

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 538 089**

51 Int. Cl.:

**G01N 33/487** (2006.01)

**G01N 27/22** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.08.2011 E 11755417 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.03.2015 EP 2678678**

54 Título: **Detección de capacidad en ensayo electroquímico con respuesta mejorada**

30 Prioridad:

**24.02.2011 US 201113034281**  
**25.02.2011 WO PCT/GB2011/000267**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**17.06.2015**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**ELDER, DAVID y**  
**DILLEEN, JOHN WILLIAM**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

**ES 2 538 089 T3**

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

**Detección de capacidad en ensayo electroquímico con respuesta mejorada****Descripción****5 Antecedentes**

10 La detección de componentes en fluidos fisiológicos, por ejemplo, sangre o productos derivados de la sangre es de creciente importancia para la sociedad de hoy. Los análisis de detección de analitos encuentran uso en una variedad de aplicaciones, incluidas las pruebas de laboratorio clínico, las pruebas en casa, etc., donde los resultados de dichas pruebas juegan un papel destacado en el diagnóstico y manejo en una variedad de estados patológicos. Los analitos de interés incluyen la glucosa para el manejo de la diabetes, el colesterol y similares. En respuesta a la creciente importancia en la detección de analitos, se ha desarrollado una variedad de protocolos de detección de analitos y dispositivos para uso clínico y doméstico.

15 Un tipo de método utilizado en la detección de analitos es un método electroquímico. En tales métodos, una muestra líquida acuosa célula de prueba de la muestra receptora en una celda electroquímica que incluye dos electrodos, por ejemplo, un electrodo de conteo y un electrodo de trabajo. Se deja reaccionar el analito 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 es entonces calculada electroquímicamente y relacionada con la cantidad de analito presente en la muestra inicial.

20 Tales sistemas son susceptibles para varios modos de ineficiencia o error. Por ejemplo, variaciones de temperatura pueden hacer variar los resultados del método. Esto es especialmente relevante cuando el método es llevado a cabo en un ambiente no controlado, como ocurre a menudo con las aplicaciones domésticas o en los países del tercer mundo. Se pueden presentar errores cuando el tamaño de la muestra es insuficiente para obtener un resultado preciso. Las tiras de análisis parcialmente llenas pueden potencialmente entregar un resultado impreciso, porque las pruebas de medida actuales son proporcionales al área del electrodo de trabajo que es humedecido con la muestra. De este modo, las tiras de análisis parcialmente llenas pueden, bajo ciertas condiciones, proporcionar una concentración de glucosa sesgada negativamente.

25 Para mitigar algunos de esos problemas, los investigadores biosensores han recurrido a utilizar la capacitancia de la cámara de ensayo para determinar la suficiencia del llenado de la cámara de ensayo. Se presentan y describen ejemplos en las patentes estadounidenses números 5.856.125, 6.872.298, 7.195.704 y 7.199.594. WO 03/069304 A2 revela un método para determinar capacitancia de una celda de análisis de biosensor electroquímico de una tira de análisis que tiene dos electrodos dispuestos en la celda de análisis, que comprende la aplicación de una señal oscilatoria a la celda electroquímica, medir el espectro de la señal incluyendo la magnitud y el ángulo de fase y calcular la capacitancia de la magnitud y el ángulo de fase.

**40 Síntesis de la Divulgación**

Los solicitantes creen que se han ignorado los efectos de la resistencia de la tira en paralelo en la determinación en las tiras de análisis de biosensor llenas, conducente a una medición alta inexacta de la capacitancia en las tiras de análisis, especialmente cuando se encuentra menor resistencia paralela. Realizaciones ejemplares de la invención del solicitante toman en consideración este efecto y, al mismo tiempo, obvian la necesidad de determinar la resistencia en una celda de análisis electroquímica del biosensor.

