

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 377 681**

51 Int. Cl.:
G01N 33/487 (2006.01)
G01N 33/66 (2006.01)
C12Q 1/54 (2006.01)
A61B 5/00 (2006.01)
C12Q 1/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09002602 .2**
96 Fecha de presentación: **07.03.2001**
97 Número de publicación de la solicitud: **2056107**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.05.2009**

54 Título: **Medición de sustancias en líquidos**

30 Prioridad:
08.03.2000 GB 0005564

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.03.2012

73 Titular/es:
**LIFESCAN SCOTLAND LTD
BEECHWOOD PARK NORTH
INVERNESS, IV2 3ED, SCOTLAND, GB**

72 Inventor/es:
**Davies, Oliver W.H.;
Leach, Christopher P. y
Alvarez-Icaza, Manuel**

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 377 681 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

Medición de sustancias en líquidos.

La presente invención se refiere a aparatos para medir la concentración de una sustancia en un líquido y particularmente, pero no exclusivamente, a aparatos para medir la concentración de glucosa en sangre o fluido intersticial.

5 Los dispositivos para medir los niveles de glucosa en la sangre tienen un valor incalculable para los diabéticos, especialmente los dispositivos que pueden ser usados por los propios pacientes, ya que así pueden vigilar sus propios niveles de glucosa y tomar una dosis apropiada de insulina. Por lo tanto es muy importante la precisión de tales dispositivos, ya que una lectura inadecuada podría conducir a la administración de un nivel erróneo de insulina, lo cual podría ser muy perjudicial.

10 También sucede que en todos los sistemas prácticos de medida de glucosa en sangre al menos una parte del dispositivo, es decir, la parte que se pone en contacto con la muestra de sangre, es desechable. Esto significa que es particularmente importante que pueda minimizarse el coste, particularmente de cualquier parte desechable, ya que generalmente el usuario necesitará con regularidad un gran número de la misma.

15 Actualmente los dispositivos conocidos para medir la glucosa favorecen un procedimiento de medida electroquímico en lugar de los antiguos procedimientos colorimétricos. El principio general es la medición de una corriente eléctrica entre dos partes sensoras respectivamente denominadas parte sensora de trabajo y de referencia. La parte sensora de trabajo comprende un electrodo sobre el cual se ha depositado una capa de reactivo de enzima que comprende una enzima y un compuesto mediador de electrones. Cuando se aplica un potencial a través de las partes sensoras se genera una corriente, a través de la enzima, debido a la transferencia de electrones entre la sustancia que se está midiendo (el sustrato de la enzima) y la superficie del electrodo. La corriente generada es proporcional tanto al área de la parte sensora como a la concentración de glucosa en la muestra de ensayo. Dado que supuestamente el área de la parte sensora de trabajo es conocida, la corriente eléctrica será proporcional a la concentración de glucosa.

20 Se ha reconocido en la técnica que si la parte sensora de trabajo no está totalmente cubierta con la sangre se obtienen resultados imprecisos, ya que se reduce el área efectiva. Se han propuesto diversos modos de afrontar este problema, dos de los cuales están desvelados en los documentos US 5628890 y US 5582697. Estos dos procedimientos se basan en un flujo unidireccional de sangre a través de la superficie de la tira de ensayo, y ambos inician la medida de prueba detectando la presencia del líquido de muestra en un electrodo o parte sensora situada aguas abajo de la parte sensora de trabajo.

25 La Patente Internacional WO9958709 desvela una tira de ensayo desechable, perfeccionada, que tiene tres o más electrodos. Esta tira está diseñada de manera que puedan mantenerse diferentes potenciales eléctricos, entre un pseudo contraelectrodo o electrodo de referencia común y cada uno de los otros electrodos, con la aplicación de un potencial común mediante un medidor amperimétrico. Esta posibilidad se consigue proporcionando a la tira de ensayo diferentes resistencias de circuito para cada uno de estos otros electrodos.

30 La Patente Europea EP0537761 proporciona un biosensor que comprende un sustrato aislante de la electricidad, un sistema principal de electrodos formado sobre el sustrato y que tiene un electrodo de trabajo y un contraelectrodo, una capa de reacción en contacto con el sistema principal de electrodos o en las cercanías del mismo y que contiene una oxidorreductasa, y un subsistema de electrodos de referencia situado con un intervalo respecto al sistema principal de electrodos y que tiene un electrodo de trabajo y un contraelectrodo.

