

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 804 053**

51 Int. Cl.:

G01N 27/22 (2006.01)

G01N 27/416 (2006.01)

G01N 27/327 (2006.01)

C12Q 1/00 (2006.01)

G01N 33/487 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.09.2011** **PCT/IB2011/002472**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.04.2012** **WO12042380**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.09.2011** **E 11778969 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.05.2020** **EP 2622335**

54 Título: **Sistema y método para medir una concentración de analito corregida usando un sensor electroquímico**

30 Prioridad:

30.09.2010 US 895168

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.02.2021

73 Titular/es:

CILAG GMBH INTERNATIONAL (100.0%)
Gubelstrasse 34
6300 Zug, CH

72 Inventor/es:

CHATELIER, RONALD, C. y
HODGES, ALASTAIR, M.

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 804 053 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Sistema y método para medir una concentración de analito corregida usando un sensor electroquímico

5 CAMPO

El sistema y el método proporcionados en la presente se refieren al campo de las pruebas médicas, en particular a la detección de la presencia y/o concentración de un analito(s) dentro de una muestra (por ejemplo, fluidos fisiológicos incluyendo la sangre).

10

ANTECEDENTES

La determinación de la concentración de analitos en fluidos fisiológicos (por ejemplo, sangre o productos derivados de la sangre como el plasma) es cada vez más importante en la sociedad actual. Tales ensayos encuentran uso en una variedad de aplicaciones y entornos, incluyendo pruebas de laboratorio clínicas, pruebas domiciliarias, etc., donde los resultados de tales pruebas desempeñan un papel destacado en el diagnóstico y la gestión de una variedad de afecciones. Los analitos de interés incluyen glucosa para el control de la diabetes, colesterol para monitorizar las condiciones cardiovasculares y similares.

Un método común para los ensayos de determinación de concentración de analito se basa en la electroquímica. En tales métodos, se coloca una muestra líquida acuosa en una cámara de reacción de muestra en un sensor, por ejemplo, una celda electroquímica compuesta de por lo menos dos electrodos, es decir, un electrodo de trabajo y un contraelectrodo, donde los electrodos tienen una impedancia que los hace adecuados para mediciones amperométricas o coulométricas. Se permite que el componente a analizar reaccione con un reactivo para formar una sustancia oxidable (o reducible) en una cantidad proporcional a la concentración de analito. La cantidad de la sustancia oxidable (o reducible) presente se estima electroquímicamente y se relaciona con la concentración de analito en la muestra.

Un atributo deseable de todos los elementos sensores es que tienen una vida útil larga, es decir, la característica de detección del elemento sensor no cambia significativamente entre la fabricación y el uso (es decir, durante el almacenamiento). Sin embargo, cuando se almacena durante largos períodos de tiempo y/o en condiciones de almacenamiento no óptimas, por ejemplo, altas temperaturas, alta humedad, etc., el rendimiento de los sensores puede degradarse. Por ejemplo, puede reducirse la precisión de las determinaciones de concentración de analito realizadas con dichos sensores. Es un objeto de la presente invención superar o mejorar estas y otras desventajas en la técnica anterior.

La WO03/069304 A2 describe un método para monitorizar un analito en un sistema electroquímico aplicando un potencial variable en el tiempo superpuesto en un potencial de CC para generar una señal.

40 SUMARIO

La invención se define por las reivindicaciones adjuntas. En la presente se proporcionan varios aspectos de un sistema y método para determinar una concentración de un analito en una muestra como aspectos ejemplares y realizaciones para comprender mejor la invención. En uno de tales aspectos, los sistemas y métodos incluyen usar una celda electroquímica en la que se aplica un potencial y se mide una corriente. También se mide un parámetro que se correlaciona con una propiedad física de la celda electroquímica. En base a las mediciones de corriente y el parámetro que se correlaciona con una propiedad física, los métodos y sistemas permiten encontrar la concentración de analito de manera rápida a la vez que se minimiza el efecto de la propiedad física de la celda electroquímica.

En las varias realizaciones tratadas a continuación, la celda electroquímica puede usarse en varios dispositivos de análisis de muestras, como sensores de glucosa o inmunosensores. La muestra analizada puede incluir sangre. En una realización, la sangre puede incluir sangre completa. El analito para el que se analiza la concentración puede incluir glucosa. El ensayo de una concentración de glucosa puede incluir una oxidación de glucosa en ácido glucónico. En una realización, la enzima GDH con el cofactor del dinucleótido de adenina flavina (FAD) puede usarse para catalizar la transformación de glucosa en ácido glucónico. En realizaciones en las que el dispositivo de análisis de muestras es un inmunosensor, el analito para el que se analiza la concentración puede incluir proteína C reactiva.

En un aspecto, se divulga un método para determinar la concentración de un analito en una muestra. El método incluye introducir una muestra en una celda electroquímica de un dispositivo de análisis de muestras para provocar una transformación del analito. Puede usarse una variedad de celdas electroquímicas incluyendo, por ejemplo, una celda que tiene un primer y un segundo electrodos en una relación separada y un reactivo. Una vez que se introduce la muestra, el método incluye determinar una medición de un parámetro que se correlaciona con una propiedad física de la celda electroquímica y calcular un factor de corrección en donde el factor de corrección tiene en cuenta por lo menos el parámetro que se correlaciona con la propiedad física de la celda electroquímica. El

método incluye luego determinar una concentración del analito en vista del factor de corrección.

En otro aspecto, se divulga un sistema electroquímico. El sistema electroquímico puede incluir una celda electroquímica que tiene un primer electrodo y un segundo electrodo, y un medidor conectado a la celda electroquímica. El medidor puede incluir una unidad de control conectada a la celda electroquímica de tal manera que la unidad de control aplica un potencial entre el primer electrodo y el segundo electrodo de la celda electroquímica y la unidad de control determina una medición de un parámetro que se correlaciona con una propiedad física de la celda electroquímica y usa dicha medición para calcular una concentración corregida de un analito en la muestra

En algunas realizaciones, la propiedad física con la que se correlaciona el factor de corrección puede estar relacionada con por lo menos una edad de la celda electroquímica y una condición de almacenamiento de la celda electroquímica. Por ejemplo, la condición de almacenamiento puede incluir una temperatura de almacenamiento y un tiempo de almacenamiento. En un aspecto, el parámetro que se correlaciona con una propiedad física de la celda electroquímica puede incluir una capacitancia medida de la celda electroquímica.

En otro aspecto, se proporciona un método para medir una concentración de analito corregida. El método incluye aplicar una muestra a una tira reactiva. Una vez que se aplica la muestra, el método incluye aplicar un primer voltaje de prueba durante un primer intervalo de tiempo entre un primer electrodo y un segundo electrodo suficiente para oxidar un mediador reducido en el segundo electrodo. Después de la aplicación del primer voltaje de prueba, el método incluye aplicar un segundo voltaje de prueba durante un segundo intervalo de tiempo entre el primer electrodo y el segundo electrodo suficiente para oxidar el mediador reducido en el primer electrodo. Luego se puede calcular una primera concentración de glucosa en base a los valores de corriente de prueba durante el primer intervalo de tiempo y el segundo intervalo de tiempo.

El método también puede incluir determinar una capacitancia de la tira reactiva y calcular una concentración de glucosa corregida por capacitancia en base a la primera concentración de glucosa y la capacitancia. Por ejemplo, el paso de calcular la concentración de glucosa corregida por capacitancia puede incluir calcular un factor de corrección en base a la capacitancia y la primera concentración de glucosa, en donde la concentración de glucosa corregida por capacitancia se calcula en base a la primera concentración de glucosa y el factor de corrección. Por ejemplo, el factor de corrección puede ser aproximadamente cero cuando la capacitancia es aproximadamente igual a una capacitancia ideal predeterminada de la tira reactiva. En algunas realizaciones, el paso de calcular la concentración de glucosa corregida por capacitancia puede incluir además dividir el factor de corrección por cien y añadir uno para proporcionar un término intermedio y multiplicar el término intermedio por la primera concentración de glucosa para proporcionar una concentración de glucosa corregida por capacitancia.

En algunas realizaciones, la concentración de glucosa corregida por capacitancia puede calcularse cuando la capacitancia es menor que un primer umbral de capacitancia y la primera concentración de glucosa es mayor que un primer umbral de concentración de glucosa. En algunas realizaciones, el método también puede incluir determinar si el factor de corrección es mayor que un valor umbral del factor de corrección, luego establecer el factor de corrección para el valor umbral del factor de corrección.

En otro aspecto, se divulga un sistema electroquímico. El sistema electroquímico puede incluir una tira reactiva y un medidor de prueba. La tira reactiva puede incluir una celda electroquímica y contactos eléctricos para acoplarse con el medidor de prueba. La celda electroquímica puede incluir un primer electrodo y un segundo electrodo en una relación separada, y un reactivo. El medidor de prueba puede incluir un procesador adaptado para recibir datos de corriente de la tira reactiva y además adaptado para determinar una concentración de glucosa corregida por capacitancia en base a una concentración de glucosa calculada y una capacitancia medida. Por ejemplo, la capacitancia medida puede correlacionarse con una propiedad física de la tira reactiva relacionada con por lo menos uno de una edad de la tira reactiva y una condición de almacenamiento de la tira reactiva. La condición de almacenamiento puede, por ejemplo, incluir una temperatura de almacenamiento y un tiempo de almacenamiento.

En una realización ejemplar, el medidor de prueba puede incluir almacenamiento de datos que contiene un umbral de concentración de glucosa y un umbral de capacitancia. En algunas realizaciones, por ejemplo, el procesador puede determinar el valor de concentración de glucosa corregido por capacitancia cuando la capacitancia medida es menor que el umbral de capacitancia y la concentración de glucosa calculada es mayor que el umbral de concentración de glucosa.

En los varios sistemas y métodos tratados anteriormente, un método ejemplar para determinar una capacitancia de la celda electroquímica puede incluir aplicar un primer voltaje de prueba entre el primer electrodo y el segundo electrodo. El primer voltaje de prueba puede tener un componente de voltaje de CA y un componente de voltaje de CC y el componente de voltaje de CA puede aplicarse en una cantidad de tiempo predeterminada después de la aplicación del primer voltaje de prueba. El voltaje de prueba también puede tener un componente de voltaje de CC que tiene una magnitud suficiente para provocar una corriente de prueba limitante en el segundo electrodo, el

segundo electrodo no tiene un recubrimiento de capa de reactivo. El método también puede incluir procesar una parte de las corrientes de prueba resultantes del componente de voltaje de CA en un valor de capacitancia de la celda electroquímica.

Estas y otras realizaciones, características y ventajas serán evidentes para los expertos en la técnica cuando se tomen con referencia a la siguiente descripción más detallada de varias realizaciones ejemplares junto con los dibujos acompañantes que se describen primero brevemente.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Varias características de la presente divulgación se exponen con particularidad en las reivindicaciones adjuntas. Puede obtenerse una mejor comprensión de tales características haciendo referencia a la siguiente descripción detallada que establece realizaciones ilustrativas y no limitativas y los dibujos acompañantes, de los cuales:

La FIG. 1A ilustra una vista en perspectiva de una tira reactiva ejemplar;

La FIG. 1B ilustra una vista en perspectiva despiezada de la tira reactiva de la FIG. 1A;

La FIG. 1C ilustra una vista en perspectiva de una parte distal de la tira reactiva de la FIG. 1A;

La FIG. 2 ilustra una vista en planta inferior de la tira reactiva de la FIG. 1A;

La FIG. 3 ilustra una vista en planta lateral de la tira reactiva de la FIG. 1A;

La FIG. 4A ilustra una vista en planta superior de la tira reactiva de la FIG. 1A;

La FIG. 4B ilustra una vista lateral parcial de la parte distal de la tira reactiva consistente con las flechas 4B-4B de la FIG. 4A;

La FIG. 5 ilustra un esquema simplificado que muestra un medidor de prueba que interconecta eléctricamente con las almohadillas de contacto de la tira reactiva;

La FIG. 6 ilustra una vista despiezada de una realización ejemplar de un inmunosensor de acuerdo con la presente invención;

La FIG. 7A ilustra una forma de onda de voltaje de prueba en la cual el medidor de prueba aplica una pluralidad de voltajes de prueba para intervalos de tiempo prescritos;

La FIG. 7B ilustra un transitorio de corriente de prueba generado con la forma de onda de voltaje de prueba de la FIG. 6;

La FIG. 8A ilustra una forma de onda de voltaje de prueba en la cual el medidor de prueba aplica una pluralidad de voltajes de prueba en polaridad opuesta para intervalos de tiempo prescritos en comparación con la Fig. 7A;

La FIG. 8B ilustra un transitorio de corriente de prueba generado con los voltajes de prueba de la FIG. 8A;

La FIG. 9 es un gráfico que muestra una relación entre capacitancia y porcentaje de sesgo para una pluralidad de pruebas.

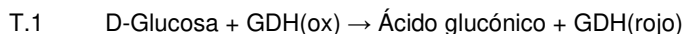
DESCRIPCIÓN DETALLADA

La siguiente descripción detallada debe leerse con referencia a los dibujos, en los que elementos similares en diferentes dibujos están numerados idénticamente. Los dibujos, que no están necesariamente a escala, representan realizaciones seleccionadas y no se pretende que limiten el alcance de la invención. La descripción detallada ilustra a modo de ejemplo, no a modo de limitación, los principios de la invención.

Como se usa en la presente, los términos "alrededor de" o "aproximadamente" para cualquier valor o intervalo numérico indican una tolerancia dimensional adecuada que permite que la parte o colección de componentes funcione para su propósito previsto como se describe en la presente. Además, como se usa en la presente, los términos "paciente", "huésped", "usuario" y "sujeto" se refieren a cualquier sujeto humano o animal y no se pretende que limiten los sistemas o métodos para uso humano, aunque el uso de la presente invención en un paciente humano representa una realización preferida.

Se describirán ahora ciertas realizaciones ejemplares para proporcionar una comprensión general de los principios de la estructura, función, fabricación y uso de los sistemas y métodos divulgados en la presente. Uno o más ejemplos de estas realizaciones se ilustran en los dibujos acompañantes. Los expertos en la técnica entenderán que los sistemas y métodos específicamente descritos en la presente e ilustrados en los dibujos acompañantes son realizaciones ejemplares no limitativas y que el alcance de la presente divulgación se define únicamente por las reivindicaciones. Las características ilustradas o descritas en relación con una realización ejemplar pueden combinarse con las características de otras realizaciones. Se pretende que tales modificaciones y variaciones estén incluidas dentro del alcance de la presente divulgación.

Los sistemas y métodos divulgados actualmente son adecuados para su uso en la determinación de una amplia variedad de analitos en una amplia variedad de muestras, y son particularmente adecuados para su uso en la determinación de analitos en sangre completa, plasma, suero, fluido intersticial, o derivados de los mismos. En una realización ejemplar, un sistema de prueba de glucosa basado en un diseño celular de capa delgada con electrodos opuestos y detección electroquímica de tres pulsos que es rápida (por ejemplo, aproximadamente 5 segundos de tiempo de análisis), requiere una muestra pequeña (por ejemplo, aproximadamente 0,4 µl), y puede proporcionar una fiabilidad y precisión mejoradas de las mediciones de glucosa en sangre. En la celda de reacción para analizar el analito, la glucosa en la muestra puede oxidarse a gluconolactona usando glucosa deshidrogenasa y puede usarse un mediador electroquímicamente activo para transportar electrones de la enzima a un electrodo de trabajo de paladio. Más particularmente, una capa de reactivo que recubre por lo menos uno de los electrodos en la célula de reacción puede incluir glucosa deshidrogenasa (GDH) basada en el cofactor de pirroloquinolina quinona (PQQ) y ferricianuro. En otra realización, la enzima GDH basada en el cofactor PQQ puede reemplazarse por la enzima GDH basada en el cofactor de flavina adenina dinucleótido (FAD). Cuando se dosifica sangre o solución de control en la cámara de reacción, la glucosa se oxida por GDH(ox) y en el proceso convierte GDH(ox) en GDH(rojo), como se muestra en la transformación química T.1 siguiente. Tener en cuenta que GDH(ox) se refiere al estado oxidado de GDH, y GDH(rojo) se refiere al estado reducido de GDH.



Puede utilizarse un potencióstato para aplicar una forma de onda de potencial de tres pulsos a los electrodos de trabajo y contraelectrodos, lo que da como resultado transitorios de corriente de prueba usados para calcular la concentración de glucosa. Además, la información adicional obtenida de los transitorios de corriente de prueba puede usarse para discriminar entre matrices de muestras y corregir la variabilidad en las muestras de sangre debido al hematocrito, la variación de temperatura, los componentes electroquímicamente activos, e identificar posibles errores del sistema.

Los presentes métodos pueden usarse, en principio, con cualquier tipo de celda electroquímica que tenga el primer y el segundo electrodos separados y una capa de reactivo. Por ejemplo, una celda electroquímica puede tener la forma de una tira reactiva. En un aspecto, la tira reactiva puede incluir dos electrodos opuestos separados por un separador delgado para definir una cámara o zona receptora de muestra en la que se encuentra localizada una capa de reactivo. Los solicitantes indican que también pueden usarse con los métodos descritos en la presente otros tipos de tiras reactivas incluyendo, por ejemplo, las tiras reactivas con electrodos coplanares.

