



H U 0 0 0 2 2 2 8 0 9 B 1

(19) Országkód

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: P 97 01607
(22) A bejelentés napja: 1997. 10. 03.

(40) A közzététel napja: 1999. 07. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 2003. 10. 28.

(11) Lajstromszám:

222 809 B1

(51) Int. Cl.⁷

G 01 N 21/55
G 01 N 21/86
G 01 N 21/75

(72) Feltaláló:
Tajnaíró Gábor, Budapest (HU)

(73) Szabadalmazó:
77 Elektronika Műszeripari Kft., Budapest (HU)

(74) Képvisező:
dr. Bokor Tamás, S. B. G. & K. Budapesti
Nemzetközi Szabadalmi Iroda, Budapest

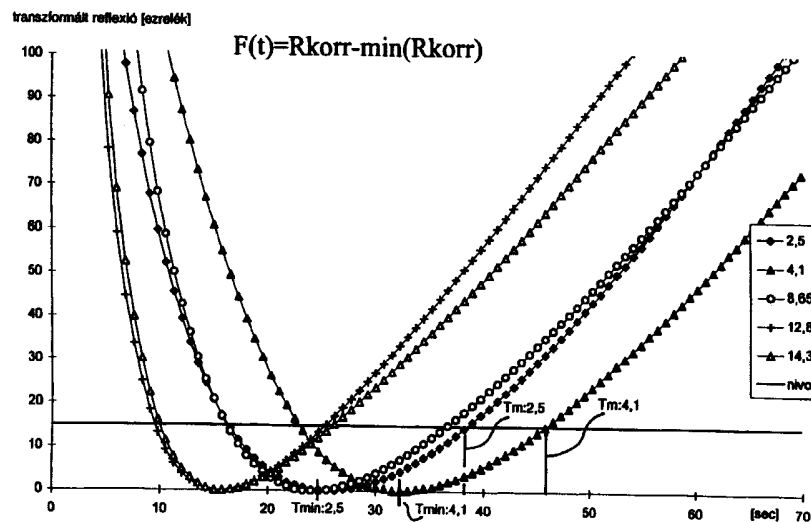
(54) Eljárás és készülék kémiai összetevőnek anyagmintából, különösen vér glükóztartalmának vérmintából történő meghatározásához

KIVONAT

A találmány tárgya eljárás kémiai összetevőnek anyagmintából történő meghatározásához, amely során a mérendő kémiai összetevővel színreakciót előidéző tesztcsík egyik oldalán elhelyezik a mérendő anyagmintát, amely anyagminta tesztcsíkon átszivárogva a tesztcsík túlsó oldalán a színreakciót elindítja.

A találmány szerinti eljárásnál

- az anyagmintát megvilágítva mérik a tesztcsíkon az R reflexiót, és felveszik az R(t) függvényt,
- a minta átnedvesedését észlelve meghatároznak egy T_0 kezdő időpontot,



6. ábra

A leírás terjedelme 18 oldal (ezen belül 9 lap ábra)

HU 222 809 B1

- c) a T_0 kezdő időponttól képezik az $R(t)+L(t)$ függvényt, ahol $L(t)$ előre meghatározott, a mért reflexiótól független függvény,
 d) figyelik és tárolják az $R(t)+L(t)$ függvény $\text{ext}[R(t)+L(t)]$ szélsőértékét, egyben
 e) legalább egy határozott (valódi) $\text{ext}[R(t)+L(t)]$ szélsőérték elérésétől kezdve képezik az $[R(t)+L(t)] - \text{ext}[R(t)+L(t)]$ függvényt,

- f) ha az $[R(t)+L(t)] - \text{ext}[R(t)+L(t)]$ függvény értéke eléri egy előre meghatározott $L(t)$ függvény értékét, megállapítják a T_m mérési időpontot, és
 g) a keresett kémiai összetevő tartalmát az anyagmintában a T_m mérési időpontban mért R reflexió értékéből állapítják meg.

A találmány tárgya még az eljárást végrehajtó készülék, amely az eljárás végrehajtására programozott.

A találmány tárgya eljárás és készülék kémiai összetevőknek anyagmintából, különösen vér glükóztartalmának vérmintából történő meghatározásához. A találmány szerinti eljárás során a mérendő kémiai összetevővel közvetlenül vagy köztes reakción keresztül színreakciót előidéző reagenst tartalmazó tesztsík egyik oldalán elhelyezzük a mérendő anyagmintát. Az anyagminta egyes összetevői – legalább az az összetevője, amely tartalmazza a keresett kémiai összetevőt – a tesztsíkon átszivároghatva a tesztsík túlsó oldalán a színreakciót elindítják. A színreakció eredményét, különösen a kialakuló színt vagy sötétedést optikai reflexióméréssel mérve a keresett kémiai összetevő tartalmát, különösen a vérminta glükóztartalmát korábban elvégzett kalibrációs mérések alapján megállapítjuk az anyagmintában. A továbbiakban színreakció alatt bármilyen olyan kémiai vagy fizikokémiai reakciót is értünk, amely optikai reflexióméréssel mérve kimutatható elváltozással jár. Tehát a színreakció kifejezés a következőkben olyan vegyi reakciókat is magában foglal, ahol tulajdonképpen színváltozás – a visszavert fény spektrumának megváltozása – nem lép fel, hanem csupán a mért fényintenzitás változik, vagyis csak valamilyen sötétedés vagy világosodás észlelhető. Természetesen a fenti optikai hatások együttesen is felléphetnek.

A találmány tárgya még készülék kémiai összetevőknek anyagmintából történő meghatározásához, különösen vérminta glükóztartalmának meghatározásához, különösen a találmány szerinti eljárás végrehajtására. A találmány szerinti készüléknek az eljárásban alkalmazott, a mintával kémiai reakcióba lépő reagenst tartalmazó tesztsíkot befogadó mintatartója, a mintatartóba helyezett mintát megvilágító fényforrása, előnyösen fénydiódja (LED), a mintáról visszaverődő fény teljesítményét mérő eszköze, előnyösen fotodetektora van. Emellett el van látva a fénytelsítményt mérő eszköz jeleit feldolgozó, továbbá a mért visszavert fénytelsítményértékek alapján a keresendő kémiai összetevőt, előnyösen vérminta glükóztartalmát meghatározó programozható vezérlő- és elemzőeszközzel, célszerűen mikroprocesszorral.

Széles körben elterjedt módon a cukorbetegek gyakran kezelik saját magukat a hétköznapi életük során. Ezt az otthoni vércukormérő eljárások megjelenése tette lehetővé. (A továbbiakban a vér glükóztartalmának mérését nevezzük egyszerűbben vércukormérésnek.) Ezeknek az eljárásoknak egyik szokásos módja, hogy a cukorbeteg páciens saját vérmintáját egy tesztsíkra

csöppenti, amely tesztsíkon elhelyezett reagens a vérminta cukortartalmával reakcióba lépve meghatározott színű vegyületet ad. A reakció önmagában ismert, többlépcsős reakció, amelyben glükó-oxidáz-enzim a vér glükóztartalmából, a levegő oxigénjéből és vízből hidrogén-peroxidot (H_2O_2) képez. A keletkezett H_2O_2 mennyisége arányos a glükózmennyiséggel, és azt egy további peroxidázenzim aktiválja. Az aktivált H_2O_2 oxidálja a tesztsíkon elhelyezett, önmagában szintén ismert festékanyagot, amely elszíneződik, és ez az elszíneződés jól mérhető.

A kezdeti időkben a tesztsíkokat a minta rácsöppentése után lemosták vagy letörölték, és színét színskálával való összehasonlítással, újabban azonban egy kis méretű, elektronikus leolvasóberendezéssel határozzák meg, és ez alapján állapítják meg a vérminta cukortartalmát. A mai korszerű tesztsíkok már az úgynevezett nem törlős tesztsíkok, vagyis nincsen szükség a reakció lezajlása után a vérminta lemosására vagy letörlésére. Ezeknél a nem törlős tesztsíkoknál a színreakció megfigyelése az ellenkező oldalról történik, mint ahová a vérmintát rácsöppentették. A tesztsíkon van elhelyezve egy reagenshordozó, rendszerint szövetszerű vagy fóliaszerű anyagból készült folt, és a tesztsíkon egy lyuk van kialakítva, ahonnan a reagenshordozó túloldala megfigyelhető. Ezeket a tesztsíkokat gyakorlatilag már csak gépi leolvasóval elemzik, ami jóval objektívabb mérést tesz lehetővé, mint a színskálával történő szubjektív összehasonlítás. A gépi leolvasás során lényegében a tesztsík reagenshordozójának reflexióját mérik egy adott hullámhosszon, és a mért reflexióérték alapján következtetnek a kialakult színre, ami a színreakció eredményeképpen alakul ki a reagenshordozón, pontosabban annak hátlapján.

Egy ilyen tesztsíknál a lezajló színreakció időben viszonylag gyorsan változik, és mind a színreakció elején, mind pedig a reakció lezajlása után más, a tényleges színreakció eredményét zavaró hatások lépnek fel. Ezért a színreakció eredményének pontos megállapításához fontos, hogy a cukormérés alapjául szolgáló reflexiómérés jól meghatározott időpontban történjen, mert csak akkor kalibrálható megfelelően a szín és a vérminta cukortartalmának az összefüggése.

Az első készülékeknél a mérés úgy történt, hogy a beteg a minta elhelyezése után elindította a készüléket, vagy készenléti állapotból mérő állapotba kapcsolta. Ez a módszer csak részben volt kielégítő, mert még ugyanannál a betegnél is különböztek kissé a bekapcsolásból

eredő késleltetések, amíg a tényleges mérés megkezdődött. Ezért feladatként merült fel olyan módszerek kidolgozása, amelyek biztosítják, hogy a minta elhelyezése és a készülék által végzett mérés időpontja közötti időtartam mindig egységesen legyen meghatározva, és ezáltal növekedhessen a mérés pontossága.

Ezért törekednek arra, hogy a mérőkészülék automatikusan ismerje fel, hogy mikor indult meg a színreakció és hogy az milyen lefutású, és a készülék ennek alapján legyen képes automatikusan meghatározni, hogy mikor kell elvégezni azt a reflexiómérést, amely alapján a cukortartalom meghatározható, illetve folyamatos mérés esetén melyik az a T_m időpont, amelyik időpontban mért reflexió szolgál majd a cukortartalom meghatározásához alapul. A jelen találmány célja is alapvetően egy eljárás ennek a T_m időpontnak a meghatározására.

Ennek a T_m időpontnak a meghatározása során több tényezőt is figyelembe kell venni, amelyek adott esetben egymásnak ellentmondó követelményeket támasztanak.

Természetesen elsődleges tényező, hogy a mérés T_m időpontját az eljárás reprodukálhatóan állítsa elő, valamint az így megállapított T_m időpontban mért R reflexióértékek, és az azokból kapott vércukorértékek szintén mindig reprodukálhatóak legyenek, tehát végső soron a vércukormérés pontossága ne romoljon.

Más szempontból törekedni kell arra, hogy a mérés lehetőleg minél rövidebb ideig tartson, ami egyrészt a betegek szempontjából kedvező, másrészt a mérőkészülék akkumulátora is tovább tart. Ugyanakkor a laboratóriumi mérések azt mutatják, hogy az ideális mérési időpont a mérendő minta vércukortartalmától is függ. Bizonyos típusú tesztszűkók használatánál az alacsony cukortartalmú mintákat célszerűbb hamarabb mérni, mint a magasabb cukortartalmúakat. Ennek az az oka, hogy ezeknél a tesztszűkóknál nagyobb cukortartalmú mintánál a színreakció tovább tart. Vannak azonban olyan tesztszűkók is, amelyeknél éppen fordítva célszerű a mérési időpontot meghatározni, vagyis úgy, hogy a magas cukortartalmú mintákat mérhetjük hamarabb, például az intenzívebb, szignifikáns eredményt gyorsabban mutató reakció miatt, és éppen a kisebb cukortartalom pontosabb megállapításához célszerűbb tovább várni a reakció teljes befejeződését vagy annak megközelítését. Tehát egy jó eljárásnál már a végső mérés előtt mintegy „felismerendő”, hogy a végső pontos érték milyen tartományba esik, és a mérés T_m időpontja ahhoz igazítható. Ezt az újabb készülékek úgy érik el, hogy nemcsak egy pontban mérnek, hanem kvázi folyamatosan mérik a reflexiógörbét, és a görbe alapján dinamikusan határozzák meg a végleges mérés időpontját. Ez viszont már ellentmond annak a követelménynek, hogy az eljárás egyszerű műveleteken, számításokon alapuljon. Ez egy lényeges szempont, mivel a vércukormérőknek kis méretűnek, hordozhatónak (tehát telepről működőnek), egyszerűen kezelhetőnek és nem utolsósorban olcsónak kell lenniük. A folyamatos reflexiómérés ezzel szemben a megvilágító fényforrás, tipikusan egy LED folyamatos vagy legalábbis sűrű bekapcsolását igényli, tehát

szükségképpen nagy fogyasztással jár. Tehát arra is törekedni kell, hogy a folyamatos mérést lehetőleg minél kisebb frekvenciával végzett mintavételezéssel helyettesítsék. Említhető még az is, hogy egy bonyolult eljárás egyrészt bonyolultabb vezérlőprocesszort kíván, ami drágább. Másrészt egy bonyolultabb algoritmus adott teljesítményű processzor mellett és adott időtartam alatt kevesebb mérési pont kiértékelését teszi lehetővé, ami végső soron pontatlanabb mérést eredményezhet. Kevésbé jelentős, de adott esetben szempont lehet az is, hogy a több számítási művelet miatt a processzor fogyasztása is nagyobb. Ez elsősorban akkor játszhat szerepet, ha a készülék vezérlőalgoritmusát valamilyen megfontolásból, például megbízhatósági szempontok miatt nem digitális processzorral, hanem analóg áramkörökkel állítják elő. A nagyobb fogyasztás miatt a készülék egy teleppel rövidebb ideig működik, és ezáltal áttételesen a megbízhatósága is csökken (nagyobb valószínűséggel válik üzemképtelenné a telep lemerülése miatt).

A Tidd és társai számára adott US 4,199,261 számú szabadalom egy olyan optikai reflexiómérő készüléket ismertet, amellyel cukorbetegektől származó vizeletminta cukortartalmát állapíthatják meg. Ez a készülék képes arra, hogy mért reflexióértéket adott küszöbértékkel összehasonlítva automatikusan megállapítsa, hogy a készülékbe helyezett mintahordozó még száraz-e, vagy már nedves. A száraz mintahordozón mért érték a készülék kalibrálására szolgál. Ezt követően helyezi a felhasználó a készülékbe a vizeletmintával megnedvesített mintahordozót, amelyet a készülék szintén automatikusan azonosít. Ezt követően a végleges mérést a készülék a nedves minta felismerését követő meghatározott időtartam múlva végzi el.

A Phillips és társai számára adott US 4,935,346 számú és az US 5,049,487 számú szabadalmi leírások a fentihez hasonló eljárást ismertetnek, de elsősorban vérminta cukortartalmának meghatározására. Az eljárást végrehajtó készülék az US 5,059,394 számú szabadalmi leírásból ismerhető meg. Ez az ismert eljárás annyiban különbözik az előzőtől, hogy a vérminta elhelyezése – a vércsepp rácsöppentése a mintahordozóra, ez esetben egy nem törlős típusú tesztszűkóra – okozza a reflexió csökkenését, és a készülék ezt azonnal észleli. Ilyen módon kiküszöbölődik az a rövid, de mégis kissé bizonytalan hosszúságú időtartam, ami az előző eljárásnál a mintahordozónak a vizeletbe történő bemártása és a mintahordozónak a készülékbe történő helyezése között telik el. Az US 4,935,346 számú szabadalomban ismertetett megoldásnál a vérminta átszivárog a mintahordozó, amely egyben a reagenshordozó is, és a mintahordozó átnedvesedése által okozott hirtelen reflexiócsökkenés az, amelyetől számítva a tényleges mérés meghatározott idő múlva következik be. Ez az eljárás lényegében kiküszöböli a mérés szubjektív tényezőit, de hátránya, hogy a cukortartalomtól függetlenül állapítja meg a mérési időpontot. További hátránya, hogy az átnedvesedés időpontjának pontos megállapításához a reflexiógörbe nagyon meredek leesése miatt viszonylag sűrűn kell mintavételezni. Ha a mintavételezés rit-

kább, akkor szükségképpen pontatlanabb a T_0 kezdő időpont meghatározása is, amiből következik, hogy a végleges mérés időpontja is ingadozik a kalibrációs görbe ideális időpontjához képest. Például magasabb cukortartalmaknál, ha az előre meghatározott mérési időpontban a reakció még zajlik, a mérési időpont bizonytalansága a mérési eredményekben is tükröződni fog.

Ezt az utóbbi eljárást tökéletesítették szintén Phillips és társai az 5,179,005 számú US szabadalomban megismerhető eljárás szerint. Ennél az eljárásnál a mért reflexióértékekből a szakmában közismert elméleti alapokon az úgynevezett Kubelka–Munk-képletek alapján kiszámítják az úgynevezett K/S értéket, és a vércukor meghatározását az utóbbi K/S érték alapján végzik el. A számítás alapjául szolgáló végleges mérési időpontot továbbra is egy kezdeti reflexióesést követő, előre meghatározott időtartammal határozzák meg. Ennek a megoldásnak továbbra is hátránya, hogy nem veszi figyelembe a mérési időpont meghatározásánál a mérendő cukortartalom nagyságrendjét, és így nem mindig ideális időpontban mér, illetve itt is kompromisszumot kell kötni a mintavételezés ritkítása és a mérés pontossága között.

A találmány célja egy olyan eljárás megalkotása, amely eljárással megállapított mérési időponttal a fenti eljárások hátrányai kiküszöbölhetők, vagy legalább csökkenthetők. A célkitűzés szerint a találmányi eljárás egyszerűen számítható algoritmussal olyan mérési időpontot ad meg, amely a mérendő cukortartalomtól függő módon a végleges mérést a lehetőség szerint az ideális mérési időpontra vagy annak közelébe helyezi. További követelmény a találmányi eljárással szemben, hogy a mérés során viszonylag ritkán kelljen mintavételezni, szintén az energiafelhasználás csökkentése miatt. Mivel a mérőkészülékek fényforrásai a legnagyobb energiafogyasztók, ez a szempont szintén lényeges. A vércukormérést zavaróan befolyásolják a hőmérséklet-ingadozások is, és ezért a találmányi eljárásnak lehetőleg hőmérséklet-független eredményeket kell szolgáltatnia.

A találmány szerint a fenti célokat olyan, a bevezetőben ismertetett eljárással érjük el, amely során diszkrét időpontokban vagy lényegében folyamatosan az anyagmintát megvilágítva mérjük a tesztszíkron az R reflexiót, és pontokban vagy lényegében folyamatosan felvesszük az $R(t)$ függvényt, a minta átmedvesedését észlelve meghatározzuk az átmedvesedés észlelésének időpontjánál nem korábbi T_0 kezdő időpontot, a T_0 időponttól elkezdve képezzük az $R(t)+L(t)$ függvényt, ahol $L(t)$ előre meghatározott függvény (a mért reflexiótól független), figyeljük és tároljuk az $R(t)+L(t)$ függvény $\text{ext}[R(t)+L(t)]$ szélsőértékét, előnyösen $\min[R(t)+L(t)]$ minimumát, legalább az első megtalált valódi szélsőértéktől kezdve képezzük az $F(t)=[R(t)+L(t)-\text{ext}(R(t)+L(t))]$ függvényt, ha az $F(t)=[R(t)+L(t)-\text{ext}(R(t)+L(t))]$ függvény értéke eléri egy előre meghatározott $C(t)$ függvény értékét, megállapítjuk a T_m mérési időpontot, és a keresett kémiai összetevő tartalmát az anyagmintában – előnyösen a vérminta glükóztartalmát – a T_m mérési időpontban mért R reflexió értékéből állapítjuk meg.

A találmány szerinti eljárás azon a felismerésen alapul, hogy elsősorban nem a reflexió lecsökkenését kell

pontosan meghatározni, hanem a mérendő reakció jelleggörbéjének felhasználásával azt a szakaszt kell megtalálni, ahol a színreakció már lezajlott, de az eredményt eltorzító egyéb effektusok hatása még nem, vagy csak kismértékben befolyásolják a mérési eredményt. Felismertük, hogy a színreakció különböző cukortartalmaknál nagyjából azonos sebességgel zajlik. Ez a színreakció időben nem válik el teljesen az átmedvesedéstől, de a tesztszíkgyártók alapvetően erre törek-szenek, és azt már megvalósították, hogy a jellemző reakciók legnagyobb reakciósebességű szakaszai már elkülönülnek. A színreakcióhoz egy jellegzetes reakciósebesség tartozik, amely az R reflexió görbéjének meghatározott meredekségét vonja magával. Ezért az R reflexiót leíró görbe megfelelő, előre meghatározott meredekségű szakaszát kell megtalálni, ami a találmányi eljárás algoritmusával könnyen elvégezhető. Látható, hogy a megadott algoritmust könnyű programozni, és kisteljesítményű, egyszerű processzorral is néhány műveleti lépésben kiszámítható. $L(t)$ adott esetben táblázatban is megadható, és akkor a processzornak sem osztást, sem pedig szorzást nem kell végeznie, csak kivonást, összeadást és összehasonlítást. Belátható, hogy nem szükséges nagyon pontosan a T_0 kezdő időpontot sem megadni, mivel ennek csak az a célja, hogy az eljárás az $R_{\text{korr}}=[R(t)+L(t)]$ függvény képzését, de legalább a szélsőérték-keresést csak az átmedvesedés megindulása után meghatározott időn belül kezdje meg. Nem követelmény, hogy az átmedvesedés kezdő időpontját pontosan határozzuk meg. Mivel az eljárás a végső mérés időpontját olyan időpontra helyezi, ahol a színreakció már lelassult, vagyis ahol a reflexiógörbe már lassabban változik, a minimumkeresésnél a minimumérték meghatározásához a reflexiómérés mintavételezési frekvenciája viszonylag alacsony lehet. Azonban a lassabban változó reflexió miatt egyben a végső T_m időpontnak a pontos meghatározása is kevésbé kritikus, mint az ismert eljárásoknál. Ha viszont a mért értékekből interpolálással határozzuk meg a tényleges értékeket, akkor a találmány szerinti eljárást előnyösen lehet úgynevezett gyors csikoknál is használni, ahol a reakciók gyorsan zajlanak.

Például a mintavételezési frekvenciát úgy lehet csökkenteni, hogy a T_m időpontot nem azzal a T_n n-edik időponttal tesszük egyenlővé, amelyik T_n időpontban először észleljük a $C(t)$ függvény elérését, hanem T_m pontos értéke T_n és a T_n-1 időpontok között interpolálással meghatározott időpont is lehet, amelyet az $F^*(T_m)=C$ érték definiál. Itt az $F^*(t)$ függvény a $T_n-1, F(T_n-1)$, és a $T_n, F(T_n)$ pontokon keresztül fektetett lineáris vagy magasabb rendű közelítése az $F(t)=R(t)+L(t)-\text{ext}[R(t)+L(t)]$ függvénynek. Természetesen a mért R_m reflexióértéket szintén az $R(T_n)$ és $R(T_n-1)$ reflexióértékekből számíthatjuk interpolálással. Az interpolálás által okozott hiba éppen azért lesz nagyon kicsi, mert ezen a szakaszon R már kevésbé változik.

További előny, hogy az eljárás érzéketlenebb a reakciósebesség ingadozása által okozott eltérésekre, mivel a mérést a reakciósebesség menetéhez igazítja. Tehát a tesztszíkrok öregedése, a mérés hőmérséklete, a páratar-

talom, és egyéb olyan tényezők, amelyek befolyásolják a reakciósebességet, a cukortartalom-mérés pontosságát kevésbé fogják lerontani.

A tesztsíkgyártók az egyes gyártási tételek különbözőképpen alakuló paramétereinek miatt a gyártási tételt úgynevezett kóddal jellemzik. Egy kódszám a gyártási tétel tesztsíkjainak a karakterisztikáját azonosítja. Az egyre pontosabb mérési eljárásokhoz a gyártók a kódkod egyre nagyobb tartományát alkalmazzák. A találmány szerinti eljárás pontossága lehetővé teszi, hogy nagyon pontosan kövesse a nagy kódtartományokkal jellemzett tesztsíkok finomabban elkülönülő karakterisztikáit is.

A találmány szerinti eljárás egy előnyös megvalósításánál $L(t)$ adott meredekségű lineáris függvény [$L(t)=At+B$], míg $C(t)$ konstansfüggvény [$C(t)=C$]. Az is megvalósítható azonban, hogy az $L(t)$ az idő másodfokú vagy magasabb fokú függvénye legyen. $C(t)$ megadható például általánosabb polinom alakban is.

Célszerűen a minta átnedvesedését a reflexió adott mértékű változása alapján észleljük, ami csupán egy küszöbértékkel való összehasonlítást igényel, tehát kicsi a processzorigénye. Adott esetben előnyösebb lehet, ha a minta átnedvesedését a reflexióváltozás adott mértékű sebessége alapján észleljük. Ezzel az eljárással kiszűrhetőek például a minta óvatlan elmozdításából adódó, és nem valódi reakcióval járó reflexióesések hatásai. Más esetben a minta átnedvesedését a reflexió adott határértéket történő elérése alapján észleljük. Ez a processzor programozását egyszerűbbé teszi, mert a kezdeti fázisban egyszerre csak egy reflexióérték eltárolását igényli.

A találmány egy különösen célszerű megvalósításánál vérmintaként kapilláris- vagy vénás teljes vért, vérplazmát vagy szérumot alkalmazunk. A gyakorlatban jól bevált, ha a megvilágítás erősségét 0,01–1 mW-nak és a hullámhosszat 400–1500 nm-nek választjuk. A megvilágítás hullámhosszát és teljesítményét mindenképpen úgy kell megválasztani, hogy a megvilágító fény egy esetlegesen fellépő fotokémiai reakción keresztül ne befolyásolhassa a színreakció alakulását.

A találmány tárgya még a találmány szerinti eljárást végrehajtó készülék. A készüléknek az eljárásban alkalmazott, a mintával kémiai reakcióba lépő reagenst tartalmazó tesztsíkot befogadó mintatartója, a mintatartóba helyezett mintát megvilágító fényforrása, előnyösen fénydiódája (LED), és a mintáról visszaverődő fény teljesítményét mérő eszköze, előnyösen fotodetektora van. Emellett a készüléknek a fényt teljesítményt mérő eszköz jeleit feldolgozó, továbbá a mért visszavert fényt teljesítmény-értékek alapján a keresendő kémiai összetevőt, előnyösen vérminta glükóztartalmát meghatározó programozható vezérlő- és elemző-eszköze, célszerűen mikroprocesszora van. A találmány értelmében a programozható vezérlő- és elemző-eszköz a találmány szerinti eljárás végrehajtására programozott.

A találmányt a továbbiakban a mellékelt példaképeni kiviteli alakokat bemutató ábrák segítségével részletesebben ismertetjük, ahol az

1. ábra a találmány szerinti eljárásban és készülékben alkalmazott tesztsík különböző nézetekben, a
2. ábra a találmány szerinti eljárást végrehajtó, találmány szerinti készülék blokkvázlata, a
3. ábra a találmány szerinti eljárás során mért, különböző glükóztartalmú mintákon felvett reflexió-idő diagramokat szemlélteti, a
4. ábra a 3. ábra szerinti görbékkel megegyező módon mért mintasorozatokból számított szórási alakulását mutatja, az
5. ábra a 3. ábra szerinti görbék $R_{korr}=[R(t)+L(t)]$ transzformációit mutatja, a
6. ábra az 5. ábra szerinti görbék $F(t)=R_{korr}-\min(R_{korr})$ transzformációit mutatja, a
7. ábra a 3. ábrának megfelelő paraméterekkel felvett görbék alapján kiszámított szórást, míg végül a
8. ábra a korrelációs görbét mutatja. A
9. ábra a 6. ábrán bemutatott görbékkel egyező módon kiszámított transzformált reflexiógörbék szemlélteti egy másik tesztsíktípusnál.

Az 1. és a 2. ábrán látható az eljárás során alkalmazott, a keresendő kémiai összetevővel reakcióba lépő reagenssel ellátott 2 tesztsík felépítése, valamint a találmány szerinti eljárást végrehajtó 1 készülék. Az 1 készülék ebben a példában egy vércukormérő készülék, amely az ismert elven működő, úgynevezett nem törlős 2 tesztsíkkal együtt alkot egy vércukormérő rendszert. Az 1. ábra a 2 tesztsík egy-egy azonos felépítésű példányát mutatja balról jobbra haladva felül-, alul-, illetve oldalnézetben. Amint az 1. ábrán ez felismerhető, a 2 tesztsík 3 felső oldalán 4 reagenshordozó van elhelyezve, amely a mérendő mintával reakcióba lépő reagenst tartalmazza. A 4 reagenshordozó általában valamilyen szövetből vagy fóliából készül, önmagában ismert módon. A 2 tesztsíkon a 4 reagenshordozó alatt 5 lyuk van kialakítva, amelyen keresztül az 1 készülék a 4 reagenshordozó alsó felületén végbemenő reakció eredményét mérni tudja.

A 2. ábrán az 1 vércukormérő készülék elvi felépítése látható. A készülék egyik határoló felületén, célszerűen a tetején van elhelyezve a 2 tesztsík, amelyet önmagában ismert, közelebről nem ábrázolt 20 lefogó-szerkezet rögzít átmenetileg az 1 készülék 8 mérőablakához. A 2 tesztsík úgy helyezkedik el, hogy az 5 lyuk a 8 mérőablak mérési tartományával lényegében egybeesik. Az 1 készülékben meghatározott tulajdonságú, nagyjából monokróm fényt kibocsátó 9 fényforrás, célszerűen LED van elhelyezve, amelynek fényét adott esetben 17 nyalábalakító optika képezi le a 2 tesztsík 4 reagenshordozójának alsó felületére. A 6 felületről visszaverődő fényt vagy annak egy részét a 10 detektor méri, adott esetben 18 leképezőoptikán keresztül. A 10 detektor által mért értékek a 14 A/D konverteren át a 13 mikroprocesszorba jutnak. A 10 detektor által mért értékekből kiszámított cukortartalmat a 13 mikroprocesszor a 15 kijelzőn megjeleníti és/vagy a 16 interfészen keresztül más adatfeldolgozó egységhez továbbítja. Rendszerint a 13 mikroprocesszor vezérli a

9 fényforrást és a 10 detektort ellátó 11 és 12 tápegységeket is. Ez utóbbi nem szükségszerű, de a minimális fogyasztás érdekében a 9 fényforrást és a 10 detektort csak a tényleges mérés idejére célszerű bekapcsolni, ezért a 11 és 12 tápegységeket előnyösen a 13 mikroprocesszor kapcsolja ki és be.

A találmány szerinti vércukormérő készüléket a következőképpen használják:

A mérés megkezdése előtt a felhasználó, tipikusan a saját vérmintáját megmérő személy a készüléken elhelyezi a 2 tesztcsikot, és a készüléket bekapcsolja. Adott esetben a 2 tesztcsik elhelyezése a készülék bekapcsolása után is történhet, ha a készülék mikroprocesszora olyan algoritmussal van ellátva, amely meg tudja különböztetni a 2 tesztcsik elhelyezése által okozott reflexióváltozásokat a tényleges mérés által előidézett reflexióváltozásoktól, amelyeket a találmányi eljárás ismertetése során részletesebben is elmagyarázunk.

A készülék bekapcsolását követően a 10 detektor folyamatosan vagy szakaszosan, vagy pontokban mintavételezve méri a 4 reagenshordozó alsó 6 felületének R reflexióját. Folyamatos vagy lényegében folyamatos mérés alatt azt értjük, hogy a reflexiómérés legalább olyan frekvenciájú mintavételezéssel történik, amilyen frekvenciával a 13 mikroprocesszor vagy más vezérlő- és kiértékelőegység a mért reflexióadatokat képes feldolgozni. Ha a találmányi algoritmust analóg áramkörökkel valósítjuk meg, a reflexiómérés ténylegesen is folyamatos lehet.

Visszatérve a tesztcsik alsó 6 felületén mért R reflexióhoz, ez az R érték nyilvánvalóan lényegében konstans marad, egészen addig, amíg a felhasználó egy vérmintát – rendszerint egy, kapillárisvérből származó 21 vércseppet – juttat a 4 reagenshordozó alsó 6 felületével szemközti felső felületére. A 21 vércsepp egyes alkotórészei, különösen a vércukrot tartalmazó vérplazma átszivárog a 4 reagenshordozón, és eljut annak túlsó oldalára, az alsó 6 felületig. Ennek eredményeképpen a 6 felületen mérhető R reflexió megváltozik, amelyet a 10 detektor észlel. A 10 detektor jeleit a 14 A/D konverter digitalizálja, és továbbítja a 13 mikroprocesszorba. A 13 mikroprocesszor az alább részletesen vázolandó találmányi eljárás végrehajtására van beprogramozva, és automatikusan vezérli a találmányi eljárást egyrészt a 9 fényforrás 11 tápegységét a beállított mintavételi frekvenciának megfelelő ütemben. Egyben a 13 mikroprocesszor automatikusan előállítja az R(t) függvényt, pontosabban annak R(Ti) pontjait, illetve az abból számított Rkorr(t) és F(t) függvényeket. Az is megvalósítható azonban, hogy Rkorr(t) és F(t) előállítása során az L(t) és C(t) függvényeket a 13 mikroprocesszor nem számítja ki az egyes To, Ti, Tmin, Tm és egyéb időpontokra, hanem a függvényértékeket közelebből nem ábrázolt tárolóegységben tárolja táblázat formájában, és a szükséges függvényértékeket a 13 mikroprocesszor a táblázatból keresi ki.

A 10 detektor által mért R reflexió több különböző, legalább részben egyidejű vagy elkülönülő folyamat eredményeként áll elő. Az első folyamat a folyadék átszivárgása, ami alapvetően fizikai folyamat, és az így

fellépő reflexióváltozás a 4 reagenshordozó törésmutatójának és felületének megváltozása nyomán következik be. Ez az R reflexió viszonylag gyors ütemű csökkenésével jár. A következő, a reflexiót befolyásoló folyamat a vércukor meghatározásához ténylegesen használt, alapvetően kémiai folyamat. Ennek során a vér cukortartalma reakcióba lép egy reagenssel, például a glükó-oxidáz-enzimmal, továbbá vízzel és oxigénnel, és az így előálló vegyület, a hidrogén-peroxid egy további színreakciót indít el, amelynek következtében a 4 reagenshordozó alsó 6 felületén jellegzetes, tipikusan kék elszíneződés észlelhető.

Ez a kék elszíneződés további reflexiócsökkenésként jelentkezik, mivel az infravörös tartományban sugárzó LED fénye még kevésbé verődik vissza a 10 detektorra. Ezt az elszíneződést a továbbiakban egyéb, a mérés szempontjából már nem releváns, adott esetben kifejezetten annak eredményét befolyásoló folyamatok követik. Ezért a cukor meghatározásának alapjául szolgáló reflexiót a második folyamat lezajlása után, de még a zavaró folyamatok beindulása előtt célszerű megmérni. A találmány szerinti eljárás alapján a vércukor mennyiségének megállapításához felhasznált reflexiómérés Tm időpontját a következőképpen határozzuk meg.

Amint fent leírtuk, az 1 készülék 10 detektora folyamatosan vagy diszkrét Ti mintavételezési időpontokban méri az R reflexiót. Az R értéket folyamatosan figyelve és elemezve, megállapítható közelítőleg az a To időpont, amikor a vércukrot tartalmazó folyadék keresztülszivárgott a 4 reagenshordozón a 6 felületig, és benedvesítve azt, az R reflexió erős lecsökkenését okozza. Ez a hirtelen lecsökkenő reflexió könnyen észlelhető, legegyszerűbben úgy, hogy megállapítjuk, mikor csökken az R reflexió egy adott küszöbérték alá. Ezt az időpontot tekintjük a továbbiakban To=0 értéknek. Más módszer is alkalmas, például R két egymást követő Rn és Rn+1 értéke közötti $dR=(R_{n+1}-R_n)$ különbség vagy a dR/dt hányados adott küszöbértéket elérve szintén jelezheti a To időpont elérését. Adott esetben az átmedvesedés elektromos módszerrel, például kapacitásméréssel is észlelhető.

A To időpontban elkezdve képezzük az $R_{korr}(t)=R(t)+L(t)$ korigált reflexiófüggvényt, illetve annak aktuális értékeit az egyes t időpontokban. Az L(t) függvény egy előre meghatározott függvény, amelyet megállapíthatunk kísérletileg, vagy $L(t)=At+B$ lineáris közelítéssel dolgozhatunk. L(t) függvény szintén reflexió dimenziójú, de L(t)-nek nem lehet közvetlen fizikai tartalmat tulajdonítani. Az L(t) függvény megállapításának módját később részletesebben is megmagyarázzuk. Az Rkorr(t) függvény értékét folyamatosan figyelve keressük annak egy valódi ext(Rkorr) szélsőértékét, amely a tapasztalat szerint Rkorr(t) fenti módon történő meghatározása esetén először egy min(Rkorr) minimum lesz, amelyet Rkorr(t) a Tmin>To időpontban ér el. Természetesen amíg az R(korr) függvény csökken, addig mindig a legutolsó Rkorr(t) érték lesz a szélsőérték, vagyis minimum, ezért értelemszerűen a keresett érték az első valódi szélsőérték, vagyis egy olyan Rkorr(Tmin), amelyre érvé-

nyes, hogy $\min(R_{\text{kor}}) = R_{\text{kor}}(T_{\text{min}}) < R_{\text{kor}}(T_i)$, ha $T_{\text{min}} < T_i$. Ennek a $\min(R_{\text{kor}}) = R_{\text{kor}}(T_{\text{min}})$ értéknek a birtokában a T_{min} időponttól kezdve a továbbiakban az $F(t) = [R_{\text{kor}}(t) - \min(R_{\text{kor}})]$ függvényt is képezzük. Az $F(t)$ függvény innen kezdve legalább egy véges szakaszon növekedni fog, hiszen $R_{\text{kor}}(t)$ -nek T_{min} időpontban valódi lokális minimuma van. Belátható, hogy a T_{min} időponthoz tartozó reflexiót (tulajdonképpen a korigált reflexiót) pontosan lehet megállapítani, bár magának a T_{min} időpontnak a pontos megállapítása tulajdonképpen nem lényeges. Az eljárás során végig viszonylag alacsony mintavételezési frekvenciát is használhatunk, mivel a minimumhely környékén R_{kor} nyilván lassan változik, és ezért mintavételezett értékekből visszazámolt, például másodrendű görbét illesztő interpoláció is pontos eredményt fog adni. A tapasztalati görbék és mérések azt mutatják, hogy a mintavételezési frekvenciát éppen a T_{min} időpont környékén fellépő folyamatokhoz kell igazítani.

Az interpolálásnál például úgy járhatunk el, hogy ha egy T_k mintavételezési időpontban észleljük, hogy $R_{\text{kor}}(T_k) > R_{\text{kor}}(T_{k-1})$, és $R_{\text{kor}}(t)$ értékét a $T_{k-2}, R_{\text{kor}}(T_{k-2}), T_{k-1}, R_{\text{kor}}(T_{k-1})$ és a $T_k, R_{\text{kor}}(T_k)$ pontokra vagy más alkalmas pontokra fektetett $R_{\text{kor}}^*(t)$ másodrendű görbével közelítjük, és abból számítjuk ki az $\text{ext}[R_{\text{kor}}^*(t)]$ minimumot, amelyet a továbbiakban a keresett $\text{ext}(R_{\text{kor}})$ minimumértéknek tekintünk. Az $F(t) = R_{\text{kor}}(t) - \text{ext}(R_{\text{kor}})$ függvényt a továbbiakban egy $C(t)$ függvénnyel hasonlítjuk össze, és a cukortartalom megállapításához alapul vett R reflexióérték megmérése T_m időpontjának azt a T időpontot választjuk, amikor az $F(t)$ függvény eléri vagy meghaladja a $C(t)$ függvényt, vagyis amikor először teljesül $t = T_m$ értékre, hogy $F(t) - C(t) \geq 0$. Pontosabb mérésekhez az $F(t) - C(t) = 0$ pontos egyenlőséget megállapító összefüggést teljesítő t változó értékét keressük, és ebből a célból az $F(t)$ függvényt az $F^*(t)$ megfelelő rendű interpolációval közelítjük. Az $F^*(T_m^*) = C(T_m^*)$ összefüggésből T_m^* értéke pontosan meghatározható, és ez a T_m^* interpolált időpont nagy pontossággal közelíti a keresett T_m időpontot. Ekkor az $R(T_m)$ keresett reflexióértéket is természetesen a korábbi $R(T_{j-1}) \dots T_{j-1}, T_j$ pontokban mért $R(T_{j-1}) \dots R(T_{j-1}), R(T_j)$ reflexióértékekből interpoláljuk, ahol T_m a $T_{j-1} - T_j$ időtartományba esik. A rendszer felépítésétől függ, és szakember számára nyilvánvaló módon eldönthető, hogy inkább nagyobb mintavételezési frekvenciát használunk, és az interpolációs számításokat egyszerűen végezzük, vagy pedig kisebb mintavételezési frekvencia mellett a mérést bonyolultabb interpolációs számításokkal pontosítjuk.

A $C(t)$ függvényt szintén kísérletileg állapíthatjuk meg, de a gyakorlatban jól bevált a $C(t) = C$ közelítés is, vagyis $C(t)$ konstansfüggvény. C értéke például 1–50 ezrelék között lehet.

Példa

Vizsgáltunk tesztcsíkokat különböző cukortartalmú tesztfolyadékokkal, illetve vérrel, a fent ismertetett találmányi eljárás szerint. Az alkalmazott tesztcsíkok a

Woodbridge, Suffolk székhelyű Hypoguard Ltd. cég Supreme márkanévű tesztcsíkjai voltak. Az $L(t)$ függvényt a következő lineáris közelítéssel vettük figyelembe: $L(t) = At$, ahol $A = 2,4$ ezrelék/s, míg a C konstans értéke 15 ezrelék volt. A 3. ábra az egyes tesztcsíkokon mért R reflexióértékeket mutatja. Látható, hogy a magas cukortartalmú mintáknál a reflexió gyorsabban esik, mivel a nedvesedés által okozott reflexiócsökkenéshez a színreakció is erőteljesebben hozzájárul. Az a tény, hogy elváltak egymástól a két folyamat, jól látható a 4. ábrán. Ez utóbbin az R értékeinek szórása látható, a 3. ábra szerint mért tesztcsíkok sorozatain mért reflexiógörbékhez. A mérések során 1–30 mmol/l glükózkonzentrációjú mintaoldatokat használtunk (a teljes mérésorozatból csak néhány jellemző értéket tüntettünk fel az ábrákon). Abból indultunk ki, hogy a szórás vélhetően a reakció gyorsabban zajló szakaszainál nagyobb. Valóban, jól felismerhető, hogy a két folyamat (a nedvesedés és a színreakció) reakciósebességének maximuma egymástól időben elváltak. Nyilvánvaló, hogy a nedvesedési folyamat által okozott reflexióváltozás időben nagyon gyorsan lecseng, de ezt a lecsengést a színreakció által okozott reflexióváltozás felfelé menő szakasza már elnyomja. Az általunk keresett folyamat a színreakció, aminek előbb le kell zajlania, mielőtt érdemes a cukortartalmat mérni. Nyilvánvaló, hogy amíg a színreakció folyik, az ilyenkor végzett mérés nagy szórást eredményezne. Ugyanakkor a színreakció lezajlása után célszerű minél hamarabb mérni, még mielőtt további zavaró folyamatok lerontják a reflexió és a cukortartalom közötti jó korrelációt. A minél gyorsabb mérés egyben a felhasználók kényelme szempontjából is kívánatos. A 4. ábrán látható, hogy a színreakció legnagyobb sebességéhez tartozó $cv(R, t)$ függvénymaximumok nagyságrendileg ugyanabban az időtartományban vannak, és más mérésekből megállapítottuk, hogy a színreakció legnagyobb sebességéhez az $R(t)$ reflexiógörbén gyakorlatilag ugyanolyan meredekségű szakaszok tartoznak. A feladat így átfogalmazható úgy, hogy a színreakció maximumának megtalálásához meg kell keresni a reflexiógörbe adott meredekségű pontját. Ez legegyszerűbben a találmány szerint tehető meg, vagyis a reflexiógörbéhez hozzá kell adni a keresett meredekségű függvényt, és az így előállt függvénynek egy valódi szélsőértékét kell keresni. Ennél a színreakciónál a reflexió csökken, tehát a keresett szélsőérték egy minimum lesz. Ezt szemlélteti az 5. ábra, amely az $R_{\text{kor}} = R(t) + L(t)$ korigált reflexiófüggvény értékeit mutatja a 3. ábrán ábrázolt reflexióértékekhez. A minimumkeresés és a minimumérték levonását végrehajtó transzformáció után előálló görbék a 6. ábrán láthatók, amely az $F(t) = R_{\text{kor}} - \min(R_{\text{kor}})$ függvények menetét mutatja. Az ábrán alul látható a $C(t) = C$ konstans függvény menete, a jelmagyarázaton a „nivo” felirattal jelölve. Amint látszik, ennél a mérésorozatnál alkalmazott tesztcsíknál az $L(t)$ függvény alkalmas megválasztásával elértük, hogy a magas cukortartalmú mintákat hamarabb, az alacsonyabb cukortartalmú mintákat később méri meg a találmányi eljárással programozott mérőrendszer. Az ábráról jól leolvasható, hogy például a

2,5 mmol/l koncentrációjú mintánál a T_{min} időpontja kb. 24 s, a T_m időpont a 38 s környékére esik. A 4,1 mmol/l koncentrációjú mintánál T_{min} kb. 33 s-hoz, míg T_m kb. 46 s-hoz esik. A 3. ábrával összevetve látható, hogy az eljárással sikerült a 4,1 mmol/l-es minta mérését olyan időpontra kitolni, amikor a kialakuló szín már megbízhatóan jellemzi a cukortartalmat.

A 7. ábra alacsony és magas cukorkoncentrációval adagolt mintákkal mért tesztsíkok reflexiójának szórását szemlélteti. Az átlagos szórás néhány százalék az alacsony cukortartalmú mintákon, ami nem rosszabb, mint az ismert vércukor-meghatározási módszerek szórása.

A 8. ábrán bemutatott korrelációs görbe a különböző koncentrációjú mintákon megállapított T_m időpontokban mért R reflexiókból számított koncentrációk, illetve a minták kalibrált méréssel megállapított koncentrációi közötti korrelációt mutatja. A görbe 20 azonos koncentrációjú mintacsoportokból álló, 26 különböző koncentrációt tartalmazó mintasorozaton felvett és kalibrált mérések eredményét tükrözi. Látszik, hogy a korreláció már rövid mérési időknél is egész magas, például 20 s-nál már 0,96. A mérések azt is megmutatták, hogy az optikai mérés és a találmányi eljárás együttes hibája kisebb, mint a kémiai reakció által a mérésbe vitt hiba.

A 9. ábra egy másik típusú tesztsíkon mért $F(t)$ függvény menetét mutatja. Látható, hogy ennél a tesztsíknál a C konstans által meghatározott küszöböt először az alacsonyabb cukortartalmú minták érik el, tehát azokat méri meg az eljárás hamarabb, míg a magasabb cukortartalmú mintákkal a mérés kivár a reakció befejeződéséig. Ebben az esetben a 2,7 mmol/l koncentrációjú mintánál a T_{min} időpontja kb. 7 s, a T_m időpont a 17 s környékére esik. A 8,55 mmol/l koncentrációjú mintánál T_{min} kb. 11 s-hoz, míg T_m kb. 39 s-hoz esik.

A fenti mérésekhez az $L(t)$ és a $C(t)$ függvények paramétereit a következőképpen határoztuk meg:

A feladat mérés- és számítástechnikai egyszerűsítése érdekében bizonyos szűkítő feltételezésekkel éltünk:

1. Az $L(t)$ függvény lineáris, $t=0$ -ban 0 (ez a választás tetszőleges, az eredményt nem befolyásolja). Így az $L(t)$ függvény meghatározása lényegében egy meredekség meghatározásává egyszerűsödött [$L(t)=At+B$, de $B=0$].

2. A $C(t)$ függvény időben konstans [$C(t)=C$].

A feladatot úgy fogalmaztuk meg, hogy cél azon „A” és „C” paraméterek meghatározása legyen, melyeknél a legkisebb szórással állapítható meg a vércukor mennyisége a referenciamérésekhez képest. A referenciamérésekhez különböző, ismert típusú eljárásokon alapuló vércukormérő készülékeket használtunk, ezek voltak a referenciakészülékek. A referenciakészülékek mérési eredményeit átlagoltuk, és az átlagot tekintettük a pontos cukorértéknek.

A paraméterek meghatározásához 1192 reflexió-idő mérésorozatot vettünk fel, Hypoguard Supreme tesztsíkokon. Egy idősorozatban a találmány szerinti készülék egy kísérleti példánya által lehetővé tett legsűrűbb mintavételezést alkalmaztuk. Ezzel minden 0,75 s-ban keletke-

zett egy mért érték. Minden felvett idősor 100 mintavélt tartalmazott, az egyes mérési időtartamok hossza tehát $100 \times 0,75 = 75$ s volt. Az így keletkezett 119 200 adatot önmagában ismert módszerekkel, megfelelő táblázatkezelő programmal dolgoztuk fel. Itt utalunk arra, hogy adott esetben egy nemlineáris $L(t)$ függvény tudományos igényű optimalizálásához ennél lényegesen több mérésre van szükség. A mérésekhez alkalmazott minták cukortartalma 1 mmol/l-től 30 mmol/l-ig terjedt, 26 különböző értékben.

Első lépésben a C konstans értékét 15 ezreléknek választottuk. Az 1000 ezreléknek a száraz, minta nélküli csíkon mért reflexió értékét tekintjük. Ezután különböző A paraméterekkel (0–5 ezrelék/s között 1 ezrelék/s értékenként) kiszámítottuk a találmányi eljárás szerint kiszámított $F(t)=R(t)+L(t)-\min[R(t)+L(t)]=C$ összefüggés által meghatározott T_m mérési időpontot, és meghatároztuk a T_m időpontban az $R(T_m)$ reflexióértéket, a T_m számított mérési időpont környékére eső T_i mérési időpontokban mért $R_i(T_i)$ reflexióértékekből, interpoláció útján.

A kapott F transzformált reflexió segítségével így visszakeresett $R(T_m)$ reflexióértékeket mmol/l értékké konvertáltuk a hagyományos módszer által használt konverziós táblával analóg módon kalibrált konverziós tábla segítségével. Az így kapott mmol/l értékek korrelációját vizsgáltuk a referenciaértékekkel.

Az első lépés eredményeként folytattuk az A paraméter értékének finomítását 2 és 3 ezrelék/s között 0,1-enként. A legjobb korrelációt 2,4 ezrelék/s-nál kaptuk. Ezután a C paraméter értékének finomítására került sor, újabb korrelációs számítás segítségével, önmagában ismert rekurzív approximációval.

Végül a számítások eredményeképpen az $A=2,4$ ezrelék/s és $C=15$ ezrelék értékeknél adódott a korreláció lokális maximuma. Az itt megállapított korreláció értéke 0,96, ami az eddig ismert módszerek korrelációjánál nem rosszabb, és gyakorlatilag már nem javítható tovább amiatt, hogy a mérés kémiai folyamatai, különösen a színreakció eredményének szórása már elfedi az optikai rendszer és a kiértékelési algoritmus által okozott szórást. Jellemző adat még, hogy a korreláció $A=2$ ezrelék/s értéknél csak 0,79, míg $A=3$ ezrelék/s értéknél 0,95.

Az ismertetett méréseknél mindkét felhasznált tesztsíktípust megmértük a fenti A és C értékekkel, a találmányi eljárás szerint. Megállapítottuk, hogy az eljárás még annál a tesztsíknál is jó eredményeket adott, amelyekre az A és C paraméterek értéke nem is lett optimalizálva. Belátható azonban, hogy a legpontosabb eredményeket akkor adja a találmány szerinti eljárás, ha az $L(t)$ és $C(t)$ függvények paraméterei pontosan a mérendő tesztsíktípushoz vannak kalibrálva.

Természetesen a találmány nem korlátozódik az itt részletesen is bemutatott kiviteli alakokra, hanem annak más módoszatai is megvalósíthatóak. Nincsen akadálya például annak, hogy a találmányi eljárást például ugyanilyen elven működő, de vérminta helyett vizeletmintából glükóz, fehérje, vagy más összetevőt meghatározó eljárásban alkalmazzák. A találmányi eljárás hasz-

nálható olyan készülékeknél is, ahol a tesztsík átnedvesedésének felismerése nem automatikusan vagy nem optikai úton történik, hanem azt a felhasználó állapítja meg, vagy esetleg egyéb módszerrel, például ellenállás- vagy kapacitásméréssel mérhető.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás kémiai összetevőnek anyagmintából, különösen vér glükóztartalmának vérmintából történő meghatározásához, amely során a mérendő kémiai összetevővel közvetlenül vagy köztes reakción keresztül színreakciót előidéző reagenst tartalmazó tesztsík egyik oldalán elhelyezzük a mérendő anyagmintát, amely anyagminta egyes összetevői a tesztsíkon átszivároga a tesztsík túlsó oldalán a színreakciót elindítják, amely színreakció eredményét, különösen a kialakuló szint vagy sötétedést optikai reflexióméréssel mérve a keresett kémiai összetevő tartalmát, különösen a vérminta glükóztartalmát korábban elvégzett kalibrációs mérések alapján megállapítjuk az anyagmintában, és amely eljárás során
- a) az anyagmintát megvilágítva diszkrét időpontokban vagy lényegében folyamatosan mérjük a tesztsíkon az R reflexiót, és pontokban vagy lényegében folyamatosan felvesszük az R(t) függvényt, *azzal jellemezve, hogy*
 - b) a minta átnedvesedését észlelve meghatározunk egy, az átnedvesedés észlelésének időpontjánál nem korábbi T_0 kezdő időpontot,
 - c) a T_0 kezdő időponttól képezzük az $R(t)+L(t)$ függvényt, ahol L(t) előre meghatározott, a mért reflexiótól független függvény,
 - d) figyeljük és tároljuk az $R(t)+L(t)$ függvény $\text{ext}[R(t)+L(t)]$ szélsőértékét, előnyösen $\text{min}[R(t)+L(t)]$ minimumát, egyben
 - e) legalább egy határozott (valódi) $\text{ext}[R(t)+L(t)]$ szélsőérték elérésétől kezdve képezzük az $(R(t)+L(t)-\text{ext}[R(t)+L(t)])$ függvényt,
 - f) ha az $(R(t)+L(t)-\text{ext}[R(t)+L(t)])$ függvény értéke eléri egy előre meghatározott C(t) függvény értékét, megállapítjuk a T_m mérési időpontot, és
 - g) a keresett kémiai összetevő tartalmát az anyagmintában – előnyösen a vérminta glükóztartalmát – a T_m mérési időpontban mért R reflexió értékéből állapítjuk meg.
2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve, hogy* L(t) adott meredekségű lineáris függvény $[L(t)=At+B, \text{ célszerűen } L(t)=At \text{ és } B=0]$.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve, hogy* L(t) másod- vagy magasabb rendű polinom.

4. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve, hogy* C(t) konstansfüggvény $[C(t)=C]$.

5. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve, hogy* C(t) első- vagy másodrendű polinom.

6. Az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve, hogy* a minta átnedvesedését a reflexió adott mértékű változása vagy a reflexióváltozás adott mértékű sebessége alapján észleljük.

7. Az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve, hogy* a minta átnedvesedését a reflexió adott határértéket történő elérése alapján észleljük.

8. Az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve, hogy* a minta átnedvesedését elektromosan, ellenállás- és/vagy kapacitásváltozás alapján észleljük.

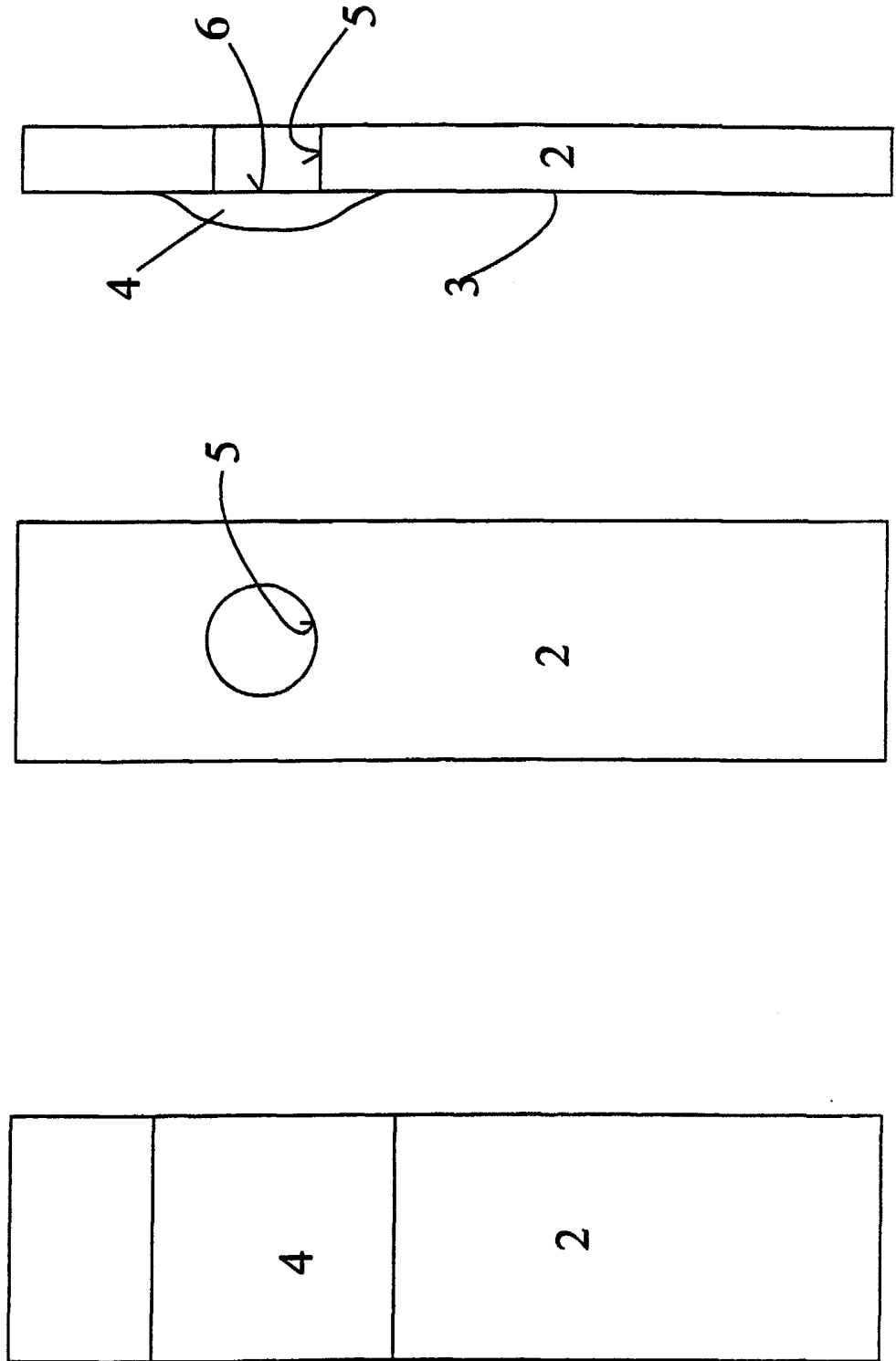
9. Az 1–8. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve, hogy* vérmintaként teljes vért, vérplazmát vagy szérumot alkalmazunk.

10. Az 1–9. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve, hogy* a megvilágítás erősségét 0,01–1 mW-nak és a hullámhosszat 400–1500 nm-nek választjuk.

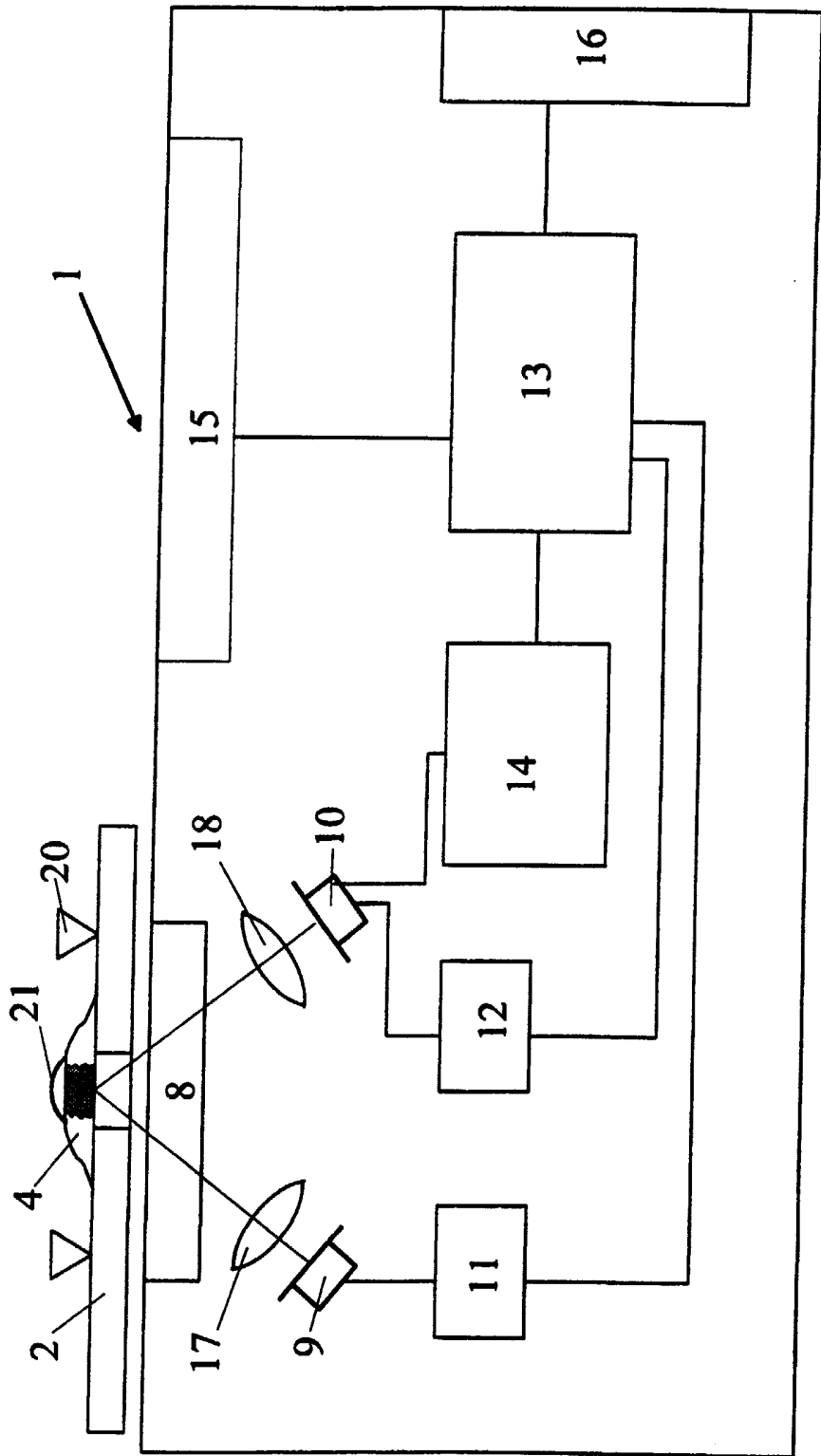
11. Készülék kémiai összetevőnek anyagmintából történő meghatározásához, különösen vérminta glükóztartalmának meghatározásához, különösen az 1–7. igénypontok bármelyike szerinti eljárás végrehajtására, amely készüléknek az eljárásban alkalmazott, a mintával kémiai reakcióba lépő reagenst tartalmazó tesztsíkot befogadó mintatartója, a mintatartóba helyezett mintát megvilágító fényforrása, előnyösen fénydiódja (LED), a mintáról visszaverődő fény teljesítményét mérő eszköze, előnyösen fotodetektora, továbbá a fényt teljesítményt mérő eszköz jeleit feldolgozó, továbbá a mért visszavert fényt teljesítmény-értékek alapján a keresendő kémiai összetevőt, előnyösen vérminta glükóztartalmát meghatározó programozható vezérlő- és elemzőeszköze, célszerűen mikroprocesszora van, *azzal jellemezve, hogy* a programozható vezérlő- és elemzőeszköz, előnyösen mikroprocesszor (13) az 1–7. igénypontok bármelyike szerinti eljárás végrehajtására programozott.

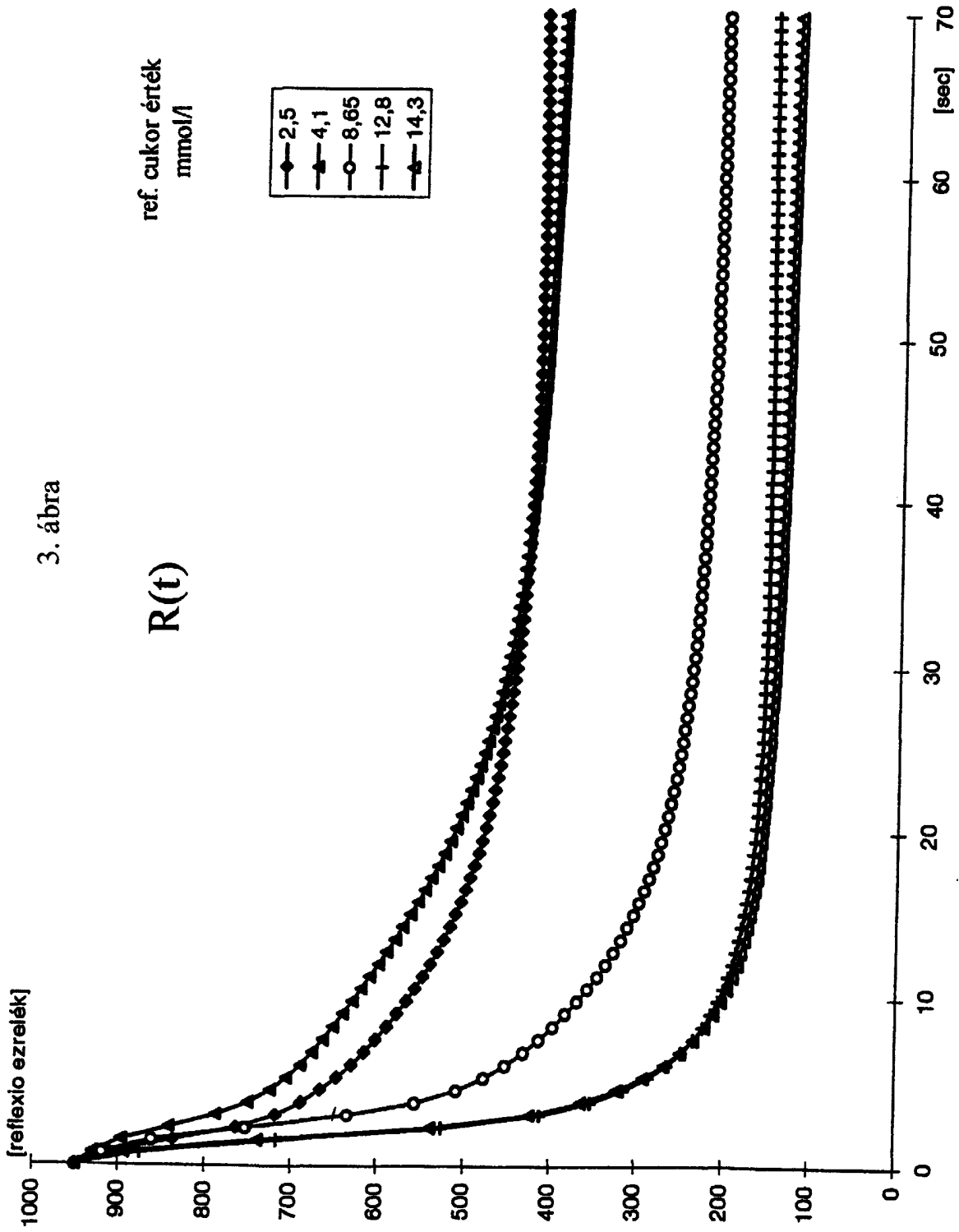
12. A 11. igénypont szerinti készülék, *azzal jellemezve, hogy* az L(t) és/vagy a C(t) függvény értékeit táblázat formájában tároló, a vezérlő- és elemzőeszközzel, előnyösen mikroprocesszorral (13) összekötött tárolóegysége van.

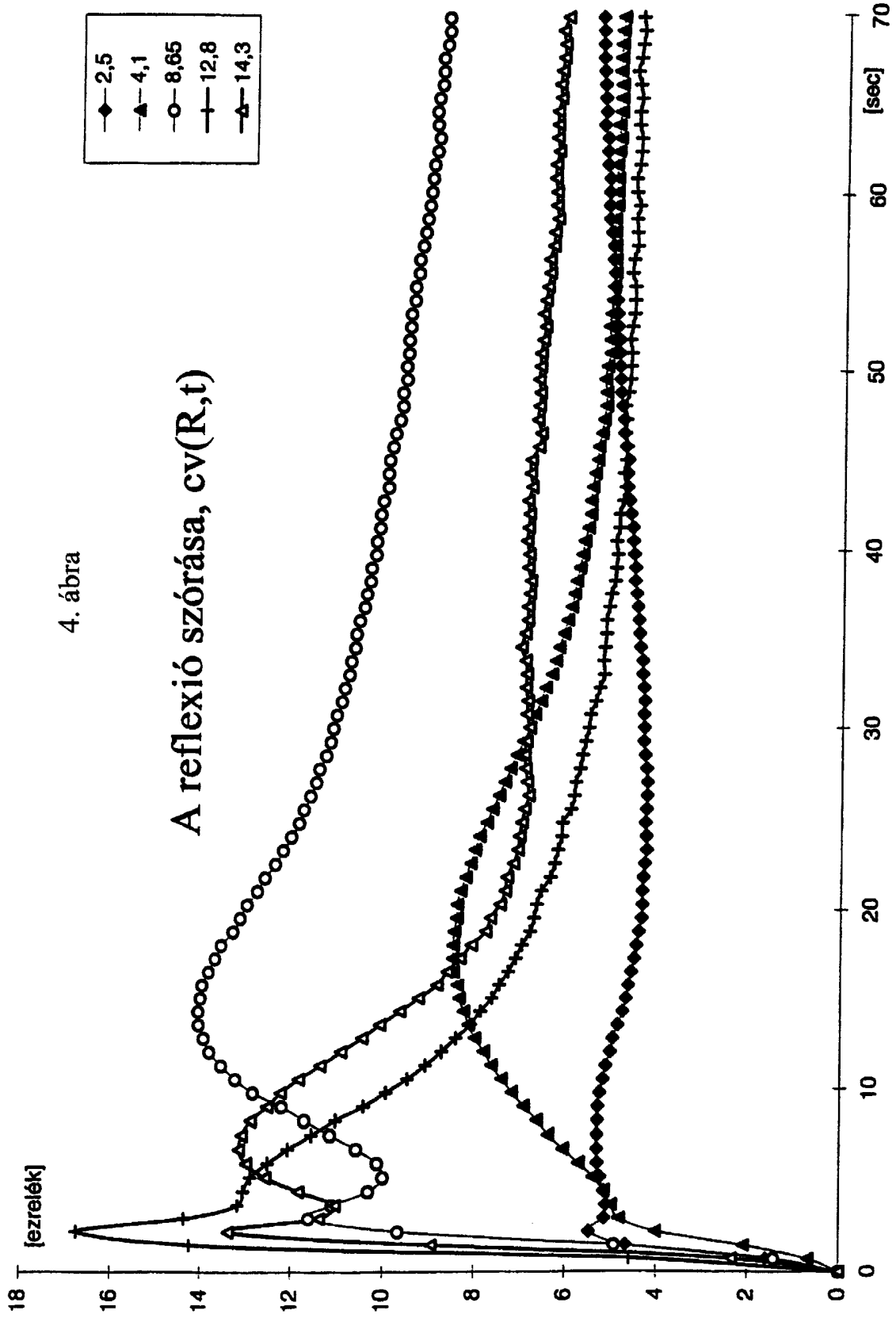
1. ábra

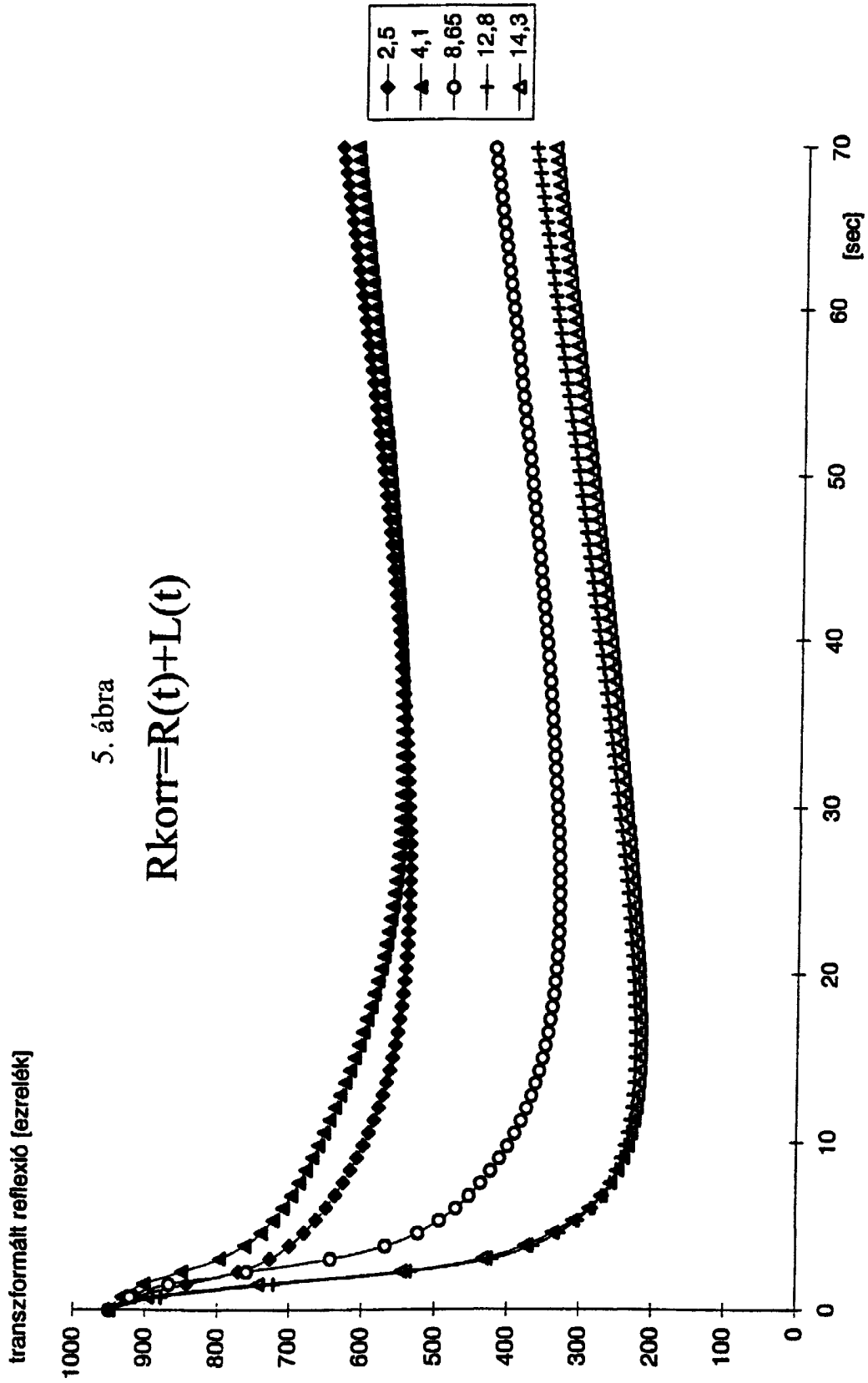


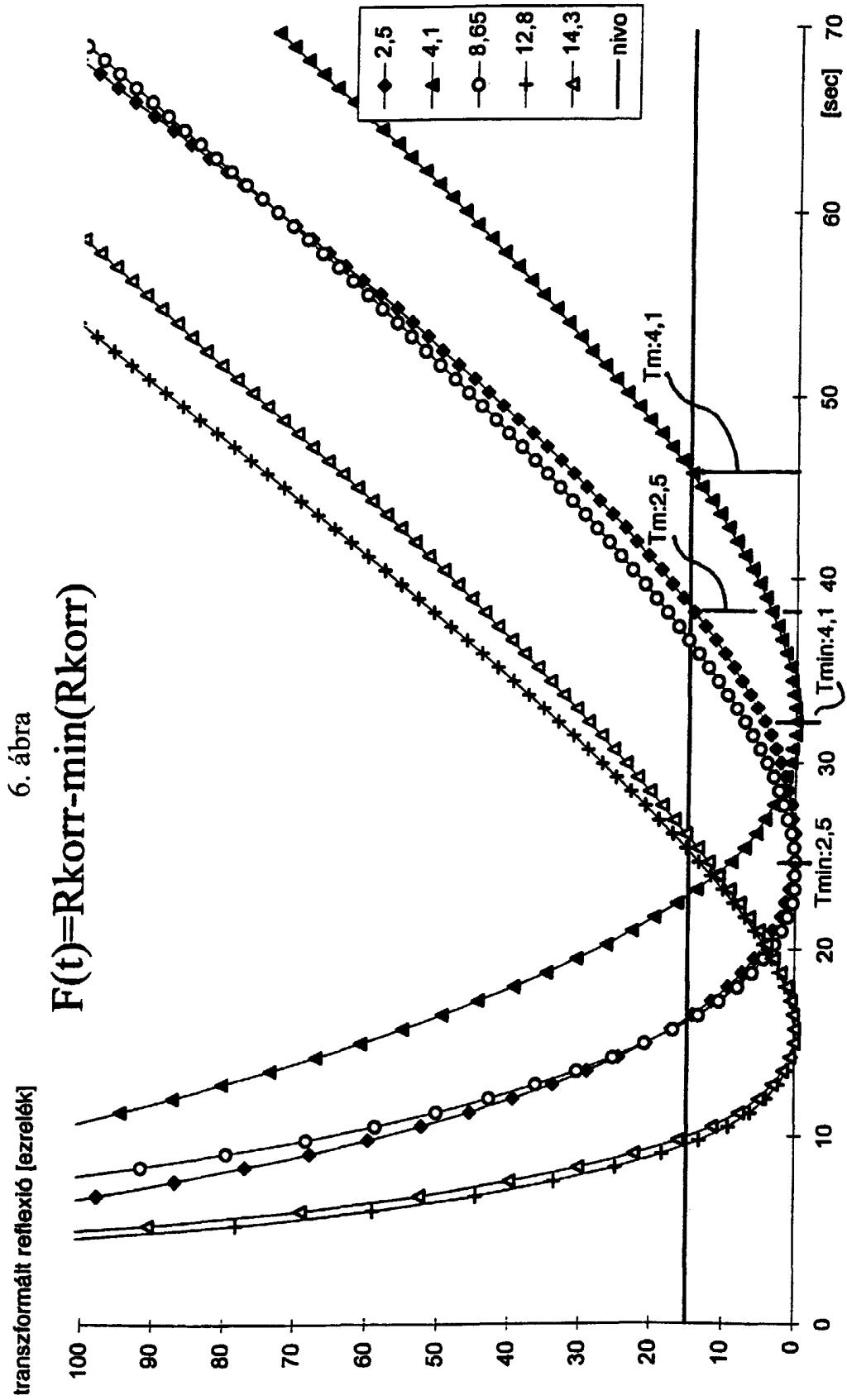
2. ábra



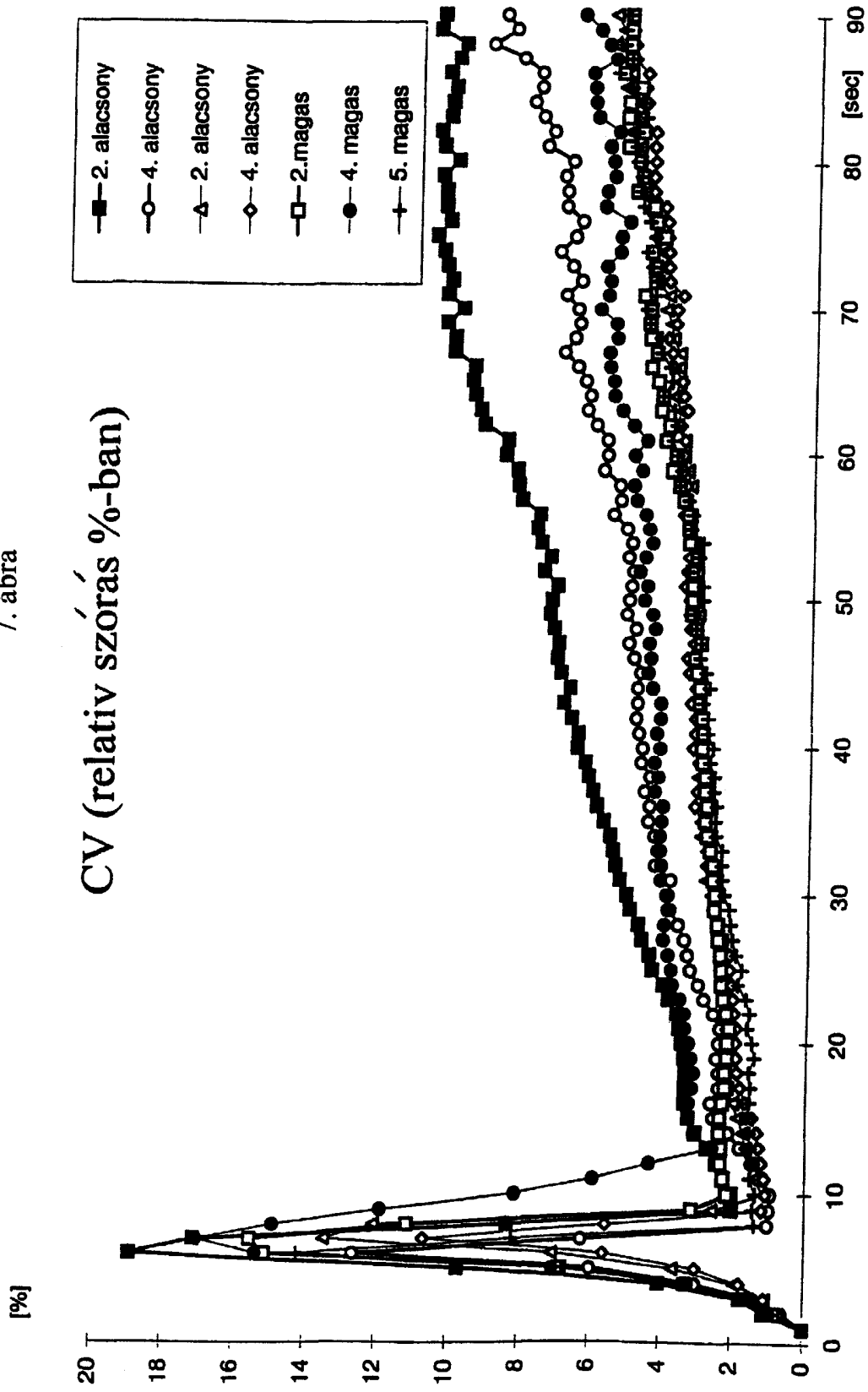




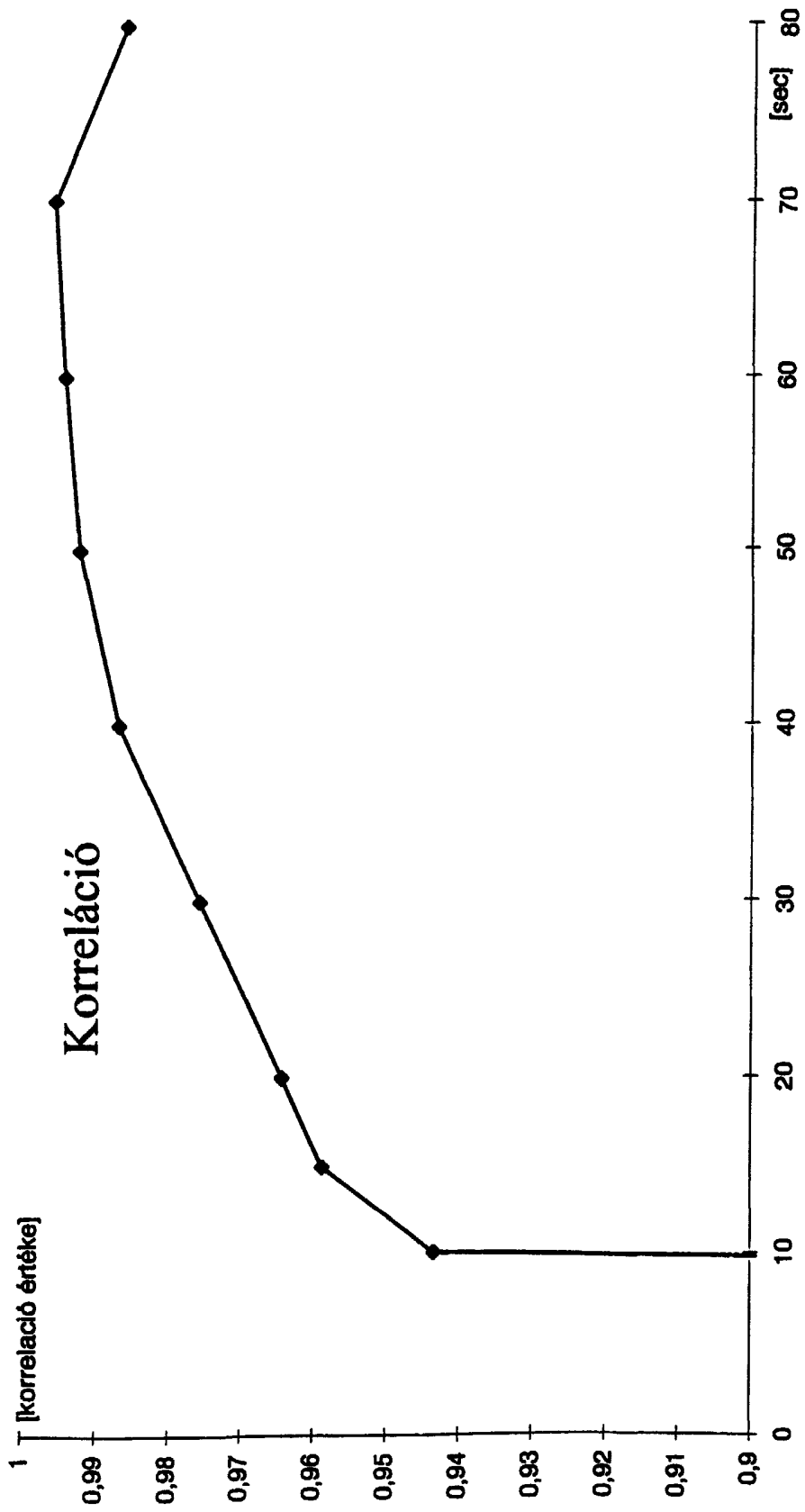




7. ábra



8. ábra



9. ábra

