

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **041844**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.12.08

(51) Int. Cl. **G01N 27/26** (2006.01)

(21) Номер заявки
202190685

(22) Дата подачи заявки
2018.10.19

(54) СИСТЕМА ДЛЯ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ЭКСПРЕСС-ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГАЛАКТОЗЫ И ЕЕ ПРИМЕНЕНИЕ

(43) **2021.07.07**

(86) **PCT/CN2018/111076**

(87) **WO 2020/077630 2020.04.23**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**АВАЛОН ХЕПАПОК ЛИМИТЕД
(CN)**

(56) Wang Lihua "Clinical Handbook of New Drug and Special Drug", Chapter 27: Diagnostic drugs, 31 December 2011 (2011-12-31), Page 854
US-A1-2017269023
CN-A-103175872

(72) Изобретатель:
**Ху Оливер Йоа-Пу, Чэнь Ш-Хау, Ян
Пин, Линь Синь-Цзюй, Цэн По-Юань,
Шень Томас Янь-Ши, Лау Джонсон
Ю-Нам, Чу Чин-Юань (CN)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) В изобретении устройство для количественного экспресс-определения концентрации галактозы включает галактозную композицию, содержащую галактозу, буферный раствор 0-99% антиоксиданта, вводимую в организм человека, и после метаболизирования в печени, позволяющую получить биологическую пробу; тест-полоску или фильтровальную бумагу, включающую фермент, при этом фермент вступает в реакцию с биологической пробой, генерируя электрохимический сигнал; измерительный блок, включающий блок электропитания для подачи сигнала; разъем для приема сигнала, подаваемого блоком электропитания, и передачу сигнала на тест-полоску или фильтровальную бумагу, при этом сигнал, взаимодействующий с электрохимическим сигналом, генерирует соответствующий ответный сигнал, и разъем передает соответствующий ответный сигнал на измерительный блок; вычислительный блок для вычисления соответствующего ответного сигнала; аналого-цифровой преобразователь для приема соответствующего ответного сигнала из вычислительного блока, преобразование соответствующего ответного сигнала в оцифрованный сигнал реакции, вычисленный вычислительным блоком; процессор для обработки оцифрованного сигнала реакции, устройство отображения информации для вывода на экран оцифрованного сигнала реакции и цифровой терминал для приема оцифрованного сигнала реакции.

B1

041844

041844

B1

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к системе для определения галактозы, в частности к экспресс-измерению концентрации галактозы в биологической пробе и к оценке степени нарушения функций печени.

Предпосылки к созданию изобретения

Печень играет важную роль в клиренсе многих лекарственных средств, которые могут быть выведены из организма различными метаболическими путями или с желчью. Изменения интенсивности выведения или скорости метаболизма лекарственных средств, вызванные отклонением от нормы функций печени, могут вызвать накопление лекарственных средств в организме или препятствовать образованию активных метаболитов. Уровень галактозы в крови тесно коррелирует с отклонением от нормы функций печени, и приведенные в научной литературе экспериментальные данные свидетельствуют о том, что значение концентрации галактозы в крови в существенной мере связано со степенью нарушения функций печени. Таким образом, оценку остаточной функции испытывающей отклонение от нормы печени можно провести по значению концентрации галактозы в крови.

Обычный способ определения концентрации галактозы в крови применяют для внутривенного введения 0,5 г/кг галактозы после голодания в течение 8 ч и измерения концентрации галактозы в плазме спустя 60 мин (Tang H.S. et al. (1992) Digestion, 52: 222-231; Ranek L. et al. (1983) Clin. Physiol. 3: 173-178). Способ измерения включает построение кривой измерений на основе зависимости между различными концентрациями стандартных растворов галактозы и значениями их светопоглощения; добавление HClO_4 к отобранной пробе крови и встряхивание для их перемешивания с последующим получением надосадочной жидкости путем центрифугирования; добавление КОН к надосадочной жидкости и встряхивание для их перемешивания с последующим получением надосадочной жидкости путем повторного центрифугирования; далее добавление галактозодегидрогеназы к надосадочной жидкости, выдерживание смеси в темном помещении в течение 60 мин с целью исключения погрешности при протекании цветной реакции для приготовления образца и измерение значения его светопоглощения; и, наконец, определение значения концентрации по кривой измерений. Однако указанный способ определения является сложным и трудоемким, и для его осуществления требуется применение различных медицинских препаратов. Поэтому получение результатов определения является длительной процедурой.

В патенте Тайваня № 1292478 раскрыт способ получения исследуемого образца для определения функции печени и пробоотбора в тест-полоску. Способ также требует введения галактозы в организм субъекта и ожидания в течение 60 мин для измерения концентрации галактозы в крови. Способ измерения включает построение кривой измерений на основе зависимости между различными концентрациями стандартных растворов галактозы и значениями их светопоглощения; нанесение трихлоруксусной кислоты на индикаторную бумагу и встряхивание в течение 30 мин, далее удаление растворителя и нанесение на нее растворителя, содержащего галактозодегидрогеназу, встряхивание в течение 30 мин с последующим добавлением хромогенного вещества к полученному растворителю и, наконец, измерение значения его светопоглощения. Однако этот способ основан на введении галактозы в организм человека и требует получения исследуемого образца. Процесс определения является сложным и трудоемким. Таким образом, в данной области техники возникла необходимость в быстром и простом способе определения галактозы у пациентов, которым необходимо определение содержания галактозы.

В патенте Тайваня M488635 раскрыта биологическая тест-полоска; в патенте США № US971995 раскрыта система для определения гематокритного числа, включающая электрохимическую тест-полоску и измерительный прибор. В соответствии с вышеописанными аналогами широко распространенным методом контроля за состоянием организма человека является электрохимический способ. Именно ввиду нестабильности белка-фермента отсутствует возможность его сохранения в щелочной среде или в высушенном состоянии. Таким образом, как правило, фермент хранится в кислом растворе, например он сохраняется в кислом растворе аминосульфата с очень коротким сроком хранения. Таким образом, другая проблема, которую необходимо решить в данной области техники, заключается в создании тест-полоски, которая может храниться в твердом состоянии в течение длительного времени.

Краткое изложение сущности изобретения

Цель настоящего изобретения заключается в создании системы для количественного экспресс-определения галактозы, содержащей галактозную композицию, тест-полоску или фильтровальную бумагу и измерительный прибор.

Галактозная композиция включает галактозу, буфер и 0-99% антиоксиданта, причем ее вводят в организм человека и после метаболизма получают биологическую пробу.

Тест-полоска или фильтровальная бумага включает фермент, причем этот фермент вступает в реакцию с биологической пробой, давая электрохимическую информацию.

Измерительный прибор включает блок электропитания для подачи сигнала. Разъем используется для приема сигнала, подаваемого блоком электропитания, и для передачи сигнала на тест-полоску или фильтровальную бумагу, при этом взаимодействие сигнала с электрохимической информацией дает соответствующий ответный сигнал, и разъем передает соответствующий ответный сигнал на измерительный прибор. Вычислительный блок используется для вычисления соответствующего ответного сигнала. Аналого-цифровой преобразователь используется для приема соответствующего ответного сигнала от

вычислительного блока, преобразования соответствующего ответного сигнала, вычисленного вычислительным блоком, в цифровой сигнал реакции. Процессор используется для обработки цифрового сигнала реакции. Устройство отображения используется для вывода на экран цифрового сигнала реакции, а цифровой терминал используется для приема цифрового сигнала реакции.

Для достижения вышеуказанной цели буфер выбран из группы, содержащей уксуснокислый буфер, цитратный буфер, фосфатный буфер, ацетатный буфер, карбонатный буфер, буфер на основе аскорбиновой кислоты и триэтаноламинный буфер.

Для достижения вышеуказанной цели антиоксидант выбран из группы, содержащей витамин С и/или бисульфит натрия, витамин А, витамин Е, флавоноиды, полифенолы, этилендиаминтетрауксусную кислоту (EDTA), диэтилентриаминпентауксусную кислоту (DTPA) и NTA-нитрилотриуксусную кислоту (NTA).

Для достижения вышеуказанной цели галактоза выбрана из группы, содержащей D-(+)-галактозу, L-(-)-галактозу, галактозу со стабильными изотопами, циклическую галактозу или производное галактозы.