Celdas electroquímicas

Las FIGS. 1A-4B muestran varias vistas de una tira reactiva ejemplar 62 adecuada para su uso con los métodos descritos en la presente. Como se muestra, la tira reactiva 62 puede incluir un cuerpo alargado que se extiende desde un extremo proximal 80 hasta un extremo distal 82, y que tiene bordes laterales 56, 58. La parte proximal del cuerpo 59 puede incluir una cámara de reacción de muestra 61 que tiene múltiples electrodos 164, 166 y un reactivo 72, mientras que la parte distal del cuerpo de la tira reactiva 59 puede incluir características configuradas para comunicarse eléctricamente con un medidor de prueba. En uso, puede suministrarse fluido fisiológico o una solución de control a la cámara de reacción de muestra 61 para análisis electroquímico.

En la realización ilustrativa, la tira reactiva 62 puede incluir una primera capa de electrodo 66 y una segunda capa de electrodo 64, con una capa espaciadora 60 colocada entre ellas. La primera capa de electrodo 66 puede proporcionar un primer electrodo 166 y una primera pista de conexión 76 para conectar eléctricamente el primer electrodo 166 con un primer contacto eléctrico 67. De manera similar, la segunda capa de electrodo 64 puede proporcionar un segundo electrodo 164 y una segunda pista de conexión 78 para conectar eléctricamente el segundo electrodo 164 con un segundo contacto eléctrico 63.

En una realización, la cámara de reacción de muestra 61 está definida por el primer electrodo 166, el segundo electrodo 164, y un espaciador 60 como se muestra en las FIGS. 1A-4B. Específicamente, el primer electrodo 166 y el segundo electrodo 164 definen, respectivamente, la parte inferior y la parte superior de la cámara de reacción de muestra 61. Un área recortada 68 del espaciador 60 puede definir las paredes laterales de la cámara de reacción de muestra 61. En un aspecto, la cámara de reacción de muestra 61 puede incluir además una serie de puertos 70 que proporcionan una entrada de muestra y/o un respiradero. Por ejemplo, uno de los puertos puede

proporcionar una entrada de muestra de fluido y el otro puerto puede actuar como respiradero.

La cámara de reacción de muestra 61 puede tener un volumen pequeño. Por ejemplo, el volumen puede variar de aproximadamente 0,1 microlitros a aproximadamente 5 microlitros, preferiblemente de aproximadamente 0,2 microlitros a aproximadamente 3 microlitros, y más preferiblemente de aproximadamente 0,3 microlitros a aproximadamente 1 microlitro. Como apreciarán los expertos en la técnica, la cámara de reacción de muestra 61 puede tener varios otros volúmenes de este tipo. Para proporcionar el pequeño volumen de muestra, el recorte 68 puede tener un área que varía de aproximadamente 0,01 cm² a aproximadamente 0,2 cm², preferiblemente de aproximadamente 0,02 cm² a aproximadamente 0,15 cm², y más preferiblemente de aproximadamente 0,03 cm² a aproximadamente 0,08 cm². De manera similar, los expertos en la técnica apreciarán que el recorte de volumen 68 puede ser de varias otras áreas de este tipo. Además, el primer y segundo electrodo 166, 164 pueden estar espaciados en el intervalo de aproximadamente 1 micrómetro a aproximadamente 500 micrómetros, preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 10 micrómetros a aproximadamente 400 micrómetros, y más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 40 micrómetros a aproximadamente 200 micrómetros. En otras realizaciones, dicho intervalo puede variar entre varios otros valores. El espaciamiento cercano de los electrodos también puede permitir que se produzca un ciclo redox, donde el mediador oxidado generado en el primer electrodo 166, puede difundirse al segundo electrodo 164 para reducirse, y posteriormente difundirse de vuelta al primer electrodo 166 para oxidarse de nuevo.

En el extremo distal del cuerpo de la tira reactiva 59, se puede usar un primer contacto eléctrico 67 para establecer una conexión eléctrica con un medidor de prueba. El medidor de prueba puede acceder a un segundo contacto eléctrico 63 a través de una muesca en forma de U 65 como se ilustra en la FIG. 2. Los solicitantes indican que la tira reactiva 62 puede incluir una variedad de contactos eléctricos alternativos configurados para conectarse eléctricamente con un medidor de prueba. Por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N° 6.379.513, divulga un medio de

conexión de celda electroquímica.

En una realización, la primera capa de electrodo 66 y/o la segunda capa de electrodo 64 pueden ser un material conductor formado a partir de materiales como oro, paladio, carbono, plata, platino, óxido de estaño, iridio, indio y combinaciones de los mismos (por ejemplo, óxido de estaño dopado con indio). Además, los electrodos pueden formarse mediante la disposición de un material conductor sobre una lámina aislante (no mostrada) mediante varios procesos como, por ejemplo, pulverización catódica, galvanización sin electrodos o un proceso de serigrafía. En una realización ejemplar, la segunda capa de electrodo 64 puede ser un electrodo de oro pulverizado y la primera capa de electrodo 66 puede ser un electrodo de paladio pulverizado. Los materiales adecuados que pueden emplearse como la capa espaciadora 60 incluyen varios materiales aislantes como, por ejemplo, plásticos (por ejemplo, PET, PETG, poliimida, policarbonato, poliestireno), silicio, cerámica, vidrio, adhesivos, y combinaciones de los mismos.

Puede disponerse una capa de reactivo 72 dentro de la cámara de reacción de muestra 61 usando un proceso como recubrimiento por ranuras, dispensación desde el extremo de un tubo, inyección de tinta y serigrafía. Tales procesos se describen, por ejemplo, en las siguientes Patentes de Estados Unidos N°: 6.749.887; 6.869.411; 6.676.995; y 6.830.934. En una realización, la capa de reactivo 72 puede incluir por lo menos un mediador y una enzima, y puede depositarse sobre el primer electrodo 166. Dentro del espíritu y alcance de la presente divulgación hay varios mediadores y/o enzimas. Por ejemplo, los mediadores adecuados incluyen ferricianuro, ferroceno, derivados de ferroceno, complejos de bipyridilo de osmio y derivados de quinona. Los ejemplos de enzimas adecuadas incluyen glucosa oxidasa, glucosa deshidrogenasa (GDH) a base de cofactor de pirroloquinolina quinona (PQQ), GDH a base de cofactor de dinucleótido de nicotinamida adenina y GDH a base de FAD [EC1.1.99.10]. Una formulación de reactivo ejemplar, que sería adecuada para elaborar la capa de reactivo 72, se describe en la Solicitud de Estados Unidos pendiente N° 10/242.951, titulada "Method of Manufacturing a Sterilized and Calibrated Biosensor-Based Medical Device", publicada como Solicitud de Patente Publicada de Estados Unidos N° 2004/0120848.

O el primer electrodo 166 o el segundo electrodo 164 pueden funcionar como electrodo de trabajo que oxida o reduce una cantidad limitante de mediador dependiendo de la polaridad del potencial de prueba aplicado del medidor de prueba. Por ejemplo, si la especie limitante de corriente es un mediador reducido, puede oxidarse en el primer electrodo 166 siempre que se aplique un potencial suficientemente positivo con respecto al segundo electrodo 164. En tal situación, el primer electrodo 166 realiza la función del electrodo de trabajo y el segundo electrodo 164 realiza la función de un contador/electrodo de referencia. Debe observarse que, a menos que se indique lo contrario para la tira reactiva 62, todos los potenciales aplicados por el medidor de prueba 100 serán referidos en los sucesivos con respecto al segundo electrodo 164.

De manera similar, si se aplica un potencial suficientemente negativo con respecto al segundo electrodo 164, entonces el mediador reducido puede oxidarse en el segundo electrodo 164. En tal situación, el segundo electrodo 164 puede realizar la función del electrodo de trabajo y el primer electrodo 166 puede realizar la función

del contador/electrodo de referencia.

Inicialmente, el método actualmente divulgado puede incluir introducir una cantidad de la muestra de fluido de interés en la tira reactiva 62, que incluye el primer electrodo 166, el segundo electrodo 164 y una capa de reactivo 72. La muestra de fluido puede ser sangre completa o un derivado o fracción de la misma, o una solución de control. La muestra de fluido, por ejemplo, sangre, puede dosificarse en la cámara de reacción de muestra 61 a través del puerto 70. En un aspecto, el puerto 70 y/o la cámara de reacción de muestra 61 pueden configurarse de tal manera que la acción capilar hace que la muestra de fluido llene la cámara de reacción de muestra 61.

La FIG. 5 proporciona un esquema simplificado de un medidor de prueba 100 que interactúa con un primer contacto eléctrico 67 y un segundo contacto eléctrico 63, que están en comunicación eléctrica con el primer electrodo 166 y el segundo electrodo 164, respectivamente, de la tira reactiva 62. El medidor de prueba 100 puede configurarse para conectarse eléctricamente con el primer electrodo 166 y con el segundo electrodo 164 a través de un primer contacto eléctrico 67 y un segundo contacto eléctrico 63, respectivamente (como se muestra en las FIGS. 2 y 5). Como apreciarán los expertos en la técnica, puede usarse una variedad de medidores de prueba con el método descrito en la presente. Sin embargo, en una realización, el medidor de prueba incluye por lo menos un procesador, que puede incluir una o más unidades de control configuradas para realizar cálculos capaces de calcular un factor de corrección en vista de por lo menos un parámetro medido que se correlaciona con una propiedad física de la celda electroquímica, así como configurado para la clasificación y/o almacenamiento de datos. El microprocesador puede tener la forma de un microprocesador de señal mixta (MSP) como, por ejemplo, el Texas Instrument MSP 430. El TI-MSP 430 puede configurarse para realizar también una parte de la función de potencióstato y la función de medición de corriente. Además, el MSP 430 también puede incluir memoria volátil y no volátil. En otra realización, muchos de los componentes electrónicos pueden integrarse con el microcontrolador en la forma de un circuito integrado de aplicación específica.

Como se ilustra en la FIG. 5, un contacto eléctrico 67 puede incluir dos clavijas 67a, 67b. En una realización ejemplar, el medidor de prueba 100 se conecta por separado a las clavijas 67a, 67b, de tal manera que cuando el medidor de prueba 100 interactúa con una tira reactiva 62, se completa un circuito. El medidor de prueba 100 puede medir la resistencia o la continuidad eléctrica entre las clavijas 67a, 67b para determinar si la tira reactiva 62 está conectada eléctricamente al medidor de prueba 100. Los solicitantes indican que el medidor de prueba 100 puede usar una variedad de sensores y circuitos para determinar cuando está colocada correctamente la tira reactiva 62 con respecto al medidor de prueba 100.

En una realización, un circuito dispuesto en el medidor de prueba 100 puede aplicar un potencial de prueba y/o una corriente entre el primer contacto eléctrico 67 y el segundo contacto eléctrico 63. Una vez que el medidor de prueba 100 reconoce que se ha insertado la tira 62, el medidor de prueba 100 se enciende e inicia un modo de detección de fluidos. En una realización, el modo de detección de fluidos hace que el medidor de prueba 100 aplique una corriente constante de 1 microamperio entre el primer electrodo 166 y el segundo electrodo 164. Como la tira reactiva 62 está inicialmente seca, el medidor de prueba 100 mide un voltaje máximo, que está limitado por el hardware dentro del medidor de prueba 100. Sin embargo, una vez que un usuario dosifica una muestra de fluido en la entrada 70, esto hace que la cámara de reacción de muestra 61 se llene. Cuando la muestra de fluido cierra el espacio entre el primer electrodo 166 y el segundo electrodo 164, el medidor de prueba 100 medirá una disminución en el voltaje medido (por ejemplo, como se describe en la Patente de Estados Unidos N° 6.193.873), que está por debajo de un umbral predeterminado que hace que el medidor de prueba 100 inicie automáticamente la prueba de glucosa.

Debe observarse que el voltaje medido puede disminuir por debajo de un umbral predeterminado cuando solo se ha llenado una fracción de la cámara de reacción de muestra 61. Un método para reconocer automáticamente que se ha aplicado un fluido no indica necesariamente que la cámara de reacción de muestra 61 se haya llenado por completo, sino que solo puede confirmar la presencia de una cierta cantidad de fluido en la cámara de reacción de muestra 61. Una vez que el medidor de prueba 100 determina que se ha aplicado un fluido a la tira reactiva 62, aún puede requerirse una cantidad de tiempo corta, pero no cero, para permitir que el fluido llene completamente la cámara de reacción de muestra 61.

Otra realización ejemplar de un dispositivo de análisis de muestras para su uso junto con por lo menos algunos de los métodos divulgados en la presente, un inmunosensor 110, se ilustra en la FIG. 6 y se describe en la Solicitud de Patente de Estados Unidos N° de Serie 12/570.268 de Chatelier et al., titulada "Adhesive Compositions for Use in an Immunosensor" y presentada el 30 de septiembre de 2009. Pueden formarse una pluralidad de cámaras dentro del inmunosensor, incluyendo una cámara de llenado, mediante la cual se puede introducir una muestra en el inmunosensor, una cámara de reacción, mediante la cual se puede hacer reaccionar una muestra con uno o más materiales deseados, y una cámara de detección, mediante la cual puede determinarse una concentración de un componente particular de la muestra. Estas cámaras pueden formarse en por lo menos una parte de un primer electrodo, un segundo electrodo, y un separador del inmunosensor. El inmunosensor también puede incluir un orificio de ventilación para permitir que el aire entre y salga del inmunosensor como se desee, y un primer y segundo componentes de sellado para sellar selectivamente el primer y el segundo lados del orificio de

ventilación. El primer componente de sellado también puede formar una pared de la cámara de llenado.

Como se ilustra, el inmunosensor 110 incluye un primer electrodo 112 que tiene dos reactivos líquidos 130, 132 puestos en rayas sobre él. El primer electrodo 112 puede formarse usando cualquier cantidad de técnicas usadas para formar electrodos pero, en una realización, una lámina de tereftalato de polietileno (PET) que está llena con sulfato de bario se recubre por pulverización catódica con oro. La lámina de PET también puede llenarse con dióxido de titanio. Otro ejemplo no limitativo para formar un electrodo se divulga en la Patente de Estados Unidos N° 6.521.110 de Hodges et al., titulada "Electrochemical Cell" y presentada el 10 de noviembre del 2000.

De igual manera, los reactivos líquidos 130, 132 pueden tener una serie de composiciones diferentes. En una realización, el primer reactivo líquido 130 incluye un anticuerpo conjugado con una enzima, como GDH-PQQ, en un tampón que contiene sacarosa, así como un poloxámero, como los copolímeros de bloque Pluronic®, un anticoagulante, como citrato, e iones de calcio. En una realización, el segundo reactivo líquido 132 incluye una mezcla de ferricianuro, glucosa y un segundo mediador, como etosulfato de fenazina, en un tampón ácido, como una solución de ácido citracónico diluida. El primer y el segundo reactivos líquidos 130, 132 pueden secarse sobre el primer electrodo 112. Puede usarse una serie de técnicas para secar los reactivos 130, 132, pero en una realización, después de poner en rayas los reactivos 130, 132 en el primer electrodo 112, pueden aplicarse uno o más secadores infrarrojos a los reactivos 130, 132. También pueden usarse uno o más secadores de aire, por ejemplo, después de los secadores infrarrojos. Las referencias a un primer reactivo y un primer reactivo líquido y un segundo reactivo y un segundo reactivo líquido en la presente se usan indistintamente y no son necesariamente una indicación de que los reactivos están en su forma líquida o seca en un momento dado para una realización particular. Además, algunos de los componentes asociados con el primer y el segundo reactivos líquidos pueden usarse indistintamente y/o en tanto el primer como el segundo reactivos líquidos, como se desee. A modo de ejemplo no limitativo, puede asociarse un anticoagulante con uno o ambos del primer reactivo líquido 130 y el segundo reactivo líquido 132.

Puede formarse una línea en el oro recubierto por pulverización catódica entre los reactivos 130, 132 de tal manera que un borde del reactivo 132 esté muy cerca o toque la línea. La línea puede aplicarse usando ablación láser o con un borde metálico afilado. En una realización ejemplar, la línea puede aplicarse antes de que los reactivos 130, 132 se pongan en rayas en el electrodo. La línea puede diseñarse para aislar eléctricamente la sección del primer electrodo 112 debajo de la cámara de detección de la sección que estará debajo de la cámara de reacción. Esto puede proporcionar una mejor definición de un área del electrodo de trabajo durante el ensayo electroquímico.