50 En un método de acuerdo con la invención de determinar capacitancia de un biosensor electroquímico, se proporciona celda de análisis electroquímico de una tira de prueba. La tira de prueba posee dos electrodos dispuestos en la celda de análisis electroquímico acoplados a un microcontrolador a través de los conectores de tiras respectivos. El método puede lograrse mediante: el depósito de fluido en la celda de análisis electroquímico, la aplicación de una señal oscilatoria de una frecuencia preestablecida a la celda de análisis electroquímico, la determinación de un ángulo de fase entre una señal de salida y la señal oscilatoria de la celda de análisis electroquímico, la conversión de la amplitud de medida en una impedancia compleja de la celda de análisis electroquímico basada en la señal oscilatoria, el ángulo de fase y la resistencia eléctrica entre la celda de análisis y los conectores; y la derivación de una capacitancia de la celda de análisis electroquímico basada en la impedancia compleja y en la frecuencia predeterminada de la celda de análisis electroquímico. En una variación de este aspecto, la comprobación puede, además, incluir el establecimiento de una resistencia de la celda de análisis con la impedancia total y la resistencia entre la celda de análisis y uno de los conectores. El establecimiento incluye la extracción de la impedancia compleja de la comprobación y el establecimiento, y la extracción incluye el cálculo de un nuevo ángulo de fase sin la resistencia entre la celda de análisis y los conectores. En una mayor variación, el cálculo puede incluir la transformación del nuevo ángulo de fase en una reactancia capacitiva, y la capacitancia de la celda de análisis está relacionada con la reactancia capacitiva mediante un producto del radio de la circunferencia del círculo a su diámetro y la frecuencia predeterminada. En aún otra variación, la medición puede incluir la comprobación de un primer intervalo de tiempo de muestreo para medición de una señal de salida basado en una tasa de muestreo predeterminado por ciclo de la señal de salida a la frecuencia predeterminada; y el muestreo de la señal de salida de la cámara a un segundo intervalo de tiempo de muestreo distinto del primer intervalo de tiempo de

muestreo tal que una magnitud de cada señal de salida muestreada es medida en cada sucesión del segundo intervalo de tiempo de muestreo puede basarse en un tiempo de desfase predeterminado con respecto al primer intervalo de tiempo de muestreo. En todavía otra variación, el primer intervalo de tiempo de muestreo puede incluir una duración entre cada cambio de etapa en magnitud de la señal de salida. En otra variación, el tiempo de desfase puede ser un porcentaje del primer intervalo de tiempo de muestreo y el porcentaje puede ser un rango de cerca de 5% a cerca del 30% del primer intervalo de tiempo de muestreo. En otra variación, la comprobación puede incluir el determinar una duración para una ondulación de la señal a la frecuencia predeterminada, dividir la duración sobre un número de muestras de medición para cada onda wave a fin de obtener una duración en el tiempo; y establecer el primer intervalo de tiempo de muestreo como siendo generalmente igual a la duración de tiempo. De manera alternativa, la comprobación puede incluir la evaluación de la señal de salida para determinar una duración de tiempo, y el tiempo de desfase puede incluir un porcentaje del primer intervalo de tiempo de muestreo, y el porcentaje puede incluir un rango de aproximadamente 5% a aproximadamente 30% del primer intervalo de tiempo de muestreo. La siguiente descripción más detallada de varias realizaciones presentes de la invención en conjunción con los dibujos adjuntos que se describen primero brevemente.

### Síntesis de la Divulgación

Los dibujos que se adjuntan permiten explicar las características de la invención (en donde los números representan los mismos elementos).

La Figura 1 ilustra un sistema de medición de analito que incluye un medidor de prueba de analito y una tira de análisis.

La Figura 2 ilustra una vista esquemática simplificada de un ejemplar de una placa del circuito para el medidor de la Figura 1.

La Figura 3A ilustra una vista en perspectiva de la tira de análisis de la Figura 1 separada en piezas.

La Figura 3B ilustra un modelo eléctrico esquemático de la cámara de análisis 61 y un diagrama fasorial del modelo de resistencia capacitiva.

La Figura 4 ilustra un esquemático simplificado de los componentes para determinar capacitancia de una tira de análisis llena.