Для достижения вышеуказанной цели галактозную композицию вводят перорально, инъекционно, ингаляционно, буккально, ректально, суппозитарно или иным способом, приемлемым с медицинской точки зрения.

Для достижения вышеуказанной цели способ перорального введения позволяет пользователям одновременно принимать галактозную композицию, с последующим измерением содержания галактозы в организме путем измерения содержания галактозы в биологической пробе.

Для достижения вышеуказанной цели инъекционный способ введения позволяет пользователям одновременно инъекционно вводить галактозную композицию в организм, с последующим измерением содержания галактозы в организме путем измерения содержания галактозы в биологической пробе.

Другая цель настоящего изобретения заключается в создании тест-полоски, при этом тест-полоска включает изолирующую подложку, электродный блок, выполненный на изолирующей подложке, и первую изолирующую прокладку, покрывающую часть электродного блока и включающую канал реакционной зоны, расположенный на первой кромке изолирующей прокладки, при этом другая часть электродного блока открыта в канал реакционной зоны; и вторую изолирующую прокладку, включающую вторую кромку, при этом вторая изолирующая прокладка закрывает канал реакционной зоны первой изолирующей прокладки и первую кромку первой изолирующей прокладки, вторую кромку второй изолирующей прокладки, и все боковые кромки изолирующей подложки имеют выпуклую дугообразную форму, и кромка изолирующей подложки изгибается внутрь относительно передней части канала реакционной зоны; при этом канал реакционной зоны включает, по меньшей мере, реакционный слой, при этом реакционный слой закрыт электродным блоком в канале реакционной зоны, включающем, по меньшей мере, галактозу и проводящую среду для реагирования с биологической пробой посредством электрохимической реакции; при этом в тест-полоске используется выпуклая концевая часть второй кромки второй изолирующей прокладки и вогнутая конструкция изолирующей подложки относительно передней части канала реакционной зоны для уменьшения силы сцепления биологической пробы и тест-полоска обеспечивает быстрое продвижение вперед биологической пробы под действием капиллярного эффекта; при этом ферменты способны окислять, восстанавливать, разлагать или метаболизировать галактозу.

Для достижения вышеуказанной цели диапазон допустимых тестовых значений галактозы в тест-полоске составляет 50-2000 мкг/мл.

Для достижения вышеуказанной цели изолирующая подложка выбрана из группы, состоящей из поливинилхлорида (ПВХ), стекловолокна (FR-4), полиэфирсульфона, бакелитовой пластины, полиэтилентерефталата (ПЭТ), поликарбоната (ПК), полипропилена (ПП), полиэтилена (ПЭ), полистирола (ПС), листового стекла, керамики или любого их сочетания.

Для достижения вышеуказанной цели электродный блок выбран из группы, состоящей из палладия, платины, коллоидного золота, титана, углерода, меди, золота и серебра.

Для достижения вышеуказанной цели реакционный слой выбран из группы, состоящей из фермента, кофермента, буферного раствора, стабилизирующего вещества и поверхностно-активного вещества.

Для достижения вышеуказанной цели проводящая среда выбрана из группы, состоящей из ферроцена, ферроцена, метиленового синего, трихлорида трис-(ацетонитрил)рутения, дигидроксibenзохинона, феназинметосульфата, тетрацианфульвалена, тетрацианохинодиметана, метилвиологена, толуидинового синего, 5,6-диамино-1,10-фенантролина, 2,2'-бипиридина.

Для достижения вышеуказанной цели проводящая среда дополнительно содержит ионное соединение металла, при этом ионное соединение металла выбрано из группы, состоящей из $MgCl_2$, $BeCl_2$, $CaCl_2$, $SrCl_2$, $BaCl_2$ и любого их сочетания.

Для достижения вышеуказанной цели буферный раствор выбран из группы, состоящей из трис, трис-НСI (трис-гидрохлорида), фосфатно-солевого буфера (ФСБ), 2-(N-морфолино)этансульфоновой кислоты (MES), циклогексил-2-аминоэтансульфоновой кислоты (CHES), бората, универсальных буферных смесей (СРВ), 3-[N-морфолино]пропансульфоновой кислоты (MOPS), 2-[трис-(гидроксиме-

тил)метиламино]-1-этансульфоновой кислоты (TES), N-2-гидроксиэтилпиперазин-N'-2-этансульфоновой кислоты (HEPES), 3-N-трис-(гидроксиметил)метиламино-2-гидроксипропансульфоновой кислоты (TAPSO), трицина, бичина и [трис-(гидроксиметил)метиламино]пропансульфоновой кислоты (TAPS).

Для достижения вышеуказанной цели стабилизирующее вещество выбрано из группы, состоящей из ксилитола, маннитола, поликсилосы, арабоксилана, маннана, трегалозы, ПЭГ, ПВС, ПЭО, метоцела, агарозы, золь-геля, коллагена, хитозана, БСА, казеина, неопротейна, аминокислоты и любого их сочетания.

Для достижения вышеуказанной цели поверхностно-активное вещество выбрано из группы, состоящей из катионного поверхностно-активного вещества, анионного поверхностно-активного вещества, нейтрального ионогенного поверхностно-активного вещества и неионогенного поверхностно-активного вещества.

Для достижения вышеуказанной цели фермент может быть высушен, отвержден и храниться в нейтральной, кислотной или щелочной среде.

Другая цель настоящего изобретения заключается в создании способа осуществления количественного экспресс-определения галактозы у пользователя, при этом способ включает:

- (1) заблаговременный прием пользователем галактозной композиции;
- (2) получение биологической пробы с использованием ручки-прокалывателя для взятия биологических проб;
- (3) абсорбирование биологической пробы тест-полоской из ручки-прокалывателя для взятия биологических проб;
- (4) вставки тест-полоски в измерительный прибор; и
- (5) считывание значения концентрации галактозы пользователем или профессиональным медицинским работником для определения заболевания или остаточной функции печени пользователя.

Для достижения вышеуказанной цели способ может быть осуществлен субъектом или профессиональным медицинским работником.

Для достижения вышеуказанной цели заболевание представляет собой неонатальную галактоземию.

Краткое описание чертежей

Фиг. 1 - вид спереди системы для количественного экспресс-определения галактозы.

Фиг. 2 - блок-схема измерительного прибора (измерителя) в системе для количественного экспресс-определения галактозы.

Фиг. 3 - результаты испытания на достоверность измерений системы для количественного экспресс-определения галактозы.

Фиг. 4 - результаты испытания на точность измерений системы для количественного экспресс-определения галактозы.

Фиг. 5 - схематический вид конструкции тест-полоски.

Фиг. 6 - анализ объемов проб крови с использованием фильтровальной бумаги общего назначения.

Фиг. 7 - результаты испытаний на достоверность тест-полосок для определения уровня галактозы при различных объемах проб крови.

Фиг. 8 - результаты испытаний на продолжительность хранения тест-полосок в днях.

Фиг. 9 - результаты теста по оценке гематокритного числа.

Фиг. 10 - результаты теста по оценке воспроизводимости тестов.

Фиг. 11 - один тип корреляции между результатами значений одной точки внутривенно вводимой галактозы (GSP) и одной точки перорально вводимой галактозы (OGSP).

Фиг. 12 - другой тип корреляции между результатами значений одной точки внутривенно вводимой галактозы (GSP) и одной точки перорально вводимой галактозы (OGSP).

Фиг. 13 - результаты теста, выполненного полуавтоматическим роботом-манипулятором, по определению концентрации и галактозы с использованием тест-полоски.

Подробное описание предпочтительных вариантов осуществления изобретения

Настоящее изобретение проиллюстрировано применительно к нижеприведенным вариантам осуществления, однако изобретение не ограничивается ими. Другими словами, все материалы, используемые в настоящем изобретении, доступны в продаже.

В системе для количественного экспресс-определения галактозы по настоящему изобретению, проиллюстрированной на фиг. 1а, используется электрохимический метод измерения содержания галактозы с использованием фермента. В системе преимущественно применена технология одноразового прибора с электродами с сухим ферментом, используется галактоза или ее метаболиты, метаболизируемые печенью в организме человека, которые вступают в реакцию с ферментом, при этом в процессе электрохимической реакции генерируется микроток, далее величину концентрации галактозы определяют путем измерения величины микротока. Оценку остаточной функции печени проводят в соответствии со значением индикации. Система для количественного экспресс-определения галактозы по настоящему изобретению не ограничена оценкой функции печени, и позволяет также диагностировать связанные с галактозой заболевания, такие как неонатальная галактоземия. Кроме того, галактоза по настоящему изобретению до-

полнительно включает галактозу и ее производные. Биологическая проба может быть кровью, слюной, мочой, смывом или любой иной физиологической жидкостью.

Вариант осуществления 1. Способ использования системы для количественного экспресс-определения галактозы.

1-1. Использование тест-полоски для количественного определения галактозы.

Тест-полоска для определения галактозы, проиллюстрированная на фиг. 1b, заключена в оболочку из алюминиевой фольги и хранится при температуре в диапазоне 4-10°C (39,2-51,2°F). Перед использованием тест-полоску необходимо подогреть в течение 20 мин. После вскрытия оболочки тест-полоску для определения галактозы необходимо использовать в течение 30 мин. После истечения указанного периода времени тест-полоска выбрасывается и не подлежит повторному использованию.

1-2. Взятие и подготовка проб.

Сначала пользователю необходимо выпить пероральную галактозную композицию, при этом содержание галактозы составляет 1-80%, предпочтительно 4-40%, от общей массы галактозной композиции, при этом буферный раствор может быть не добавлен или добавлен до суммарной массы 0,001-5%, и антиоксидант может быть не добавлен или добавлен до суммарной массы 0,001-5%. Соответствующий состав может быть приготовлен путем выбора буферного раствора и антиоксиданта и добавления следующих ингредиентов с содержаниями: 0,01-1М антиоксиданта, выбранного из группы, содержащей витамин С, бисульфит натрия, витамин А, витамин Е, флавоноиды, полифенолы, этилендиаминтетрауксусную кислоту (EDTA), диэтиленetriаминпентауксусную кислоту (DTPA) и NTA-нитрилтриуксусную кислоту (NTA); и/или 0,01-1М буферного раствора, выбранного из группы, содержащей уксуснокислый буферный раствор, цитратный буферный раствор, фосфатный буферный раствор, ацетатный буферный раствор, карбонатный буферный раствор, буферный раствор аскорбиновой кислоты и буферный раствор триэтаноламина с корректировкой значений pH в диапазоне 4,0-9,0. Устойчивый состав можно получить путем добавления 0,01% цитратного буферного раствора и 0,5% бисульфита натрия со значением pH 4,5. После перорального приема вышеуказанной галактозной композиции в течение 60 мин пальцы рук моют с мылом теплой водой, насухо вытирают и затем пальцы протирают спиртовым тампоном до проведения взятия биологических проб. После того как пальцы полностью высохнут, отбирают биологические пробы с использованием устройства для взятия биологических проб, слегка проколов кончики пальцев, при этом необходимо избегать чрезмерного сжатия в процессе взятия биологических проб.

1-3. Порядок использования.

(1) Калибровка с использованием карты с паролем.

С целью точного измерения значений концентрации галактозы измеритель галактозы необходимо перекалибровывать каждый раз при использовании новой коробки тест-полосок для определения галактозы. В процессе калибровки разрешается использовать только карточку с паролем, прикрепленную к коробке, и подтвердить, что пароль, указанный в карточке с паролем, аналогичен паролю на коробке с тест-полосками, используемыми для количественного определения концентрации галактозы; затем необходимо вставить контактный электрод карточки с паролем в слот для карты с паролем измерителя галактозы. После установки тест-полоски для определения галактозы в слоте для тест-полоски измерителя измеритель автоматически включается и выводит на экран пример . Пользователю необходимо подтвердить, что пароль аналогичен паролю, указанному на карточке, и затем карточку с паролем извлекают из слота. На этом калибровка завершается и можно проводить тест на определение уровня галактозы.

(2) Количественное определение галактозы.

Сначала пользователь моет, затем тщательно насухо вытирает пальцы и далее закрепляет иглу для взятия биологических проб в устройстве для взятия биологических проб. После установки тест-полоски для определения галактозы в слоте для тест-полоски измерителя измеритель автоматически включается и выводит на экран пример . Пользователь подтверждает, что пароль на экране аналогичен паролю на коробке с тест-полосками, и может взять биологическую пробу при появлении на экране мигающего символа капли крови .

Перед взятием биологической пробы необходимо протереть пальцы спиртовым тампоном. После того, как пальцы полностью высохнут, берут биологические пробы с использованием устройства для взятия биологических проб, слегка проколов кончики пальцев. Как только биологическая проба слегка коснется отверстия тест-полоски для всасывания биологической пробы, тест-полоска автоматически всасывает биологическую пробу, перемещая ее к реакционной зоне. При полном окрашивании прозрачного контрольного окошка в реакционной зоне тест-полоски в красный цвет и при подаче кратковременного звукового сигнала биологическая проба из кончика пальца может быть перемещена. По завершению теста (приблизительно через 1 мин) значение уровня галактозы выводится на экран устройства отображения. Кроме того, считываемые с экрана данные могут быть переданы другим лицам, в том числе медицинским работникам через Bluetooth или аналогичное соединение посредством мобильного телефона или компьютера.

По завершению теста тест-полоску извлекают и утилизируют надлежащим образом. Если дальнейшие тесты не проводятся, измеритель автоматически выключается через 3 мин.

Вариант осуществления 2. Принцип работы системы определения галактозы и порядок проведения теста.

Настоящее изобретение главным образом предлагает систему для измерения содержания галактозы в биологической пробе. Пользователи заблаговременно принимают вышеуказанную галактозную композицию. После метаболизирования галактозной композиции печенью в организме человека галактоза или ее метаболиты появляются в крови. Пользователи берут пробу крови из кончиков пальцев и наносят пробу на тест-полоску, заявляемую по настоящему изобретению. Ввиду наличия фермента в тест-полоске фермент может вступать в реакцию с галактозой или ее метаболитами, в результате чего в процессе электрохимической реакции генерируется электрический ток. Тест-полоску вставляют в измеритель по настоящему изобретению, измеритель определяет количество галактозы в организме человека путем детектирования сигнала электрического тока в тест-полоске. Благодаря этому пользователи имеют возможность контролировать состояние своего здоровья. Исключительная простота процесса определения концентрации галактозы позволяет сократить время определения уровня галактозы по сравнению со способами предшествующего уровня техники, обеспечивая при этом высокую достоверность и точность результатов измерений.

На фиг. 2 приведена блок-схема системы для определения галактозы в соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения. Система включает в себя тест-полоску 100 и измеритель 200. Измеритель 200 включает в себя разъем 210, подсоединяемый снаружи, вычислительный блок 211 для вычисления концентрации, аналого-цифровой преобразователь 212, процессор 213 и устройство 214 отображения. При подаче блоком 215 электропитания сигнала (сигнал предпочтительно является сигналом прямоугольной формы с частотой 1-22 кГц; напряжением 50 мВ-5 В, предпочтительно 300-800 мВ) на тест-полоску через разъем 210 галактоза или ее метаболит в биологической пробе и фермент в тест-полоске реагируют в процессе электрохимической реакции, давая электрохимическую информацию. Сигнал, взаимодействующий с электрохимической информацией, дает соответствующий ответный сигнал, и соответствующий ответный сигнал передается на вычислительный блок 211 измерителя 200 через разъем 210. Далее вычислительный блок 211 вычисляет соответствующий ответный сигнал, выводит соответствующий ответный сигнал на аналого-цифровой преобразователь 212 для преобразования соответствующего ответного сигнала в цифровой сигнал реакции, который далее обрабатывается процессором 213, и результаты измерений выводятся на устройство 214 отображения. Кроме того, цифровой сигнал реакции может быть передан на цифровой терминал 300, например сигнал о концентрации галактозы может быть направлен на мобильный телефон или компьютер через Bluetooth или по беспроводной связи.

2-1. Тест на достоверность результатов измерений.

Сначала готовят образцы галактозы пяти различных концентраций (составляющих соответственно 200, 500, 900, 1200 и 1500 мкг/мл), по 24 в каждой группе, добавляют в них венозную кровь, затем используют измеритель по настоящему изобретению для определения значений концентрации, вычисляют их среднее значение (мкг/мл), среднеквадратическое отклонение (СО) и коэффициенты вариации (%КВ) и создают диаграмму регрессионного анализа, при этом определение концентрации галактозы осуществляют в окружающей среде при комнатной температуре ($25 \pm 5^\circ\text{C}$) и относительной влажности 20-60%, как проиллюстрировано на фиг. 3. Значения индикации измерителя по настоящему изобретению обладают высоким коэффициентом корреляции до 0,98 фактической концентрации галактозы, что указывает на высокую достоверность результатов измерителя по настоящему изобретению.

2-2. Тест на точность результатов измерений.

Сначала готовят образцы галактозы пяти различных концентраций (составляющих соответственно 200, 500, 900, 1200 и 1500 мкг/мл) при комнатной температуре ($25 \pm 5^\circ\text{C}$) и относительной влажности 20-60%, по 3 в каждой группе, добавляют в них венозную кровь, затем используют измеритель по настоящему изобретению для определения значений концентрации и повторяют тесты в течение восьми дней, вычисляя их среднее значение коэффициента вариации (%КВ) (как проиллюстрировано на фиг. 4). Данные, приведенные на фиг. 4, показывают, что средний коэффициент вариации (%КВ) пяти образцов за восемь дней, находившийся в диапазоне 6,5-7,5, демонстрирует высокую точность диагностического прибора.

В свете вышеприведенных результатов процесс проведения измерений с использованием системы для определения галактозы по настоящему изобретению является простым и быстрым. Это обусловлено тем, что в организме человека печенью быстро метаболизируется состав галактозной композиции по настоящему изобретению, в результате чего в крови или биологической жидкости организма содержится галактоза или ее метаболиты. Далее берут пробу крови из кончика пальца. После того как проба прореагирует с ферментом в тест-полоске при протекании электрохимической реакции, с помощью измерителя определяют концентрацию галактозы в течение 1 мин без дополнительного приготовления исследуемой пробы. Указанная процедура позволяет сократить количество этапов определения галактозы, что дополнительно сокращает время определения. Таким образом, настоящим изобретением предлагается способ быстрого, простого и высоко достоверного определения галактозы у пациентов, которым необходимо

определить уровень галактозы.

Вариант осуществления 3. Определение с помощью тест-полоски.

На фиг. 5 приведен схематический вид тест-полоски в соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения. Тест-полоска 100 включает в себя изолирующую подложку 110, электродный блок 120, первую изолирующую прокладку 130 и вторую изолирующую прокладку 140. Тест-полоска содержит фермент, вступающий в электрохимическую реакцию с галактозой или ее метаболитами.

В данном варианте осуществления изолирующая подложка 110 имеет плоскую поверхность, которая обладает электрической изоляцией и теплостойкостью в пределах 40-120°C. Материал изолирующей подложки 110 выбран из поливинилхлорида (ПВХ), стекловолокна (FR-4), полиэфирсульфона, бакелитовой пластины, полиэтилентерефталата (ПЭТФ), поликарбоната (ПК), полипропилена (ГШ), полиэтилена (ПЭ), полистирола (ПС), листового стекла, керамики или любого сочетания вышеприведенных материалов.

Как проиллюстрировано на фиг. 5, электродный блок 120 выполнен на изолирующей подложке 110. Электродный блок 120 включает первый конец 122 и второй конец 124, которые противоположны друг другу. В настоящем варианте осуществления электродный блок 120 может состоять из множества изолированных друг от друга электродов. Материал электродного блока 120 может представлять собой любой токопроводящий материал, такой как клей на основе палладия, клей на основе платины, клей на основе золота, клей на основе титана, клей на основе углерода, клей на основе серебра, клей на основе меди, клей на основе золото-серебряной смеси, клей на основе углеродно-серебряной смеси или любое сочетание вышеприведенных токопроводящих материалов. В одном варианте осуществления электродный блок 120 состоит из слоя токопроводящего углеродного порошка или слоя металла. В другом варианте осуществления электродный блок 120 состоит из токопроводящего адгезивного слоя на основе серебра и токопроводящего слоя углеродного порошка на нем, при этом полное сопротивление (импеданс) токопроводящего слоя углеродного порошка в целом существенно выше, чем у токопроводящего адгезивного слоя на основе серебра или иных металлических слоев.

Материалы первой изолирующей прокладки 130 могут включать, но не ограничиваясь ими, поливинилхлоридную (ПВХ) клейкую изоляционную ленту, клейкую изоляционную ленту на основе сложного эфира этилена-терефталевой кислоты, просушенный изоляционный лак или отвержденный ультрафиолетовым (УФ) излучением изоляционный лак. Первая изолирующая прокладка 130 покрывает часть электродного блока 120 (а именно часть первого конца 122) и включает в себя канал реакционной зоны 134, расположенный на первой кромке 132 первой изолирующей прокладки 130. Первый конец 122 открыт в канал реакционной зоны 134. Проба (например, кровь) является приемлемой для заполнения канала реакционной зоны 134 с целью проведения последующей электрохимической реакции. Две длинные стороны канала реакционной зоны 134 выполнены ступенчатыми, и при этом ширина канала реакционной зоны 134 смежно с первой кромкой 132 превышает его ширину на удалении от первой кромки 132.

Канал реакционной зоны 134 имеет по меньшей мере один реакционный слой 150, покрывающий по меньшей мере один электродный блок 120 в канале реакционной зоны 134 и содержащий по меньшей мере один фермент галактозы и токопроводящую среду, с пробами (такими как кровь) для инициирования химической реакции. Реакционный слой 150 может дополнительно включать зону измерения фермента галактозы и зону измерения токопроводящей среды.

Композиция реакционного слоя 150 может представлять собой, но не ограничиваясь ими, фермент, кофермент, токопроводящую среду, буферный раствор, стабилизирующее вещество и поверхностно-активное вещество. При этом токопроводящая среда используется для приема электронов, образовавшихся после того, как активное вещество прореагировало с пробой, проведения электронов к измерителю 200 через электродный блок 120 и включает, но не ограничиваясь ими, ферроцен, ферроценил, метиленовый синий, трихлорид трис-(ацетонитрил)рутения, 2,5-дигидроксибензохинон, феназинметосульфат, тетрагидрофуран, тетрацианохинодиметан, метилвиологен, толуидиновый синий, 5,6-диамино-1,10-фенантролин, $[M(bpy)_3]^{2+}$ ($M = Ru$ или Os ; $bpy = 2,2'$ -бипиридин). Кроме того, токопроводящая среда может представлять собой ионное соединение металла, при этом ионное соединение металла включает, но не ограничиваясь ими, $MgCl_2$, $BeCl_2$, $CaCl_2$, $SrCl_2$, $BaCl_2$ или их сочетание, которые могут быть растворены в водном растворе с образованием ионов металла за счет абсорбционного действия между электронами и зарядами; буферный раствор включает, но не ограничиваясь ими, нейтральные и щелочные буферные растворы, такие как трис, трис- HCl , фосфатно-солевой буфер (ФСБ), 2-(*N*-морфолино)этансульфоновую кислоту (MES), циклогексил-2-аминоэтансульфоновую кислоту (CHES), борат, универсальные буферные смеси (СРВ), 3-[*N*-морфолино]пропансульфоновую кислоту (MOPS), 2-[трис-(гидроксиметил)метиламино]-1-этансульфоновую кислоту (TES), *n*-2-гидроксиэтилпиперазин-*n*'-2-этансульфоновую кислоту (HEPES), 3-*N*-трис-(гидроксиметил)метиламино-2-гидроксипропансульфоновую кислоту (TAPSO), трицин, бицин и [трис-(гидроксиметил)метиламино]пропансульфоновую кислоту (TAPS); стабилизирующее вещество включает, но не ограничиваясь ими, ксилитол, маннитол, поликсилосу, арабкосилан, маннан, трегалозу, ПЭГ, ПВС, ПЭО, метоцел, агарозу, золь-гель, коллаген, хитозан, БСА, казеин, неопротейн, аминокислоту или любое их сочетание; поверхностно-активное веще-

ство включает, но не ограничиваясь ими, катионное поверхностно-активное вещество, анионное поверхностно-активное вещество, нейтральное ионогенное поверхностно-активное вещество и неионогенное поверхностно-активное вещество.

В настоящем варианте осуществления вторая изолирующая прокладка 140 покрывает первую изолирующую прокладку 130, часть электродного блока 120 и часть изолирующей подложки 110. Ввиду того, что вторая изолирующая прокладка 140 полностью покрывает канал реакционной зоны 134 первой изолирующей прокладки 130, верхняя, нижняя, правая и левая поверхности канала реакционной зоны 134 окружены поверхностями трех стенок, образуемых второй изолирующей прокладкой 140, изолирующей подложкой 110 и первой изолирующей прокладкой 130 вне канала реакционной зоны 134, тем самым формируя пятигранную закрытую трубку. При входе пробы в канал реакционной зоны 134 через отверстие взятия биологических проб сила адгезии биологической пробы в канале реакционной зоны 134 превышает силу когезии биологической пробы, в результате чего обеспечивается постоянное продвижение биологической пробы вперед.

В настоящем варианте осуществления первая кромка 132 первой изолирующей прокладки 130, вторая кромка 142 второй изолирующей прокладки 140 и аналогичная боковая кромка изолирующей подложки 110 в целом имеют выпуклую дугообразную форму. Кроме того, как проиллюстрировано на фиг. 5, кромка изолирующей подложки 110 изгибается внутрь относительно передней части канала реакционной зоны 134. В данном варианте осуществления тест-полоска 100 использует выпуклую концевую часть второй кромки 142 второй изолирующей прокладки 140 и вогнутую конструкцию изолирующей подложки относительно передней части канала реакционной зоны 134 для уменьшения силы когезии биологической пробы и обеспечивает быстрое продвижение биологической пробы вперед под действием капиллярного эффекта. Кроме того, в данном варианте осуществления вторая изолирующая прокладка 140 дополнительно включает выпускное отверстие 144, расположенное на расстоянии от второй кромки 142, т.е. в конце канала реакционной зоны 134 первой изолирующей прокладки 130. Выпускное отверстие 144 предназначено для отвода воздуха из канала реакционной зоны 134 в том случае, если биологическая проба блокируется воздушным пузырьком и не может плавно перемещаться вперед по каналу реакционной зоны 134.

Ввиду нестабильности белка-фермента отсутствует возможность хранения фермента в щелочной среде или в высушенном состоянии. Поэтому, как правило, фермент хранится в кислом растворе, например он хранится в кислом растворе сульфата амина с очень коротким сроком хранения. Фермент теряет свою активность после высыхания, из-за чего фермент нельзя хранить в твердом состоянии. Тем не менее, тест-полоска в настоящем изобретении, имеющая вышеприведенные состав и конструкцию, обеспечивает не только сохранение фермента в кислой среде, но и его отверждение и хранение в нейтральной или щелочной среде. Более того, фермент с указанным составом может сохранять активность в сухом состоянии и может храниться в течение длительного периода времени. Таким образом, изобретение позволило устранить предыдущие недостатки и обеспечило отверждение и высушивание фермента, при этом обеспечивается эффективное высушивание фермента непосредственно на тест-полоске без снижения его активности.

3-1. Объем пробы крови, требуемый для определения с помощью тест-полоски.

На фиг. 6 приведен капельный анализ объема биологической пробы на фильтровальной бумаге общего назначения. Результат показывает, что можно использовать по меньшей мере 30 мкл объема взятой из пальца биологической пробы при проведении капельного анализа на фильтровальной бумаге для обеспечения того, чтобы ошибка составила менее 15%. При этом тест-полоска по настоящему изобретению позволяет добиться определения галактозы при малом объеме биологической пробы. Экспериментальный метод предусматривает приготовление образцов галактозы трех различных концентраций (составляющих 200, 900 и 1500 мкг/мл соответственно), при этом объем каждого из образцов галактозы составляет 1, 2, 5, 7 и 10 мкл для определения значений данных (см. фиг. 7) и воспроизведения каждого процесса определения галактозы трижды с последующим вычислением среднего значения (мкг/мл), среднеквадратического отклонения (СО) и коэффициента вариации (% КВ), при этом приемлемое среднее значение КВ образцов галактозы ниже концентрации 250 мкг/мл или менее должно быть менее 20%, в то время как приемлемый средний КВ образцов галактозы в диапазоне концентрации 251-1500 мкг/мл должно быть менее 15%. На фиг. 7 показано, что среднее значение КВ образцов галактозы при концентрации 200 мкг/мл в каждом объеме находится в диапазоне 3,03-8,15%, что составляет менее 15%, в то время как средние значения КВ образцов галактозы при концентрациях 900 и 1500 мкг/мл в каждом объеме находятся в диапазоне 3,14-6,54%, что составляет менее 20%. Таким образом, тест-полоска по настоящему изобретению способна определять галактозу при объеме, большем или равном 1 мкл.

3-2. Испытание на долгосрочную стабильность тест-полоски.

Для оценки условий эксплуатации тест-полоски в неблагоприятной среде оценка количества дней хранения осуществляется при температуре внешней среды 4°C. Приготовили образцы галактозы пяти различных концентраций (составлявших 200, 500, 1200, 900 и 1500 мкг/мл соответственно) и разделили их на три группы, испытываемые при 30, 40 и 45°C соответственно, и затем поочередно измеряли значе-

ния индикации галактозы, при этом приемлемое среднее значение КВ образцов галактозы ниже уровня концентрации 250 мкг/мл составляло менее 20%, в то время как приемлемое среднее значение КВ образцов галактозы в диапазоне 251-1500 мкг/мл должно быть менее 15%, и коэффициент корреляции (R) должен составлять более 0,9. В соответствии с результатами, приведенными на фиг. 8, тест-полоска по настоящему изобретению может храниться при 4°C в течение 545,32 дня (наиболее длительный период), при 30°C - в течение 30 дней, при 40°C - в течение 11 дней и при 45°C - в течение 7 дней. Предпочтительной средой для хранения тест-полоски по настоящему изобретению является среда с 4-10°C. Из вышеизложенного видно, что тест-полоска остается стабильной в течение 180 дней при 4°C и в течение 60 дней при комнатной температуре. Ускоренные испытания позволили определить, что тест-полоска по настоящему изобретению может оставаться стабильной в течение до 545 дней хранения при 4°C.

3-3. Тест по оценке гематокритного числа.

С целью оценки способности или неспособности тест-полоски обнаруживать различные гематокриты (НСТ) проб в нормальном диапазоне приготовили биологические пробы галактозы пяти различных концентраций (200, 450, 800, 1150 и 1500 мкг/мл соответственно) и приготовили каждую пробу гематокрита 20, 30, 40, 50 и 60%. Поочередно измеряли значения индикации галактозы. Из них приемлемое среднее значение КВ проб галактозы при концентрации ниже 250 мкг/мл должно быть менее 20%, в то время как приемлемое среднее значение КВ проб галактозы при концентрации в диапазоне 251-1500 мкг/мл должно быть менее 15%, и коэффициент корреляции (R) должен превышать 0,9. Как проиллюстрировано на фиг. 9, среднее значение КВ проб галактозы при концентрации в диапазоне 450-1500 мкг/мл составляло менее 15%, и среднее значение КВ проб галактозы при концентрации 200 мкг/мл составляло менее 20%. Таким образом, тест-полоска по настоящему изобретению обеспечивает, по меньшей мере, определение биологической пробы в диапазоне гематокрита 20-60%.

3-4. Воспроизводимость результатов теста.

С целью оценки того, являются ли результаты теста системы для количественного экспресс-определения галактозы воспроизводимыми, проводят тест на воспроизводимость результатов следующим образом: приготавливали образцы галактозы пяти различных концентраций (200, 450, 900, 1200 и 1500 мкг/мл соответственно) для добавления к биологическим пробам, при этом образец каждой концентрации проверяли тремя измерителями, и каждый измеритель повторял тест шесть раз. Приемлемое среднее значение КВ образцов галактозы ниже концентрации 250 мкг/мл должно быть менее 20%, а приемлемое среднее значение КВ образцов галактозы при концентрации в диапазоне 251-1500 мкг/мл должно быть менее 15%. Исходя из результатов, приведенных на фиг. 10, среднее значение КВ образцов галактозы в диапазоне 500-1500 мкг/мл находилось в диапазоне 7,12-9,83%, что составляло менее 15%; и среднее значение КВ образцов галактозы при концентрации 200 мкг/мл составляло 14,58%, что составляло менее 20%. Таким образом, результаты тестов с помощью системы для количественного экспресс-определения галактозы по настоящему изобретению являются воспроизводимыми.

С учетом вышеизложенного тест-полоска по настоящему изобретению способна определять объем биологической пробы как минимум 1 мкл. Благодаря вышеуказанным ферменту и составу, тест-полоска может храниться в течение 60 дней при комнатной температуре и в течение 180 дней при 4°C. Это позволяет решить проблему с хранением. Кроме этого, минимальный объем биологической пробы, составляющий 1 мкл, позволяет избежать дискомфорта, вызываемого большой раной при проведении каждого теста, при этом обеспечивается высокая достоверность результатов теста. Настоящее изобретение позволяет предоставить пользователям предпочтительный инструмент для определения уровня галактозы.

Вариант осуществления 4. Использование системы определения галактозы для оценки функции печени.

4-1. Сравнение результатов перорально вводимой галактозы методом OGSP и результатов внутривенно вводимой галактозы методом GSP.

Как проиллюстрировано на фиг. 11 и 12, в общей сложности было протестировано 127 субъектов (56 субъектов с нормальной функцией печени и 71 субъект с нарушенной функцией печени) с целью определения корреляции между результатами внутривенно вводимой галактозы методом GSP и результатами перорально вводимой галактозы методом OGSP. Как следует из материалов "Digestion" 1992, 52:222-231, субъекты, участвующие в тесте методом одной точки внутривенно вводимой галактозы (GSP), были разделены на три группы: субъекты с GSP менее 280 мкг/мл определены в группу с нормальной функцией печени; субъекты с GSP в диапазоне 280-480 мкг/мл определены в группу с умеренным нарушением функции печени и субъекты с GSP более 480 мкг/мл определены в группу с тяжелым нарушением функции печени. Исходя из результатов, приведенных на фиг. 10 и 11, значение перорально вводимой галактозы методом OGSP превышает значение внутривенно вводимой галактозы методом GSP, и значение перорально вводимой галактозы методом OGSP увеличивается по мере увеличения степени нарушения функции печени, при этом OGSP и GSP положительно коррелируют. Значения перорально вводимой галактозы методом OGSP у субъектов в группе с нормальной функцией печени находятся в диапазоне 318 ± 27 мкг/мл (среднее \pm среднеквадратическая погрешность) при минимальном значении 18 мкг/мл и при максимальном значении 887 мкг/мл. Значения перорально вводимой галактозы

методом OGSP у субъектов в группе с легким или умеренным нарушением функции печени находятся в диапазоне 590 ± 40 мкг/мл при минимальном значении 294 мкг/мл и при максимальном значении 1282 мкг/мл. Значения перорально вводимой галактозы методом OGSP у субъектов в группе с тяжелым нарушением функции печени находятся в диапазоне 777 ± 48 мкг/мл при минимальном значении 293 мкг/мл и при максимальном значении 1499 мкг/мл. В таблице приведены результаты внутривенно вводимой галактозы методом GSP и результаты перорально вводимой галактозы методом OGSP трех групп субъектов, при этом показано, что значение перорально вводимой галактозы методом OGSP увеличивается по мере увеличения степени нарушения функции печени. В частности, значение перорально вводимой галактозы методом OGSP превышает значение внутривенно вводимой галактозы методом GSP. Исходя из данных, приведенных на фиг. 11, 12 и в таблице, можно определить, что значения перорально вводимой галактозы методом OGSP у субъектов в группе с нормальной функцией печени преимущественно находятся в диапазоне 264-372 мкг/мл (среднее ± 2 *среднеквадратическая погрешность), и значения перорально вводимой галактозы методом OGSP у субъектов в группе с легким или умеренным нарушением функции печени преимущественно находятся в диапазоне 510-670 мкг/мл. Значения перорально вводимой галактозы методом OGSP у субъектов в группе с тяжелым нарушением функции печени находятся преимущественно в диапазоне 681-873 мкг/мл (среднее ± 2 *среднеквадратическая погрешность). Даже при отличающихся результатах у субъектов ввиду индивидуальных различий значения перорально вводимой галактозы методом OGSP у субъектов в группе с нормальной функцией печени в целом не превышает 670 мкг/мл, а значения методом OGSP у субъектов в группах с нарушенной функцией печени в целом превышает 370 мкг/мл. Таким образом, существует необходимость в проведении дополнительных тестов на функцию печени у субъектов, значение OGSP которых превышает 370 мкг/мл. В дополнение к внутривенному введению, аналогичные результаты были получены с использованием других способов введения или приема.

Результаты внутривенно вводимой галактозы методом GSP и результаты перорально вводимой галактозы методом OGSP у субъектов (среднее \pm среднеквадратическая погрешность)

	Нормальная функция печени (N=56)	Легкое или среднее нарушение функции печени (N=31)	Тяжелое нарушение функции печени (N=40)
Метод GSP IV (мкг/мл) Digestion 1992; 52:222-231	247 \pm 16,5***	423 \pm 26,0***	630 \pm 41,0***
Метод GSP IV (мкг/мл)	174 \pm 8***	359 \pm 10***	667 \pm 29***
Метод OGSP (мкг/мл)	318 \pm 27***	590 \pm 40***	777 \pm 48***

***P<0,005 (анализ дисперсии и минимально значимого различия (ANOVA&LSD)).

Вариант осуществления 5. Скрининг неонатальной галактоземии.

Галактоземия является наследственным заболеванием, обусловленным тем, что в организме пациента имеется недостаточно расщепляющего галактозу фермента, в результате чего галактоза накапливается в организме. Это приводит к возникновению симптомов сонливости, тошноты и рвоты, диареи, неспособности нормального роста, желтухе и т.д. В процессе скрининга новорожденных необходимо убедиться в том, что при вскармливании новорожденных грудным молоком не оказывается отрицательного воздействия на их организм. Измеритель галактозы по настоящему изобретению может быть использован для скрининга неонатальной галактоземии. Скрининг на неонатальную галактоземию с помощью тестов не опирается на выявление расщепления белка или лактозы, а в данном случае предусматривает использование первой биологической пробы новорожденных, в результате чего отсутствует необходимость в приеме галактозной композиции перед проведением скрининга ввиду того, что биологическую пробу берут из большого пальца ноги. Если определено значение уровня галактозы в биологической пробе, превышающее 100 мкг/мл, то это указывает на риск развития неонатальной галактоземии у новорожденного, и требуется проведение дальнейшего обследования.

Вариант осуществления 6. Анализ работы полуавтоматического робота-манипулятора.

На фиг. 13 приведено сравнение между ферментным анализом с использованием обычной фильтровальной бумаги и ферментным анализом с использованием системы для количественного экспресс-определения галактозы, выполненным полуавтоматическим роботом-манипулятором с применением метода одной точки галактозы. Анализ разделен на внутривенно вводимую галактозу методом GSP и перорально вводимую галактозу методом OGSP, при этом коэффициент корреляции ферментного анализа с помощью обычной фильтровальной бумаги и ферментного анализа с помощью системы для количественного экспресс-определения внутривенно вводимой галактозы методом GSP составляет 0,963, а коэффициент корреляции перорально вводимой галактозы методом OGSP составляет 0,927. В заключение необходимо отметить, что как метод одной точки внутривенно вводимой галактозы (метод GSP), так и метод одной точки перорально вводимой галактозы (метод OGSP) имеют высокий коэффициент корреляции, превышающий 0,9. Таким образом, система для количественного экспресс-определения галактозы по настоящему изобретению может быть внедрена в серийное производство.

