 2 es una vista en sección transversal a lo largo de la línea I-I de la Fig. 1.

- 35 Como se ilustra en la figura 1 y la figura 2, el chip sensor 100 en la presente realización está provisto de un puerto de soporte 10, una vía de flujo 20 y una capa de reactivo 30, y puede montarse en un glucómetro en sangre que se describirá más adelante.

Los detalles de cada miembro del chip sensor 100 de la presente realización y las partes características que constan de cada miembro se describen a continuación.

Puerto de soporte 10, ruta de flujo 20 y capa de reactivo 30

Como se ilustra en la figura 1 y la figura 2, el chip sensor 100 está provisto de una primera base 1 para formar un elemento de la superficie inferior, una segunda base 2 para formar un elemento de la superficie superior y las partes de adhesión 3 y 4 que se proporcionan entre la primera base 1 y la segunda base 2 y también en ambos extremos en la dirección de la anchura que es perpendicular a la dirección del espesor del chip.

- 5 En este sentido, con respecto a las partes de adhesión 3 y 4, como se dispone de un espaciador de cualquier espesor (no ilustrado en los dibujos) insertado entre la primera base 1 y la segunda base 2, la primera base 1 y la segunda base 2 están unidas entre sí de modo que se forma un vacío con un tamaño predeterminado entre la primera base 1 y la segunda base 2. Este vacío con el tamaño predeterminado sirve como la vía de flujo 20 que tiene el puerto de soporte 10 formado en un extremo del mismo, y así se permite que la sangre fluya al interior del chip sensor 100. Además, dentro de la vía de flujo 20, se proporciona la capa de reactivo 30. Aunque la capa de reactivo 30 esté formada sobre la primera base 1 en la figura 1 y la figura 2, no está limitada a las mismas, y es aceptable que la capa de reactivo 30 se proporcione dentro de la vía de flujo 20 sin bloquear la vía de flujo 20.

- 15 El material de la primera base 1 puede seleccionarse adecuadamente dependiendo del propósito (es decir, iluminar la luz y recibir la luz), y los ejemplos del mismo incluyen un material de resina orgánica transparente como polietilentereftalato (PET), polimetilmetacrilato, poliestireno, poliolefina cíclica, copolímero de olefina cíclica o policarbonato; y un material inorgánico transparente como vidrio y cuarzo.

El material de la segunda base 2 puede seleccionarse adecuadamente dependiendo del propósito (es decir, iluminar y captar la luz), y los ejemplos del mismo incluyen un material de resina orgánica transparente como una película de poliéster sometida a un tratamiento de hidrofiliación (por ejemplo, una película hidrofiliada 3M).

- 20 Los espesores de las partes de adherencia 3 y 4 se ajustan adecuadamente para proporcionar el valor deseado de la longitud de la vía de flujo 20 en la dirección del espesor del chip. Por ejemplo, es posible disponer de un espaciador con espesor variable entre una primera base y una segunda base, seguido de una cinta adhesiva o adhesiva por fusión, o también una cinta de doble cara que funcione como un espaciador usado como elemento adhesivo para unir la primera base con la segunda.

- 25 Capa de reactivo 30

La capa de reactivo 30 consta del reactivo de medición de glucosa en sangre.

Método de producción de la capa de reactivo 30

El método para producir la estructura de la capa del reactivo anterior incluye al menos una etapa de revestimiento y una etapa de secado y, si fuera necesario, una etapa distinta a esas etapas.

- 30 Etapa de revestimiento

La etapa de revestimiento es una etapa con la que se recubre con un líquido de revestimiento que contiene el reactivo de medición de glucosa en sangre.

- 35 El método de revestimiento no está particularmente limitado y se puede seleccionar de forma adecuada dependiendo del propósito. Los ejemplos de los mismos incluyen revestimiento por pulverización, método de inyección de tinta, serigrafía e impresión por huecograbado. Pueden usarse solos o en combinación de dos o más tipos de los mismos.

Etapa de secado

La etapa de secado es una etapa que seca el líquido de revestimiento revestido.

- 40 La temperatura de secado y el tiempo de secado de la etapa de secado se pueden seleccionar de manera adecuada dependiendo del propósito.

Dispositivo glucómetro en sangre

A continuación, se dan descripciones para el glucómetro en sangre según ciertas realizaciones.

- 45 El dispositivo glucómetro en sangre de acuerdo con una realización incluye el chip sensor mencionado anteriormente y un glucómetro en sangre en el que está montado el chip sensor, para medir los componentes de glucosa en sangre.

A continuación, se dan descripciones de un dispositivo glucómetro en sangre que está provisto de un glucómetro en sangre por fotometría de transmisión para medir la luz transmitida a través de un reactivo de sangre y un indicador cromogénico como reactivo de medición de glucosa en sangre, pero la presente invención no se limita a ellos.

- 50 Por ejemplo, también puede ser un glucómetro en sangre provisto de un glucómetro en sangre por fotometría de reflexión para medir la luz reflejada por el reactivo descrito anteriormente.

La figura 3 ilustra un dispositivo 500 glucómetro en sangre según una realización. El dispositivo 500 glucómetro está provisto del propio glucómetro 110 y un chip sensor 100.

5 El chip sensor 100 debe montarse en la parte de la punta del glucómetro 110 en sangre. El glucómetro 110 en sangre está provisto de una pantalla 111 que muestra los resultados de la medición, el contenido de la operación, etc., un botón de encendido 112 para dar instrucciones de encendido y apagado del glucómetro 110 en sangre, un botón 113 de operación y una varilla de liberación 114 para liberar el chip sensor 100. La pantalla 111 consta de un cristal líquido, un LED o similar.

