

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-526308

(P2010-526308A)

(43) 公表日 平成22年7月29日(2010.7.29)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
GO 1 N 27/02 (2006.01)	GO 1 N 27/02 D	2 G 0 6 0
A 6 1 B 5/1477 (2006.01)	A 6 1 B 5/14 3 3 2	4 C 0 3 8

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 43 頁)

(21) 出願番号 特願2010-506857 (P2010-506857)
 (86) (22) 出願日 平成20年5月9日(2008.5.9)
 (85) 翻訳文提出日 平成21年11月6日(2009.11.6)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2008/003732
 (87) 国際公開番号 W02008/138553
 (87) 国際公開日 平成20年11月20日(2008.11.20)
 (31) 優先権主張番号 11/746,465
 (32) 優先日 平成19年5月9日(2007.5.9)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 501205108
 エフ ホフマンーラ ロッシュ アクチエ
 ン ゲゼルシャフト
 スイス連邦、ツェーハーー4070 バー
 ゼル、グレンツアッハーシュトラーセ 1
 24
 (72) 発明者 バック、ハービー ビー
 アメリカ合衆国、46256 インディア
 ナ州、インディアナポリス、ベイ ブルック
 ク ドライブ 8147
 Fターム(参考) 2G060 AA07 AD06 AE20 AF01 AF06
 HA02 HC01 HC13
 4C038 KL01 KL09 KM01 KX01

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 非線形の試料応答を使用した検体測定のためのシステムおよび方法

(57) 【要約】

本発明のシステムおよび方法は、生物学的流体試料中の医学的に重要な成分の濃度を算定するために、ファラデー電流応答を発生するのに十分なAC励起電位が試料に印加された際に生物学的流体試料から発生する非線形のファラデー電流応答の線形成分を使用する。電流応答は、印加された電位による、試料中の電気化学的作用の励起により生じる。通常、印加されたAC電位に対する電流応答の線形成分は、医学的に重要な成分の濃度に相関し得る位相角および/またはアドミタンス情報を含む。また、通常、電流応答の基本線形成分が開示のシステムおよび方法において使用される。また、基本線形成分の高調波も使用され得る。他の方法および装置が開示される。

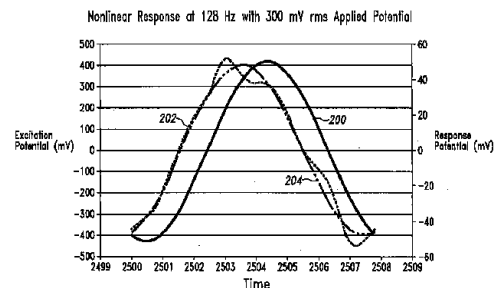


Fig. 2

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

試薬化合物と接触した生物学的流体の医学的に重要な成分の濃度を測定する方法であって、

- a) AC成分を有する第1の信号を生物学的流体に印加する工程であって、該AC成分が生物学的流体からファラデー電流応答を発生させるのに十分な大きさである工程と、
- b) AC成分に対する電流応答を測定する工程と、
- c) 電流応答の基本成分を測定する工程であって、該基本成分が第1の信号のAC成分の周波数と少なくとも実質的に同一の周波数を含む工程と、
- d) 基本成分から医学的に重要な成分の濃度の表示を測定する工程とを含む方法。

10

【請求項 2】

第1の信号がAC信号である請求項1記載の方法。

【請求項 3】

工程(d)が、基本成分のマグニチュードおよび/または位相角から前記表示を測定することを含む請求項1または2記載の方法。

【請求項 4】

第1の信号のマグニチュードが、約200～550mVrmsの間である請求項1～3のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 5】

第1の信号が、約10～1000Hzの周波数を有する請求項1～4のいずれか1項に記載の方法。

20

【請求項 6】

医学的に重要な成分の濃度が、基本成分のみから測定される請求項1～5のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 7】

第1の信号が、生物学的流体からファラデー電流応答を発生させるのに充分でない大きさの第2のAC成分をさらに含み、さらに、

- e) AC成分に対する電流応答を測定する工程と、
- f) 第2のAC成分に対する電流応答から干渉物の補正を判定する工程と、
- g) 干渉物の補正を使用して基本成分からの濃度の表示を調整する工程とを含む請求項1～6のいずれか1項に記載の方法。

30

【請求項 8】

前記工程(a)の前に生物学的流体が試薬化合物と接触していることを検出する工程をさらに含み、前記工程(d)および/または前記工程(g)が前記検出から約4秒以内に生じる請求項1～7のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 9】

第1の信号がDC成分をさらに含み、方法がさらに、

- h) DC成分に対する電流応答を測定する工程と、
- i) DC成分に対する電流応答から医学的に重要な成分の濃度の表示を測定する工程と、
- j) AC成分の基本成分からの表示を使用してDC成分からの表示を補正する工程であって、DC成分からの補正された表示が干渉物の補正を使用して調整される工程とを含む請求項1～8のいずれか1項に記載の方法。

40

【請求項 10】

生物学的流体の医学的に重要な成分の濃度を測定するためのシステムであって、該システムが、

少なくとも2つの電氣的に絶縁された電極と、該電極の少なくとも1つに近接または接触する試薬化合物とからなるバイオセンサと、

該バイオセンサの電極と電氣的に通信する測定装置であって、生物学的流体が少なくとも2つの電極および試薬化合物と接触し、電極が互いの電極、流体および試薬化合物と電氣的に通信する場合に、測定シーケンスおよびデータ評価を実施するように構成および配置

50

された装置とを備え、
前記測定シーケンスが、
少なくとも2つの電極を使用してAC成分を有する第1の信号を生物学的流体へ印加することであって、該AC成分が生物学的流体からファラデー電流応答を発生させるのに十分な大きさである印加と、
AC成分に対する電流応答の測定と、
電流応答の基本成分の測定であって、該基本成分が、第1の信号のAC成分の周波数と少なくとも実質的に同一の周波数を含む測定と、
基本成分から医学的に重要な成分の濃度表示を測定することを含むシステム。

【請求項11】

濃度の表示の測定が、基本成分のマグニチュードおよび/または位相角からの前記表示の測定を含む請求項10記載のシステム。

【請求項12】

測定シーケンスが、第1の信号の印加前に生物学的流体と試薬化合物との接触を検出することをさらに含み、濃度の表示の測定が検出から約4秒以内に生じる請求項10または11記載のシステム。

【請求項13】

第1の信号が、生物学的流体からファラデー電流応答を発生させるのに充分でない大きさの第2のAC成分をさらに含み、測定シーケンスが、第2のAC成分に対する電流応答の測定と、第2のAC成分に対する電流応答の位相角からの干渉物の補正の判定と、干渉物の補正の使用による基本成分からの濃度の表示に対する調整とをさらに含む請求項10～12のいずれか1項に記載のシステム。

【請求項14】

第1の信号がDC成分をさらに含み、測定シーケンスが、DC成分に対する電流応答の測定と、DC成分に対する電流応答からの医学的に重要な成分の濃度表示の測定と、AC成分の基本成分からの表示の使用によるDC成分からの表示の補正とをさらに含み、DC成分からの補正された表示が干渉物の補正を使用して調整される請求項10～13のいずれか1項に記載のシステム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、流体中の検体濃度の測定のための測定方法および装置に関する。特に、本発明は、血液中のグルコース濃度の測定に使用され得る方法および装置に関するが、これに限定されない。

【背景技術】

【0002】

特に、他の交絡物質の存在下においての物質の濃度の測定は、特に医学的診断などの多くの分野において重要である。たとえば、血液などの体液中のグルコースの測定は、糖尿病の有効的な治療に不可欠である。

【0003】

通常、糖尿病の治療は、基礎および食事時の2種類のインスリン治療をとる。基礎的インスリンは、しばしば就寝前に摂取される、継続性のたとえば持続放出インスリンである。食事時インスリン治療は、糖類および炭水化物の代謝を含む種々の要因により生じる血糖の変動を調節するための即効性インスリンの追加的投与を供する。血糖変動の適正な調節は、血中のグルコース濃度の正確な測定を必要とする。これが行われない場合、失明および糖尿病患者自身の指、手、足などの使用を最終的に奪い得る四肢の循環の損失を含む重度の合併症を生じ得る。

【0004】

たとえばグルコースなど、血液試料中の検体の濃度を測定するための複数の方法が既知である。このような方法は、一般的に、光学的方法および電気化学的方法の2つのカテゴ

10

20

30

40

50

リーの１つに分類される。光学的方法は、通常、試薬中のスペクトル変化を観測する反射分光または吸収分光を含む。このような変化は、検体の濃度を示す色変化を生じる化学的反応によってもたらされる。電気化学的方法は、通常、検体濃度を示す電流応答または電量応答のいずれかを含む。たとえば、Columbusの米国特許第4233029号明細書、Paceの米国特許第4225410号明細書、Columbusの米国特許第4323536号明細書、Muggliの米国特許第4008448号明細書、Liljaの米国特許第4654197号明細書、Szuminskyらの米国特許第5108564号明細書、Nankaiらの米国特許第5120420号明細書、Szuminskyらの米国特許第5128015号明細書、Whiteの米国特許第5243516号明細書、Dieboldらの米国特許第5437999号明細書、Pollmannらの米国特許第5288636号明細書、Carterらの米国特許第5628890号明細書、Hillらの米国特許第5682884号明細書、Hillらの米国特許第5727548号明細書、Crismoreらの米国特許第5997817号明細書、Fujiwaraらの米国特許第6004441号明細書、Priedelらの米国特許第4919770号明細書、Shiehらの米国特許第6054039号明細書を参照し、これらは全体的に参照文献としてここに組み入れられる。

10

20

30

40

50

【0005】

血中の化学物質濃度を測定する電気化学的方法の重要な制限は、検体の拡散に対する交絡変数および試薬の種々の有効成分の影響である。血糖測定の精度に対する制限の例には、（測定される特徴以外の）血液成分または状態の変化が含まれる。たとえば、ヘマトクリット（赤血球の濃度）の変化または血中の他の化学物質濃度の変化は、血液試料の信号発生に影響し得る。血液試料のビリルビン成分の変化は、血液化学の測定における交絡変数のさらに別の例である。

【0006】

血液試料中のヘマトクリットに関して、先行技術の方法は、試料中の血漿からの赤血球の分離を、たとえばガラス繊維フィルタまたは血漿のみをフィルムに進入可能にする孔形成を含む試薬フィルムに頼っていた。ガラス繊維フィルタによる赤血球の分離は測定に必要な血液試料の量を増加し、これは試験計測器の消費者の期待に反する。多孔性膜は、ヘマトクリット影響の減少に部分的に有効であるのみであり、所望の精度を達成するためには、遅延時間の増加および/またはAC測定（以下を参照）との組み合わせで使用されなければならない。

【0007】

また、先行技術の方法は、テストストリップ試薬上の試料のより長いインキュベーション時間を含むDC測定の使用により、試料のヘマトクリットの測定グルコース値に対する影響の規模を減少させることでヘマトクリット干渉を減少または除去することを試みた。このような方法はまた、大幅に増加した試験時間を被る。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

したがって、ヘマトクリットおよび血中の他の化学物質の濃度の変化を含む、交絡変数の存在下であっても正確に血糖を測定するシステムおよび方法が必要とされている。同様に、任意の生物学的流体の医学的に重要な成分を正確に測定するシステムおよび方法が必要とされている。本発明の目的は、このようなシステムおよび方法を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0009】

一実施の形態において、生物学的流体の医学的に重要な成分の濃度を測定するための方法が開示され、AC成分を有する第1の信号を生物学的流体に印加する工程であって、該AC成分が生物学的流体からファラデー電流応答を発生させるのに十分な大きさである、工程と、第1の信号に対する電流応答を測定する工程と、電流応答の基本成分を測定する工程と、基本成分から医学的に重要な成分の濃度の表示を測定する工程とを含む。

【 0 0 1 0 】

別の実施の形態において、生物学的流体の医学的に重要な成分の濃度を測定するための方法が開示され、第1のAC信号を生物学的流体に印加する工程であって、該第1のAC信号が生物学的流体からファラデー電流応答を発生させるのに十分な大きさである、工程と、第1のAC信号に対する電流応答を測定する工程と、電流応答の基本成分を測定する工程と、基本成分から医学的に重要な成分の濃度の表示を測定する工程とを含む。

【 0 0 1 1 】

さらに別の実施の形態において、血液試料のグルコース濃度を測定するための方法が開示され、AC成分を有する第1の信号を血液試料に印加する工程であって、該AC成分が血液試料からファラデー電流応答を発生させるのに十分な大きさである工程と、第1の信号に対する電流応答を測定する工程と、電流応答の基本成分を測定する工程と、基本成分からグルコース濃度の表示を測定する工程とを含む。

10

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 1 2 】

【 図 1 】 電位と時間との対比を示す図表であって、先行技術の電気化学テストストリップからの励起信号とこれに対する応答を示す。

【 図 2 】 電位と時間との対比を示す図表であって、本発明の第1の実施の形態の励起電位と、これに対する電気化学テストストリップからのファラデー応答と、該応答の基本成分とを示す。

【 図 3 】 本発明の一実施の形態の方法による、各々の第1のフーリエアドミッタンス応答成分の虚数部に対してプロットされた各々の第1のフーリエアドミッタンス応答成分の実数部の図表である。

20

【 図 4 】 本発明の一実施の形態による、いくつかのグルコース濃度の測定に対する正規化誤差と実際のグルコース濃度（パラメータ的に表示されたヘマトクリット濃度を有する）との対比の図表である。

【 図 5 】 本発明の一実施の形態により測定された、0 mg / d Lのビリルビンを含むいくつかの試料についての実際のグルコース濃度と測定グルコース濃度との対比の図表である。

【 図 6 】 本発明の一実施の形態により測定された、20 mg / d Lのビリルビンを含むいくつかの試料についての実際のグルコース濃度と測定グルコース濃度との対比の図表である。

30

【 図 7 】 本発明の一実施の形態により測定された、40 mg / d Lのビリルビンを含むいくつかの試料についての実際のグルコース濃度と測定グルコース濃度との対比の図表である。

【 図 8 】 25%のヘマトクリットを有するいくつかの血液試料について、本発明の一実施の形態および先行技術の測定技術を使用して得た試験データの表である。

【 図 9 】 45%のヘマトクリットを有するいくつかの血液試料について、本発明の一実施の形態および先行技術の測定技術を使用して得た試験データの表である。

【 図 10 】 65%のヘマトクリットを有するいくつかの血液試料について、本発明の一実施の形態および先行技術の測定技術を使用して得た試験データの表である。

40

【 図 11 】 パラメータ的に表示された励起電位高調波を有するいくつかの血液試料について、グルコース濃度と測定されたアドミッタンスとの対比の図表である。

【 図 12 】 応答の基本周波数成分の使用による、いくつかの血液試料についての実際のグルコース濃度と測定されたグルコース濃度との対比の図表である。

【 図 13 】 応答の第4高調波の周波数成分を使用した、図12の図表にて使用されたいくつかの血液試料についての実際のグルコース濃度と測定されたグルコース濃度との対比の図表である。

【 図 14 】 応答の第5高調波の周波数成分を使用した、図12の図表にて使用されたいくつかの血液試料についての実際のグルコース濃度と測定されたグルコース濃度との対比の図表である。