La Figura 5A ilustra la aplicación de voltaje sobre tiempo aplicada a la tira de análisis.

La Figura 5B ilustra la amplitud de la respuesta de salida de corriente de la tira de análisis a través del tiempo.

La Figura 6A ilustra un muestreo de la salida de corriente indicada en el área 602.

La Figura 6B ilustra la salida de corriente alterna una vez que se ha removido el componente de corriente continua de los datos muestreados de la Figura 6A.

Las Figuras 6C y 6 D muestran el ángulo de fase entre el voltaje de corriente alterna aplicado a la tira de análisis y la salida de la corriente alterna de la tira de análisis.

La Figura 6E muestra una interpolación de los datos muestreados para determinar el punto de cruce de la Figura 6D en comparación con el punto de cruce de la corriente aplicada de la Figura 6C.

La Figura 7A muestra una superposición de un modelo eléctrico del perfil de una tira de la Figura 3A para visualizar varias fuentes de resistencia de los componentes respectivos de la tira de análisis y capacitancia de la celda de análisis.

La Figura 7B muestra una representación esquemática eléctrica del modelo de la celda de análisis 61 y resistencia de los conectores de la tira de análisis.

La Figura 7C muestra un diagrama fasorial para el modelo de la Figura 7B.

La Figura 8A ilustra las respuestas de salida referenciales en términos de resistencia de la celda de análisis y capacitancia de la celda de análisis en un modelo referencial de la tira de análisis de la Figura 7B.

La Figura 8B ilustra las respuestas de salida de corriente en términos de la resistencia de la celda de análisis y la capacitancia de la celda de análisis en una tira de análisis de corriente.

La Figura 9A ilustra una señal oscilatoria de salida como es muestreada por el sistema que muestra que la señal es generada por 64 muestras de corriente distintas que dan la señal de salida a una señal por tramos o gradualmente.

La Figura 9B ilustra una superposición de una señal oscilatoria muestreada actual 904 tal como se la compara con la señal de salida oscilatoria referencial 902 donde la señal de muestra es de una tira con resistencia de tira elevada.

La Figura 9C muestra una superposición de una señal oscilatoria muestreada de corriente 906 al compararla con la señal de salida referencial 902 donde la señal de muestra 906 es de una tira con baja resistencia de tira si se la compara con la resistencia de tira de la Figura 9B.

La Figura 9D y 9E muestran en detalle el error causado por el cambio de paso en la señal de salida 906 por tramos o gradualmente al compararla con la señal de salida suave 902.

La Figura 9F muestra gráficamente cómo el primer intervalo de tiempo de muestreo es modificado por un tiempo de desfase para proporcionar un segundo intervalo de tiempo de muestreo que permita una mayor precisión en la medición de la capacitancia.

La Figura 10 muestra la curva de respuesta de una realización que usa las técnicas y principios descritos aquí.

La Figura 11 ilustra un ejemplo de diagrama de flujo de un método de determinación de la capacitancia.

### Modos de Llevar a Cabo la Invención

Como se usa aquí, los términos “sobre” o “aproximadamente” para algunos valores o rangos numéricos indican una tolerancia dimensional deseable que permite la parte o el total de componentes funcionar para el fin previsto como se describe en el presente documento. Adicionalmente, como se usa en este documento, los términos “paciente”, “huésped”, “usuario”, y “sujeto”, se refieren a cualquier sujeto humano o animal y no están destinados a limitar los sistemas o métodos al uso humano, aunque el uso de la invención del sujeto en un paciente humano representa una realización preferida. Como se utiliza aquí, “señal oscilatoria” incluye señal(es) de voltaje o señal(es) de corriente que, respectivamente, cambian la polaridad o modifican la dirección de la corriente o son multidireccionales.