10 La figura 4 es una vista en sección transversal longitudinal que ilustra cada parte de la punta del glucómetro 110 en sangre y el chip sensor 100 del dispositivo 500 de glucómetro en sangre. Para montar el chip sensor 100 en el glucómetro 110 en sangre, se proporciona un elemento de montaje 22 que tiene un elemento de apertura 21 formada en la parte de la punta del glucómetro 110 en sangre, y se construye un orificio de montaje 23 para montar el chip sensor 100 dentro del glucómetro 110 en sangre. Además, dentro del glucómetro 110 en sangre, se proporciona un elemento 24 de medición óptica para medir los componentes de glucosa (es decir, el nivel de glucosa en sangre) de la sangre recogida en el chip sensor 100. Además, el glucómetro 110 en sangre está provisto de un elemento de procesamiento 25 que calcula la concentración de glucosa en sangre procesando la señal resultante de la luz medida, y un pasador de liberación 26 que libera el chip sensor 100 junto con la varilla de liberación 114 (véase, Fig. 3).

Se proporcionan descripciones para cada construcción a continuación.

20 En el momento de la medición, el chip sensor 100 está instalado en el orificio de montaje 23. La operación de montaje la lleva a cabo un usuario manualmente. Aunque no aparece ilustrada, para minimizar cualquier tipo de irregularidad en la posición de montaje causada por la operación manual, es preferible proporcionar un dispositivo de bloqueo o similar para fijar el chip sensor 100 en una posición predeterminada dentro del orificio de montaje 23.

25 El elemento de medición óptica 24 está provisto de un elemento de iluminación 31 que ilumina al reactivo de sangre y un indicador cromogénico (sustancia formadora de colorante) como un reactivo de medición de glucosa en sangre con luz, y un elemento de absorción de la luz 32 que absorbe la luz transmitida a través del reactivo como luz medida. En la presente realización, se usa un diodo emisor de luz (LED) para el elemento 31 de iluminación, pero también puede ser una lámpara halógena, láser, etc. Para el elemento de absorción de la luz 32, se utiliza, por ejemplo, un fotodiodo (PD). El elemento de absorción de la luz 32 puede ser cualquiera que pueda convertir la luz absorbida en una determinada señal, y también puede ser CCD, CMOS, etc.

30 Según la presente realización, el elemento 31 de iluminación tiene un primer elemento 51 emisor de luz que emite luz con una primera longitud de onda y un segundo elemento 52 emisor de luz que emite luz con una segunda longitud de onda que es diferente de la primera longitud de onda. En este documento, la primera longitud de onda indica una longitud de onda que detecta el grado de desarrollo del color según la cantidad de glucosa en sangre, y está dentro de una región de longitud de onda de 600 a 900 nm, por ejemplo. La segunda longitud de onda indica una longitud de onda que detecta la concentración de glóbulos rojos en sangre y que está dentro de una región de longitud de onda de 510 a 590 nm, por ejemplo.

35 Se dan descripciones de la disposición y relación posicional del elemento 31 de iluminación y el elemento 32 de absorción de luz. Dentro del glucómetro 110 en sangre, se crean un primer espacio 41 y un segundo espacio 42. El elemento 31 de iluminación está dispuesto en el primer espacio 41 y el elemento 32 de absorción de luz está dispuesto en el segundo espacio 42, respectivamente. En el estado en el que el chip sensor 100 no se encuentra montado en el glucómetro 110 en sangre, el primer espacio 41 y el segundo espacio 42 se disponen enfrentados entre sí al tiempo que tienen el orificio de montaje 23 entre ellos (véase la Fig. 4). En el estado en el que el chip sensor 100 está montado en el glucómetro 110 en sangre, el primer espacio 41 y el segundo espacio 42 se disponen enfrentados entre sí al tiempo que tienen entre ellos un área en la que se sujeta la capa de reactivo 30 en el chip sensor 100. Además, para minimizar la pérdida de energía de la luz de iluminación 33, el elemento de iluminación 31 está dispuesto preferiblemente en un área en la que la superficie inferior del chip sensor 100 puede iluminarse perpendicularmente con la luz de iluminación 33.

40 Aunque no se ilustra, en el caso en el que se usa una lámpara halógena para que el elemento 31 de iluminación tenga iluminación de luz blanca, también es posible tener un método en el que se disponga un filtro espectral para extraer solo una longitud de onda específica como la luz de iluminación 33. También es adecuado disponer de un método para tener una lente condensadora que proporcione un rendimiento eficaz con iluminación a baja energía.

45 Las realizaciones de la presente descripción se describen con más detalle a continuación, pero la presente invención no se limita a las realizaciones siguientes.

Realizaciones

55 (Realización 1)

Preparación de una solución acuosa de reactivo

Primero, una solución acuosa de reactivo (pH 6,5) que contiene 4 U / μL de glucosa deshidrogenasa (GDH, fabricada por TOYOBO CO., LTD.) como enzima, 1 mM de metil sulfato de 1-metoxi-5-metilfenazinio (mPMS, fabricado por DOJINDO LABORATORIOS) como mediador, 2-benzo-tiazolil-3-(4-carboxi-2-metoxifenil) -5- [4- (2-sulfoetilcarbamoil) fenil] -2H-tetrazolio (WST-4) 100 mM, fabricado por DOJINDO LABORATORIES) como indicador cromogénico, y se preparó naftaleno-1,3,6-trisulfonato trisódico 250 mM (TSN, fabricado por Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) como hidrocarburo aromático.