50

【図15】0.5秒の試験において128Hzの励起信号を使用した、いくつかの血液試料についての正規化誤差と対照グルコースとの対比の図表である。

【図16】1.0秒の試験において128Hzの励起信号を使用した、いくつかの血液試料についての正規化誤差と対照グルコースとの対比の図表である。

【図17】3.0秒の試験において128Hzの励起信号を使用した、いくつかの血液試料についての正規化誤差と対照グルコースとの対比の図表である。

【図18】0.5秒の試験において3つの周波数励起信号を使用した、いくつかの血液試料についての正規化誤差と対照グルコースとの対比の図表である。

【図19】1.0秒の試験において3つの周波数励起信号を使用した、いくつかの血液試料についての正規化誤差と対照グルコースとの対比の図表である。

【図20】3.0秒の試験において3つの周波数励起信号を使用した、いくつかの血液試料についての正規化誤差と対照グルコースとの対比の図表である。

【図21】DC励起信号を使用した、いくつかの血液試料についての正規化誤差と対照グルコースとの対比の図表である。

【図22】DCおよび2つの低電位AC周波数を含む励起信号を使用した、いくつかの血液試料についての正規化誤差と対照グルコースとの対比の図表である。

【図23】DC信号、低電位AC信号および高電位AC信号を含む励起信号を使用した、いくつかの血液試料についての正規化誤差と対照グルコースとの対比の図表である。

【図24】高電位AC励起信号を使用した、いくつかの血液試料についての正規化誤差と対照グルコースとの対比の図表である。

【図25】高電位AC励起信号および2つの周波数を有する低電位AC励起信号を使用した、いくつかの血液試料についての正規化誤差と対照グルコースとの対比の図表である。

【図26】ここで説明した方法の使用による一実験に利用された対称的なセンサ設計の電極パターンの平面図である。

【図27】ニトロソアニリンおよびその誘導体を含む試薬化合物を使用した場合の種々の励起電位についての電流応答とグルコース濃度との対比のグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0013】

添付の図面を参照して、本発明を例証としてのみ、さらに詳細に説明する。

【0014】

本発明の原理についての理解を促進するために、図面に記載された実施の形態を参照し、またこれらの実施の形態を説明するために特定の用語が使用される。それでも、本発明の範囲の限定が意図されていないことが理解される。本発明に関連する当業者が通常検討すると考えられる、説明の装置における変更および修正、およびここに説明された本発明の原理のさらなる応用の保護が望まれる。特に、本発明は血糖試験装置および測定方法について検討されているが、本発明は他の検体および他の試料類の測定のための装置に使用可能であることが考慮される。このような代替的实施の形態は、ここで検討される実施の形態に対して当業者に明らかな一定の適合を必要とする。

【0015】

本発明によるシステムおよび方法は、流体中の検体の正確な測定を可能にする。特に、検体の測定は、誤差を生じ得る干渉物の存在下であっても依然として正確である。たとえば、本発明による血糖値計測器は、一般的に試料のヘマトクリット値の変化により生じる誤差なしに血糖濃度を測定する。血糖の正確な測定は、糖尿病患者の血糖の不適切な調節による失明、循環損失および他の合併症の予防にきわめて有益である。本発明のシステムおよび方法のさらなる利点は、測定をより少量の試料およびより複雑でない計器でさらに迅速に実施することを可能にし、糖尿病患者が自身の血糖値を測定するのにより都合が良い。同様に、血液、尿または他の生物学的流体中の他の検体の正確で迅速な測定は、広範な病状の改善した診断および治療を提供する。

【0016】

グルコースの測定のためのシステムに関して、電気化学的血糖計測器は、通常（しかし

10

20

30

40

50

ながら常にではない)、試薬の存在下で血液試料の電気化学反応を測定する。試薬はグルコースと反応して、さもなければ血中には存在しない電荷担体を生じる。その結果、所与の信号の存在下での血液の電気化学的反応は、主として血糖濃度によることが意図される。しかしながら、副次的に、所与の信号に対する電気化学反応は、ヘマトクリットおよび温度を含む他の要因にも左右される。血糖測定に対するヘマトクリットの交絡影響について述べており、全体として参照文献として個々に組み入れられる、たとえば、米国特許第5243516号明細書、米国特許第5288636号明細書、米国特許第5352351号明細書、米国特許第5385846号明細書、米国特許第5508171号明細書および米国特許第6645368号明細書を参照。さらに、一定の他の化学物質が、たとえば尿酸、ビリルビンおよび酸素を含む血液試料を通る電荷担体の移動に影響することがあり、これによりグルコースの測定に誤差を生じる。

10

【0017】

血糖測定のためのシステムおよび方法に向けられた本発明による一実施の形態は、通常、電気化学セル内にて生じる著しい電気化学反応と、AC電位から生じるファラデー電流応答の発生とをもたらすのに十分な規模を有する印加AC電位によって試料を電気化学的に分析することで作用し、セルの応答の分析方法は応答データの線形分析を含む。セルがAC電位に対して非線形応答を発生した場合であっても、印加された基本周波数の高調波を近似させることにより、生物学的流体試料の検体濃度を測定するためのきわめて有用なデータを電流応答の基本成分に見出すことができる(すなわち、第1高調波が印加AC電位の基本周波数と同一または実質的に同一な周波数を有する)。血液試料のグルコース濃度を測定することに向けられた一実施の形態において、ここに開示された測定および分析方法は、血液試料中のヘマトクリットおよび他の干渉物に対して比較的無感応な測定値を生じる。

20

【0018】

全体としてここに参照文献として組み入れられる、係属中の米国特許第10/688312号明細書(米国特許出願公開第2004/015733号明細書)に開示されているように、比較的低い周波数および低い電位のAC信号に対する電流応答の位相角は、フェリシアン化カリウムなどの可逆性の強い酸化還元メディエータを含む試薬の存在下で流体試料の検体内容に関する情報を得るために使用され得る。例として、センサ内のその特定の試薬により、約300mVの印加DC電位の相異は定電圧電流測定においてファラデー電流応答を発生させるのに適している。同様に、たとえば約56.56mVrmsの印加AC電位はファラデー電流応答を発生させるのに充分である。ニトロソアニリンおよびその誘導体などの異なる試薬化合物をアンペロメトリックセンサにて使用することもできることに留意してほしい。全体としてここに参照文献として組み入れられる、たとえば、米国特許第5122244号明細書および米国特許第5286362号明細書、および係属中の米国特許出願第2005/0013731号明細書、米国特許第2005/0016844号明細書、米国特許第2005/0008537号明細書および米国特許第2005/0019212号明細書など参照。これらの試薬を有するセンサにおいて、定電圧電流測定においてファラデー電流応答を発生させるために、たとえば450~550mVなどの比較的大きなDC電位差がセンサに好ましくは印加される。図27を参照して、一連の実験データによると、約200mV~約500mVの範囲のDC電位は、ニトロソアニリンおよびその誘導体などを含む試薬化合物を使用する定電圧電流測定システムにおいてファラデー電流応答を発生させるのに充分である。同様に、好ましいファラデー電流応答を発生させるために、300mVrmsなどの比較的大きなAC電位を、好ましくは、ニトロソアニリンおよびその誘導体を含む試薬化合物を使用するセンサに印加すべきである。印加AC信号のマグニチュードを変化させ、AC応答特性を測定することにより、電気化学センサに関する当業者は、ここに含まれる教示と合わせて、センサに含まれる任意の特定の試薬に対する好ましい電位を決定することができる。したがって、有用なファラデー電流応答を発生させるために、異なる試薬は異なる印加電位のしきい値を必要とし得る。

30

40

50

【 0 0 1 9 】

ここで使用されるように、各々の場合において特定の試薬が使用される場合において、低電位 A C 励起とはファラデー電流応答を発生させるために充分でない印加 A C 電位のことをいい、高電位 A C 励起とはファラデー電流応答を発生させるために充分な印加 A C 電位のことをいう。状況によっては、所与の高電位 A C 励起に対するファラデー電流応答は、応答が非線形特性を有すること、すなわち、印加正弦波形が非正弦応答を生じることをもたらす。

【 0 0 2 0 】

図 1 を参照して、前述で引用した同時係属中の米国特許出願公開第 2 0 0 5 / 0 0 1 3 7 3 1 号明細書の開示にしたがって構築された電気化学テストストリップを使用して試験が実施された。すなわち、本出願を通して開示された該試験を実施するために使用された電気化学テストストリップは、インディアナ州、インディアナポリスのロシュダイアグノスティックス社により製造および販売されているアキュチェック（登録商標）アピバ（商標）テストストリップを含む。

10

【 0 0 2 1 】

測定は電気化学試験スタンドにて実施され、該スタンドは、アジレント社の V X I 要素に基づき構成され、要求された組み合わせおよび順序により A C および D C 電位をセンサに印加して得られたセンサの電流応答を測定するようにプログラム可能である。データは、マイクロソフト（登録商標）エクセル（登録商標）を使用して分析するために、電気化学分析器からデスクトップコンピュータに転送された。測定は、適当な周波数応答分析器およびデジタル信号取得システムを有する任意の入手可能なプログラム可能なポテンシostatにより実施可能であった。商業用途において、該方法は、専用の低価格のアキュチェック（登録商標）アピバ（商標）血糖計測器などの携帯型測定装置にて実施可能である。このような場合において、測定パラメータは、計測器のファームウェアに含まれるか、または提供されることが可能であり、測定順序およびデータの評価はユーザとの相互作用なしに自動的に実施される。たとえば、前述のプログラム可能なポテンシostatの使用により、結果が処理されて、ユーザが入手および/またはユーザに表示可能になるまで、検体を含む試料がバイオセンサに適用され装置により検出されてから、約 4 秒、約 2 秒またはわずか約 1 秒以内となるように測定が実施され、結果が分析された。同様に、アキュチェック（登録商標）アピバ（商標）血糖計測器のファームウェアは、測定パラメータを有するように提供可能であり、該パラメータは、試料が投与されて試薬化合物との接触が計測器により検出された後、同様の時間、すなわち約 4 秒、約 2 秒またはわずか約 1 秒以内に測定シーケンス、データ評価および結果の表示が生じるように構築および構成される。

20

30

【 0 0 2 2 】

図 1 において、全血試料が適用された電気化学テストストリップに A C 励起電位 1 0 0 が印加されたことを示す電位対時間の第 1 の図表が示されている。これは、テストストリップ電極にて電気化学作用を励起しないように選択された低電位 A C 励起、すなわちファラデー電流応答を発生させるのに充分でない先行技術の低電位 A C 励起の典型例である。励起電位 1 0 0 は、9 m V r m s の電圧において 1 2 8 H z シヌソイドであった。また、この励起に対するテストストリップの測定された応答が 1 0 2 にて示されている。図示されるように、応答 1 0 2 は線形で、予測された位相シフトを有する励起電位 1 0 0 の周波数特性および正弦派形状を保持する。

40

【 0 0 2 3 】

図 2 は、図 1 に示されたデータを生じるために使用されたものと同一種の電気化学テストストリップおよび血液試料成分に印加された、本発明の第 1 の実施の形態の励起電位 2 0 0 を示す電位対時間の第 2 の図表である。励起電位 2 0 0 も 1 2 8 H z シヌソイドであったが、励起電圧は 3 0 0 m V r m s であり、これはテストストリップでの電気化学作用と、この特定のテストストリップ構造および試薬化合物にてファラデー電流応答を生じるのに充分な高電位 A C 励起である。このような電気化学作用の形跡は、テストストリップ

50

にて測定された電流応答 202 によって供される。応答 202 は励起電位の純正弦波形状を保持せず、AC 励起周波数と同一または実質的に同一の周波数の基本成分と混合された高次調波の存在により生じた非線形状を示す。

【0024】

実質的に試料中の干渉物質の影響なしに試料の検体濃度を正確に測定するために、ここに開示される種々の実施の形態は、非線形電流応答の基本成分の分析を利用する。一実施の形態において、応答 202 はアドミッタンス値として測定され、応答 202 の成分は、図 2 に示された第 1 のフーリエ成分 204 を生じる応答 202 データのフーリエ変換を実施することなどにより得られる。第 1 のフーリエ成分が電流応答 202 の基本成分（すなわち、AC 励起周波数と同一または実質的に同一の周波数を有する応答 202 の成分）を示し、たとえば高速フーリエ変換（FFT）または離散フーリエ変換（DFT）の手段など、先行技術において既知の多くの方法のうちの一つにより得られることが当業者に理解される。

10

【0025】

センサの電流応答の基本成分が測定されると、基本成分、励起電位およびオームの法則のベクトル形（ $E = IZ$ ）からセンサのインピーダンスまたはその逆のアドミッタンスを算出可能である。この場合において、量 E （電位）、 I （電流）および Z （インピーダンス）はマグニチュードおよび方向を有するベクトル量である。インピーダンスベクトルは、しばしばそのマグニチュードおよび位相角を参照することにより分析される。オームの法則のベクトル形から、インピーダンスの位相は電位ベクトル（ E ）と電流ベクトル（ I ）との間の角度である。

20

【0026】

アドミッタンスもまた、マグニチュードおよび方向を有するベクトルである。時として、マグニチュードおよび方向による代わりに、デカルト座標の順序対としてベクトルを分析することが都合良い。このため、通常デカルト座標面の X 軸は実軸を示し、この軸に沿ってプロットされた値はインピーダンスまたはアドミッタンス、あるいは時として同相分の実数部と称される。同様に、 Y 軸に沿ってプロットされた値は虚数部または損失角成分と称される。

【0027】

時として、電気化学インピーダンスは、等価回路モデルにより分析される。これは、電気部品の理論的収集物であり、同一の励起信号を受けるように構成される場合には、検討中の電気化学システムと同一のインピーダンスを有する。分析電気化学システムは理想的な電気部品ではないため、等価回路モデルのいくつかの構成要素は、レジスタやコンデンサなどの実際の電気部品ではなく、拡散に対するワールブルグ要素および電極表面の非理想性を説明する低位相要素などの数学的記述である。一般的なバイオセンサのテストトリップのための等価回路モデルは、全体的に参照文献としてここに組み入れられる、米国特許第 6645368 号明細書に記載されている。アキュチェック（登録商標）アピバ（商標）センサの等価回路モデルは、前述の測定方法によるインピーダンスデータの評価を補助するように作製された。

30

【0028】

図 3 は、各々が異なるグルコース値を有する 7 つの血液試料の分析による、基本成分に対するアドミッタンス（ Y_{real} ）の実数部と基本成分に対するアドミッタンス（ Y_{imag} ）の虚数部との対比を示す。実数部と虚数部とは、式 1 および 2 に表された関係を使用して、測定されたアドミッタンスのマグニチュードと位相角とから算定される。

40

【0029】

【数 1】

$$Y_{\text{real}} = Y_{\text{mag}} * \cos (Y_{\text{phase}}) \quad (\text{式 1})$$

$$Y_{\text{imag}} = Y_{\text{mag}} * \sin (Y_{\text{phase}}) \quad (\text{式 2})$$

ここで、 Y_{mag} は測定アドミッタンスのマグニチュード、 Y_{phase} は測定アドミッタンスの位相角、 Y_{real} は測定アドミッタンスの実数部および Y_{imag} は測定アドミッタンスの虚数部である。

【0030】

10

7つのデータ群のうち5つに対して描かれた適合線 300a ~ 300e により示されるように、試料が高電位 AC 励起により励起された場合、基本成分の実数部と虚数部とはきわめて高い相関関係がある。さらに、300a ~ 300e のすべての線は同一点に収束する。各々の 300a ~ 300e の線の傾斜は、データを生じた試験試料のグルコース値に関する。収束切片が理想的に原点 (0, 0) にある場合、試験試料のグルコース値に対応するパラメータは、AC 励起信号に対する電流応答の基本成分の位相角の正接となる。しかしながら、これらの結果が得られたシステムの切片は原点にないため、グルコース値は、式 3 に表されるように、異なる原点を補正して、AC 励起信号に対する電流応答の基本成分の位相角の関数としてより正確に算定される。

【0031】

20

【数 2】

$$\text{glucose} = F((Y_i - Y_{i0}) / (Y_r - Y_{r0})) \quad (\text{式 3})$$

ここで、 Y_i は電流応答の基本成分のアドミッタンス応答の虚数部、 Y_{i0} は補正切片 (Y_{i0} , Y_{r0}) の虚数部、 Y_r は電流応答の基本成分のアドミッタンス応答の実数部および Y_{r0} は補正切片 (Y_{i0} , Y_{r0}) の実数部である。

