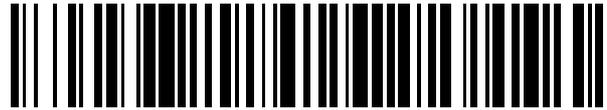


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 481 015**

51 Int. Cl.:

**G01N 33/48** (2006.01)

**G01N 33/487** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.06.2009 E 12164561 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.05.2014 EP 2482069**

54 Título: **Sistema y procedimiento para medir analito en una muestra**

30 Prioridad:

**09.06.2008 US 131572 P**  
**13.05.2009 US 464935**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**29.07.2014**

73 Titular/es:

**LIFESCAN, INC. (100.0%)**  
**1000 Gibraltar Drive**  
**Milpitas, CA 95035-6301 , US**

72 Inventor/es:

**HODGES, ALASTAIR MCINDOE y**  
**CHATELIER, RONALD, C.**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO FACES, José**

**ES 2 481 015 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).

**Sistema y procedimiento para medir analito en una muestra****Descripción**

5

**CAMPO**

La presente divulgación se refiere a procedimientos y sistemas para determinar concentración de analito de una muestra.

10

**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 casa, etc., en los que los resultados de tales pruebas desempeñan una función importante en el diagnóstico y tratamiento en una variedad de condiciones de enfermedad. Los analitos de interés incluyen glucosa para el tratamiento de diabetes, colesterol y similares. En respuesta a esta importancia creciente de la detección de analitos, se ha desarrollado una variedad de protocolos de detección de analitos y dispositivos para uso tanto clínico como doméstico.

20

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.

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 lleve a cabo en un entorno sin controlar, como es frecuentemente el caso en aplicaciones en casa o en países del tercer mundo. También pueden producirse errores cuando el tamaño de muestra sea insuficiente para conseguir un resultado exacto. Las tiras reactivas parcialmente llenas pueden dar posiblemente un resultado inexacto 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 bajo ciertas condiciones proporcionar una concentración de glucosa que está negativamente sesgada. Un usuario puede tener dificultad en determinar si un área de electrodo de una tira reactiva está completamente cubierta o no por una muestra. Muchas tiras reactivas, que incluyen las descritas en el presente documento, tienen un volumen relativamente pequeño (< un microlitro), dificultando que un usuario lea y juzgue si hay o no una pequeña área de un electrodo que está sin humedecer. Esto puede ser especialmente un problema para personas con diabetes que frecuentemente tienen mala agudeza visual.

35

Un procedimiento de comprobación de si una tira reactiva está suficientemente llena o no usando mediciones de capacitancia se conoce del documento US 7 195 704.

40

**RESUMEN**

45

Se proporcionan diversos aspectos de un procedimiento de calcular una concentración de analito de una muestra. En un aspecto, el procedimiento representa la variación de temperatura e incluye aplicar una muestra a una tira reactiva y 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. Un segundo voltaje de prueba puede aplicarse durante un segundo intervalo de tiempo entre el primer electrodo y el segundo electrodo que también es suficiente para oxidar el mediador reducido en el primer electrodo. Una primera concentración de glucosa puede calcularse basándose en los valores de la corriente de prueba durante el primer intervalo de tiempo y el segundo intervalo de tiempo. Adicionalmente, el medidor de prueba puede medir un valor de temperatura. Por consiguiente, puede calcularse una concentración de glucosa corregida con la temperatura basándose en la primera concentración de glucosa y el valor de temperatura.

50

55

Según la presente invención, según la reivindicación 1 se proporciona un procedimiento para determinar si una tira reactiva está o no suficientemente llena de una muestra. El procedimiento incluye aplicar un primer voltaje de prueba entre un primer electrodo y un segundo electrodo de una tira reactiva. El primer voltaje de prueba tiene tanto un componente de voltaje de CA como un componente de voltaje de CC. El componente de voltaje de CA se aplica en una cantidad predeterminada de tiempo después de la aplicación del primer voltaje de prueba. El componente de voltaje de CC tiene una magnitud suficiente para producir una corriente de prueba limitante en el segundo electrodo. Por consiguiente, una porción de la corriente de prueba resultante del componente de voltaje de CA se procesa en un valor de capacitancia.

60

65

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La presente divulgación se entenderá más completamente a partir de la siguiente descripción detallada tomada conjuntamente con los dibujos adjuntos, en los que:

- 5 La FIG. 1A es una vista en perspectiva de una tira reactiva;  
 la FIG. 1B es una vista en perspectiva en despiece ordenado de la tira reactiva de la FIG. 1A;  
 la FIG. 1C es una vista en perspectiva de una porción distal de la tira reactiva de la FIG. 1A;  
 la FIG. 2 es una vista en planta desde abajo de la tira reactiva de la FIG. 1A;  
 10 la FIG. 3 es una vista en planta lateral de la tira reactiva de la FIG. 1A;  
 la FIG. 4A es una vista en planta desde arriba de la tira reactiva de la FIG. 1A;  
 la FIG. 4B es una vista lateral parcial de la porción distal de la tira reactiva de acuerdo con las flechas 4B-4B de la FIG. 4A;  
 la FIG. 5 es un esquema simplificado que muestra un medidor de prueba que se conecta eléctricamente con  
 15 las almohadillas de contacto de la tira reactiva;  
 la FIG. 6 muestra una forma de onda del voltaje de prueba en la que el medidor de prueba aplica una pluralidad de voltajes de prueba durante intervalos de tiempo indicados;  
 la FIG. 7 muestra una corriente transitoria de prueba generada con la forma de onda del voltaje de prueba de la FIG. 6;  
 20 la FIG. 8 es un diagrama de flujo que muestra una realización de un procedimiento de determinación de una concentración de glucosa;  
 la FIG. 9 es un diagrama de flujo que muestra una realización a modo de ejemplo de un algoritmo de glucosa en sangre y una corrección de hematocrito;  
 la FIG. 10 es un gráfico que muestra una correlación entre niveles de hematocrito medidos usando un  
 25 procedimiento de referencia y niveles de hematocrito medidos usando la tira reactiva de la FIG. 1;  
 la FIG. 11 es una representación del sesgo que muestra una pluralidad de tiras reactivas que se probaron con muestras de sangre que tienen un amplio intervalo de niveles de hematocrito;  
 la FIG. 12 es un diagrama de flujo que muestra una realización de un procedimiento de aplicación de una  
 30 corrección de la temperatura cuando una muestra es sangre;  
 la FIG. 13 es una representación del sesgo que muestra una pluralidad de tiras reactivas que se probaron con muestras de sangre que tienen un amplio intervalo de niveles de hematocrito, un amplio intervalo de niveles de glucosa y un amplio intervalo de niveles de temperatura sin corrección de la temperatura;  
 la FIG. 14 es una representación del sesgo que muestra una pluralidad de tiras reactivas que se probaron con  
 35 muestras de sangre que tienen un amplio intervalo de niveles de hematocrito, un amplio intervalo de niveles de glucosa y un amplio intervalo de niveles de temperatura con corrección de la temperatura;  
 la FIG. 15 es un diagrama de flujo que muestra una realización de un procedimiento de aplicación de una corrección de la temperatura cuando una muestra es disolución de control;  
 la FIG. 16 es una representación del sesgo que muestra una pluralidad de tiras reactivas que se probaron con  
 40 muestras de disolución de control que tienen un amplio intervalo de niveles de glucosa y un amplio intervalo de niveles de temperatura sin corrección de la temperatura;  
 la FIG. 17 es una representación del sesgo que muestra una pluralidad de tiras reactivas que se probaron con muestras de disolución de control que tienen un amplio intervalo de niveles de glucosa y un amplio intervalo de niveles de temperatura con corrección de la temperatura;  
 la FIG. 18 es un diagrama de flujo que representa una realización de un procedimiento de identificación de  
 45 errores del sistema;  
 la FIG. 19 es un gráfico que muestra una correlación de la capacitancia y el sesgo con una medición de glucosa de referencia (YSI, Yellow Springs Instrument) en el que los valores de capacitancia se midieron para muestras de sangre durante el tercer voltaje de prueba de la FIG. 6;  
 la FIG. 20 es un gráfico que muestra una correlación de la capacitancia y el sesgo con una medición de  
 50 glucosa de referencia (YSI, Yellow Springs Instrument) en el que los valores de capacitancia se midieron para muestras de sangre durante el segundo voltaje de prueba de la FIG. 6 (por ejemplo, después de aproximadamente 1,3 segundos);  
 la FIG. 21 es un gráfico que muestra una correlación de la capacitancia y el sesgo con una medición de glucosa de referencia (YSI, Yellow Springs Instrument) en el que los valores de capacitancia se midieron para  
 55 muestras de disolución de control durante el segundo voltaje de prueba de la FIG. 6 (por ejemplo, después de aproximadamente 1,3 segundos);  
 la FIG. 22 muestra una corriente transitoria de prueba del segundo intervalo de tiempo de prueba cuando un usuario realiza una dosis doble (línea continua) y no realiza una dosis doble (línea discontinua);  
 la FIG. 23 muestra una corriente transitoria de prueba del segundo intervalo de tiempo de prueba cuando se produce un error de inicio tardío (línea continua) y no se produce (línea discontinua) con el medidor de prueba;  
 60 la FIG. 24 muestra una corriente transitoria de prueba del tercer intervalo de tiempo de prueba para una tira reactiva que tiene una trayectoria de alta resistencia (cuadrados) y una trayectoria de baja resistencia (triángulos);  
 la FIG. 25 es un gráfico que muestra una pluralidad de valores de relación que indican que un lote de tiras reactivas de alta resistencia puede distinguirse de un lote de tiras reactivas de baja resistencia;  
 65 la FIG. 26 muestra una pluralidad de corrientes transitorias de prueba para un lote de tiras reactivas que tiene

fuga entre un separador y el primer electrodo (cuadrados) y para lotes de tiras reactivas que tienen una cantidad suficientemente baja de fuga (círculos y triángulos); y la FIG. 27 es un gráfico que muestra una pluralidad de valores de relación para identificar fuga de líquido para lotes de tiras reactivas preparados con diferentes condiciones de fabricación.

5

## DESCRIPCIÓN DETALLADA

Ciertas realizaciones a modo de ejemplo se describirán ahora para proporcionar un entendimiento global de los principios de la estructura, función, fabricación y uso de los dispositivos, sistemas y procedimientos desvelados en el presente documento. Uno o más ejemplos de estas realizaciones se ilustran en los dibujos adjuntos. Aquellos expertos en la materia entenderán que los dispositivos y procedimientos específicamente descritos en el presente documento e ilustrados en los dibujos adjuntos son realizaciones a modo de ejemplo no limitantes y que el alcance de la presente divulgación se define únicamente por las reivindicaciones. Las características ilustradas o descritas a propósito de una realización a modo de ejemplo pueden combinarse con las características de otras realizaciones. Tales modificaciones y variaciones pretenden incluirse dentro del alcance de la presente divulgación.

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, líquido 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 delgada con electrodos opuestos y detección electroquímica de tri-pulso que es rápido (por ejemplo, tiempo de análisis de aproximadamente 5 segundos), requiere una pequeña muestra (por ejemplo, aproximadamente 0,4  $\mu$ l) y puede proporcionar fiabilidad y exactitud mejoradas 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 de paladio. Puede utilizarse un potencióstato para aplicar una forma de onda de potencial de tri-pulso a los electrodos de trabajo y contraelectrodos, 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, la variación de temperatura, componentes electroquímicamente activos e identificar posibles errores del sistema.

Los procedimientos objeto pueden usarse, en principio, con cualquier tipo de celda electroquímica que tenga primero 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 separador delgado 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 otros tipos de tiras reactivas, que incluyen, por ejemplo, tiras reactivas con electrodos co-planares también pueden usarse con los procedimientos descritos en el presente documento.

Las FIG. 1A a 4B muestran diversas vistas de una tira reactiva a modo de ejemplo 62 adecuada para su uso con los procedimientos y sistemas descritos en el presente documento. En una realización a modo de ejemplo se proporciona una tira reactiva 62 que incluye un cuerpo alargado que se extiende de un extremo distal 80 a un extremo proximal 82, y que tiene bordes laterales 56, 58, como se ilustra en la FIG. 1A. Como se muestra en la FIG. 1B, la tira reactiva 62 también incluye una primera capa de electrodo 66, una segunda capa de electrodo 64 y un separador 60 emparedado entre las dos capas de electrodos 64 y 66. La primera capa de electrodo 66 puede incluir un primer electrodo 166, una primera vía de conexión 76 y una primera almohadilla de contacto 67, en la que la primera vía de conexión 76 conecta eléctricamente el primer electrodo 166 con la primera almohadilla de contacto 67, como se muestra en las FIG. 1B y 4B. Obsérvese que el primer electrodo 166 es una porción de la primera capa de electrodo 66 que está inmediatamente debajo de la capa de reactivo 72, como se indica por las FIG. 1B y 4B. Similarmente, la segunda capa de electrodo 64 puede incluir un segundo electrodo 164, una segunda vía de conexión 78 y una segunda almohadilla de contacto 63, en la que la segunda vía de conexión 78 conecta eléctricamente el segundo electrodo 164 con la segunda almohadilla de contacto 63, como se muestra en las FIG. 1B, 2 y 4B. Obsérvese que el segundo electrodo 164 es una porción de la segunda capa de electrodo 64 que está por encima de la capa de reactivo 72, como se indica por la FIG. 4B.

Como se muestra, la cámara receptora de muestra 61 se define por el primer electrodo 166, el segundo electrodo 164 y el separador 60 próximo al extremo distal 80 de la tira reactiva 62, como se muestra en la FIG. 1B y 4B. El primer electrodo 166 y el segundo electrodo 164 pueden definir la parte inferior y la parte superior de la cámara receptora de muestra 61, respectivamente, como se ilustra en la FIG. 4B. Un área de corte 68 del separador 60 puede definir las paredes laterales de la cámara receptora de muestra 61, como se ilustra en la FIG. 4B. En un aspecto, la cámara receptora de muestra 61 puede incluir puertos 70 que proporcionan una entrada de muestra y/o una ventilación, como se muestra en las FIG. 1A a 1C. Por ejemplo, uno de los puertos puede permitir que una muestra de fluido entre y el otro puerto puede permitir que salga aire.

En una realización a modo de ejemplo, la cámara receptora de muestra 61 puede tener un volumen pequeño. Por ejemplo, la cámara 61 puede tener un volumen en el intervalo de aproximadamente 0,1 microlitros a aproximadamente 5 microlitros, aproximadamente 0,2 microlitros a aproximadamente 3 microlitros, o,

preferentemente, aproximadamente 0,3 microlitros a aproximadamente 1 microlitro. Para proporcionar el pequeño volumen de muestra, el corte 68 puede tener un área que oscila de aproximadamente 0,01 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 0,2 cm<sup>2</sup>, aproximadamente 0,02 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 0,15 cm<sup>2</sup>, o, preferentemente, aproximadamente 0,03 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 0,08 cm<sup>2</sup>. Además, el primer electrodo 166 y el segundo electrodo 164 pueden estar separados en el intervalo de aproximadamente 1 micrómetro a aproximadamente 500 micrómetros, preferentemente entre aproximadamente 10 micrómetros y aproximadamente 400 micrómetros, y más preferentemente entre aproximadamente 40 micrómetros y aproximadamente 200 micrómetros. La separación relativamente estrecha de los electrodos también puede permitir que se produzca ciclo rédox, en el que el mediador oxidado generado en el primer electrodo 166 puede difundir al segundo electrodo 164 para que se reduzca, y posteriormente difundir de nuevo al primer electrodo 166 para oxidarse de nuevo.

En una realización, la primera capa de electrodo 66 y la segunda capa de electrodo 64 pueden ser un material conductor formado de materiales tales como oro, paladio, carbono, plata, platino, óxido de estaño, iridio, indio o combinaciones de los mismos (por ejemplo, óxido de estaño dopado con indio). Además, los electrodos pueden formarse disponiendo un material conductor sobre una hoja aislante (no mostrada) por un procedimiento de pulverización iónica, chapado sin corriente o estampado serigráfico. En una realización a modo de ejemplo, la primera capa de electrodo 66 y la segunda capa de electrodo 64 pueden hacerse de paladio pulverizado iónicamente y oro pulverizado iónicamente, respectivamente. Materiales adecuados que pueden emplearse como separador 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 separador 60 puede estar en forma de un adhesivo de doble cara recubierto sobre caras opuestas de una hoja de poliéster en la que el adhesivo puede ser sensible a la presión o activado por calor. Aquellos expertos en la materia apreciarán que diversos otros materiales para la primera capa de electrodo 66, la segunda capa de electrodo 64 y/o el separador 60 están dentro del espíritu y alcance de la presente divulgación.

Pueden utilizarse diversos mecanismos y/o procedimientos para disponer una capa de reactivo 72 dentro de la cámara receptora de muestra 61. Por ejemplo, la capa de reactivo 72 puede disponerse dentro de la cámara receptora de muestra 61 usando un procedimiento tal como recubrimiento por ranura, dispensando del extremo de un tubo, inyectando tinta y estampando serigráficamente. En una realización, la capa de reactivo 72 puede incluir al menos un mediador y una enzima y se deposita sobre el primer electrodo 166. Ejemplos de mediadores adecuados incluyen ferricianuro, ferroceno, derivados de ferroceno, complejos de osmio-bipiridilo y derivados de quinona. Ejemplos de enzimas adecuadas incluyen glucosa oxidasa, glucosa deshidrogenasa (GDH) usando un co-factor de pirroloquinolina quinona (PQQ), GDH usando un co-factor de nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) y GDH usando un co-factor de flavina adenina dinucleótido (FAD) [E.C.1.1.99.10]. La capa de reactivo 72 puede prepararse a partir de una formulación que contiene citraconato de potasio 33 mM, pH 6,8, 0,033 % de Pluronic P103, 0,017 % de Pluronic F87, CaCl<sub>2</sub> 0,85 mM, sacarosa 30 mM, PQQ 286 µM, 15 mg/ml de apo-GDH y ferricianuro 0,6 M. Alternativamente, la PQQ puede dejarse fuera de la formulación y la apo-GDH puede sustituirse con FAD-GDH. Pluronic son un copolímero de bloques basado en óxido de etileno y óxido de propileno que puede servir de agentes antiespumantes y/o agentes humectantes.

La formulación puede aplicarse a 570 µl/min usando una aguja de 13 de calibre en equilibrio aproximadamente 150 µm por encima de una banda de paladio que se mueve a aproximadamente 10 m/min. Alternativamente, la concentración de los sólidos en el reactivo puede aumentarse el 50 % y la velocidad de flujo puede reducirse a 380 µl/min con el fin de mantener una densidad de recubrimiento de reactivo constante. Antes de recubrir la banda de paladio con la formulación de enzima puede recubrirse con ácido 2-mercaptoetanosulfónico (MESA). Un separador de 95 µm de espesor con un corte de canal de 1,2 mm de ancho puede laminarse a la capa de reactivo y la banda de paladio a 70 °C. A continuación, una banda de oro recubierta con MESA puede laminarse a la otra cara del separador. El separador puede prepararse a partir de PET recubierto en ambas caras con un termoplástico tal como Vitel, que es una resina de copoliéster saturada lineal que tiene un peso molecular relativamente alto. El laminado resultante puede cortarse de forma que la vía de llenado de la cámara receptora de muestra tenga aproximadamente 3,5 mm de largo, dando así un volumen total de aproximadamente 0,4 µl.

En una realización, la capa de reactivo 72 puede tener un área mayor que el área de los primeros electrodos 166. Como resultado, una porción del separador 60 puede solapar y tocar la capa de reactivo 72. El separador 60 puede configurarse para formar una junta impermeable al líquido con el primer electrodo 166 aún cuando una porción de la capa de reactivo 72 esté entre el separador 60 y el primer electrodo 166. El separador 60 puede entremezclarse o disolver parcialmente una porción de la capa de reactivo 72 para formar una unión impermeable al líquido con el primer electrodo 166 suficiente para definir el área del electrodo durante al menos el tiempo de prueba total. En ciertas circunstancias en las que la capa de reactivo 72 no está suficientemente seca, el separador 60 puede no ser capaz de formar una junta impermeable al líquido y, como resultado, el líquido puede filtrarse entre el separador 60 y el primer electrodo 166. Un evento de fuga tal puede hacer que se produzca una medición de glucosa inexacta.

Tanto el primer electrodo 166 como el segundo electrodo 164 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 del voltaje es un mediador reducido (por ejemplo, ferrocianuro), entonces puede oxidarse en el

primer electrodo 166 mientras que el voltaje de prueba sea suficientemente superior al potencial del mediador rédox con respecto al segundo electrodo 164. En una situación tal, el primer electrodo 166 realiza la función del electrodo de trabajo y el segundo electrodo 164 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 todo el mediador reducido se ha agotado en la superficie del electrodo de trabajo de forma que la corriente de oxidación medida es 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 reactiva 62, todos los potenciales aplicados por el medidor de prueba 100 se establecerán en lo sucesivo con respecto al segundo electrodo 164.

Similarmente, si el voltaje de prueba es suficientemente inferior al potencial del mediador rédox, entonces el mediador reducido puede oxidarse en el segundo electrodo 164 como corriente limitante. En una situación tal, el segundo electrodo 164 realiza la función del electrodo de trabajo y el primer electrodo 166 realiza la función del contraelectrodo/electrodo de referencia.

Inicialmente, el realizar un análisis puede incluir introducir una cantidad de una muestra fluida en una cámara receptora de muestra 61 mediante un puerto 70. En un aspecto, el puerto 70 y/o la cámara receptora de muestra 61 pueden configurarse de forma que la acción capilar haga que la muestra fluida llene la cámara receptora de muestra 61. El primer electrodo 166 y/o segundo electrodo 164 pueden recubrirse con un reactivo hidrófilo para promover la capilaridad de la cámara receptora de muestra 61. Por ejemplo, reactivos derivatizados con tiol que tienen un resto hidrófilo tal como ácido 2-mercaptoetanosulfónico pueden recubrirse sobre el primer electrodo y/o el segundo electrodo.

La FIG. 5 proporciona un esquema simplificado que muestra un medidor de prueba 100 que se conecta con una primera almohadilla de contacto 67a, 67b y una segunda almohadilla de contacto 63. La segunda almohadilla de contacto 63 puede usarse para establecer una conexión eléctrica con el medidor de prueba mediante una muesca en forma de U 65, como se ilustra en la FIG. 2. En una realización, el medidor de prueba 100 puede incluir un segundo conector de electrodo 101 y primeros conectores de electrodos (102a, 102b), una unidad de voltaje de prueba 106, una unidad de medición de corriente 107, un procesador 212, una unidad de memoria 210 y una unidad de visualización 202, como se muestra en la FIG. 5. La primera almohadilla de contacto 67 puede incluir dos dientes indicados como 67a y 67b. En una realización a modo de ejemplo, los primeros conectores de electrodos 102a y 102b se conectan por separado a los dientes 67a y 67b, respectivamente. El segundo conector de electrodo 101 puede conectarse a la segunda almohadilla de contacto 63. El medidor de prueba 100 puede medir la resistencia o continuidad eléctrica entre los dientes 67a y 67b para determinar si la tira reactiva 62 está eléctricamente conectada o no al medidor de prueba 100. Un experto en la materia apreciará que el medidor de prueba 100 puede usar una variedad de sensores y circuitos para determinar cuándo la tira reactiva 62 está apropiadamente colocada con respecto al medidor de prueba 100.