Producción del chip sensor

La solución acuosa de reactivo preparada se aplicó sobre una película de tereftalato de polietileno (PET) (nombre del fabricante: Toray Industries, Inc., nombre comercial: Lumirror T60, espesor de 188 μm) y luego se secó durante 10 minutos a 25°C. Después de secar, sobre la película de PET con una capa de reactivo formada sobre ella, se puso una película de cubierta cuyo material era una película de poliéster hidrofiliada (nombre del fabricante: 3M Company, nombre comercial: película de poliéster hidrofiliada 9901P, espesor de 100 μm) mientras que un espaciador y una cinta de doble cara como elemento de adhesión (nombre del fabricante: 3M Company, nombre comercial: base de película de poliéster, cinta adhesiva de doble cara 9965, espesor de 80 μm) se insertaron entre ellas dando lugar al chip sensor ilustrado en las Figs. 1 y 2.

Preparación de una muestra de sangre

Se añadió una solución de glucosa con una alta concentración (40 g / dL) a la sangre (sangre completa, hematocrito (Ht) 40) para preparar una muestra de sangre que tenía una concentración de glucosa de 100 mg / dL.

Medición de absorbancia después de la aplicación de la muestra

La muestra de sangre preparada anteriormente (3 mm^3) se aplicó sobre el chip sensor preparado anteriormente y, utilizando un espectrofotómetro UV y visible, se midió la absorbancia (longitud de onda para la medición: 650 nm). Los resultados se muestran en la Tabla 1 y la Fig. 5.

Además, la figura 5 es un gráfico que ilustra la velocidad de desarrollo del color (en el transcurso del tiempo), en el que el eje vertical indica el índice de absorbancia (es decir, la cantidad de desarrollo del color después de 30 segundos se establece en 100%) y el eje horizontal indica el tiempo después de la aplicación (ms: milisegundos). El tiempo hasta la finalización del desarrollo del color se evaluó en términos de tiempo desde 0 segundos al tiempo en el que la cantidad de desarrollo del color era del 100%.

Medición de la absorbancia después de la prueba de aceleración térmica

Usando un espectrofotómetro UV y visible, se midió la absorbancia después de la aplicación de agua destilada (3 mm^3) para cada chip sensor inmediatamente después de la producción (es decir, inicial), después del almacenamiento a temperatura ambiente (durante 3 días) y después de una prueba de aceleración térmica (60°C, durante 3 días) (longitud de onda para la medición: de 650 nm a 750 nm). Con respecto a esas absorbancias del chip sensor, el resultado obtenido como una diferencia de la absorbancia con respecto a un chip sensor inmediatamente después de la producción (es decir, inicial) se muestra en la Tabla 1 y la Fig. 6.

Además, la figura 6 es un gráfico que ilustra la estabilidad de almacenamiento de un chip sensor antes de aplicar sangre, en el que el eje vertical indica la absorbancia (abs).

Realización 2

La preparación de una solución acuosa de reactivo, la producción de un chip sensor, la preparación de una muestra, la medición de la absorbancia después de la aplicación de la muestra y la medición de la absorbancia después de la prueba de aceleración térmica se llevaron a cabo de la misma manera que en la Realización 1 excepto que, en lugar de llevar a cabo la preparación de la solución acuosa de reactivo usando naftaleno-1,3,6-trisulfonato trisódico (TSN, fabricado por Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) en la Realización 1, la preparación de una solución acuosa de reactivo se llevó a cabo usando 1,3-benceno disulfonato de disodio (DSB, fabricado por Alfa Aear). Los resultados de la evaluación se ilustran en las Figs. 5 y 6.

Realización 3

La preparación de una solución acuosa de reactivo, la producción de un chip sensor, la preparación de una muestra, la medición de la absorbancia después de la aplicación de la muestra y la medición de la absorbancia después de la prueba de aceleración térmica se llevaron a cabo de la misma manera que en la Realización 1 excepto que, en lugar de llevar a cabo la preparación de la solución acuosa de reactivo usando naftaleno-1,3,6-trisulfonato trisódico (TSN, fabricado por Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) en la Realización 1, la preparación de una solución acuosa de reactivo se llevó a cabo usando bencenosulfonato de sodio (BS, fabricado por Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.). Los resultados de la evaluación se muestran en la Tabla 1 y las Figs. 5 y 6.

Realización 4

La producción de un chip sensor, la preparación de una muestra, la medición de la absorbancia después de la aplicación de la muestra y la medición de la absorbancia después de la prueba de aceleración térmica se llevaron a cabo de la misma manera que en la Realización 1, excepto que la "Preparación de la solución acuosa de reactivo" de la Realización 1 se llevó a cabo como que se describe a continuación, y la medición de la absorbancia en "Medición de la absorbancia después de la aplicación de la muestra" se llevó a cabo entre 630 nm y 900 nm. Los resultados de la evaluación se muestran en la Tabla 1 y las Figs. 5 y 6.

5

Cuando se usaba la sal de tetrazolio A como indicador cromogénico, se mostraba un rápido progreso de la reacción simultáneamente con el inicio de la medición, y el desarrollo del color se completaba a los 5 segundos, aproximadamente. La velocidad del desarrollo del color y la sensibilidad fueron favorables en la Realización 4.

10 Preparación de la solución acuosa de reactivo

Primero, se preparó una solución acuosa de reactivo (pH de 6,5) que contiene 4 U / μ L de glucosa deshidrogenasa (GDH, fabricada por TOYOBOCO., LTD.) como enzima, metil sulfato de 1-metoxi-5-metilfenazinio 1 mM (mPMS, fabricado por DOJINDO LABORATORIES) como mediador, sal de tetrazolio A 100 mM (fabricada por Terumo Corporation) como indicador cromogénico (sustancia formadora de tinte), iones de níquel 200 mM como iones de metal de transición y 1,3-benceno disulfonato de disodio 250 mM (DSB, fabricado por Alfa Aear) como un hidrocarburo aromático.