【0032】

30

座標原点の変更、すなわち特定の分析システムにおける補正切片の決定は、問題の検体について関心のない成分を等価回路モデルから除去することに相当する。たとえば、アキチュエック (登録商標) アビバ (商標) モデルにおいて、溶液抵抗成分のインピーダンスおよび電極容量成分のインピーダンスはセンサの等価回路モデルから除去されて、センサのファラデー作用および拡散作用によるインピーダンスのみが残る。これらの値は、異なる試料についてセンサから収集されたデータを分析することにより実験的に決定される。その後、この値は、同一の構成を有する他のセンサ、試薬および試料の種類からのデータを分析するために使用され得る。補正切片は、通常、センサの形状および試薬要素により決定されるが、この切片は、各々特定のセンサおよび試薬構成に対して固定されると想定できる。代替的に、補正は、低周波数の高電位測定に加えて、その前後または同時に実施される高周波数の低電位 AC 測定など、他の電位または他の周波数にて収集されたデータを検証することにより決定可能である。

40

【0033】

また座標の適正な新たな原点は、本実施例にて説明されるように経験的に決定することも可能である。すなわち、センサ実験に対するデータ点を座標軸にプロットし、線を引いて最大共通の交点を決定することもできる。その後、この点は、同一の構成、試薬および試料の種類を有する他のセンサからのデータを分析するために使用され得る。

【0034】

図 4 は、式 (3) の方法を使用して、5つの異なるヘマトクリット値 (約 20, 35, 50, 60 および 70%) および 5つの異なるグルコース値 (約 35, 120, 330, 440 および 600 mg / dL) を有する血液試料の共変量試験から得られたグルコースデータを示す。ここに開示された手順を使用して、血液試料は試薬化学物質を含有するテ

50

ストストリップに適用され、ファラデー電流応答を生じるのに十分な大きさの励起電位を受けた。電流応答データの基本成分から、アドミッタンスの実数部および虚数部は、図3に関する説明のようにプロットされ、試料の予測グルコース値は式(3)に関して前述したように算定された。図4において、正規化されたグルコースエラーが試験試料の実際のグルコース濃度に対してプロットされており、試料のヘマトクリット濃度はパラメータ的に表示されている。図示されるように、本発明の方法は、ヘマトクリット濃度の変化では、報告されたグルコース値のきわめて小さい正規化エラーの広がりを生じており、本方法が試料中のヘマトクリット濃度に比較的無感応であることを示す。図4にプロットされた200のデータ点のうちのみを除き、真のグルコース濃度の $+/- 15 \text{ mg/dL}$ 内であった。

10

【0035】

ここに開示された本発明を具現化するシステムおよび方法は、全血試料のグルコース試験の精度を一般的に減少する他の干渉物に対しても比較的無感応である。たとえば、前述の記載の方法は、3つの異なるグルコース濃度(40, 120および450 mg/dL)および3つの異なるビリルビン濃度(0, 20および40 mg/dL)を有する全血試料の共変量調査においてグルコース濃度を測定するために使用された。図5は、0 mg/dLのビリルビンを有する試料についての調査結果を示し、前述の方法を使用して測定および算定されたグルコース濃度に対してプロットされた実際のグルコース濃度を示す。図示されたとおり、 R^2 相関係数は0.9901である。図6は、20 mg/dLのビリルビンを有する試料に対する調査結果を示し、前述の方法を使用して測定および算定されたグルコース濃度に対してプロットされた実際のグルコース濃度を示す。図示されたとおり、 R^2 相関係数は0.996である。最後に、図7は、40 mg/dLのビリルビンを有する試料に対する調査結果を示し、前述の方法を使用して測定および算定されたグルコース濃度に対してプロットされた実際のグルコース濃度を示す。図示されたとおり、 R^2 相関係数は0.9962である。当業者に明らかなように、本発明のシステムおよび方法を使用する場合、ビリルビン濃度は干渉物として本質的に除去される。したがって、本発明のシステムおよび方法は、新生児の試料など、高ビリルビン濃度の可能性の血液試料に対して有用である。

20

【0036】

全血試料およびアキュチェック(登録商標)アピバ(商標)センサを使用する別の調査において、本発明のシステムおよび方法の実施の形態は、比較的低いグルコース値を有する試料の標準的な(先行技術の)DC電流測定グルコース測定と比較された。共変量調査は、3つの異なる標的グルコース値(63~128 mg/dLの範囲)および3つの異なる標的ヘマトクリット値(25%, 45%および65%)を有する試料を使用して実施された。各々の試料について、ここで説明したシステムおよび方法、ならびに標準的な先行技術のコットレルDC電流応答法(Cottrellian DC amperometric techniques)を使用してグルコース濃度が測定された。試験結果は図8~10に示される。

30

【0037】

図8において、63 mg/dL、90 mg/dLおよび126 mg/dLのグルコース値および25%の標的ヘマトクリットを有する3つの試料が、ここで説明したシステムおよび方法、ならびに標準的な先行技術のコットレルDC電流応答法を使用して試験された。本発明を具現化するシステムおよび方法を使用した試験は、128 Hzにて300 mV rmsの正弦波励起電位で実施され、標準偏差が1.303~2.096の範囲であり最大誤差が5.2 mg/dLの実際と異なる算定グルコース値を得た。これに対して、先行技術のDC試験は、標準偏差が9.803~10.472の範囲であり最大誤差が72.38 mg/dLの実際と異なる算定グルコース値を得た。

40

【0038】

図9において、67 mg/dL、89 mg/dLおよび113 mg/dLのグルコース値および45%の標的ヘマトクリットを有する3つの試料が、ここで説明したシステムおよび方法、ならびに標準的な先行技術のコットレルDC電流応答法を使用して試験された

50

。本発明のシステムおよび方法を使用した試験は、128 Hzにて300 mV rmsの正弦波励起電位で実施され、標準偏差が1.159～2.347の範囲であり最大誤差が5.04 mg/dLの実際と異なる算定グルコース値を得た。これに対して、先行技術のDC試験は、標準偏差が10.056～11.289の範囲であり最大誤差が56.44 mg/dLの実際と異なる算定グルコース値を得た。

【0039】

図10において、72 mg/dL、98 mg/dLおよび128 mg/dLのグルコース値および65%の標的ヘマトクリットを有する3つの試料が、ここで説明したシステムおよび方法、ならびに標準的な先行技術のコットレルDC電流応答法を使用して試験された。本発明のシステムおよび方法を使用した試験は、128 Hzにて300 mV rmsの正弦波励起電位で実施され、標準偏差が2.452～4.506の範囲であり最大誤差が7.93 mg/dLの実際と異なる算定グルコース値を得た。これに対して、先行技術のDC試験は、標準偏差が10.117～15.647の範囲であり最大誤差が76.44 mg/dLの実際と異なる算定グルコース値を得た。明らかに、本発明のシステムおよび方法は、先行技術の手法に対して精度（最大誤差）および一貫性（標準偏差）において著しい改善を供する。

10

【0040】

実験は、本発明を具現化するシステムおよび方法と、電流応答の高次調波によるグルコース算定とを比較するためにも実施された。再び、アキュチェック（登録商標）アピバ（商標）センサを使用して、11 mg/dL、122 mg/dL、333 mg/dLおよび543 mg/dLのグルコース値を有する試料が、試験試料からファラデー電流応答を発生させるのに充分高い、周波数128 Hzにて300 mV rmsの正弦波励起電位を受けた。図11は、4つのグルコース値の各々について、基本周波数と、第2～第5高調波周波数とにおいて測定された試料のアドミッタンスをプロットしている。グラフから示されるように、基本、第4および第5高調波のみがグルコース値と測定アドミッタンスとの依存性を示しており、これらのデータセットのそれぞれが、図12～14に示されるように、より詳細に調査された。

20

【0041】

これらの実験から、前述のシステムおよび方法において基本成分を使用することはきわめて高い精度を供することは明らかであるが、ファラデー電流応答が非線形であるシステムにおいて、他の高調波成分もまた、検体濃度の比較的正確な算定を供するために、このようなシステムおよび方法において使用可能である。したがって、アキュチェック（登録商標）アピバ（商標）センサの化学的性質および構成を使用するグルコース測定システムにおいて、第4および第5高調波を使用することも可能である。異なるセンサ構成を使用した別の検体システムまたは別のグルコースシステムにおいて、同様に別の高調波が有用であり得る。また、以下の図13および14についての検討において見られるように、特に一定の検体濃度を超える場合に精度が減少し、基本成分の代わりに高調波を使用する実用性が損なわれ得る。それにもかかわらず、高調波の使用は、制限状況下において実際に有用な結果を提供し、また本発明の実施の形態にて検討すべきである。

30

【0042】

図12は、予測グルコース値（基本周波数データを使用して、本発明を具現化するシステムおよび方法の使用により算定された）に対する実際のグルコース値をプロットしている。図示されるように、本発明の手法は、相関係数（ R^2 ）が0.9825のきわめて正確な予測グルコース値を提供する。これは、低い実際のグルコース値ならびに高い実際のグルコース値でも同様であった。

40

【0043】

図13は、予測グルコース値（第4高調波周波数データを使用して、本発明を具現化するシステムおよび方法の使用により算定された）に対する実際のグルコース値をプロットしている。図示されるように、本発明の手法における第4高調波周波数データの使用は、予測グルコース値の精度を著しく低下させ、相関係数（ R^2 ）は0.8696に減少した

50

。それにもかかわらず、全体的な精度は減少したが、低い実際のグルコース値から 333 mg / d L の試料の間まで精度は依然として高く見られる。

【0044】

図14は、予測グルコース値（第5高調波周波数データを使用して、本発明を具現化するシステムおよび方法の使用により算出された）に対する実際のグルコース値をプロットしている。図示されるように、本発明の手法における第5高調波周波数データの使用は、予測グルコース値の精度を、第4高調波の使用により得た精度をさらに下回って著しく低下させ、相関係数（ R^2 ）は0.7659に減少した。それにもかかわらず、第4高調波のデータと同様に、全体的な精度は減少したが、低い実際のグルコース値においても精度は依然として高く見られる。

10

【0045】

前述のことから理解されるように、本発明のシステムおよび方法は、生物学的流体試料中の検体の高精度の測定を提供する。本発明のシステムおよび方法は、血液試料のグルコース濃度の測定において特に有用である。本発明を具現化する最も正確なシステムおよび方法は、ファラデー電流応答を発生させるのに充分大きな励起電位が試料に印加される際の試験試料から生じた電流応答の基本周波数成分を利用する。前述において詳細に説明した測定は300 mV r m および 128 Hz にて実施されたが、ある測定に対して最も有用な励起信号のマグニチュードおよび周波数は、物理的なテストストリップ（バイオセンサ）の設計およびテストストリップにて使用される試薬の選択を含む多くの要因により決定される。特定のセンサおよび試薬に対する最も有用な電位および周波数の選択は、本開示にわたり記載された方向性に照らして、過度の実験を行わずに当業者により容易に達成される最適化である。

20

【0046】

また、交流印加電位は、前述の説明の試験において使用された純粋な正弦波信号に加えて多くの形状を有し得ることが当業者に理解される。ここで使用されるように、「AC成分を有する信号」という表現は、いくつかの交流電位（電圧）部を有する信号を称する。たとえば、信号は、100%の交流電位（電圧）を有しDC部分のない「AC信号」であることがあり、または信号は、時間により分離されたACおよびDC部分を有することがあり、あるいは、信号は、DCオフセットを有するAC（ACおよびDC信号の重畳）であり得る。さらに、AC部分は、時間的な隔たりをもって、あるいは連続して速やかに、順に印加される複数の周波数と、また複数の周波数信号として同時に印加される複数の周波数とを含み得る。

30

【0047】

後者に関して、ここに説明したシステムおよび方法は、また、複数のAC励起による流体試料中の検体濃度の測定の際にも有用である。たとえば、きわめて短時間で正確な測定結果を達成するために、同時係属中の米国特許出願公開第2004/0157339号明細書、米国特許出願公開第2004/0157337号明細書、米国特許出願公開第2004/0157338号明細書、米国特許出願公開第2004/0260511号明細書、米国特許出願公開第2004/0256248号明細書および米国特許出願公開第2004/0259180号明細書に開示された方法と組み合わせてここに開示された方法の有用性を実証するため、さらなる実験が実施された。また、このさらなる実験は、AC励起に加えられたDCのオフセットなしに複数周波数のAC励起波形との組み合わせで正確な結果を達成するここに開示された方法の有用性を実証し、これは、DC測定が印加励起の極性変化のために感知した化学物質を永久的に変化させるようにAC信号収集はこれを変化することはないため、短時間での測定時間を可能にするのみならず、適応測定順序を可能にするものである。さらに、AC信号の追加の周波数は、同時係属中の米国特許出願公開第2004/0157339号明細書、米国特許出願公開第2004/0158337号明細書、米国特許出願公開第2004/0157338号明細書、米国特許出願公開第2004/0260511号明細書、米国特許出願公開第2004/0256248号明細書および米国特許出願公開第2004/0259180号明細書に開示された方法に

40

50

より低励起 A C 電位にて印加され、位相角が特定の妨害因子の表示を供し、1 以上の干渉物の修正の判断がされて流体試料中の検体濃度のより正確な測定に使用され得る非ファラデー電流応答を発生させる。

【 0 0 4 8 】

この実験において、6 つの異なるグルコース標的濃度 (3 0 、 6 0 、 9 0 、 2 5 0 、 4 0 0 および 6 0 0 m g / d L) および 3 つの異なるヘマトクリット標的濃度 (2 5 % 、 4 5 % および 6 5 %) を有する全血試料が共変量調査において分析された。同時複数周波数の励起波形は、一周期において 3 0 0 m V r m s 、 1 0 周期において 9 m V および 1 0 0 周期において 9 m V r m s の正弦波を合計することにより生成された。これは、1 / 1 0 / 1 0 0 の周波数比での分析に使用される 3 つの周波数を付与した。この励起信号は、1 2 8 H z の繰り返し率にてセンサに印加されたため、基本周波数にて印加され、分析に利用可能であった周波数は、1 2 8 H z 、 1 2 8 0 H z および 1 2 8 0 0 H z であった。データは 1 0 0 m s 間隔で収集された。5 0 0 m s 、 1 0 0 0 m s および 3 0 0 0 m s で終了した 1 0 0 m s 間隔のデータが分析された。

10

【 0 0 4 9 】

まず、D F T (離散フーリエ変換) を使用して、測定されたデータから 1 2 8 H z の基本周波数データが抽出された。このデータは、前述と同一の方法を使用して分析された。すなわち、アドミッタンスの実数部および虚数部が算定されて互いに対してプロットされ、自然原点から補正された切片が決定されてデータが一転に収束し、そして補正された点とデータセットを接続する線の傾斜が決定された。実験において使用された分析ソフトウェアを適合させるために、この値は次の式により変換されて、グルコースの増加とともに増加する正值パラメータを作成した。

20

【 0 0 5 0 】

【 数 3 】

$$K = 90 - \text{Arctan}(\text{slope}) \quad (\text{式 4})$$

$$\text{Glucose} = \text{Intercept} + \text{Slope} * (K) \wedge \text{Power} \quad (\text{式 5})$$

30

モデルから、パラメータの切片、傾斜および指数の非線形適合によるグルコースに対する検量線を作成した後、当業者に理解されるように、予測グルコース値は各々の測定試料に対して算定され、トータルシステムエラー (T S E) がそれぞれの時点において算定された。

【 0 0 5 1 】

また、低電位 A C 励起を有する他の周波数からのデータが D F T を使用して原信号から抽出された。アドミッタンスのマグニチュードおよび位相が算出され、前述と同じ方法で較正モデルにおいて使用された。