En una realización, el medidor de prueba 100 puede aplicar un voltaje de prueba y/o una corriente entre la primera almohadilla de contacto 67 y la segunda almohadilla de contacto 63. Una vez el medidor de prueba 100 reconoce que la tira 62 se ha insertado, el medidor de prueba 100 se enciende e inicia un modo de detección de fluido. En una realización, el modo de detección de fluido hace que el medidor de prueba 100 aplique una corriente constante de aproximadamente 1 microamperio entre el primer electrodo 166 y el segundo electrodo 164. Debido a que la tira reactiva 62 está inicialmente seca, el medidor de prueba 100 mide un voltaje relativamente grande, que puede limitarse por el conversor analógico a digital (A/D) dentro del medidor de prueba 100. Cuando la muestra de fluido conecta el hueco entre el primer electrodo 166 y el segundo electrodo 164 durante el procedimiento de dosificación, el medidor de prueba 100 medirá una disminución en el voltaje medido que es inferior a un umbral predeterminado que hace que el medidor de prueba 100 inicie automáticamente la prueba de glucosa.

En una realización, el medidor de prueba 100 puede realizar una prueba de glucosa aplicando una pluralidad de voltajes de prueba durante intervalos indicados, como se muestra en la FIG. 6. La pluralidad de voltajes de prueba puede incluir un primer voltaje de prueba  $V_1$  durante un primer intervalo de tiempo  $t_1$ , un segundo voltaje de prueba  $V_2$  durante un segundo intervalo de tiempo  $t_2$  y un tercer voltaje de prueba  $V_3$  durante un tercer intervalo de tiempo  $t_3$ . 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 a la prueba de glucosa). El intervalo de tiempo de prueba de glucosa  $t_G$  puede oscilar de aproximadamente 1 segundo a aproximadamente 5 segundos. Además, como se ilustra en la FIG. 6, el segundo voltaje de prueba  $V_2$  puede incluir un componente de voltaje de prueba constante (CC) y un componente de voltaje de prueba alterno superpuesto (CA), u oscilante. El componente de voltaje de prueba alterno superpuesto puede aplicarse durante un intervalo de tiempo indicado por  $t_{cap}$ . El recuadro de la FIG. 6 aumenta el componente de CA de alta frecuencia.

La pluralidad de valores de corriente de prueba medidos durante cualquiera de los intervalos de tiempo puede realizarse a una frecuencia que oscila de aproximadamente 1 medición por nanosegundo a aproximadamente una medición por 100 milisegundos. Aunque se describe una realización usando tres voltajes de prueba en un modo en

- serie, un experto en la materia apreciará que la prueba de glucosa puede incluir diferentes números de voltajes de circuito abierto y de prueba. Por ejemplo, como realización alternativa, la prueba de glucosa podría incluir un circuito abierto durante un primer intervalo de tiempo, un segundo voltaje de prueba durante un segundo intervalo de tiempo y un tercer voltaje de prueba durante un tercer intervalo de tiempo. Un experto en la materia apreciará que los nombres “primero”, “segundo” y “tercero” se eligen por comodidad y no reflejan necesariamente el orden en el que se aplican los voltajes de prueba. Por ejemplo, una realización puede tener una forma de onda de potencial en la que el tercer voltaje de prueba puede aplicarse antes de la aplicación del primer y segundo voltaje de prueba.
- Una vez se ha iniciado el ensayo de glucosa, el medidor de prueba 100 puede aplicar un primer voltaje de prueba  $V_1$  (por ejemplo, -20 mV en la FIG. 6) durante un primer intervalo de tiempo  $t_1$  (por ejemplo, 1 segundo en la FIG. 6). El primer intervalo de tiempo  $t_1$  puede oscilar de aproximadamente 0,1 segundos a aproximadamente 3 segundos y preferentemente oscila de aproximadamente 0,2 segundos a aproximadamente 2 segundos, y lo más preferentemente oscila de aproximadamente 0,3 segundos a aproximadamente 1 segundo.
- El primer intervalo de tiempo  $t_1$  puede ser suficientemente largo de manera que la cámara receptora de muestra 61 pueda llenarse completamente con muestra y también de manera que la capa de reactivo 72 pueda al menos parcialmente disolverse o solvotarse. En un aspecto, el primer voltaje de prueba  $V_1$  puede ser un valor relativamente próximo al potencial redox del mediador de manera que se mide una cantidad relativamente pequeña de una corriente de reducción u oxidación. La FIG. 7 muestra que una cantidad relativamente pequeña de corriente se observa durante el primer intervalo de tiempo  $t_1$  en comparación con el segundo y tercer intervalos de tiempo  $t_2$  y  $t_3$ . Por ejemplo, si se usa ferricianuro y/o ferrocianuro como mediador, el primer voltaje de prueba  $V_1$  puede oscilar de aproximadamente -100 mV a aproximadamente -1 mV, preferentemente oscila de aproximadamente -50 mV a aproximadamente -5 mV, y lo más preferentemente oscila de aproximadamente -30 mV a aproximadamente -10 mV.
- Después de aplicar el primer voltaje de prueba  $V_1$ , el medidor de prueba 100 aplica un segundo voltaje de prueba  $V_2$  entre el primer electrodo 166 y el segundo electrodo 164 (por ejemplo, -0,3 voltios en la FIG. 6), durante un segundo intervalo de tiempo  $t_2$  (por ejemplo, aproximadamente 3 segundos en la FIG. 6). El segundo voltaje de prueba  $V_2$  puede ser un valor suficientemente negativo del potencial redox del mediador de manera que se mide una corriente de oxidación limitante en el segundo electrodo 164. Por ejemplo, si se usa ferricianuro y/o ferrocianuro como mediador, el segundo voltaje de prueba  $V_2$  puede oscilar de aproximadamente -600 mV a aproximadamente cero mV, preferentemente oscila de aproximadamente -600 mV a aproximadamente -100 mV, y más preferentemente es aproximadamente -300 mV.
- El segundo intervalo de tiempo  $t_2$  debe ser suficientemente largo de manera que la tasa de generación de mediador reducido (por ejemplo, ferrocianuro) pueda monitorizarse basándose en la magnitud de una corriente de oxidación limitante. El mediador reducido se genera por reacciones enzimáticas con la capa de reactivo 72. Durante el segundo intervalo de tiempo  $t_2$ , una cantidad limitante de mediador reducido se oxida en el segundo electrodo 164 y una cantidad no limitante de mediador oxidado se reduce en el primer electrodo 166 para formar un gradiente de concentración entre el primer electrodo 166 y el segundo electrodo 164.
- En una realización a modo de ejemplo, el segundo intervalo de tiempo  $t_2$  debe también ser suficientemente largo de manera que pueda generarse una cantidad suficiente de ferricianuro en el segundo electrodo 164. Se requiere una cantidad suficiente de ferricianuro en el segundo electrodo 164 de manera que una corriente limitante pueda medirse para oxidar ferrocianuro en el primer electrodo 166 durante el tercer voltaje de prueba  $V_3$ . El segundo intervalo de tiempo  $t_2$  puede ser inferior a aproximadamente 60 segundos, y preferentemente puede oscilar de aproximadamente 1 segundo a aproximadamente 10 segundos, y más preferentemente oscila de aproximadamente 2 segundos a aproximadamente 5 segundos. Asimismo, el intervalo de tiempo indicado como  $t_{cap}$  en la FIG. 6 puede también durar más de un intervalo de tiempos, pero en una realización a modo de ejemplo tiene una duración de aproximadamente 20 milisegundos. En una realización a modo de ejemplo, el componente de voltaje de prueba alterno superpuesto se aplica después de aproximadamente 0,3 segundos a aproximadamente 0,4 segundos después de la aplicación del segundo voltaje de prueba  $V_2$ , e induce una onda sinusoidal que tiene una frecuencia de aproximadamente 109 Hz con una amplitud de aproximadamente +/- 50 mV.
- La FIG. 7 muestra un pico relativamente pequeño  $i_{pb}$  al principio del segundo intervalo de tiempo  $t_2$  seguido de un aumento gradual de un valor absoluto de una corriente de oxidación durante el segundo intervalo de tiempo  $t_2$ . El pico pequeño  $i_{pb}$  se produce debido a un agotamiento inicial de mediador reducido en aproximadamente 1 segundo. El aumento absoluto gradual en la corriente de oxidación después del pico pequeño  $i_{pb}$  se produce por la generación de ferrocianuro por la capa de reactivo 72, que luego difunde al segundo electrodo 164.
- Después de aplicar el segundo voltaje de prueba  $V_2$ , el medidor de prueba 100 aplica un tercer voltaje de prueba  $V_3$  entre el primer electrodo 166 y el segundo electrodo 164 (por ejemplo, aproximadamente +0,3 voltios en la FIG. 6) durante un tercer intervalo de tiempo  $t_3$  (por ejemplo, 1 segundo en la FIG. 6). El tercer voltaje de prueba  $V_3$  puede ser un valor suficientemente positivo del potencial redox del mediador de manera que se mide una corriente de oxidación limitante en el primer electrodo 166. Por ejemplo, si se usa ferricianuro y/o ferrocianuro como mediador, el tercer voltaje de prueba  $V_3$  puede oscilar de aproximadamente cero mV a aproximadamente 600 mV, preferentemente oscila de aproximadamente 100 mV a aproximadamente 600 mV, y más preferentemente es

aproximadamente 300 mV.

El tercer intervalo de tiempo  $t_3$  puede ser suficientemente largo para monitorizar la difusión del mediador reducido (por ejemplo, ferrocianuro) próxima al primer electrodo 166 basándose en la magnitud de la corriente de oxidación. Durante el tercer intervalo de tiempo  $t_3$ , una cantidad limitante de mediador reducido se oxida en el primer electrodo 166 y una cantidad no limitante de mediador oxidado se reduce en el segundo electrodo 164. El tercer intervalo de tiempo  $t_3$  puede oscilar de aproximadamente 0,1 segundos a aproximadamente 5 segundos y preferentemente oscila de aproximadamente 0,3 segundos a aproximadamente 3 segundos, y más preferentemente oscila de aproximadamente 0,5 segundos a aproximadamente 2 segundos.

La FIG. 7 muestra un pico relativamente grande  $i_{pc}$  al principio del tercer intervalo de tiempo  $t_3$  seguido de una disminución a un valor de corriente en estado estacionario  $i_{ss}$ . En una realización, el segundo voltaje de prueba  $V_2$  puede tener una primera polaridad y el tercer voltaje de prueba  $V_3$  puede tener una segunda polaridad que es opuesta a la primera polaridad. En otra realización, el segundo voltaje de prueba  $V_2$  puede ser suficientemente negativo del potencial rédox del mediador y el tercer voltaje de prueba  $V_3$  puede ser suficientemente positivo del potencial rédox del mediador. El tercer voltaje de prueba  $V_3$  puede aplicarse inmediatamente después del segundo voltaje de prueba  $V_2$ . Sin embargo, un experto en la materia apreciará que la magnitud y polaridad del segundo y tercer voltajes de prueba pueden elegirse dependiendo del modo en el que se determina la concentración de analito.

La FIG. 8 ilustra un procedimiento de determinación de una concentración de glucosa a modo de un diagrama de flujo. Un usuario puede insertar una tira reactiva en un medidor de prueba y luego aplicar una muestra a la tira reactiva. El medidor de prueba detecta la presencia de la muestra y aplica un voltaje de prueba, como se muestra en una etapa 1802. En respuesta al voltaje de prueba, el medidor de prueba mide una corriente de prueba, como se muestra en una etapa 1804. Un microprocesador del medidor de prueba puede entonces procesar los valores de la corriente de prueba resultantes de manera que pueda determinarse una medición de glucosa exacta y para garantizar que no haya errores del sistema.

Otra etapa en el procedimiento, como se muestra en la etapa 1806, puede ser realizar una prueba de discriminación de disolución de control (DC)/sangre. Como se indica en la etapa 1808, si la prueba de discriminación de DC/sangre determina que la muestra es sangre, entonces el procedimiento 1800 se mueve a una serie de etapas que incluyen: la aplicación de un algoritmo de glucosa en sangre 1810, corrección de hematocrito 1812, corrección de la temperatura de la sangre 1814 y comprobaciones de errores 1000; y si la prueba de discriminación de DC/sangre determina que la muestra es DC (es decir, no sangre), entonces el procedimiento 1800 se mueve a una serie de etapas que incluyen: la aplicación de un algoritmo de DC-glucosa 1824, corrección de la temperatura de DC 1826 y comprobaciones de errores 1000. Después de realizar las comprobaciones de errores 1000, la etapa 1818 puede realizarse para determinar si hay algún error. Si no hay errores, entonces el medidor de prueba genera una concentración de glucosa, como se muestra en una etapa 1820, pero si hay errores, entonces la prueba genera un mensaje de error, como se muestra en una etapa 1822.

Prueba de discriminación de disolución de control (DC)/sangre

La prueba de discriminación de DC/sangre 1806 puede incluir un primer valor de referencia y un segundo valor de referencia. El primer valor de referencia puede basarse en valores de corriente durante el primer intervalo de tiempo  $t_1$  y el segundo valor de referencia puede basarse en valores de corriente durante tanto el segundo intervalo de tiempo  $t_2$  como 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 tiempo de corriente transitoria si se usa la forma de onda del voltaje de prueba de la FIG. 6. A modo de ejemplo no limitante, un primer valor de referencia  $i_{sum}$  puede representarse por la Ecuación 1:

$$Ec1. \quad i_{sum} = \sum_{t=0.05}^1 i(t)$$

en la que el término  $i_{sum}$  es la suma de los valores de corriente y  $t$  es un tiempo. El segundo valor de referencia, algunas veces denominado el índice de reacción residual, puede obtenerse por una séptima relación  $R_7$  de valores de corriente durante el segundo intervalo de tiempo y el tercer intervalo de tiempo, como se muestra en la Ec. 2:

$$Ec2. \quad R_7 = \text{abs} \left( \frac{i(3.8)}{i(4.15)} \right)$$

en la que **abs** representa una función absoluta y 3,8 y 4,15 representan el tiempo en segundos del segundo y tercer intervalos de tiempo, respectivamente, para este ejemplo particular. Puede usarse un criterio de discriminación para determinar si la muestra es tanto disolución de control como sangre basándose en el primer valor de referencia de la Ec. 1 y la segunda referencia de la Ec. 2. Por ejemplo, el primer valor de referencia de la Ec. 1 puede compararse con un umbral predeterminado y el segundo valor de referencia de la Ec. 2 puede compararse con una ecuación de umbral predeterminado. El umbral predeterminado puede ser aproximadamente 12 microamperios. La ecuación de umbral predeterminado puede basarse en una función usando el primer valor de referencia de la Ec. 1. Más específicamente, como se ilustra por la Ec. 3, la ecuación de umbral predeterminado puede ser:

$$\text{Ec3. } \frac{Z_1 * (i_{sum} - 12)}{i_{sum}}$$

en la que  $Z_1$  puede ser una constante tal como, por ejemplo, aproximadamente 0,2. Así, la prueba de discriminación de DC/sangre 1806 puede identificar una muestra como sangre si

$$i_{sum} > 12 \quad \text{y si} \quad R_7 < \frac{Z_1 * (i_{sum} - 12)}{i_{sum}}$$

si no, la muestra es una disolución de control.

#### Algoritmo de glucosa en sangre

Si la muestra se identifica como una muestra de sangre, el algoritmo de glucosa en sangre de la etapa 1810 puede realizarse en los valores de la corriente de prueba. Una primera concentración de glucosa  $G_1$  puede calcularse usando un algoritmo de glucosa como se muestra en la Ecuación 4:

$$\text{Ec4. } G_1 = \left( \frac{i_2}{i_3} \right)^p \times (a \times i_1 - z)$$

en la que  $i_1$  es un primer valor de corriente de prueba,  $i_2$  es un segundo valor de corriente de prueba,  $i_3$  es un tercer valor de corriente de prueba, y los términos **a**, **p** y **z** pueden ser constantes de calibración empíricamente derivadas. Todos los valores de corriente de prueba (por ejemplo,  $i_1$ ,  $i_2$  e  $i_3$ ) en la Ecuación 4 usan el valor absoluto de la corriente. El primer valor de corriente de prueba  $i_1$  y el segundo valor de corriente de prueba  $i_2$  pueden cada uno definirse por un promedio o suma de uno o más valores de corriente de prueba predeterminados que se producen durante el tercer intervalo de tiempo  $t_3$ . El tercer valor de corriente de prueba  $i_3$  puede definirse por un promedio o suma de uno o más valores de corriente de prueba predeterminados que se producen durante el segundo intervalo de tiempo  $t_2$ . Un experto en la materia apreciará que los nombres "primero", "segundo" y "tercero" se eligen por comodidad y no reflejan necesariamente el orden en el que los valores de corriente se calculan.

La Ecuación 4 puede modificarse para proporcionar una concentración de glucosa incluso más exacta. En lugar de usar un simple promedio o suma de valores de corriente de prueba, puede definirse que el término  $i_1$  incluye valores de corriente pico  $i_{pb}$  e  $i_{pc}$  y la corriente en estado estacionario  $i_{ss}$ , como se muestra en la Ecuación 5:

$$\text{Ec5. } i_1 = i_2 \left\{ \frac{i_{pc} - 2i_{pb} + i_{ss}}{i_{pc} + i_{ss}} \right\}$$

en la que un cálculo de la corriente en estado estacionario  $i_{ss}$  puede basarse en un modelo matemático, una extrapolación, un promedio en un intervalo de tiempo predeterminado, una combinación de los mismos, o cualquier número de otras formas para calcular una corriente en estado estacionario. Algunos ejemplos de procedimientos para calcular  $i_{ss}$  pueden encontrarse en las patentes de EE.UU. n° 5.942.402 y 6.413.410.

Alternativamente,  $i_{ss}$  puede estimarse multiplicando el valor de corriente de prueba a 5 segundos con una constante  $K_8$  (por ejemplo, 0,678). Así,  $i_{ss} \approx i(5) \times K_8$ . El término  $K_8$  puede estimarse usando la Ecuación 6:

5

$$\text{Ec6.} \quad i_{ss} = \frac{i(5)}{1 + 4 \exp\left(\frac{-4\pi^2 D x 0.975}{L^2}\right)}$$

10 en la que el número 0,975 es aproximadamente el tiempo en segundos después de aplicar el tercer voltaje de prueba  $V_3$  que se corresponde con  $i(5)$  que, suponiendo una variación lineal con el tiempo entre aproximadamente 0,95 segundos y 1 segundo, es la corriente promedio entre 0,95 y 1 segundo, el término D se supone que es aproximadamente  $5 \times 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{s}$  como coeficiente de difusión típico en sangre y el término L se supone que es aproximadamente 0,0095 cm, que representa la altura del separador 60.

15 Volviendo de nuevo a la Ec. 5,  $i_{pc}$  puede ser el valor de corriente de prueba a 4,1 segundos, e  $i_{pb}$  puede ser el valor de corriente de prueba a 1,1 segundos, basándose en el voltaje de prueba y las formas de onda de la corriente de prueba en las FIG. 6 y 7.

20

Volviendo de nuevo a la Ec. 4,  $i_2$  puede definirse como  $i_2 = \sum_{t=4.4}^5 i(t)$  e  $i_3$  puede definirse como  $i_3 = \sum_{t=1.4}^4 i(t)$ .

25 La Ecuación 5 puede combinarse con la Ecuación 4 para dar una ecuación para determinar una concentración de glucosa más exacta que pueda compensar la presencia de interferentes endógenos y/o exógenos en una muestra de sangre, como se muestra en la Ecuación 7:

$$\text{Ec7.} \quad G_1 = \left(\frac{i_2}{i_3}\right)^p \times \left( a \times i_2 \times \left\{ \frac{i_{pc} - 2i_{pb} + i_{ss}}{i_{pc} + i_{ss}} \right\} - z \right)$$

30 en la que la primera concentración de glucosa  $G_1$  es la salida del algoritmo de glucosa en sangre y los términos  $a$ ,  $p$  y  $z$  son constantes que pueden derivarse empíricamente.

35

Algoritmo de DC-glucosa

Si la muestra se identifica como una DC, el algoritmo de DC-glucosa de la etapa 1824 puede realizarse en los valores de la corriente de prueba. Una primera concentración de glucosa  $G_1$  para DC puede calcularse usando la Ecuación 7 anterior, aunque los valores para  $a$ ,  $p$  y  $z$  para DC pueden ser diferentes de aquellos para sangre.

40

Detección de analitos en niveles de hematocrito extremos:

45 Además de interferentes endógenos, niveles de hematocrito extremos en ciertas circunstancias pueden afectar la exactitud de una medida de glucosa. Así, la corrección de hematocrito 1812 puede aplicarse modificando  $G_1$  para proporcionar una segunda concentración de glucosa  $G_2$  que es exacta incluso si la muestra tiene un nivel de hematocrito extremo (por ejemplo, aproximadamente el 20 % o aproximadamente el 60 %).

50 Procedimientos y sistemas de medir con exactitud las concentraciones de glucosa en muestras de hematocrito extremo se proporcionan en el presente documento. Por ejemplo, la FIG. 9 es un diagrama de flujo que representa un procedimiento 2000 de cálculo de una concentración de glucosa exacta que representa muestras de sangre que tienen un nivel de hematocrito extremo. Un usuario puede iniciar una prueba aplicando una muestra a la tira reactiva, como se muestra en una etapa 2001. Un primer voltaje de prueba  $V_1$  puede aplicarse durante un primer intervalo de tiempo  $t_1$ , como se muestra en una etapa 2002. La corriente de prueba resultante se mide entonces durante el primer intervalo de tiempo  $t_1$ , como se muestra en una etapa 2004. Después del primer intervalo de tiempo  $t_1$ , el segundo voltaje de prueba  $V_2$  se aplica durante un segundo intervalo de tiempo  $t_2$ , como se muestra en una etapa 2006. La corriente de prueba resultante se mide entonces durante el segundo intervalo de tiempo  $t_2$ , como se muestra en una etapa 2008. Después del segundo intervalo de tiempo  $t_2$ , el tercer voltaje de prueba  $V_3$  se aplica durante un tercer intervalo de tiempo  $t_3$ , como se muestra en una etapa 2010. La corriente de prueba resultante se mide entonces durante el tercer intervalo de tiempo  $t_3$ , como se muestra en una etapa 2012.

55 Ahora que los valores de corriente de prueba se han recogido por un medidor, puede calcularse una primera concentración de glucosa  $G_1$ , como se muestra en una etapa 2014. La primera concentración de glucosa  $G_1$  puede calcularse usando las Ecuaciones 4 ó 7. A continuación puede calcularse un nivel de hematocrito  $H$ , como se muestra en una etapa 2016.

65

El nivel de hematocrito puede estimarse usando valores de corriente de prueba adquiridos durante el intervalo de tiempo de la prueba de glucosa  $t_6$ . Alternativamente, el nivel de hematocrito  $H$  puede estimarse usando valores de corriente de prueba adquiridos durante el segundo intervalo de tiempo  $t_2$  y el tercer intervalo de tiempo  $t_3$ . En una realización, el nivel de hematocrito  $H$  puede estimarse usando una ecuación de hematocrito basada en la primera concentración de glucosa  $G_1$  e  $i_2$ . Una ecuación de hematocrito a modo de ejemplo se muestra en la Ecuación 8:

$$\text{Ec8. } H = K_5 \ln(i_2) + K_6 \ln(G_1) + K_7$$

en la que  $H$  es el nivel de hematocrito,  $i_2$  es al menos un valor de corriente durante el segundo intervalo de tiempo,  $K_5$  es una quinta constante,  $K_6$  es una sexta constante y  $K_7$  es una séptima constante. Si GDH-PQQ es la enzima,  $K_5$ ,  $K_6$  y  $K_7$  pueden ser aproximadamente -76, 56 y 250, respectivamente. Si FAD-GDH es la enzima,  $K_5$ ,  $K_6$  y  $K_7$  pueden ser aproximadamente -73,5, 58,8 y 213, respectivamente. La FIG. 10 muestra que los niveles de hematocrito estimados usando la Ecuación 8 tienen una correlación aproximadamente lineal con los niveles de hematocrito reales medidos con un procedimiento de referencia.