El inmunosensor 110 también puede incluir un segundo electrodo 114 que tiene una o más perlas magnéticas 134 que contienen antígenos unidos a la superficie sobre el mismo. Los antígenos pueden configurarse para reaccionar con el anticuerpo dispuesto en el primer electrodo 112 y la muestra dentro de una cámara de reacción 118, como se describe con más detalle a continuación. Un experto en la técnica reconocerá que los componentes dispuestos en el primer electrodo 112 y en el segundo electrodo 114 pueden ser intercambiables. Por tanto, el primer electrodo 112 puede incluir una o más perlas magnéticas 134 y el segundo electrodo 114 puede incluir dos reactivos líquidos 130, 132 puestos en rayas sobre él. Además, aunque en la realización ilustrada, la longitud del electrodo 112 forma la longitud del cuerpo completo del inmunosensor 110, en otras realizaciones, el electrodo puede ser solo una parte de una capa de un inmunosensor que sirve como el primer o el segundo electrodos o múltiples electrodos pueden estar dispuestos en una única capa de un inmunosensor. Además, debido a que el voltaje aplicado al inmunosensor puede voltearse y/o alternarse, cada uno del primer y el segundo electrodos puede servir como el electrodo de trabajo y como el contador o contador/electrodo de referencia en diferentes etapas. Para facilitar la descripción, en la presente solicitud, el primer electrodo se considera el electrodo de trabajo y el segundo electrodo el contador o el contador/electrodo de referencia.

Un separador 116 dispuesto entre el primer y el segundo electrodos 112, 114 puede tener una variedad de formas y tamaños, pero generalmente está configurado para acoplar deseablemente con el primer y el segundo electrodos 112, 114 para formar el inmunosensor 110. En una realización ejemplar, el separador 116 incluye adhesivo en ambos lados. El separador 116 puede incluir además un revestimiento desprendible en cada lado de los dos lados del separador 116. El separador 116 puede cortarse de una manera que forme por lo menos dos cavidades. Puede formarse una primera cavidad para servir como una cámara de reacción 118 y puede formarse una segunda cavidad para servir como una cámara de detección 120. En una realización, el separador 116 puede troquelarse de tal manera que la cámara de reacción 118 esté alineada con los electrodos 112, 114 para permitir una reacción antígeno-anticuerpo en el mismo mientras que la cámara de detección 120 está alineada con los electrodos 112, 114 para permitir la determinación electroquímica de ferrocianuro en el mismo.

En una realización, el separador 116 puede colocarse en el primer electrodo 112 de una manera que permita que las perlas magnéticas 134 del segundo electrodo 114 y el primer reactivo 130 del primer electrodo 112 se dispongan por lo menos parcialmente en la cámara de reacción 118 y la combinación de ferrocianuro-glucosa del segundo reactivo 132 del primer electrodo 112 se disponga por lo menos parcialmente en la cámara de detección 120. Puede ser ventajoso incluir un anticoagulante en cada uno del primer y el segundo reactivos líquidos 130, 132,

de tal manera que un anticoagulante esté asociado con cada una de las cámaras de reacción y detección 118, 120. En algunas realizaciones la combinación de uno del primer y el segundo electrodo 112, 114 y el separador 116 pueden laminarse entre sí para formar un bilaminado, mientras que en otras realizaciones, la combinación de cada uno del primer electrodo 112, el segundo electrodo 114 y el separador 116 pueden laminarse entre sí para formar un trilaminado. Alternativamente, también pueden añadirse capas adicionales.

Una cámara de llenado 122 puede formarse perforando un orificio en uno del primer y el segundo electrodos 112, 114 y el separador 116. En la realización ilustrada, la cámara de llenado se forma perforando un orificio en el primer electrodo 112 y el separador 116 de tal manera que el orificio en el primer electrodo 112 se superpone a la cámara de reacción 118. Como se muestra, la cámara de llenado 122 puede estar a una distancia de la cámara de detección 120. Tal configuración permite que una muestra se introduzca en el inmunosensor 110 a través de la cámara de llenado 122 y fluya dentro de la cámara de reacción 118 para reaccionar, por ejemplo, con el primer reactivo líquido 130 que incluye el anticuerpo conjugado con una enzima en un tampón en el primer electrodo 112 y las perlas magnéticas 134 puestas en rayas en el segundo electrodo 114, sin entrar en la cámara de detección 120. Una vez que la muestra ha reaccionado, puede fluir luego hacia la cámara de detección 120 para someterse a una transformación química o física con el segundo reactivo líquido 132, por ejemplo, la mezcla de ferricianuro, glucosa, y el segundo mediador en un tampón ácido.

Puede formarse un respiradero 124 perforando un orificio a través de cada uno de los dos electrodos 112, 114 y el separador 116 de tal manera que el respiradero 124 se extienda a través de la totalidad del inmunosensor 110. El orificio puede formarse de una manera adecuada como, por ejemplo, taladrado o perforado en varias localizaciones diferentes, pero en una realización ejemplar puede superponerse a una región de la cámara de detección 120 que está espaciada de la cámara de reacción 118.

El respiradero 124 puede sellarse de varias maneras diferentes. En la realización ilustrada, un primer componente de sellado 140 está localizado en el primer electrodo 112 para sellar un primer lado del respiradero 124 y un segundo componente de sellado 142 está localizado en el segundo electrodo 114 para sellar un segundo lado del respiradero 124. Los componentes de sellado pueden estar hechos y/o incluir cualquier cantidad de materiales. A modo de ejemplo no limitativo, uno o ambos componentes de sellado pueden ser cinta adhesiva hidrófila o cinta Scotch®. Los lados adhesivos de los componentes de sellado pueden estar orientados hacia el inmunosensor 110. Como se muestra, el primer componente de sellado 140 no solo puede formar un sello para el respiradero 124, sino que también puede formar una pared para la cámara de llenado 122 para que la muestra pueda ser contenida en la misma. Las propiedades incorporadas en el lado adhesivo del primer componente de sellado 140 pueden asociarse con la cámara de llenado 122. Por ejemplo, si el primer componente de sellado 140 incluye propiedades que lo hacen hidrófilo y/o soluble en agua, la cámara de llenado puede permanecer bien húmeda cuando se deposita una muestra en la misma. Además, los componentes de sellado 140, 142 pueden asociarse y disociarse selectivamente con el inmunosensor 110 para proporcionar ventilación y/o sellado para el inmunosensor 110 y los componentes dispuestos en el mismo como se desee.

Los adhesivos pueden usarse generalmente en la construcción del inmunosensor. Ejemplos no limitativos de formas en las que los adhesivos pueden incorporarse en inmunosensores y otros dispositivos de análisis de muestras de la presente divulgación pueden encontrarse en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos Nº de Serie 12/570,268 de Chatelier et al., titulada "Adhesive Compositions for Use in an Immunosensor" y presentada el 30 de septiembre de 2009.

Mientras que la presente divulgación trata una variedad de realizaciones diferentes relacionadas con inmunosensores, también pueden usarse otras realizaciones de inmunosensores con los métodos de la presente divulgación. Ejemplos no limitativos de tales realizaciones incluyen los descritos en la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos Nº 2003/0180814 de Hodges et al., titulada "Direct Immunosensor Assay" y presentada el 21 de marzo de 2002, la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos Nº 2004/0203137 de Hodges et al., titulada "Inmunosensor" y presentada el 22 de abril de 2004, la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos Nº 2006/0134713 de Rylatt et al., titulada "Biosensor Apparatus and Methods of Use" y presentada el 21 de noviembre de 2005, y la Solicitud de Patente de Estados Unidos Nº de Serie 12/563.091, que reivindica la prioridad de cada una de las Publicaciones de Solicitud de Patente de Estados Unidos Nº 2003/0180814 y 2004/0203137.

En una realización, el inmunosensor 110 puede configurarse para ser colocado en un medidor que está configurado, por ejemplo, a través de un circuito adecuado, para aplicar un potencial a los electrodos 112, 114 y medir una corriente que resulta de la aplicación del potencial. En una realización, el inmunosensor incluye una o más pestañas 117 para acoplar un medidor. También pueden usarse otras características para acoplar el inmunosensor 110 con un medidor. El medidor puede incluir una serie de características diferentes. Por ejemplo, el medidor puede incluir un imán que está configurado para mantener ciertos componentes del inmunosensor 110 en una cámara mientras que otros componentes fluyen hacia la otra. En una realización ejemplar, el imán del medidor está localizado de tal manera que, al colocar el inmunosensor 110 en el medidor, el imán está dispuesto por debajo de la cámara de reacción 118. Esto puede permitir que el imán ayude a retener cualquier perla magnética 134, y más particularmente un conjugado anticuerpo-enzima que está unido a las perlas 134, para que no fluyan a la cámara de

detección 120.

Una característica alternativa del medidor incluye un elemento de calentamiento. Un elemento de calentamiento puede ayudar a acelerar la velocidad de reacción y ayudar a que la muestra fluya a través del inmunosensor 110 de una manera deseada reduciendo la viscosidad. Un elemento de calentamiento también puede permitir que una o más cámaras y/o una muestra dispuesta en las mismas se calienten a una temperatura predeterminada. El calentamiento a una temperatura predeterminada puede ayudar a proporcionar precisión, por ejemplo, disminuyendo o eliminando los efectos del cambio de temperatura a medida que se producen las reacciones.

Además, también puede asociarse un instrumento de perforación con el medidor. El instrumento de perforación puede configurarse para perforar por lo menos uno del primer y el segundo componentes de sellado en un momento deseado para que el aire pueda fluir fuera del orificio de ventilación y el líquido pueda fluir desde la cámara de reacción hacia la cámara de detección.

El inmunosensor 110 y la tira reactiva 62 también pueden configurarse para asociarse con una unidad de control. La unidad de control puede configurarse para realizar una variedad de funciones. En una realización ejemplar, la unidad de control es capaz de medir un tiempo de llenado de una muestra cuando se introduce en el dispositivo. En otra realización, la unidad de control puede configurarse para determinar un valor de hematocritos de una muestra de sangre. En otra realización más, la unidad de control puede configurarse para calcular una concentración de un analito en la muestra en vista del tiempo de llenado. De hecho, la unidad de control puede incluir una serie de características diferentes, dependiendo, por lo menos en parte, de la funcionalidad deseada y el método por el cual el sistema está diseñado para medir el tiempo de llenado.

La unidad de control también puede medir otros aspectos del sistema. A modo de ejemplo no limitativo, la unidad de control puede configurarse para medir una temperatura de una o más cámaras del inmunosensor o la tira reactiva. También puede configurarse para medir la temperatura de la muestra, un color de la muestra, una capacidad del inmunosensor o la tira reactiva o una variedad de otras características y/o propiedades de la muestra y/o del sistema. A modo de ejemplo adicional no limitativo, la unidad de control puede configurarse para comunicar los resultados de la determinación del tiempo de llenado, los resultados de la medición de capacitancia, los resultados de la determinación de la concentración de analito, y/o la medición del hematocrito al equipo externo. Esto puede lograrse de muchas maneras. En una realización, la unidad de control puede conectarse a un microprocesador y/o dispositivo de visualización. En otra realización, la unidad de control puede configurarse para transmitir datos de forma inalámbrica desde la unidad de control a un microprocesador y/o un dispositivo de visualización.

También pueden configurarse otros componentes del sistema para realizar tales mediciones. Por ejemplo, el inmunosensor o el medidor pueden configurarse para medir una temperatura de una o más cámaras del inmunosensor o tira reactiva, medir o inferir la temperatura de una muestra, o medir, determinar o inferir una variedad de otras características y/o propiedades de la muestra y/o del sistema. Aún más, un experto en la técnica reconocerá que estas características de una unidad de control pueden intercambiarse y combinarse selectivamente en una única unidad de control. Por ejemplo, una unidad de control puede tanto determinar un tiempo de llenado, una capacitancia como medir la temperatura de una cámara. En otras realizaciones, pueden usarse múltiples unidades de control juntas para realizar varias funciones, en base por lo menos en parte a las configuraciones de las varias unidades de control y las funciones deseadas a realizar.

Prueba de concentración de analito

En una realización, una vez que el medidor de prueba 100 ha determinado que se ha introducido un fluido (por ejemplo, dosificado) en la tira reactiva 62, un medidor de prueba 100 puede realizar una prueba de glucosa aplicando una pluralidad de potenciales de prueba a la tira reactiva 62 para intervalos prescritos como se muestra en la FIG. 7A. Un intervalo de tiempo de prueba de glucosa T_G representa una cantidad de tiempo para realizar la prueba de glucosa (pero no necesariamente todos los cálculos asociados con la prueba de glucosa) donde el intervalo de tiempo de prueba de glucosa T_G puede incluir un primer potencial de prueba E_1 para un primer intervalo de tiempo potencial de prueba T_1 , un segundo potencial de prueba E_2 para un segundo intervalo de tiempo potencial de prueba T_2 , y un tercer potencial de prueba E_3 para un tercer intervalo de tiempo potencial de prueba T_3 . Además, como se ilustra en la FIG. 7A, el segundo intervalo de tiempo de potencial de prueba T_2 puede incluir un componente de voltaje de prueba constante (CC) y un componente de voltaje de prueba alterno (CA) u oscilante. El componente de voltaje de prueba alterno superpuesto puede aplicarse durante un intervalo de tiempo indicado por T_{cap} . El intervalo de tiempo de prueba de glucosa T_G puede variar, por ejemplo, de aproximadamente 1 segundo a aproximadamente 5 segundos.

Como se ha tratado anteriormente, el primer electrodo 166 o el segundo electrodo 164 pueden funcionar como electrodo de trabajo que oxida o reduce una cantidad limitante de mediador dependiendo de la polaridad del potencial de prueba aplicado del medidor de prueba. Cabe señalar que, a menos que se indique lo contrario, todos

los potenciales aplicados por el medidor de prueba 100 se indicarán en lo sucesivo con respecto al segundo electrodo 164. Sin embargo, los solicitantes señalan que los potenciales de prueba aplicados por el medidor de prueba 100 también pueden indicarse con respecto al primer electrodo 166, en cuyo caso la polaridad de los potenciales de prueba y las corrientes medidas que se analizan a continuación se invertirían.

La pluralidad de valores de corriente de prueba medidos durante el primer, el segundo y el tercer intervalo de tiempo de potencial de prueba puede realizarse a una frecuencia que varía de aproximadamente 1 medición por aproximadamente 1 nanosegundo a aproximadamente una medición por aproximadamente 100 milisegundos. Los solicitantes indican que los nombres "primero", "segundo" y "tercero" se eligen por conveniencia y no reflejan necesariamente el orden en que se aplican los potenciales de prueba. Por ejemplo, una realización puede tener una forma de onda potencial donde el tercer voltaje de prueba puede aplicarse antes de la aplicación del primer y segundo voltajes de prueba. Aunque se describe una realización que usa tres voltajes de prueba en serie, los solicitantes indican que la prueba de glucosa puede incluir diferentes números de voltajes de prueba y de circuito abierto. Los solicitantes indican que el intervalo de tiempo de prueba de glucosa puede incluir cualquier número de intervalos de tiempo potenciales de circuito abierto. Por ejemplo, el intervalo de tiempo de prueba de glucosa podría incluir solo dos intervalos de tiempo potencial de prueba y/o intervalos de tiempo potencial de circuito abierto antes y/o después de uno o más intervalos de tiempo potencial de prueba. En otra realización ejemplar, la prueba de glucosa podría incluir un circuito abierto para un primer intervalo de tiempo, un segundo voltaje de prueba para un segundo intervalo de tiempo, y un tercer voltaje de prueba para un tercer intervalo de tiempo.

Como se muestra en la FIG. 7A, el medidor de prueba 100 puede aplicar un primer potencial de prueba E_1 (por ejemplo, aproximadamente -20 mV como se ilustra en la FIG. 7A) para un primer intervalo de tiempo de potencial de prueba T_1 (por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 0 a aproximadamente 1 segundo). El primer intervalo de tiempo de potencial de prueba T_1 puede variar de aproximadamente 0,1 segundos a aproximadamente 3 segundos y preferiblemente el intervalo de aproximadamente 0,2 segundos a aproximadamente 2 segundos, y más preferiblemente el intervalo de aproximadamente 0,3 segundos a aproximadamente 1 segundo desde el punto de cero de iniciación (0) segundos en la FIG. 7A. El primer intervalo de tiempo de potencial de prueba T_1 puede ser suficientemente largo para que la cámara de reacción de muestra 61 puede llenarse completamente con la muestra y también para que la capa de reactivo 72 puede disolverse o solvarse por lo menos parcialmente. En otras realizaciones, el primer intervalo de tiempo de potencial de prueba T_1 puede incluir cualesquiera otros intervalos de tiempo deseado.

En una realización, el medidor de prueba 100 puede aplicar un primer potencial de prueba E_1 entre los electrodos durante una duración entre cuando el medidor puede detectar que la tira se está llenando con la muestra y antes de que se aplique un segundo potencial de ensayo E_2 . En un aspecto, el potencial de prueba E_1 es pequeño. Por ejemplo, el potencial puede estar en el intervalo de aproximadamente -1 a aproximadamente -100 mV, preferiblemente en el intervalo de aproximadamente -5 mV a aproximadamente -50 mV y lo más preferible en el intervalo de aproximadamente -10 mV a aproximadamente -30 mV. El potencial más pequeño perturba el gradiente de concentración de mediador reducido en menor medida en comparación con la aplicación de una diferencia de potencial más grande, pero aún es suficiente para obtener una medida de las sustancias oxidables en la muestra. El potencial de prueba E_1 puede aplicarse durante una parte del tiempo entre la detección del llenado y cuando se aplica el segundo potencial de prueba E_2 o puede aplicarse durante todo ese período de tiempo. Si se va a usar el potencial de prueba E_1 durante una parte del tiempo, entonces se podría aplicar un circuito abierto durante la parte restante del tiempo. La combinación de cualquier número de aplicaciones de circuito abierto y de potencial de voltaje pequeño, su orden y tiempos aplicados no es crítica en esta realización, puede aplicarse siempre que el período total durante el cual se aplica el potencial pequeño E_1 sea suficiente para obtener una medición de corriente indicativa de la presencia y/o cantidad de sustancias oxidables presentes en la muestra. En una realización preferida, el potencial pequeño E_1 se aplica sustancialmente durante todo el período entre el momento en que se detecta un llenado y el momento en el que se aplica el segundo potencial de prueba E_2 .