15

Realización comparativa 1

La preparación de una solución acuosa de reactivo, la producción de un chip sensor, la preparación de una muestra, la medición de la absorbancia después de la aplicación de la muestra y la medición de la absorbancia después de la prueba de aceleración térmica se llevaron a cabo de la misma manera que en la Realización 1 excepto que, en lugar de llevar a cabo la preparación de la solución acuosa de reactivo mediante la adición de naftaleno-1,3,6-trisulfonato trisódico (TSN, fabricado por Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) en la Realización 1, la preparación de una solución acuosa de reactivo se llevó a cabo sin añadir naftaleno-1,3,6-trisulfonato trisódico (TSN, fabricado por Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.). Los resultados de la evaluación se muestran en la Tabla 1 y las Figs. 5 y 6.

20

25 Realización comparativa 2

La preparación de una solución acuosa de reactivo, la producción de un chip sensor, la preparación de una muestra, la medición de la absorbancia después de la aplicación de la muestra y la medición de la absorbancia después de la prueba de aceleración térmica se llevaron a cabo de la misma manera que en la Realización 1 excepto que, en lugar de llevar a cabo la preparación de la solución acuosa de reactivo (pH 6,5) usando naftaleno-1,3,6-trisulfonato trisódico (TSN, fabricado por Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) en la Realización 1, la preparación de una solución acuosa de reactivo (pH 7,0) se llevó a cabo utilizando ácido 3-morfolinopropanosulfónico (MOPS, fabricado por DOJINDO LABORATORIES). Los resultados de la evaluación se muestran en la Tabla 1 y las Figs. 5 y 6.

30

Como Realización Comparativa 2, cuando se usa un buen tampón (es decir, un tampón que tiene una capacidad tampón cerca de la región neutra y que tiene aminas libres) como MOPS, existe una tendencia a que el desarrollo del color comience gradualmente durante la preparación de la solución acuosa de reactivo y, significativamente, se obtiene una mayor absorbancia en el estado en el que aún no se ha aplicado sangre (es decir, en el blanco).

35

Realización comparativa 3

La preparación de una solución acuosa de reactivo, la producción de un chip sensor, la preparación de una muestra, la medición de la absorbancia después de la aplicación de la muestra y la medición de la absorbancia después de la prueba de aceleración térmica se llevaron a cabo de la misma manera que en la Realización 1 excepto que, en lugar de llevar a cabo la preparación de la solución acuosa de reactivo (pH 6,5) usando naftaleno-1,3,6-trisulfonato trisódico (TSN, fabricado por Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) en la Realización 1, la preparación de la solución acuosa de reactivo se llevó a cabo mediante la utilización de isetonato de sodio (fabricado por Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.). Los resultados de la evaluación se muestran en la Tabla 1 y las Figs. 5 y 6.

40

45 Realización comparativa 4

La preparación de una solución acuosa de reactivo, la producción de un chip sensor, la preparación de una muestra, la medición de la absorbancia después de la aplicación de la muestra y la medición de la absorbancia después de la prueba de aceleración térmica se llevaron a cabo de la misma manera que en la Realización 1 excepto que, en lugar de llevar a cabo la preparación de la solución acuosa de reactivo (pH 6,5) usando naftaleno-1,3,6-trisulfonato trisódico (TSN, fabricado por Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) en la Realización 1, la preparación de la solución acuosa de reactivo (pH 7,0) se llevó a cabo utilizando una solución tampón de fosfato (fabricada por Wako Pure Chemical Industries Ltd.). Los resultados de la evaluación se muestran en la Tabla 1 y las Figs. 5 y 6.

50

Como Realización Comparativa 4, cuando se usa un tampón de fosfato (es decir, un tampón que no tiene ninguna amina libre), lo que no comporta un buen tampón, hay una tendencia a que se produzca una velocidad de desarrollo de color más lenta aunque la estabilidad de almacenamiento antes de la aplicación de la sangre sea favorable.

55

Realización comparativa 5

5 La preparación de una solución acuosa de reactivo, la producción de un chip sensor, la preparación de una muestra, la medición de la absorbancia después de la aplicación de la muestra y la medición de la absorbancia después de la prueba de aceleración térmica se llevaron a cabo de la misma manera que en la Realización 1 excepto que, en lugar de llevar a cabo la preparación de la solución acuosa de reactivo (pH 6,5) usando naftaleno-1,3,6-trisulfonato trisódico (TSN, fabricado por Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) en la Realización 1, la preparación de una solución acuosa de reactivo se llevó a cabo mediante la utilización de trehalosa (fabricada por HAYASHIBARA CO., LTD.). Los resultados de la evaluación se muestran en la Tabla 1 y las Figs. 5 y 6.

10 Como Realización Comparativa 5, cuando se usa trehalosa fácilmente soluble en agua pero que no tiene capacidad tampón, hubo una tendencia a que se produjera una velocidad de desarrollo del color más lenta incluso aunque la estabilidad de almacenamiento antes de la aplicación de sangre era favorable.

Realización comparativa 6

15 La preparación de una solución acuosa de reactivo se llevó a cabo de la misma manera que en la Realización 4 excepto que, en lugar de llevar a cabo la preparación de la solución acuosa de reactivo (pH 6,5) usando 250 mM de 1,3-benceno disulfonato de disódico (DSB, fabricado por Alfa Aear) en la Realización 4, la preparación de una solución acuosa de reactivo se llevó a cabo usando 8-metoxipireno-1,3,6-trisulfonato trisódico 70 mM (MPTS, fabricado por Sigma Aldrich Company). En este documento, como precipitados generados en la solución acuosa de reactivo (solución de revestimiento), no fue posible producir un chip sensor. Los resultados de las evaluaciones se muestran en la Tabla 1.