【 0 0 5 2 】

図 1 5 ~ 1 7 において、それぞれ、投与検出から 0 . 5 秒、1 . 0 秒および 3 . 0 秒において、1 2 8 H z のデータのみを使用して、正規化誤差が対照グルコース値に対してプロットされた。図 1 8 ~ 2 0 において、それぞれ、0 . 5 秒、1 . 0 秒および 3 . 0 秒において、1 2 8 H z 、 1 2 8 0 H z および 1 2 8 0 0 H z のデータを使用して、正規化誤差が対照グルコース値に対してプロットされた。6 のデータセットの各々についてのトータルシステムエラーは次の表 1 に要約される。

40

【 0 0 5 3 】

【表 1】

表1
トータルシステムエラー

時間	128 Hz のみ	128 Hz + 1280 Hz + 12800 Hz
0.5 秒	17%	13%
1.0 秒	14.7%	7.7%
3.0 秒	34.4%	7.6%

10

【0054】

前述の実験は、きわめて短時間において検体の同時測定および干渉物に対する補正のための励起信号として使用される、連続した混合周波数波形の実現可能性を明確に示す。携帯型計測器または他の適当なプログラム可能なポテンショスタットによる、データの処理と結果の表示とのための時間を含み、表1にまとめられた測定の合計測定時間は、約4秒、約2秒またはわずかに約1秒であり得る。

20

【0055】

電気化学センサの通常の当業者は、ここに包含された教示と同時係属中の米国特許出願公開第2004/0157339号明細書、米国特許出願公開第2004/0157337号明細書、米国特許出願公開第2004/0157338号明細書、米国特許出願公開第2004/0260511号明細書、米国特許出願公開第2004/0256248号明細書および米国特許出願公開第2004/0259180号明細書に開示された方法とを併せて、順次周波数の適用を使用して検体測定の精度を向上させるために、複数周波数の方法を利用することができる。たとえば、高周波数での低電位AC励起（たとえば、1280Hzおよび12800Hzにおける9mVrms）に続く、低周波数での高電位AC励起（たとえば、前述のような128Hzでの300mVrms）を印加した信号は、干渉物の補正の判定に続いて、干渉物の補正に基づき調整される検体濃度の測定を可能にする。

30

【0056】

試料が、複数のAC周波数とACおよびDC励起の両方とにより励起された際の、本発明を具現化するシステムおよび方法を検討するためにさらなる実験が実施された。4つの異なるグルコース標的濃度（50、100、200および600mg/dL）および3つの異なるヘマトクリット標的濃度（25%、45%および65%）を有する全血試料が共変量調査において実施された。9mVrmsでの10kHz、2kHzおよび1kHzと、300mVrmsでの128Hzの励起信号を使用してACデータが収集された。その後、550mVのDC電位が印加された。本実施例の測定において、試料に対する低電位および高電位のAC励起の両方が使用された。

40

【0057】

次のとおりに、データを分析するために2つのACモデルが使用された。

【0058】

【数4】

$$\text{Glucose} = \text{Int} + Y_{i1} * Y_1 + P_{i1} * P_1 + Y_{i2} * Y_2 + P_{i2} * P_2 +$$

$$\exp(\text{slope} + Y_{s1} * Y_1 + P_{s1} * P_1 + Y_{s2} * Y_2 + P_{s2} * P_2) * K^{**} \text{Power} \quad (\text{式 } 6)$$

50

ここで、1は使用された第1のAC周波数、2は使用された第2のAC周波数、およびKは式4および5からのK値または128Hz/300mV測定から得られたパラメータ(次段落を参照)のいずれかである。式6は、簡単にするために、ここでは2つの異なるAC励起に限定される。しかしながら、式6はあらゆる数の異なるAC励起を含むように拡大可能である。

【0059】

このモデルは、グルコース濃度と共に増加する値について設計されたものであるため、前述の実施例において使用されたアドミッタンス比の値からパラメータを導く必要があった。これは、次式により行われた。

【0060】

【数5】

$$K3 = 90 - \text{Arctan}(\text{admittance ratio}) \quad (\text{式7})$$

【0061】

ACデータのみを使用した以下の分析において、K3の値は式6のK値に置換された。ACデータは2.1秒間収集され、短絡開回路が続き、その後DC信号データがさらに2.725秒間収集された。

【0062】

図21は、分析において収集されたDC信号データのみを使用した結果をプロットしている。正規化誤差が、各々の測定試料の対照グルコース値に対してプロットされている。可変の試料ヘマトクリットにより生じた誤差は実に認識可能であり、結果は31.8mg/dL%のトータルシステムエラー(TSE)を示した。

【0063】

図22は、前述の説明の方法を使用して10kHz/9mVおよび1kHz/9mVでのACデータの使用によるDC信号データの補正の結果をプロットしている。トータルシステムエラーは、分析にACデータを含めることで11.7mg/dL%まで著しく減少した。

【0064】

図23は、前述の説明の方法を使用して10kHz/9mVおよび128Hz/300mVでのACデータの使用によるDC信号データの補正の結果をプロットしている。トータルシステムエラーは、分析にACデータを含めることで5.8mg/dL%までさらに減少し、DC信号応答の補正に対する128Hz/300mVデータの有効性を示している。

【0065】

図24は、前述の説明の方法を使用して128Hz/300mVのデータから得たK3パラメータ(式7)を使用した結果をプロットしている。特に高いグルコース値において、ヘマトクリットの影響が認識可能である。トータルシステムエラーは28.4mg/dL%であり、これは図21の純粋なDC信号測定に類似した実績である。

【0066】

図25は、前述の説明の方法を使用して10kHz/9mVおよび1kHz/9mVでのACデータの使用によるK3データの補正の結果をプロットしている。これは、算定において0~2.1秒の間に得られたデータのみを使用した純粋なAC試験であることに留意する。トータルシステムエラーはさらに5.9mg/dL%にまで減少した。

【0067】

前述の実施例により示されるように、本発明のシステムおよび方法は、検体濃度を迅速、正確および確実に予測するための、純粋なAC測定において、他のAC測定方法との組み合わせにおいて、または他のACおよびDC測定との組み合わせにおいて有用である。

【0068】

図26に示されるように、また代替的なセンサの設計400が本発明の方法を使用して検討された。この設計は、単一の作用電極402と、同一寸法で個別に接触可能なくしか

10

20

30

40

50

しながら共通接触でも足りる) 2つの対向電極404および406を有し、AC測定のための対称セルを供する。これらのセンサ400は、0~520mg/dLの範囲およびヘマトクリットが22%~65%の範囲の血液試料において本発明の方法により試験された。DC+10kHzおよび2kHzの低電位ACの印加と、先行技術の手法の使用によるグルコース値の算定とにより、本実験のトータルシステムエラーは14.9%であった。本発明の方法を使用して、128Hz, 300mVのAC+10kHzおよび2kHzの低電位ACの印加において、本実験トータルシステムエラーは11%であった。本発明の方法を使用して、DC+128Hz, 300mVのAC+10kHzの低電位ACの印加において、本実験トータルシステムエラーは7.8%であった。したがって、この電極構造400もまた、本発明の方法の実施において明らかに有効であった。

10

20

30

40

50

【0069】

本開示において説明した純粋なAC方法の使用により検体濃度が測定される任意のセンサ設計、および特に前述の対称セル400を有する設計において、電気化学バイオセンサにおける当業者が一般的に理解する用語である対向電極に対する作用電極として識別可能な電極は存在しない。すなわち、DC信号が使用されるシステムにおいて、電位が印加されると、電極のうちの1つが陽極となり、他方が陰極となる。電極酸化センサにおいて、検体は陽極にて酸化され、陰極は対向電極である。電極酸化センサにおいて、検体は陰極にて還元され、陽極は対向電極である。これに対して、DC補正のないAC信号においては、電極間の相対電位は、印加電位の周期性により極性を変化する。したがって、周期の一時点において陽極である電極は、周期の別の時点において陰極となる。同時に、印加電位により決定された電流応答は、電気化学セルのキャパシタンスにより電位を導く。図1および2を参照。したがって、一時的に陽極である電極は有意なカソード電流を導くことがあり、一時的に陰極である電極は有意なアノード電流を導くことがある。さらに、DCバイアス電位が無い場合、測定中においていずれの電極においてもメディエータ(つまり検体)の正味の酸化または還元はない。したがって、測定は、試料の組成を著しく変化させることなくかなりの時間にわたり継続することができる。反復測定は、測定の信号雑音比を改善するために、酵素反応の進行を監視するために、またはセルを最終の検体測定を行う前に定常状態にするために使用され得る。その結果、本発明のACのみの方法を適用したセンサにおいて、電極は互換可能性があり、センサは作用電極および対向電極を有していない。

【0070】

本発明は、図面および前述の説明において詳細に示されたが、これは例示的なものであり、特徴を限定するものではなく、好ましい実施の形態のみが示され、説明されており、本発明の精神の範囲内のすべての変更および修正は保護されることが望まれる。

【0071】

以下は、本発明の好ましい実施の形態の一覧である。

【0072】

1. 試薬化合物と接触した生物学的流体の医学的に重要な成分の濃度を測定する方法であって、

- a) AC成分を有する第1の信号を生物学的流体に印加する工程であって、該AC成分が生物学的流体からファラデー電流応答を発生させるのに十分な大きさである工程と、
- b) AC成分に対する電流応答を測定する工程と、
- c) 電流応答の基本成分を測定する工程であって、該基本成分が第1の信号のAC成分の周波数と少なくとも実質的に同一の周波数を含む工程と、
- d) 基本成分から医学的に重要な成分の濃度の表示を測定する工程とを含む方法。

40

【0073】

2. 第1の信号がAC信号である好ましい実施の形態1の方法。

【0074】

3. 電流応答が、少なくとも部分的に、生物学的流体中の電気化学作用により生じる好ましい実施の形態1の方法。

- 【 0 0 7 5 】
 4 . 工程 (d) が、基本成分のマグニチュードおよび位相角から前記表示を測定することを含む好ましい実施の形態 1 の方法。
- 【 0 0 7 6 】
 5 . 工程 (d) が、基本成分の位相角のみから前記表示を測定することを含む好ましい実施の形態 1 の方法。
- 【 0 0 7 7 】
 6 . 電流応答がアドミタンス値を含む好ましい実施の形態 1 の方法。
- 【 0 0 7 8 】
 7 . 工程 (d) が、基本成分の位相角の正接の算定を含む好ましい実施の形態 5 の方法。 10
- 【 0 0 7 9 】
 8 . 位相角が、非ゼロの原点に対して算定される好ましい実施の形態 5 の方法。
- 【 0 0 8 0 】
 9 . 電流応答が非線形であり、工程 (c) が電流応答の第 1 のフーリエ成分の算定を含む好ましい実施の形態 1 の方法。
- 【 0 0 8 1 】
 1 0 . 工程 (c) が、高速フーリエ変換および離散フーリエ変換からなる群から選択される変換を使用して、電流応答の第 1 のフーリエ成分を算定することを含む好ましい実施の形態 9 の方法。
- 【 0 0 8 2 】 20
 1 1 . 生物学的流体が血液である好ましい実施の形態 1 の方法。
- 【 0 0 8 3 】
 1 2 . 医学的に重要な成分がグルコースである好ましい実施の形態 1 1 の方法。
- 【 0 0 8 4 】
 1 3 . 第 1 の信号が正弦波である好ましい実施の形態 1 の方法。
- 【 0 0 8 5 】
 1 4 . 第 1 の信号のマグニチュードが、約 2 0 0 ~ 5 5 0 m V r m s の間である好ましい実施の形態 1 の方法。
- 【 0 0 8 6 】
 1 5 . 第 1 の信号が、約 1 0 ~ 1 0 0 0 H z の周波数を有する好ましい実施の形態 1 の方法。 30
- 【 0 0 8 7 】
 1 6 . 第 1 の信号が、約 3 0 0 m V r m s のマグニチュードと、約 1 2 8 H z の周波数とを有する好ましい実施の形態 1 の方法。
- 【 0 0 8 8 】
 1 7 . 第 1 の信号が、約 4 0 m V r m s のマグニチュードと、約 2 0 0 H z の周波数とを有する好ましい実施の形態 1 の方法。
- 【 0 0 8 9 】
 1 8 . 医学的に重要な成分の濃度が、基本成分のみから測定される好ましい実施の形態 1 の方法。 40
- 【 0 0 9 0 】
 1 9 . e) 前記工程 (a) の前に生物学的流体が試薬化合物と接触していることを検出する工程をさらに含み、前記工程 (d) が前記検出から約 4 秒以内に生じる好ましい実施の形態 1 の方法。
- 【 0 0 9 1 】
 2 0 . 前記工程 (d) が、前記検出の約 2 秒以内に生じる好ましい実施の形態 1 9 の方法。
- 【 0 0 9 2 】
 2 1 . 前記工程 (d) が、前記検出の約 1 秒以内に生じる好ましい実施の形態 2 0 の方法。

【 0 0 9 3 】

2 2 . 第 1 の 信号 が、 生物 学 的 流 体 から フ ァ ラ デー 電 流 応 答 を 発 生 さ せ る の に 充 分 で な い 大 き さ の 第 2 の A C 成 分 を さ ら に 含 み、 さ ら に、

e) 第 2 の A C 成 分 に 対 す る 電 流 応 答 を 測 定 す る 工 程 と、

f) 第 2 の A C 成 分 に 対 す る 電 流 応 答 から 干 渉 物 の 補 正 を 判 定 す る 工 程 と、

g) 干 渉 物 の 補 正 を 使 用 し て 基 本 成 分 から の 濃 度 の 表 示 を 調 整 す る 工 程 と を 含 む 好 ま し い 実 施 の 形 態 1 の 方 法 。

【 0 0 9 4 】

2 3 . h) 前 記 工 程 (a) の 前 に 生 物 学 的 流 体 が 試 薬 化 合 物 と 接 触 し て い る こ と を 検 出 す る 工 程 を さ ら に 含 み、 前 記 工 程 (d) お よ び 前 記 工 程 (g) が 前 記 検 出 から 約 4 秒 以 内 に 生 じ る 好 ま し い 実 施 の 形 態 2 2 の 方 法 。

10

【 0 0 9 5 】

2 4 . 前 記 工 程 (d) お よ び 前 記 工 程 (g) が、 前 記 検 出 の 約 2 秒 以 内 に 生 じ る 好 ま し い 実 施 の 形 態 2 3 の 方 法 。

【 0 0 9 6 】

2 5 . 前 記 工 程 (d) お よ び 前 記 工 程 (g) が、 前 記 検 出 の 約 1 秒 以 内 に 生 じ る 好 ま し い 実 施 の 形 態 2 4 の 方 法 。

【 0 0 9 7 】

2 6 . 第 1 の 信号 が D C 成 分 を さ ら に 含 み、 方 法 が さ ら に、

h) D C 成 分 に 対 す る 電 流 応 答 を 測 定 す る 工 程 と、

i) D C 成 分 に 対 す る 電 流 応 答 から 医 学 的 に 重 要 な 成 分 の 濃 度 の 表 示 を 測 定 す る 工 程 と、

j) A C 成 分 の 基 本 成 分 から の 表 示 を 使 用 し て D C 成 分 から の 表 示 を 補 正 す る 工 程 で あ っ て、 D C 成 分 から の 補 正 さ れ た 表 示 が 干 渉 物 の 補 正 を 使 用 し て 調 整 さ れ る 工 程 と を 含 む 好 ま し い 実 施 の 形 態 2 2 の 方 法 。

20

【 0 0 9 8 】

2 7 . 第 1 の 信号 が D C 成 分 を さ ら に 含 み、 方 法 が さ ら に、

e) D C 成 分 に 対 す る 電 流 応 答 を 測 定 す る 工 程 と、

f) D C 成 分 に 対 す る 電 流 応 答 から 医 学 的 に 重 要 な 成 分 の 濃 度 の 表 示 を 測 定 す る 工 程 と、

g) A C 成 分 の 基 本 成 分 から の 表 示 を 使 用 し て D C 成 分 から の 表 示 を 補 正 す る 工 程 と を 含 む 好 ま し い 実 施 の 形 態 1 の 方 法 。