Durante el primer intervalo de tiempo T_1 , el medidor de prueba 100 mide el primer transitorio de corriente resultante, que puede ser referido como $i_a(t)$. Un transitorio de corriente representa una pluralidad de valores de corriente medidos por un medidor de prueba durante un intervalo de tiempo de potencial de prueba particular. El primer transitorio de corriente puede ser una integral de los valores de corriente durante el primer intervalo de tiempo de potencial de prueba, o un valor de corriente medio o individual medido durante el primer intervalo de tiempo de potencial de prueba multiplicado por el intervalo de tiempo del primer intervalo de tiempo de potencial de prueba. En algunas realizaciones, el primer transitorio de corriente puede incluir valores de corriente medidos durante varios intervalos de tiempo durante el primer intervalo de tiempo de potencial de prueba. En una realización, el primer transitorio de corriente $i_a(t)$ puede medirse durante un tiempo en el intervalo de aproximadamente 0,05 segundos a aproximadamente 1,0 segundo y preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,1 segundos a aproximadamente 0,5 segundos, y lo más preferible en el intervalo de aproximadamente 0,1 segundos a aproximadamente 0,2 segundos. En otras realizaciones, el primer transitorio de corriente $i_a(t)$ puede medirse para otros intervalos de tiempo deseados. Como se trata a continuación, puede usarse una parte o la totalidad del primer transitorio de corriente en los métodos descritos en la presente para determinar si se aplicó una solución de control o una muestra de sangre a la tira reactiva 62. La magnitud de la primera corriente transitoria se ve afectada por la

presencia de sustancias fácilmente oxidables en la muestra. La sangre habitualmente contiene compuestos endógenos y exógenos que se oxidan fácilmente en el segundo electrodo 164. Por el contrario, la solución de control puede formularse de manera que no contenga compuestos oxidables. Sin embargo, la composición de la muestra de sangre puede variar y la magnitud del primer transitorio de corriente para muestras de sangre con alta viscosidad será típicamente menor que las muestras con baja viscosidad (en algunos casos, incluso menos que las muestras de solución de control) ya que la cámara de reacción de muestra 61 puede no estar completamente llena después de aproximadamente 0,2 segundos. Un llenado incompleto hará que el área efectiva del primer electrodo 166 y el segundo electrodo 164 disminuyan, lo que a su vez puede hacer que disminuya el primer transitorio de corriente. Por tanto, la presencia de sustancias oxidables en una muestra, por sí sola, no es siempre un factor discriminatorio suficiente debido a las variaciones en las muestras de sangre.

Una vez que ha transcurrido el primer intervalo de tiempo T_1 , el medidor de prueba 100 puede aplicar un segundo potencial de prueba E_2 entre el primer electrodo 166 y el segundo electrodo 164 (por ejemplo, aproximadamente -300 mV como se ilustra en la FIG. 7A) durante un segundo intervalo de tiempo de potencial de prueba T_2 (por ejemplo, aproximadamente 3 segundos como se ilustra en la FIG. 7A). El segundo potencial de prueba E_2 puede ser un valor suficientemente negativo del potencial redox del mediador de tal manera que se produzca una corriente de oxidación limitante en el segundo electrodo 164. Por ejemplo, cuando se usa ferricianuro y/o ferrocianuro como mediador, el segundo potencial de prueba E_2 puede variar de aproximadamente -600 mV a aproximadamente cero mV, preferiblemente el intervalo de aproximadamente -600 mV a aproximadamente -100 mV, y más preferiblemente ser de aproximadamente -300 mV. De igual manera, el intervalo de tiempo indicado como t_{cap} en la FIG. 6 también puede durar un intervalo de veces, pero en una realización ejemplar tiene una duración de aproximadamente 20 milisegundos. En una realización ejemplar, el componente de voltaje de prueba alterna superpuesta se aplica después de aproximadamente 0,3 segundos a aproximadamente 0,32 segundos después de la aplicación del segundo voltaje de prueba V_2 , e induce dos ciclos de una onda sinusoidal que tiene una frecuencia de aproximadamente 109 Hz con una amplitud de aproximadamente ± 50 mV. Durante el segundo intervalo de tiempo de potencial de prueba T_2 , el medidor de prueba 100 puede medir un segundo transitorio de corriente $i_b(t)$.

El segundo intervalo de tiempo de potencial de prueba T_2 puede ser suficientemente largo para monitorizar la velocidad de generación de mediador reducido (por ejemplo, ferricuanuro) en la cámara de reacción de muestra 61 en base a la magnitud de una corriente de oxidación limitante. El mediador reducido puede generarse por una serie de reacciones químicas en la capa de reactivo 72. Durante el segundo intervalo de tiempo de potencial de prueba T_2 , se oxida una cantidad limitante de mediador reducido en el segundo electrodo 164 y se reduce una cantidad no limitante de mediador oxidado en el primer electrodo 166 para formar un gradiente de concentración entre el primer electrodo 166 y el segundo electrodo 164. Como se describirá, el segundo intervalo de tiempo de potencial de prueba T_2 debería ser lo suficientemente largo para que se pueda generar una cantidad suficiente de ferricianuro en el segundo electrodo 164. Se puede requerir una cantidad suficiente de ferricianuro en el segundo electrodo 164 de tal manera que se pueda medir una corriente limitante para ferricuanuro oxidante en el primer electrodo 166 durante el tercer potencial de prueba E_3 . El segundo intervalo de tiempo de potencial de prueba T_2 puede variar hasta aproximadamente 60 segundos y preferiblemente variar de aproximadamente 1 segundo a aproximadamente 10 segundos, y lo más preferible puede variar de aproximadamente 2 segundos a aproximadamente 5 segundos.

La FIG. 7B muestra un pico relativamente pequeño i_{pb} al comienzo del segundo intervalo de tiempo de potencial de prueba T_2 seguido de un aumento gradual de un valor absoluto de una corriente de oxidación durante el segundo intervalo de tiempo de potencial de prueba (por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 1 segundo a unos 4 segundos). El pico pequeño se produce debido a un agotamiento inicial del mediador reducido en aproximadamente 1 segundo. El aumento gradual de la corriente de oxidación se atribuye a la generación de ferricuanuro por la capa de reactivo 72 seguido de su difusión al segundo electrodo 164. Después de que haya transcurrido el segundo intervalo de tiempo de potencial T_2 , el medidor de prueba 100 puede aplicar un tercer potencial de prueba E_3 entre el primer electrodo 166 y el segundo electrodo 164 (por ejemplo, aproximadamente +300 mV como se ilustra en la FIG. 7A) durante un tercer intervalo de tiempo de potencial de prueba T_3 (por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 4 a aproximadamente 5 segundos como se ilustra en la FIG. 6). Durante el tercer intervalo de tiempo de potencial de prueba T_3 , el medidor de prueba 100 puede medir un tercer transitorio de corriente, que puede ser referido como $i_c(t)$. El tercer potencial de prueba E_3 puede ser un valor lo suficientemente positivo del potencial redox del mediador para que se mida una corriente de oxidación limitante en el primer electrodo 166. Por ejemplo, cuando se usa ferricianuro y/o ferrocianuro como mediador, la magnitud de la tercera prueba de potencial E_3 puede variar de aproximadamente cero mV a aproximadamente 600 mV, preferiblemente variar de aproximadamente 100 mV a aproximadamente 600 mV, y más preferiblemente ser de aproximadamente 300 mV.

El segundo intervalo de tiempo potencial de prueba T_2 y el tercer intervalo de tiempo potencial de prueba T_3 pueden variar cada uno de aproximadamente 0,1 segundos a aproximadamente 4 segundos. Para la realización mostrada en la FIG. 7A, el segundo intervalo de tiempo de potencial de prueba T_2 fue de aproximadamente 3 segundos y el tercer intervalo de tiempo de potencial de prueba T_3 fue de aproximadamente 1 segundo. Como se ha mencionado anteriormente, puede permitirse que transcurra un período de tiempo de potencial de circuito abierto

entre el segundo potencial de prueba E_2 y el tercer potencial de prueba E_3 . Alternativamente, el tercer potencial de prueba E_3 puede aplicarse después de la aplicación del segundo potencial de prueba E_2 . Tener en cuenta que una parte del primer, segundo o tercer transitorio de corriente puede ser referida de manera general corriente de celda o valor de corriente.

El tercer intervalo de tiempo de potencial de prueba T_3 puede ser suficientemente largo para monitorizar la difusión de un mediador reducido (por ejemplo, ferrocianuro) cerca del primer electrodo 166 en base a la magnitud de la corriente de oxidación. Durante el tercer intervalo de tiempo de potencial de prueba T_3 , se oxida una cantidad limitante de mediador reducido en el primer electrodo 166 y se reduce una cantidad no limitante de mediador oxidado en el segundo electrodo 164. El tercer intervalo de tiempo de potencial de prueba T_3 puede variar de aproximadamente 0,1 segundos a aproximadamente 5 segundos y preferiblemente variar de aproximadamente 0,3 segundos a aproximadamente 3 segundos, y lo más preferible variar de aproximadamente 0,5 segundos a aproximadamente 2 segundos.

La FIG. 7B muestra un pico relativamente grande i_{pc} al comienzo del tercer intervalo de tiempo de potencial de prueba T_3 seguido de una disminución a una corriente de estado estacionario. En una realización, el primer potencial de prueba de E_1 y el segundo potencial de prueba E_2 tienen ambos una primera polaridad, y el tercer potencial de prueba E_3 tiene una segunda polaridad, que es opuesta a la primera polaridad. Sin embargo, los solicitantes indican que la polaridad del primer, segundo y tercer potenciales de prueba puede elegirse dependiendo de la forma en que se determina la concentración de analito y/o de la manera en que se distinguen las muestras de prueba y las soluciones de control.

Medición de capacitancia

En algunas realizaciones, puede medirse una capacitancia. La medición de la capacitancia puede medir esencialmente una capacitancia de doble capa iónica resultante de la formación de capas iónicas en la interfaz electrodo-líquido. Puede usarse una magnitud de la capacitancia para determinar si una muestra es una solución de control o una muestra de sangre. Por ejemplo, cuando una solución de control está dentro de la cámara de reacción, la magnitud de la capacitancia medida puede ser mayor que la magnitud de la capacitancia medida cuando hay una muestra de sangre en la cámara de reacción. Como se tratará con mayor detalle a continuación, puede usarse una capacitancia medida en varios métodos para corregir los efectos de cambios en una propiedad física de la celda electroquímica en las mediciones realizadas usando la celda electroquímica. Por ejemplo, los cambios en la capacitancia medida pueden estar relacionados con por lo menos uno de una edad de la celda electroquímica y una condición de almacenamiento de la celda electroquímica.

A modo de ejemplo no limitativo, pueden encontrarse métodos y mecanismos para realizar mediciones de capacitancia en tiras reactivas en las Patentes de Estados Unidos N° 7.195.704 y 7.199.594. En un método ejemplar para medir la capacitancia, a la tira reactiva se aplica un voltaje de prueba que tiene un componente constante y un componente oscilante. En tal caso, la corriente de prueba resultante puede procesarse matemáticamente, como se describe con mayor detalle a continuación, para determinar un valor de capacitancia.

Generalmente, cuando se produce una corriente de prueba limitante en un electrodo de trabajo que tiene un área bien definida (es decir, un área que no cambia durante la medición de capacitancia), pueden realizarse las mediciones de capacitancia más exactas y precisas en una tira reactiva electroquímica. Un área de electrodo bien definida que no cambia con el tiempo puede producirse cuando hay un sello hermético entre el electrodo y el espaciador. La corriente de prueba es relativamente constante cuando la corriente no cambia rápidamente debido a la oxidación de glucosa o la descomposición electroquímica. Alternativamente, cualquier período de tiempo en el que se equilibra efectivamente un aumento en la señal, que se vería debido a la oxidación de la glucosa, con una disminución en la señal, que acompaña a la descomposición electroquímica, también puede ser un intervalo de tiempo apropiado para medir la capacitancia.

Un área del primer electrodo 166 puede cambiar potencialmente con el tiempo después de la dosificación con la muestra si la muestra se filtra entre el espaciador 60 y el primer electrodo 166. En una realización de una tira reactiva, la capa de reactivo 72 puede tener un área mayor que el área recortada 68 que hace que una parte de la capa de reactivo 72 se encuentre entre el espaciador 60 y la primera capa de electrodo 66. Bajo ciertas circunstancias, interponer una parte de la capa de reactivo 72 entre el espaciador 60 y la primera capa de electrodo 66 puede permitir que el área del electrodo húmeda aumente durante una prueba. Como resultado, puede producirse una fuga durante una prueba que hace que el área del primer electrodo aumente con el tiempo, lo que a su vez puede distorsionar una medición de capacitancia.

Por el contrario, un área del segundo electrodo 164 puede ser más estable con el tiempo en comparación con el primer electrodo 166 ya que no hay una capa de reactivo entre el segundo electrodo 164 y el espaciador 60. Por tanto, es menos probable que la muestra se filtre entre el espaciador 60 y el segundo electrodo 164. Una medición de capacitancia que usa una corriente de prueba limitante en el segundo electrodo 164 puede ser más precisa ya que el área no cambia durante la prueba.

Como se ha tratado anteriormente y como se muestra en la FIG. 7A, una vez que se detecta líquido en la tira reactiva, puede aplicarse el primer potencial de prueba E_1 (por ejemplo, aproximadamente -20 mV, como se ilustra en la FIG. 7A) entre los electrodos durante aproximadamente 1 segundo para monitorizar el comportamiento de llenado del líquido y distinguir entre la solución de control y la sangre. En la ecuación 1, las corrientes de prueba se usan de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 1 segundo. Este primer potencial de prueba E_1 puede ser relativamente bajo, de tal manera que la distribución de ferrocianuro en la celda se perturba lo menos posible por las reacciones electroquímicas que se producen en el primer y el segundo electrodos.

Puede aplicarse un segundo potencial de prueba E_2 (por ejemplo, aproximadamente -300 mV, como se ilustra en la FIG. 7A) que tiene una magnitud absoluta mayor después del primer potencial de prueba E_1 , de tal manera que puede medirse una corriente limitante en el segundo electrodo 164. El segundo potencial de prueba E_2 puede incluir un componente de voltaje de CA y un componente de voltaje de CC. El componente de voltaje de CA puede aplicarse a una cantidad de tiempo predeterminada después de la aplicación del segundo potencial de prueba E_2 , y además, puede ser una onda sinusoidal que tiene una frecuencia de aproximadamente 109 Hertzios y una amplitud de aproximadamente ± 50 milivoltios. En una realización preferida, la cantidad de tiempo predeterminada puede variar de aproximadamente 0,3 segundos a aproximadamente 0,4 segundos después de la aplicación del segundo potencial de prueba E_2 . Alternativamente, la cantidad de tiempo predeterminada puede ser un tiempo en el que una corriente de prueba transitoria en función del tiempo tiene una pendiente de aproximadamente cero. En otra realización, la cantidad de tiempo predeterminada puede ser un tiempo requerido para que un valor de corriente pico (por ejemplo, i_{pb}) decaiga en aproximadamente un 50%. En cuanto al componente de voltaje de CC, puede aplicarse al comienzo del primer potencial de prueba. El componente de voltaje de CC puede tener una magnitud suficiente para provocar una corriente de prueba limitante en el segundo electrodo tal como, por ejemplo, aproximadamente -300 mV con respecto al segundo electrodo.

Consistente con la FIG. 4B, la capa de reactivo 72 no está recubierta sobre el segundo electrodo 164, lo que hace que la magnitud de la corriente pico absoluta i_{pb} sea relativamente baja en comparación con la magnitud de la corriente pico absoluta i_{pc} . La capa de reactivo 72 puede configurarse para generar un mediador reducido en presencia de un analito, y la cantidad del mediador reducido próximo al primer electrodo puede contribuir a la corriente pico relativa relativamente alta i_{pc} . En una realización, por lo menos la parte enzimática de la capa de reactivo 72 puede configurarse para que no se difunda sustancialmente desde el primer electrodo al segundo electrodo cuando se introduce una muestra en la tira reactiva.