В заключение, предлагаемая изобретением система для количественного экспресс-определения галактозы уже прошла испытания на достоверность и точность измерений, может быть применена для оп-

ределения функции печени и проведения исследований по диагностике заболеваний, связанных с нарушением обмена галактозы, таких как неонатальный скрининг на галактоземию, и позволяет определить физическое состояние пациентов медицинским персоналом для последующего принятия решения о необходимости проведения дополнительного обследования.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Система для количественного экспресс-определения галактозы, содержащая
 - тест-полоску, содержащую фермент и стабилизирующее вещество для стабилизации фермента, причем фермент представляет собой галактозодегидрогеназу, при этом фермент способен реагировать с биологической пробой, давая электрохимическую информацию, а стабилизирующее вещество, контактирующее с тест-полоской, содержит трегалозу, при этом биологическая проба получается из субъекта в ответ на метаболический отклик печени субъекта на пероральную галактозную композицию, при этом пероральная галактозная композиция содержит галактозу, буферный раствор и 0,001-99% антиоксиданта;
 - измерительный прибор, включающий
 - блок электропитания для подачи сигнала;
 - разъем для приема сигнала, подаваемого блоком электропитания, и передачи сигнала на тест-полоску, при этом сигнал, взаимодействующий с электрохимической информацией, дает соответствующий ответный сигнал, и разъем передает соответствующий ответный сигнал на измерительный прибор;
 - вычислительный блок для вычисления соответствующего ответного сигнала;
 - аналого-цифровой преобразователь для приема соответствующего ответного сигнала из вычислительного блока, преобразования соответствующего ответного сигнала, вычисленного вычислительным блоком, в цифровой сигнал реакции;
 - процессор для обработки цифрового сигнала реакции;
 - устройство отображения для вывода на экран цифрового сигнала реакции и
 - цифровой терминал для приема цифрового сигнала реакции.
2. Система по п.1, в которой буферный раствор выбран из группы, состоящей из буферного раствора аскорбиновой кислоты, цитратного буферного раствора, фосфатного буферного раствора, ацетатного буферного раствора, карбонатного буферного раствора и буферного раствора триэтаноламина.
3. Система по п.1, в которой антиоксидант выбран из группы, состоящей из витамина С и/или бисульфита натрия, витамина А, витамина Е, флавоноидов, полифенолов, этилендиаминтетрауксусной кислоты (EDTA), диэтилентриаминпентауксусной кислоты (DTPA) и нитрилотриуксусной кислоты (NTA).
4. Система по п.1, в которой галактоза включает D-(+)-галактозу, L-(-)-галактозу, галактозу со стабильными изотопами, циклическую галактозу или производное галактозы.
5. Система по п.1, в которой галактозную композицию вводят перорально, инъекционно, впрыскиванием, ингаляционно, буккально, ректально, суппозитарно или иным способом, приемлемым с медицинской точки зрения.
6. Система по п.1, в которой галактозную композицию вводят перорально, при этом метод перорального введения позволяет пользователям заблаговременно принимать галактозную композицию, с последующим измерением содержания галактозы в организме путем измерения содержания галактозы в биологической пробе.
7. Система по п.1, в которой галактозную композицию вводят инъекционно, при этом инъекционный метод введения позволяет пользователям заблаговременно инъекционно вводить галактозную композицию в организм, с последующим измерением содержания галактозы в организме путем измерения содержания галактозы в биологической пробе.
8. Тест-полоска, содержащая
 - фермент, причем фермент содержит галактозодегидрогеназу;
 - контактирующее с тест-полоской стабилизирующее вещество для сохранения стабильности фермента, при этом стабилизирующее вещество содержит трегалозу;
 - изолирующую подложку;
 - электродный блок, выполненный на изолирующей подложке;
 - первую изолирующую прокладку, покрывающую часть электродного блока и включающую в себя канал реакционной зоны, расположенный на первой кромке изолирующей прокладки, при этом другая часть электродного блока открыта в канал реакционной зоны; и
 - вторую изолирующую прокладку, включающую вторую кромку, при этом вторая изолирующая прокладка покрывает канал реакционной зоны первой изолирующей прокладки и первую кромку первой изолирующей прокладки, вторую кромку второй изолирующей прокладки, и все боковые кромки изолирующей подложки имеют выпуклую дугообразную форму, и боковая кромка изолирующей подложки изгибается внутрь относительно передней части канала реакционной зоны; при этом канал реакционной зоны содержит по меньшей мере один реакционный слой, при этом реакционный слой покрыт электродным блоком в канале реакционной зоны, включающем, по меньшей мере, галактозодегидрогеназу и проводящую среду для реагирования с биологической пробой посредством электрохимической реакции;

при этом в тест-полоске используется выпуклая концевая часть второй кромки второй изолирующей прокладки и вогнутая конструкция изолирующей подложки относительно передней части канала реакционной зоны для уменьшения силы когезии биологической пробы, и обеспечивается возможность быстрого продвижения вперед биологической пробы под действием капиллярного эффекта;

при этом фермент способен окислять, восстанавливать, разлагать или метаболизировать галактозу и фермент способен реагировать с биологической пробой, давая электрохимическую информацию.

9. Тест-полоска по п.8, в которой изолирующая подложка выбрана из группы, состоящей из поливинилхлорида (ПВХ), стекловолокна (FR-4), полиэфирсульфона, бакелитовой пластины, полиэтилентерефталата (ПЭТ), поликарбоната (ПК), полипропилена (ПП), полиэтилена (ПЭ), полистирола (ПС), листового стекла, керамики или любого их сочетания.

10. Тест-полоска по п.8, в которой электродный блок выбран из группы, состоящей из палладия, платины, коллоидного золота, титана, углерода, меди, золота и серебра.

11. Тест-полоска по п.8, в которой реакционный слой выбран из группы, состоящей из фермента, кофермента, буферного раствора, стабилизирующего вещества и поверхностно-активного вещества.

12. Тест-полоска по п.8, в которой проводящая среда выбрана из группы, состоящей из ферроцена, ферроцениа, метиленового синего, трихлорида трис-(ацетонитрил)рутения, дигидроксibenзохинона, феназинметосульфата, тетраиафульвалена, тетрацианохинодиметана, метилвиологена, толуидинового синего, 5,6-диамино-1,10-фенантролина и 2,2'-бипиридина.

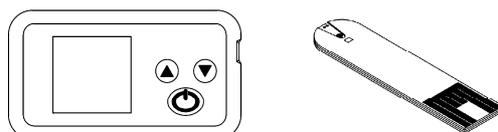
13. Тест-полоска по п.8, в которой проводящая среда дополнительно содержит ионное соединение металла, при этом ионное соединение металла выбрано из группы, состоящей из $MgCl_2$, $BeCl_2$, $CaCl_2$, $SrCl_2$, $BaCl_2$ и любого их сочетания.

14. Тест-полоска по п.11, в которой буферный раствор выбран из группы, состоящей из трис, трис- HCl (трис-гидрохлорида), фосфатно-солевого буфера (ФСБ), 2-(N -морфолино)этансульфоновой кислоты (MES), циклогексил-2-аминоэтансульфоновой кислоты (CHES), бората, универсальных буферных смесей (СРВ), 3-[N -морфолино]пропансульфоновой кислоты (MOPS), 2-[трис-(гидроксиметил)метиламино]-1-этансульфоновой кислоты (TES), N -2-гидроксиэтилпиперазин- N' -2-этансульфоновой кислоты (HEPES), 3- N -трис-(гидроксиметил)метиламино-2-гидроксипропансульфоновой кислоты (TAPSO), трицина, бицина и [трис-(гидроксиметил)метиламино]пропансульфоновой кислоты (TAPS).

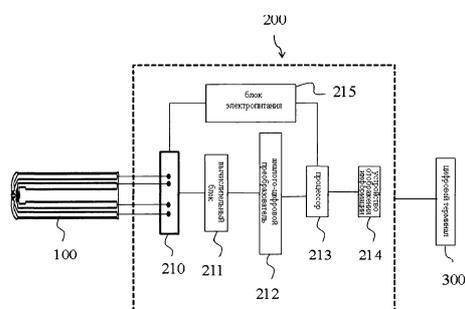
15. Тест-полоска по п.11, в которой поверхностно-активное вещество выбрано из группы, состоящей из катионного поверхностно-активного вещества, анионного поверхностно-активного вещества, нейтрального ионогенного поверхностно-активного вещества и неионогенного поверхностно-активного вещества.

16. Тест-полоска по п.8, в которой диапазон допустимых тестовых значений галактозы в тест-полоске составляет 50-2000 мкг/мл.

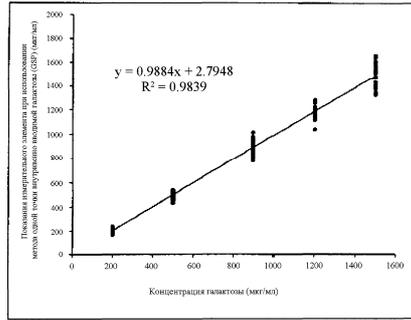
17. Тест-полоска по п.8, в которой фермент может быть высушен, отвержден и хранится в нейтральной, кислотной или щелочной среде.