El presente método es adecuado para uso en la determinación de una amplia variedad de analitos en una amplia variedad de muestras, y son particularmente adecuados para uso en la determinación de analitos en toda la sangre, plasma, sérum, fluido intersticial, o derivados de la misma. En un modalidad ejemplar, un sistema de análisis de glucosa basado en un diseño de celda de lámina delgada con electrodos opuestos y detección electroquímica de tri-pulso que es rápido (por ej., aproximadamente 5 segundos en tiempo de análisis), requiere una pequeña muestra (por ej., cerca de 0.4  $\mu$  (microlitro)) y puede proporcionar mayor fiabilidad y precisión de medición de glucosa en la sangre. En la celda de reacción, la glucosa en la muestra puede ser oxidada a la gluconolactona utilizando glucosa deshidrogenasa y se puede utilizar un mediador activo electroquímico para los electrones de enlace desde la enzima a un electrodo de trabajo. Se puede utilizar un potencioestato para aplicar un tri-pulso potencial en forma de onda para los electrodos de trabajo y de conteo, que se traduzcan en transitorios de corriente de prueba utilizados para calcular la concentración de glucosa. Además, la información adicional obtenida de los transitorios de corriente de prueba puede ser utilizada para distinguir entre las matrices de muestra y corregir la variabilidad en las muestras de sangre debidas a hematocritos, variación de temperatura, componentes activos electroquímicos, e identificar posibles errores de sistema.

El presente método puede utilizarse, en principio, con cualquier tipo de celda electroquímica que tengan separados primero y segundo electrodos y una lámina reactiva. Por ejemplo, una celda electroquímica puede estar en la forma de una tira de análisis. En un aspecto, la tira de análisis puede incluir dos electrodos opuestos separados por un delgado espaciador para definir una celda o zona de análisis de recepción de muestreo en la cual se encuentra una lámina reactiva. Un experto en la técnica apreciará que otros tipos de tiras de análisis, incluidos, por ejemplo, las tiras de análisis con electrodos coplanares se utilicen también con los métodos descritos en este documento.

La Figura 1 ilustra un sistema de manejo de diabetes que incluye una unidad 10 de manejo de datos de diabetes y un biosensor en la forma de una tira de prueba de glucosa 80. Tenga en cuenta que una unidad de manejo de datos para la diabetes (UMD) puede ser denominada como una medición de analito y una unidad de manejo, un medidor de glucosa, un medidor, y un dispositivo de medición de analito. En una realización el UMD puede combinarse con un dispositivo de administración de insulina, un dispositivo de prueba de analito adicional y un dispositivo de administración de droga. El UMD puede conectarse al computador 26 o al servidor 70 a través de un cable o una tecnología inalámbrica adecuada tal como, por ejemplo, GSM, CDMA, Bluetooth, WiFi y similares.

Volviendo a la Figura 1, el medidor de glucosa 10 puede incluir un alojamiento 11, botones de interfaz de usuario (16, 18 y 20), una pantalla 14, y una apertura de puerto de la tira 22. Los botones de interfaz de usuario (16, 18 y 20) pueden configurarse para permitir el ingreso de datos, navegación de menú y ejecución de comandos. El botón de interfaz de usuario 18 puede estar en la forma de interruptor de palanca de dos vías. Los datos pueden incluir valores representativos de concentración de analitos y/o información que se relacione con el estilo de vida cotidiano de un individuo. La información que se relaciona con el estilo de vida cotidiano puede incluir la ingesta de alimentos, el uso de medicinas, la ocurrencia de controles de salud y condición de salud general y niveles de ejercicio de un individuo.

Los componentes electrónicos del medidor 10 pueden estar dispuestos sobre un placa de circuito 34 que está dentro del alojamiento 11. La Figura 2 ilustra (en forma esquemática simplificada) los componentes electrónicos dispuestos en la superficie superior de la placa de circuito 34. En la superficie superior, los componentes electrónicos pueden incluir una apertura de puerto de la tira 308, un microcontrolador 38, una memoria flash no volátil 306, un puerto de datos (no mostrado), un reloj en tiempo real 42 y una pluralidad de amplificadores operacionales (46-49). En la superficie inferior, los componentes electrónicos pueden incluir una pluralidad de interruptores análogos, un conductor de retroiluminación y una memoria de solo lectura programable y borrable eléctricamente (EEPROM, no mostrada). El microcontrolador 38 puede estar conectado eléctricamente a la apertura de puerto de la tira 308, la memoria flash no volátil 306, el puerto de datos, el reloj de tiempo real 42, la pluralidad de amplificadores operacionales (46-49), la pluralidad de los interruptores análogos, el conductor de retroiluminación y el EEPROM.