20 Además, a continuación se muestra la fórmula química del 8-metoxipireno-1,3,6-trisulfonato de trisodio (MPTS).

Fórmula química 7

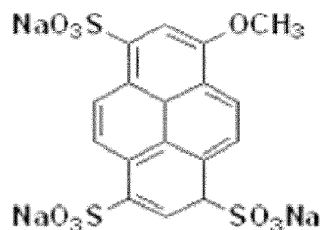


Tabla 1

Materias orgánicas iónicas (hidrocarburos aromáticos)	Indicador cromogénico	Curso del tiempo	Prueba de aceleración térmica	
Realización 1	TSN	WST-4	☉	○
Realización 2	DSB	WST-4	☉	○
Realización 3	BS	WST-4	○	○
Realización 4	DSB	Sal de tetrazolio A	☉	○
Realización comparativa 1	Ninguna	WST-4	x	x
Realización comparativa 2	MOPS	WST-4	○	x
Realización comparativa 3	Isetionato de sodio	WST-4	○	x
Realización comparativa 4	Solución tampón de fosfato	WST-4	○	x
Realización comparativa 5	Trehalosa	WST-4	x	○
Realización comparativa 6	MPTS	Sal de tetrazolio A	El precipitado se generó en una solución acuosa de reactivo (solución de revestimiento)	

Además, los criterios de evaluación para los resultados de "medición de la absorbancia (cantidad de desarrollo de color) (curso de tiempo) después de la aplicación de la muestra" y "medición de la absorbancia después de la prueba de aceleración térmica" en la Tabla 1 son como se describen a continuación. Medición de la absorbancia (curso de tiempo (cantidad de desarrollo de color)) después de la aplicación de la muestra

- 5 ○: En 10 segundos, el 90% o más del punto final de la reacción experimentó la reacción
- : En 10 segundos, el 60% o más pero menos del 90% del punto final de la reacción experimentó la reacción
- ×: En 10 segundos, menos de 60 % del punto final de la reacción experimentó la reacción

Medición de la absorbancia después de la prueba de aceleración térmica

- 10 ○: El aumento del blanco después del almacenamiento a 60°C durante 3 días es inferior a 0,1
- ×: El aumento del blanco después del almacenamiento a 60°C durante 3 días es de 0,1 o más

Según la comparación de las Realizaciones 1 a 4, en las que se usa un reactivo de medición de glucosa en sangre que contiene un hidrocarburo aromático que tiene al menos un grupo ácido sulfónico, con las Realizaciones comparativas 1 a 6 en las que un reactivo de medición de glucosa en sangre que contiene un hidrocarburo aromático que tiene al menos un grupo de ácido sulfónico no se usa, se encontró que, al usar un reactivo de medición de glucosa en sangre que contiene un hidrocarburo aromático con al menos un grupo de ácido sulfónico, se puede prevenir o reducir el riesgo de desarrollo de color antes de la aplicación de sangre.

De acuerdo con la comparación de las Realizaciones 1, 2 y 4, en las que se usa un reactivo de medición de glucosa en sangre que contiene un hidrocarburo aromático que tiene al menos dos grupos de ácido sulfónico, con la Realización Comparativa 3 en la que se usa un reactivo de medición de glucosa en sangre que contiene un hidrocarburo aromático que tiene un grupo ácido sulfónico, mediante el uso de un reactivo de medición de glucosa en sangre que contiene un hidrocarburo aromático que tiene al menos dos grupos de ácido sulfónico, no solo se puede prevenir o reducir el riesgo de desarrollo de color antes de la aplicación de sangre, sino también la velocidad de desarrollo de color después de la aplicación de sangre se puede aumentar aún más. Además, de acuerdo con la comparación de las Realizaciones 1, 2 y 4 con la Realización Comparativa 2, se encontró que el reactivo de medición de glucosa en sangre sustancialmente no añadido con ningún tampón y que contiene un hidrocarburo aromático que tiene al menos dos grupos de ácido sulfónico muestra no solo la prevención o riesgo reducido de desarrollo de color antes de la aplicación de sangre, sino también una mayor velocidad de desarrollo de color después de la aplicación de sangre.

30 Aplicabilidad industrial

La presente descripción se refiere a un reactivo de medición de glucosa en sangre, un chip sensor y un dispositivo glucómetro para la sangre y, en particular, a un reactivo de medición de glucosa en sangre, un chip sensor y un dispositivo glucómetro en sangre que puede prevenir o reducir el riesgo de desarrollo del color antes de la aplicación de sangre y que también puede aumentar la velocidad de desarrollo del color después de la aplicación de la sangre, incluso cuando la sangre, como muestra, es sangre completa.

Lista de números de referencia

- 1: Primera base
- 2: Segunda base
- 3: Elemento de adherencia
- 40 4: Elemento de adherencia
- 10: Puerto de suministro
- 20: Elemento de flujo
- 21: Elemento de apertura
- 22: Pieza de montaje
- 45 23: Orificio de montaje
- 24: Elemento de medición óptica
- 25: Elemento de procesamiento

- 26: Pasador de liberación
- 30: Capa de reactivo (reactivo)
- 31: Elemento iluminador
- 32: Elemento de absorción de luz
- 5 33: Luz de iluminación
- 41: Primer espacio
- 42: Segundo espacio
- 51: Primer elemento de iluminación
- 52: Segundo elemento de iluminación
- 10 100: Chip sensor
- 110: Glucómetro en sangre
- 111: Monitor
- 112: Botón de encendido
- 113: Botón de operación
- 15 114: Varilla de liberación
- 500: Dispositivo glucómetro en sangre

REIVINDICACIONES

1. Un reactivo de medición de glucosa en sangre que comprende:
- una enzima que tiene glucosa como sustrato;
 - un mediador; y
- 5 un indicador cromogénico,
- en el que el reactivo de medición de glucosa en sangre comprende adicionalmente un hidrocarburo aromático que tiene al menos un grupo ácido sulfónico, seleccionándose dicho hidrocarburo aromático entre bencenosulfonato de sodio, 1,3-bencenodisulfonato disódico, 1,3,5-bencenotrisulfonato trisódico, naftaleno-1,3,6-trisulfonato trisódico, antraceno-1,3,6-trisulfonato trisódico y sus mezclas.
- 10 2. El reactivo de medición de glucosa en sangre según la reivindicación 1, en el que el hidrocarburo aromático es 1,3-benceno disulfonato disódico o naftaleno-1,3,6-trisulfonato trisódico.
3. El reactivo de medición de glucosa en sangre según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que el contenido del hidrocarburo aromático es del 30% en mol o más.
4. El reactivo de medición de glucosa en sangre según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende además una sal de tetrazolio como indicador cromogénico.
- 15 5. Un chip sensor que está provisto de un puerto de suministro a través del cual se suministra sangre, un vía de flujo que tiene el puerto de suministro formado en un extremo, y un reactivo que se proporciona en la vía de flujo, y que puede montarse en un glucómetro en sangre para medir la glucosa en sangre en la sangre,
- en donde el reactivo es el reactivo de medición de glucosa en sangre descrito en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.
- 20 6. Un dispositivo glucómetro en sangre que está provisto con el chip sensor descrito en la reivindicación 5 y un glucómetro en sangre para medir el nivel de glucosa en sangre en la sangre,
- en el que el glucómetro en sangre está provisto de:
- un elemento iluminador para iluminar a un reactivo de la sangre y el reactivo con luz,
- 25 un elemento de absorción de luz para captar la luz medida que ha sido transmitida a través del reactivo o reflejada por el reactivo, y
- un elemento de procesamiento para procesar una señal resultante de la luz medida.