30

【 0 0 9 9 】

2 8 . 前 記 第 1 の 信号 が、 単 一 の 周 波 数 を 有 す る A C 信 号 を 含 む 好 ま し い 実 施 の 形 態 1 の 方 法 。

【 0 1 0 0 】

2 9 . 前 記 第 1 の 信号 が、 A C 信 号 お よ び D C 信 号 を 含 む 好 ま し い 実 施 の 形 態 1 の 方 法 。

【 0 1 0 1 】

3 0 . 前 記 第 1 の 信号 が、 複 数 の 周 波 数 を 有 す る A C 信 号 を 含 む 好 ま し い 実 施 の 形 態 1 の 方 法 。

【 0 1 0 2 】

3 1 . 試 薬 化 合 物 と 接 触 し た 生 物 学 的 流 体 の 医 学 的 に 重 要 な 成 分 の 濃 度 を 測 定 す る 方 法 で あ っ て、

a) 第 1 の A C 信 号 を 生 物 学 的 流 体 に 印 加 す る 工 程 で あ っ て、 該 第 1 の A C 信 号 が 生 物 学 的 流 体 から フ ァ ラ デー 電 流 応 答 を 発 生 さ せ る の に 充 分 な 大 き さ で あ る 工 程 と、

b) 第 1 の A C 信 号 に 対 す る 電 流 応 答 を 測 定 す る 工 程 と、

c) 電 流 応 答 の 基 本 成 分 を 測 定 す る 工 程 で あ っ て、 該 基 本 成 分 が 第 1 の 信 号 の 周 波 数 と 少 な く と も 実 質 的 に 同 一 の 周 波 数 を 含 む 工 程 と、

d) 基 本 成 分 から 医 学 的 に 重 要 な 成 分 の 濃 度 の 表 示 を 測 定 す る 工 程 と を 含 む 方 法 。

40

【 0 1 0 3 】

3 2 . 電 流 応 答 が、 少 な く と も 部 分 的 に、 生 物 学 的 流 体 中 の 電 気 化 学 作 用 に よ り 生 じ る 好 ま し い 実 施 の 形 態 3 1 の 方 法 。

50

- 【 0 1 0 4 】
3 3 . 工程 (d) が、基本成分のマグニチュードおよび位相角から前記表示を測定することを含む好ましい実施の形態 3 1 の方法。
- 【 0 1 0 5 】
3 4 . 工程 (d) が、基本成分の位相角のみから前記表示を測定することを含む好ましい実施の形態 3 1 の方法。
- 【 0 1 0 6 】
3 5 . 電流応答がアドミタンス値を含む好ましい実施の形態 3 1 の方法。
- 【 0 1 0 7 】
3 6 . 工程 (d) が、基本成分の位相角の正接の算定を含む好ましい実施の形態 3 4 の方法。 10
- 【 0 1 0 8 】
3 7 . 位相角が、非ゼロの原点に対して算定される好ましい実施の形態 3 4 の方法。
- 【 0 1 0 9 】
3 8 . 電流応答が非線形であり、工程 (c) が電流応答の第 1 のフーリエ成分の算定を含む好ましい実施の形態 3 1 の方法。
- 【 0 1 1 0 】
3 9 . 工程 (c) が、高速フーリエ変換および離散フーリエ変換からなる群から選択される変換を使用して、電流応答の第 1 のフーリエ成分を算定することを含む好ましい実施の形態 3 8 の方法。 20
- 【 0 1 1 1 】
4 0 . 生物学的流体が血液である好ましい実施の形態 3 1 の方法。
- 【 0 1 1 2 】
4 1 . 医学的に重要な成分がグルコースである好ましい実施の形態 4 0 の方法。
- 【 0 1 1 3 】
4 2 . 第 1 の A C 信号が正弦波である好ましい実施の形態 3 1 の方法。
- 【 0 1 1 4 】
4 3 . 第 1 の信号のマグニチュードが、約 2 0 0 ~ 5 5 0 m V r m s の間である好ましい実施の形態 3 1 の方法。
- 【 0 1 1 5 】
4 4 . 第 1 の信号が、約 1 0 ~ 1 0 0 0 H z の周波数を有する好ましい実施の形態 3 1 の方法。 30
- 【 0 1 1 6 】
4 5 . 第 1 の信号が、約 3 0 0 m V r m s のマグニチュードと、約 1 2 8 H z の周波数とを有する好ましい実施の形態 3 1 の方法。
- 【 0 1 1 7 】
4 6 . 第 1 の信号が、約 4 0 m V r m s のマグニチュードと、約 2 0 0 H z の周波数とを有する好ましい実施の形態 3 1 の方法。
- 【 0 1 1 8 】
4 7 . 医学的に重要な成分の濃度が、基本成分のみから測定される好ましい実施の形態 3 1 の方法。 40
- 【 0 1 1 9 】
4 8 . e) 前記工程 (a) の前に生物学的流体が試薬化合物と接触していることを検出する工程をさらに含み、前記工程 (d) が前記検出から約 4 秒以内に生じる好ましい実施の形態 3 1 の方法。
- 【 0 1 2 0 】
4 9 . 前記工程 (d) が、前記検出の約 2 秒以内に生じる好ましい実施の形態 4 8 の方法。
- 【 0 1 2 1 】
5 0 . 前記工程 (d) が、前記検出の約 1 秒以内に生じる好ましい実施の形態 4 9 の方法 50

。

【 0 1 2 2 】

5 1 . e) 第 2 の A C 信号を生物学的流体に印加する工程であって、該第 2 の A C 信号が生物学的流体からファラデー電流応答を発生させるのに充分でない大きさである工程と、
 f) 第 2 の A C 信号に対する電流応答を測定する工程と、
 g) 第 2 の A C 信号に対する電流応答の位相角から干渉物の補正を判定する工程と、
 h) 干渉物の補正を使用して基本成分からの濃度の表示を調整する工程とを含む好ましい実施の形態 3 1 の方法。

【 0 1 2 3 】

5 2 . i) 前記工程 (a) の前に生物学的流体が試薬化合物と接触していることを検出する工程をさらに含み、前記工程 (d) および前記工程 (h) が前記検出から約 4 秒以内に生じる好ましい実施の形態 5 1 の方法。

10

【 0 1 2 4 】

5 3 . 前記工程 (d) および前記工程 (h) が、前記検出の約 2 秒以内に生じる好ましい実施の形態 5 2 の方法。

【 0 1 2 5 】

5 4 . 前記工程 (d) および前記工程 (h) が、前記検出の約 1 秒以内に生じる好ましい実施の形態 5 3 の方法。

【 0 1 2 6 】

5 5 . i) D C 信号を生物学的流体に印加する工程と、
 j) D C 信号に対する電流応答を測定する工程と、
 k) D C 信号に対する電流応答から医学的に重要な成分の濃度の表示を測定する工程と、
 l) 第 1 の A C 信号の基本成分からの表示を使用して D C 信号からの表示を補正する工程であって、D C 成分からの補正された表示が干渉物の補正を使用して調整される工程とをさらに含む好ましい実施の形態 5 1 の方法。

20

【 0 1 2 7 】

5 6 . e) D C 信号を生物学的流体に印加する工程と、
 f) D C 信号に対する電流応答を測定する工程と、
 g) D C 信号に対する電流応答から医学的に重要な成分の濃度の表示を測定する工程と、
 h) A C 信号の基本成分からの表示を使用して D C 信号からの表示を補正する工程とをさらに含む好ましい実施の形態 3 1 の方法。

30

【 0 1 2 8 】

5 7 . 前記第 1 の A C 信号が、単一の周波数を有する A C 信号を含む好ましい実施の形態 3 1 の方法。

【 0 1 2 9 】

5 8 . 前記第 1 の A C 信号が、複数周波数を有する A C 信号を含む好ましい実施の形態 3 1 の方法。

【 0 1 3 0 】

5 9 . 試薬化合物と接触した血液試料のグルコース濃度を測定する方法であって、
 a) A C 成分を有する第 1 の信号を血液試料に印加する工程であって、該 A C 成分が血液試料からファラデー電流応答を発生させるのに十分な大きさである工程と、
 b) A C 成分に対する電流応答を測定する工程と、
 c) 応答の基本成分を測定する工程であって、該基本成分が第 1 の信号の A C 成分の周波数と少なくとも実質的に同一の周波数を含む工程と、
 d) 基本成分からグルコース濃度の表示を測定する工程とを含む方法。

40

【 0 1 3 1 】

6 0 . 第 1 の信号が A C 信号である好ましい実施の形態 5 9 の方法。

【 0 1 3 2 】

6 1 . 電流応答が、少なくとも部分的に、血液試料中の電気化学作用により生じる好ましい実施の形態 5 9 の方法。

50

- 【 0 1 3 3 】
6 2 . 工 程 (d) が、基 本 成 分 の マ グ ニ チ ュ ード お よ び 位 相 角 か ら 前 記 表 示 を 測 定 す る こ と を 含 む 好 ま し い 実 施 の 形 態 5 9 の 方 法。
- 【 0 1 3 4 】
6 3 . 工 程 (d) が、基 本 成 分 の 位 相 角 の み か ら 前 記 表 示 を 測 定 す る こ と を 含 む 好 ま し い 実 施 の 形 態 5 9 の 方 法。
- 【 0 1 3 5 】
6 4 . 電 流 応 答 が ア ド ミ ッ タ ン ス 値 を 含 む 好 ま し い 実 施 の 形 態 5 9 の 方 法。
- 【 0 1 3 6 】
6 5 . 工 程 (d) が、基 本 成 分 の 位 相 角 の 正 接 の 算 定 を 含 む 好 ま し い 実 施 の 形 態 6 2 の 方 法。 10
- 【 0 1 3 7 】
6 6 . 位 相 角 が、非 ゼ ロ の 原 点 に 対 し て 算 定 さ れ る 好 ま し い 実 施 の 形 態 6 2 の 方 法。
- 【 0 1 3 8 】
6 7 . 電 流 応 答 が 非 線 形 で あり、工 程 (c) が 電 流 応 答 の 第 1 の フ ー リ エ 成 分 の 算 定 を 含 む 好 ま し い 実 施 の 形 態 5 9 の 方 法。
- 【 0 1 3 9 】
6 8 . 工 程 (c) が、高 速 フ ー リ エ 変 換 お よ び 離 散 フ ー リ エ 変 換 か ら な る 群 か ら 選 択 さ れ る 変 換 を 使 用 し て、電 流 応 答 の 第 1 の フ ー リ エ 成 分 を 算 定 す る こ と を 含 む 好 ま し い 実 施 の 形 態 6 7 の 方 法。 20
- 【 0 1 4 0 】
6 9 . 第 1 の 信 号 が 正 弦 波 で あり 好 ま し い 実 施 の 形 態 5 9 の 方 法。
- 【 0 1 4 1 】
7 0 . 第 1 の 信 号 の マ グ ニ チ ュ ード が、約 2 0 0 ~ 5 5 0 m V r m s の 間 で あり 好 ま し い 実 施 の 形 態 5 9 の 方 法。
- 【 0 1 4 2 】
7 1 . 第 1 の 信 号 が、約 1 0 0 ~ 1 0 0 0 H z の 周 波 数 を 有 す る 好 ま し い 実 施 の 形 態 5 9 の 方 法。
- 【 0 1 4 3 】
7 2 . 第 1 の 信 号 が、約 3 0 0 m V r m s の マ グ ニ チ ュ ード と、約 1 2 8 H z の 周 波 数 と を 有 す る 好 ま し い 実 施 の 形 態 5 9 の 方 法。 30
- 【 0 1 4 4 】
7 3 . 第 1 の 信 号 が、約 4 0 m V r m s の マ グ ニ チ ュ ード と、約 2 0 0 H z の 周 波 数 と を 有 す る 好 ま し い 実 施 の 形 態 5 9 の 方 法。
- 【 0 1 4 5 】
7 4 . グ ル コ ー ス 濃 度 が、基 本 成 分 の み か ら 測 定 さ れ る 好 ま し い 実 施 の 形 態 5 9 の 方 法。
- 【 0 1 4 6 】
7 5 . e) 第 1 の 信 号 の 印 加 前 に 血 液 が 試 薬 化 合 物 と 接 触 し て いる こ と を 検 出 す る 工 程 を さ ら に 含 む、前 記 工 程 (d) が 前 記 検 出 か ら 約 4 秒 以 内 に 生 じ る 好 ま し い 実 施 の 形 態 5 9 の 方 法。 40
- 【 0 1 4 7 】
7 6 . 前 記 工 程 (d) が、前 記 検 出 の 約 2 秒 以 内 に 生 じ る 好 ま し い 実 施 の 形 態 7 5 の 方 法。
- 【 0 1 4 8 】
7 7 . 前 記 工 程 (d) が、前 記 検 出 の 約 1 秒 以 内 に 生 じ る 好 ま し い 実 施 の 形 態 7 6 の 方 法。
- 【 0 1 4 9 】
7 8 . 第 1 の 信 号 が、血 液 か ら フ ァ ラ デ ー 電 流 応 答 を 発 生 さ せ る の に 充 分 で ない 大 き さ の 第 2 の A C 成 分 を さ ら に 含 む、さ ら に、
e) 第 2 の A C 成 分 に 対 す る 電 流 応 答 を 測 定 す る 工 程 と、 50

f) 第2のAC成分に対する電流応答の位相角から干渉物の補正を判定する工程と、
g) 干渉物の補正を使用して基本成分からの濃度の表示を調整する工程とを含む好ましい実施の形態59の方法。

【0150】

79. h) 前記工程(a)の前に血液が試薬化合物と接触していることを検出する工程をさらに含み、前記工程(d)および前記工程(g)が前記検出から約4秒以内に生じる好ましい実施の形態78の方法。

【0151】

80. 前記工程(d)および前記工程(g)が、前記検出の約2秒以内に生じる好ましい実施の形態79の方法。

【0152】

81. 前記工程(d)および前記工程(g)が、前記検出の約1秒以内に生じる好ましい実施の形態80の方法。

【0153】

82. 第1の信号がDC成分をさらに含み、方法がさらに、

h) DC成分に対する電流応答を測定する工程と、

i) DC成分に対する電流応答からグルコース濃度の表示を測定する工程と、

j) AC成分の基本成分からの表示を使用してDC成分からの表示を補正する工程であって、DC成分からの補正された表示が干渉物の補正を使用して調整される工程とを含む好ましい実施の形態78の方法。

【0154】

83. 第1の信号がDC成分をさらに含み、方法がさらに、

e) DC成分に対する電流応答を測定する工程と、

f) DC成分に対する電流応答からグルコース濃度の表示を測定する工程と、

g) AC成分の基本成分からの表示を使用してDC成分からの表示を補正する工程とを含む好ましい実施の形態59の方法。

【0155】

84. 前記第1の信号が、単一の周波数を有するAC信号を含む好ましい実施の形態59の方法。

【0156】

85. 前記第1の信号が、複数の周波数を有するAC信号を含む好ましい実施の形態59の方法。

【0157】

86. 前記第1の信号が、AC信号およびDC信号を含む好ましい実施の形態59の方法。

【0158】

87. 生物学的流体の医学的に重要な成分の濃度を測定するためのシステムであって、該システムが、

少なくとも2つの電氣的に絶縁された電極と、該電極の少なくとも1つに近接または接触する試薬化合物とからなるバイオセンサと、

該バイオセンサの電極と電氣的に通信する測定装置であって、生物学的流体が少なくとも2つの電極および試薬化合物と接触し、電極が互いの電極、流体および試薬化合物と電氣的に通信する場合に、測定シーケンスおよびデータ評価を実施するように構成および配置された装置とを備え、