Volviendo a la Figura 2, la pluralidad de amplificadores operacionales puede incluir amplificadores operacionales de fase de ganancia (46 y 47), un amplificador operacional de trans-impedancia y un amplificador operacional del conductor de polarización 49. La pluralidad de amplificadores operacionales puede configurarse a fin de proporcionar una parte de la función del potencioestato y la función de medición de corriente. La función del

potenciostato puede referirse a la aplicación de un voltaje de prueba entre al menos dos electrodos de una tira de análisis. La función de corriente puede referirse a la medición de una corriente de prueba resultante del voltaje de prueba aplicado. La medición de corriente puede realizarse con un adaptador de corriente a voltaje. El microcontrolador 38 puede estar en la forma de un microprocesador de señal mezclada (MSP) tal como, por ejemplo, el Texas Instrument MSP 430. El MSP 430 puede configurarse para realizar también una parte de la función del potenciostato y de la función de medición de corriente. Adicionalmente, el MSP 430 puede también incluir una memoria volátil y no volátil. En otra realización, muchos de los componentes electrónicos pueden estar integrados con el microcontrolador en la forma de circuitos integrados de aplicaciones específicas (ASIC).

El conector de puerto de la tira 308 puede estar ubicado cerca de la apertura de puerto de la tira 22 y configurado para formar una conexión eléctrica a la tira de análisis. La pantalla 14 puede estar en la forma de pantalla de cristal líquido para informar los niveles de glucosa medidos y para facilitar el ingreso de la información relacionada con el estilo de vida. La pantalla 14 puede opcionalmente incluir retroiluminación. El puerto de datos puede recibir un conector adecuado unido a un cable de conexión, que permita de esta forma al medidor de glucosa 10 estar vinculado a un dispositivo externo tal como un computador personal. El puerto de datos puede ser cualquier puerto que permita la transmisión de datos tales como, por ejemplo, puerto serie, puerto USB o puerto paralelo.

El reloj de tiempo real 42 puede configurarse para mantener el tiempo actual en relación con la región geográfica en la cual se encuentra ubicado el usuario y también para medir el tiempo. El reloj de tiempo real 42 puede incluir un circuito de reloj 45, un cristal 44 y un súper condensador. El DMU puede configurarse para estar conectado eléctricamente a una fuente de energía tal como, por ejemplo, una batería. El súper condensador 43 puede configurarse para suministrar energía durante un período de tiempo prolongado para alimentar el reloj de tiempo real 42 en caso de producirse una interrupción en el suministro de energía. De este modo, cuando la batería se descarga o es reemplazada, el reloj de tiempo real no tendrá que ser configurado nuevamente por el usuario a un tiempo apropiado. El uso del reloj de tiempo real 42 con el súper condensador 43 puede mitigar el riesgo que un usuario pueda volver a configurar el reloj de tiempo real 42 de manera incorrecta.

La Figura 3A ilustra una tira de análisis de ejemplo 80, que incluye un cuerpo alargado que se extiende desde un extremo distal 80 hasta un extremo proximal 82 y que tiene bordes laterales. Como se muestra aquí, la tira de análisis 80 también incluye una primera lámina de electrodo 66a, una lámina de aislamiento 66b, una segunda lámina de electrodo 64a, una lámina de aislamiento 64b y un espaciador 60 colocado entre las dos láminas de electrodos 64a y 66a. La primera lámina de electrodo 66a puede incluir un primer electrodo, una primera pista de conexión 76 y una primera placa de contacto 47, donde la primera pista de conexión 76 conecta eléctricamente la primera lámina de electrodo 66a con la primera placa de contacto 67, como se muestra en las Figs. 3A y 4. Tenga en cuenta que el primer electrodo es una parte de la primera lámina de electrodo 66a que está inmediatamente debajo de la lámina reactiva 72. Del mismo modo, la segunda lámina de electrodo 64a puede incluir un segundo electrodo 67b, una segunda pista de conexión 78 y una segunda placa de contacto 78, donde la segunda pista de conexión 78 conecta eléctricamente el segundo electrodo 67b con la segunda placa de contacto 78, como se muestra en las Figuras 3 y 4. Tenga en cuenta que el segundo electrodo incluye una parte de la segunda lámina de electrodo 64a que se encuentra sobre la lámina reactiva 72.