FIG. 1

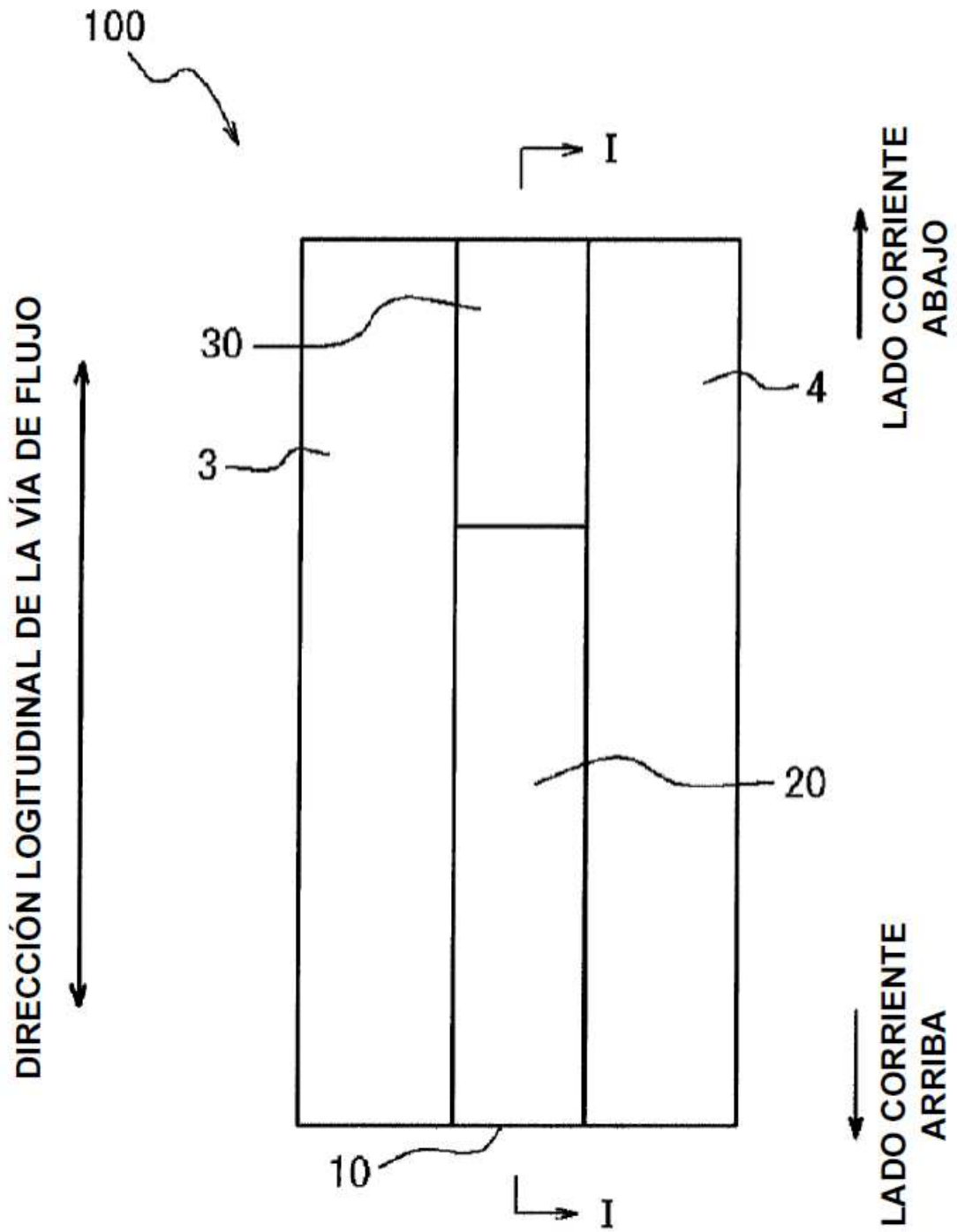


FIG. 2

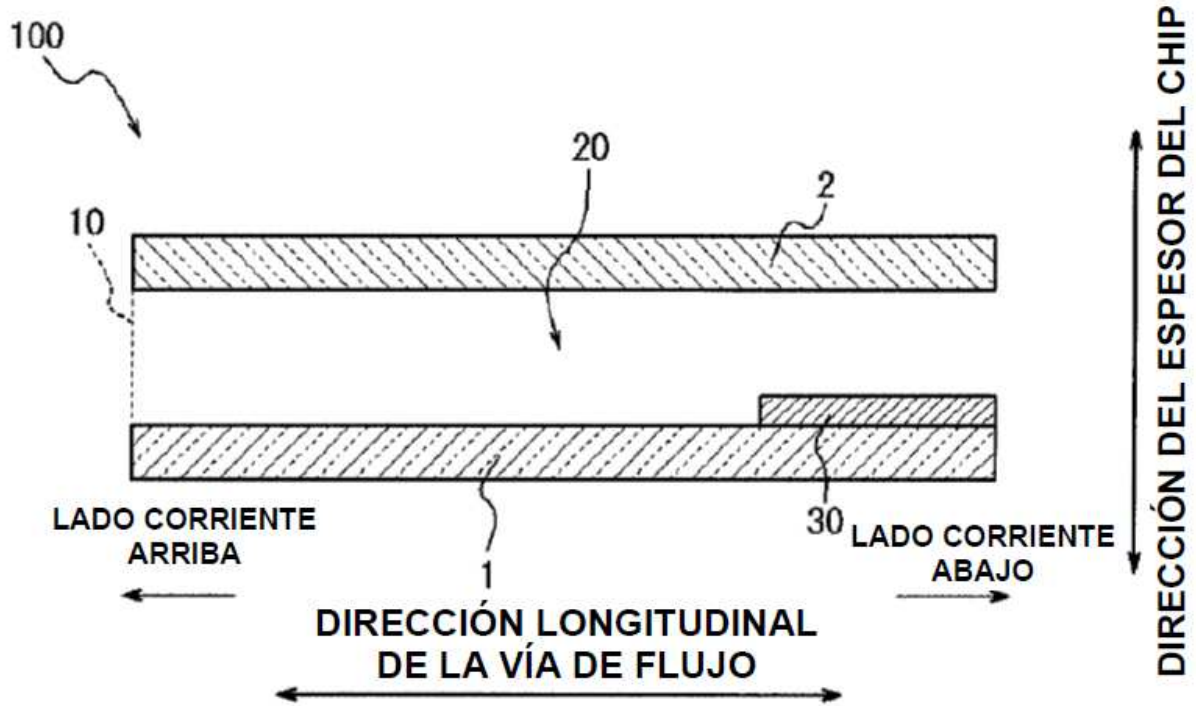


FIG. 3

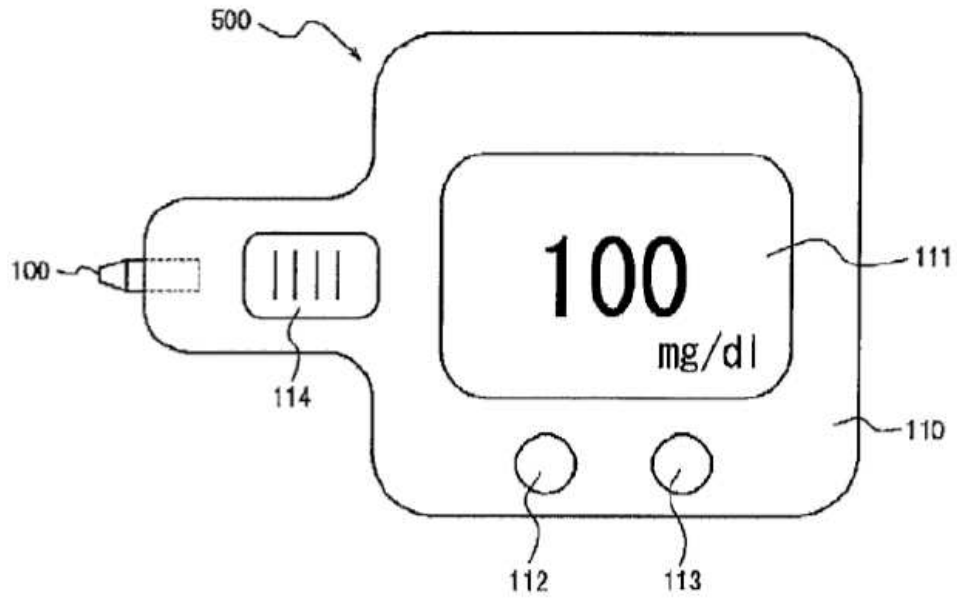