前記測定シーケンスが、

少なくとも2つの電極を使用してAC成分を有する第1の信号を生物学的流体へ印加することであって、該AC成分が生物学的流体からファラデー電流応答を発生させるのに十分な大きさである印加と、

AC成分に対する電流応答の測定と、

電流応答の基本成分の測定であって、該基本成分が、第1の信号のAC成分の周波数と少

10

20

30

40

50

なくとも実質的に同一の周波数を含む測定と、
基本成分から医学的に重要な成分の濃度表示を測定することを含むシステム。

【0159】

88．濃度の表示の測定が、基本成分のマグニチュードおよび位相角からの前記表示の測定を含む好ましい実施の形態87のシステム。

【0160】

89．電流応答がアドミタンス値を含む好ましい実施の形態87のシステム。

【0161】

90．濃度の表示の測定が基本成分の位相角の算定を含み、該位相角が非ゼロの原点に対して算定される好ましい実施の形態87のシステム。

10

【0162】

91．電流応答が非線形であり、電流応答の基本成分の測定が電流応答の第1のフーリエ成分の算定を含む好ましい実施の形態87のシステム。

【0163】

92．生物学的流体が血液である好ましい実施の形態87のシステム。

【0164】

93．医学的に重要な成分がグルコースである好ましい実施の形態92のシステム。

【0165】

94．第1の信号が正弦波である好ましい実施の形態87のシステム。

【0166】

95．第1の信号のマグニチュードが、約200～550mVrmsの間である好ましい実施の形態87のシステム。

20

【0167】

96．第1の信号が、約10～1000Hzの周波数を有する好ましい実施の形態87のシステム。

【0168】

97．第1の信号が、約300mVrmsのマグニチュードと、約128Hzの周波数とを有する好ましい実施の形態87のシステム。

【0169】

98．第1の信号が、約40mVrmsのマグニチュードと、約200Hzの周波数とを有する好ましい実施の形態87のシステム。

30

【0170】

99．測定シーケンスが、第1の信号の印加前に生物学的流体と試薬化合物との接触を検出することをさらに含み、濃度の表示の測定が検出から約4秒以内に生じる好ましい実施の形態87のシステム。

【0171】

100．濃度の表示の測定が検出の約2秒以内に生じる好ましい実施の形態99のシステム。

【0172】

101．濃度の表示の測定が検出の約1秒以内に生じる好ましい実施の形態100のシステム。

40

【0173】

102．第1の信号が、生物学的流体からファラデー電流応答を発生させるのに充分でない大きさの第2のAC成分をさらに含み、測定シーケンスが、第2のAC成分に対する電流応答の測定と、第2のAC成分に対する電流応答の位相角からの干渉物の補正の判定と、干渉物の補正の使用による基本成分からの濃度の表示に対する調整とをさらに含む好ましい実施の形態87のシステム。

【0174】

103．測定シーケンスが、第1の信号の印加前に生物学的流体と試薬化合物との接触を検出することをさらに含み、濃度の表示の測定と干渉物の補正の使用による表示に対する

50

調整とが検出から約 4 秒以内に生じる好ましい実施の形態 1 0 2 のシステム。

【 0 1 7 5 】

1 0 4 . 濃度の表示の測定と干渉物の補正の使用による表示に対する調整とが、検出の約 2 秒以内に生じる好ましい実施の形態 1 0 3 のシステム。

【 0 1 7 6 】

1 0 5 . 濃度の表示の測定と干渉物の補正の使用による表示に対する調整とが、検出の約 1 秒以内に生じる好ましい実施の形態 1 0 4 のシステム。

【 0 1 7 7 】

1 0 6 . 第 1 の信号が D C 成分をさらに含み、測定シーケンスが、D C 成分に対する電流応答の測定と、D C 成分に対する電流応答からの医学的に重要な成分の濃度表示の測定と、A C 成分の基本成分からの表示の使用による D C 成分からの表示の補正とをさらに含み、D C 成分からの補正された表示が干渉物の補正を使用して調整される好ましい実施の形態 1 0 2 のシステム。

10

【 0 1 7 8 】

1 0 7 . 第 1 の信号が D C 成分をさらに含み、測定シーケンスが、D C 成分に対する電流応答の測定と、D C 成分に対する電流応答からの医学的に重要な成分の濃度表示の測定と、A C 成分の基本成分からの表示の使用による D C 成分からの表示の補正とをさらに含む好ましい実施の形態 8 7 のシステム。

【 0 1 7 9 】

1 0 8 . 前記第 1 の信号が、単一の周波数を有する A C 信号を含む好ましい実施の形態 8 7 のシステム。

20

【 0 1 8 0 】

1 0 9 . 前記第 1 の信号が、A C 信号および D C 信号を含む好ましい実施の形態 8 7 のシステム。

【 0 1 8 1 】

1 1 0 . 前記第 1 の信号が、複数の周波数を有する A C 信号を含む好ましい実施の形態 8 7 のシステム。

【 0 1 8 2 】

1 1 1 . A C 成分と D C 成分とが連続して印加される好ましい実施の形態 2 7 の方法。

【 0 1 8 3 】

1 1 2 . A C 信号と D C 信号とが連続して印加される好ましい実施の形態 5 6 の方法。

30

【 0 1 8 4 】

1 1 3 . A C 成分、第 2 の A C 成分および D C 成分が、連続して印加される好ましい実施の形態 8 2 の方法。

【 0 1 8 5 】

1 1 4 . A C 成分、第 2 の A C 成分および D C 成分が、連続して印加される好ましい実施の形態 1 0 6 の方法。

【 0 1 8 6 】

1 1 5 . e) 前記工程 (a) の前に生物学的流体が試薬化合物と接触していることを検出する工程と、

40

f) 前記工程 (d) の後に医学的に重要な成分の濃度を表示する工程であって、前記工程 (f) が前記検出から約 4 秒以内に生じる工程とをさらに含む好ましい実施の形態 1 の方法。

【 0 1 8 7 】

1 1 6 . 前記工程 (f) が前記検出から約 2 秒以内に生じる好ましい実施の形態 1 1 5 の方法。

【 0 1 8 8 】

1 1 7 . 前記工程 (f) が前記検出から約 1 秒以内に生じる好ましい実施の形態 1 1 6 の方法。

【 0 1 8 9 】

50

118. h) 前記工程 (a) の前に生物学的流体が試薬化合物と接触していることを検出する工程と、

i) 前記工程 (d) の後に医学的に重要な成分の調整された濃度を表示する工程であって、前記工程 (i) が前記検出から約 4 秒以内に生じる工程とをさらに含む好ましい実施の形態 22 の方法。

【0190】

119. 前記工程 (i) が前記検出から約 2 秒以内に生じる好ましい実施の形態 118 の方法。

【0191】

120. 前記工程 (i) が前記検出から約 1 秒以内に生じる好ましい実施の形態 119 の方法。

10

【0192】

121. e) 前記工程 (a) の前に生物学的流体が試薬化合物と接触していることを検出する工程と、

f) 前記工程 (d) の後に医学的に重要な成分の濃度を表示する工程であって、前記工程 (f) が前記検出から約 4 秒以内に生じる工程とをさらに含む好ましい実施の形態 31 の方法。

【0193】

122. 前記工程 (f) が前記検出から約 2 秒以内に生じる好ましい実施の形態 121 の方法。

20

【0194】

123. 前記工程 (f) が前記検出から約 1 秒以内に生じる好ましい実施の形態 122 の方法。

【0195】

124. i) 前記工程 (a) の前に生物学的流体が試薬化合物と接触していることを検出する工程と、

j) 前記工程 (h) の後に医学的に重要な成分の調整された濃度を表示する工程であって、前記工程 (j) が前記検出から約 4 秒以内に生じる工程とをさらに含む好ましい実施の形態 51 の方法。

【0196】

30

125. 前記工程 (j) が前記検出から約 2 秒以内に生じる好ましい実施の形態 124 の方法。

【0197】

126. 前記工程 (j) が前記検出から約 1 秒以内に生じる好ましい実施の形態 125 の方法。

【0198】

127. e) 前記工程 (a) の前に血液試料が試薬化合物と接触していることを検出する工程と、

f) 前記工程 (d) の後にグルコース濃度を表示する工程であって、前記工程 (f) が前記検出から約 4 秒以内に生じる工程とをさらに含む好ましい実施の形態 59 の方法。

40

【0199】

128. 前記工程 (f) が前記検出から約 2 秒以内に生じる好ましい実施の形態 127 の方法。

【0200】

129. 前記工程 (f) が前記検出から約 1 秒以内に生じる好ましい実施の形態 128 の方法。

【0201】

130. h) 前記工程 (a) の前に血液試料が試薬化合物と接触していることを検出する工程と、

i) 前記工程 (g) の後に調整されたグルコース濃度を表示する工程であって、前記工程

50

(i) が前記検出から約 4 秒以内に生じる工程とをさらに含む好ましい実施の形態 7 8 の方法。

【 0 2 0 2 】

1 3 1 . 前記工程 (i) が前記検出から約 2 秒以内に生じる好ましい実施の形態 1 3 0 の方法。

【 0 2 0 3 】

1 3 2 . 前記工程 (i) が前記検出から約 1 秒以内に生じる好ましい実施の形態 1 3 1 の方法。

【 0 2 0 4 】

1 3 3 . 測定シーケンスが、第 1 の信号の印加前に生物学的流体と試薬化合物との接触を検出することをさらに含み、該測定シーケンスが、医学的に重要な成分の濃度を表示することをさらに含み、濃度の表示が検出から約 4 秒以内に生じる好ましい実施の形態 8 7 のシステム。

10

【 0 2 0 5 】

1 3 4 . 濃度の表示が検出の約 2 秒以内に生じる好ましい実施の形態 1 3 3 のシステム。

【 0 2 0 6 】

1 3 5 . 濃度の表示が検出の約 1 秒以内に生じる好ましい実施の形態 1 3 4 のシステム。

【 0 2 0 7 】

1 3 6 . 測定シーケンスが、第 1 の信号の印加前に生物学的流体と試薬化合物との接触を検出することをさらに含み、該測定シーケンスが、医学的に重要な成分の調整された濃度を表示することをさらに含み、濃度の表示が検出から約 4 秒以内に生じる好ましい実施の形態 1 0 2 のシステム。

20

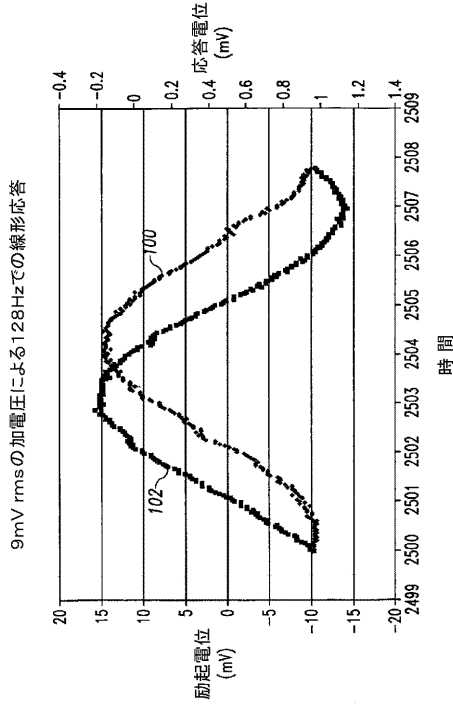
【 0 2 0 8 】

1 3 7 . 調整された濃度の表示が検出の約 2 秒以内に生じる好ましい実施の形態 1 3 6 のシステム。

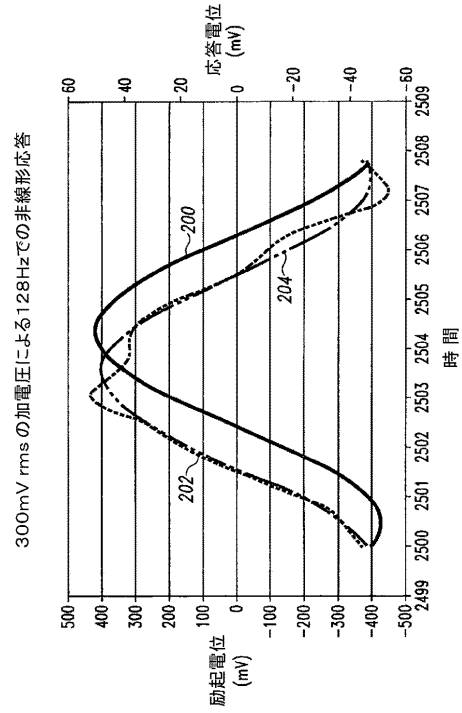
【 0 2 0 9 】

1 3 8 . 調整された濃度の表示が検出の約 1 秒以内に生じる好ましい実施の形態 1 3 7 のシステム。

【 図 1 】

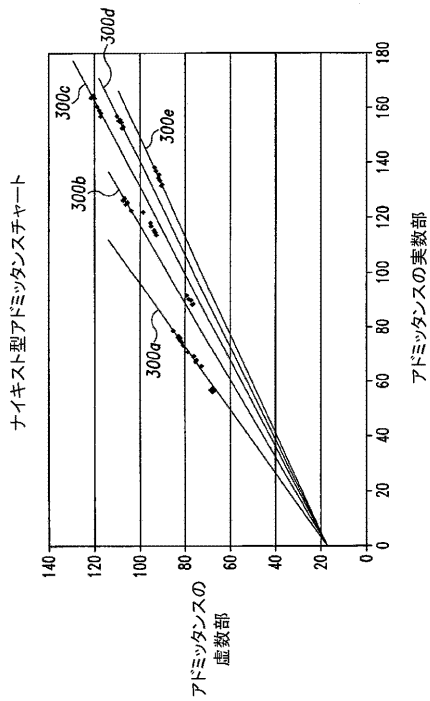


【 図 2 】

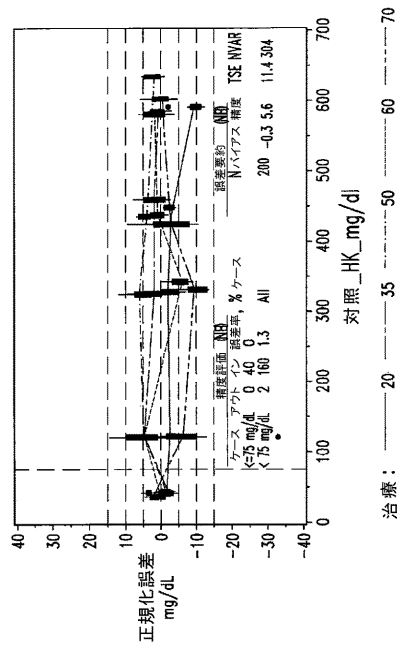


(先行技術)