Фиг. 1



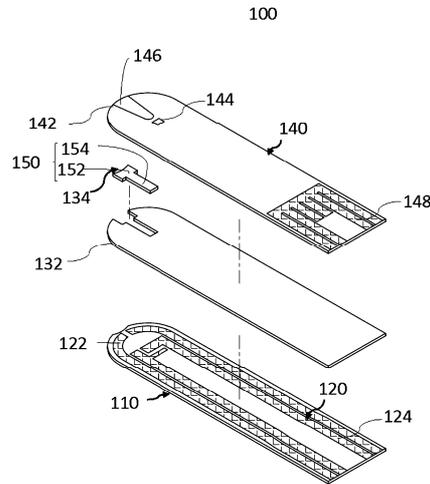
Фиг. 2



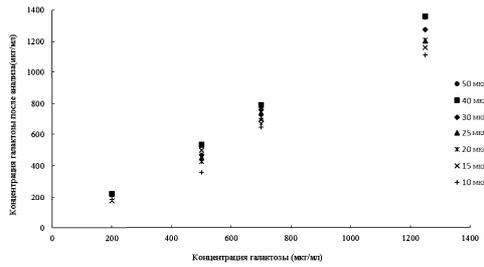
Фиг. 3

№8		Уровень 1 (200мг/мл)	Уровень 2 (500мг/мл)	Уровень 3 (900мг/мл)	Уровень 4 (1200мг/мл)	Уровень 5 (1500мг/мл)
День первый	Среднее	215.37	466.66	887.59	1269.36	1461.03
	CO	28.87	31	84.31	72.98	12.68
	Коэффициент вариации %	13.41	6.64	9.50	5.75	0.87
День второй	Среднее	224.6	476.66	878.49	1214.23	1506.02
	CO	3.73	14.77	67.63	162.83	175.96
	Коэффициент вариации %	1.66	3.1	7.7	13.41	11.68
День третий	Среднее	262.47	478.2	821.75	1158.45	1579.12
	CO	5.99	10.6	69.52	105.63	113.53
	Коэффициент вариации %	2.28	2.22	8.46	9.12	7.19
День четвертый	Среднее	235.65	464.66	851.38	1260.56	1487.75
	CO	10.68	6.58	34.05	72.12	69.41
	Коэффициент вариации %	4.53	1.42	4	5.72	4.67
День пятый	Среднее	173.98	499.59	945.76	1222.6	1458.07
	CO	12.42	40.1	41.99	74.58	102
	Коэффициент вариации %	7.14	8.03	4.44	6.1	7
День шестой	Среднее	210.68	495.24	868.33	1232.95	1492.81
	CO	30.68	27.42	89.29	36.39	157.33
	Коэффициент вариации %	14.56	5.54	10.28	2.95	10.54
День седьмой	Среднее	200	497.81	895.77	1215.73	1490.68
	CO	16.59	41.1	49.73	90.19	83.83
	Коэффициент вариации %	8.29	8.26	5.55	7.42	5.62
День восьмой	Среднее	262.47	478.2	821.75	1158.45	1579.12
	CO	5.99	10.6	69.52	105.63	113.53
	Коэффициент вариации %	2.28	2.22	8.46	9.12	7.19
Усредненный коэффициент вариации %		6.77	4.68	7.3	7.45	6.85

Фиг. 4



Фиг. 5



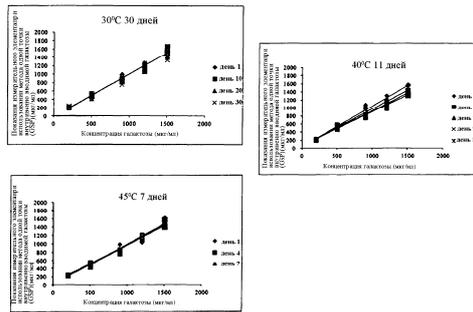
Фиг. 6

N=3	Концентрация галактозы 200 (мкг/мл)				
	1 мкл	2 мкл	5 мкл	7 мкл	10 мкл
Объем пробы	1 мкл	2 мкл	5 мкл	7 мкл	10 мкл
Среднее	254.15	252.56	254.89	279.13	214.75
CO	20.72	9.19	10.79	8.45	15.5
KB%	8.15	3.64	4.23	3.03	7.22

N=3	Концентрация галактозы 900 (мкг/мл)				
	1 μL	2 μL	5 μL	7 μL	10 μL
Объем пробы	1 μL	2 μL	5 μL	7 μL	10 μL
Среднее	853.34	882.29	881.55	885.96	907.77
CO	35.81	27.7	34.47	31.76	30.59
KB%	4.2	3.14	3.91	3.58	3.37

N=3	Концентрация галактозы 1500 (мкг/мл)				
	1 μL	2 μL	5 μL	7 μL	10 μL
Объем пробы	1 μL	2 μL	5 μL	7 μL	10 μL
Среднее	1477.16	1534.44	1534.44	1472.02	1497.3
CO	92.64	72.02	72.02	86.64	97.87
KB%	6.27	4.69	4.69	5.89	6.54

Фиг. 7



Фиг. 8

Таблица 1. Результаты теста по оценке гематокритного числа

Партия пены пива (серия) №1000000000					
Номер партии пива (SP: RPT161103)					
Температура: 24 °C Относительная влажность: 51%					
Идентификация	Концентрация: 200 мкг/мл				
	20%	30%	40%	50%	60%
№1	244	266	241	221	202
№2	328	250	210	261	310
№3	223	246	250	213	285
Среднее	252	254	234	245	239
CO	11.24	19.40	20.83	21.14	27.09
KB%	4.89	4.12	4.95	12.55	9.70
Идентификация	Концентрация: 450 мкг/мл				
	20%	30%	40%	50%	60%
№1	427	448	502	472	418
№2	485	489	495	431	376
№3	481	413	428	392	234
Среднее	458	444	454	425	383
CO	27.58	28.11	51.37	40.40	25.47
KB%	6.03	6.34	11.57	9.10	8.49
Идентификация	Концентрация: 850 мкг/мл				
	20%	30%	40%	50%	60%
№1	743	820	778	719	717
№2	714	686	679	770	788
№3	757	654	500	794	710
Среднее	739	722	728	761	739
CO	22.60	16.87	41.57	24.47	42.82
KB%	2.38	13.35	5.73	5.05	5.80

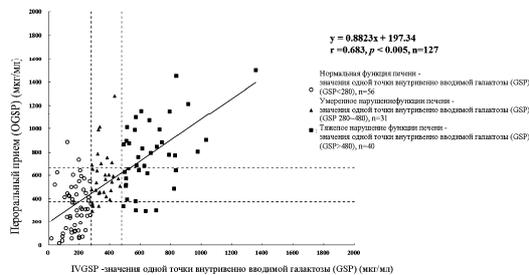
Таблица 1. Результаты теста по оценке гематокритного числа

Партия пены пива (серия) №1000000000					
Номер партии пива (SP: RPT161103)					
Температура: 24 °C Относительная влажность: 51%					
Идентификация	Концентрация: 1150 мкг/мл				
	20%	30%	40%	50%	60%
№1	1200	1170	1220	1022	1200
№2	1127	1046	1075	1140	1135
№3	1061	1182	1199	1151	1148
Среднее	1124	1139	1167	1104	1181
CO	74.46	64.81	82.89	71.81	68.92
KB%	6.58	6.15	7.09	6.50	5.84
Идентификация	Концентрация: 1500 мкг/мл				
	20%	30%	40%	50%	60%
№1	1627	1696	1542	1400	1497
№2	1593	1507	1580	1507	1548
№3	1390	1478	1470	1792	1511
Среднее	1540	1558	1524	1555	1519
CO	123.16	115.85	47.41	109.25	26.10
KB%	0.81	3.38	3.11	11.70	1.72

Фиг. 9

Концентрация галактозы	C1	C2	C3	C4	C5
Среднее	207	499	902	1214	1496
CO	30.13	49.03	70.01	92.95	106.51
KB %	14.58	9.83	7.76	7.66	7.12

Фиг. 10



Фиг. 11