Una vez el nivel de hematocrito  $H$  se ha calculado en la etapa 2016, se compara con un nivel de hematocrito predeterminado inferior  $H_L$ , como se muestra en una etapa 2018. El nivel de hematocrito predeterminado inferior  $H_L$  puede ser aproximadamente el 30 %. Si el nivel de hematocrito  $H$  es inferior al nivel de hematocrito predeterminado inferior  $H_L$ , entonces la primera concentración de glucosa  $G_1$  se compara con una concentración de glucosa predeterminada superior  $G_U$ , como se muestra en una etapa 2020. La concentración de glucosa predeterminada superior  $G_U$  puede ser aproximadamente 300 mg/dl. Si el nivel de hematocrito  $H$  no es inferior al nivel de hematocrito predeterminado inferior  $H_L$ , entonces el nivel de hematocrito  $H$  se compara con un nivel de hematocrito predeterminado superior  $H_U$ , como se muestra en una etapa 2022. El nivel de hematocrito predeterminado superior  $H_U$  puede ser aproximadamente el 50 %. Si el nivel de hematocrito  $H$  es superior a  $H_U$ , entonces la primera concentración de glucosa  $G_1$  se compara con una concentración de glucosa predeterminada inferior  $G_L$ , como se muestra en una etapa 2028. La concentración de glucosa predeterminada inferior  $G_L$  puede ser aproximadamente 100 mg/dl. Las etapas 2018 y 2022 indican que el procedimiento 2000 dará como salida una primera concentración de glucosa  $G_1$ , como se muestra en una etapa 2034, si el nivel de hematocrito  $H$  no es inferior a  $H_L$  y no superior a  $H_U$ .

Puede usarse una primera función para calcular un valor de corrección  $Corr$ , como se muestra en una etapa 2024, si la primera concentración de glucosa  $G_1$  es inferior a la concentración de glucosa predeterminada superior  $G_U$ . La primera función puede estar en forma de la Ecuación 9:

$$\text{Ec9. } Corr = K_1(H_L - H) G_1$$

en la que  $K_1$  es una primera constante y  $H_L$  es el nivel de hematocrito predeterminado inferior. En una realización,  $K_1$  y  $H_L$  pueden ser aproximadamente -0,004 y aproximadamente el 30 %, respectivamente.

Sin embargo, si la primera concentración de glucosa  $G_1$  no es inferior a la concentración de glucosa predeterminada superior  $G_U$ , entonces la segunda función puede usarse para calcular el valor de corrección  $Corr$ , como se muestra en una etapa 2026. La segunda función puede estar en forma de la Ecuación 10:

$$\text{Ec10. } Corr = K_2(H_L - H) (G_{max} - G_1)$$

en la que  $K_2$  es una segunda constante y  $G_{max}$  es una concentración de glucosa máxima predeterminada. En una realización,  $K_2$  y  $G_{max}$  pueden ser aproximadamente -0,004 y aproximadamente 600 mg/dl, respectivamente. El valor de corrección  $Corr$  para las Ecuaciones 9 y 10 puede limitarse a un intervalo de aproximadamente -5 a aproximadamente cero. Así, si  $Corr$  es inferior a -5, entonces  $Corr$  se fija a -5 y si  $Corr$  es mayor que cero, entonces  $Corr$  se fija a cero.

Puede usarse una tercera función para calcular un valor de corrección  $Corr$ , como se muestra en una etapa 2030, si la primera concentración de glucosa  $G_1$  es inferior a la concentración de glucosa predeterminada inferior  $G_L$ . La tercera función puede estar en forma de la Ecuación 11:

$$\text{Ec11. } \text{Corr} = 0$$

5 sin embargo, si la primera concentración de glucosa  $G_1$  no es inferior a la concentración de glucosa predeterminada inferior  $G_L$ , entonces la cuarta función puede usarse para calcular el valor de corrección **Corr**, como se muestra en una etapa 2032. La cuarta función puede estar en forma de la Ecuación 12:

$$\text{Ec12. } \text{Corr} = K_4(H - H_U) (G_1 - G_L)$$

10 en la que  $K_4$  es la cuarta constante, que puede ser aproximadamente 0,011. El valor de corrección **Corr** para la Ecuación 12 puede limitarse a un intervalo de aproximadamente cero a aproximadamente seis. Así, si **Corr** es inferior a cero, entonces **Corr** se fija a cero y si **Corr** es mayor que seis, entonces **Corr** se fija a seis.

15 Después de calcular **Corr** con la primera función en la etapa 2024, la primera concentración de glucosa se compara con 100 mg/dl en una etapa 2036. Si la primera concentración de glucosa es inferior a 100 mg/dl, entonces la segunda concentración de glucosa  $G_2$  se calcula usando una primera ecuación de corrección, como se muestra en una etapa 2038. Obsérvese que los 100 mg/dl representan un umbral de glucosa y no deben interpretarse como un número limitante. En una realización, el umbral de glucosa puede oscilar de aproximadamente 70 mg/dl a aproximadamente 100 mg/dl. La primera ecuación de corrección puede estar en forma de la Ecuación 13:

$$\text{Ec13. } G_2 = G_1 + \text{Corr.}$$

20 Si la primera concentración de glucosa  $G_1$  no es inferior a 100 mg/dl basándose en la etapa 2036, entonces la segunda concentración de glucosa  $G_2$  se calcula usando una segunda ecuación de corrección, como se muestra en una etapa 2040. La segunda ecuación de corrección puede estar en forma de la Ecuación 14:

$$\text{Ec14. } G_2 = G_1 \left( 1 + \frac{\text{Corr}}{100} \right).$$

30 Después de calcular la segunda concentración de glucosa  $G_2$  en tanto las etapas 2038 como 2040, se genera como una lectura de glucosa en una etapa 2042.

35 Después de calcular **Corr** en la etapa 2026, 2030 ó 2032, la segunda concentración de glucosa  $G_2$  puede calcularse usando la Ecuación 14, como se muestra en la etapa 2040. Si **Corr** es igual a cero (como para la tercera función), la segunda concentración de glucosa  $G_2$  es igual a la primera concentración de glucosa  $G_1$ , que puede entonces generarse como una lectura de glucosa en la etapa 2042.

40 El procedimiento 2000 para calcular concentraciones de glucosa exactas en muestras de sangre que tienen niveles de hematocrito extremo se verificó usando sangre de varios donantes. La FIG. 11 muestra una representación del sesgo para una pluralidad de tiras reactivas que se probaron con muestras de sangre que tienen un amplio intervalo de niveles de hematocrito y concentraciones de glucosa. Más específicamente, la FIG. 11 muestra el efecto de muestras de sangre completa que tienen un amplio intervalo de hematocrito sobre la exactitud y precisión del nuevo sistema de prueba. Como se muestra, el sesgo de la respuesta del sensor con respecto a YSI 2700 (Yellow Springs Instruments, Yellow Springs, Ohio) se representa contra la concentración de glucosa en plasma. Los datos se obtuvieron con 3 lotes de sensores y 4 donantes de sangre. El hematocrito se ajustó al 20 % (cuadrados), 37-45 % (círculos) o 60 % (triángulos) antes de enriquecer las muestras con glucosa. Estos datos sugieren que la delgada capa de células y el enfoque de tri-pulso para la medición electroquímica ofrecen la oportunidad de rendimiento analítico mejorado con sistemas de prueba de glucosa en sangre. Así, el uso del valor de corrección **Corr**, que depende del nivel de hematocrito  $H$  y la primera concentración de glucosa  $G_1$ , permite la determinación de una segunda concentración de glucosa más exacta  $G_2$ , aunque la muestra de sangre tenga un nivel de hematocrito extremo.

#### 55 Corrección de la temperatura de la sangre:

Volviendo de nuevo a la FIG. 8, la corrección de la temperatura de la sangre 1814 puede aplicarse a los valores de la corriente de prueba para proporcionar una concentración de glucosa con una exactitud mejorada debido a un efecto reducido de la temperatura. Un procedimiento para calcular una concentración de glucosa corregida con la temperatura puede incluir medir un valor de temperatura y calcular un segundo valor de corrección **Corr**<sub>2</sub>. El segundo valor de corrección **Corr**<sub>2</sub> puede basarse en un valor de temperatura y tanto la primera concentración de glucosa  $G_1$  como la segunda concentración de glucosa  $G_2$ , ambas de las cuales como se describen previamente, no incluyen una corrección de la temperatura. Por consiguiente, el segundo valor de corrección **Corr**<sub>2</sub> puede entonces usarse para corregir la concentración de glucosa  $G_1$  o  $G_2$  para temperatura.

La FIG. 12 es un diagrama de flujo que representa una realización del procedimiento 1814 de aplicar una corrección de la temperatura de la sangre. Inicialmente, puede obtenerse una concentración de glucosa sin corregir para la temperatura tal como la primera concentración de glucosa  $G_1$  de la etapa 1810 o una segunda concentración de glucosa  $G_2$  de la etapa 1812. Aunque una corrección de la temperatura de la sangre puede aplicarse a tanto  $G_1$  como  $G_2$ , por simplicidad la corrección de la temperatura de la sangre se describirá usando  $G_2$ .

Como se muestra en una etapa 1910 del procedimiento 1814, puede medirse un valor de temperatura. La temperatura puede medirse usando un termistor u otro dispositivo de lectura de la temperatura que se incorpora en un medidor, o a modo de cualquier número de otros mecanismos o medios. Posteriormente, puede realizarse una determinación para determinar si el valor de temperatura  $T$  es mayor o no que un primer umbral de temperatura  $T_1$ . Como se ilustra en la FIG. 12, el umbral de temperatura  $T_1$  es aproximadamente 15 °C. Si el valor de temperatura  $T$  es superior a 15 °C, entonces puede aplicarse una primera función de temperatura para determinar el segundo valor de corrección  $Corr_2$ , como se muestra en una etapa 1914. Si el valor de temperatura  $T$  no es superior a 15 °C, entonces puede aplicarse una segunda función de temperatura para determinar el segundo valor de corrección  $Corr_2$ , como se muestra en una etapa 1916.

La primera función de temperatura para calcular el segundo valor de corrección  $Corr_2$  puede estar en forma de la Ecuación 15:

$$Ec15. \quad Corr_2 = -K_9(T - T_{RT}) + K_{10} \times G_2(T - T_{RT})$$

en la que  $Corr_2$  es el valor de corrección,  $K_9$  es una novena constante (por ejemplo, 0,57 para GDH-PQQ y 0,89 para FAD-GDH),  $T$  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, 0,00023 para GDH-PQQ y 0,00077 para FAD-GDH) y  $G_2$  es la segunda concentración de glucosa. Si  $T$  es aproximadamente igual a  $T_{RT}$ ,  $Corr_2$  es aproximadamente cero. En algunos casos, la primera función de temperatura puede configurarse para no tener esencialmente corrección a temperatura ambiente de forma que la variación pueda reducirse bajo condiciones ambiente rutinarias. La segunda función de temperatura para calcular el segundo valor de corrección  $Corr_2$  puede estar en forma de la Ecuación 16:

$$Ec16. \quad Corr_2 = -K_{11}(T - T_{RT}) + K_{12} \times G_2(T - T_{RT}) - K_{13} \times G_2(T - T_1) + K_{14} \times G_2(T - T_1)$$

en la que  $Corr_2$  es el valor de corrección,  $K_{11}$  es una undécima constante (por ejemplo, 0,57 para GDH-PQQ y 0,89 para FAD-GDH),  $T$  es un valor de temperatura,  $T_{RT}$  es un valor de temperatura ambiente,  $K_{12}$  es una duodécima constante (por ejemplo, 0,00023 para GDH-PQQ y 0,00077 para FAD-GDH),  $G_2$  es una primera concentración de glucosa,  $K_{13}$  es una decimotercera constante (por ejemplo, 0,63 para GDH-PQQ y 1,65 para FAD-GDH),  $T_1$  es un primer umbral de temperatura y  $K_{14}$  es una decimocuarta constante (por ejemplo, 0,0038 para GDH-PQQ y 0,0029 para FAD-GDH).

Después de calcular  $Corr_2$  usando tanto la etapa 1914 como 1916, pueden realizarse un par de funciones de truncamiento para garantizar que  $Corr_2$  esté limitado a un intervalo predeterminado, mitigando así el riesgo de un valor atípico. En una realización,  $Corr_2$  puede limitarse a tener un intervalo de -10 a +10 usando una etapa 1918 y/o una etapa 1922. En la etapa 1918 puede realizarse una determinación para determinar si  $Corr_2$  es mayor o no que 10. Si  $Corr_2$  es mayor que 10,  $Corr_2$  se fija a 10, como se muestra en una etapa 1920. Si  $Corr_2$  no es superior a 10, entonces se realiza una determinación para determinar si  $Corr_2$  es inferior o no a -10, como se muestra en una etapa 1922.  $Corr_2$  puede fijarse a -10 si  $Corr_2$  es inferior a -10, como se muestra en una etapa 1924. Si  $Corr_2$  es un valor ya en entre -10 y +10, entonces generalmente no hay necesidad de truncamiento.

Una vez se determina  $Corr_2$ , una concentración de glucosa corregida con la temperatura puede calcularse usando tanto una etapa 1928 como una etapa 1930. En una etapa 1926 puede realizarse una determinación para determinar si la concentración de glucosa sin corregir para la temperatura (por ejemplo,  $G_2$ ) es inferior o no a 100 mg/dl. Si  $G_2$  es inferior a 100 mg/dl, entonces puede usarse una Ecuación 17 para calcular la concentración de glucosa corregida con la temperatura  $G_3$  añadiendo el valor de corrección  $Corr_2$  a la segunda concentración de glucosa  $G_2$ :

$$Ec17. \quad G_3 = G_2 + Corr_2$$

Si  $G_2$  no es inferior a 100 mg/dl, entonces puede usarse una Ecuación 18 para calcular la concentración de glucosa corregida con la temperatura  $G_3$  dividiendo  $Corr_2$  entre cien, añadiendo uno; y luego multiplicando por la segunda concentración de glucosa  $G_2$ :

$$\text{Ec18. } \mathbf{G_3} = \mathbf{G_2} [1 + 0.01 \times \mathbf{Corr_2}]$$

5 Una vez se ha determinado una tercera concentración de glucosa que se ha corregido para los efectos de temperatura, la tercera concentración de glucosa puede generarse, como se muestra en una etapa 1932.

10 El procedimiento 1814 para la corrección de la temperatura de la sangre se verificó usando sangre en una cámara sellada con guantes con respecto a un intervalo de temperatura de aproximadamente 5 °C a 45 °C. Las muestras de sangre tenían un intervalo de hematocrito de aproximadamente el 20-50 % de hematocrito y un intervalo de glucosa de aproximadamente 20-600 mg/dl de concentración de glucosa en plasma equivalente. La cámara sellada con guantes era una cámara cerrada que podía mantener una temperatura constante predeterminada. La porción de guante de la cámara sellada con guantes permitió que un probador fuera de la cámara sellada con guantes realizara una prueba de glucosa dentro de la cámara sellada con guantes. El probador insertó tiras reactivas en un medidor de prueba y muestreó dosis en un entorno que tenía tanto una temperatura como humedad relativa (HR) controladas. La HR se mantuvo a aproximadamente el 60 % con el fin de mantener la evaporación de las gotitas de muestra a un nivel relativamente bajo durante la prueba. Generalmente, la HR no debe ser suficientemente alta como para prevenir que se produzca la condensación en el medidor. La sangre se equilibró a 37 °C fuera de la cámara sellada con guantes, se separó en alícuotas sobre Parafilm, rápidamente se movió a la cámara sellada con guantes y se aplicó a las tiras. Este procedimiento particular permitió la simulación de dosificar sangre capilar de un dedo. La FIG. 13 muestra que la temperatura tiene un sesgo sustancial sobre los resultados de la sangre cuando no hay función de compensación de temperatura en los medidores debido a que solo aproximadamente el 83,4 % de los sesgos estuvieron dentro del 15 % o 15 mg/dl del valor de glucosa de referencia. A diferencia, como se observa en la FIG. 14, hay mucho menos sesgo en los resultados de la sangre cuando hay una compensación de temperatura en los medidores de prueba debido a que muchos menos sesgos en términos de porcentaje se localizaron fuera del intervalo del 15 % o 15 mg/dl del valor de glucosa de referencia cuando se comparó con los resultados de la FIG. 13.

#### Corrección de la temperatura de la disolución de control:

30 La FIG. 15 es un diagrama de flujo que representa una realización del procedimiento 1826 de aplicar una corrección de la temperatura de DC. La corrección de la temperatura de DC es similar a la corrección de la temperatura de la sangre, excepto que la función de temperatura para calcular **Corr<sub>2</sub>** es diferente.

35 Inicialmente, puede obtenerse una concentración de glucosa sin corregir para la temperatura tal como la primera concentración de glucosa **G<sub>1</sub>** de la etapa 1824. A continuación puede medirse un valor de temperatura, como se muestra en una etapa 1910. Puede aplicarse una tercera función de temperatura para determinar el segundo valor de corrección **Corr<sub>2</sub>** para DC, como se muestra en una etapa 1934. La tercera función de temperatura para calcular el segundo valor de corrección **Corr<sub>2</sub>** puede estar en forma de la Ecuación 19:

$$40 \quad \text{Ec19. } \mathbf{Corr_2} = -\mathbf{K_{15}}(\mathbf{T} - \mathbf{T_{RT}}) - \mathbf{K_{16}} \times \mathbf{G_2}(\mathbf{T} - \mathbf{T_{RT}})$$

45 en la que **K<sub>15</sub>** es una decimoquinta constante (por ejemplo, 0,27 para GDH-PQQ y 0,275 para FAD-GDH), **T** es un valor de temperatura, **T<sub>RT</sub>** es un valor de temperatura ambiente (por ejemplo, 22 °C), **K<sub>16</sub>** es una decimosexta constante (por ejemplo, 0,0011 para GDH-PQQ y 0,00014 para FAD-GDH) y **G<sub>2</sub>** es la segunda concentración de glucosa.

50 Después de calcular **Corr<sub>2</sub>** usando la etapa 1934 pueden realizarse un par de funciones de truncamiento para garantizar que **Corr<sub>2</sub>** esté limitado a un intervalo predeterminado. En una realización, **Corr<sub>2</sub>** puede limitarse a estar en un intervalo de -10 a +10 usando una etapa 1918 y/o una etapa 1922, como se muestra en la FIG. 20. En la etapa 1918 puede realizarse una determinación para determinar si **Corr<sub>2</sub>** es mayor o no que 10. Si **Corr<sub>2</sub>** es mayor que 10, **Corr<sub>2</sub>** puede fijarse a 10, como se muestra en una etapa 1920. Si **Corr<sub>2</sub>** no es superior a 10, entonces puede realizarse una determinación para determinar si **Corr<sub>2</sub>** es inferior o no a -10, como se muestra en una etapa 1922. **Corr<sub>2</sub>** puede fijarse a -10 si **Corr<sub>2</sub>** es inferior a -10, como se muestra en una etapa 1924.

55 Una vez se determina **Corr<sub>2</sub>**, una concentración de glucosa corregida con la temperatura para DC puede calcularse usando tanto una etapa 1928 como una etapa 1930. En una etapa 1926 puede realizarse una determinación para determinar si la concentración de glucosa sin corregir para la temperatura (por ejemplo, **G<sub>1</sub>**) es inferior o no a 100 mg/dl. Si **G<sub>1</sub>** es inferior a 100 mg/dl, entonces la tercera concentración de glucosa **G<sub>3</sub>** puede calcularse sumando **G<sub>1</sub>** + **Corr<sub>2</sub>**, como se muestra en la etapa 1928. Si **G<sub>1</sub>** no es inferior a 100 mg/dl, entonces la tercera concentración de glucosa **G<sub>3</sub>** puede calcularse dividiendo **Corr<sub>2</sub>** entre cien, añadiendo uno, y luego multiplicando por la segunda concentración de glucosa para dar una concentración corregida con la temperatura, como se muestra en la etapa 1930. Una vez se ha determinado una tercera concentración de glucosa para DC que se ha corregido para los efectos de la temperatura, la tercera concentración de glucosa puede generarse, como se muestra en una etapa 1932, para tanto la siguiente etapa en procedimiento 1800 como para comprobaciones de errores 1000.

65

El procedimiento 1826 para la corrección de la temperatura de DC se verificó en una cámara sellada con guantes durante un intervalo de temperatura de aproximadamente 5 °C a 45 °C. La humedad relativa (HR) se mantuvo a aproximadamente el 60 %. La FIG. 16 muestra que la temperatura tiene un sesgo sustancial en los resultados de DC cuando no hay función de compensación de la temperatura en los medidores de prueba debido a que una cantidad justa de los resultados se encuentran fuera del 15 % o 15 mg/dl del valor de glucosa de referencia. A diferencia, como se observa en la FIG. 17, hay mucho menos sesgo en los resultados de la sangre cuando hay una compensación de temperatura en los medidores de prueba debido a que ninguno de los resultados se localizaron fuera del intervalo de 15 % o 15 mg/dl del valor de glucosa.

#### 10 Identificación de errores del sistema:

También se proporcionan diversas realizaciones de un procedimiento para identificar diversos errores del sistema, que pueden incluir errores del usuario cuando se realiza una prueba, errores del medidor de prueba y tiras reactivas defectuosas. El sistema puede configurarse para identificar una prueba que utiliza un llenado parcial o doble llenado de una cámara de muestra. Por tanto, el sistema puede configurarse para identificar aquella situación en la que la muestra puede fugarse de la muestra cámara, comprometiendo así la integridad de la prueba y/o aquellas situaciones en las que alguna porción del sistema (por ejemplo, la tira reactiva) esté dañada.

Por ejemplo, la FIG. 18 es un diagrama de flujo que representa una realización a modo de ejemplo de un procedimiento 1000 de identificación de errores del sistema en la realización de una medida de analito. Como se muestra, un usuario puede iniciar una prueba aplicando una muestra a una tira reactiva, como se muestra en una etapa 1002. Después de dosificarse la muestra, el medidor de prueba aplica un primer voltaje de prueba  $V_1$  durante un primer intervalo de tiempo  $t_1$ , como se muestra en una etapa 1004a. Entonces se mide una corriente de prueba resultante durante el primer intervalo de tiempo  $t_1$ , como se muestra en una etapa 1005a. Durante el primer intervalo de tiempo  $t_1$ , el medidor de prueba puede realizar una comprobación de dosis doble 1006a y una comprobación de corriente máxima 1012a. Si fracasa tanto la comprobación de dosis doble 1006a como la comprobación de corriente máxima 1012a, entonces el medidor de prueba mostrará un mensaje de error, como se muestra en una etapa 1028. Si se pasan tanto la comprobación de dosis doble 1006a como la comprobación de corriente máxima 1012a, entonces el medidor de prueba puede aplicar un segundo voltaje de prueba  $V_2$  durante un segundo intervalo de tiempo  $t_2$ , como se muestra en una etapa 1004b.

Una corriente de prueba resultante se mide durante el segundo intervalo de tiempo  $t_2$ , como se muestra en una etapa 1005b. Durante la aplicación del segundo voltaje de prueba  $V_2$ , el medidor de prueba puede realizar una comprobación de volumen suficiente 1030, una comprobación de dosis doble 1006b, una comprobación de corriente máxima 1012b y una comprobación de corriente mínima 1014b. Si una de las comprobaciones 1030, 1006b, 1012b o 1014b fracasa, entonces el medidor de prueba mostrará un mensaje de error, como se muestra en la etapa 1028. Si se pasan todas las comprobaciones 1030, 1006b, 1012b y 1014b, entonces el medidor de prueba aplicará un tercer voltaje de prueba  $V_3$ , como se muestra en una etapa 1004c.

Una corriente de prueba resultante se mide durante el tercer intervalo de tiempo  $t_3$ , como se muestra en una etapa 1005c. Durante la aplicación del tercer voltaje de prueba  $V_3$ , el medidor de prueba puede realizar una comprobación de dosis doble 1006c, comprobación de corriente máxima 1012c, una comprobación de corriente mínima 1014c, una comprobación de alta resistencia 1022c y una comprobación de fuga de muestra 1024c. Si se pasan todas las comprobaciones 1006c, 1012c, 1014c, 1022c y 1024c, entonces el medidor de prueba mostrará una concentración de glucosa, como se muestra en una etapa 1026. Si fracasa una de las comprobaciones 1006c, 1012c, 1014c, 1022c y 1024c, entonces el medidor de prueba mostrará un mensaje de error, como se muestra en la etapa 1028. Lo siguiente describirá las comprobaciones del sistema y cómo los errores pueden identificarse usando tales comprobaciones del sistema.