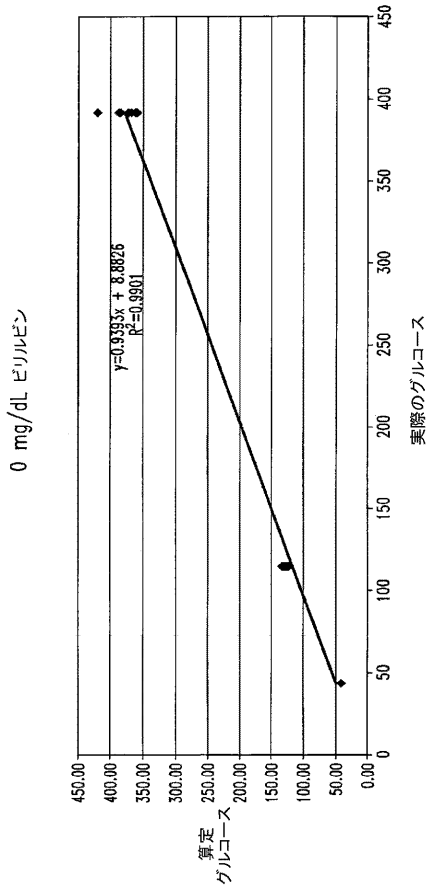
【 図 3 】



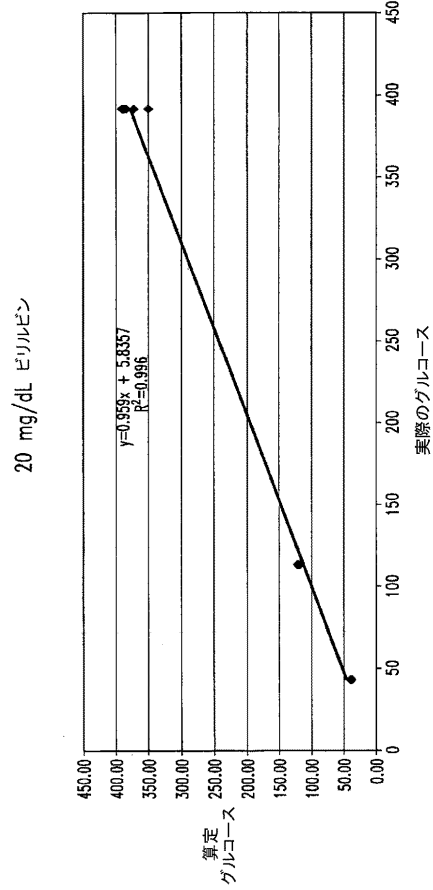
【 図 4 】



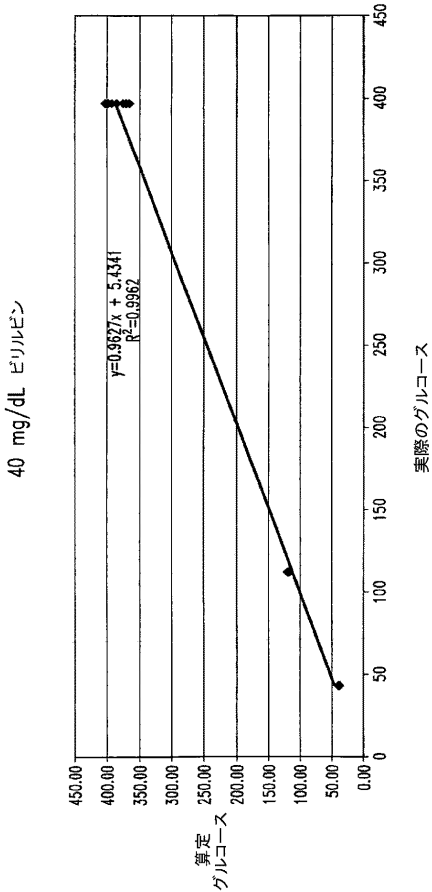
【 図 5 】



【 図 6 】



【 図 7 】



【 図 8 】

25% ヘマトクリット

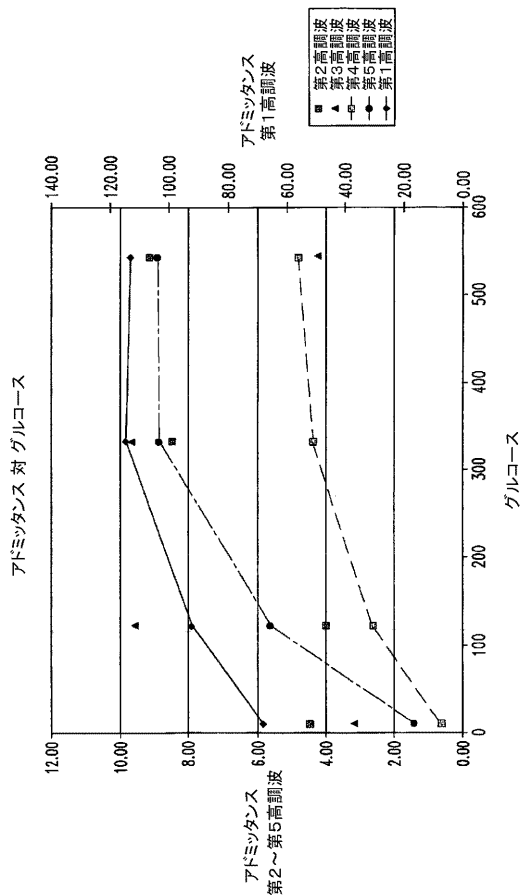
実際	虚数	グルコース	HCT	オフセット率	算定 グルコース (128Hz/500mV)	標準偏差	DC	算定 グルコース (DC部から)	標準偏差
72.18	88.24	63	25	1.074	64.77	1.303	746	107.70	9.803
69.29	84.96	63	25	1.085	61.59	2.316	802	113.66	9.729
71.03	87.89	63	25	1.085	61.74	0.025	984	132.95	0.065
69.84	86.27	63	25	1.081	62.86		925	126.68	
68.29	84.96	63	25	1.085	61.58		788	110.06	
68.85	86.26	63	25	1.080	62.95		891	123.07	
68.54	84.75	63	25	1.079	63.27		755	108.66	
69.49	86.56	63	25	1.089	60.60		926	126.76	
83.71	92.83	90	24	0.991	95.20	2.088	1050	139.91	8.729
81.96	89.89	90	24	0.997	92.19		1117	147.06	
79.50	89.89	90	24	1.004	89.12		1252	161.39	
82.08	91.60	90	24	0.995	93.30		1235	159.54	
80.22	90.59	90	24	1.004	89.23		1080	143.15	
79.88	89.55	90	24	0.996	92.59		1171	152.83	
79.25	88.77	90	24	0.995	93.35		1062	141.27	
80.45	90.38	90	24	0.999	91.35		1225	158.53	
84.10	96.80	126	25	0.930	128.78	2.096	1347	171.42	10.472
90.84	94.39	126	25	0.936	124.75		1410	178.16	
91.47	95.17	126	25	0.938	123.59		1601	186.38	
90.69	94.54	126	25	0.939	122.95		1498	187.49	
88.46	92.52	126	25	0.940	122.46		1344	171.15	
91.00	94.24	126	25	0.933	126.69		1475	184.99	
90.90	94.33	126	25	0.935	125.44		1564	173.28	
91.51	95.13	126	25	0.937	124.08		1558	183.86	

【 図 9 】

45% ヘマトクリット

実際	虚数	グルコース HCT	オフセット率	算定 グルコース (128Hz/300ml)	標準偏差	DC	算定 グルコース (DC部から)	標準偏差
66.12	81.57	67.35	1.072	63.49	2.209	675	92.60	10.543
65.14	81.07	67.35	1.076	66.62	0.025	738	99.57	0.083
66.61	82.46	67.35	1.076	67.26		923	119.87	
64.02	79.41	67.35	1.073	68.17		829	109.58	
63.76	79.62	67.35	1.079	66.50		678	92.99	
64.95	81.23	67.35	1.084	65.45		808	107.24	
63.92	79.49	67.35	1.075	67.52		671	92.21	
64.25	80.50	67.35	1.084	65.35		839	110.62	
75.80	85.15	88.72	0.992	93.14	2.458	910	118.38	11.289
72.97	83.66	88.72	1.008	87.34		983	126.38	
75.87	85.08	88.72	0.991	93.76		1154	145.16	
75.98	86.33	88.72	1.004	88.87		1117	141.09	
72.65	82.60	88.72	0.999	90.56		907	118.10	
72.97	83.69	88.72	1.009	87.08		1028	131.33	
71.07	81.32	88.72	1.003	89.23		881	115.22	
73.19	83.46	88.72	1.003	89.18	2.347	1072	136.13	10.056
81.94	86.29	112.77	0.939	115.52		1097	139.83	
80.22	85.17	112.77	0.944	113.84		1144	144.08	
80.67	86.12	112.77	0.950	111.04		1333	164.77	

【 図 11 】

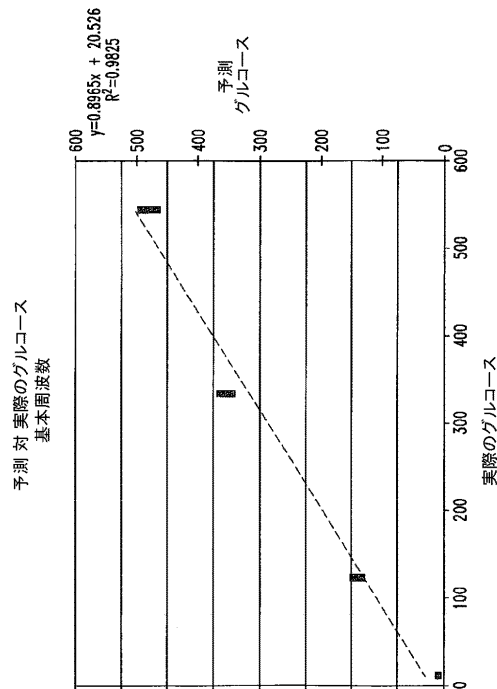


【 図 10 】

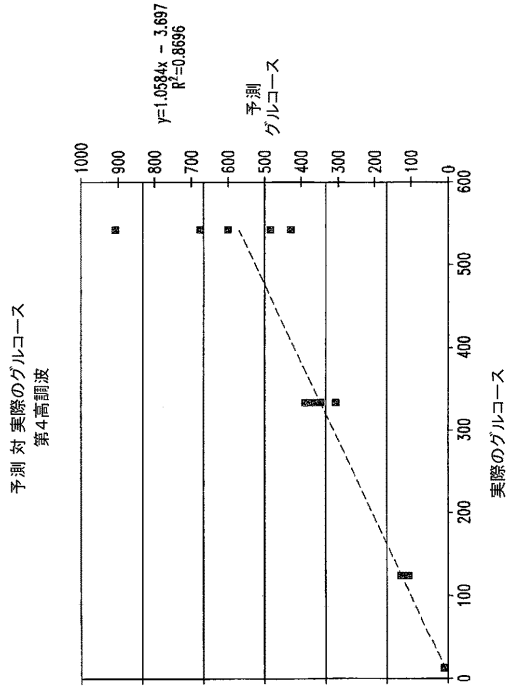
65% ヘマトクリット

実際	虚数	グルコース HCT	オフセット率	算定 グルコース (128Hz/300ml)	標準偏差	DC	算定 グルコース (DC部から)	標準偏差
61.90	75.98	71.80	1.057	74.95	3.690	565	105.84	13.463
59.58	73.29	71.80	1.063	72.84	0.037	616	113.23	0.081
61.62	76.29	71.80	1.067	71.96		824	143.38	
60.16	74.81	71.80	1.066	72.09		715	130.48	
57.62	73.00	71.80	1.079	68.95		650	100.87	
59.21	73.81	71.80	1.082	67.62		570	108.17	
58.07	71.26	71.80	1.063	72.10		581	108.17	
60.07	74.69	71.80	1.087	71.38		711	120.49	
55.48	70.08	74.69	0.978	103.45	3.929	773	136.05	15.647
59.48	75.66	97.52	1.002	81.40		705	139.23	
70.49	74.18	97.52	0.994	102.09		1035	173.96	
67.47	76.30	97.52	0.987	100.49		947	161.17	
65.32	73.54	97.52	1.000	86.05		747	122.21	
67.12	76.81	97.52	0.996	86.63		919	132.84	
63.65	73.43	97.52	0.987	86.56		732	130.06	
69.31	76.18	97.52	0.998	95.84	4.506	906	155.30	10.117
72.88	80.81	121.89	0.929	134.49		1006	169.81	
73.73	78.87	121.89	0.943	151.00		1011	170.51	
71.86	78.87	121.89	0.941	122.60		1134	191.22	
73.52	77.74	121.89	0.935	127.05		1086	181.35	
73.48	77.78	121.89	0.931	129.79		956	162.33	
73.48	77.78	121.89	0.952	127.95		1088	181.86	
71.43	76.96	121.89	0.945	121.49		1080	183.30	