Las corrientes de prueba después de i_{pb} tienden a asentarse en una región plana en aproximadamente 1,3 segundos, y luego la corriente aumenta de nuevo a medida que el mediador reducido generado en el primer electrodo 166, que puede recubrirse con la capa de reactivo 72, se difunde al segundo electrodo 164, que no está recubierto con la capa de reactivo 72. En una realización, puede realizarse una medición de capacitancia en una región relativamente plana de los valores de corriente de prueba, que puede realizarse de aproximadamente 1,3 segundos a aproximadamente 1,4 segundos. Generalmente, si la capacitancia se mide antes de 1 segundo, entonces la medición de la capacitancia puede interferir con el primer potencial de prueba relativamente bajo E_1 que puede usarse para medir el primer transitorio de corriente $i_a(t)$. Por ejemplo, un componente de voltaje oscilante del orden de ± 50 mV superpuesto a un componente de voltaje constante de -20 mV puede provocar una perturbación significativa de la corriente de prueba medida. El componente de voltaje oscilante no solo interfiere con el primer potencial de prueba E_1 , sino que también puede perturbar significativamente las corrientes de prueba medidas en aproximadamente 1,1 segundos, lo que a su vez puede interferir con la corrección de los antioxidantes. Después de una gran cantidad de pruebas y experimentación, finalmente se determinó que, sorprendentemente, medir la capacitancia en de aproximadamente 1,3 segundos a aproximadamente 1,4 segundos dio como resultado mediciones exactas y precisas que no interfirieron con la solución de control/prueba de discriminación de sangre o el algoritmo de glucosa en sangre.

Después del segundo potencial de prueba E_2 , puede aplicarse el tercer potencial de prueba E_3 (por ejemplo, aproximadamente +300 mV, como se ilustra en la FIG. 7A) haciendo que la corriente de prueba se mida en el primer electrodo 166, que puede recubrirse con la capa de reactivo 72. La presencia de una capa de reactivo en el primer electrodo puede permitir la penetración de líquido entre la capa espaciadora y la capa de electrodo, lo que puede provocar que aumente el área del electrodo.

Como se ilustra en la FIG. 7A, en una realización ejemplar, se puede aplicar un voltaje de prueba de CA de 109 Hz (± 50 mV pico a pico) durante 2 ciclos durante el intervalo de tiempo t_{cap} . El primer ciclo puede usarse como un pulso de acondicionamiento y el segundo ciclo puede usarse para determinar la capacitancia. La estimación de capacitancia puede obtenerse sumando la corriente de prueba sobre una parte de la onda de corriente alterna (CA), sustrayendo el desplazamiento de corriente continua (CC) y normalizando el resultado usando la amplitud de voltaje de prueba de CA y la frecuencia de CA. Este cálculo proporciona una medición de la capacitancia de la tira, que está dominada por la cámara de muestra de la tira cuando se llena con una muestra.

En una realización, la capacitancia puede medirse sumando la corriente de prueba en una cuarta parte de

la onda de CA a ambos lados del punto temporal en el que el voltaje de CA de entrada cruza el desplazamiento de CC, es decir, cuando el componente de CA del voltaje de entrada es cero (el punto de cruce cero). Una derivación de cómo esto se traduce en una medición de la capacitancia se describe con más detalle a continuación. La ecuación 1 puede mostrar la magnitud actual de la prueba en función del tiempo durante el intervalo de tiempo t_{cap} :

$$\text{Ec. 1} \quad i(t) = i_o + st + I \sin(\omega t + \phi)$$

donde los términos $i_o + st$ representan la corriente de prueba provocada por el componente de voltaje de prueba constante. En general, se considera que el componente de corriente CC cambia linealmente con el tiempo (debido a la reacción de glucosa en curso que genera ferrocianuro) y por tanto está representado por una constante i_o , que es la corriente CC en el momento cero (el punto de cruce cero), y s , la pendiente de la corriente CC cambia con el tiempo. El componente de corriente CA está representado por $I \sin(\omega t + \phi)$, donde I es la amplitud de la onda de corriente, ω es su frecuencia y ϕ es su desplazamiento de fase con respecto a la onda de voltaje de entrada. El término ω también puede expresarse como $2\pi f$, donde f es la frecuencia de la onda de CA en Hercios. El término I también puede expresarse como se muestra en la Ecuación 2:

$$\text{Ec.2} \quad I = \frac{V}{|Z|}$$

donde V es la amplitud de la señal de voltaje aplicada y $|Z|$ es la magnitud de la impedancia compleja. El término $|Z|$ también puede expresarse como se muestra en la Ecuación 22:

$$\text{Ec. 3} \quad |Z| = \frac{R}{\sqrt{1 + \tan^2 \phi}} = \frac{R}{\sqrt{1 + \omega^2 R^2 C^2}}$$

donde R es la parte real de la impedancia y C es la capacitancia.

La ecuación 1 puede integrarse desde un cuarto de longitud de onda antes del punto de cruce cero hasta un cuarto de longitud de onda después del punto de cruce cero para producir la ecuación 4:

$$\text{Ec. 4} \quad \int_{-1/4f}^{1/4f} i(t) dt = i_o \left[t \right]_{-1/4f}^{1/4f} + \frac{s}{2} \left[t^2 \right]_{-1/4f}^{1/4f} + I \int_{-1/4f}^{1/4f} \sin(\omega t + \phi) dt,$$

que puede simplificarse a la ecuación 5:

$$\text{Ec. 5} \quad \int_{-1/4f}^{1/4f} i(t) dt = \frac{i_o}{2f} + \frac{I \sin \phi}{\pi f}.$$

Sustituyendo la ecuación. 2 en la ecuación. 1, luego en la ecuación 4, y luego reorganizando, la ecuación 6 resulta:

$$\text{Ec. 6} \quad C = \frac{1}{2V} \left(\int_{-1/4f}^{1/4f} i(t) dt - \frac{i_o}{2f} \right).$$

El término integral en la ecuación 6 puede aproximarse usando una suma de corrientes mostrada en una ecuación 7:

$$\text{Ec. 7} \quad \int_{-1/4f}^{1/4f} i(t) dt \approx \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n i_k$$

donde las corrientes de prueba i_k se suman desde un cuarto de longitud de onda antes del punto de cruce cero hasta un cuarto de longitud de onda más allá del punto de cruce cero. Sustituyendo la ecuación 7 en la ecuación 6 se obtiene la ecuación 8:

$$\text{Ec. 8} \quad C = \frac{\frac{1}{n} \sum_{k=1}^n i_k - i_o}{4Vf},$$

en la que la corriente desplazada CC i_o puede obtenerse promediando la corriente de prueba durante un ciclo sinusoidal completo alrededor del punto de cruce cero.

En otra realización, las mediciones de capacitancia pueden obtenerse sumando las corrientes no alrededor del punto de cruce de voltaje cero, sino más bien alrededor del componente de CA máximo de la corriente. Por tanto, en la Ecuación 7, en lugar de sumar un cuarto de longitud de onda a cada lado del punto de cruce de voltaje cero, la corriente de prueba puede sumarse un cuarto de longitud de onda alrededor del máximo de corriente. Esto equivale a suponer que el elemento del circuito que responde a la excitación de CA es un condensador puro, por lo que φ es $\pi/2$. Por tanto, la ecuación 5 se puede reducir a la ecuación 9:

$$\text{Ec. 9} \quad \int_{-1/4f}^{1/4f} i(t) = \frac{i_o}{2f} + \frac{I}{\pi f}.$$

Se cree que esto es una suposición razonable en este caso, ya que el electrodo no recubierto está polarizado de tal manera que el componente de CC, o real, de la corriente que fluye es independiente del voltaje aplicado sobre el intervalo de voltajes usados en la excitación de CA. Por consiguiente, la parte real de la impedancia que responde a la excitación de CA es infinita, lo que implica un elemento capacitivo puro. La ecuación 9 puede usarse con la ecuación 6 para producir una ecuación de capacitancia simplificada que no requiere una aproximación integral. El resultado neto es que las mediciones de capacitancia al sumar las corrientes no alrededor del punto de cruce de voltaje, sino más bien alrededor del componente de CA máximo de la corriente, fueron más precisas.

Prueba de discriminación de CS/sangre

En algunas realizaciones, se puede realizar una prueba de discriminación de solución de control (CS)/sangre. Si la prueba de discriminación de CS/sangre determina que la muestra es sangre, entonces se pueden realizar una serie de pasos que pueden incluir: la aplicación de un algoritmo de glucosa en sangre, corrección de hematocrito, corrección de temperatura de sangre, y verificación de errores; y si la prueba de discriminación de CS/sangre determina que la muestra es CS (es decir, no sangre), se pueden realizar una serie de pasos que pueden incluir: la aplicación de un algoritmo de glucosa CS, corrección de temperatura CS y verificación de errores. Si no hay errores, el medidor de prueba genera una concentración de glucosa, pero si hay errores, la prueba puede generar un mensaje de error.

En una realización, las características de una solución de control (CS) se usan para distinguir las soluciones de control de la sangre. Por ejemplo, pueden usarse la presencia y/o concentración de especies redox en la muestra, la cinética de reacción y/o la capacitancia para distinguir las soluciones de control de la sangre. El método divulgado en la presente puede incluir el paso de calcular un primer valor de referencia que es representativo de la concentración redox en la muestra y un segundo valor de referencia que es representativo de la velocidad de reacción de la muestra con el reactivo. En una realización, el primer valor de referencia es una corriente de oxidación interferente y el segundo valor de referencia es un índice de finalización de la reacción.

En una realización, una prueba de discriminación de CS/sangre puede incluir un primer valor de referencia y un segundo valor de referencia. El primer valor puede calcularse en base a los valores de corriente dentro del primer intervalo de tiempo T_1 y el segundo valor de referencia puede basarse en base a los valores de corriente durante el segundo intervalo de tiempo T_2 y el tercer intervalo de tiempo T_3 . En una realización, el primer valor de referencia puede obtenerse realizando una suma de los valores de corriente obtenidos durante el primer transitorio de corriente cuando se usa la forma de onda de voltaje de prueba de la FIG. 7A. A modo de ejemplo no limitativo, un primer valor de referencia i_{sum} puede ser representado por la Ecuación 10:

$$\text{Ec. 10} \quad i_{\text{sum}} = \sum_{t=0.05}^1 i(t)$$

donde el término i_{sum} es la suma de los valores de corriente y t es un tiempo. El segundo valor de referencia, a veces referido como índice de reacción residual, puede obtenerse mediante una relación Y de los valores de corriente durante el segundo intervalo de tiempo y el tercer intervalo de tiempo, como se muestra en la ecuación 11:

$$\text{Ec. 11} \quad Y = \text{abs} \left(\frac{i(3.8)}{i(4.15)} \right)$$

donde abs representa una función de valor absoluto y 3.8 y 4.15 representan el tiempo en segundos del segundo y

el tercer intervalo de tiempo, respectivamente, para este ejemplo en particular.

Puede usarse un criterio de discriminación para determinar si la muestra es o solución de control o sangre en base al primer valor de referencia de la ecuación 10 y la segunda referencia de la ecuación 11. Por ejemplo, el primer valor de referencia de la ecuación 10 puede compararse con un umbral predeterminado y el segundo valor de referencia de la ecuación 11 puede compararse con una función de umbral predeterminada. El umbral predeterminado puede ser, por ejemplo, aproximadamente 12 microamperios. La función umbral predeterminada puede basarse en una función que usa el primer valor de referencia de la ecuación 10. Más específicamente, como se ilustra en la ecuación 12, donde el valor calculado de cualquiera de i_{sum} en la ecuación 10 está representado por X , la función de umbral predeterminada F_{pdt} puede ser:

$$Ec. 12 \quad F_{PDT} = Z \frac{X - 12}{X}$$

donde Z puede ser una constante como, por ejemplo, aproximadamente 0,2. Por tanto, la prueba de discriminación de CS/sangre puede identificar una muestra como sangre si i_{sum} , como se muestra en la ecuación 10, es mayor o igual al umbral predeterminado, por ejemplo, aproximadamente 12 microamperios, y si la relación Y de los valores de corriente durante el segundo intervalo de tiempo y el tercer intervalo de tiempo, como se muestra en la ecuación 11, es menor que el valor de la función de umbral predeterminada F_{pdt} , de lo contrario, la muestra es una solución de control.

Algoritmo de glucosa en sangre

Si la muestra se identifica como una muestra de sangre, puede realizarse un algoritmo de glucosa en sangre en los valores de corriente de prueba. Asumiendo que una tira reactiva tiene una cara opuesta o una disposición orientada como se muestra en las FIGS. 1A-4B, y que se aplica una forma de onda potencial a la tira reactiva como se muestra en la FIG. 7A o FIG. 8A, se puede calcular una concentración de glucosa $[G]$ usando un algoritmo de glucosa como se muestra en la ecuación (Ec.) 13:

$$Ec. 13 \quad [G] = \left(\frac{i_2}{i_3} \right)^p (a|i_1| - Z)$$

En la ecuación 13, $[G]$ es la concentración de glucosa, i_1 es un primer valor de corriente, i_2 es un segundo valor de corriente e i_3 es un tercer valor de corriente, y los términos p , Z y a son constantes de calibración derivadas empíricamente. Una derivación de la ecuación 13 puede encontrarse en la Solicitud de Patente Publicada de Estados Unidos pendiente N° 2007/0074977 (Solicitud de Estados Unidos N° de Serie 11/240.797), presentada el 30 de septiembre de 2005 y titulada "Method and Apparatus for Rapid Electrochemical Analysis". Todos los valores de corriente de prueba (por ejemplo, i_1 ,

i_2 e i_3) en la ecuación 13 usan el valor absoluto de la corriente. El primer valor de corriente i_1 y el segundo valor de corriente i_2 se calculan a partir del tercer transitorio de corriente y el tercer valor de corriente i_3 se calcula a partir del segundo transitorio de corriente. Los solicitantes indican que los nombres "primero", "segundo" y "tercero" se eligen por conveniencia y no reflejan necesariamente el orden en que se calculan los valores de corriente. Además, todos los valores de corriente (por ejemplo, i_1 , i_2 , e i_3), expresados en la ecuación 13 usan el valor absoluto de la corriente. En una realización, i_2 puede basarse en uno o más valores de corriente recogidos durante el tercer transitorio de corriente e i_3 puede basarse en uno o más valores de corriente recogidos durante el segundo transitorio de corriente. En otra realización, i_2 puede basarse en uno o más valores de corriente recogidos aproximadamente al final del tercer transitorio de corriente e i_3 puede basarse en uno o más valores de corriente recogidos aproximadamente al comienzo del segundo transitorio de corriente. Tanto i_2 como i_3 pueden calcularse usando una suma, integración, o una media para una parte de los intervalos de tiempo respectivos. En otra realización, el término i_1 puede definirse para incluir valores de corriente pico del segundo y del tercer transitorios de corriente para permitir una concentración de glucosa más precisa como se muestra en la ecuación 14:

$$Ec. 14 \quad i_1 = i_2 \left\{ \frac{i_{pc} - 2i_{pb} + i_{ss}}{i_{pc} + i_{ss}} \right\}$$

El término i_{pb} representa un valor de corriente pico para el segundo intervalo de tiempo de potencial de prueba T_2 y el término i_{pc} representa un valor de corriente pico para el tercer intervalo de tiempo de potencial de prueba T_3 . El

término i_{ss} es una estimación de la corriente de estado estacionario, que es la corriente que se pronostica que se producirá mucho tiempo después de la aplicación del tercer potencial de prueba E_3 en ausencia de reacciones químicas en curso. Algunos ejemplos de métodos para calcular i_{ss} se pueden encontrar en las Patentes de Estados Unidos N° 5.942.102 y 6.413.410. El uso de valores de corriente pico para tener en cuenta las interferencias en una muestra fisiológica se describe en Solicitud de Patente Publicada de Estados Unidos N° 2007/0227912 (Solicitud de Patente de Estados Unidos N° de serie 11/278.341), presentada el 31 de marzo de 2006 y titulada "Methods and Apparatus for Analyzing a Sample in the Presence of Interferents".

En una realización, la ecuación 13 y la ecuación 14 pueden usarse juntas para calcular una concentración de glucosa para sangre o una solución de control. En otra realización, el algoritmo de la ecuación 13 y la ecuación 14 puede usarse para la sangre con un primer conjunto de factores de calibración (es decir, A , P , y Z) y puede usarse un segundo conjunto de factores de calibración para la solución de control. Cuando se usan dos conjuntos diferentes de factores de calibración, los métodos descritos en la presente para discriminar entre un fluido de prueba y una solución de control pueden mejorar la efectividad de los cálculos de concentración de analito.

El ejemplo ilustrado en las FIGS. 7A y 7B muestra la polaridad del primer y el segundo voltajes aplicados como negativos con un tercer voltaje aplicado como positivo cuando el electrodo que no está recubierto con reactivo actúa como el electrodo de referencia para la medición del voltaje. Sin embargo, los voltajes aplicados pueden ser de polaridad opuesta a la secuencia ilustrada en la Fig.

7A si el electrodo que está recubierto con reactivo actúa como electrodo de referencia para la medición del voltaje. Por ejemplo, en la realización preferida de las Figs. 8A y 8B, la polaridad del primer y segundo voltajes aplicados es positiva con la polaridad del tercer voltaje aplicado siendo negativa. En ambos casos, el cálculo de la glucosa es el mismo porque el electrodo que no está recubierto con reactivo actúa como el ánodo durante el primer y el segundo voltajes aplicados, y el electrodo que está recubierto con reactivo actúa como el ánodo durante el tercer voltaje aplicado.