35 Finalmente, la Patente Estadounidense US5628890 describe una tira de electrodos que incluye un soporte de electrodos, un contraelectrodo o electrodo de referencia dispuesto sobre el soporte, un electrodo de trabajo situado sobre el soporte y separado del contraelectrodo o electrodo de referencia, una capa de recubrimiento que define un espacio cerrado sobre los electrodos activo y de referencia y que tiene una abertura para que una muestra penetre en el espacio cerrado, y una pluralidad de capas de rejilla interpuestas en el espacio cerrado entre la capa de recubrimiento y el soporte, teniendo la capa de recubrimiento una abertura para aplicación de la muestra separada de dichos electrodos, y estando dicho electrodo de referencia separado de dicho electrodo de trabajo y situado en una posición remota desde y del lado opuesto de dicho electrodo de trabajo de dicha abertura. El electrodo de trabajo incluye una enzima capaz de catalizar una reacción consistente en un sustrato para la enzima o un sustrato catalíticamente reactivo con una enzima y un mediador capaz de transferir los electrones transferidos entre la reacción catalizada por la enzima y el electrodo de trabajo para crear una corriente representativa de la actividad de la enzima y representativa del compuesto.

40 Naturalmente, el problema de que exista insuficiente líquido de muestra, y por lo tanto la parte sensora de trabajo no esté completamente cubierta, puede reducirse disminuyendo el tamaño de la parte sensora de trabajo. Sin embargo, un área pequeña en la parte sensora de trabajo tiende a producir una mayor variabilidad de los resultados calibrados.

45 Los presentes inventores han comprobado que además de por un cubrimiento incompleto de la parte sensora de trabajo, los resultados imprecisos también pueden producirse por defectos ocasionales en la fabricación de las tiras de prueba para tales dispositivos, así como por los daños accidentales provocados a la parte sensora de trabajo, por ejemplo, por un usuario. Por lo que saben los inventores, la única manera práctica de afrontar este problema ha sido hasta el momento asegurar que el proceso de impresión utilizado para fabricar las tiras de prueba sea lo más preciso posible y disponer de un control de calidad adecuado.

Es un objeto de la presente invención mitigar los citados inconvenientes, al menos parcialmente.

50 La presente invención proporciona una tira de ensayo desechable para medir la concentración de una sustancia en un líquido de muestra, comprendiendo dicha tira de ensayo una parte sensora de referencia y una parte sensora de trabajo para generar portadores de carga en proporción a la concentración de dicha sustancia en el líquido de muestra; en el que

dicha tira de ensayo comprende además una segunda parte sensora de trabajo para generar portadores de carga en proporción a la concentración de dicha sustancia en el líquido de muestra.

Se apreciará pues que, según la quinta invención, el dispositivo de medición compara la corriente que pasa por las dos partes sensoras de trabajo, como consecuencia de la generación de portadores de carga, y da una indicación de error si las dos corrientes son demasiado diferentes, es decir, si la corriente en una parte sensora difiere demasiado de la que podría esperarse considerando la corriente en la otra. Este procedimiento no solamente puede detectar cuando una de las partes sensoras no está adecuadamente cubierta por el líquido de muestra, sino también detectar si existe un defecto de fabricación en o bien la parte sensora o si se ha dañado después de la fabricación, ya que incluso con las partes sensoras de trabajo cubiertas completamente, surgirá una corriente anómala en la parte sensora afectada en tales circunstancias.

De acuerdo con la invención el único tipo de defecto o daño que no se reconocería necesariamente es uno que afectase a ambas de las partes sensoras de trabajo en el mismo grado. Sin embargo, esto es lógicamente menos probable que un defecto que afecte a una parte sensora de trabajo individual y es así una mejora sobre la técnica previa. En la práctica una probabilidad tal se considera que es insignificante. En todo caso la invención no se limita a proporcionar solo dos partes sensoras de trabajo y la persona experta podría elegir por lo tanto proporcionar tres o más partes sensoras de trabajo para reducir adicionalmente la probabilidad de que ellas estén todas afectadas por un defecto idéntico.

Vista de otro modo, la invención proporciona una disposición mediante la cual, para un área total dada de la parte sensora de trabajo, y por lo tanto un volumen mínimo dado de la muestra, puede obtenerse la detección de un llenado inadecuado y de defectos o daños a la parte sensora de trabajo, dividiendo en dos el área de la parte sensora de trabajo.

Las dos partes sensoras de trabajo están dispuestas aguas abajo la una de la otra. Esto permite asegurar que una de las partes sensoras estará siempre completamente cubierta cuando la otra empiece a cubrirse, evitando así la posibilidad, aunque sea remota, de que no haya suficiente líquido de muestra para cubrir ambas partes sensoras, e incluso de que cada parte sensora esté parcialmente cubierta en una misma magnitud. Se apreciará, sin embargo, que aunque se considere aceptable el pequeño riesgo mencionado, las disposiciones según la invención permiten una flexibilidad en la colocación de las partes sensoras mucho mayor que los dispositivos conocidos, proporcionando a la vez una protección ante el uso de un volumen inadecuado de líquido de muestra, u otro uso incorrecto del producto, o daños al mismo. Más preferiblemente, ambas partes sensoras de trabajo se sitúan aguas abajo de la parte sensora de referencia.

Ambas partes sensoras comprenden el mismo material de trabajo. Adicionalmente, ambas partes sensoras de trabajo tienen la misma área. Las dos partes sensoras de trabajo son sustancialmente idénticas. Esto permite que el parámetro de diferencia incluya fácilmente una comparación directa entre las respectivas corrientes que pasan por las partes sensoras para determinar si se puede hacer una medición segura de la concentración de la sustancia.

El umbral utilizado para determinar una medida imprecisa puede elegirse según sea adecuado. Típicamente el umbral será elegido empíricamente, ya que el valor adecuado dependerá de la variabilidad inherente del proceso de fabricación, de la precisión deseada para los resultados, etc. En cierto modo existe una compensación entre la precisión que puede obtenerse fijando un umbral bajo y la proporción de mediciones que deben ser desechadas por ser demasiado imprecisas. Por lo tanto, el umbral deberá fijarse ventajosamente a un nivel en el que, por ejemplo, no se haga un daño apreciable a un paciente que dependa de los resultados para administrarse insulina.

El parámetro de diferencia puede ser un valor absoluto, por ejemplo la diferencia entre las corrientes medidas en cada parte sensora, aunque preferiblemente es adimensional, por ejemplo un porcentaje de una u otra de las corrientes medidas.

Preferiblemente las corrientes se miden después de un tiempo predeterminado, aunque ello no es esencial.

El valor real de la corriente utilizado para calcular la concentración de la sustancia puede justo ser el de una de las partes sensoras de trabajo, pero es preferible una combinación de las mismas, por ejemplo la suma o la media de las dos. Esto tiene la ventaja de que se utiliza al máximo el área de trabajo eficaz, lo cual ayuda a aumentar la precisión de los resultados obtenidos.

La invención, por lo tanto, está dirigida a un dispositivo para medir la concentración de glucosa en sangre, en el que las dos partes sensoras de trabajo y la parte sensora de referencia se proporcionan sobre una tira de ensayo desechable.

Breve descripción de los dibujos:

La Figura 1 muestra un miembro de base para una tira de ensayo según la invención;

La Figura 2 muestra la disposición de las pistas de carbono aplicadas sobre el miembro de base;

La Figura 3 muestra la capa de aislante aplicada sobre la tira;

La Figura 4 muestra la capa de reactivo de enzima;

La Figura 5 muestra una capa de adhesivo;

La Figura 6 muestra una capa de película hidrófila;

La Figura 7 muestra la capa de recubrimiento de la tira;

La Figura 8 es un gráfico de los resultados obtenidos sin utilizar un procedimiento según la invención; y

La Figura 9 es un gráfico similar a la Figura 8 obtenido utilizando un procedimiento según la invención.

Volviendo a la Figura 1, se muestra una tira oblonga 2 de poliéster que forma la base de una tira de ensayo para medir la concentración glucosa en una muestra de sangre. El elemento de base 2 está representado aislado, aunque en la práctica, al final de la fabricación, se corta un conjunto de tales tiras a partir de una hoja maestra grande.

5 La Figura 2 muestra la plantilla de tinta de carbono que, en este ejemplo, se aplica sobre el elemento de base mediante impresión por serigrafía, aunque podría usarse cualquier procedimiento de deposición adecuado conocido en la técnica. La capa de carbono comprende cuatro áreas distintas que están eléctricamente aisladas entre sí. La primera pista 4 forma, en el extremo distal de la misma, un electrodo 4b para una parte sensora contraria o de referencia. La pista 4 se extiende longitudinalmente formando un terminal de conexión 4a en su extremo proximal. Las pistas segunda y tercera 6, 8 forman en sus extremos distales unos electrodos 6b, 8b para dos partes sensoras de trabajo y unos correspondientes terminales de conexión 6a, 8a en sus extremos proximales. La cuarta área de carbono es simplemente un puente de conexión 10 que se provee para cerrar el circuito en un dispositivo adecuado de medición con el fin de que este se encienda cuando la tira de ensayo esté correctamente introducida.

10 La Figura 3 muestra la tercera capa, que también se aplica mediante impresión por serigrafía. Se trata de una máscara 12, insoluble al agua, que define una ventana sobre los electrodos 4b, 6b, 8b y controla así el tamaño del carbono expuesto, y por lo tanto el lugar en donde la capa 14 de reactivo de enzima (Figura 4) se pondrá en contacto con los electrodos de carbono. El tamaño y la forma de la ventana se fijan de tal modo que los dos electrodos 6b, 8b tengan un parche de enzima, de exactamente el mismo área, impreso sobre los mismos. Esto significa que, para un determinado potencial, cada parte sensora de trabajo dejará pasar teóricamente la misma cantidad de corriente eléctrica en presencia de una muestra de sangre.

15 Se imprime una capa de enzima, que en esta realización es una capa 14 de reactivo de la oxidasa de glucosa (Figura 4), sobre la máscara 12, y por lo tanto sobre los electrodos 4b, 6b, 8b a través de la ventana de la máscara, para formar respectivamente la parte sensora contraria o de referencia y las dos partes sensoras de trabajo. A continuación se imprime sobre la tira una capa de adhesivo de 150 µm con la plantilla que se muestra en la Figura 5. Por mayor claridad, esta plantilla está ampliada con respecto a las figuras anteriores. Tres áreas de adhesivo independientes 16a, 16b, 16c definen entre sí una cámara 18 de muestra.

20 Sobre el extremo distal de la tira se laminan dos secciones de película hidrófila 20 (Figura 6) y se sujetan mediante el adhesivo 16. La primera sección de película tiene el efecto de convertir la cámara 18 de muestra en un delgado canal que por acción capilar arrastra el líquido hacia sí y a lo largo del mismo. La capa final aparece en la Figura 7 y consiste en una cinta protectora 22 de plástico que tiene una parte transparente 24 en el extremo distal. Esto permite al usuario saber instantáneamente si una tira está usada y también ayuda a efectuar una comprobación visual rudimentaria de si se ha aplicado suficiente sangre.

25 A continuación se describirá el uso de la tira. La tira de ensayo se introduce en un dispositivo medidor. La parte de puente 10 completa un circuito del dispositivo y enciende automáticamente el dispositivo. El dispositivo tiene además unos contactos para conectarse a los terminales 4a, 6a, 8a de la tira. El dispositivo medidor aplica un potencial de 400 mV entre la parte sensora contraria o de referencia y cada una de las dos partes sensoras de trabajo a través de los terminales anteriormente mencionados.

30 A continuación se coloca una gota de sangre sobre el extremo distal de la tira. La acción capilar arrastra la sangre a lo largo de la cámara 18 de muestra y sobre la parte sensora contraria o de referencia y las dos partes sensoras de trabajo.

35 Pasado un tiempo predeterminado se mide la corriente que pasa por cada parte sensora de trabajo y se comparan las dos medidas. Si difieren en más del 10% se muestra un mensaje de error en el dispositivo medidor, y debe repetirse la prueba. Sin embargo, si están dentro del 10% la una de la otra, se suman las dos corrientes en el dispositivo y se convierten en un nivel de glucosa que se muestra en un visor de cristal líquido.

40 Se realizó un experimento comparativo utilizando una tira, fabricada según se ha indicado, con objeto de ejemplarizar los beneficios alcanzables según la invención. Durante el experimento se aplicaron sobre tales tiras unas gotas de sangre cuyo volumen fue incrementándose desde 1 a 2 microlitros, a escalones de 0,2 microlitros, y con una concentración de glucosa constante, repitiéndose cada volumen 8 veces. Se midió y se registró la corriente existente en cada parte sensora de trabajo. Los resultados están reflejados en la Tabla 1 adjunta a esta descripción.

45 En la primera parte de la prueba se sumaron simplemente las dos corrientes para simular una sola parte sensora de trabajo que tuviera las áreas combinadas. Estos resultados están dibujados en la Figura 8.

En la segunda mitad de la prueba, se compararon primero las dos corrientes. Sólo si diferían en menos del 10% se sumaban la una a la otra y se daban como resultado válido. Los valores que diferían en más del 10% eran desechados. Los resultados de esta segunda parte están dibujados en la Figura 9.

50 Se aprecia inmediatamente que el segundo juego de resultados es significativamente más preciso, es decir, presenta una variación mucho menor. Además, puesto que en la práctica las dos partes sensoras de trabajo sólo darán resultados mutuamente consistentes si ambas están totalmente cubiertas, el segundo juego de resultados es también significativamente más preciso que el primero, ya que puede suponerse sin riesgo que los resultados sólo se dan realmente cuando ambas partes sensoras de trabajo están totalmente cubiertas.

55 Se apreciará por lo tanto que la presente invención permite la detección y el rechazo de aquellas pruebas que hayan tenido insuficiente sangre aplicada sobre la tira de ensayo, es decir, aquellas en las que se haya usado incorrectamente la tira de ensayo. Igualmente se permitirá también la detección y el rechazo de las tiras de prueba que sean defectuosas, bien por daño o defecto de fabricación

ES 2 377 681 T3

Los expertos en la técnica apreciarán que dentro del ámbito de la invención son posibles muchas variaciones sobre lo anteriormente descrito. Por ejemplo, la invención puede ser utilizada para medir el nivel de cualquier sustancia en cualquier líquido, no sólo glucosa en sangre.

5 Además, la cifra de 10% de diferencia usada en la realización anteriormente descrita es puramente ejemplar, y puede usarse cualquier cifra adecuada.

Tabla 1

Volumen μL	Sensor de trabajo 1: μA	Sensor de trabajo 2: μA	% diferencia	Con detección de error	Sin detección de error
1	7,07	0,00	-706800		7,07
1	6,94	5,98	-16,2175732		12,92
1	5,53	0,01	-92050		5,54
1	6,99	7,09	1,42393909	14,09	14,09
1	7,34	7,02	-4,59016393	14,35	14,35
1	7,16	6,79	-5,49742078	13,94	13,94
1	7,01	3,47	-102,13441		10,48
1	7,07	5,69	-24,2578605		12,77
1,2	7,18	4,54	-58,2286847		11,72
1,2	7,00	6,78	-3,35055351	13,78	13,78
1,2	7,09	1,79	-297,032475		8,88
1,2	6,31	0,00	-157550		6,31
1,2	6,78	6,79	0,11788977	13,56	13,56
1,2	6,95	6,59	-5,4029443	13,53	13,53
1,2	6,62	6,28	-5,36795158	12,89	12,89
1,2	7,23	3,78	-91,2721502		11,01
1,4	7,16	6,90	-3,76811594	14,06	14,06
1,4	7,14	6,94	-2,88184438	14,08	14,08
1,4	7,17	7,02	-2,13675214	14,19	14,19
1,4	7,02	6,01	-1,5918958	13,93	13,93
1,4	6,95	6,91	-0,5788712	13,86	13,86
1,4	6,93	6,88	-0,72674419	13,81	13,81
1,4	7,09	6,92	-2,4566474	14,01	14,01
1,4	7,25	7,40	2,02702703	14,65	14,65
1,6	7,808	6,59	-18,4825493		14,40
1,6	6,774	6,589	-2,80770982	13,36	13,36
1,6	6,928	6,904	-0,34762457	13,83	13,83
1,6	6,892	6,453	-6,80303735	13,35	13,35
1,6	7,087	7,314	3,10363686	14,40	14,40

ES 2 377 681 T3

(continuación)

1,6	7,257	6,947	-4,46235785	14,20	14,20
1,6	6,501	6,306	-3,09229305	12,81	12,81
1,6	6,811	6,755	-0,82901554	13,57	13,57
1,8	7,145	6,536	-9,31762546	13,68	13,68
1,8	7,021	6,612	-6,18572293	13,63	13,63
1,8	6,917	6,828	-1,30345636	13,75	13,75
1,8	6,971	6,78	-2,81710914	13,75	13,75
1,8	7,016	6,941	-1,08053595	13,96	13,96
1,8	6,977	7,179	2,81376236	14,16	14,16
1,8	6,946	6,794	-2,23726828	13,74	13,74
1,8	7,203	7,183	-0,27843519	14,39	14,39
2	7,145	6,536	-9,31762546	13,68	13,68
2	7,021	6,621	-6,18572293	13,63	13,63
2	6,917	6,828	-1,30345636	13,75	13,75
2	6,971	6,78	-2,81710914	13,75	13,75
2	7,016	6,941	-1,08053595	13,96	13,96
2	6,977	7,179	2,81376236	14,16	14,16
2	6,946	6,794	-2,23726818	13,74	13,74
2	7,203	7,183	-0,27843519	14,39	14,39

REIVINDICACIONES

1. Una tira de ensayo desechable para medir la concentración de una sustancia en un líquido de muestra, comprendiendo dicho dispositivo:

5 Una primera área activa sensora de trabajo para generar portadores de carga en proporción a la concentración de dicha sustancia en el líquido de muestra; dicha primera área activa sensora de trabajo comprende un electrodo (8b);

10 una segunda área activa sensora de trabajo, dicha segunda área activa sensora de trabajo comprende un electrodo (6b); y un sensor de referencia (4b) situado aguas arriba de dichas primera y segunda áreas activas sensoras de trabajo, cuyo sensor de referencia es una referencia común tanto para la primera como para las segundas áreas activas sensoras de trabajo, **caracterizada porque** dicha segunda área activa sensora de trabajo está situada aguas abajo de dicha primera área activa sensora de trabajo y genera portadores de carga en proporción a la concentración de dicha sustancia en el líquido de muestra,

15 dichas primera y segunda áreas activas sensoras de trabajo son sustancialmente idénticas, de tal manera que en ausencia de una condición de error, la cantidad de dichos portadores de carga generada por dicha primera área activa sensora de trabajo es sustancialmente idéntica a la cantidad de dichos portadores de carga generada por dicha segunda área activa sensora de trabajo y,

dicho sensor de referencia y dichas primera y segunda partes de sensor de trabajo, dispuestas de tal manera que el líquido de muestra está obligado a fluir sustancialmente en una dirección a través de dicho sensor de referencia y dichas primera y segunda áreas activas sensoras de trabajo.

20 2. La tira de ensayo desechable reivindicada en la reivindicación 1, dispuesta de manera que el líquido de muestra está obligado a fluir sustancialmente en una dirección.

3. La tira de ensayo desechable reivindicada en la reivindicación 1 dispuesta para medir dichas corrientes después de un tiempo predeterminado tras la aplicación de la muestra.

4. La tira de ensayo desechable de la reivindicación 1 comprende además:

25 Un miembro de base, en el que las dos áreas activas sensoras de trabajo se proporcionan sobre el miembro de base.

5. La tira de ensayo desechable como se reivindica en la reivindicación 1 ó 4, en la que la sustancia a medir es glucosa, y cada una de las áreas activas sensoras de trabajo genera portadores de carga en proporción a la concentración de glucosa en el líquido de muestra.

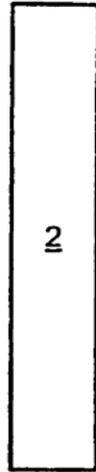


FIG. 1

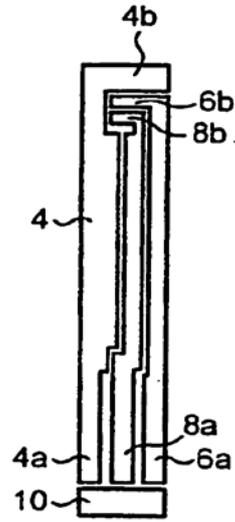


FIG. 2



FIG. 3



FIG. 4

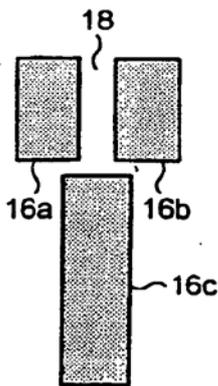


FIG. 5

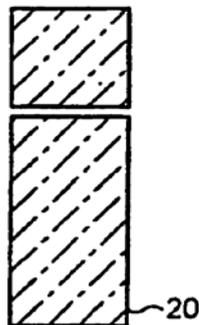


FIG. 6

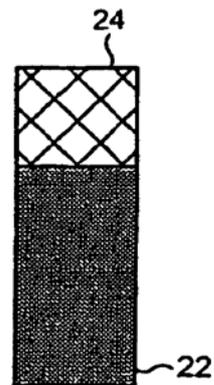


FIG. 7

Estudio de volumen sin comprobación de error en el sitio. N = 8. Glucosa = 455 mg/dl

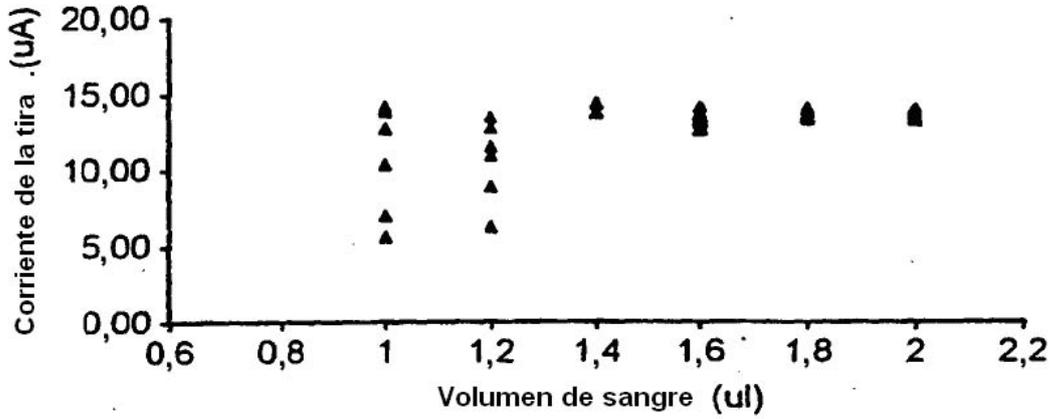


FIG. 8

Estudio de volumen con comprobación de error en el sitio. N = 8. Glucosa = 455 mg/dl

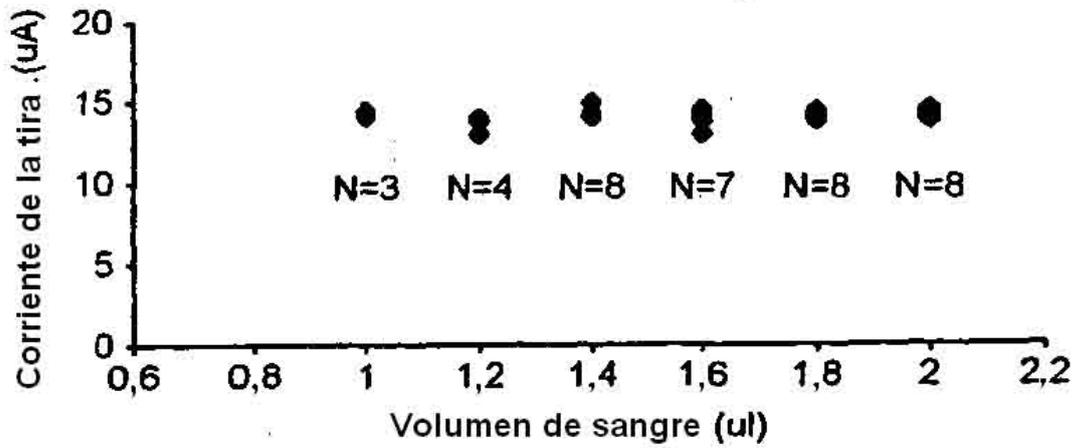


FIG. 9