#### 50 *Comprobación de volumen suficiente*

En el procedimiento de la presente invención para realizar una comprobación de volumen suficiente se usa una medición de capacitancia. La medición de capacitancia puede medir esencialmente una capacitancia de doble capa iónica resultante de la formación de capas iónicas en la interfase electrodo-líquido. Una magnitud de la capacitancia puede ser proporcional al área de un electrodo recubierto con muestra. Una vez se ha medido 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 y así la tira reactiva tiene un volumen de líquido insuficiente para una medición precisa, entonces puede generarse un mensaje de error.

A modo de ejemplo no limitante, procedimientos y mecanismos para realizar mediciones de capacitancia en tiras reactivas pueden encontrarse en las patentes de EE.UU. n° 7.195.704 y 7.199.594. En un procedimiento para medir la capacitancia, un voltaje de prueba que tiene un componente constante y un componente oscilante se aplica a la tira reactiva. En tal caso, la corriente de prueba resultante puede procesarse matemáticamente, como se describe en más detalle a continuación, para determinar un valor de capacitancia.

Generalmente, cuando una corriente de prueba limitante se produce en un electrodo de trabajo que tiene un área bien definida (es decir, un área que no cambia durante la medición de la 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 una junta estrecha entre el electrodo y el separador. La corriente de prueba es relativamente constante cuando la corriente no está cambiando rápidamente debido tanto a la oxidación de la glucosa como al deterioro electroquímico. Alternativamente, cualquier periodo de tiempo cuando un aumento en la señal, que se vería debido a la oxidación de glucosa, se equilibra eficazmente por una disminución en la señal, que acompaña al deterioro electroquímico, también puede ser un intervalo de tiempo apropiado para medir la capacitancia.

Un área del primer electrodo 166 puede cambiar posiblemente con el tiempo después de dosificar la muestra si la muestra se filtra entre el separador 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 de corte 68 que hace que una porción de la capa de reactivo 72 esté entre el separador 60 y la primera capa de electrodo 66. En ciertas circunstancias, el interponer una porción de la capa de reactivo 72 entre el separador 60 y la primera capa de electrodo 66 puede permitir que el área de electrodo humedecido 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, que a su vez puede distorsionar una medición de capacitancia.

A diferencia, un área del segundo electrodo 164 puede ser más estable con el tiempo en comparación con el primer electrodo 166 debido a que no hay capa de reactivo entre el segundo electrodo 164 y el separador 60. Así, es menos probable que la muestra se filtre entre el separador 60 y el segundo electrodo 164. Una medición de capacitancia que usa una corriente de prueba limitante en el segundo electrodo 164 puede así ser más precisa debido a que el área no cambia durante la prueba.

Con referencia de nuevo a la FIG. 6, una vez se detecta líquido en la tira reactiva, un primer voltaje de prueba  $V_1$  (por ejemplo, -20 mV) puede aplicarse entre los electrodos durante aproximadamente 1 segundo para monitorizar el comportamiento de llenado del líquido y para distinguir entre disolución de control y sangre. En la Ecuación 1 se usan corrientes de prueba de aproximadamente 0,05 a 1 segundo. Este primer voltaje de prueba  $V_1$  puede ser relativamente bajo (es decir, el voltaje de prueba es similar en magnitud al potencial redox del mediador) de forma que la distribución de ferrocianuro en la célula se perturba tan poco como sea posible por las reacciones electroquímicas que se producen en el primer y segundo electrodos.

Un segundo voltaje de prueba  $V_2$  (por ejemplo, -300 mV) que tiene una mayor magnitud absoluta puede aplicarse después del primer voltaje de prueba  $V_1$  de forma que pueda medirse una corriente limitante en el segundo electrodo 164. El segundo voltaje de prueba  $V_2$  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 predeterminada de tiempo después de la aplicación del segundo voltaje de prueba  $V_2$ , y además, puede ser una onda sinusoidal que tiene una frecuencia de aproximadamente 109 hercios y una amplitud de aproximadamente +/-50 milivoltios. En una realización preferida, la cantidad predeterminada de tiempo puede oscilar de aproximadamente 0,3 segundos a aproximadamente 0,4 segundos después de la aplicación del segundo voltaje de prueba  $V_2$ . Alternativamente, la cantidad predeterminada de tiempo puede ser un tiempo en el que una corriente transitoria de prueba en función del tiempo tiene una pendiente de aproximadamente cero. En otra realización, la cantidad predeterminada de tiempo puede ser un tiempo requerido para que el valor pico de la corriente (por ejemplo,  $i_{pb}$ ) disminuya aproximadamente el 50 %. En cuanto al voltaje de CC, puede aplicarse al inicio del primer voltaje de prueba. El componente de voltaje de CC puede tener una magnitud suficiente para producir una corriente de prueba limitante en el segundo electrodo tal como, por ejemplo, aproximadamente -0,3 voltios con respecto al segundo electrodo.

De acuerdo con la FIG. 4B, la capa de reactivo 72 no está recubierta sobre el segundo electrodo 164, 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 próxima al primer electrodo puede contribuir a la corriente pico absoluta  $i_{pc}$  relativamente alta. En una realización, al menos la porción de enzima de la capa de reactivo 72 puede configurarse para no difundir sustancialmente del primer electrodo al segundo electrodo cuando se introduce una muestra en la tira reactiva.

Las corrientes de prueba después de  $i_{pb}$  tienden a llegar a una región plana en aproximadamente 1,3 segundos, y entonces 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, difunde al segundo electrodo 164, que no está recubierto con la capa de reactivo 72. Generalmente, el algoritmo de glucosa requiere valores de corriente de prueba tanto antes como después del intervalo de prueba de aproximadamente 1,3 a aproximadamente 1,4 segundos. Por ejemplo,  $i_{pb}$  se mide a 1,1 segundos en la Ecuación 7 y las corrientes de prueba se miden a 1,4 segundos más adelante para

$$i_3 = \sum_{t=1,4}^4 i(t).$$

En una realización, una medición de capacitancia puede realizarse en una región relativamente plana de los valores de la corriente de prueba, que puede realizarse en 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 voltaje de prueba  $V_1$  relativamente bajo que puede usarse en la prueba de discriminación de DC/sangre 1806. Por ejemplo, un componente de voltaje oscilante del orden de +/- 50 mV superpuesto sobre un componente de voltaje constante de -20 mV puede producir perturbación significativa de la corriente de prueba medida. No solo el componente de voltaje oscilante interfiere con el primer voltaje de prueba  $V_1$ , sino que también puede perturbar significativamente las corrientes de prueba medidas después de 1,4 segundos, que a su vez puede interferir con el algoritmo de glucosa en sangre 1810. Tras muchas pruebas y experimentación, finalmente se determinó que, sorprendentemente, el medir la capacitancia en aproximadamente 1,3 segundos a aproximadamente 1,4 segundos produjo mediciones exactas y precisas que no interfirieron con la prueba de discriminación de DC/sangre o el algoritmo de glucosa.

Después del segundo voltaje de prueba  $V_2$ , el tercer voltaje de prueba  $V_3$  (por ejemplo, +300 mV) puede aplicarse 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 sobre el primer electrodo puede permitir la penetración de líquido entre la capa de separador y la capa de electrodo, que puede hacer que aumente el área del electrodo.

Como se ilustra en la FIG. 6, en una realización a modo de ejemplo, un voltaje de prueba de CA de 109 Hz ( $\pm 50$  mV pico a pico) puede aplicarse durante 2 ciclos durante el intervalo de tiempo  $t_{cap}$ . El primer ciclo puede usarse como pulso de acondicionamiento y el segundo ciclo puede usarse para determinar la capacitancia. El cálculo estimado de la capacitancia puede obtenerse sumando la corriente de prueba con respecto a una porción de la onda de corriente alterna (CA), restando el desplazamiento de la corriente continua (CC) y normalizando el resultado usando la amplitud del voltaje de prueba de CA y la frecuencia de CA. Este cálculo proporciona una medida de la capacitancia de la tira, que está dominada por la cámara de muestra de la tira cuando está llena de una muestra.

En una realización, la capacitancia puede medirse sumando la corriente de prueba con respecto a un cuarto de la longitud de onda de CA en cualquier lado del punto en el tiempo 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 a una medida de la capacitancia se describe en más detalle más adelante. La Ecuación 20 puede mostrar la magnitud de la corriente de prueba en función del tiempo durante el intervalo de tiempo  $t_{cap}$ :

$$\text{Ec20. } i(t) = i_0 + st + I \sin(\omega t + \phi)$$

en la que los términos  $i_0 + st$  representan la corriente de prueba producida por el componente de voltaje de prueba constante. Generalmente, el componente de corriente CC se considera que cambia linealmente con el tiempo (debido a la reacción de glucosa en curso que genera ferrocianuro) y así se representa por una constante  $i_0$ , que es la corriente CC a tiempo cero (el punto de cruce cero), y  $s$ , la pendiente del cambio de corriente CC con el tiempo. El componente de corriente CA se representa por  $I \sin(\omega t + \phi)$ , en la que  $I$  es la amplitud de la onda de corriente,  $\omega$  es su frecuencia y  $\phi$  es su desplazamiento de fase con respecto a la onda de voltaje de entrada. El término  $\omega$  también puede expresarse como  $2\pi f$ , en la que  $f$  es la frecuencia de la onda de CA en hercios. El término  $I$  también puede expresarse como se muestra en la Ecuación 21:

$$\text{Ec21. } I = \frac{V}{|Z|}$$

en la que  $V$  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:

$$\text{Ec22. } |Z| = \frac{R}{\sqrt{1 + \tan^2 \phi}} = \frac{R}{\sqrt{1 + \omega^2 R^2 C^2}}$$

en la que  $R$  es la parte real de la impedancia y  $C$  es la capacitancia.

La Ecuación 20 puede integrarse de un cuarto de la longitud de onda antes del punto de cruce cero a un cuarto de la longitud de onda después del punto de cruce cero dando la Ecuación 23:

5  
**Ec23.** 
$$\int_{-1/4f}^{1/4f} i(t) = i_o \left[ t \right]_{-1/4f}^{1/4f} + \frac{s}{2} \left[ t^2 \right]_{-1/4f}^{1/4f} + I \int_{-1/4f}^{1/4f} \sin(\omega t + \phi),$$

que puede simplificarse a la Ecuación 24:

10  
**Ec24.** 
$$\int_{-1/4f}^{1/4f} i(t) = \frac{i_o}{2f} + \frac{I \sin \phi}{\pi f}.$$

Sustituyendo la Ec. 21 en la Ec. 20, luego en la Ec. 23, y luego reorganizando resulta la Ecuación 25:

15  
**Ec25.** 
$$C = \frac{1}{2V} \left( \int_{-1/4f}^{1/4f} i(t) - \frac{i_o}{2f} \right).$$

El término integral en la Ecuación 25 puede aproximarse usando una suma de corrientes mostrada en una Ecuación 26:

20  
**Ec26.** 
$$\int_{-1/4f}^{1/4f} i(t) \approx \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n i_k$$

25  
 en la que las corrientes de prueba  $i_k$  se suman de un cuarto de la longitud de onda antes del punto de cruce cero a un cuarto de la longitud de onda después del punto de cruce cero. Sustituyendo la Ecuación 26 en la Ecuación 25 da la Ecuación 27:

30  
**Ec27.** 
$$C = \frac{1}{n} \frac{\sum_{k=1}^n i_k - i_o}{4Vf},$$

35  
 en la que la corriente de desplazamiento de CC  $i_o$  puede obtenerse promediando la corriente de prueba durante un ciclo sinusoidal completo alrededor del punto de cruce cero.

40  
 En otra realización, las mediciones de capacitancia pueden obtenerse sumando las corrientes no alrededor del punto de cruce de voltaje cero, sino alrededor del componente de CA máxima de la corriente. Así, en la Ecuación 26, en vez de sumar un cuarto de la longitud de onda a cualquier lado del punto de cruce de voltaje cero, a la corriente de prueba puede sumarse un cuarto de la longitud de onda alrededor de la máxima corriente. Esto es equivalente a asumir que el elemento de circuito que responde a la excitación de CA es un puro capacitor, así  $\phi$  es  $\pi/2$ . Así, la Ecuación 24 puede reducirse a la Ecuación 28:

45  
**Ec28.** 
$$\int_{-1/4f}^{1/4f} i(t) = \frac{i_o}{2f} + \frac{I}{\pi f}.$$

50  
 Esto es una suposición razonable en este caso ya que el electrodo sin recubrir está polarizado de forma que el componente de CC, o real, de la corriente que circula es independiente del voltaje aplicado durante 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, que implica un elemento capacitivo puro. La Ecuación 28 puede entonces usarse con la Ecuación 25 para dar una ecuación de capacitancia simplificada que no requiere una aproximación integral. El resultado neto es que las mediciones de capacitancia cuando se suman las corrientes no alrededor del punto de cruce de voltaje, sino alrededor del componente de CA máxima de la corriente, fueron más precisas.

55  
 En una realización a modo de ejemplo, el microprocesador del medidor de prueba puede tener una carga pesada con el cálculo de la concentración de glucosa. En un caso tal, debido a que la adquisición de datos de capacitancia necesita hacerse a mitad de camino de la prueba en vez de a su comienzo, puede ser necesario aplazar el procesamiento de los datos de medición de capacitancia hasta después de que se complete la determinación de la concentración de glucosa. Así, una vez se ha completado la parte de medida de la glucosa de la prueba, la

capacitancia puede calcularse, y si la capacitancia está por debajo de un umbral predeterminado, puede marcar un error de llenado parcial.

En ciertas circunstancias, la medición de capacitancia puede depender de la temperatura del entorno. Para medir la capacitancia de una manera exacta y precisa para determinar los volúmenes de llenado de los electrodos, el efecto de la temperatura puede reducirse usando una corrección de la temperatura para la sangre como se muestra en la Ecuación 29:

$$\text{Ec29. } \mathbf{Cap_{corr} = Cap - 1.9 \times T}$$

en la que  $\mathbf{Cap_{corr}}$  es el valor de capacitancia corregido con la temperatura,  $\mathbf{Cap}$  es la capacitancia y  $\mathbf{T}$  es la temperatura.

El efecto de la temperatura puede eliminarse usando una corrección de la temperatura para DC como se muestra en la Ecuación 30:

$$\text{Ec30. } \mathbf{Cap_{corr} = Cap - 0.56 \times T .}$$

Los valores de capacitancia corregidos con la temperatura de las Ecuaciones 29 y 30 pueden usarse para identificar tiras reactivas parcialmente llenas.

Como se ilustra por la siguiente Tabla 1, se requerirá un valor umbral de capacitancia corregido con la temperatura diferente para sangre y disolución de control. El umbral debe fijarse generalmente cuatro (4) unidades de desviación estándar por debajo de la media. Estadísticamente, esto es igual a un 99,994 % de probabilidad de que el llenado completo se identifique como un llenado parcial. El valor umbral de capacitancia corregido con la temperatura para la sangre será aproximadamente 450 nF, y el valor correspondiente para la disolución de control será aproximadamente 560 nF. Estos valores pueden programarse en una porción de memoria de los medidores de prueba. En una realización alternativa, el valor umbral puede ajustarse por el operario dependiendo del uso previsto.

**Tabla 1 - Valores de capacitancia corregidos con la temperatura para llenados completos**

Parámetro	Todos los resultados sanguíneos	Todos los resultados CS
Capacitancia significativa (nF)	515	664
SD (nF)	16	57
Significativa -4*SD (nF)	451	556

El diagrama de la FIG. 19 muestra una correlación de capacitancia y sesgo con una medición de glucosa de referencia (YSI, Yellow Springs Instrument). Las concentraciones de glucosa medidas se convirtieron en un sesgo comparándolas con una medida de glucosa realizada con un instrumento de referencia. Se llenaron varias tiras reactivas con diversos volúmenes de sangre, y la capacitancia y concentraciones de glucosa se midieron con la forma de onda del voltaje de prueba de la FIG. 6. Más particularmente, la capacitancia se midió durante el tercer voltaje de prueba  $V_3$  en el que la corriente de prueba es relativamente grande y disminuye rápidamente con el tiempo. Adicionalmente se realizaron mediciones de capacitancia en las que la corriente de prueba limitante se produce sobre el primer electrodo, que tiene una recubrimiento de capa de reactivo.

Si se supone que el principal contribuyente al sesgo para YSI se produce por el porcentaje de cobertura parcial de los electrodos con líquido, entonces los valores de capacitancia deben formar una línea recta con relativamente poca dispersión cuando se correlacionan con la sesgo de YSI. Por ejemplo, un sesgo negativo del 50 % para YSI se correspondería con una disminución del 50 % en la capacitancia en comparación con una tira reactiva completamente llena. Así, si también se supone que la variación tira a tira en el sesgo es relativamente pequeña, entonces la dispersión relativamente grande de puntos de datos en la FIG 19 puede atribuirse a una variación relativamente grande en las mediciones de capacitancia. Se encontró que la variación de capacitancia se produjo realizando la medición de capacitancia durante el tercer voltaje de prueba en el que los valores de la corriente de prueba no son generalmente relativamente constantes.

Una dispersión relativamente grande en las mediciones de capacitancia podría hacer que se rechazara un número significativo de tiras reactivas completamente llenas. Además, una gran variación de capacitancia puede hacer que algunas mediciones de capacitancia se sesguen poco y así estén por debajo de un umbral suficientemente lleno que produce un llenado parcial falsamente identificado.

El diagrama de la FIG. 20 muestra una correlación de la capacitancia (medida en aproximadamente 1,3 segundos) y el sesgo con una medición de glucosa de referencia (YSI, Yellow Springs Instrument). Se llenaron varias tiras reactivas con diversos volúmenes de sangre, y la capacitancia y las concentraciones de glucosa se midieron con la

forma de onda del voltaje de prueba de la FIG. 6. Más particularmente, la capacitancia se midió durante el segundo voltaje de prueba  $V_2$  en el que la corriente de prueba es relativamente constante. Además, se realizó la medición de la capacitancia en la que la corriente de prueba limitante se produce en el segundo electrodo, que no tuvo un recubrimiento de capa de reactivo. A diferencia de la FIG. 19, los datos en la FIG. 20 muestran que los valores de capacitancia están menos dispersos.

El diagrama de la FIG. 21 muestra una correlación de la capacitancia (medida en aproximadamente 1,3 segundos) y el sesgo con una medición de glucosa de referencia (YSI, Yellow Springs Instrument). Se llenaron varias tiras reactivas con diversos volúmenes de DC, y la capacitancia y las concentraciones de glucosa se midieron con la forma de onda del voltaje de prueba de la FIG. 6. Similar a la FIG. 20, los datos en la FIG. 21 muestran que los valores de capacitancia tienen una cantidad relativamente baja de variación cuando se realizan durante este intervalo de tiempo.

#### *Eventos de dosificación doble*

Se produce una dosis doble cuando un usuario aplica un volumen insuficiente de sangre a una cámara receptora de muestra y entonces aplica un bolo posterior de sangre para llenar adicionalmente la cámara receptora de muestra. Un volumen insuficiente de sangre expresado en una punta del dedo del usuario o un dedo tembloroso puede producir la aparición de un evento de dosificación doble. El sistema y procedimiento actualmente desvelado puede configurarse para identificar tales eventos de doble llenado. Por ejemplo, la FIG. 22 muestra una corriente transitoria de prueba en la que un usuario realizó un evento de dosificación doble durante el segundo intervalo de tiempo de prueba  $t_2$  que provocó que se observara un pico (véase la línea continua). Cuando no hay evento de dosificación doble, la corriente transitoria de prueba no tiene un pico (véase la línea discontinua de la FIG. 22).

Un evento de dosificación doble puede hacer que una prueba de glucosa tenga una lectura inexacta. Así, es normalmente deseable identificar un evento de dosificación doble y que luego la salida del medidor tenga un mensaje de error en lugar de dar una lectura posiblemente inexacta. Un evento de dosificación doble hace inicialmente que la corriente de prueba medida sea de baja magnitud debido a que el área del electrodo disminuye eficazmente cuando solo una porción se humedece con muestra. Una vez el usuario aplica la segunda dosis se produce un pico de corriente debido a un aumento repentino en el área eficaz del electrodo y también debido a que la turbulencia hace que más mediador reducido se transporte próximo al electrodo de trabajo. Además, se generará menos ferrocianuro debido a que una porción de la capa de reactivo no está humedecida por la muestra durante el todo el tiempo de prueba. Así, puede resultar una lectura de glucosa inexacta si un valor de corriente de prueba usado en el algoritmo de glucosa disminuye o se eleva como resultado de la dosificación doble.

Un procedimiento de identificación de un evento de dosificación doble (1006a, 1006b, o 1006c) puede incluir medir una segunda corriente de prueba y una tercera corriente de prueba en el que la segunda corriente de prueba se produce antes de la tercera corriente de prueba. Puede usarse una ecuación para identificar eventos de dosificación doble basándose en una diferencia entre el valor absoluto de la tercera corriente de prueba y el valor absoluto de la segunda corriente de prueba. Si la diferencia es mayor que un umbral predeterminado, el medidor de prueba puede dar un mensaje de error indicativo de un evento de dosificación doble. El procedimiento de identificación del evento de dosificación doble puede realizarse múltiples veces en serie ya que los valores de la corriente de prueba se recogen por el medidor. La ecuación puede estar en forma de la Ecuación 31 para calcular un valor de diferencia  $Z_2$  para determinar si se ha producido o no un evento de dosificación doble:

$$\text{Ec31. } Z_2 = \text{abs}(i(t+x)) - \text{abs}(i(t))$$

en la que  $i(t)$  es una segunda corriente de prueba,  $i(t+x)$  es una tercera corriente de prueba,  $t$  es un tiempo para la segunda corriente de prueba y  $x$  es un incremento de tiempo entre mediciones de corriente. Si el valor  $Z_2$  es mayor que un umbral predeterminado de aproximadamente tres (3) microamperios, entonces el medidor de prueba puede generar un mensaje de error debido a un evento de dosificación doble. Los umbrales predeterminados desvelados en el presente documento son ilustrativos para uso con la tira reactiva 100 y con la forma de onda del voltaje de prueba de la FIG. 6 en la que el electrodo de trabajo y el electrodo de referencia tienen tanto un área de aproximadamente  $0,042 \text{ cm}^2$  como una distancia entre los dos electrodos que oscila de aproximadamente 90 micrómetros a aproximadamente 100 micrómetros. Debe ser obvio para un experto en la materia que tales umbrales predeterminados pueden cambiar basándose en el diseño de la tira reactiva, la forma de onda del voltaje de prueba, y otros factores.

En otra realización para identificar un evento de dosificación doble (por ejemplo, 1006a, 1006b o 1006c), un procedimiento puede incluir medir una primera corriente de prueba, una segunda corriente de prueba y tercera corriente de prueba en la que la primera corriente de prueba se produce antes de la segunda corriente de prueba y la tercera corriente de prueba se produce después de la segunda corriente de prueba. Puede usarse una ecuación para identificar eventos de dosificación doble basándose en dos veces el valor absoluto de la segunda corriente de prueba menos el valor absoluto de la primera corriente de prueba y menos el valor absoluto de la tercera corriente

de prueba. La ecuación puede estar en forma de la Ecuación 32 para calcular un valor de suma  $Y$  para determinar si se ha producido o no un evento de dosificación doble:

5 **Ec32.**  $Y = 2 * \text{abs}(i(t)) - \text{abs}(i(t-x)) - \text{abs}(i(t+x))$

10 en la que  $i(t)$  es una segunda corriente de prueba,  $i(t-x)$  es un primera corriente de prueba,  $i(t+x)$  es una tercera corriente de prueba,  $t$  es un tiempo para la segunda corriente de prueba y  $x$  es un incremento de tiempo entre mediciones, y  $\text{abs}$  representa una función absoluta. Si el valor de suma  $Y$  es mayor que un umbral predeterminado, entonces el medidor de prueba puede generar un mensaje de error debido a un evento de dosificación doble. El umbral predeterminado puede fijarse a un valor diferente para el primer intervalo de tiempo  $t_1$ , segundo intervalo de tiempo  $t_2$  y tercer intervalo de tiempo  $t_3$ .