Además, si el medidor de prueba determina que la muestra es una solución de control (en oposición a sangre), el medidor de prueba puede almacenar la concentración de glucosa resultante de la muestra de control de tal manera que un usuario puede revisar los datos de concentración de la muestra de prueba por separado de los datos de la solución de control. Por ejemplo, las concentraciones de glucosa para las soluciones de control pueden almacenarse en una base de datos separada, pueden marcarse y/o descartarse (es decir, no almacenarse o almacenarse durante un corto período de tiempo).

Otra ventaja de ser capaces de reconocer una solución de control es que se puede programar un medidor de prueba para comparar automáticamente los resultados (por ejemplo, concentración de glucosa) de la prueba de la solución de control con la concentración de glucosa esperada de la solución de control. Por ejemplo, el medidor de prueba puede preprogramarse con los niveles de glucosa esperados para las soluciones de control. Alternativamente, un usuario podría introducir la concentración de glucosa esperada para la solución de control. Cuando el medidor de prueba reconoce una solución de control, el medidor de prueba puede comparar la concentración de glucosa de la solución de control medida con la concentración de glucosa esperada para determinar si el medidor funciona apropiadamente. Si la concentración de glucosa medida está fuera del intervalo esperado, el medidor de prueba puede emitir un mensaje de aviso para alertar al usuario.

Corrección del tiempo de llenado

En algunas realizaciones, la concentración de analito puede corregirse en base al tiempo de llenado de la muestra. Un ejemplo de dicho método se divulga en una solicitud de patente en trámite titulada "Systems, Devices and Methods for Improving Accuracy of Biosensors Using Fill Time", de Ronald C. Chatelier y Alastair M. Hodges, (Solicitud N° de Serie 12/649.594) presentada el 30 de diciembre de 2009. En tales métodos ejemplares, una muestra se introduce en una celda electroquímica de un

dispositivo de análisis de muestras que tiene un electrodo de trabajo y un contraelectrodo. Puede aplicarse un potencial eléctrico entre los electrodos de trabajo y los contraelectrodos de la celda electroquímica y puede determinarse un tiempo de llenado de la muestra en, por ejemplo, un espacio capilar de la celda electroquímica. Puede calcularse un tiempo prepulso en vista de por lo menos el tiempo de llenado de la muestra y puede aplicarse un potencial eléctrico entre el electrodo de trabajo y el contraelectrodo durante un período de tiempo igual al tiempo de prepulso. Entonces puede determinarse una concentración del analito en la muestra. Al calcular el tiempo de prepulso en vista del tiempo de llenado, se pueden lograr resultados más precisos para la concentración de analito. Por ejemplo, pueden tenerse en cuenta errores, como los que pueden resultar de niveles variables de hematocrito entre las muestras, llevando a determinaciones más precisas de las concentraciones de los analitos en las muestras. En una realización alternativa para detectar una concentración de un analito en una muestra, los errores pueden corregirse en base a una velocidad de llenado inicial determinada en lugar de un tiempo de llenado determinado. Un ejemplo de dicho método se divulga en una solicitud de patente en trámite titulada "Systems, Devices and Methods for Measuring Whole Blood Haematocrit Based on Initial Fill Velocity", de Ronald C. Chatelier, Dennis Rylatt, Linda

Raineri y Alastair M. Hodges, (Solicitud N° de serie 12/649.509) presentada el 30 de diciembre de 2009.

Corrección de temperatura

En algunas realizaciones de los sistemas y métodos de la presente divulgación, puede aplicarse una corrección de la temperatura de la sangre a los valores de corriente de prueba para proporcionar una concentración de analito con una precisión mejorada debido a un efecto reducido de la temperatura. Un método para el cálculo de una concentración de analito con temperatura corregida puede incluir medir un valor de la temperatura y calcular un valor de corrección de temperatura C_T . El valor de corrección de temperatura C_T puede basarse en un valor de temperatura y una concentración de analito, por ejemplo, una concentración de glucosa. Por consiguiente, el valor de corrección de temperatura C_T puede usarse para corregir la concentración de analito para la temperatura.

Inicialmente, puede obtenerse una concentración de analito no corregida para la temperatura, como la concentración de glucosa $[G]$ de la ecuación 13 anterior. También puede medirse un valor de temperatura. La temperatura puede medirse usando un termistor u otro dispositivo de lectura de temperatura que esté incorporado en un medidor de prueba, o por medio de cualquier otro mecanismo o medio. Posteriormente, puede realizarse una determinación para determinar si el valor de temperatura T es mayor que un primer umbral de temperatura T_1 . Por ejemplo, el umbral de temperatura T_1 puede ser de aproximadamente 15° C. Si el valor de temperatura T es mayor que 15° C, entonces se puede aplicar una primera función de temperatura para determinar el valor de corrección de temperatura C_T . Si el valor de la temperatura T no es mayor que 15° C, entonces se puede aplicar una segunda función de temperatura para determinar el valor de corrección de temperatura C_T .

La primera función de temperatura para calcular el valor de corrección de temperatura C_T puede tener la forma de la ecuación 15:

$$\text{Ec. 15} \quad C_T = -K_9(T - T_{RT}) + K_{10}[G](T - T_{RT})$$

donde C_T es el valor de corrección, K_9 es una novena constante (por ejemplo, 0,59), T es un valor de temperatura, T_{RT} es un valor de temperatura ambiente (por ejemplo, 22° C), K_{10} es una décima constante (por ejemplo, 0,00004), y $[G]$ es la concentración de glucosa. Cuando T es aproximadamente igual a T_{RT} , C_T es aproximadamente cero. En algunos casos, la primera función de temperatura puede configurarse para que esencialmente no tenga corrección a temperatura ambiente, de tal manera que la variación pueda reducirse bajo condiciones ambientales rutinarias. La segunda función de temperatura para calcular el segundo valor de corrección C_T puede tener la forma de la ecuación 16:

$$\text{Ec. 16} \quad C_T = -K_{11}(T - T_{RT}) - K_{12}[G] T - T_{RT} - K_{13}[G](T - T_1) + K_{14}[G](T - T_1)$$

donde C_T es el valor de corrección, K_{11} es una undécima constante (por ejemplo, 0,59), T es un valor de temperatura, T_{RT} es un valor de temperatura ambiente, K_{12} es una duodécima constante (por ejemplo, 0,00004), $[G]$ es una concentración de glucosa, K_{13} es una decimotercera constante (por ejemplo, 1,2), T_1 es un primer umbral de temperatura y K_{14} es una decimocuarta constante (por ejemplo, 0,005).

Después de calcular C_T usando la ecuación 15, se pueden realizar un par de funciones de truncamiento para garantizar que C_T esté restringido a un intervalo predeterminado, mitigando de este modo el riesgo de un valor atípico. En una realización, C_T puede limitarse para tener un intervalo de -10 a +10. Por ejemplo, puede realizarse una determinación para determinar si C_T es mayor que 10. Si C_T es mayor que 10, entonces C_T se establece en 10. Si C_T no es mayor que 10, entonces se realiza una determinación para determinar si C_T es menor que -10. C_T puede establecerse en -10 si C_T es menor que -10. Si C_T es un valor que ya está entre -10 y +10, entonces generalmente no hay necesidad de truncamiento.

Una vez que se determina C_T , puede calcularse una concentración de glucosa con temperatura corregida. Por ejemplo, puede realizarse una determinación para determinar si la concentración de glucosa no corregida para temperatura (por ejemplo, $[G]$) es inferior a 100 mg/dl. Si $[G]$ es inferior a 100 mg/dl, entonces puede usarse una ecuación 17 para calcular la concentración de glucosa corregida por temperatura G_T añadiendo el valor de corrección C_T a la concentración de glucosa $[G]$:

$$\text{Ec. 17} \quad G_T = [G] + C_T$$

Si $[G]$ no es inferior a 100 mg/dl, entonces puede usarse una Ecuación 18 para calcular la concentración de glucosa corregida por temperatura G_T dividiendo C_T por cien, añadiendo uno; y luego multiplicando por la concentración de glucosa $[G]$:

$$\text{Ec. 18} \quad G_T = [G] [1 + 0.01 \times C_T].$$

Una vez que se determina una concentración de glucosa que se ha corregido por los efectos de la temperatura, la concentración de glucosa puede enviarse, por ejemplo, a una pantalla.

Corrección de edad/almacenamiento

En los sistemas y métodos de la presente invención, puede aplicarse un factor de corrección adicional a la concentración de glucosa calculada. Este factor de corrección puede usarse para proporcionar una precisión mejorada al corregir el efecto de la edad y/o las condiciones de almacenamiento en el rendimiento del sensor. Por ejemplo, puede medirse un parámetro que se correlaciona con una propiedad física del sensor y ese parámetro puede usarse para calcular una concentración de analito corregida. En algunas realizaciones, el parámetro que se correlaciona con una propiedad física del sensor puede ser una capacitancia medida del sensor.

La capacitancia medida del sensor, por ejemplo, una celda electroquímica del tipo descrito con más detalle anteriormente, puede estar relacionada con la edad y/o las condiciones de almacenamiento del sensor. A modo de ejemplo no limitativo, la capacidad de una celda electroquímica puede verse afectada por el flujo lento del adhesivo usado en la fabricación de la celda electroquímica desde la capa espaciadora hacia la cámara de reacción de la muestra. A medida que el sensor envejece, como durante el almacenamiento, particularmente a temperaturas elevadas, el adhesivo puede fluir hacia la cámara de reacción y cubrir los electrodos de referencia y/o contraelectrodo del sensor. Por ejemplo, el adhesivo puede provocar una reducción en el área de los electrodos, lo que puede afectar la precisión de las mediciones hechas por el sensor. La reducción en el área del electrodo también puede correlacionarse con una reducción en la capacitancia del sensor. Una capacitancia medida del sensor puede por lo tanto usarse para calcular un factor de corrección que puede usarse para mejorar la precisión de las lecturas hechas usando el sensor.

En una realización ejemplar, un método para calcular una concentración de analito corregida puede incluir medir una propiedad física de la celda electroquímica, por ejemplo, una capacitancia, y calcular un factor de corrección C_c . El factor de corrección C_c puede basarse en la propiedad física medida. Por consiguiente, el factor de corrección C_c puede usarse para calcular una concentración de analito corregida.

Inicialmente, se puede obtener una concentración de analito no corregida, como la concentración de glucosa $[G]$ de la ecuación 13 anterior. Alternativamente, la concentración de analito usada en los algoritmos tratados a continuación puede ser una concentración de analito corregida que se ha corregido previamente usando cualquier otro método de corrección, por ejemplo, las concentraciones de analito corregidas para temperatura y/o tiempo de llenado tratadas con más detalle anteriormente. También puede obtenerse una capacitancia medida del sensor, por ejemplo, usando los métodos de medición de capacitancia tratados anteriormente. Posteriormente, puede realizarse una determinación para determinar si el valor de capacitancia medido C es menor que un valor de umbral de capacitancia C_1 . En algunas realizaciones, el valor umbral de capacitancia C_1 puede ser una capacitancia media o ideal de sensores del mismo tipo. Si el valor de capacitancia C es menor que el valor de umbral de capacitancia C_1 y si la concentración de analito $[G]$ no corregida (o corregida previamente) es mayor que un umbral de concentración de analito $[G_1]$, entonces puede usarse una función de corrección de capacitancia para determinar el factor de corrección C_c . Si el valor de capacitancia C no es menor que el valor de umbral de capacitancia C_1 y/o si la concentración de analito $[G]$ no corregida (o corregida previamente) no es mayor que el umbral de concentración de analito $[G_1]$, entonces el factor de corrección C_c puede establecerse en cero. Por ejemplo, en una realización, el valor de umbral capacitancia C_1 puede ser de aproximadamente 559 nanofaradios y el umbral de concentración de analito $[G_1]$, por ejemplo, una concentración de glucosa, puede ser de aproximadamente 100 mg/dl. Por consiguiente, si el valor de capacitancia C y/o la concentración de analito $[G]$ están con los intervalos predeterminados, el factor de corrección C_c puede determinarse usando una función de corrección de capacitancia, de lo contrario el factor de corrección C_c puede establecerse en cero.

La función de corrección de capacitancia para calcular un factor de corrección de capacitancia C_c cuando el valor de capacitancia medido C es menor que el valor de umbral de capacitancia C_1 y la concentración de analito no corregida (o corregida previamente) $[G]$ es mayor que un umbral de concentración de analito $[G_1]$ puede tener la forma de la ecuación 19:

$$\text{Ec. 19} \quad C_c = K_c(C_1 - C)$$

donde C_c es el factor de corrección, K_c es una constante derivada empíricamente (por ejemplo, 0,152), C_1 es el valor umbral de capacitancia (por ejemplo, 559 nanofaradios) y C es el valor de capacitancia medido.

Después de calcular C_c , por ejemplo, usando la ecuación 19, pueden realizarse un par de funciones de truncamiento para garantizar que C_c esté restringido a un intervalo predeterminado, mitigando de este modo el riesgo de un valor atípico al limitar la corrección máxima aplicada a los datos. En una realización, si C_c es mayor que un valor de corte, C_c puede establecerse en el valor de corte. Por ejemplo, puede realizarse una determinación para

determinar si C_c es mayor que un valor de corte, por ejemplo, 5. Si C_c es mayor que el valor de corte, por ejemplo, 5, entonces C_c se establece en el valor de corte, por ejemplo, 5. Si C_c no es mayor que el valor de corte, entonces generalmente no hay necesidad de truncamiento.

Una vez que se determina C_c , puede calcularse una concentración de glucosa corregida por capacitancia. Por ejemplo, puede realizarse una determinación para determinar si la concentración de analito $[G]$ no corregida (o corregida previamente) es menor que un umbral de concentración de analito $[G_i]$, por ejemplo, 100 mg/dl si el analito es glucosa. Si $[G]$ es menor que el umbral de concentración de analito $[G_i]$, entonces no se aplica ninguna corrección adicional. Si $[G]$ es mayor que el umbral de concentración de analito $[G_i]$, entonces puede usarse una ecuación 20 para calcular la concentración de glucosa corregida por capacitancia G_c dividiendo C_c por cien, sumando uno, y luego multiplicando por la concentración de analito $[G]$:

$$G_c = [G] [1 + 0.01 \times C_c].$$

Una vez que se determina una concentración de analito que se ha corregido para los efectos de la edad y/o almacenamiento, la concentración de glucosa puede enviarse, por ejemplo, a una pantalla.

EJEMPLO 1

El siguiente ejemplo demuestra el desarrollo de un algoritmo para corregir la edad de los sensores usados en un sistema electroquímico. En el siguiente ejemplo, el sistema incluía un sensor con dos electrodos opuestos, con reactivos diseñados para reaccionar con la muestra secada en un electrodo. Se proporcionó una pluralidad de muestras para análisis para probar el rendimiento de los sistemas, dispositivos y métodos divulgados en la presente. Las muestras eran muestras de sangre que contenían tres niveles diferentes de hematocrito y dos niveles diferentes de glucosa, cada uno de los cuales era conocido, por lo que las comparaciones de los resultados de la prueba se podían comparar con los resultados reales para determinar la precisión de los sistemas, dispositivos y métodos. Los tres niveles de hematocrito fueron aproximadamente del 20%, 37-45% y 60%. Los dos niveles de glucosa fueron aproximadamente de 250 mg/dl y 500 mg/dl. Los tres niveles de prueba de hematocritos y los dos niveles de glucosa permitieron que se confirmase la precisión de los sistemas, dispositivos y métodos divulgados sobre un amplio espectro de niveles de concentración.

En este ejemplo, un primer grupo de sensores se almacenó a 5° Celsius durante 4-21 semanas. Un segundo grupo de sensores se almacenó a 30° Celsius y 65% de humedad relativa durante 4-21 semanas. Los sensores fueron probados con las muestras de sangre tratadas anteriormente. Durante las mediciones de glucosa, también se calculó una capacitancia de los sensores. Cada muestra también se probó usando un instrumento clínico YSI 2700 para proporcionar una medición de referencia de glucosa con la que se compararon las mediciones basadas en sensores para proporcionar datos de sesgo de NGL. La FIG. 9, que muestra el sesgo de NGL frente a la capacitancia, ilustra los datos obtenidos en estas pruebas. Como se ilustra en la FIG. 9, el porcentaje de sesgo se correlaciona con la capacitancia. En particular, la capacitancia medida más baja se correlaciona con un sesgo negativo aumentado, como se muestra en la línea de regresión en el gráfico.

EJEMPLO 2

En el siguiente ejemplo se demuestran los resultados de un algoritmo de corrección de capacitancia. En este ejemplo, los datos obtenidos del experimento tratado en el Ejemplo 1 se corrigieron en base al algoritmo de corrección tratado con más detalle anteriormente. La Tabla 1 muestra la mejora en las mediciones de glucosa obtenidas mediante la aplicación del algoritmo de corrección, los datos representan el porcentaje de sesgos que están dentro de un número determinado de mg/dl de las mediciones realizadas por el instrumento clínico YSI 2700 cuando $G < 80$ mg/dl o dentro de un % dado de las mediciones realizadas por el instrumento clínico YSI 2700 cuando $G \geq 80$ mg/dl. En la Tabla 1 también se muestra el sesgo medio y el sesgo de la media cuadrática.

Tabla 1

	Datos no corregidos	Datos corregidos
% de sesgos en el 10% o 10mg/dl	93.48	94.84
% de sesgos en el 12% o 12mg/dl	97.29	97.73
% de sesgos en el 15% o 15mg/dl	99.21	99.29
Sesgo medio	-1.67	-0.25
Sesgo RMS	5.45	5.15

Los datos de capacitancia corregida en la columna derecha de la tabla muestran la mejora en cada parámetro cuando los valores de glucosa se corrigieron usando la capacitancia medida.

EJEMPLO 3

Los resultados de probar el uso del algoritmo de corrección de capacitancia con sensores más severamente envejecidos se demuestran por el ejemplo siguiente. En este ejemplo, el algoritmo se desafió con un conjunto de datos mucho más grande de 60.864 sensores, donde los sensores se almacenaron a 5-40° Celsius. Los resultados en la Tabla 2 muestran una mejora constante en la exactitud y precisión cuando se usa el algoritmo de corrección de capacitancia divulgado.

Tabla 2

	Datos no corregidos	Datos corregidos
% de sesgos en el 10% o 10mg/dl	91.09	93.14
% de sesgos en el 12% o 12mg/dl	95.54	96.77
% de sesgos en el 15% o 15mg/dl	98.47	98.94
Sesgo medio	-0.26	0.41
Sesgo de SD global	5.83	5.40
Sesgo RMS	5.83	5.42
Precisión agrupada	2.15	2.18
Número de pruebas	60,864	60,864

EJEMPLO 4

El siguiente ejemplo demuestra los resultados del uso del algoritmo de corrección de capacitancia con sensores no envejecidos (recién fabricados) a temperaturas altas. En este ejemplo, los sensores recién fabricados se probaron en un intervalo de temperatura de 5-45° Celsius. Los resultados en la Tabla 3 muestran que el rendimiento de los sensores no se degrada significativamente cuando el algoritmo de corrección de capacitancia se aplica sobre una variedad de condiciones climáticas simuladas de alta temperatura.

Tabla 3

	Datos no corregidos	Datos corregidos
% de sesgos en el 10% o 10mg/dl	96.39	96.37
% de sesgos en el 12% o 12mg/dl	98.73	98.71
% de sesgos en el 15% o 15mg/dl	99.73	98.71
Sesgo medio	-0.51	-0.49
Sesgo de SD global	4.68	4.68
Sesgo RMS	4.71	4.70
Precisión agrupada	2.44	2.43
Número de pruebas	5,178	5,718

EJEMPLO 5

El siguiente ejemplo demuestra los resultados del uso del algoritmo de corrección de capacitancia con múltiples lotes de fabricación de sensores y muestras de sangre en un intervalo extendido de hematocritos y glucosa a temperatura ambiente. En este ejemplo, los sensores se probaron a temperatura ambiente. Los resultados en la Tabla 4 muestran que el algoritmo de corrección de capacitancia también proporciona resultados precisos en un intervalo extendido de hematocritos y glucosa a temperatura ambiente.

Tabla 4

	Datos no corregidos	Datos corregidos
% de sesgos en el 10% o 10mg/dl	98.46	98.43
% de sesgos en el 12% o 12mg/dl	99.39	99.38
% de sesgos en el 15% o 15mg/dl	99.83	99.83
Sesgo medio	-0.02	0.12
Sesgo de SD global	3.81	3.84
Sesgo RMS	3.81	3.84
Precisión agrupada	1.86	1.88
Número de pruebas	50,997	50,997

Aunque la invención se ha descrito en términos de variaciones particulares y figuras ilustrativas, un experto en la técnica reconocerá que la invención no se limita a las variaciones o figuras descritas. Además, cuando los métodos y pasos descritos anteriormente indican ciertos eventos que ocurren en cierto orden, los expertos en la técnica reconocerán que el orden de ciertos pasos puede modificarse y que tales modificaciones están de acuerdo con las variaciones de la invención. Además, ciertos pasos pueden realizarse concurrentemente en un proceso paralelo cuando es posible, así como también realizarse secuencialmente como se ha descrito anteriormente.

REIVINDICACIONES

1. Un método para determinar una concentración de un analito en una muestra, el método comprendiendo:

introducir una muestra que incluye un analito en una celda electroquímica (62) de un dispositivo de análisis de muestras (110) conectado a un medidor (100), la celda electroquímica teniendo un primer electrodo (166) que tiene un recubrimiento de capa de reactivo y un segundo electrodo (164) que no tiene un recubrimiento de capa de reactivo;
 aplicar un voltaje de prueba entre el primer electrodo (166) y el segundo electrodo (164), el voltaje de prueba teniendo un componente de voltaje de CA y un componente de voltaje de CC, el componente de CC teniendo una magnitud suficiente para provocar una corriente de prueba limitante en el segundo electrodo;
 determinar una medición de un parámetro que se correlaciona con una propiedad física de la celda electroquímica procesando una parte de la corriente de prueba, resultante del componente de voltaje de CA, en un valor de capacitancia;
 calcular un factor de correlación en base al valor de capacitancia; y
 determinar una concentración del analito en base a la corriente de prueba y el factor de corrección;
caracterizado porque el componente de voltaje de CC se aplica al principio del voltaje de prueba y el componente de voltaje de CA se aplica en una cantidad de tiempo predeterminada después de la aplicación del voltaje de prueba.

2. El método de la reivindicación 1, en el que el dispositivo de análisis de muestras (110) comprende un sensor de glucosa.

3. El método de la reivindicación 1, en el que el dispositivo de análisis de muestras (110) comprende un inmunosensor.

4. El método de la reivindicación 1, en el que la muestra comprende sangre.

5. El método de la reivindicación 4, en el que la sangre comprende sangre completa.

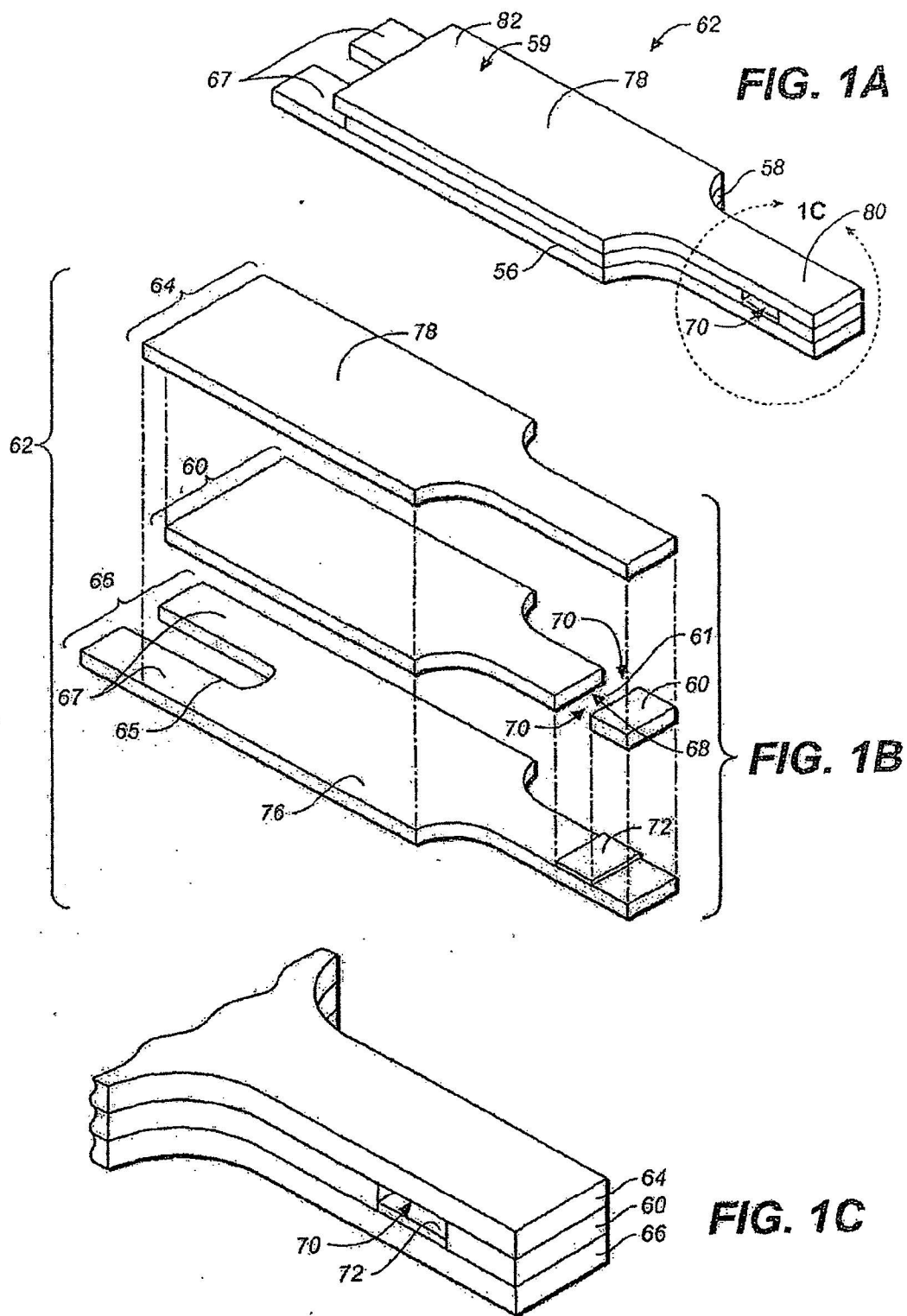
6. Un sistema electroquímico, que comprende:

una celda electroquímica (62) que tiene un primer electrodo (166) que tiene un recubrimiento de capa de reactivo y un segundo electrodo (164) que no tiene un recubrimiento de capa de reactivo;
 un medidor (100) conectado a la celda electroquímica y que incluye una unidad de control, en donde la unidad de control está dispuesta para:

aplicar un voltaje de prueba entre el primer electrodo (166) y el segundo electrodo (164) de la celda electroquímica, dicho voltaje de prueba teniendo un componente de voltaje de CA y un componente de voltaje de CC, el componente de voltaje de CC teniendo una magnitud suficiente para provocar una corriente de prueba limitante en el segundo electrodo;
 determinar un parámetro que se correlaciona con una propiedad física de la celda electroquímica (62) procesando una parte de la corriente de prueba, resultante del componente de voltaje de CA, en un valor de capacitancia;
 calcular un factor de correlación en base al valor de capacitancia;
 calcular una concentración corregida de un analito en una muestra en base a la corriente de prueba y el factor de corrección;
caracterizado porque el componente de voltaje de CC se aplica al principio del voltaje de prueba y el componente de voltaje de CA se aplica en una cantidad de tiempo predeterminada después de la aplicación del voltaje de prueba.

7. El sistema electroquímico de la reivindicación 6, en el que la muestra comprende sangre.

8. El sistema electroquímico de la reivindicación 7, en el que la sangre comprende sangre completa.



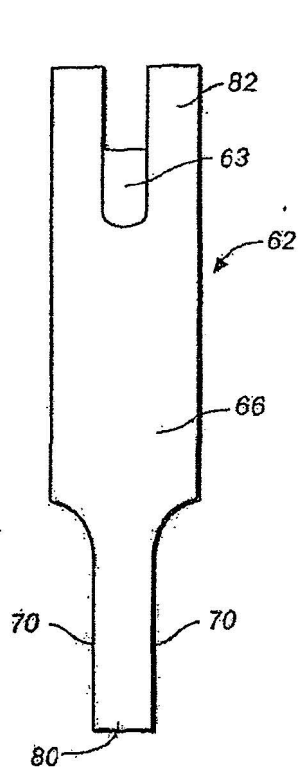


FIG. 2

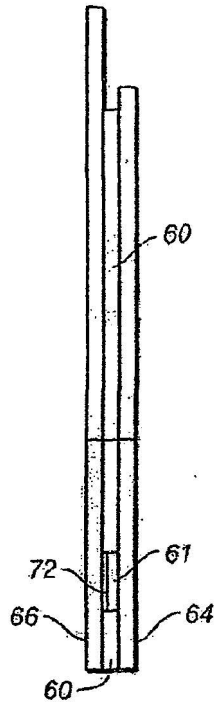


FIG. 3

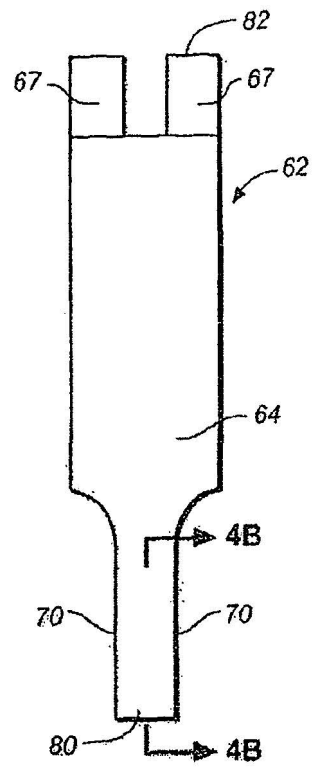


FIG. 4A

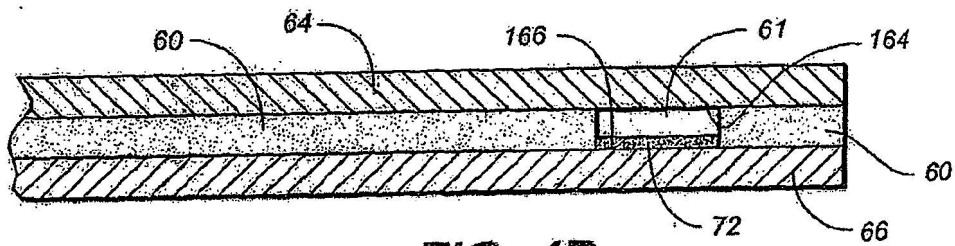


FIG. 4B

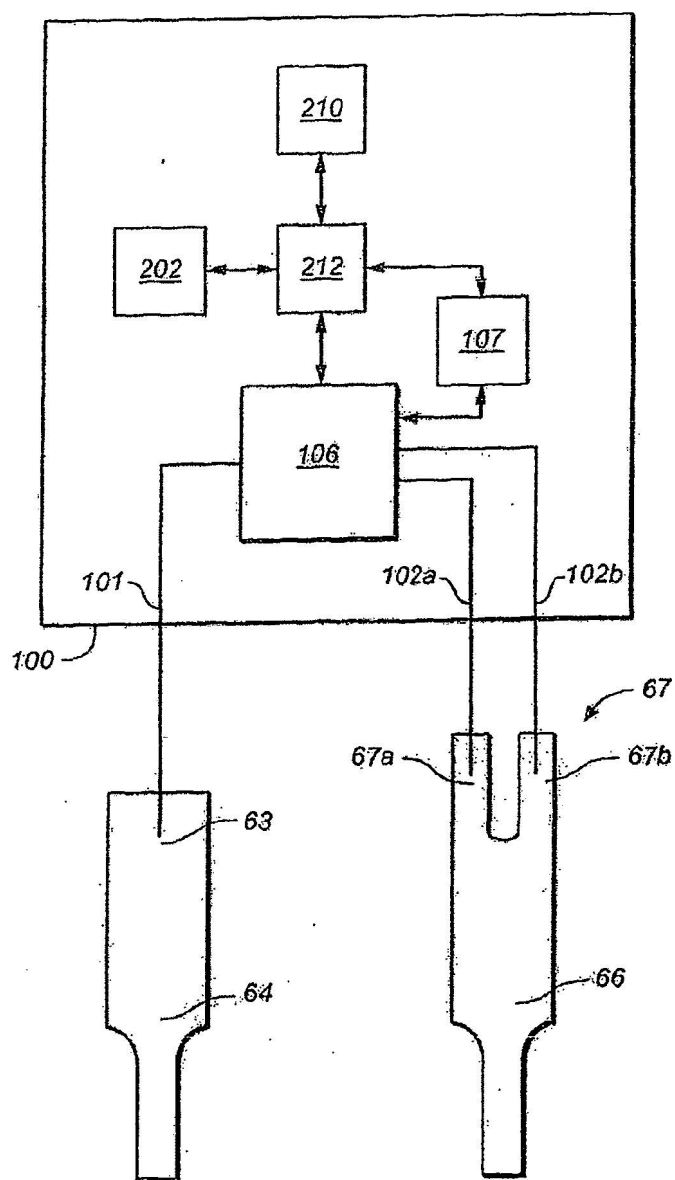
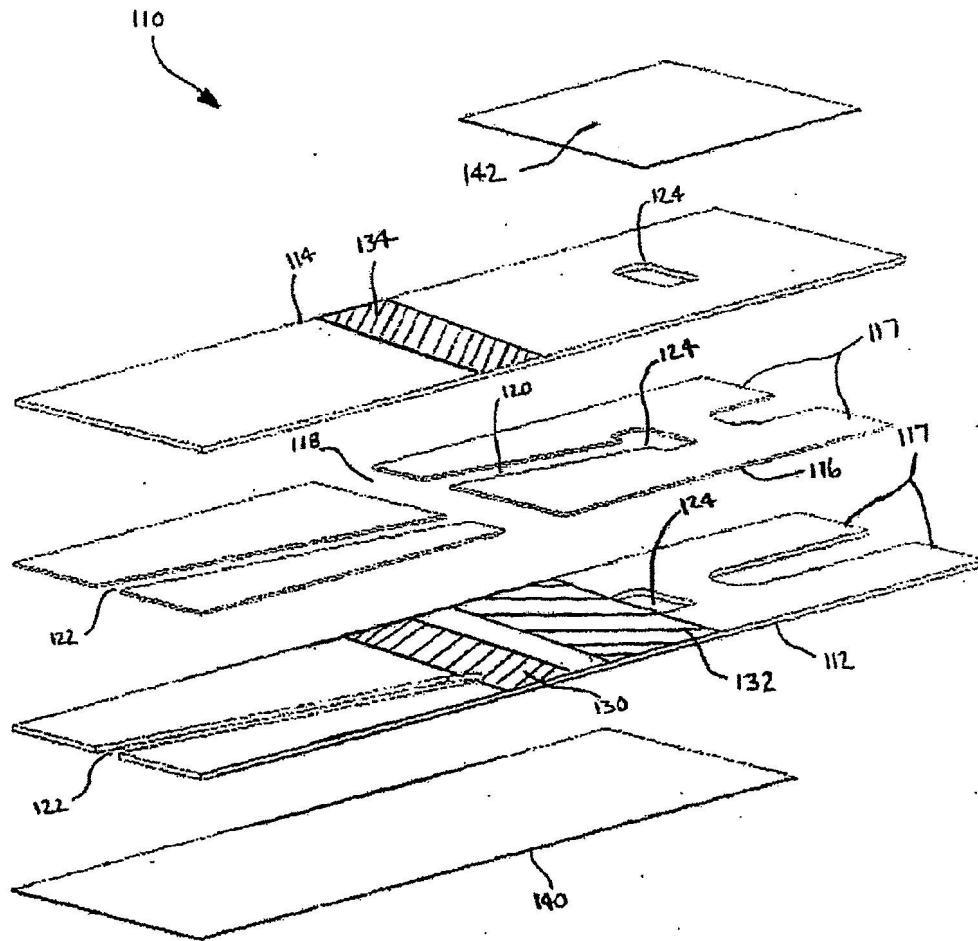


FIG. 5

FIG. 6



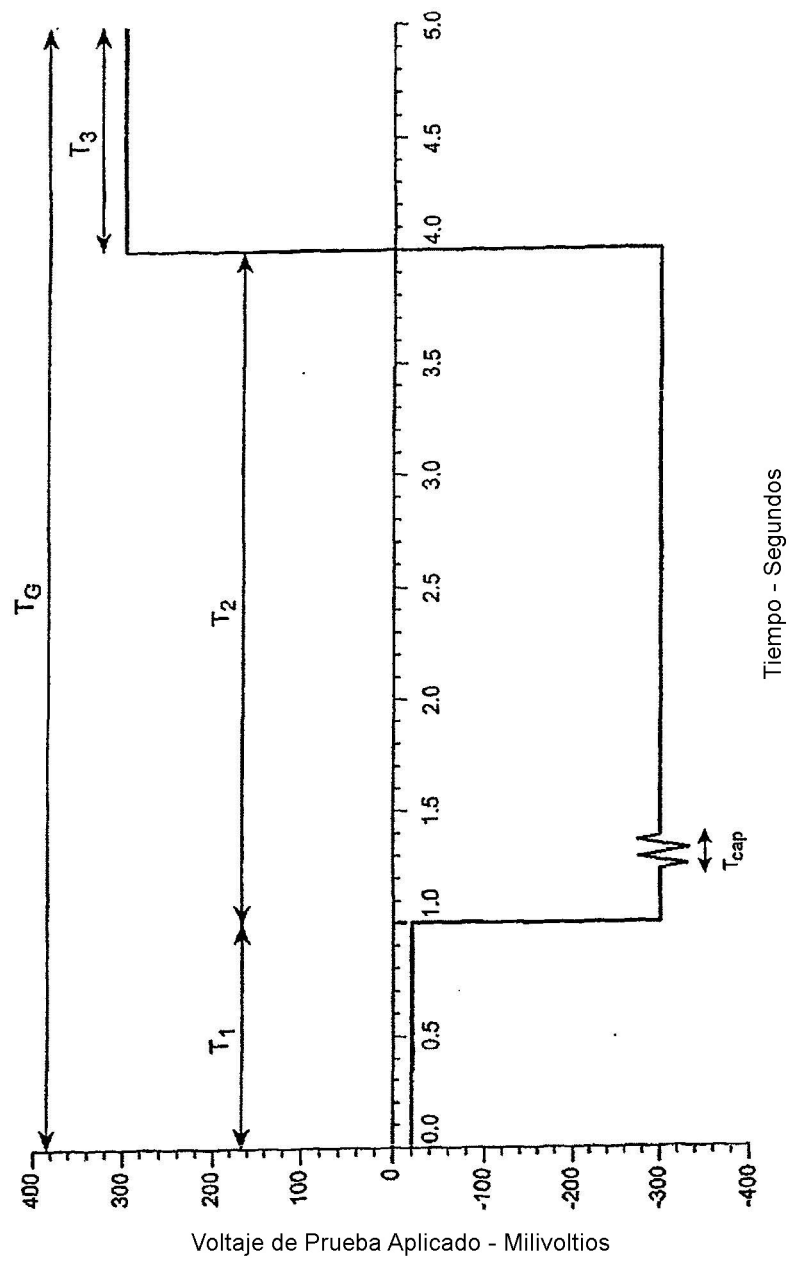


FIG. 7A

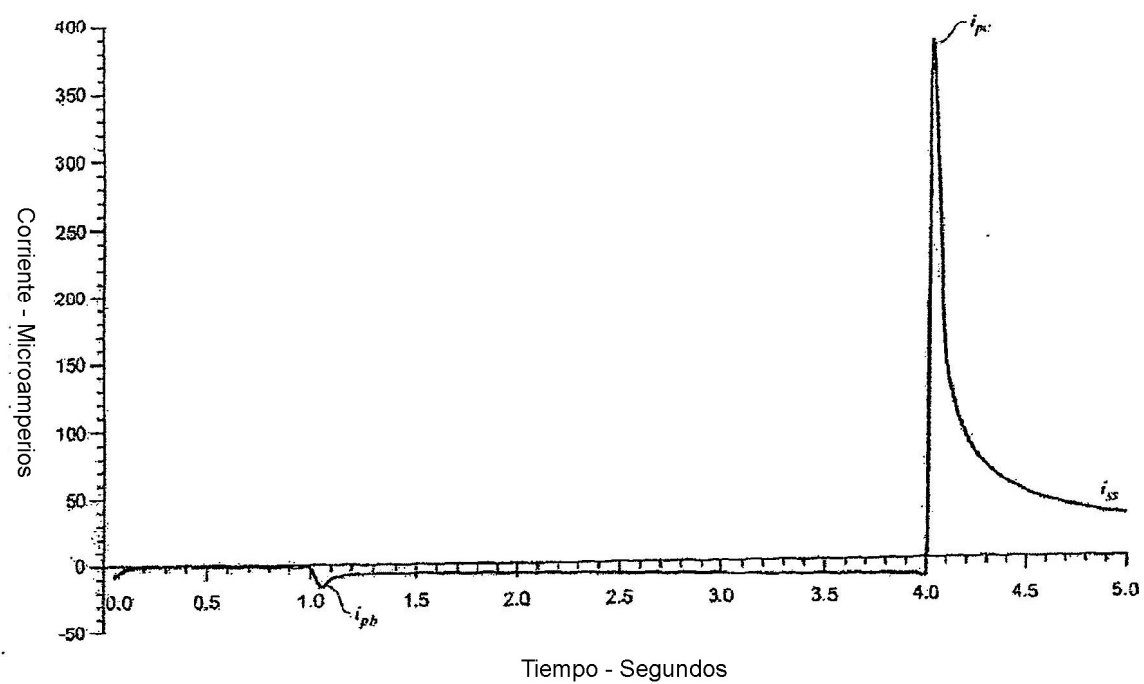


FIG. 7B

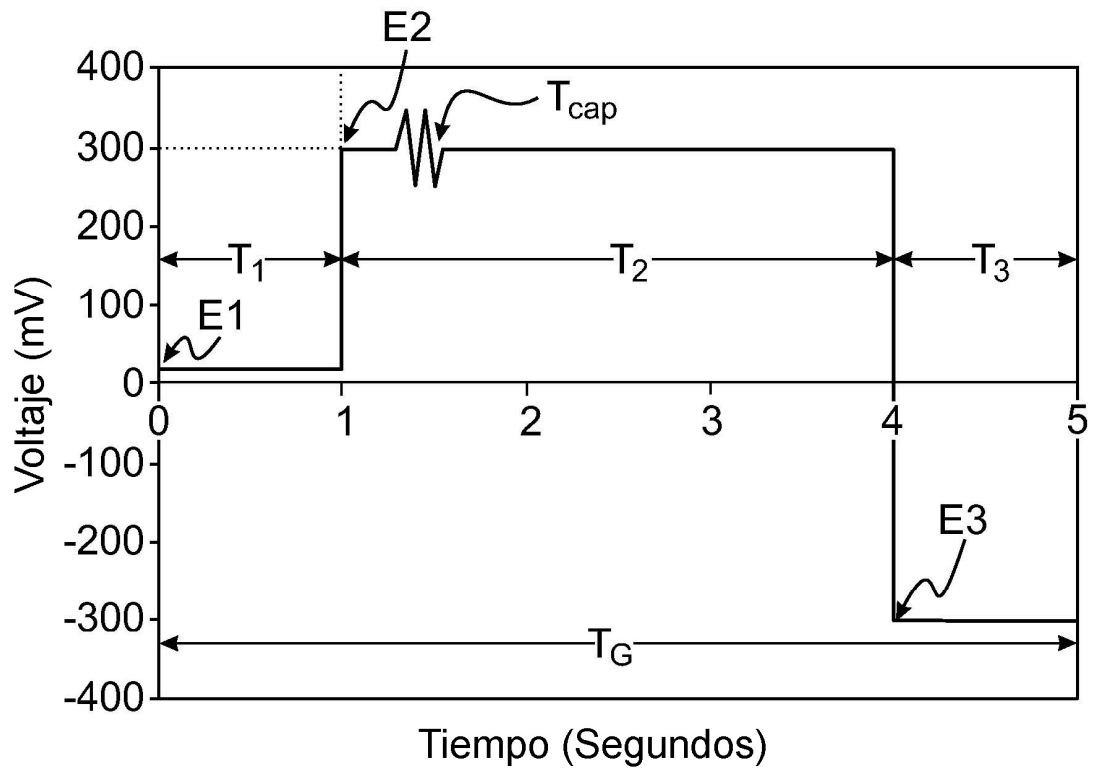


FIG. 8A

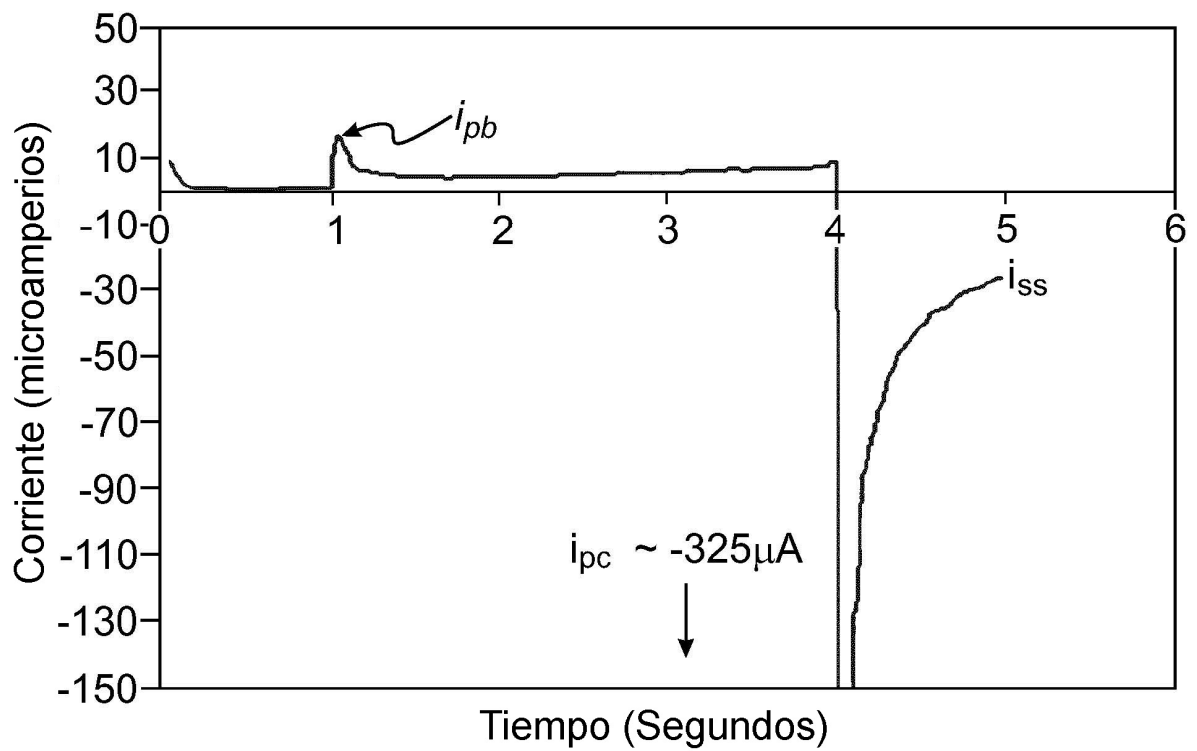


FIG. 8B

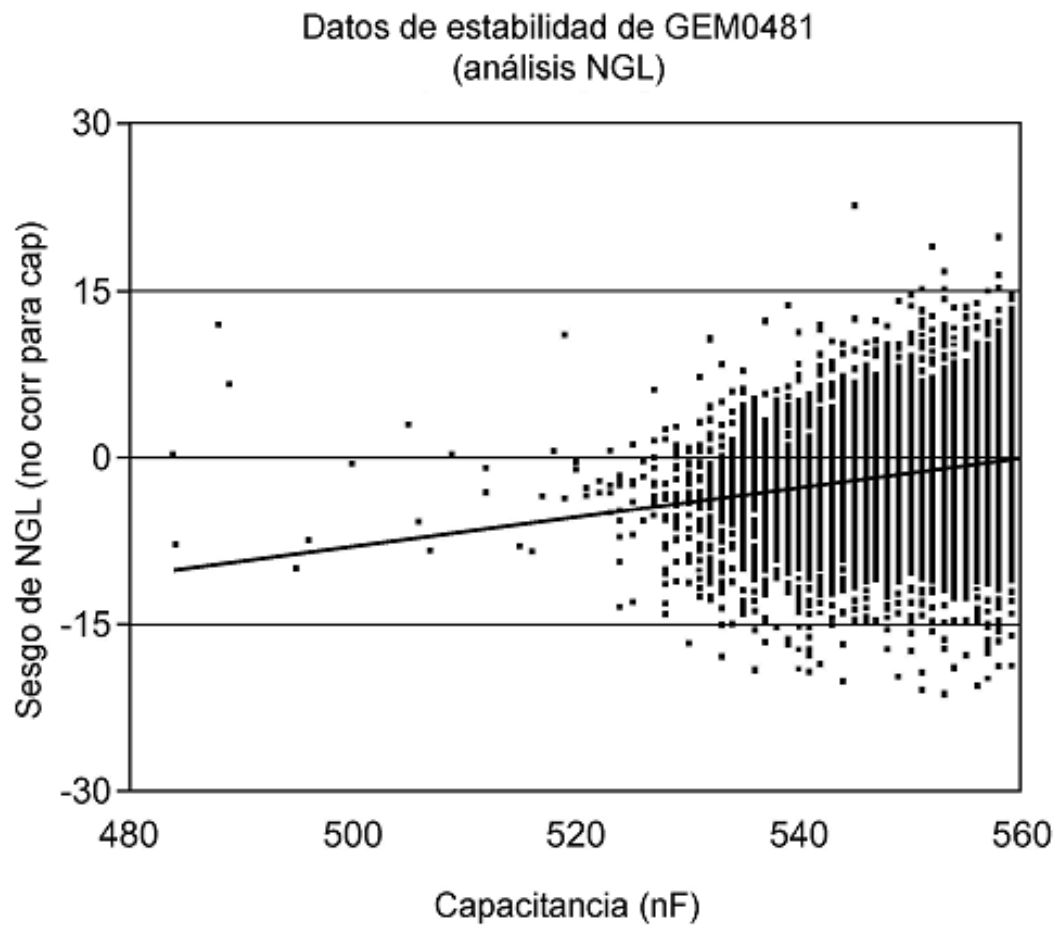


FIG. 9