FIG. 4

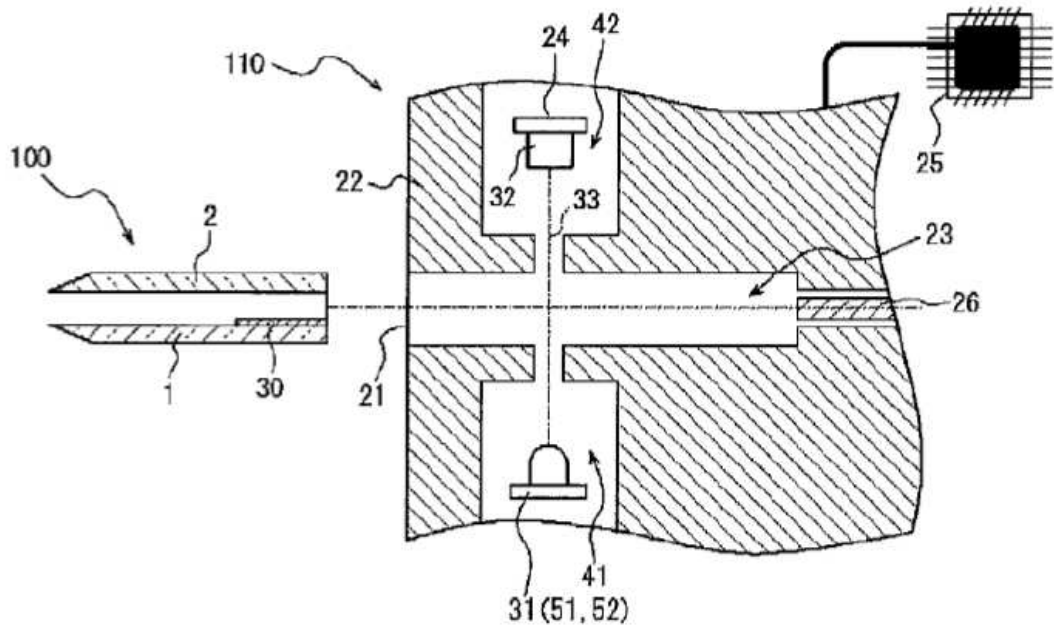


FIG. 5

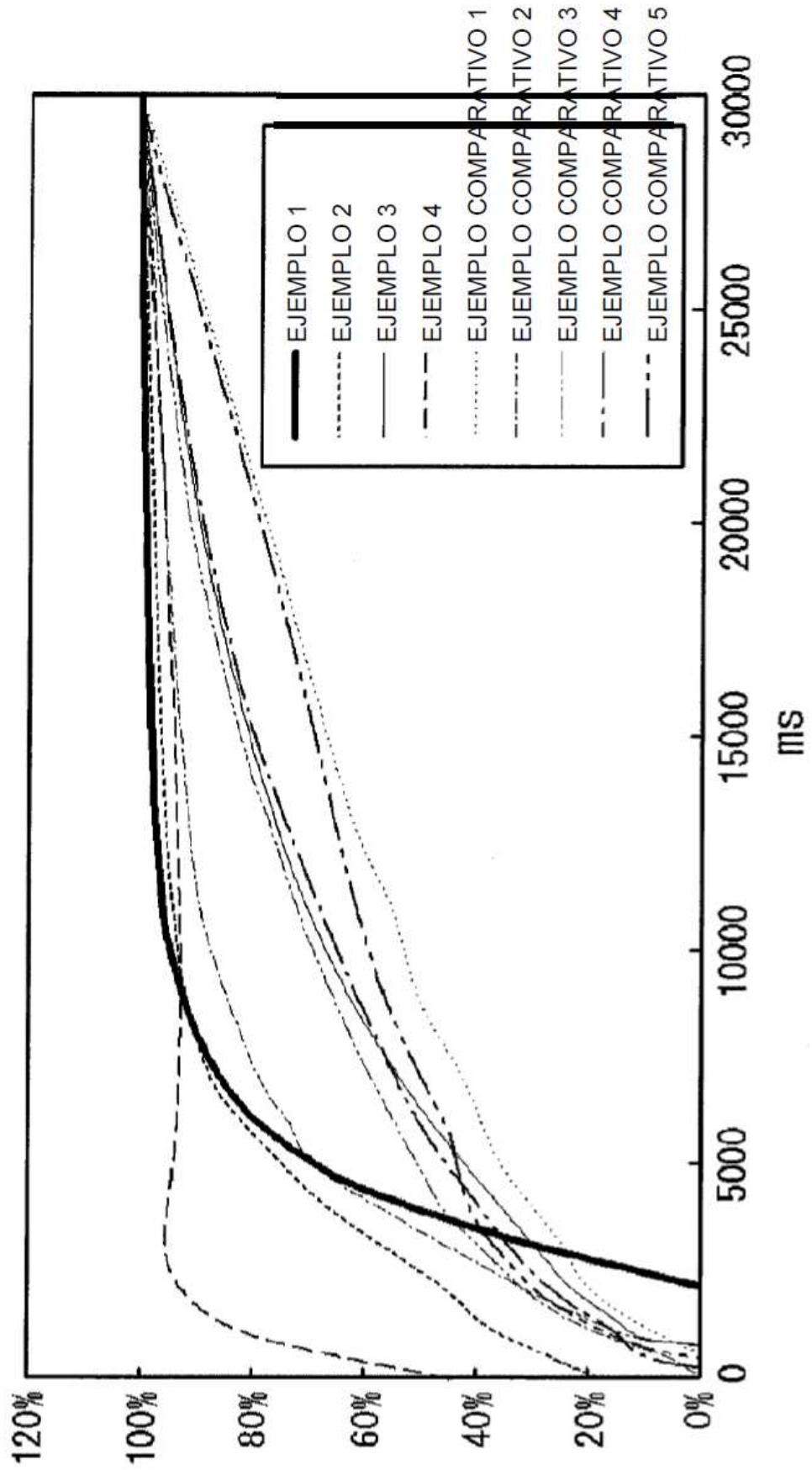


FIG. 6