15 En una realización, el umbral predeterminado puede ser aproximadamente dos (2) microamperios para el primer intervalo de tiempo  $t_1$ , aproximadamente dos (2) microamperios para el segundo intervalo de tiempo  $t_2$  y aproximadamente tres (3) microamperios para el tercer intervalo de tiempo  $t_3$ . Los umbrales predeterminados pueden ajustarse como resultado de los siguientes factores tales como ruido en el medidor, mediciones de la frecuencia de la corriente de prueba, el área de los electrodos, la distancia entre los electrodos, la probabilidad de una identificación de positivos falsos de un evento de dosificación doble y la probabilidad de una identificación de negativos falsos de un evento de dosificación doble. El procedimiento de identificación del evento de dosificación doble usando la Ecuación 32 puede realizarse para múltiples porciones de la corriente transitoria de prueba. Debe observarse que la Ecuación 32 puede ser más exacta que la Ecuación 31 para identificar eventos de dosificación doble debido a que la primera corriente de prueba y la tercera corriente de prueba proporcionan una corrección del nivel inicial. Si se usa la forma de onda del voltaje de prueba de la FIG. 6, la comprobación de la dosificación doble puede realizarse en un periodo de tiempo justo después de comenzar el primer, segundo y tercer intervalos de tiempo debido a que normalmente se produce un pico al principio de los intervalos de tiempo. Por ejemplo, las corrientes de prueba medidas en cero segundos a aproximadamente 0,3, 1,05 y 4,05 segundos deben excluirse de la comprobación de dosificación doble.

30 *Comprobación de corriente máxima*

Como se menciona en las etapas 1012a, 1012b y 1012c de la FIG. 18, una comprobación de corriente máxima puede usarse para identificar un error del medidor de prueba o un defecto de la tira reactiva. Un ejemplo de un error del medidor de prueba se produce cuando la sangre se detecta tarde después de dosificarse. Un ejemplo de una tira reactiva defectuosa se producen cuando el primer y segundo electrodo provocan un cortocircuito juntos. La FIG. 23 muestra una corriente transitoria de prueba en la que el medidor de prueba no detectó inmediatamente la dosificación de sangre en la tira reactiva (véase la línea continua). En un escenario tal, un inicio tardío generará una cantidad significativa de ferrocianuro antes de que el segundo voltaje de prueba  $V_2$  se aplique, haciendo que se observe un valor de corriente de prueba relativamente grande. A diferencia, cuando el medidor de prueba inicia adecuadamente la forma de onda del voltaje de prueba una vez se aplica sangre, los valores de la corriente de prueba para el segundo intervalo de tiempo son mucho más pequeños, como se ilustra por la línea discontinua en la FIG. 23.

45 Un evento de inicio tardío puede producir una lectura de glucosa inexacta. Así, se desearía identificar un evento de inicio tardío y que luego la salida de medidor de prueba tuviera un mensaje de error en lugar de dar una lectura inexacta. Un evento de inicio tardío hace que la corriente de prueba medida sea de mayor magnitud debido a que hay más tiempo para que la capa de reactivo genere ferrocianuro. Así, el aumento de los valores de corriente de prueba probablemente distorsionará la exactitud de la concentración de glucosa.

50 Además de un error del medidor, un corto entre el primer y segundo electrodo puede hacer que aumente la corriente de prueba. La magnitud de este aumento depende de la magnitud de la resistencia de derivación entre el primer y segundo electrodo. Si la resistencia de derivación es relativamente baja, un sesgo positivo relativamente grande se añadirá a la corriente de prueba causando una respuesta de glucosa posiblemente inexacta.

55 La comprobación de la corriente máxima (1012a, 1012b y 1012c) puede realizarse comparando el valor absoluto de todos los valores de corriente de prueba medidos con un umbral predeterminado y dando un mensaje de error si el valor absoluto de uno de los valores de corriente de prueba medidos es mayor que el umbral predeterminado. El umbral predeterminado puede fijarse a un valor diferente para el primer, segundo y tercer intervalos de tiempo de prueba ( $t_1$ ,  $t_2$  y  $t_3$ ). En una realización, el umbral predeterminado puede ser aproximadamente 50 microamperios para el primer intervalo de tiempo  $t_1$ , aproximadamente 300 microamperios para el segundo intervalo de tiempo  $t_2$  y aproximadamente 3000 microamperios para el tercer intervalo de tiempo  $t_3$ .

*Comprobación de corriente mínima:*

65 Como se menciona en las etapas 1014b y 1014c de la FIG. 18, una comprobación de corriente mínima puede usarse

para identificar un inicio falso de una prueba de glucosa, un desplazamiento de tiempo inapropiado por un medidor y una retirada prematura de la tira reactiva. Un inicio falso puede producirse cuando el medidor de prueba inicia una prueba de glucosa aún cuando no se ha aplicado muestra a la tira reactiva. Ejemplos de situaciones que hacen que un medidor de prueba inicie involuntariamente una prueba son un evento de descarga electrostática (ESD) o un corto temporal entre el primer y segundo electrodos. Tales eventos pueden hacer que se observe una corriente relativamente grande durante al menos un momento corto en el tiempo que inicia una prueba aún cuando no se ha introducido muestra líquida en la tira reactiva.

Un inicio involuntario de una prueba de glucosa puede hacer que un medidor de prueba genere una baja concentración de glucosa aún cuando todavía no se ha aplicado una muestra a la tira reactiva. Así, se desearía identificar un inicio involuntario de una prueba de glucosa de manera que el medidor de prueba no genere una lectura de glucosa falsamente baja. En su lugar, el medidor de prueba debe proporcionar un mensaje de error que indique al usuario que vuelva insertar la misma tira reactiva o inserte una nueva tira reactiva para realizar la prueba de nuevo.

Puede producirse un error de desplazamiento de tiempo por el medidor de prueba cuando el tercer voltaje de prueba  $V_3$  se aplica pronto o tarde. Una aplicación temprana del tercer voltaje de prueba  $V_3$  debe hacer que el valor de corriente de prueba al final del segundo intervalo de tiempo  $t_2$  sea un valor de corriente relativamente grande con una polaridad positiva en lugar de un valor relativamente pequeño de corriente con una polaridad negativa. Una aplicación tardía del tercer voltaje de prueba  $V_3$  debe hacer que el valor de corriente de prueba al principio del tercer intervalo de tiempo sea un valor de corriente relativamente pequeño con una polaridad negativa en lugar de un valor de corriente relativamente grande con una polaridad positiva. Para tanto la aplicación temprana como tardía del tercer voltaje de prueba  $V_3$  hay una posibilidad de provocar un resultado de glucosa inexacto. Por tanto, se desearía identificar un error de desplazamiento del tiempo por el medidor de prueba usando la comprobación de corriente mínima de manera que no se produjera una lectura de glucosa inexacta.

Una retirada prematura de una tira reactiva del medidor de prueba antes del final de una prueba de glucosa también puede hacer que se produzca una lectura de glucosa inexacta. Una retirada de la tira reactiva haría que la corriente de prueba cambiara a un valor próximo a cero causando posiblemente una salida de glucosa inexacta. Por consiguiente, también se desearía identificar una retirada de la tira prematura usando una comprobación de corriente mínima de manera que pueda proporcionarse un mensaje de error en lugar de mostrar una lectura de glucosa inexacta.

La comprobación de corriente mínima puede realizarse comparando el valor absoluto de todos los valores de corriente de prueba medidos durante el segundo y tercer intervalos de tiempo ( $t_2$  y  $t_3$ ) con un umbral predeterminado y dando un mensaje de error si el valor absoluto de uno de los valores de corriente de prueba medidos es inferior a un umbral predeterminado. El umbral predeterminado puede fijarse a un valor diferente para el segundo y tercer intervalos de tiempo de prueba. Sin embargo, en una realización, el umbral predeterminado puede ser aproximadamente 1 microamperio para el primer intervalo de tiempo  $t_1$  y el segundo intervalo de tiempo  $t_2$ . Obsérvese que la comprobación de corriente mínima no se realizó para el primer intervalo de tiempo debido a que los valores de la corriente de prueba son relativamente pequeños debido a que el primer voltaje de prueba  $V_1$  es próximo en magnitud al potencial redox del mediador.

#### *Vía de alta resistencia:*

Como se menciona en la etapa 1022c de la FIG. 18, una vía de alta resistencia puede detectarse sobre una tira reactiva que puede producir una lectura de glucosa inexacta. Una vía de alta resistencia puede producirse sobre una tira reactiva que tiene un araño aislante o una superficie de electrodo ensuciada. Para la situación en la que las capas de electrodos están hechas de una película de oro pulverizada iónicamente o película de paladio pulverizada iónicamente, los araños pueden fácilmente producirse durante la manipulación y fabricación de la tira reactiva. Por ejemplo, un araño que va de un borde lateral 56 a otro borde lateral 58 sobre la primera capa de electrodo 66 puede producir una elevada resistencia entre las primeras almohadillas de contacto 67 y el primer electrodo 166. Las partículas de metal pulverizadas iónicamente tienden a ser muy delgadas (por ejemplo, 10 a 50 nm), haciéndolas propensas a araños durante la manipulación y fabricación de la tira reactiva. Además, las partículas de metal pulverizadas iónicamente pueden ensuciarse por la exposición a compuestos volátiles tales como hidrocarburos. Esta exposición hace que se forme una película aislante sobre la superficie del electrodo, que aumenta la resistencia. Otro escenario que puede producir una vía de alta resistencia es cuando la película de metal pulverizada iónicamente es demasiado delgada (por ejemplo,  $\ll 10$  nm). Todavía otro escenario que puede producir una vía de alta resistencia es cuando los conectores del medidor de prueba no forman un contacto suficientemente conductor con las almohadillas de contacto de la tira reactiva. Por ejemplo, la presencia de sangre seca sobre los conectores del medidor de prueba puede prevenir un contacto suficientemente conductor con las almohadillas de contacto de la tira reactiva.

La FIG. 24 muestra dos corrientes transitorias de prueba durante un tercer intervalo de tiempo  $t_3$  para una tira reactiva que tiene una vía de alta resistencia (cuadrados) y una vía de baja resistencia (triángulos). Una resistencia de la vía suficientemente alta  $R$  que está entre el electrodo y la almohadilla de contacto del electrodo puede atenuar

sustancialmente la magnitud del voltaje de prueba eficazmente aplicado  $V_{\text{eff}}$ , que a su vez puede atenuar la magnitud de la corriente de prueba resultante. El voltaje de prueba eficaz  $V_{\text{eff}}$  puede describirse por la Ecuación 33:

5 **Ec33.**  $V_{\text{eff}} = V - i(t)R.$

10 Generalmente,  $V_{\text{eff}}$  será más atenuado al principio del tercer intervalo de tiempo  $t_3$  en el que la corriente de prueba tendrá generalmente la mayor magnitud. La combinación de una  $R$  relativamente grande y una corriente de prueba relativamente grande al principio del tercer intervalo de tiempo  $t_3$  puede producir una atenuación significativa en el voltaje de prueba aplicado. A su vez, esto podría producir una atenuación de la corriente de prueba resultante al principio del tercer intervalo de tiempo  $t_3$ , como se ilustra en la FIG. 24 a  $t=4,05$  segundos. Tal atenuación en la corriente pico inmediatamente a aproximadamente 4,05 segundos puede hacer que la concentración calculada de glucosa sea inexacta. Con el fin de evitar la significativa atenuación en el voltaje de prueba aplicado,  $R$  debe ser un valor relativamente pequeño (es decir, resistencia de la vía baja). En una realización, una vía de baja resistencia puede representarse por una capa de electrodo que tiene una resistividad inferior a aproximadamente 12 ohmios por cuadrado y una vía de alta resistencia puede representarse por una capa de electrodo que tiene una resistividad superior a aproximadamente 40 ohmios por cuadrado.

20 Una determinación de si una tira reactiva tiene o no una alta resistencia de la vía puede usar una ecuación basada en una primera corriente de prueba  $i_1$  y una segunda corriente de prueba  $i_2$  que ambas se producen durante el tercer intervalo de tiempo  $t_3$ . La primera corriente de prueba  $i_1$  puede medirse a aproximadamente el principio del tercer intervalo de tiempo  $t_3$  (por ejemplo, 4,05 segundos) en el que la magnitud está en un máximo o próxima al máximo. La segunda corriente de prueba  $i_2$  puede medirse a aproximadamente un final del tercer intervalo de tiempo  $t_3$  (por ejemplo, 5 segundos) en el que la magnitud está en el mínimo o próximo al mínimo.

25 La ecuación para identificar una alta resistencia de la vía puede estar en forma de la Ecuación 34:

30 **Ec34.**  $R_1 = \frac{i_1}{i_1 - i_2}.$

Si la primera relación  $R_1$  es mayor que un umbral predeterminado, entonces el medidor de prueba pueda generar un mensaje de error debido a que la tira reactiva tiene una vía de alta resistencia. El umbral predeterminado puede ser aproximadamente 1,2. Es significativo que la primera corriente de prueba  $i_1$  sea aproximadamente un valor de corriente máximo debido a que es el más sensible a variaciones de resistencia según la Ecuación 33. Si una primera corriente de prueba  $i_1$  se mide a un tiempo que era más próximo al valor de corriente mínimo, entonces la Ecuación 34 sería menos sensible para determinar si estaba presente o no una vía de alta resistencia. Es ventajoso tener variación relativamente baja en la primera relación  $R_1$  cuando se prueban tiras reactivas de baja resistencia. La variación relativamente baja disminuye la probabilidad de identificar erróneamente una tira reactiva de vía de alta resistencia. Como se ha determinado y descrito en el presente documento, la variación de los primeros valores de relación  $R_1$  para tiras reactivas que tienen una vía de baja resistencia es aproximadamente cuatro veces inferior cuando un primer valor de corriente de prueba  $i_1$  se definió como un valor de corriente inmediatamente después de la aplicación del tercer voltaje de prueba  $V_3$ , a diferencia de ser una suma de valores de corriente durante el tercer intervalo de tiempo  $t_3$ . Cuando hay una alta variación en los primeros valores de relación  $R_1$  para tiras reactivas de baja resistencia, la probabilidad de identificar erróneamente una vía de alta resistencia aumenta.

45 La FIG. 25 es un gráfico que muestra una pluralidad de valores de  $R_1$  calculados con la Ecuación 34 para dos lotes de tiras reactivas en los que un lote tiene una vía de alta resistencia y el otro lote tiene una vía de baja resistencia. Un lote de la tira reactiva se fabricó intencionadamente con una vía de alta resistencia usando electrodos de paladio que se ensuciaron intencionadamente por una exposición a hidrocarburos que contienen gas durante varias semanas. El segundo lote de tiras reactivas se fabricó sin ensuciar intencionadamente la superficie del electrodo. Para prevenir el ensuciamiento, un rodillo de paladio recubierto pulverizado iónicamente se recubrió con MESA antes del recubrimiento con la capa de reactivo. Todas las tiras reactivas de baja resistencia, que no se ensuciaron, tuvieron valores de  $R_1$  inferiores a 1,1 que indica que la Ecuación 34 podría identificar tiras reactivas de baja resistencia de vía. Similarmente, esencialmente todas las tiras reactivas de alta resistencia, que se ensuciaron intencionadamente, tuvieron valores de  $R_1$  superiores a 1,1 que indica que la Ecuación 34 podría identificar tiras reactivas de alta resistencia de la vía.

#### Fuga

60 Como se ha citado previamente en la etapa 1024c en la FIG. 18, una fuga puede detectarse en una tira reactiva cuando el separador 60 no forma una junta impermeable al líquido suficientemente fuerte con la primera capa de electrodo 66. Una fuga se produce cuando el líquido se filtra entre el separador 60 y el primer electrodo 166 y/o el segundo electrodo 164. Obsérvese que la FIG. 4B muestra una capa de reactivo 72 que es inmediatamente adyacente a las paredes del separador 60. Sin embargo, en otra realización (no mostrada) en la que es más probable que se produzca la fuga, la capa de reactivo 72 puede tener un área superior al área de corte 68 que hace

que una porción de la capa de reactivo 72 esté entre el separador 60 y la primera capa de electrodo 66. En ciertas circunstancias, el interponer una porción de la capa de reactivo 72 entre el separador 60 y la primera capa de electrodo 66 puede prevenir la formación de una junta impermeable al líquido. Como resultado, puede producirse una fuga que crea un área eficazmente mayor sobre cualquier lado del primer electrodo 166, que a su vez puede producir una lectura de glucosa inexacta. Una asimetría en el área entre el primer electrodo 166 y el segundo electrodo 164 puede distorsionar la corriente transitoria de prueba en la que una joroba adicional aparece durante el tercer intervalo de tiempo  $t_3$ , como se ilustra en la FIG. 26.

La FIG. 16 muestra las corrientes transitorias de prueba durante un tercer intervalo de tiempo  $t_3$  para tres tipos diferentes de lotes de tiras reactivas en los que el lote de tiras reactivas 1 (cuadrados) tiene una fuga de líquido entre el separador y el primer electrodo. El lote de tiras reactivas 1 se construyó usando un entorno de secadora que no secó suficientemente la capa de reactivo y también se laminó con un entorno de presión que no fue suficiente para formar una junta impermeable al líquido con los electrodos. Normalmente, la capa de reactivo se secó suficientemente de manera que una porción adhesiva del separador 60 pudiera entremezclarse con la capa de reactivo y todavía formar una junta impermeable al líquido con la primera capa de electrodo 166. Además, debe aplicarse suficiente presión de manera que la porción adhesiva del separador 60 pueda formar la junta impermeable al líquido con la primera capa de electrodo 166. El lote de tiras reactivas 2 se preparó similarmente al lote de tiras reactivas 1, excepto que se almacenaron a aproximadamente 37 grados Celsius durante aproximadamente dos semanas. El almacenamiento del lote de tiras reactivas 2 hizo que el separador se modificara creando una junta impermeable al líquido con los electrodos. El lote de tiras reactivas 3 se construyó usando un entorno de secadora que fue suficiente para secar la capa de reactivo y también se laminó con un entorno de presión suficiente para formar una junta impermeable al líquido. Ambos lotes de tiras reactivas 2 y 3 (triángulos y círculos, respectivamente) muestran una disminución más rápida en la magnitud de la corriente de prueba con el tiempo en comparación con la tira reactiva 1 (cuadrados), como se ilustra en la FIG. 26.

Una determinación de si una tira reactiva fuga o no puede realizarse usando una ecuación basada en una primera corriente de prueba, una segunda corriente de prueba, una tercera corriente de prueba y una cuarta corriente de prueba que se producen durante el tercer intervalo de tiempo de prueba. Un primer logaritmo de una segunda relación puede calcularse basándose en una primera corriente de prueba  $i_1$  y una segunda corriente de prueba  $i_2$ . Un segundo logaritmo de una tercera relación puede calcularse basándose en una tercera corriente de prueba  $i_3$  y una cuarta corriente de prueba  $i_4$ . Puede usarse una ecuación para calcular una cuarta relación  $R_4$  basándose en el primer logaritmo y el segundo logaritmo. Si la cuarta relación  $R_4$  es inferior a una relación predeterminada, entonces el medidor de prueba dará un mensaje de error debido a fuga. El umbral predeterminado puede oscilar de aproximadamente 0,95 a aproximadamente 1. La ecuación para identificar la fuga puede estar en forma de la Ecuación 35:

**Ec35.**

$$R_4 = \frac{\log\left(\frac{i_1}{i_2}\right)}{\log\left(\frac{i_3}{i_4}\right)}$$

En una realización, la primera corriente de prueba  $i_1$  y la segunda corriente de prueba  $i_2$  pueden ser aproximadamente los dos valores de corriente mayores que se producen en el tercer intervalo de tiempo  $t_3$ , la cuarta corriente de prueba  $i_4$  puede ser el valor de corriente más pequeño que se produce en el tercer intervalo de tiempo  $t_3$  y la tercera corriente de prueba  $i_3$  puede seleccionarse en un tercer tiempo de prueba de manera que una diferencia entre el cuarto tiempo de prueba y un tercer tiempo de prueba sea mayor que una diferencia entre un segundo tiempo de prueba y un primer tiempo de prueba. En una realización ilustrativa, la primera corriente de prueba, la segunda corriente de prueba, la tercera corriente de prueba y la cuarta corriente de prueba pueden medirse a aproximadamente 4,1 segundos, 4,2 segundos, 4,5 segundos y 5 segundos, respectivamente.

La FIG. 27 es un gráfico que muestra una pluralidad de valores de  $R_4$  calculados con la Ecuación 35 para los tres lotes de tiras reactivas descritos para la FIG. 26. Por consiguiente, el lote de tiras reactivas 1 tiene cuartos valores de relación inferiores a uno y ambos lotes de tiras reactivas 2 y 3 tienen cuartos valores de relación  $R_4$  superiores a uno que indica que la Ecuación 35 puede identificar satisfactoriamente fugas de tiras.

En una realización alternativa, una determinación de si una tira reactiva tiene o no una fuga puede realizarse usando una ecuación basada en solo tres valores de corriente de prueba en lugar de usando cuatro valores de corriente de prueba como se muestra en la Ecuación 35. Los tres valores de corriente de prueba pueden incluir una primera corriente de prueba  $i_1$ , una tercera corriente de prueba  $i_3$  y una cuarta corriente de prueba  $i_4$  que todas se producen durante el tercer intervalo de tiempo de prueba  $t_3$ . Un tercer logaritmo de una quinta relación puede calcularse basándose en la primera corriente de prueba  $i_1$  y la tercera corriente de prueba  $i_3$ . Un segundo logaritmo de una tercera relación puede calcularse basándose en la tercera corriente de prueba  $i_3$  y la cuarta corriente de prueba  $i_4$ .

Puede usarse una ecuación para calcular una sexta relación  $R_6$  basándose en el tercer logaritmo y el segundo logaritmo. Si  $R_6$  es inferior a una relación predeterminada, entonces el medidor de prueba generará un mensaje de error debido a fuga. La ecuación para identificar la fuga puede estar en forma de la Ecuación 36:

5

**Ec36.**

$$R_5 = \frac{\log\left(\frac{i_1}{i_3}\right)}{\log\left(\frac{i_3}{i_4}\right)}.$$

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

**Reivindicaciones**

1. Un procedimiento de determinación de si una cámara de prueba (61) de una tira está o no suficientemente llena de una muestra, comprendiendo el procedimiento:
- 5 aplicar un primer voltaje de prueba entre un primer electrodo (166) y un segundo electrodo (164) de una tira reactiva, teniendo el primer voltaje de prueba un componente de voltaje de corriente alterna (CA) y un componente de voltaje de corriente continua (CC), siendo el componente de voltaje de CA aplicado a una cantidad predeterminada de tiempo después de la aplicación del primer voltaje de prueba, teniendo el componente de voltaje de CC una
- 10 magnitud suficiente para producir una corriente de prueba limitante en el segundo electrodo (164), no teniendo el segundo electrodo (164) una capa de recubrimiento de reactivo (72); procesar una porción de las corrientes de prueba limitantes resultantes del componente de voltaje de CA en un valor de capacitancia representativo de una magnitud de un volumen de la muestra en la cámara de prueba (61); y
- 15 determinar si la cámara de prueba (61) está suficientemente llena con la muestra comparando el valor de capacitancia con un umbral predeterminado.
2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la cantidad predeterminada de tiempo oscila de 0,3 segundos a 0,4 segundos después de la aplicación del primer voltaje de prueba.
- 20 3. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la cantidad predeterminada de tiempo comprende un tiempo en el que una corriente transitoria en función del tiempo tiene una pendiente de aproximadamente cero.
4. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la cantidad predeterminada de tiempo comprende un tiempo requerido para que un valor de corriente pico disminuya aproximadamente el 50 %.
- 25 5. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la corriente de prueba limitante comprende una corriente de oxidación limitante en la que sustancialmente todo un mediador reducido se ha agotado en una superficie del segundo electrodo de trabajo (164).
- 30 6. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que una magnitud del primer voltaje de prueba es suficiente para oxidar un mediador reducido en el segundo electrodo (164).
7. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el componente de voltaje de CC se aplica al principio del primer voltaje de prueba.
- 35 8. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el componente de voltaje de CC es aproximadamente -0,3 voltios con respecto al segundo electrodo (164).
9. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el componente de voltaje de CA comprende una onda sinusoidal que tiene una frecuencia de aproximadamente 109 hercios y una amplitud de aproximadamente +/-50 milivoltios.
- 40 10. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el recubrimiento de capa de reactivo (72) comprende un reactivo dispuesto sobre el primer electrodo (166).
- 45 11. El procedimiento de la reivindicación 10, en el que la capa de reactivo (72) está configurada para generar mediador reducido en presencia de un analito.
- 50 12. El procedimiento de la reivindicación 11, en el que la capa de reactivo (72) incluye un mediador y una enzima en el que la enzima no difunde sustancialmente del primer electrodo (166) al segundo electrodo (164) cuando la muestra que incluye glucosa se introduce en la tira.
13. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que el primer electrodo (166) y el segundo electrodo (164) están en un formato de caras opuestas.
- 55 14. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que la determinación de si la cámara de prueba (61) está suficientemente llena comprende además determinar que la cámara (61) está suficientemente llena con la muestra que incluye glucosa si el valor de capacitancia es superior al umbral predeterminado.
- 60 15. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que la determinación de si la cámara de prueba (61) está suficientemente llena comprende además determinar que la cámara (61) no está suficientemente llena con la muestra que incluye glucosa si la capacitancia es inferior al umbral predeterminado.
- 65 16. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en que una porción de las corrientes de prueba limitantes, resultantes del componente de voltaje de CA y el componente de voltaje de CC, se suman entre  $\frac{1}{4}$  de la longitud de onda antes y  $\frac{1}{4}$  de la longitud de onda después de un punto de cruce de voltaje cero.

17. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que una porción de las corrientes de prueba limitantes, resultantes del componente de voltaje de CA y el componente de voltaje de CC, se suman entre  $\frac{1}{4}$  de la longitud de onda antes y  $\frac{1}{4}$  de la longitud de onda después de aproximadamente un componente de CA máximo.

5 18. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en el que antes de procesar la porción de las corrientes de prueba limitantes se determina un nivel de concentración de glucosa de la muestra que incluye glucosa.

10 19. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, que incluye adicionalmente corregir el valor de capacitancia para efectos de la temperatura.

15

20

25

30

35

40

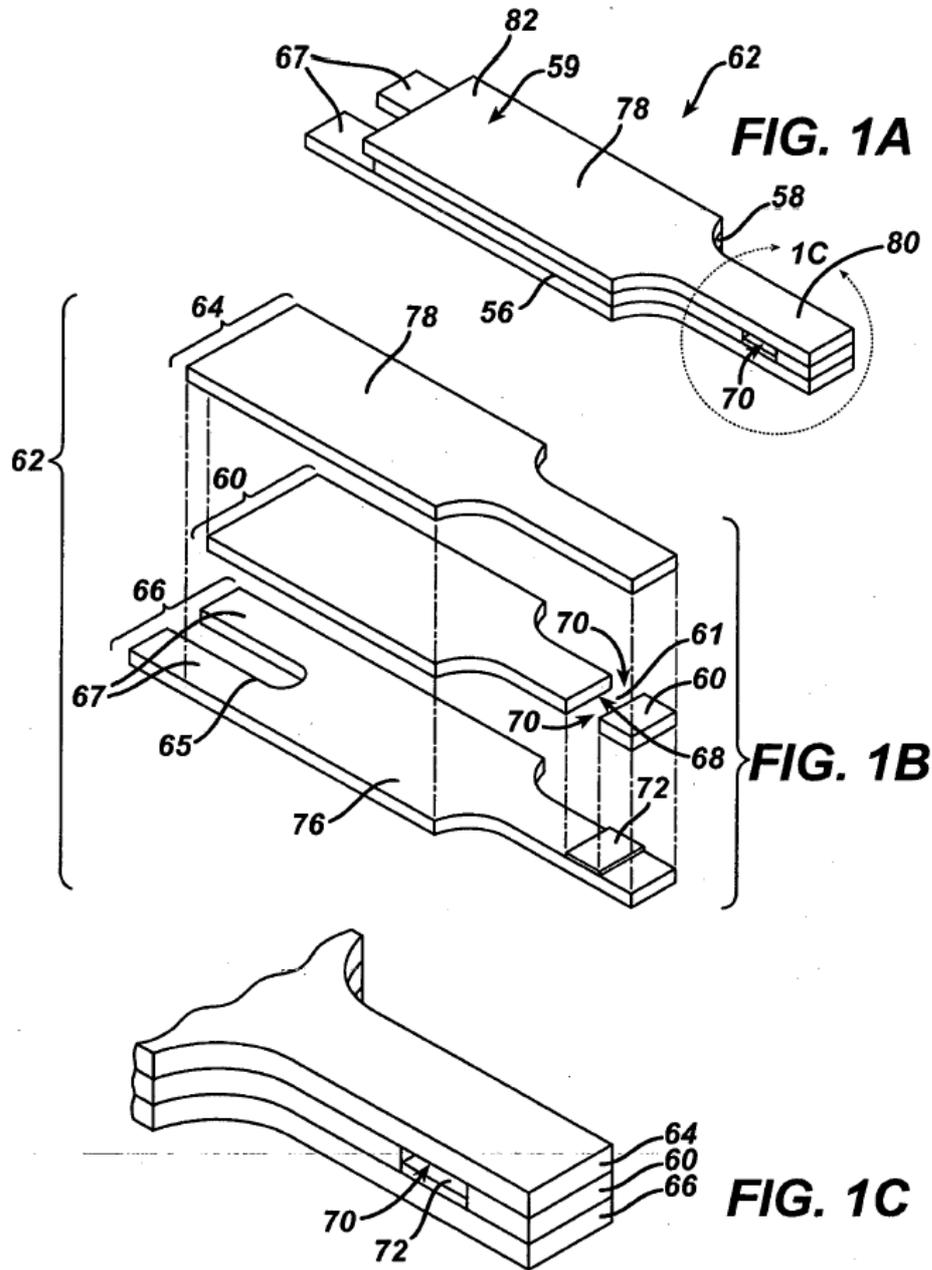
45

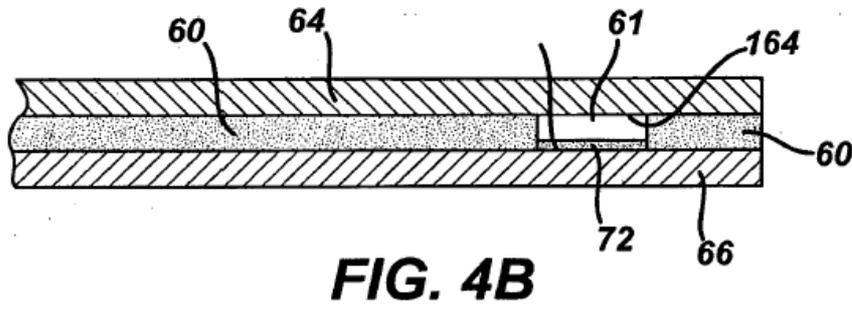
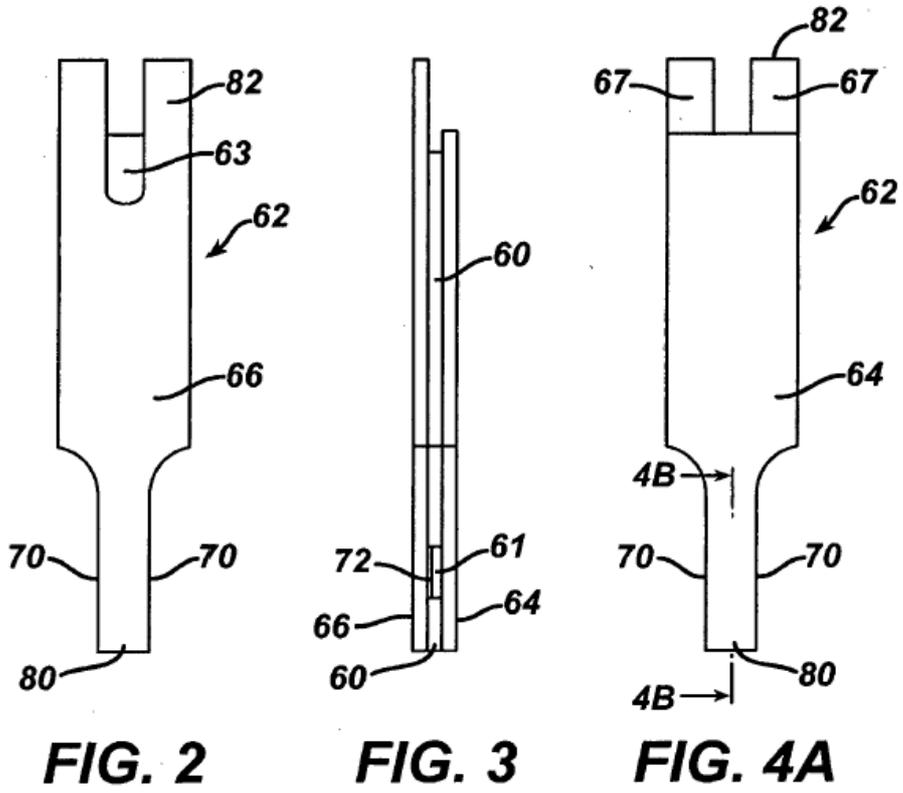
50

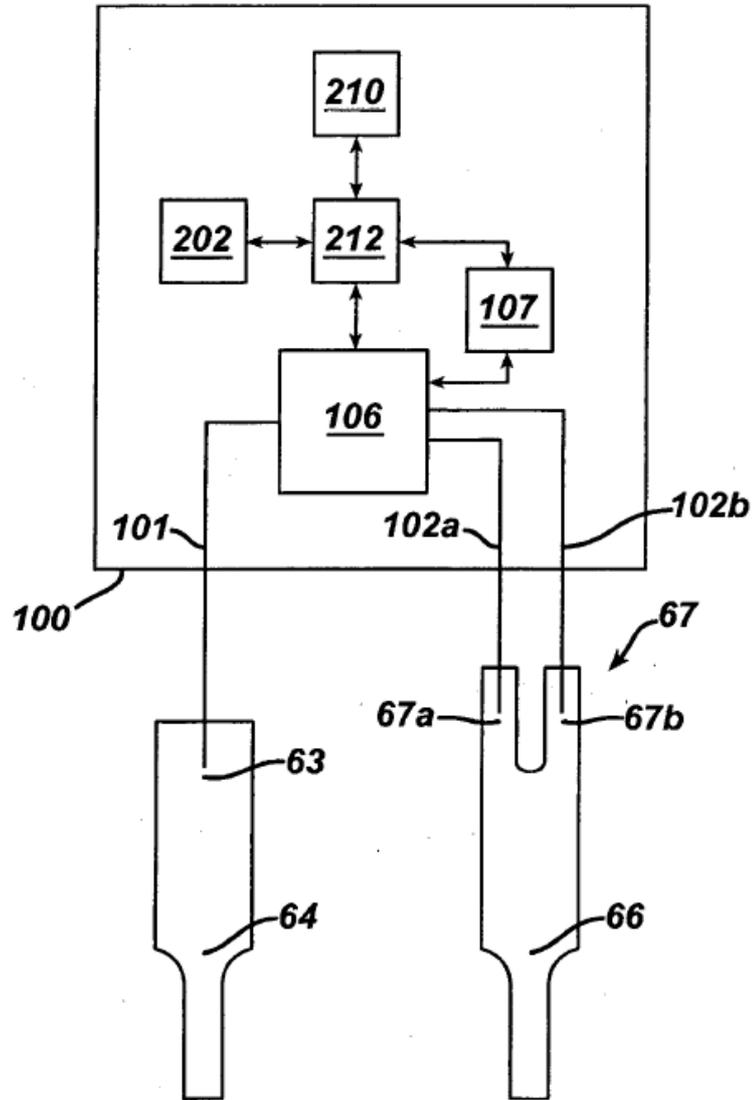
55

60

65

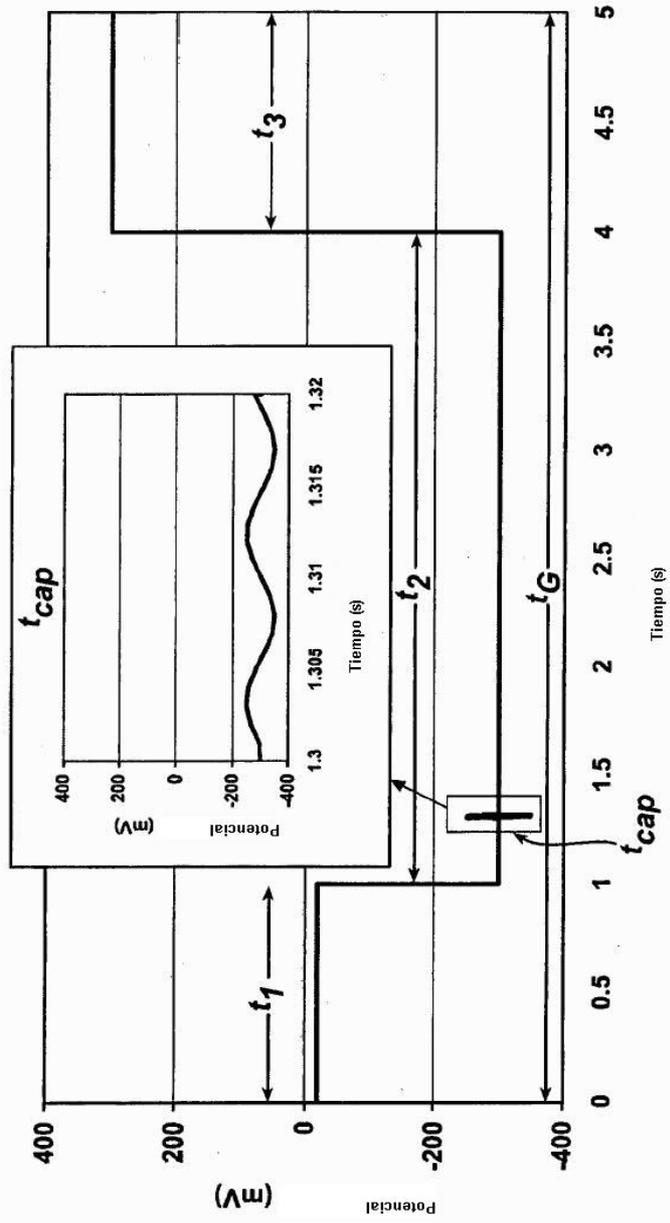




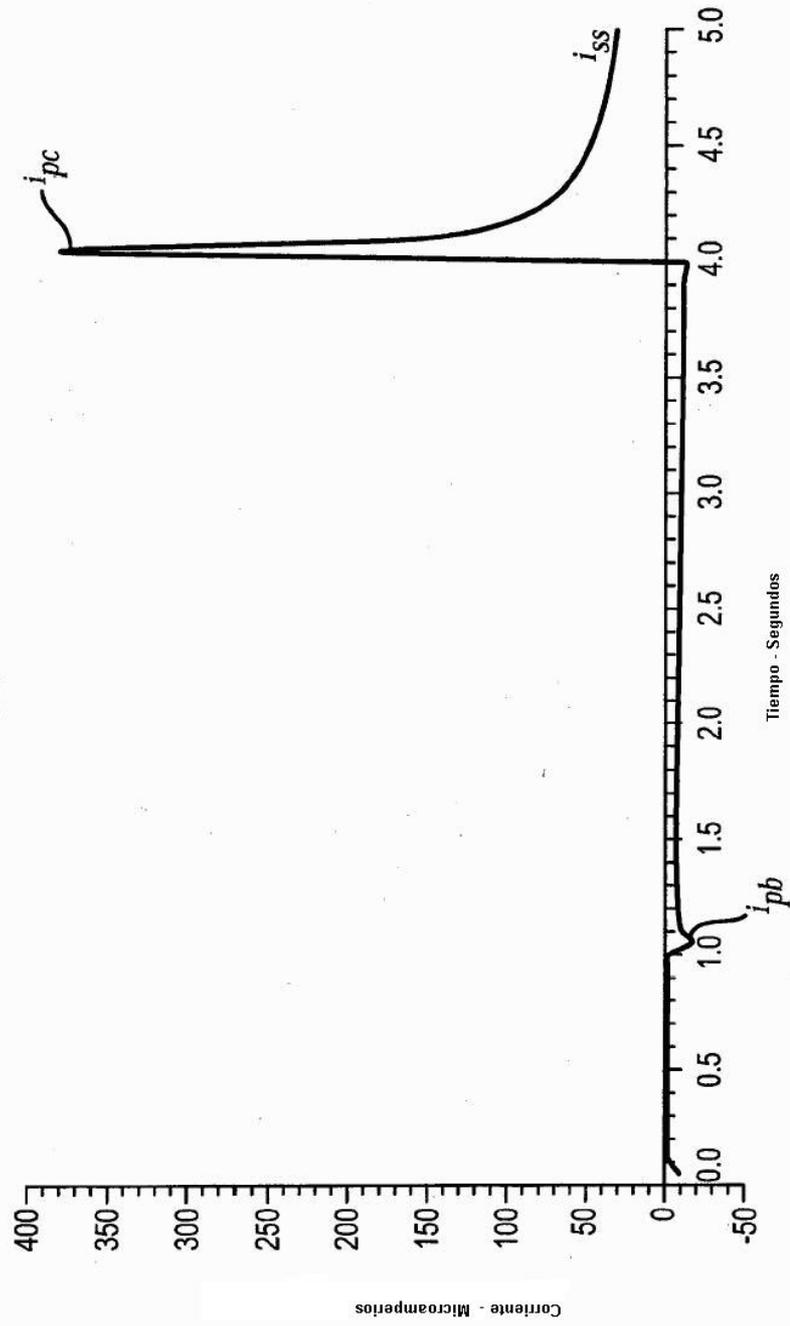


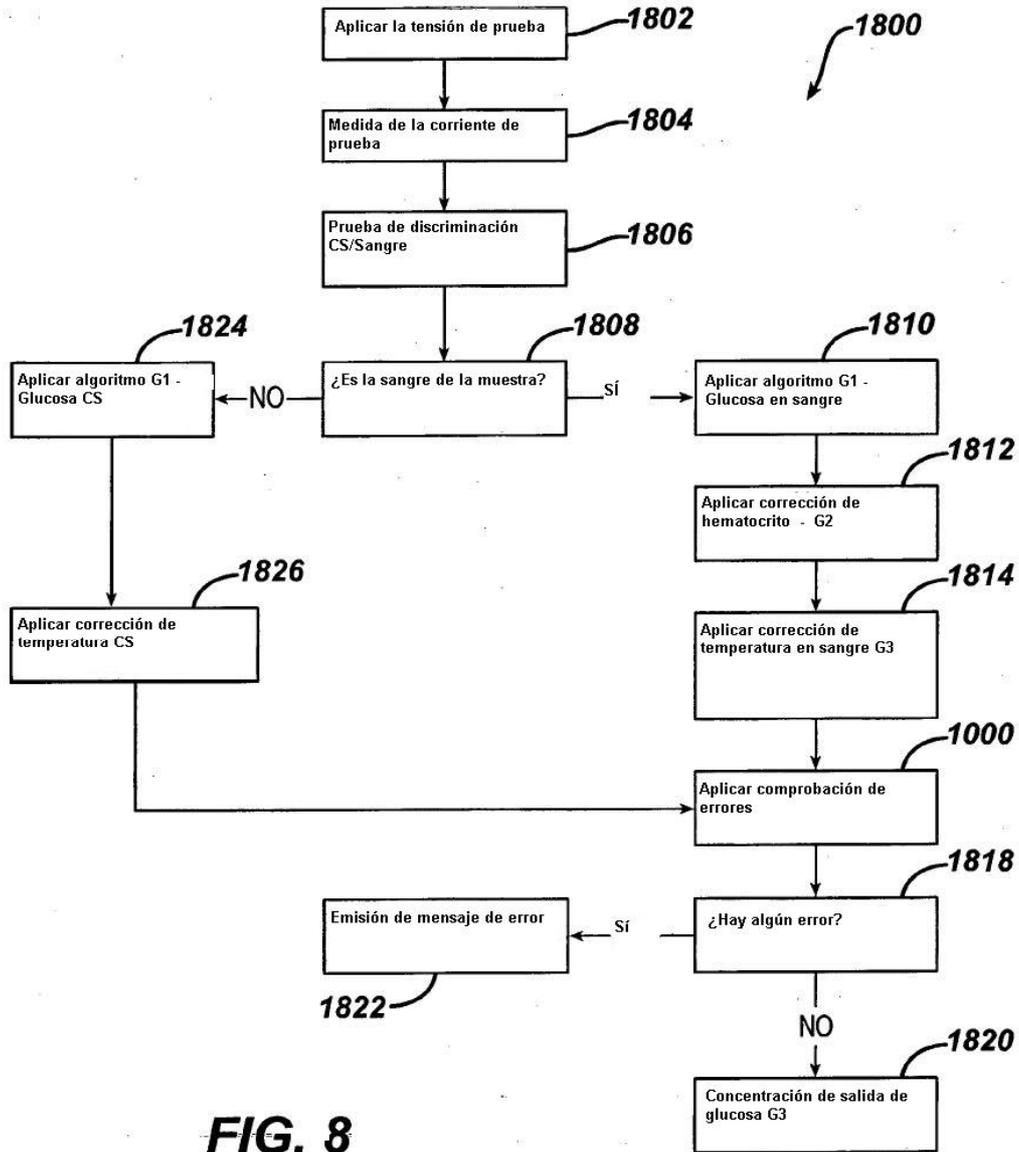
**FIG. 5**

FIG. 6



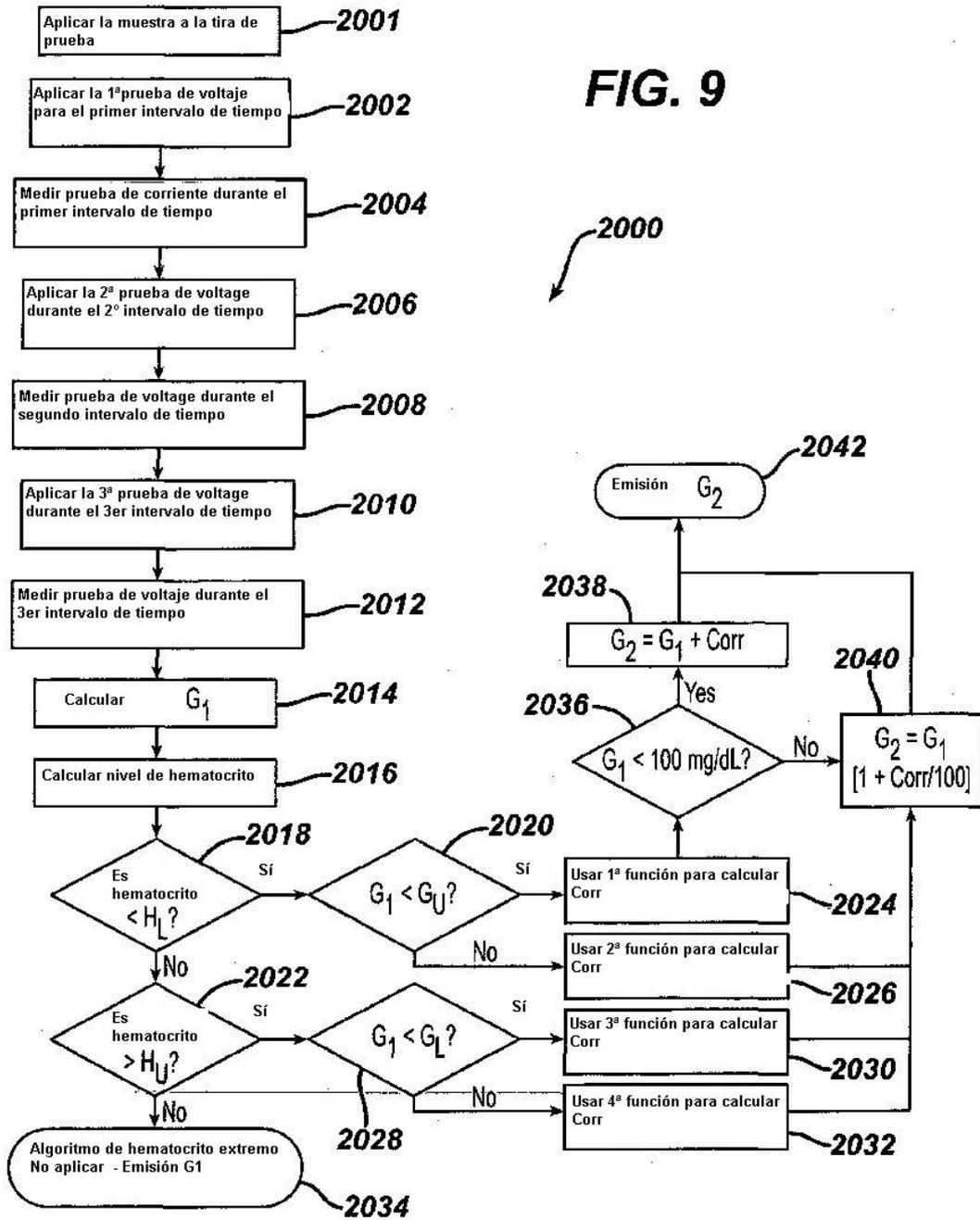
**FIG. 7**



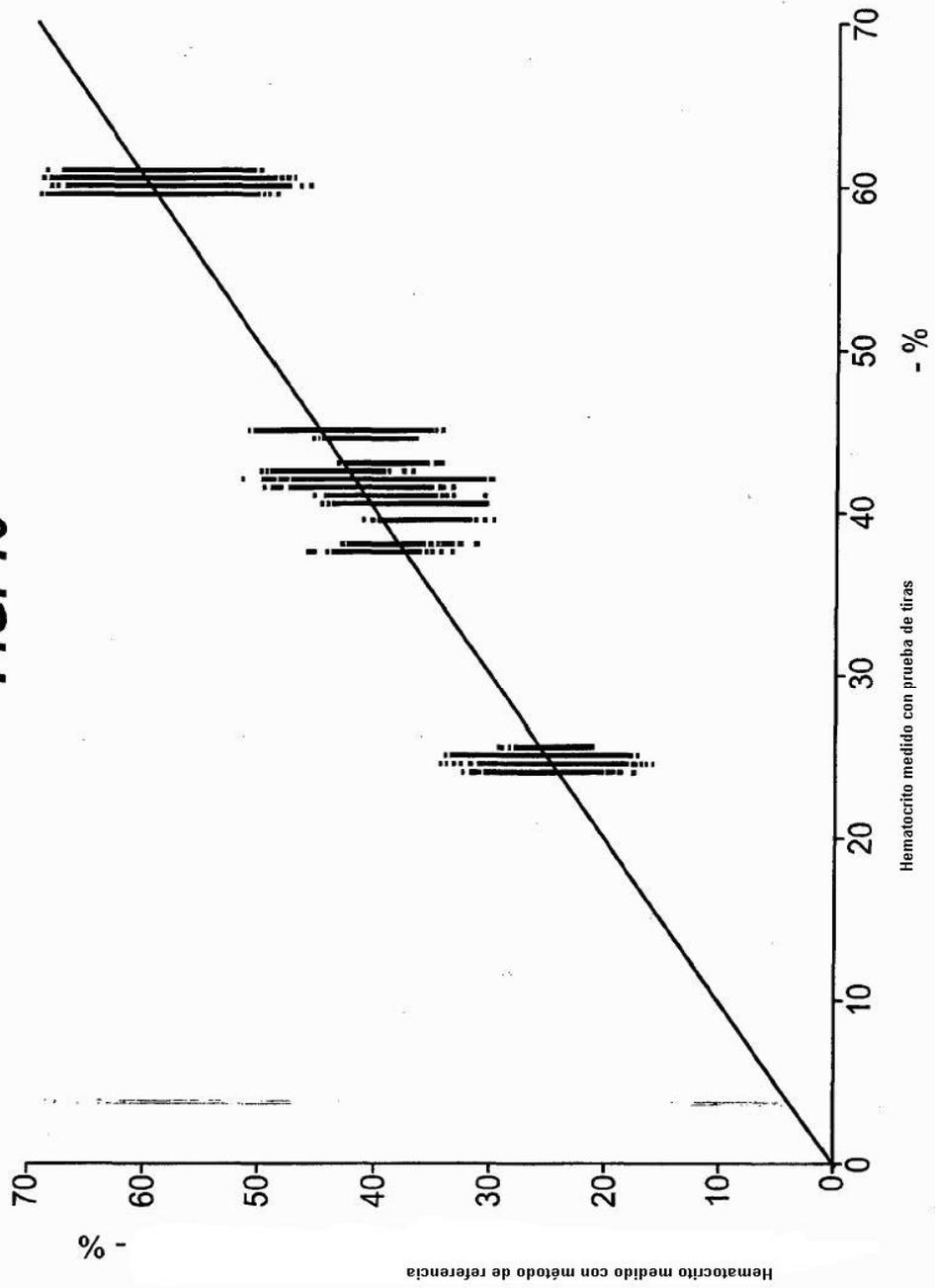


**FIG. 8**

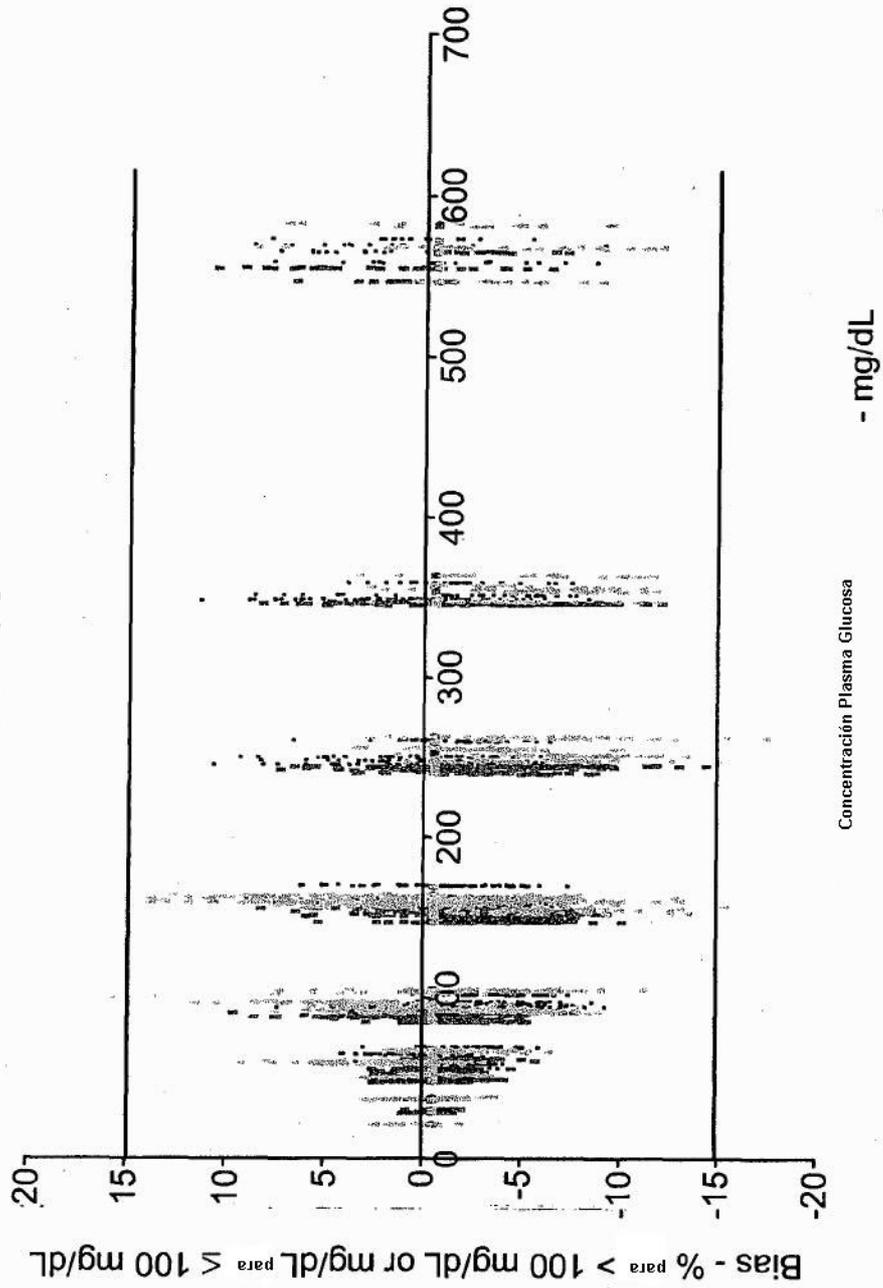
FIG. 9



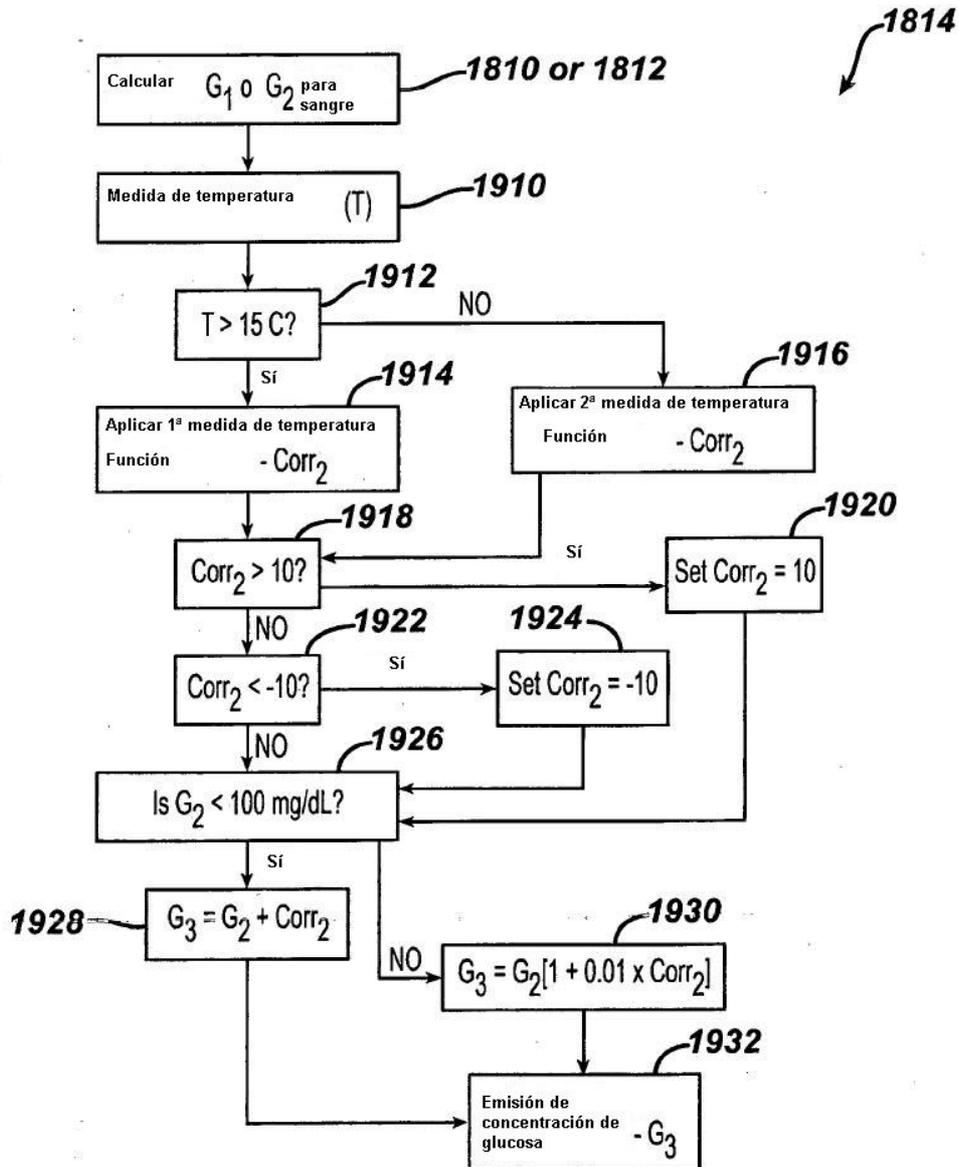
**FIG. 10**



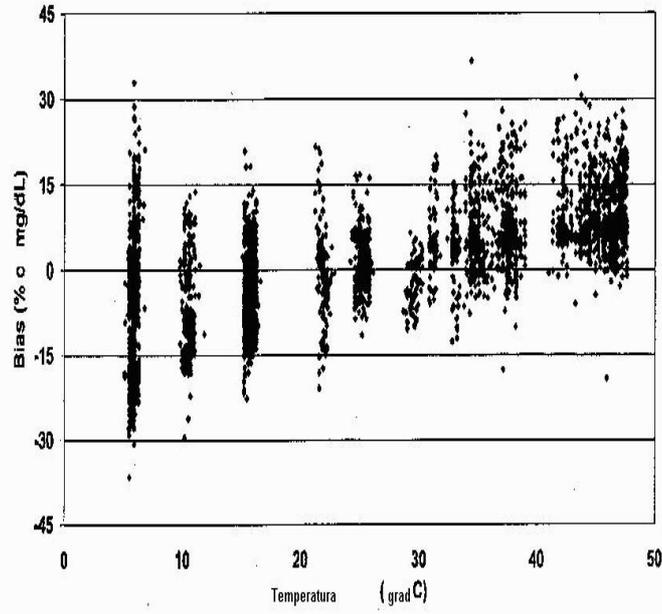
**FIG. 11**



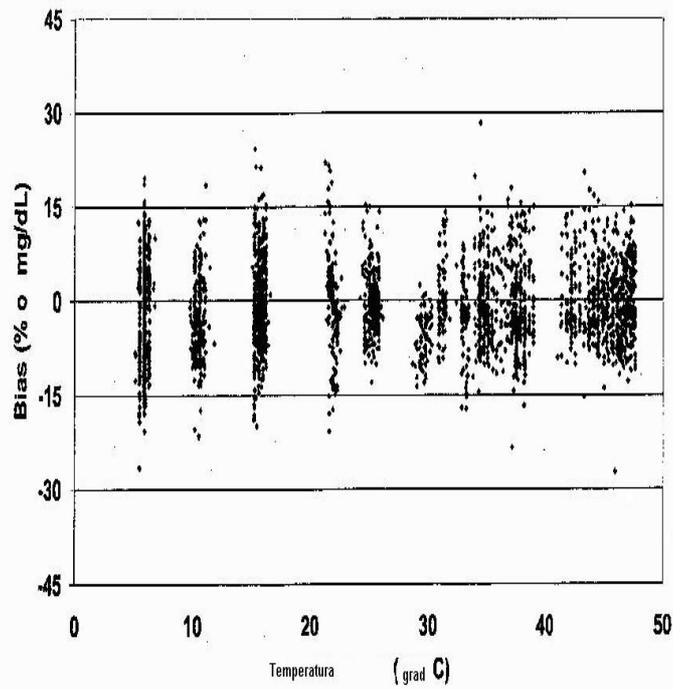
**FIG. 12**



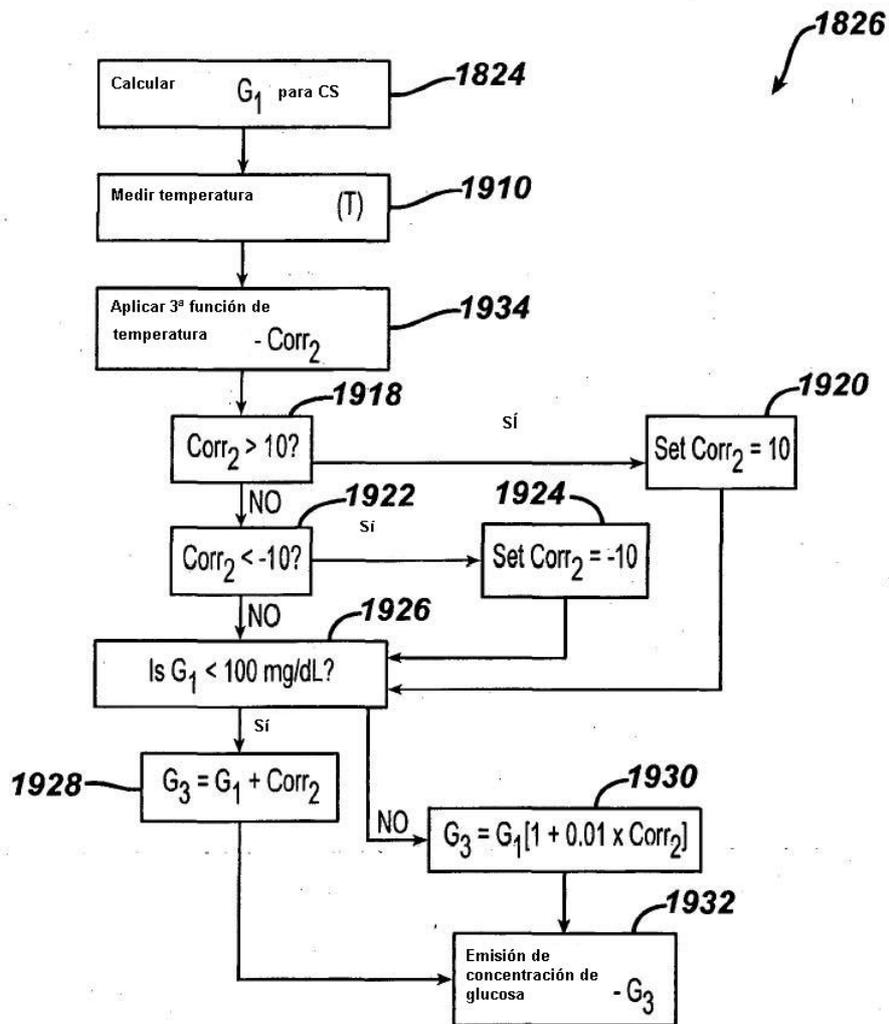
**FIG. 13**



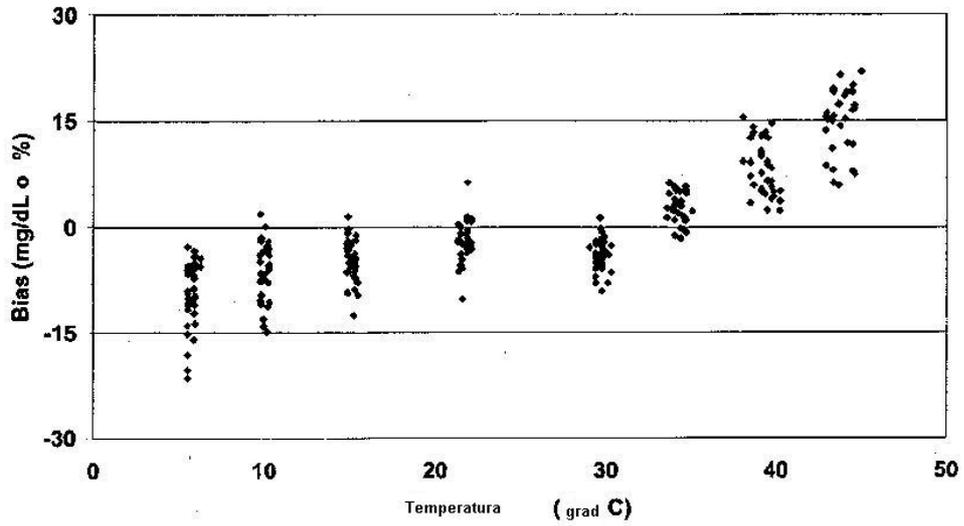
**FIG. 14**



**FIG. 15**



**FIG. 16**



**FIG. 17**

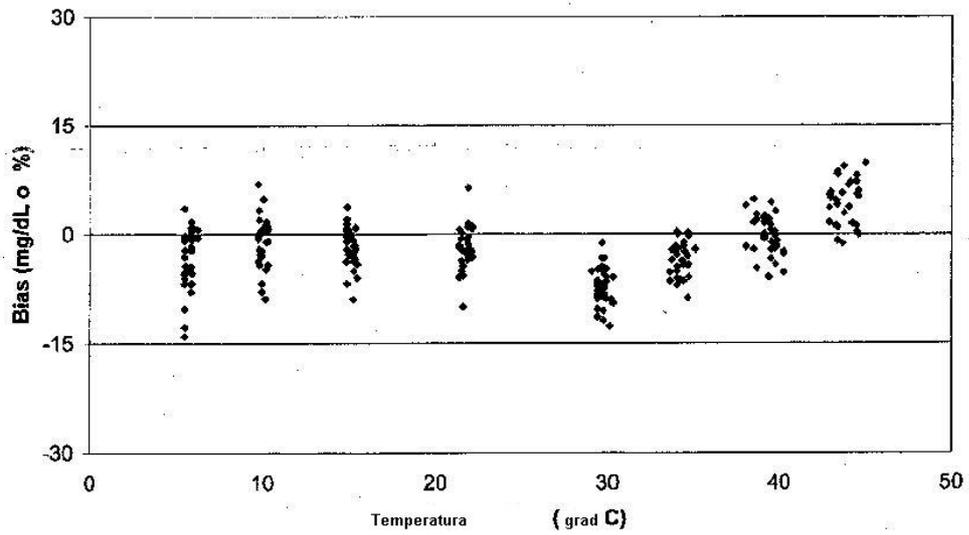
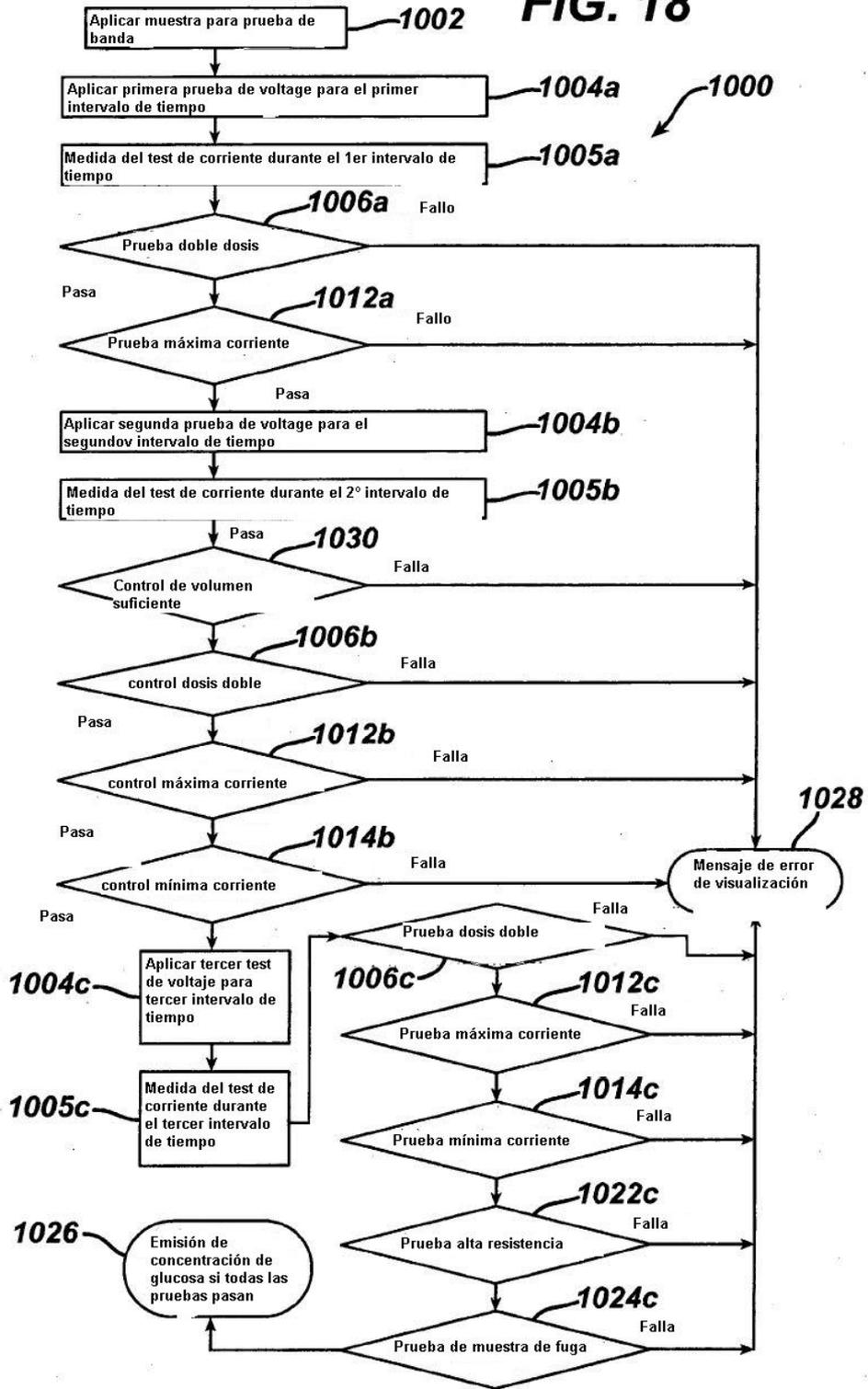
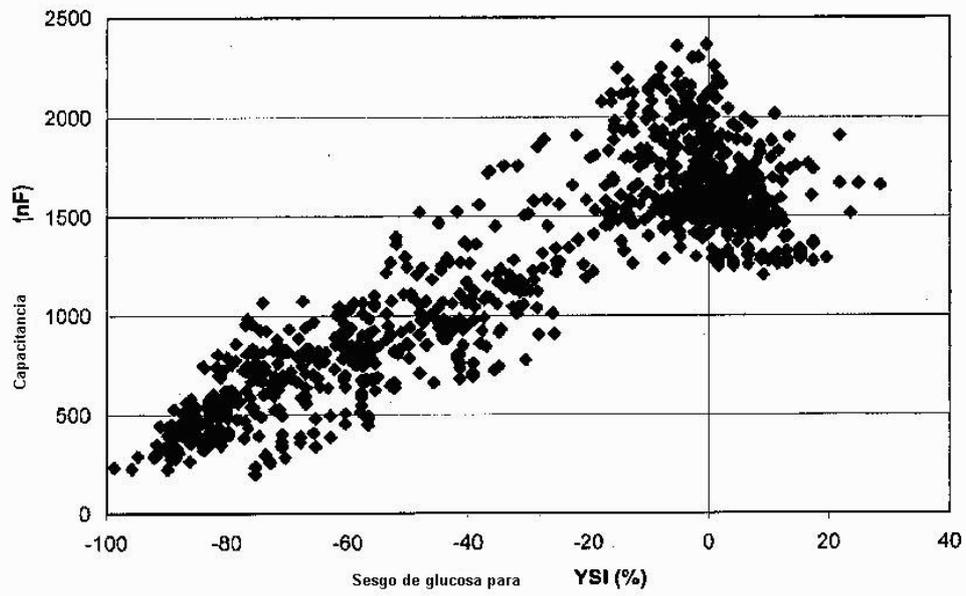


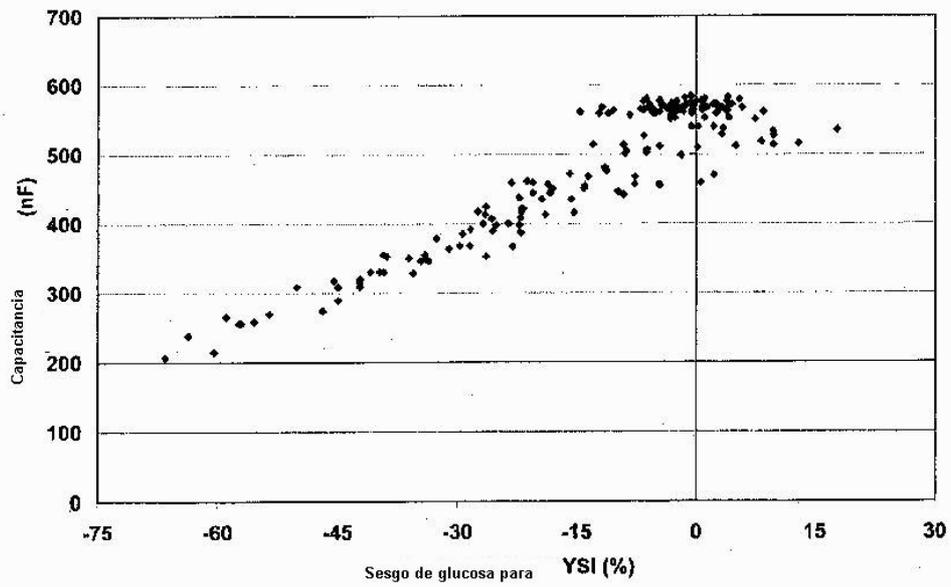
FIG. 18



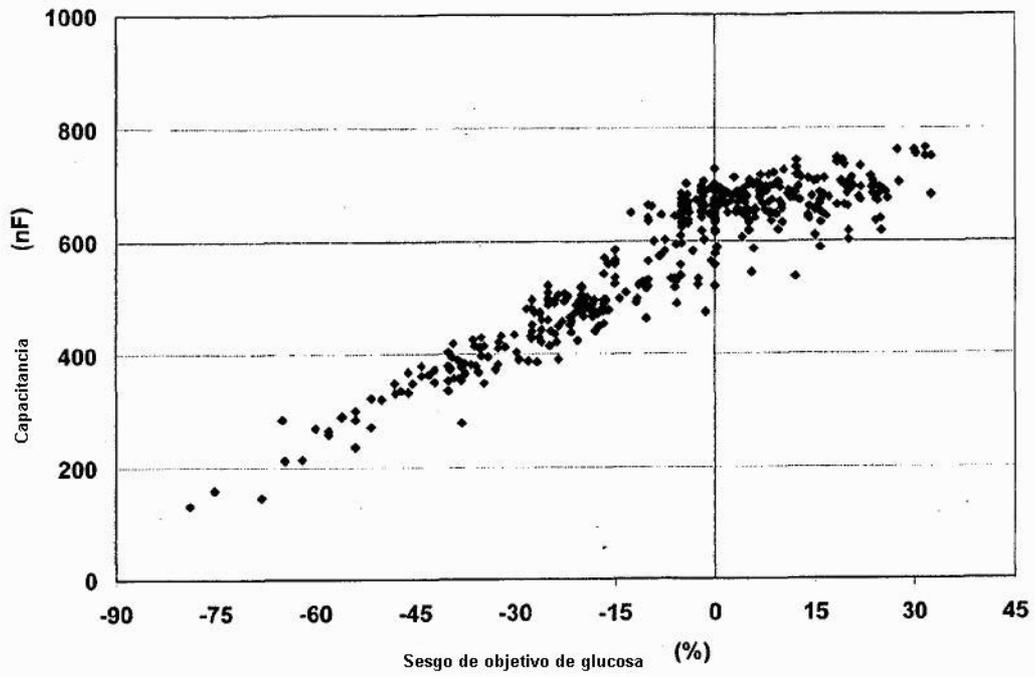
**FIG. 19**



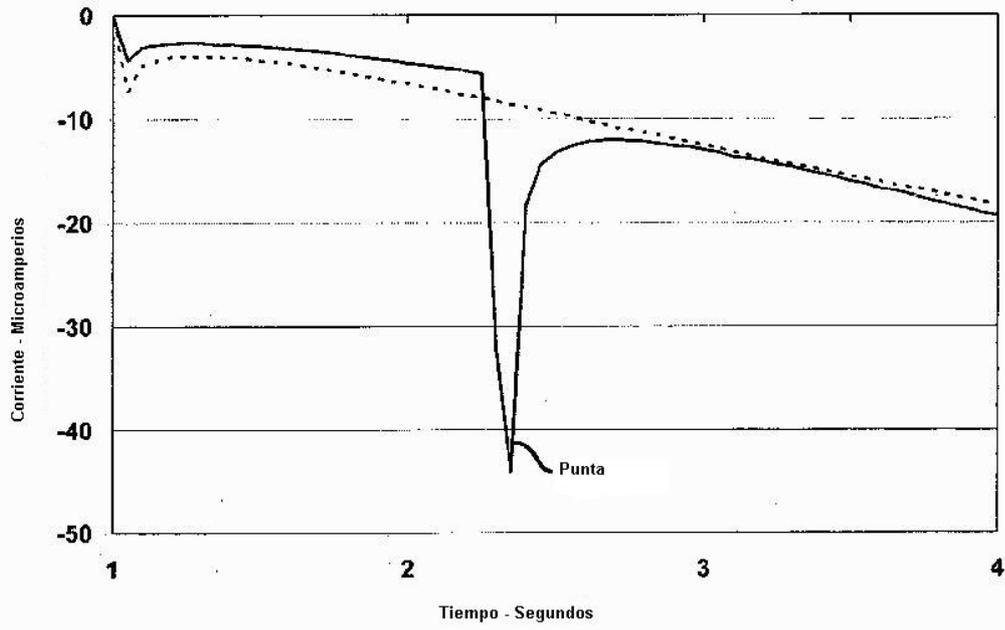
**FIG. 20**



**FIG. 21**



**FIG. 22**



**FIG. 23**

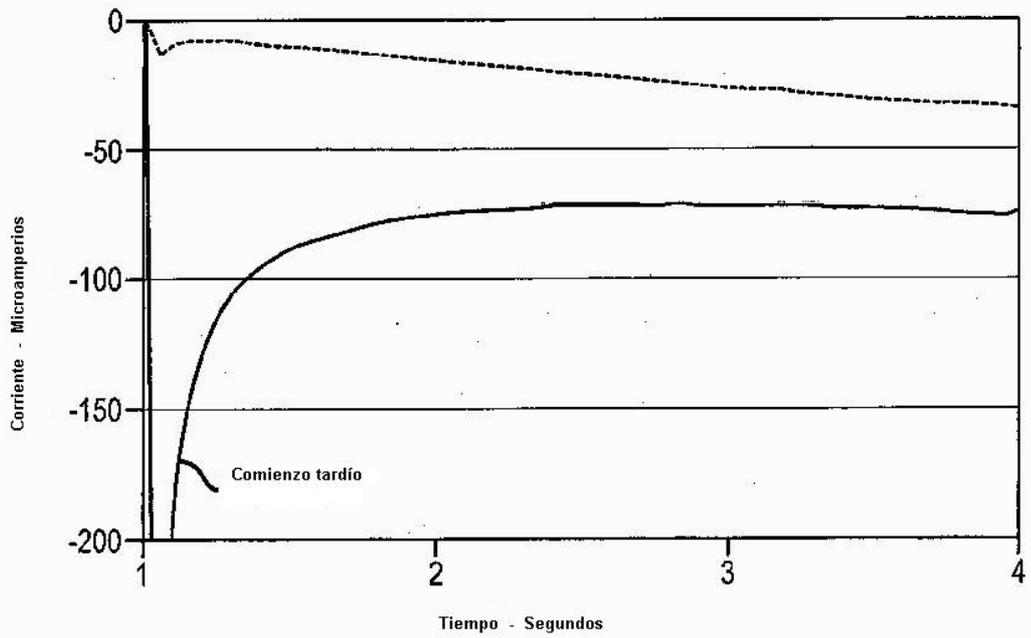
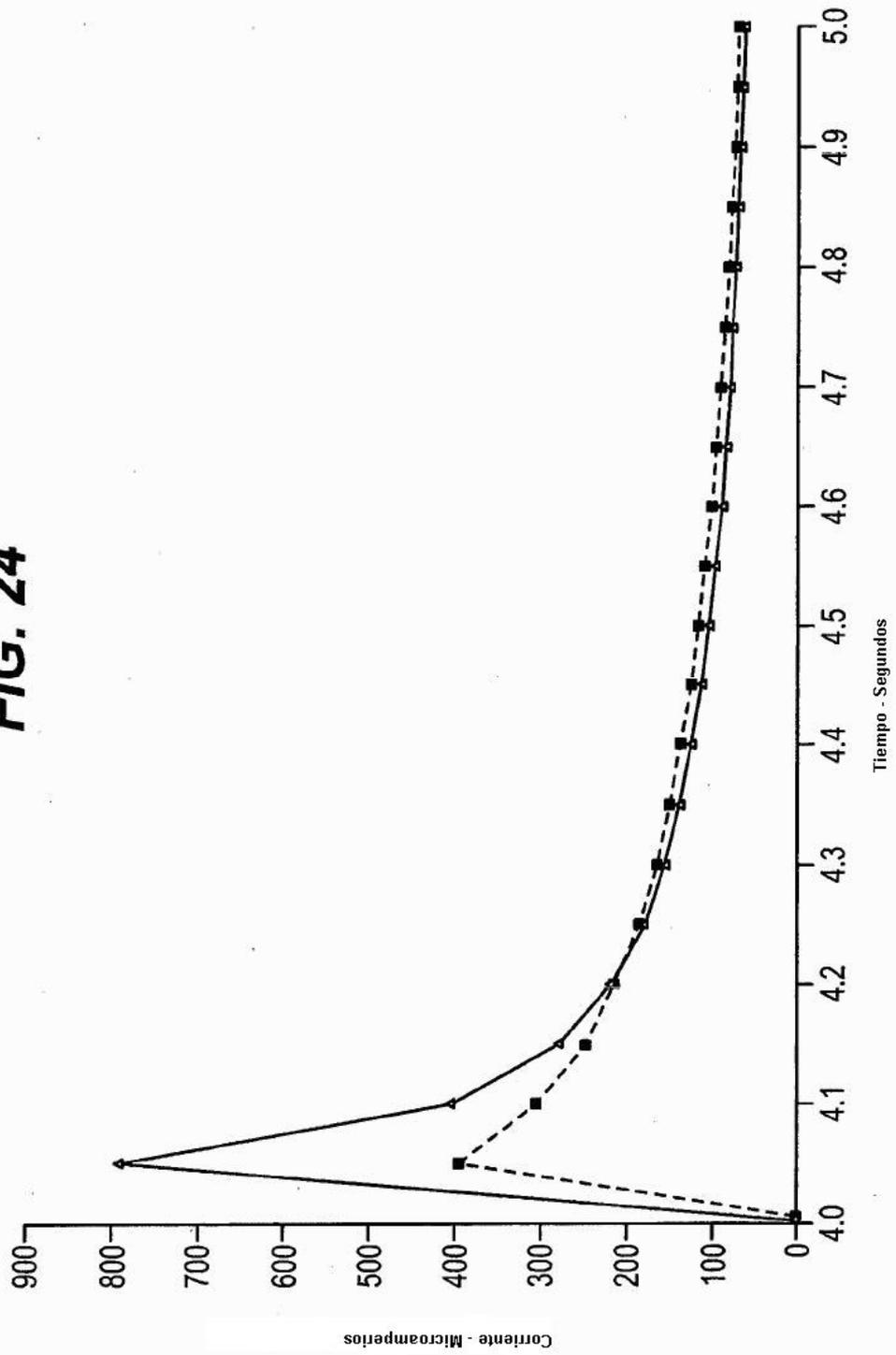


FIG. 24



**FIG. 25**

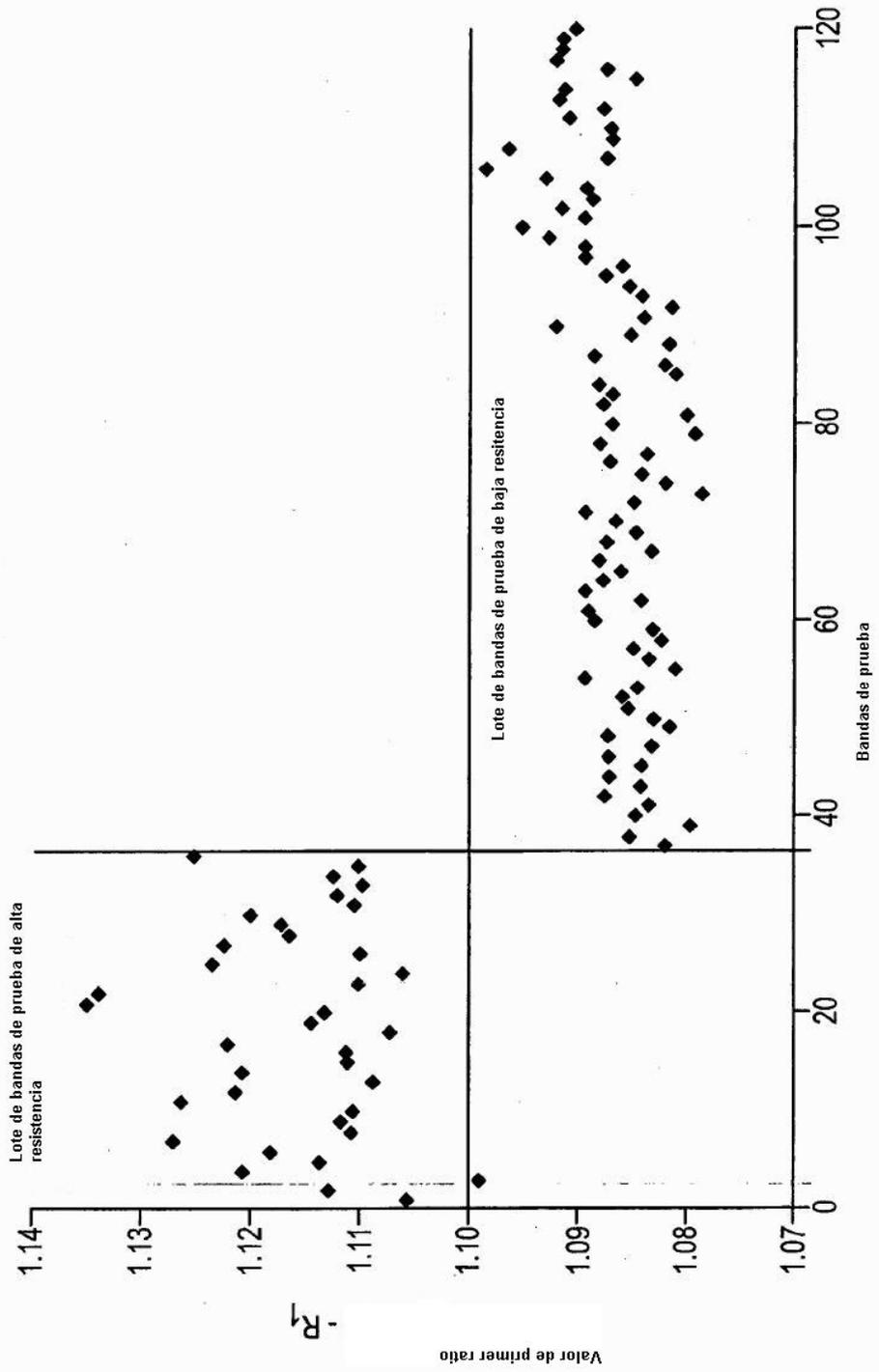
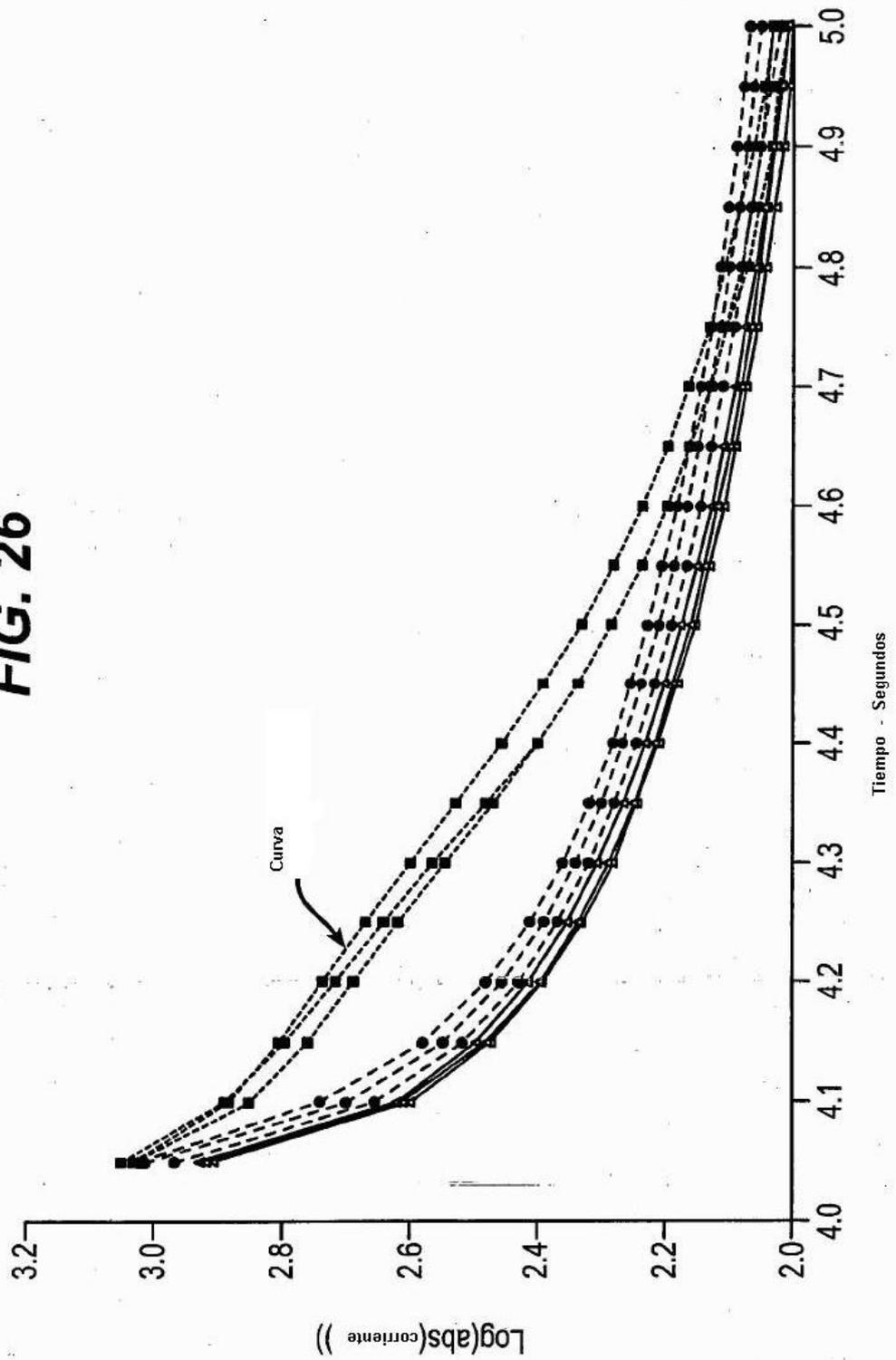


FIG. 26



**FIG. 27**