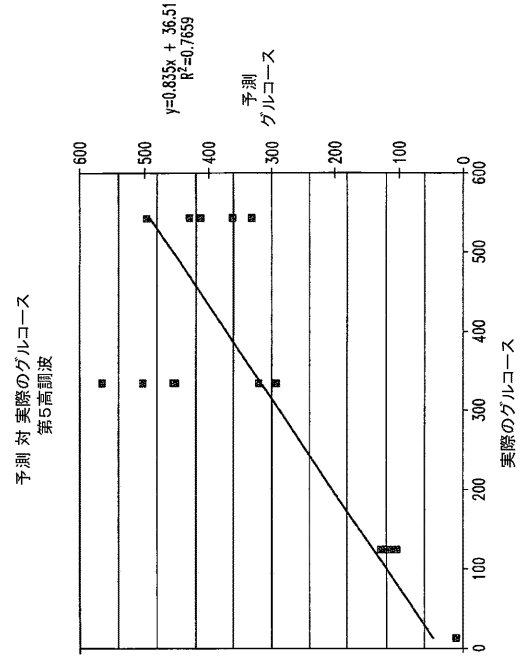
【 図 12 】



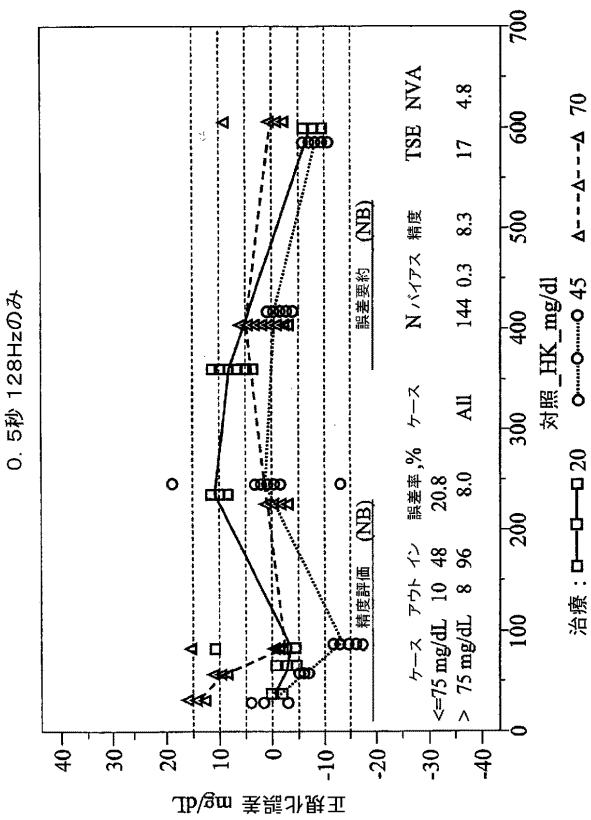
【 図 1 3 】



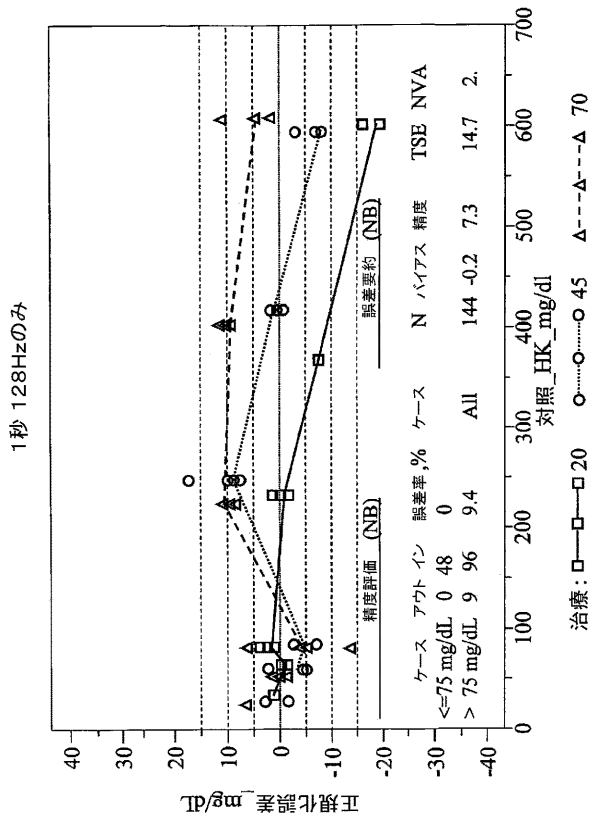
【 図 1 4 】



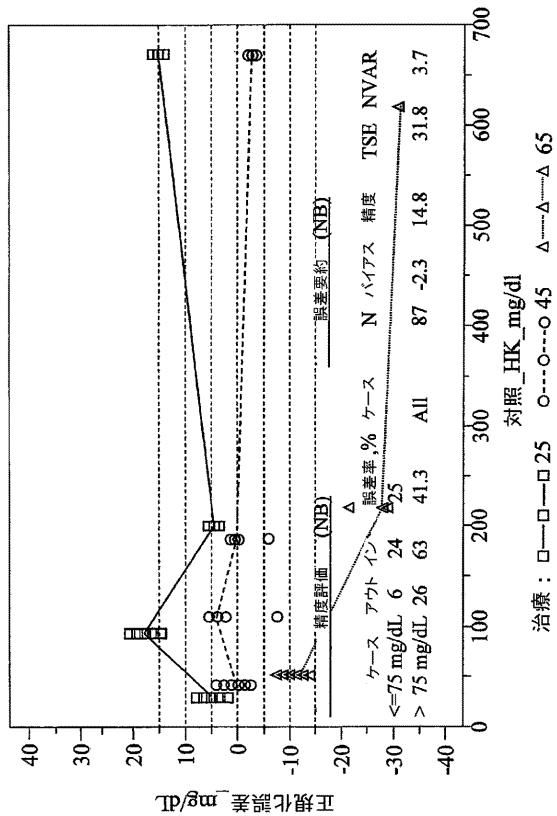
【 図 1 5 】



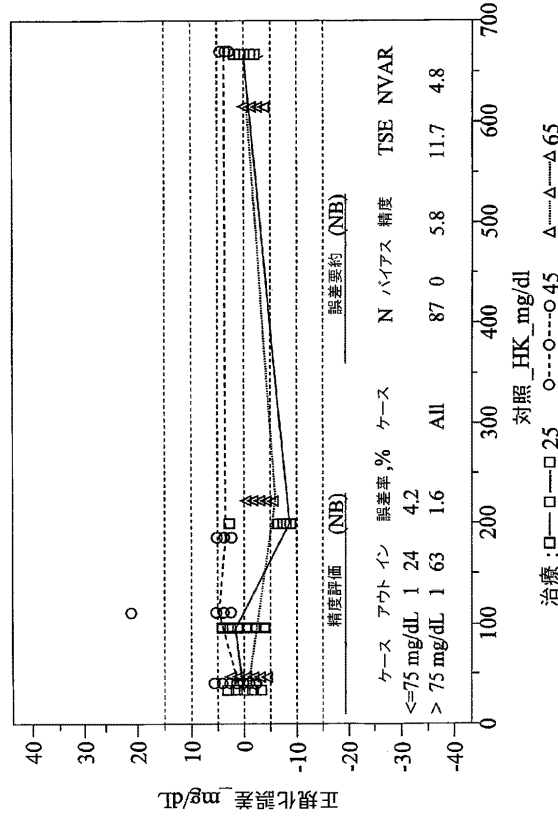
【 図 1 6 】



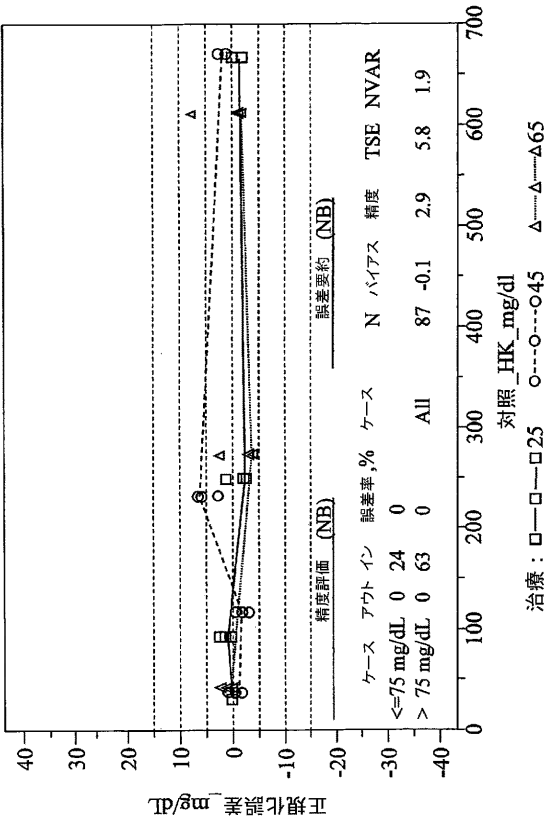
【 図 2 1 】



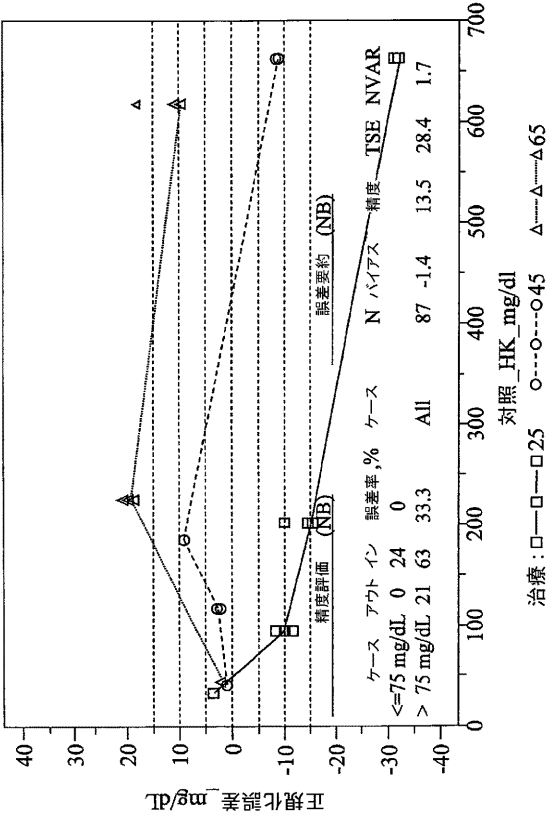
【 図 2 2 】



【 図 2 3 】



【 図 2 4 】



【手続補正書】

【提出日】平成21年3月7日(2009.3.7)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

試薬化合物と接触した生物学的流体の医学的に重要な成分の濃度を測定する方法であって、

- a) AC成分を有する信号を生物学的流体に印加する工程であって、該AC成分が生物学的流体から非線形のファラデー電流応答を発生させるのに十分な大きさである工程と、
- b) AC成分に対する非線形の電流応答を測定する工程と、
- c) 非線形の電流応答の基本成分を測定する工程であって、該基本成分が信号のAC成分の周波数と少なくとも実質的に同一の周波数を含む工程と、
- d) 基本成分から医学的に重要な成分の濃度の表示を測定する工程とを含む方法。

【請求項2】

信号がAC信号である請求項1記載の方法。

【請求項3】

工程(d)が、基本成分のマグニチュードおよび/または位相角から前記表示を測定することを含む請求項1または2記載の方法。

【請求項4】

信号のマグニチュードが、約200~550mVrmsの間である請求項1~3のいずれか1項に記載の方法。

【請求項5】

信号が、約10~1000Hzの周波数を有する請求項1~4のいずれか1項に記載の方法。

【請求項6】

医学的に重要な成分の濃度が、基本成分のみから測定される請求項1~5のいずれか1項に記載の方法。

【請求項7】

信号が、生物学的流体からファラデー電流応答を発生させるのに充分でない大きさの第2のAC成分をさらに含み、さらに、

- e) AC成分に対する電流応答を測定する工程と、
- f) 第2のAC成分に対する電流応答から干渉物の補正を判定する工程と、
- g) 干渉物の補正を使用して基本成分からの濃度の表示を調整する工程とを含む請求項1~6のいずれか1項に記載の方法。

【請求項8】

前記工程(a)の前に生物学的流体が試薬化合物と接触していることを検出する工程をさらに含み、前記工程(d)および/または前記工程(g)が前記検出から約4秒以内に生じる請求項1~7のいずれか1項に記載の方法。

【請求項9】

信号がDC成分をさらに含み、方法がさらに、

- h) DC成分に対する電流応答を測定する工程と、
- i) DC成分に対する電流応答から医学的に重要な成分の濃度の表示を測定する工程と、
- j) AC成分の基本成分からの表示を使用してDC成分からの表示を補正する工程であって、DC成分からの補正された表示が干渉物の補正を使用して調整される工程とを含む請求項7記載の方法。

【請求項10】

生物学的流体の医学的に重要な成分の濃度を測定するためのシステムであって、該システムが、

少なくとも2つの電氣的に絶縁された電極と、該電極の少なくとも1つに近接または接触する試薬化合物とからなるバイオセンサと、

該バイオセンサの電極と電氣的に通信する測定装置であって、生物学的流体が少なくとも2つの電極および試薬化合物と接触し、電極が互いの電極、流体および試薬化合物と電氣的に通信する場合に、測定シーケンスおよびデータ評価を実施するように構成および配置された装置とを備え、

前記測定シーケンスが、

少なくとも2つの電極を使用してAC成分を有する信号を生物学的流体へ印加することであって、該AC成分が生物学的流体から非線形のファラデー電流応答を発生させるのに十分な大きさである印加と、

AC成分に対する非線形の電流応答の測定と、

非線形の電流応答の基本成分の測定であって、該基本成分が、信号のAC成分の周波数と少なくとも実質的に同一の周波数を含む測定と、

基本成分から医学的に重要な成分の濃度表示を測定することを含むシステム。

【請求項11】

濃度の表示の測定が、基本成分のマグニチュードおよび/または位相角からの前記表示の測定を含む請求項10記載のシステム。

【請求項12】

測定シーケンスが、第1の信号の印加前に生物学的流体と試薬化合物との接触を検出することをさらに含み、濃度の表示の測定が検出から約4秒以内に生じる請求項10または11記載のシステム。

【請求項13】

信号が、生物学的流体からファラデー電流応答を発生させるのに充分でない大きさの第2のAC成分をさらに含み、測定シーケンスが、第2のAC成分に対する電流応答の測定と、第2のAC成分に対する電流応答の位相角からの干渉物の補正の判定と、干渉物の補正の使用による基本成分からの濃度の表示に対する調整とをさらに含む請求項10～12のいずれか1項に記載のシステム。

【請求項14】

信号がDC成分をさらに含み、測定シーケンスが、DC成分に対する電流応答の測定と、DC成分に対する電流応答からの医学的に重要な成分の濃度表示の測定と、AC成分の基本成分からの表示の使用によるDC成分からの表示の補正とをさらに含み、DC成分からの補正された表示が干渉物の補正を使用して調整される請求項13記載のシステム。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

		International application No PCT/EP2008/003732
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. G01N33/487 C12Q1/00 G01N27/02 G01N27/49		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) G01N C12Q		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1 394 545 A (BAYER HEALTHCARE LLC [US]) 3 March 2004 (2004-03-03) paragraphs [0011] - [0025]	1-7, 10, 11, 13
X	WO 2005/003748 A (ROCHE DIAGNOSTICS GMBH [DE]; HOFFMANN LA ROCHE [CH]; BURKE DAVID W [US]) 13 January 2005 (2005-01-13) page 11, line 17 - page 24, line 26 page 28, line 22 - page 30, line 18 page 45, line 10 - page 53, line 17 figure 3	1-14
X	EP 1 496 354 A (MATSUSHITA ELECTRIC IND CO. LTD [JP]) 12 January 2005 (2005-01-12) paragraph [0045]; examples I-6	1, 2, 10
	-/-	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents:		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 28 August 2008		Date of mailing of the international search report 04/09/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Lazar, Zala

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/003732

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2003/064525 A1 (LIESS MARTIN DIETER [NL] BEATY TERRY A [US] ET AL) 3 April 2003 (2003-04-03) paragraphs [0030] - [0041]	1-14
X	WO 00/16089 A (CLINICAL MICRO SENSORS INC [US]) 23 March 2000 (2000-03-23) page 91, paragraph 2 - page 99, paragraph 2	1-14
X	US 6 004 442 A (CHOULGA ALEXANDRE [DE] ET AL) 21 December 1999 (1999-12-21) abstract column 14, lines 15-47 column 17, line 20 - column 18, line 15	1-6, 10, 11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2008/003732**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)**

This International search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.: 1-14 (in part)
because they relate to parts of the International application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/EP2008 /003732

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: 1-14 (in part)

Claims 1-14 refer to a method and a system for determining a concentration of a medically significant component. However, the claims disclose solely a determination of an indication of the concentration. A step of the determination of the concentration from the indication is missing in the claim.

Moreover, it is not clear how the glucose concentration is calculated since various symbols from the equations 3 (F), 5 (, Power) and 6 (Int, P, s, **, Power) in the description are not defined.

Furthermore, it is unclear how separate measurements of the current responses to the AC component of claim 1 and the second AC component of claim 7, which are both parts of one and the same signal, are achieved.

The term "fundamental component" is vague and unclear and leaves the reader in doubt as to the meaning of the technical feature to which it refers.

There is an inconsistency between claims 1 and 9. In claim 1 an indication of the concentration of a medically significant component is determined from a current response to an AC component. In claim 9 the same determination is performed from a current response to a DC component. In step j) of claim 9 the DC indication is corrected by the AC indication. This step opens the question whether an indication of the same or two different medically significant components is determined in those two cases. It does not make sense to correct a concentration of glucose obtained by measurement 2 with the concentration of glucose obtained by measurement 1.

There are no precise examples in the application and the description does not disclose precisely how the calculation of the concentration, the corrections and adjustments are performed. Ways of the method execution are left to the imagination of the reader.

Therefore, the description does not provide support and disclosure in the sense of Article 6 and 5 PCT for such a method and such a system and there is no common general knowledge of this kind available to the person skilled in the art. This non-compliance with the substantive provisions is to such extent, that the search was performed taking into consideration the non-compliance in determining the extent of the search of the claims (PCT Guidelines 9.19 and 9.20).

The search of claims 1-14 was consequently restricted to methods and systems for determining a concentration of a medically significant component of a biological fluid with a biosensor by performing following steps:

- applying an AC potential with or without an DC offset to the biological fluid,
- measuring the resulting current

International Application No. PCT/EP2008/003732

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

- calculating admittance from the resulting current
- calculating the concentration of a medically significant component from the admittance.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guideline C-VI, 8.2), should the problems which led to the Article 17(2)PCT declaration be overcome.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members:

International application No

PCT/EP2008/003732

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1394545	A	03-03-2004	AU 2003234944 A1 CA 2437249 A1 JP 2004163411 A	18-03-2004 27-02-2004 10-06-2004
WO 2005003748	A	13-01-2005	NONE	
EP 1496354	A	12-01-2005	CN 1639563 A WO 03076919 A1 US 2005164328 A1	13-07-2005 18-09-2003 28-07-2005
US 2003064525	A1	03-04-2003	NONE	
WO 0016089	A	23-03-2000	AU 768546 B2 AU 6255099 A AU 2004201157 A1 CA 2341379 A1 EP 1114317 A2 JP 2002525577 T	18-12-2003 03-04-2000 22-04-2004 23-03-2000 11-07-2001 13-08-2002
US 6004442	A	21-12-1999	DE 4437274 A1 WO 9612176 A1 EP 0787290 A1 JP 10507521 T	25-04-1996 25-04-1996 06-08-1997 21-07-1998

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW