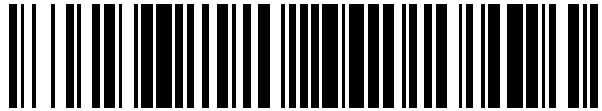


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 456 899**

51 Int. Cl.:

G01N 27/22 (2006.01)

G01N 27/327 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.02.2011** **E 11705653 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.01.2014** **EP 2539711**

54 Título: **Detección de capacitancia en ensayo electroquímico**

30 Prioridad:

25.02.2010 US 308167 P

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

23.04.2014

73 Titular/es:

LIFESCAN SCOTLAND LIMITED (100.0%)
Beechwood Park North Inverness
Inverness-shire IV2 3ED, GB

72 Inventor/es:

ELDER, DAVID y
RIPPEL, SVEN

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO FACES, José

ES 2 456 899 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).

Detección de capacitancia en ensayo electroquímico**DESCRIPCIÓN****5 Antecedentes**

La detección de analitos en fluidos fisiológicos, por ejemplo, sangre o productos derivados de la sangre, es de importancia cada vez mayor para la sociedad de hoy en día. Los ensayos de detección de analitos se usan en una variedad de aplicaciones, que incluyen pruebas de laboratorio clínico, pruebas en el propio domicilio, etc., en los que los resultados de tales pruebas desempeñan una función importante en el diagnóstico y gestión en una variedad de condiciones de enfermedad. Analitos de interés incluyen glucosa para el control de diabetes, colesterol y similares. En respuesta a esta importancia creciente de la detección de analitos se han desarrollado una variedad de protocolos y dispositivos de detección de analitos para uso tanto clínico como en el propio domicilio.

15 Un tipo de procedimiento que se emplea para la detección de analitos es un procedimiento electroquímico. En tales procedimientos, una muestra de líquido acuoso se coloca en una cámara receptora de muestra en una celda electroquímica que incluye dos electrodos, por ejemplo, un contraelectrodo y un electrodo de trabajo. El analito se deja reaccionar con un reactivo redox para formar una sustancia oxidable (o reducible) en una cantidad correspondiente a la concentración de analito. La cantidad de sustancia oxidable (o reducible) presente se estima entonces electroquímicamente y se relaciona con la cantidad de analito presente en la muestra inicial. El documento WO 03/069304 desvela varios procedimientos para determinar la capacitancia de biosensores.

25 Tales sistemas son susceptibles a diversos modos de ineficiencia y/o error. Por ejemplo, variaciones en las temperaturas pueden afectar los resultados del procedimiento. Esto es especialmente relevante cuando el procedimiento se lleva a cabo en un entorno no controlado, como es frecuentemente el caso en aplicaciones en el propio domicilio o en países del tercer mundo. Los errores también pueden producirse cuando el tamaño de muestra es insuficiente para conseguir un resultado preciso. Tiras reactivas parcialmente llenas pueden dar posiblemente un resultado impreciso debido a que las corrientes de prueba medidas son proporcionales al área del electrodo de trabajo que está humedecido con la muestra. Así, las tiras reactivas parcialmente llenas pueden proporcionar bajo ciertas condiciones una concentración de glucosa que está negativamente polarizada.

Resumen de la divulgación

35 Los solicitantes creen que se han ignorado los efectos de la resistencia de la tira en paralelo en la determinación de tiras de prueba de biosensor llenas, conduciendo a una alta medición de la imprecisión de la capacitancia en una tira reactiva, especialmente cuando se encuentra menor resistencia en paralelo. Realizaciones a modo de ejemplo de la invención de los solicitantes tienen en cuenta este efecto y al mismo tiempo obvian la necesidad de determinar la resistencia en una cámara de prueba de biosensor.

40 En un aspecto se proporciona un procedimiento de determinación de la capacitancia de un biosensor. El biosensor incluye una cámara que tiene dos electrodos dispuestos en la cámara y acoplados a un microcontrolador. El procedimiento puede lograrse: iniciando una reacción electroquímica en la cámara del biosensor; aplicando un voltaje oscilante de una frecuencia predeterminada a la cámara; determinando un ángulo de fase entre una salida de corriente y el voltaje oscilante de la cámara; y calculando una capacitancia de la cámara basándose en un producto de la salida de corriente y un seno del ángulo de fase dividido entre un producto de dos veces pi veces la frecuencia y el voltaje.

50 En otro aspecto se proporciona un sistema de medida de analitos que incluye una tira de prueba de analitos y medidor de analitos. La tira de prueba de analitos incluye un sustrato que tiene un reactivo dispuesto sobre la misma, y al menos dos electrodos próximos al reactivo en la cámara de prueba. El medidor de analitos incluye un conector a puerto de la tira dispuesto para conectarse a los dos electrodos, una fuente de alimentación y un microcontrolador eléctricamente acoplado al conector a puerto de la tira y la fuente de alimentación. El microcontrolador está programado para: iniciar una reacción electroquímica en la cámara del biosensor; aplicar un voltaje oscilante de una frecuencia predeterminada a la cámara; determinar un ángulo de fase entre una salida de corriente y el voltaje oscilante de la cámara; y calcular una capacitancia de la cámara basándose en un producto de la salida de corriente y un seno del ángulo de fase dividido entre un producto de dos veces pi veces la frecuencia y el voltaje.

60 Estas y otras realizaciones, características y ventajas serán evidentes para aquellos expertos en la materia cuando se tomen con referencia a la siguiente descripción más detallada de diversas realizaciones a modo de ejemplo de la invención conjuntamente con los dibujos adjuntos que primeramente se describen brevemente.

Breve descripción de las figuras

65 Los dibujos adjuntos, que se incorporan en el presente documento y constituyen parte de esta memoria descriptiva, ilustran realizaciones presentemente preferidas de la invención y, junto con la descripción general facilitada

anteriormente y la descripción detallada facilitada más adelante, sirven para explicar características de la invención (en la que números similares representan elementos similares).

5 La Figura 1 ilustra un sistema de medida de analitos a modo de ejemplo que incluye un medidor de analitos y tira reactiva.
 La Figura 2 ilustra en vista esquemática simplificada una placa de circuito a modo de ejemplo para el medidor de la Figura 1.
 La Figura 3 ilustra una vista en perspectiva en despiece ordenado de la tira reactiva de la Figura 1.
 La Figura 4 ilustra un esquema simplificado de los componentes para determinar la capacitancia de una tira reactiva llena.
 10 La Figura 5A ilustra la aplicación de voltaje con el tiempo aplicado a la tira reactiva.
 La Figura 5B ilustra la respuesta de corriente medida de la tira reactiva con el tiempo.
 La Figura 6A ilustra un muestreo de la salida de corriente indicada en el área 602.
 La Figura 6B ilustra la salida de corriente alterna una vez el componente de corriente continua se ha eliminado de los datos muestreados de la Figura 6A.
 15 Las Figuras 6C y 6D ilustran el ángulo de fase entre el voltaje alterno aplicado a la tira reactiva y la salida de corriente alterna de la tira reactiva.
 La Figura 6E ilustra una interpolación de los datos muestreados para determinar el punto de cruce de la Figura 6D para comparación con el punto de cruce de la corriente aplicada de la Figura 6C.
 20 La Figura 7 ilustra un diagrama de flujo a modo de ejemplo del procedimiento para determinar la capacitancia en la tira reactiva a modo de ejemplo.
 La Figura 8A ilustra el porcentaje de error de las realizaciones a modo de ejemplo frente a un sistema conocido y otras técnicas relacionadas de los solicitantes.
 La Figura 8B ilustra la distribución de capacitancia de técnicas de medición de capacitancia respectivas con respecto al intervalo de resistencia en la tira reactiva a modo de ejemplo.
 25

Descripción detallada de las figuras a modo de ejemplo

30 La siguiente descripción detallada debe leerse con referencia a los dibujos, en los que elementos similares en diferentes dibujos se enumeran idénticamente. Los dibujos, que no están necesariamente a escala, representan realizaciones seleccionadas y no pretenden limitar el alcance de la invención. La descripción detallada ilustra a modo de ejemplo, no a modo de limitación, los principios de la invención. Esta descripción permitirá claramente que un experto en la materia haga y use la invención, y describe varias realizaciones, adaptaciones, variaciones, alternativas y usos de la invención, que incluyen lo que se cree presentemente que es el mejor modo de llevar a cabo la invención.
 35

Como se usa en el presente documento, el término “aproximadamente” para cualquier valor numérico o intervalo indica una tolerancia dimensional adecuada que permite que la parte o colección de componentes funcionen para su fin previsto como se describe en el presente documento. Además, como se usa en el presente documento, los términos “paciente,” “huésped,” “usuario” y “sujeto” se refieren a cualquier sujeto humano o animal y no pretenden limitar los sistemas o procedimientos al uso humano, aunque el uso de la invención objeto en un paciente humano representa una realización preferida.
 40

Los sistemas y procedimientos objeto son adecuados para su uso en la determinación de una amplia variedad de analitos en una amplia variedad de muestras, y son particularmente aptos para uso en la determinación de analitos en sangre completa, plasma, suero, fluido intersticial, o derivados de los mismos. En una realización a modo de ejemplo, un sistema de prueba de glucosa basado en un diseño de celda de capa fina con electrodos opuestos y detección electroquímica tripulsada que es rápido (por ejemplo, tiempo de análisis de aproximadamente 5 segundos) requiere una pequeña muestra (por ejemplo, aproximadamente 0,4 μ l (microlitros)), y puede proporcionar fiabilidad y exactitud mejorada de medidas de glucosa en sangre. En la celda de reacción, 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. Puede utilizarse un potenciostato para aplicar una forma de onda de potencial tri-pulsado al electrodo de trabajo y el contraelectrodo, produciendo corrientes transitorias de prueba usadas para calcular la concentración de glucosa. Además, puede usarse información adicional obtenida de las corrientes transitorias de prueba para discriminar entre matrices de muestra y corregir la variabilidad en muestras de sangre debido a hematocrito, variación de temperatura, componentes electroquímicamente activos e identificar posibles errores del sistema.
 45
 50
 55

Los procedimientos objeto pueden usarse, en principio, con cualquier tipo de celda electroquímica que tenga primer y segundo electrodos separados y una capa de reactivo. Por ejemplo, una celda electroquímica puede estar en forma de una tira reactiva. En un aspecto, la tira reactiva puede incluir dos electrodos opuestos separados por un fino espaciador para definir una cámara receptora de muestra o zona en la que se localiza una capa de reactivo. Un experto en la materia apreciará que también pueden usarse otros tipos de tiras reactivas, que incluyen, por ejemplo, tiras reactivas con electrodos co-planares con los procedimientos descritos en el presente documento.
 60
 65

La Figura 1 ilustra un sistema de gestión de la diabetes que incluye una unidad 10 de gestión de datos de la diabetes

y un biosensor en forma de una tira 80 reactiva de glucosa. Obsérvese que la unidad de gestión de datos (UGD) de la diabetes puede denominarse una unidad de medición y gestión del analito, un medidor de glucosa, un medidor y un dispositivo de medición de analitos. En una realización, la UGD puede combinarse con un dispositivo de administración de insulina, un dispositivo de prueba de analitos adicional y un dispositivo de administración de fármacos. La UGD puede conectarse al ordenador 26 o servidor 70 mediante un cable o una tecnología inalámbrica adecuada tal como, por ejemplo, GSM, CDMA, Bluetooth, WiFi y similares.

Con referencia de nuevo a la Figura 1, el medidor 10 de glucosa puede incluir una carcasa 11, botones de interfaz de usuario (16, 18 y 20), una pantalla 14 y una abertura 22 de puerto de la tira. Los botones de la interfaz de usuario (16, 18 y 20) pueden configurarse para permitir la entrada de datos, navegación de menú y ejecución de comandos. El botón 18 de la interfaz de usuario puede estar en forma de un interruptor de palanca de dos vías. Los datos pueden incluir valores representativos de concentración de analitos, y/o información, que están relacionados con el estilo de vida cotidiano de un individuo. La información, que está relacionada con el estilo de vida cotidiano, puede incluir consumo de alimentos, uso de medicación, incidentes de reconocimientos médicos, y condición de salud general y niveles de ejercicio de un individuo.

Los componentes electrónicos del medidor 10 pueden estar dispuestos sobre una placa 34 de circuito que está dentro de la carcasa 11. La Figura 2 ilustra (en forma esquemática simplificada) los componentes electrónicos dispuestos sobre una superficie superior de la placa 34 de circuito. Sobre la superficie superior, los componentes electrónicos pueden incluir una abertura 308 de puerto de la tira, un microcontrolador 38, una memoria 306 rápida no volátil, un puerto 13 de datos, un reloj 42 en tiempo real y una pluralidad de amplificadores operacionales (46 - 49). Sobre la superficie inferior, los componentes electrónicos pueden incluir una pluralidad de interruptores analógicos, un conductor de luz de fondo y una memoria de solo lectura programable eléctricamente regrabable (EEPROM, no mostrada). El microcontrolador 38 puede conectarse eléctricamente a la abertura 308 de puerto de la tira, memoria 306 rápida no volátil, puerto 13 de datos, reloj 42 en tiempo real, la pluralidad de amplificadores operacionales (46 - 49), la pluralidad de interruptores analógicos, el conductor de luz de fondo y la EEPROM.

Con referencia de nuevo a la Figura 2, la pluralidad de amplificadores operacionales puede incluir amplificadores operacionales de etapa de ganancia (46 y 47), un amplificador 48 operacional de trans-impedancia y un amplificador 49 operacional del conductor de polarización. La pluralidad de amplificadores operacionales puede configurarse para proporcionar una porción de la función del potencióstato y la función de medición de la corriente. La función de potencióstato puede referirse a la aplicación de un voltaje de prueba entre al menos dos electrodos de una tira reactiva. La función de corriente puede referirse a la medición de una corriente de prueba resultante del voltaje de prueba aplicado. La medición de corriente puede realizarse con un convertor de corriente a voltaje. El microcontrolador 38 puede estar en forma de un microprocesador de señales mixtas (MSP) tal como, por ejemplo, el MSP 430 de Texas Instrument. El MSP 430 puede configurarse para también realizar una porción de la función de potencióstato y la función de medición de corriente. Además, el MSP 430 también pueden incluir memoria volátil y no volátil. En otra realización, muchos de los componentes electrónicos pueden integrarse con el microcontrolador en forma de un circuito integrado para aplicaciones específicas (CIAE).

El conector 308 a puerto de la tira puede localizarse próximo a la abertura 22 de puerto de la tira y configurarse para formar una conexión eléctrica con la tira reactiva. La pantalla 14 puede estar en forma de una pantalla de cristal líquido para informar de niveles de glucosa medidos, y para facilitar la entrada de información relacionada con el estilo de vida. La pantalla 14 puede incluir opcionalmente una luz de fondo. El puerto 13 de datos puede aceptar un conector adecuado unido a un conductor de conexión, permitiendo así que el medidor 10 de glucosa se conecte a un dispositivo externo tal como un ordenador personal. El puerto 13 de datos puede ser cualquier puerto que permita la transmisión de datos tales como, por ejemplo, un puerto en serie, USB o en paralelo.

El reloj 42 en tiempo real puede configurarse para almacenar la hora actual relacionada con la región geográfica en la que el usuario se localiza y también para medir el tiempo. El reloj 42 en tiempo real puede incluir un circuito 45 de reloj, un cristal 44 y un supercapacitor 43. La UGD puede configurarse para conectarse eléctricamente a una fuente de alimentación tal como, por ejemplo, una batería. El supercapacitor 43 puede configurarse para proporcionar potencia durante un periodo prolongado de tiempo para alimentar el reloj 42 en tiempo real en caso de que haya una interrupción en la fuente de alimentación. Así, cuando una batería se descarga o se sustituye, el reloj en tiempo real no tiene que volver a ser ajustado por el usuario en un momento apropiado. El uso del reloj 42 en tiempo real con el supercapacitor 43 puede mitigar el riesgo de que un usuario pueda volver a ajustar el reloj 42 en tiempo real incorrectamente.

La Figura 3 ilustra una tira 80 reactiva a modo de ejemplo, que incluye un cuerpo alargado que se extiende de un extremo 80 distal a un extremo 82 proximal, y que tiene bordes laterales. Como se muestra aquí, la tira 80 reactiva también incluye una primera capa 66a de electrodo, capa 66b aislante, una segunda capa 64a de electrodo, capa 64b aislante y un espaciador 60 emparedado entre las dos capas 64a y 66a de electrodo. La primera capa 66a de electrodo puede incluir un primer electrodo 67a, una primera pista 76 de conexión y una primera zona 47 de contactos, en la que la primera pista 76 de conexión conecta eléctricamente la primera capa 66a de electrodo con la primera zona 67 de contactos, como se muestra en las Figuras 3 y 4. Obsérvese que el primer electrodo 67a es una porción de la primera capa 66a de electrodo que está inmediatamente debajo de la capa 72 de reactivo.

5 Similarmente, la segunda capa 64a de electrodo puede incluir un segundo electrodo 67b, una segunda pista 78 de conexión y una segunda zona 78 de contactos, en la que la segunda pista 78 de conexión conecta eléctricamente el segundo electrodo 67b con la segunda zona 78 de contactos, como se muestra en las Figuras 3 y 4. Obsérvese que el segundo electrodo incluye una porción de la segunda capa 64a de electrodo que está por encima de la capa 72 de reactivo.

10 Como se muestra en la Figura 3, la cámara 61 receptora de muestra se define por el primer electrodo, el segundo electrodo y el espaciador 60 próximo al extremo 80 distal de la tira 80 reactiva. El primer electrodo 67a y el segundo electrodo 67b pueden definir el fondo y la parte superior de la cámara 61 receptora de muestra, respectivamente. Un área 68 de corte del espaciador 60 puede definir las paredes laterales de la cámara 61 receptora de muestra. En un aspecto, la cámara 61 receptora de muestra puede incluir puertos 70 que proporcionan una entrada de muestra y/o una ventilación. Por ejemplo, uno de los puertos puede permitir que acceda una muestra fluida y el otro puerto puede permitir que acceda aire. En una realización a modo de ejemplo, la primera capa 66a de electrodo y la segunda capa 64a de electrodo pueden estar hechas de paladio pulverizado y oro pulverizado, respectivamente. Materiales adecuados que pueden emplearse como espaciador 60 incluyen una variedad de materiales aislantes tales como, por ejemplo, plásticos (por ejemplo, PET, PETG, poliimida, policarbonato, poliestireno), silicona, cerámica, vidrio, adhesivos, y combinaciones de los mismos. En una realización, el espaciador 60 puede estar en forma de un adhesivo de doble cara recubierto sobre lados opuestos de una hoja de poliéster en la que el adhesivo puede ser sensible a la presión o activarse por calor.

20 Con referencia de nuevo a la Figura 3, el área del primer electrodo y el segundo electrodo pueden definirse por los dos bordes laterales y el área 68 de corte. Obsérvese que el área puede definirse como la superficie de la capa de electrodo que está humedecida por muestra líquida. En una realización, la porción adhesiva de espaciador 60 puede entremezclarse y/o disolver parcialmente la capa de reactivo de manera que el adhesivo forme un enlace con la primera capa 66a de electrodo. Un enlace de adhesivo tal ayuda a definir la porción de la capa de electrodo que puede humedecerse por muestra líquida y también electrooxidar o electrorreducir el mediador.

30 Tanto el primer electrodo como el segundo electrodo pueden realizar la función de un electrodo de trabajo dependiendo de la magnitud y/o polaridad del voltaje de prueba aplicado. El electrodo de trabajo puede medir una corriente de prueba limitante que es proporcional a la concentración de mediador reducido. Por ejemplo, si la especie limitante de la corriente es un mediador reducido (por ejemplo, ferrocianuro), entonces puede oxidarse en el primer electrodo en tanto que el voltaje de prueba sea suficientemente inferior al potencial del mediador rédox con respecto al segundo electrodo. En una situación tal, el primer electrodo realiza la función del electrodo de trabajo y el segundo electrodo realiza la función de un contraelectrodo/electrodo de referencia. Obsérvese que un experto en la materia puede referirse a un contraelectrodo/electrodo de referencia simplemente como un electrodo de referencia o un contraelectrodo. Se produce una oxidación limitante cuando se ha agotado todo el mediador reducido en la superficie del electrodo de trabajo de forma que la corriente de oxidación medida sea proporcional al flujo de mediador reducido que difunde de la disolución en masa hacia la superficie del electrodo de trabajo. El término disolución en masa se refiere a una porción de la disolución suficientemente alejada del electrodo de trabajo en la que el mediador reducido no está localizado dentro de una zona de agotamiento. Debe observarse que, a menos que se establezca de otro modo para la tira 80 reactiva, todos los potenciales aplicados por el medidor 10 de prueba se establecerán en lo sucesivo con respecto al segundo electrodo. Similarmente, si el voltaje de prueba es suficientemente superior al potencial del mediador rédox, entonces el mediador reducido puede oxidarse en el segundo electrodo como corriente limitante. En una situación tal, el segundo electrodo realiza la función del electrodo de trabajo y el primer electrodo realiza la función del contraelectrodo/electrodo de referencia.

50 Con referencia a la Figura 3, la tira 80 reactiva puede incluir uno o más electrodos de trabajo y un contraelectrodo. La tira 80 reactiva también puede incluir una pluralidad de zonas de contactos eléctricos, en la que cada electrodo puede estar en comunicación eléctrica con al menos una zona de contacto eléctrico. El conector 308 a puerto de la tira puede configurarse para hacer de interfaz eléctrica a las zonas de contacto eléctrico y formar comunicación eléctrica con los electrodos. La tira 80 reactiva puede incluir una capa de reactivo que está dispuesta sobre al menos un electrodo. La capa de reactivo puede incluir una enzima y un mediador. Enzimas a modo de ejemplo adecuadas para su uso en la capa de reactivo incluyen glucosa oxidasa, glucosa deshidrogenasa (con co-factor de pirroloquinolina quinona, "PQQ") y glucosa deshidrogenasa (con co-factor de dinucleótido de flavina adenina, "FAD"). Un mediador a modo de ejemplo adecuado para su uso en la capa de reactivo incluye ferricianuro, que en este caso está en la forma oxidada. La capa de reactivo puede configurarse para transformar físicamente glucosa en un subproducto enzimático y en el procedimiento generar una cantidad de mediador reducido (por ejemplo, ferrocianuro) que es proporcional a la concentración de glucosa. El electrodo de trabajo puede entonces medir una concentración del mediador reducido en forma de una corriente. A su vez, el medidor 10 de glucosa puede convertir la magnitud de corriente en una concentración de glucosa. Detalles de la tira reactiva preferida se proporcionan en las patentes de EE.UU. n° 6179979; 6193873; 6284125; 6413410; 6475372; 6716577; 6749887; 6863801; 6890421; 7045046; 7291256; 7498132.

65 La Figura 4 ilustra, en forma esquemática simplificada, diversos componentes funcionales utilizados para la determinación de la capacitancia. En particular, los componentes incluyen un microcontrolador 300. Una realización preferida del microcontrolador 300 está disponible de Texas Instrument como microcontrolador de potencia ultra-baja

modelo MSP430. El microcontrolador ("MC") 300 puede proporcionarse con salida de DAC y conversión A-D predefinida. MC 300 se conecta adecuadamente a una pantalla 304 de LCD para proporcionar una visualización de los resultados de prueba u otra información relacionada con los resultados de prueba. La memoria 306 se conecta eléctricamente a MC 300 para el almacenamiento de los resultados de prueba, corriente energizada y otra información o datos necesarios. La tira reactiva puede acoplarse para una medición de prueba mediante un conector 308 a puerto de la tira ("CPT"). El CPT 308 permite que la tira reactiva haga de interfaz con MC 300 mediante una primera zona 47a, 47b de contactos y una segunda zona 43 de contactos. La segunda zona 43 de contactos puede usarse para establecer una conexión eléctrica con el medidor de prueba a través de una muesca 45 en forma de U, como se ilustra en la FIG. 4. El CPT 308 también puede proveerse de conectores 308a y 308c de electrodo. La primera zona 47 de contactos puede incluir dos dientes indicados 47a y 47b. En una realización a modo de ejemplo, los primeros conectores 308a y 308c de electrodo se conectan por separado con dientes 47a y 47b, respectivamente. El segundo conector 308b de electrodo puede conectarse con la segunda zona 43 de contactos. El medidor 10 de prueba puede medir la resistencia o continuidad eléctrica entre los dientes 47a y 47b para determinar si la tira 80 reactiva está o no eléctricamente conectada al medidor 10 de prueba.

Con referencia a la Figura 4, el CPT 308 está conectado al interruptor 310. El interruptor 310 está conectado al conductor 312 de polarización. El conductor 312 de polarización está provisto de la señal 312a de DAC; conductor 312 b por corriente y señal 312c de interruptor. El MC 300 proporciona la señal 312a DAC, que incluye voltajes analógicos en el intervalo 0 a V_{ref} (por ejemplo, aproximadamente 2,048V). El conductor 312 de polarización puede operar en voltaje constante de dos modos, o corriente constante. La línea 312b del conductor por corriente controla el modo del conductor 312 de polarización. El establecer la línea 312b baja convierte un amp-op en el conductor 312 de polarización en un amplificador seguido de voltaje. La salida de la señal 312a de DAC se escala a la escala completa de $V_{ref}/2 \pm 400$ mV. El amp-op en el conductor de polarización saca este voltaje directamente al MC 300 como línea 312d del conductor de línea. El voltaje de la línea 312d se genera con respecto a la tierra virtual $V_{ref}/2$. Entonces, para accionar una polarización adecuada (por ejemplo, polarización de aproximadamente 20 mV), el DAC debe accionar (mediante un contador adecuado) aproximadamente 1,044V. Para accionar una polarización de aproximadamente +300 mV, el DAC debe generalmente proporcionar aproximadamente 1,324V, y para la polarización de -300 mV, el DAC debe generalmente proporcionar aproximadamente 0,724V. El circuito 312 de conductor de polarización también genera la onda sinusoidal de 109 Hz, que se usa para desempeñar la detección mediante medición de la capacitancia.

Por otra parte, si la señal 312a del conductor de corriente al conductor 312 de polarización se mantiene alta, la salida de DAC se escala a aproximadamente 0 a aproximadamente 60 mV de escala completa. La señal 312c del interruptor también puede energizarse, haciendo que la trayectoria de corriente a lo largo de la tira reactiva se desvíe a través de una resistencia en el conductor 312 de polarización. El amp-op en el conductor 312 de polarización intenta controlar la caída de voltaje a través de la resistencia para que sea la misma que el conductor de DAC escalado - produciendo en este caso una corriente de aproximadamente 600 nA. Esta corriente se usa para la detección de muestras con el fin de iniciar una medición de prueba.

El circuito 312 de polarización también está conectado a un circuito 314 amplificador de trans-impedancia ("circuito TIA"). El circuito 314 TIA convierte la corriente que circula a través de la capa 66a de electrodo de la tira (por ejemplo, paladio) a contactos de la capa 64a de electrodo (por ejemplo, oro) en un voltaje. La ganancia global está controlada por una resistencia en el circuito 314 TIA. Debido a que la tira 80 es una carga altamente capacitiva, los amplificadores de bajo desfase normales tienden a oscilar. Por este motivo, un amp-op de bajo coste se proporciona en el circuito 314 TIA como separador de ganancia unidad y se incorpora dentro del bucle de retroalimentación global. Como bloque funcional, el circuito 314 actúa de sistema de amp-op dual con tanto alta capacidad de conductor como bajo desfase de voltaje. El circuito 314 TIA también utiliza una tierra virtual para generar la polarización de 1,024 V sobre el contacto de la capa 64a de electrodo (por ejemplo, oro) de CPT 308. El circuito 314 también está conectado a un circuito 316 amplificador de V_{ref} . Este circuito, cuando está en modo de medición de corriente, usa una vía de tierra virtual fijada a $V_{ref}/2$ (aproximadamente 1,024 V), permitiendo que se midan corrientes tanto positivas como negativas. Este voltaje alimenta toda la etapa 318 de amplificador de ganancia. Para prevenir que cualquier carga de circuito 'retire' este voltaje puede utilizarse un amplificador separador de ganancia unidad dentro del circuito 316 de amplificador de V_{ref} .

La señal 314a de corriente de la tira del circuito 314 de TIA y la vía 316a de tierra virtual ($\sim V_{ref}/2$) del amplificador 316 de referencia de voltaje se escalan según se necesite durante diversas etapas del ciclo de medición de prueba. En la realización a modo de ejemplo, MC 300 está provisto de cuatro canales de señal amplificada energizada de la tira reactiva con amplificaciones variables de la corriente energizada según se necesite para diferentes etapas del ciclo de medición de la tira reactiva durante un ensayo de analito.

En una realización, el medidor 10 de prueba puede aplicar un voltaje de prueba y/o una corriente entre la primera zona 47 de contactos y la segunda zona 43 de contactos de la tira 80 reactiva. Una vez el medidor 10 de prueba reconoce que la tira 80 se ha insertado, el medidor 10 de prueba se enciende e inicia un modo de detección de fluido. En una realización, el medidor intenta accionar una pequeña corriente (por ejemplo, 0,2 a 1 μ A) a través de la tira 80. Cuando no hay muestra presente, la resistencia es mayor que varios megaohmios, por lo que el voltaje de accionamiento en el amp-op que intenta aplicar la corriente va a la vía. Cuando se introduce una muestra, la

resistencia disminuye apresuradamente y sigue el voltaje de accionamiento. Cuando el voltaje de accionamiento disminuye por debajo de un umbral predeterminado, se inicia la secuencia de prueba.

5 La Figura 5a muestra el voltaje que va a aplicarse entre los electrodos. Se toma tiempo cero cuando el procedimiento de detección de muestras ha detectado que una muestra empieza primeramente a llenar la tira. Obsérvese que el componente de onda sinusoidal mostrado a aproximadamente 1,3 segundos en la Figura 5A no está dibujado en la escala de tiempo correcta para los fines de ilustración.

10 Después de detectarse una muestra en la cámara 61 de la tira reactiva, el voltaje entre los electrodos de la tira se escalona a un voltaje adecuado en milivoltios de magnitud y se mantiene durante un cantidad fija de tiempo, por ejemplo, aproximadamente 1 segundo, luego se escalona a un mayor voltaje y se mantiene durante una cantidad fija de tiempo, luego se aplica un voltaje de onda sinusoidal sobre la parte superior del voltaje de DC durante una cantidad fija de tiempo, luego se aplica el voltaje DC durante otra cantidad de tiempo, luego se invierte a un voltaje negativo y se mantiene durante una cantidad fija de tiempo. Entonces, el voltaje se desconecta de la tira. Esta serie de voltajes aplicados genera una corriente transitoria tal como la mostrada en la Figura 5B.

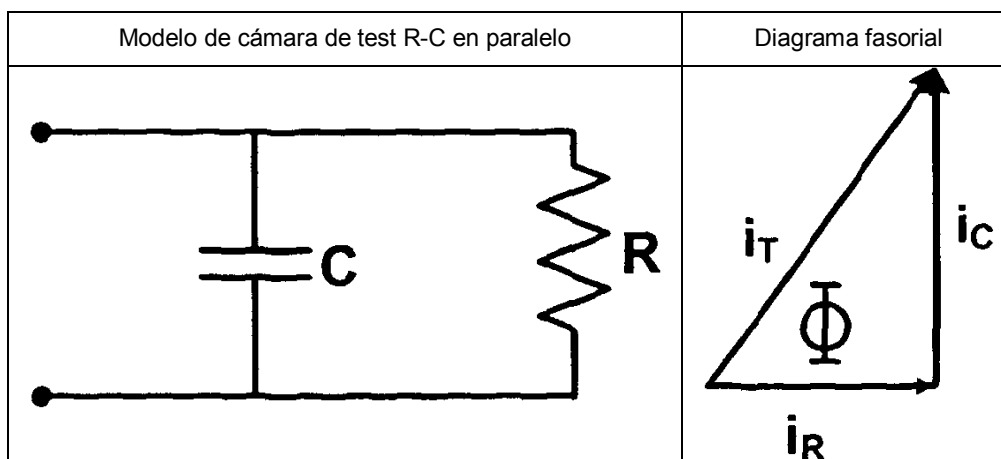
20 En la Figura 5B, la señal de corriente de aproximadamente 0 a aproximadamente 1 segundo (además de posteriores muestras de corriente) puede usarse para comprobar el error y para distinguir una muestra de disolución de control de una muestra de sangre. La señal de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 segundos se analiza para obtener un resultado de glucosa. La señal durante este periodo también se analiza para diversos errores. La señal de aproximadamente 1,3 a 1,4 segundos se usa para detectar si el sensor está o no completamente lleno con muestra. La corriente de 1,3 a 1,32 segundos, indicada aquí como la traza 500, se muestrea a intervalos de aproximadamente 150 microsegundos para determinar si volumen suficiente de fluido fisiológico ha llenado o no la cámara 61 de la tira reactiva.

25 En una realización para realizar una comprobación de volumen suficiente se usa una medición de capacitancia para sugerir llenado de analito suficiente de la cámara 61 de la tira 80 reactiva. Una magnitud de la capacitancia puede ser proporcional al área de un electrodo que se ha recubierto con fluido de muestra. Una vez se mide la magnitud de la capacitancia, si el valor es mayor que un umbral y así la tira reactiva tiene un volumen de líquido suficiente para una medición precisa, puede generarse una concentración de glucosa. Pero si el valor no es superior a un umbral, que indica que la tira reactiva tiene volumen insuficiente de líquido para una medición precisa, y entonces puede generarse un mensaje de error.

30 En un procedimiento para medir capacitancia, un voltaje de prueba que tiene un componente constante y un componente oscilante se aplica a la tira reactiva. En un caso tal, la corriente de prueba resultante puede procesarse matemáticamente, como se describe en más detalle más adelante, para determinar un valor de capacitancia.

35 Los solicitantes creen que la cámara 61 de prueba de biosensor con las capas de electrodo puede modelarse en forma de un circuito que tiene una resistencia y capacitor en paralelo como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1.



40 En este modelo en la Tabla 1, R representa la resistencia encontrada por la corriente y C representa una capacitancia resultante de la combinación del fluido fisiológico y reactivo eléctricamente acoplado a los electrodos. Parar iniciar una determinación de la capacitancia de la cámara puede aplicarse un voltaje de polarización alterno a través de los electrodos respectivos dispuestos en la cámara, y se mide una corriente de la cámara. El llenado de la cámara 61 se cree generalmente que es una medida de la capacitancia solo y así cualquier resistencia parasítica tal como, por ejemplo, R, no debe incluirse en ninguna determinación o cálculo de capacitancia. Por tanto, en la medición o detección de la corriente, se cree que cualquier resistencia parasítica afecta la corriente medida. Los

solicitantes, sin embargo, han descubierto una técnica para derivar la capacitancia sin requerir la utilización o conocimiento de la resistencia a través de la cámara como se ha modelado anteriormente. Con el fin de explicar adicionalmente esta técnica, se garantiza una breve discusión del fundamento matemático subyacente a la técnica.

5 Según la ley de Kirchhoff, la corriente total (i_T) a través del circuito de la Tabla 1 es aproximadamente la suma de la corriente que circula a través de la resistencia (i_R) y a través del capacitor (i_C). Cuando se aplica un voltaje alterno V (como se mide como RMS), la corriente de la resistencia (i_R) puede expresarse como:

10
$$i_R = V/R \quad \text{Eq. 1}$$

La corriente del capacitor (i_C) puede expresarse como:

15
$$i_C = j\omega CV \quad \text{Eq. 2}$$

en la que:

20 j es un operador de número imaginario que indica que la corriente conduce voltaje por aproximadamente 90 grados en una capacitor; y
 ω es la frecuencia angular $2\pi f$ en la que f es la frecuencia en hercios.

25 La suma de estos componentes se muestra en el diagrama de fasores de la Tabla 1. En el diagrama de fasores, Φ representa el ángulo de fase de la entrada con respecto a la salida. El ángulo de fase Φ se determina por la siguiente función trigonométrica:

30
$$\tan \Phi = I_C / I_R \quad \text{Eq. 3}$$

Por el teorema de Pitágoras, el cuadrado de la corriente total i_T puede calcularse como:

35
$$i_T^2 = i_C^2 + i_R^2 \quad \text{Eq. 4}$$

Reorganizando la Ec. 4 y sustituyendo la Ec. 3 se llega a la siguiente ecuación:

40
$$i_C^2 = i_T^2 - \frac{i_C^2}{(\tan \Phi)^2} \quad \text{Eq. 5}$$

Resolviendo para la corriente del capacitor i_C y combinando con Ec. 2:

45
$$i_C = \sqrt{(i_T^2 * (\tan \Phi)^2 / ((\tan \Phi)^2 + 1))} = \omega CV \quad \text{Eq. 6}$$

Reorganizando para C y expandiendo ω , la capacitancia es:

50
$$C = (\sqrt{(i_T^2 * (\tan \Phi)^2 / ((\tan \Phi)^2 + 1))} / 2\pi f V) \quad \text{Eq. 7}$$

La simplificación de la Ec. 7 conduce a:

55
$$C = |(i_T \sin \Phi)| / 2\pi f V \quad \text{Eq. 8}$$

60 Puede observarse que la Ec. 8 no hace referencia a la corriente de la resistencia. Por consiguiente, si el sistema pueden accionar un voltaje alterno con frecuencia f y la raíz cuadrada de la media de la amplitud V ("RMS"), y medir la corriente total i_T como valor de RMS y ángulo de fase Φ , la capacitancia C de la cámara 61 de prueba puede calcularse con exactitud sin tener que determinar la resistencia en la cámara de prueba de biosensor. Se cree que esto es de beneficio sustancial debido a que la resistencia de la tira de biosensor es difícil de medir, y varía durante el tiempo de ensayo de 5 segundos. Se cree que la resistencia se produce a partir de cuántos portadores de carga pueden fluir a través de la tira durante una polarización eléctrica facilitada (voltaje) y es, por tanto, dependiente de la reacción. En el punto de 1,3 segundos en el ensayo se espera que la resistencia sea cualquier cosa de 10 k Ω a quizás 100 k Ω . Por tanto, no teniendo que determinar la resistencia en la cámara del biosensor o incluso la resistencia en el circuito de medida, tal como una resistencia de sensor, la invención de los solicitantes ha avanzado

el estado de la materia en mejorar la tira reactiva entera.

La implementación de una técnica a modo de ejemplo para determinar la capacitancia C basándose en la Ec. 8 puede entenderse en relación a las Figuras 6A, 6B, 6C, 6D, 6E y 7. Como se ilustra en la FIG. 5A y la etapa 702 de la Figura 7, un voltaje de prueba de CA ($\pm 0,50$ mV pico a pico) de aproximadamente 109 Hz puede aplicarse durante 2 ciclos durante aproximadamente 1-1,3 segundos o al menos un ciclo indicado en la etapa 704. En las realizaciones preferidas, el primer ciclo puede usarse como un pulso acondicionador y el segundo ciclo puede usarse para determinar la capacitancia. El voltaje alterno de prueba puede ser de una forma de onda adecuada tal como, por ejemplo, una forma sinusoidal de aproximadamente 109 hercios con pico de aproximadamente 50 milivoltios (Fig. 6C). El muestreo puede ser de cualquier tamaño de muestreo adecuado por ciclo tal como, por ejemplo, aproximadamente 64-65 muestras por ciclo, mostrado aquí en la Figura 6A. Por tanto, cada muestra representa aproximadamente 5,6 grados de la forma sinusoidal a modo de ejemplo.

En la Figura 6A, el sistema añade una compensación de voltaje de corriente continua a la polarización de la corriente alterna y, por tanto, las muestras medidas en la Figura 6A también tendrán un desfase de corriente continua, que debe eliminarse mediante la etapa 706 y 708 con el fin de determinar la corriente total i_T según un ejemplo de la técnica de los solicitantes.

En esta técnica, una media de todas las 65 muestras, referenciada aquí como 602, en la Figura 6A se deriva en la etapa 706, que proporcionará un umbral para la corriente cero del componente de c.a. de las muestras. Un beneficio de esta derivación es que el ruido a través de las muestras alcanza la media. Para cada punto de muestra, el valor medio se resta de cada punto muestreado en la etapa 708, produciendo el aislamiento del componente de corriente alterna, mostrado aquí en la Figura 6B. A partir de aquí, un valor de RMS de todos los valores negativos se toma en la etapa 710, proporcionando una magnitud sustancialmente precisa de la corriente total i_T . Se observa que también podría tomarse el valor de RMS de los valores positivos, pero los solicitantes creen que los valores positivos son incoherentes debido a que se fraccionan a lo largo del primer y cuarto cuadrantes del ciclo global y, por tanto, se prefieren los valores negativos. Una vez las muestras 602 se han manipulado para eliminar el desfase de CC, las muestras pueden representarse para mostrar la salida de la corriente con el tiempo, como se referencia aquí en 604 en la Figura 6B.

Para determinar el ángulo de fase, el sistema o MC, según se programe convenientemente, puede comparar el voltaje de entrada oscilante, mostrado aquí en la Figura 6C, con la corriente de salida oscilante para determinar el ángulo de fase para la etapa 714. En las realizaciones preferidas, los datos 604 muestreados se analizan para determinar un punto cruzado de corriente positiva a negativa. Debido a que el muestreo se basa en un número discreto de muestras, puede usarse interpolación para determinar sustancialmente cuándo la corriente de salida cruza la línea de corriente cero en la Figura 6E, estando el punto de cruce interpolado referenciado aquí como 608. En la realización descrita aquí, el ángulo de fase Φ es inferior a 90 grados y aproximadamente 87 grados. Para elevada exactitud, la interpolación puede realizarse en otro punto 610 cruzado con aproximadamente 180 grados restados de este segundo punto interpolado 610. Los dos valores interpolados deben estar dentro de algunos grados y pueden alcanzar la media para aumentar la exactitud.

Una vez se ha derivado el ángulo de fase, la capacitancia puede calcularse usando la Ec. 8. En la práctica, sin embargo, se ha determinado que la implementación del amplificador 314 de trans-impedancia y el amplificador de ganancia introduce desplazamiento de fase adicional en el sistema. Este desplazamiento de fase adicional puede desfasarse por introducción de un valor de compensación Φ_{COMP} que mide la capacitancia del sistema sin una tira en uso.

$$C = |i_T \sin(\Phi + \Phi_{COMP})| / 2\pi fV \quad \text{Eq. 9}$$

En las realizaciones preferidas, el ángulo de fase de compensación Φ_{COMP} oscila de aproximadamente 5 a aproximadamente 7 grados.

Una vez se ha determinado la capacitancia de la tira 80 reactiva, puede realizarse una calibración de dos puntos para normalizar el valor de capacitancia a un valor que es independiente de cualquier tolerancia de los componentes análogos (por ejemplo, resistencias, capacitores, amp-ops, interruptores y similares). Brevemente, la calibración de dos puntos se realiza: colocando un capacitor de 550 nF con resistencia en paralelo de 30 k a través de la entrada de medición; ordenar al medidor que mida la capacitancia, y anotar el valor producido; colocar un capacitor de 800 nF con resistencia en paralelo de 30 k a través de la entrada de medición; ordenar al medidor que mida la capacitancia, y anotar el valor producido. Estos dos puntos darán una indicación de la ganancia y desfase de la capacidad de medición de ese caso de hardware particular (no el diseño). Entonces se calculan una pendiente y desfase de los errores de medición, y se guardan en la memoria del medidor. Ahora se calibra el medidor.

Cuando una tira se inserta y se aplica una muestra, la capacitancia se mide y la pendiente y el desfase guardados se aplican para corregir la medición.

Después de completarse la calibración del dispositivo se hace una evaluación para determinar si la cámara 61 de

prueba se ha llenado o no suficientemente con fluido de prueba. La evaluación puede basarse en una magnitud de capacitancia de al menos el 65% al 85% de un valor de capacitancia promedio derivado de una gran muestra de tiras reactivas bien llenadas.

5 Para probar la robustez de esta técnica a modo de ejemplo, los solicitantes introdujeron intencionadamente ruido al sistema para determinar el porcentaje de error con respecto al circuito R-C en paralelo de referencia. En la Tabla 2 a continuación, a pesar de que se introdujo el número de recuentos de ruido del conversor analógico a digital ("CAD"), el error referente a la corriente, ángulo de fase y capacitancia fue inferior al 1%.

10 Tabla 2.

Recuento de ruido CAD	Error corriente (%)	Error en ángulo de fase (%)	Error de capacitancia (%)
61	-0.05	-0.1	-0.09
62	-0.08	-0.19	-0.21
63	0.2	-0.34	-0.34
64	0.21	0.39	0.37

15 La comparación de las técnicas a modo de ejemplo con otras técnicas confirma el aumento de exactitud de la técnica de los solicitantes. Por ejemplo, en la Figura 8A se mide la capacitancia de una muestra de tiras en el intervalo de aproximadamente 350 a aproximadamente 800 nanofaradios. Una tira completamente llena tiene capacitancia que oscila entre 600 y 700 nF dependiendo de si se usa disolución de control o sangre. Por supuesto, tiras parcialmente llenas presentan menor capacitancia. La capacitancia puede medirse para determinar el porcentaje de desviación de un circuito R-C en paralelo de referencia. El porcentaje de error se calcula teniendo varias combinaciones de R-C "doradas" que se han calibrado usando un medidor de LCR comercialmente disponible. Estas combinaciones de R-C (que se han encontrado como ejemplares generalmente libres de error y, por tanto, son "doradas") se presentan a su vez al conector de tira, y se ordena al sistema que lea la capacitancia. Esta prueba se repite usando varias otras muestras del sistema para determinar la precisión y fiabilidad de la técnica de medición. La curva 800 de referencia representa la técnica a modo de ejemplo con tasa de error de la fecha de referencia inferior al 3% a través del intervalo de capacitancia de aproximadamente 350 nanofaradios a aproximadamente 850 nanofaradios. A diferencia, la medición de capacitancia en un sistema de medidor existente disponible de LifeScan Inc., en Los Países Bajos, muestra la curva 806 de error que oscila de menos del 2 por ciento a más del 10 por ciento a través de este intervalo de capacitancia. Las técnicas 802 y 804 de medición de capacitancia relacionada con los solicitantes se encuentra entre el límite 806 superior fijado por el sistema de medida de analitos existente y el límite 800 inferior fijado por la técnica a modo de ejemplo.

20 Aunque las realizaciones a modo de ejemplo, procedimientos y sistema se han descrito en relación con una tira de glucosa en sangre, los principios descritos en el presente documento también son aplicables a cualquier tira de medida de analitos que utilice un fluido fisiológico sobre un reactivo dispuesto entre al menos dos electrodos.

25 Como se ha observado anteriormente, el microcontrolador puede programarse para llevar a cabo generalmente las etapas de diversos procedimientos descritas en el presente documento. El microcontrolador puede ser parte de un dispositivo particular tal como, por ejemplo, un medidor de glucosa, una pluma de insulina, una bomba de insulina, un servidor, un teléfono móvil, ordenador personal o dispositivo portátil móvil. Además, los diversos procedimientos descritos en el presente documento pueden usarse para generar códigos de software usando herramientas de desarrollo de software comerciales tales como, por ejemplo, C o variantes de C tales como, por ejemplo, C+, C++, o C-Sharp. Los procedimientos, sin embargo, pueden transformarse en otros lenguajes de software dependiendo de los requisitos y la disponibilidad de los nuevos lenguajes de software para codificar los procedimientos. Adicionalmente, los diversos procedimientos descritos, una vez transformados en códigos de software adecuados, pueden personificarse en cualquier medio de almacenamiento legible por ordenador que, cuando se ejecute por un microcontrolador u ordenador adecuado, sean operable para llevar a cabo las etapas descritas en estos procedimientos junto con cualquier otra etapa necesaria.

30 Aunque la invención se ha descrito en términos de variaciones particulares y figuras ilustrativas, aquellos expertos habituales en la materia reconocerán que la invención no se limita a las variaciones o figuras descritas. Además, cuando los procedimientos y etapas descritos anteriormente indican ciertos eventos que se producen en cierto orden, aquellos expertos habituales en la materia reconocerán que el orden de ciertas etapas puede modificarse y que tales modificaciones son según las variaciones de la invención. Adicionalmente, ciertas de las etapas pueden realizarse simultáneamente en un procedimiento en paralelo cuando sea posible, además de realizarse secuencialmente como se ha descrito anteriormente.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de determinación de la capacitancia de una cámara de biosensor que tiene dos electrodos dispuestos en la cámara y acoplados a un microcontrolador, comprendiendo el procedimiento:

5 iniciar una reacción electroquímica en la cámara del biosensor;
 aplicar (702) un voltaje oscilante de una frecuencia predeterminada a la cámara;
 determinar (714) un ángulo de fase entre una salida de corriente y el voltaje oscilante de la cámara; y
 10 caracterizado por calcular una capacitancia de la cámara basándose en un producto de la salida de corriente y un seno del ángulo de fase dividido entre un producto de dos veces pi veces la frecuencia y el voltaje.

2. El procedimiento de la reivindicación 1, en que el cálculo comprende calcular la capacitancia con una ecuación de la forma:

$$C = \left(i_T \sin \Phi \right) \div 2\pi f V$$

en la que:

20 C ≈ capacitancia;
 i_T ≈ corriente total;
 Φ ≈ ángulo de fase entre la corriente total y la corriente de resistencia;
 f ≈ frecuencia; y
 25 V ≈ voltaje.

3. El procedimiento de la reivindicación 2, en que el cálculo comprende:

30 muestrear una pluralidad de salidas de corriente de la cámara durante un ciclo de la frecuencia;
 obtener una media de salida de corriente muestreada;
 restar la media de cada corriente muestreada de la pluralidad de salidas de corriente; y
 extraer el valor de la raíz cuadrada de la media de todos los valores negativos de la resta para proporcionar la salida de corriente total.

4. El procedimiento de la reivindicación 3, en que el cálculo comprende:

40 determinar del muestreo al menos un punto de cruce de la corriente de valores negativos a positivos; e
 interpolar próximo a al menos un punto de cruce de la corriente para determinar un primer ángulo al que la corriente cambia de positiva a negativa o negativa a positiva.

5. El procedimiento de la reivindicación 4, en el que la interpolación de al menos un punto de cruce de la corriente comprende:

45 interpolar otro punto de cruce del muestreo para determinar otro ángulo al que la corriente cambia de positiva a negativa o negativa a positiva; y
 restar del otro ángulo aproximadamente 180 grados para proporcionar un segundo ángulo.

6. El procedimiento de la reivindicación 5, en el que la resta comprende además calcular un promedio del primer y segundo ángulos.

7. El procedimiento de la reivindicación 5, en que el cálculo comprende determinar una diferencia en el ángulo entre la corriente de entrada oscilante y la corriente de salida como ángulo de fase.

8. Un sistema de medida de analitos (10) que comprende:

55 una tira de prueba de analitos (80) que incluye:

un sustrato que tiene un reactivo dispuesto sobre la misma;
 al menos dos electrodos (67a, 67b) próximos al reactivo en una cámara de prueba (61);

60 un medidor de analitos que incluye:

un conector a puerto de la tira (22) dispuesto para conectarse a los dos electrodos;
 una fuente de alimentación; y
 65 un microcontrolador (300) eléctricamente acoplado al conector a puerto de la tira y la fuente de alimentación, estando el microcontrolador programado para:

- (a) iniciar una reacción electroquímica en la cámara del biosensor; aplicar un voltaje oscilante de una frecuencia determinada a la cámara;
- (b) determinar un ángulo de fase entre una salida de corriente y el voltaje oscilante de la cámara; y caracterizado por
- (c) calcular una capacitancia de la cámara basándose en un producto de la salida de corriente y un seno del ángulo de fase dividido entre un producto de dos veces pi veces la frecuencia y el voltaje.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

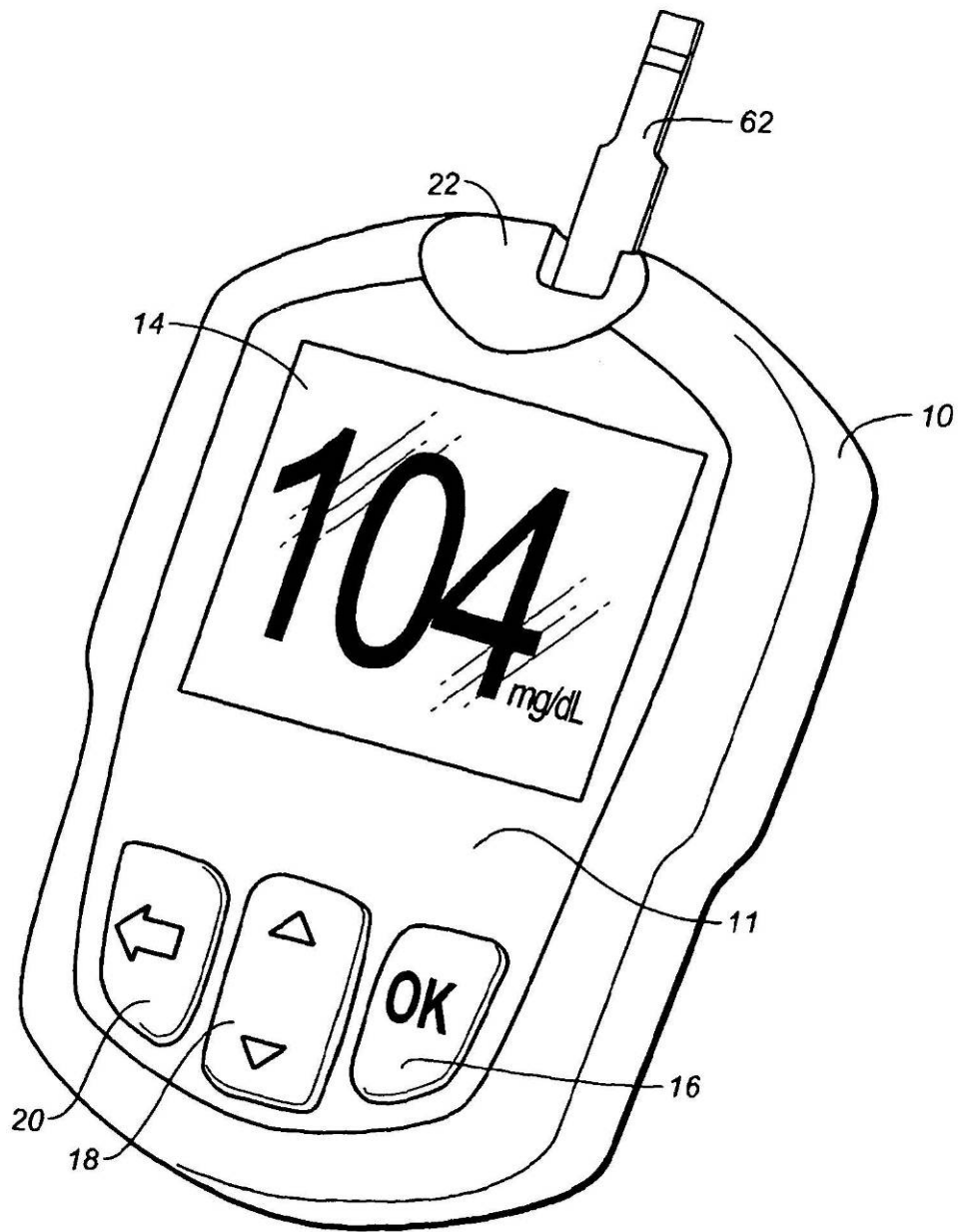


FIG. 1

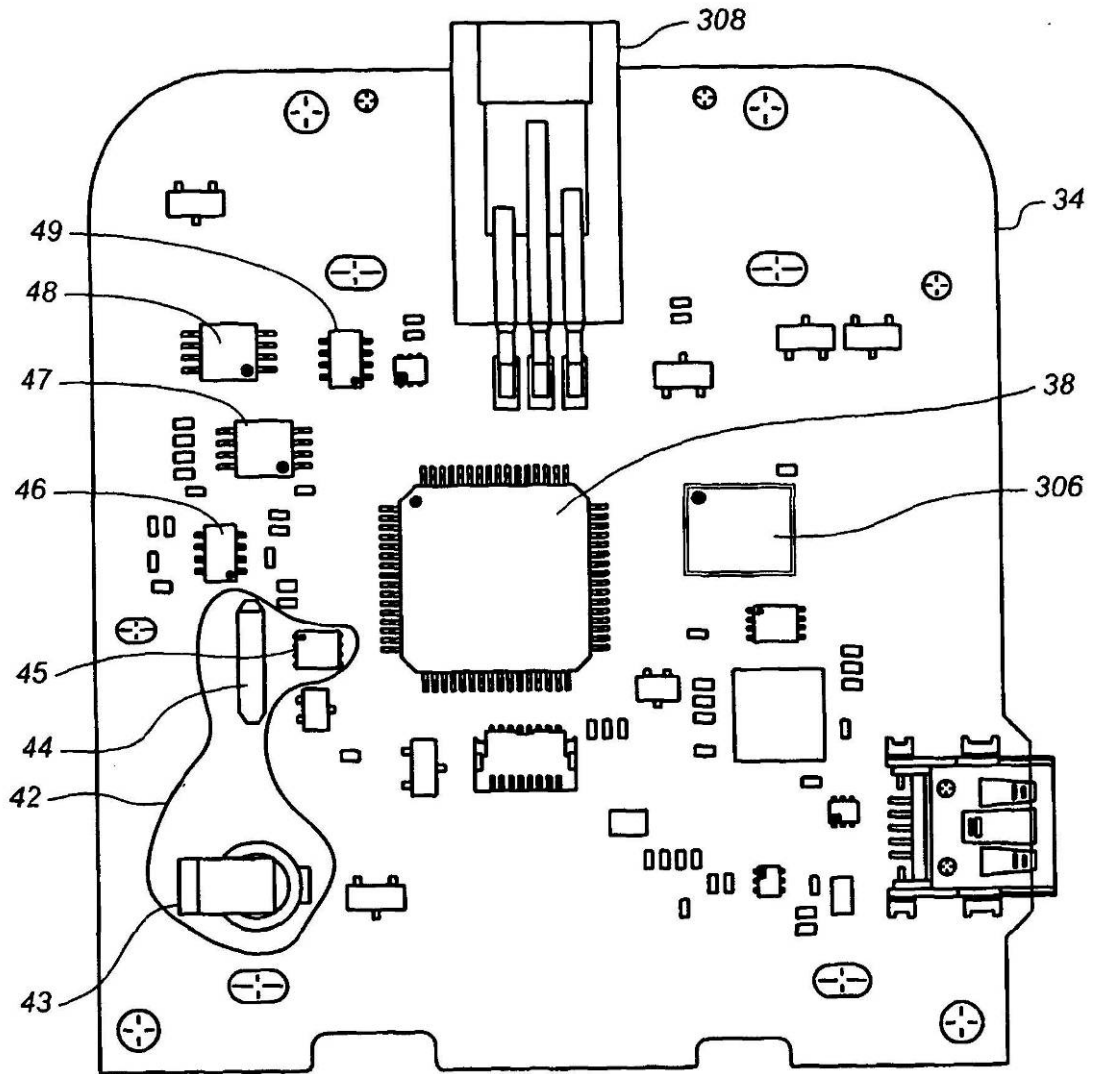


FIG. 2

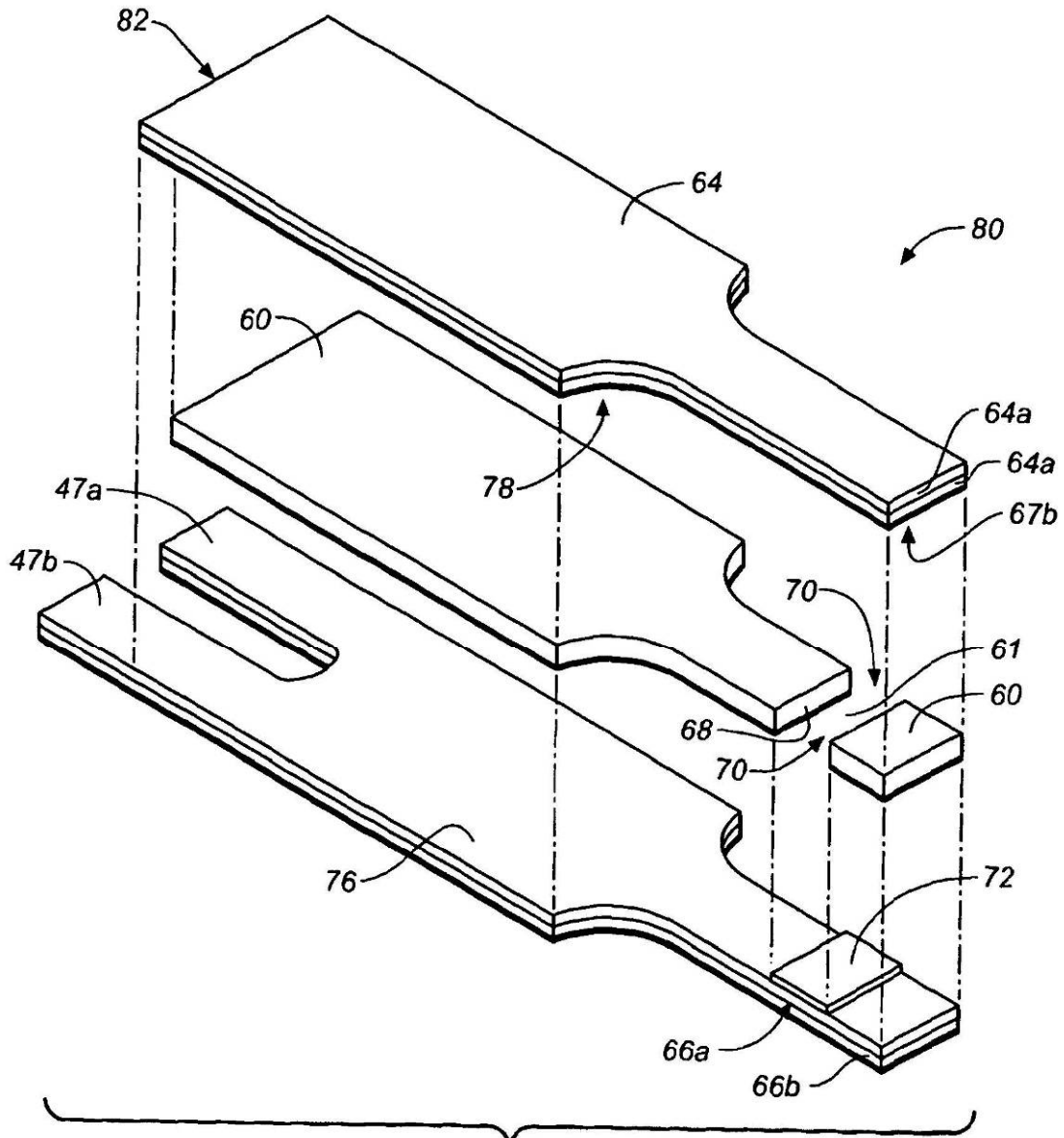


FIG. 3

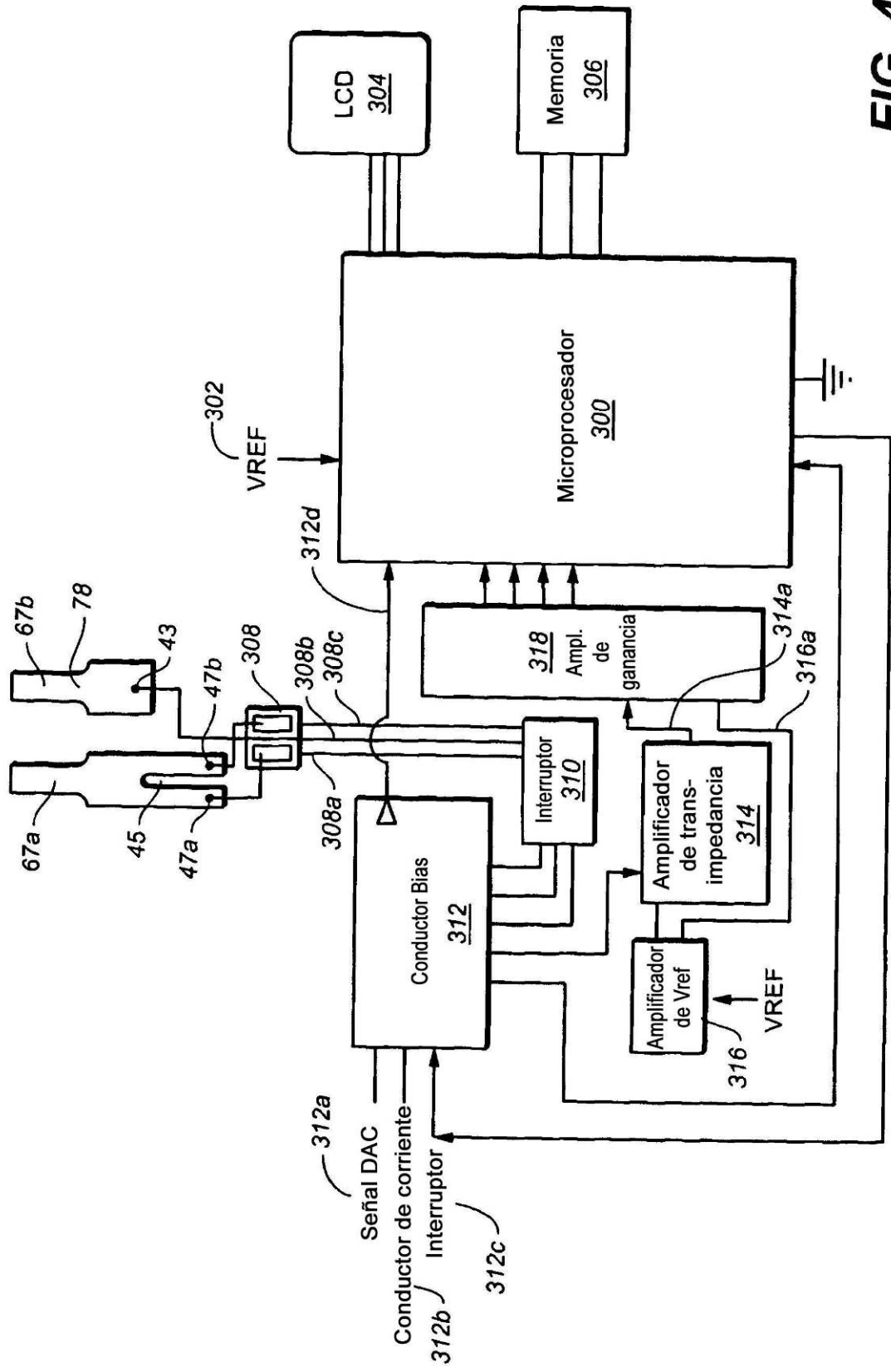


FIG. 4

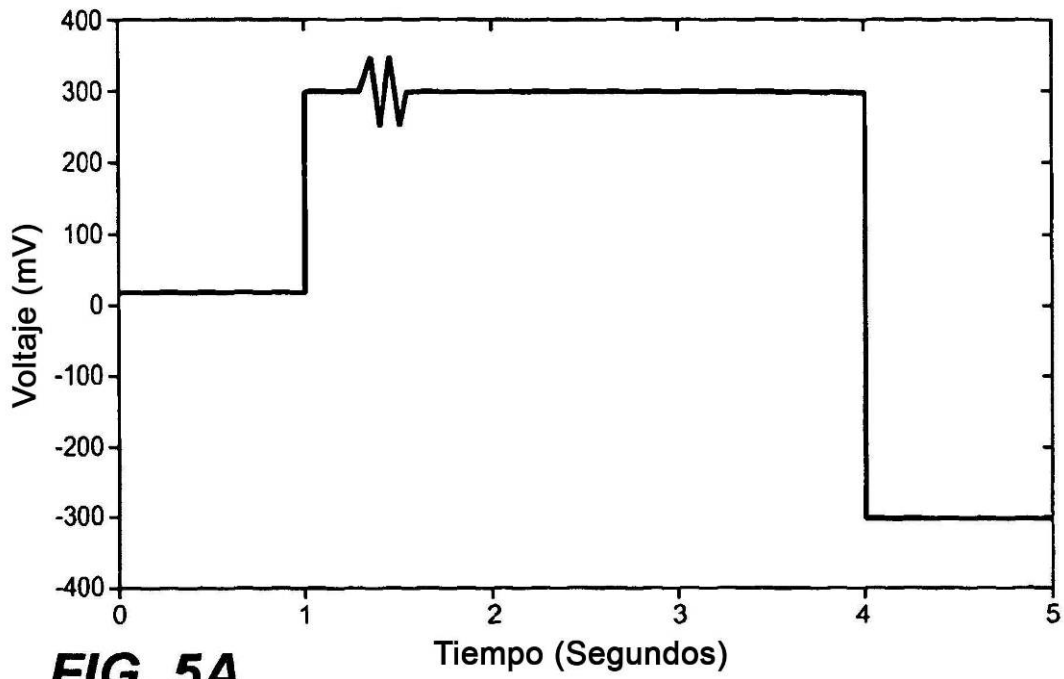


FIG. 5A

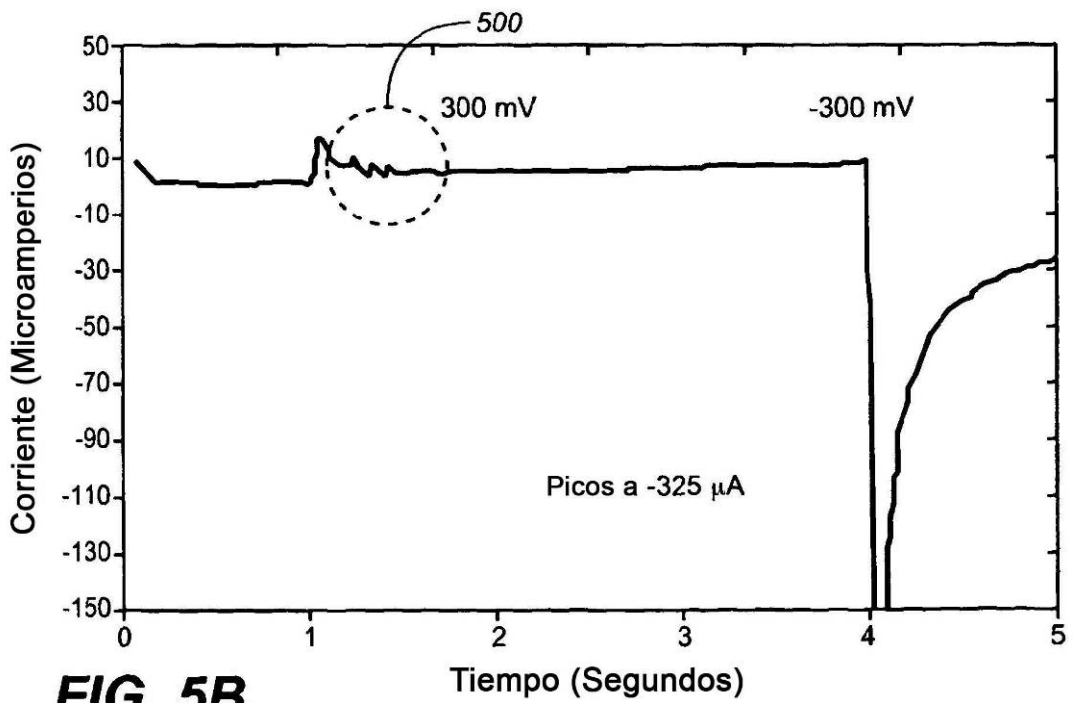


FIG. 5B

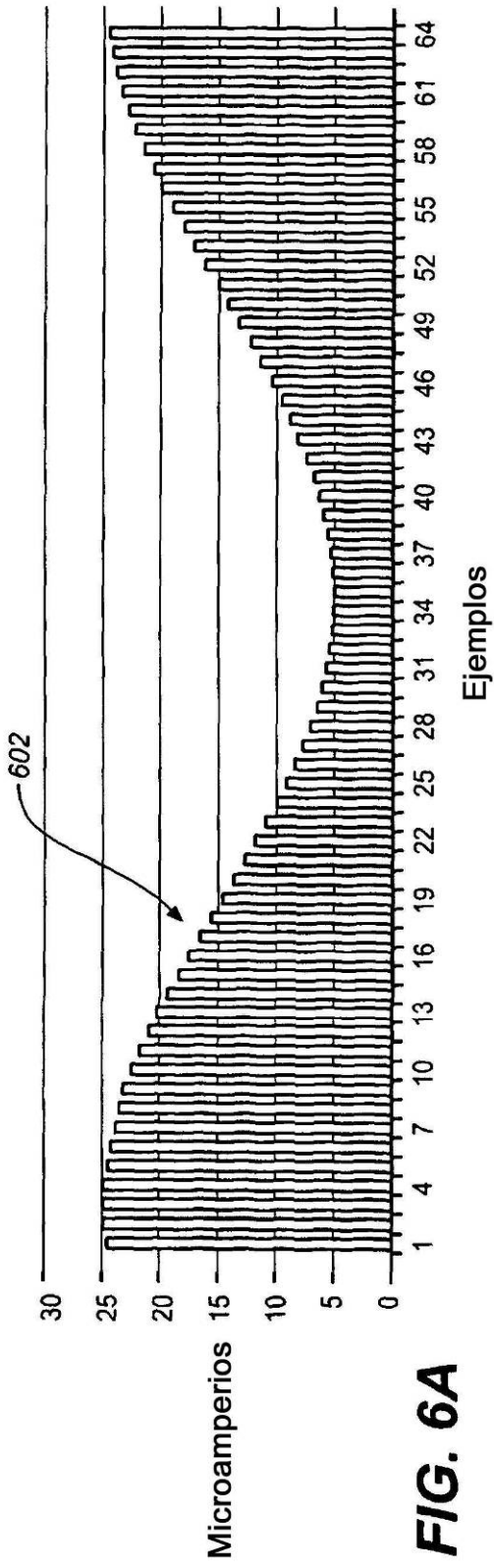


FIG. 6A

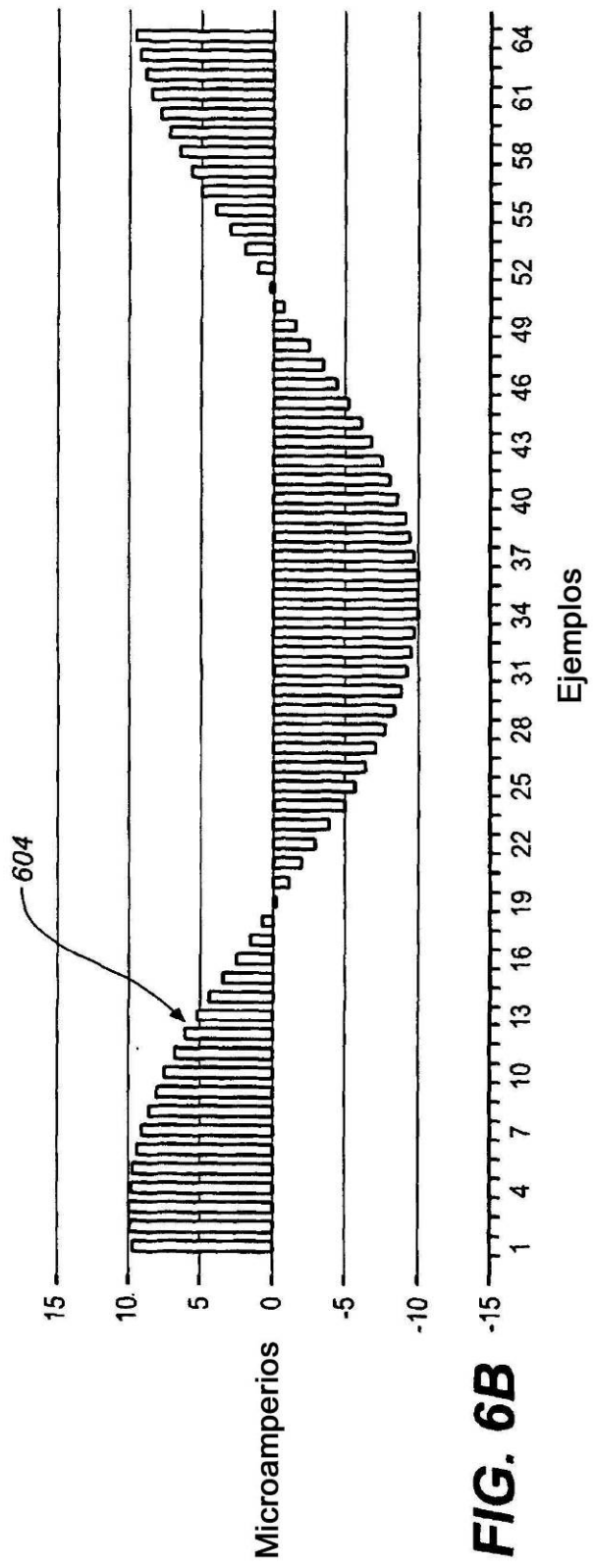


FIG. 6B

FIG. 6C

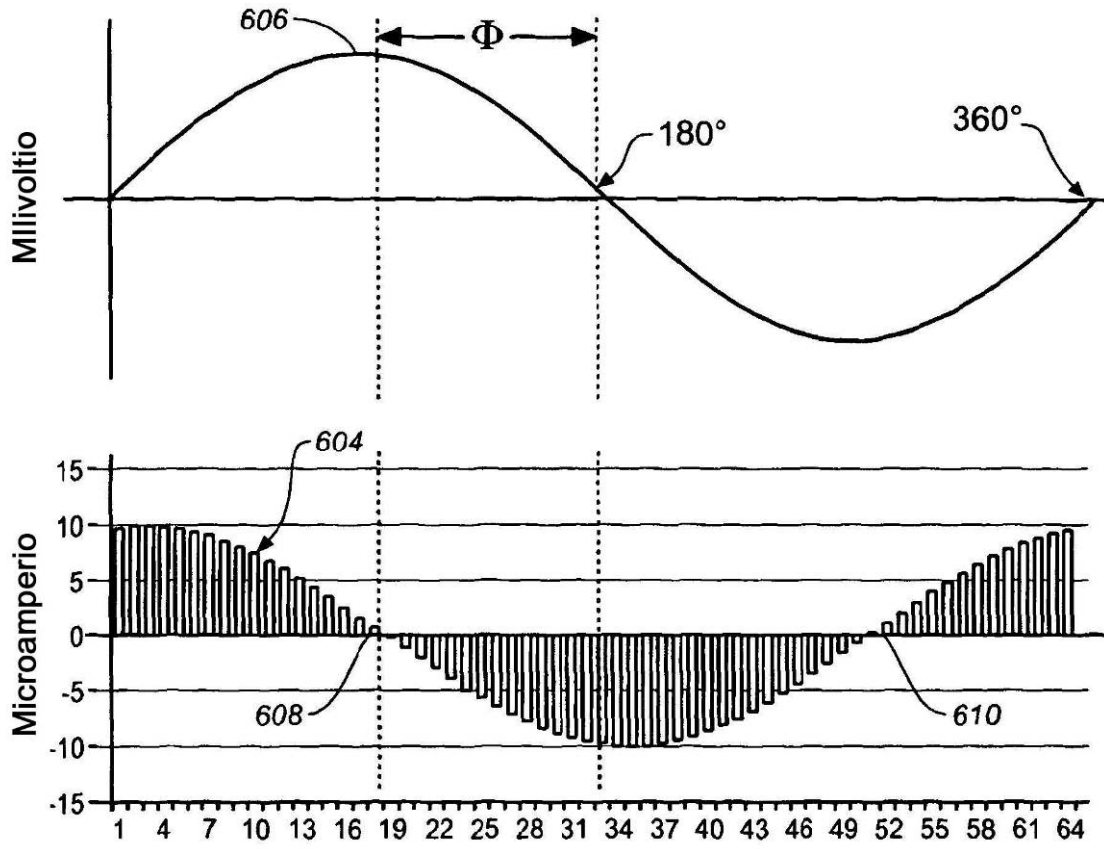


FIG. 6D

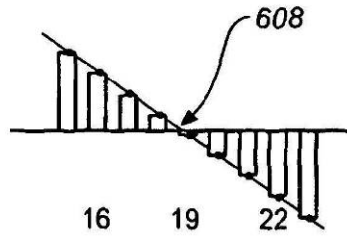


FIG. 6E

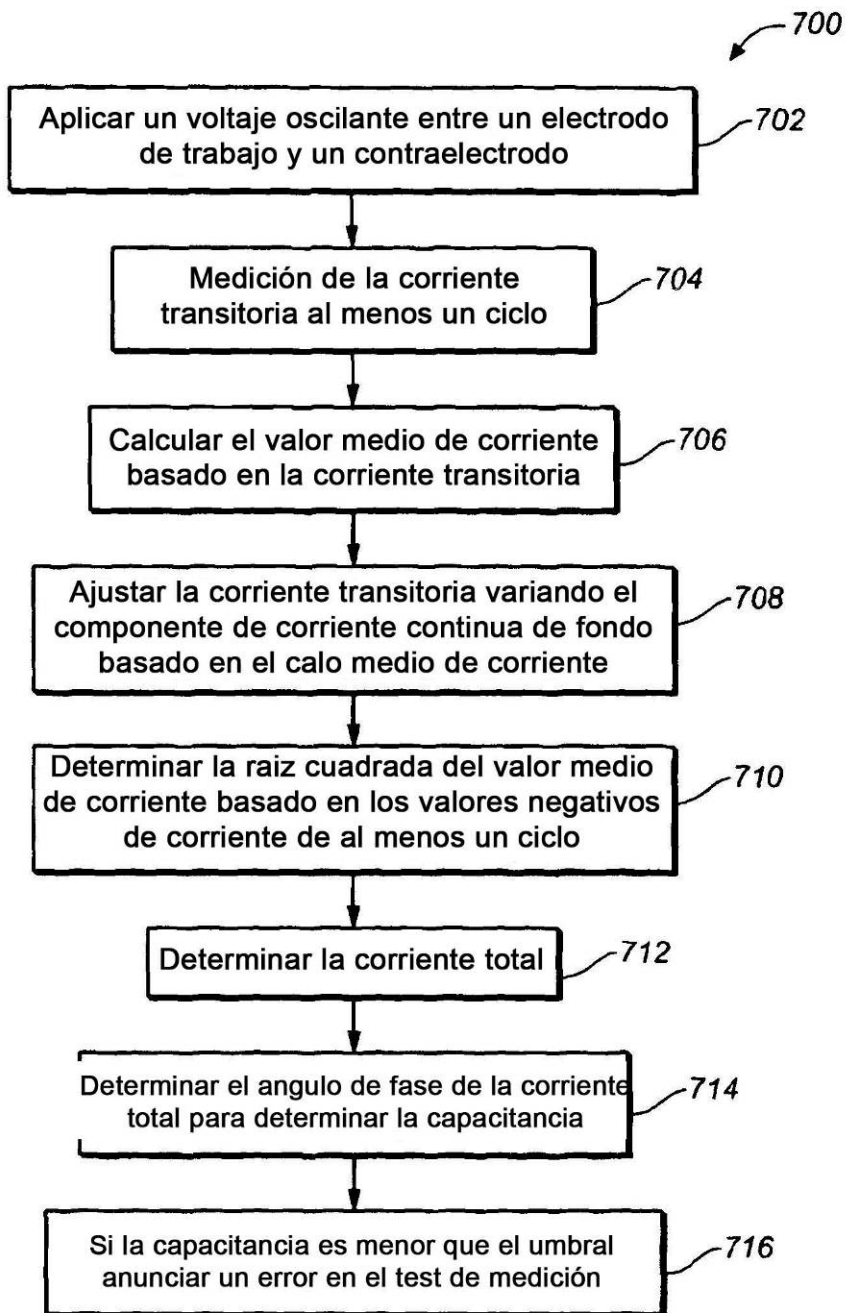


FIG. 7

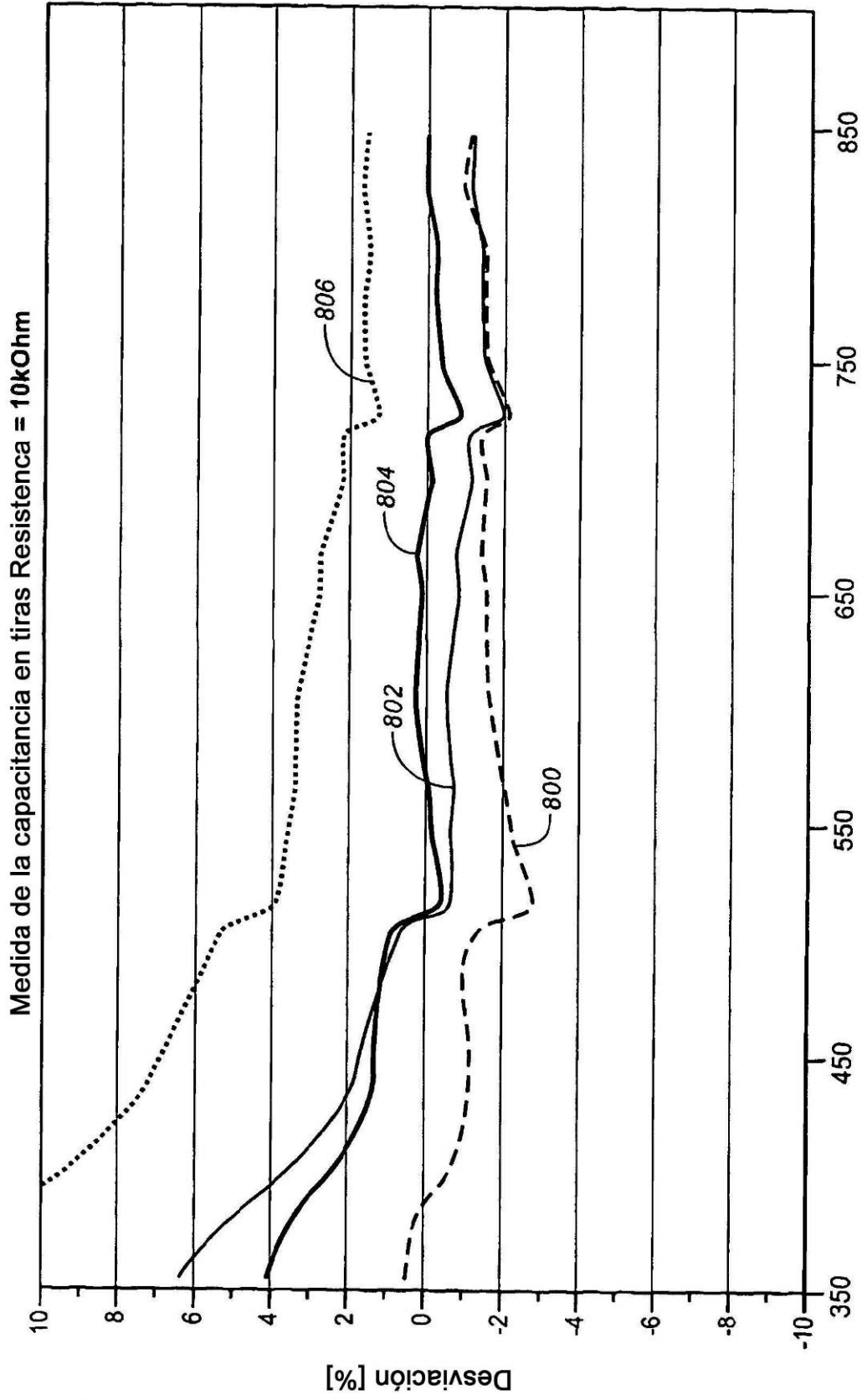


FIG. 8A

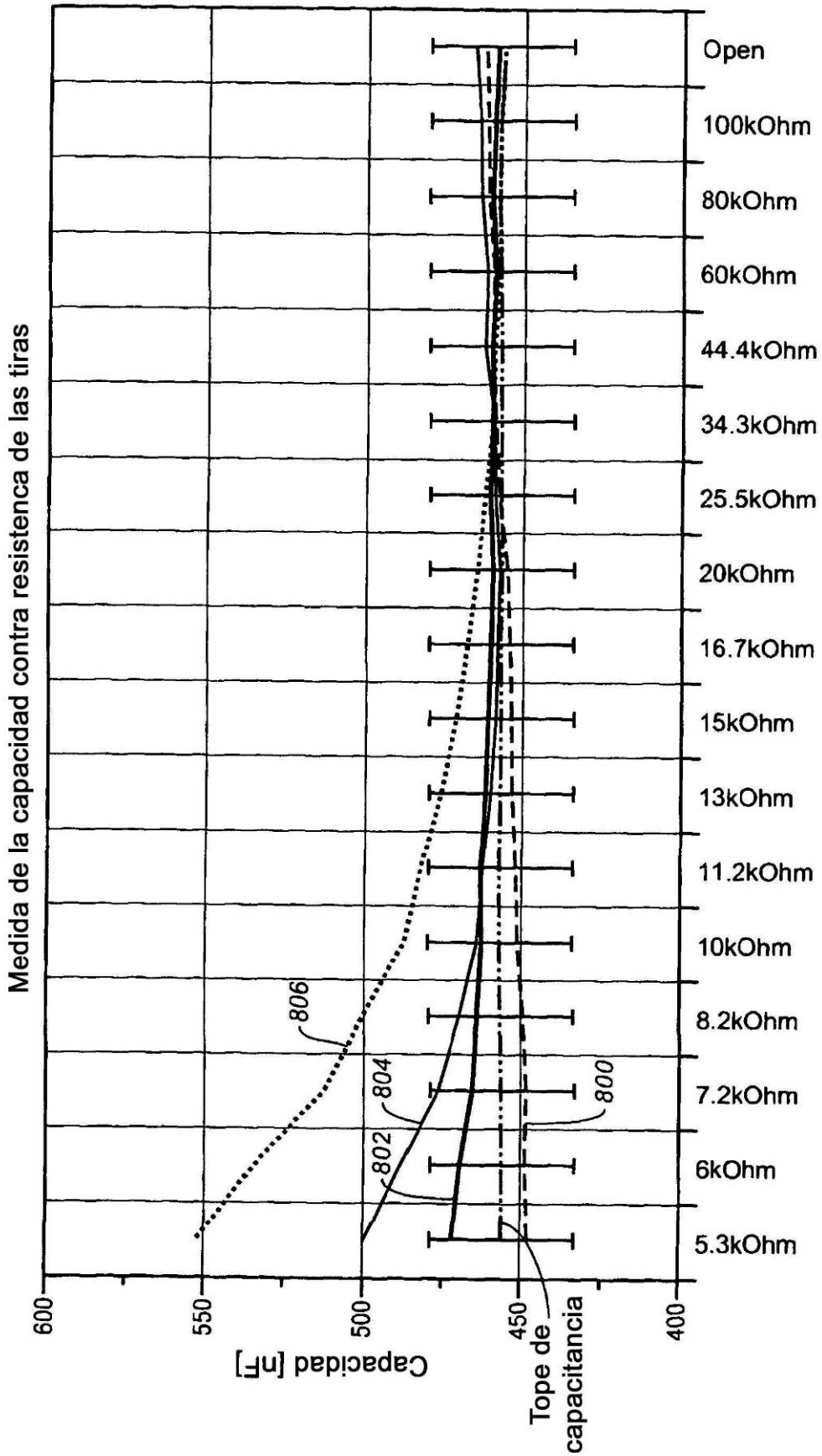


FIG. 8B