Como se muestra en la Figura 3A, la celda de análisis electroquímico de recepción de muestreo 61 es definida por el primer electrodo, el segundo electrodo 67b y un espaciador 60 cerca del extremo distal 80 de la tira de análisis 80. El primer electrodo y el segundo electrodo 67b pueden definir la parte inferior y la parte superior de la celda de análisis electroquímico de recepción de muestreo 61, respectivamente. Un área de corte 68 del espaciador 60 puede definir las paredes laterales de la celda de análisis electroquímico de recepción de muestreo 61. En un aspecto, la celda de análisis electroquímico de recepción de muestreo 61 puede incluir puertos 70 que proporcionan una entrada de muestra o un orificio de ventilación. Por ejemplo, uno de los puertos puede permitir el ingreso de una muestra de fluido y el otro puerto puede permitir la salida de aire. En una realización ejemplar, la primera lámina de electrodo 66a y la segunda lámina de electrodo 64a pueden estar hecha de paladio pulverizado y oro pulverizado, respectivamente. Los materiales adecuados que pueden emplearse como espaciador 60 pueden incluir una variedad de materiales aislantes, tales como, por ejemplo, plásticos (por ej., PET, PETG, poliamida, policarbonato, poliestireno), silicona, cerámica, vidrio, adhesivos y combinaciones de ellos. En una realización, el espaciador 60 puede estar en la forma de un adhesivo de doble cara recubierto en lados opuestos de una lámina de poliéster en la que el adhesivo pueda ser sensible a la presión o activado mediante calor.

Volviendo a la Fig. 3A, el área del primer electrodo y del segundo electrodo puede estar definida por los dos bordes laterales y el área de corte 68. Tenga en cuenta que el área puede definirse como la superficie de la lámina del electrodo que es humedecida por una muestra de líquido. En una realización, la parte adhesiva del espaciador 60 puede entremezclarse o disolver parcialmente la lámina reactiva de modo que el adhesivo forme un enlace con la primera lámina de electrodo 66<sup>a</sup>. Dicho enlace adhesivo ayuda a definir la parte de la lámina del electrodo que puede humedecerse con muestra líquida y también a electrooxidar o electroreducir el mediador.

Ambos, tanto el primer electrodo como el segundo electrodo, pueden realizar la función de electrodo de trabajo, dependiendo de la magnitud y/o la polaridad del voltaje de prueba aplicado. El electrodo de trabajo puede medir una limitación de la corriente de prueba que es proporcional a la concentración reducida del mediador (p. ej.,

ferrocianuro), entonces, esto puede ser oxidado en el primer electrodo siempre y cuando el voltaje de prueba sea suficientemente menor que el mediador potencial redox con respecto al segundo electrodo. En tal situación, el primer electrodo realiza la función de electrodo de trabajo y el segundo electrodo realiza la función de electrodo de referencia/de conteo. Tenga en cuenta que un experto en la técnica puede referirse simplemente a electrodo de referencia/de conteo como un electrodo de referencia o electrodo de conteo. Se produce una oxidación limitante cuando el todo mediador reducido se ha agotado en la superficie del electrodo de trabajo de tal manera que la corriente de oxidación medida es proporcional al flujo del mediador reducido de difusión de la solución general hacia la superficie del electrodo de trabajo. El término solución general se refiere a una parte de la solución suficientemente alejada del electrodo de trabajo donde el mediador reducido no se encuentra ubicado en una zona de agotamiento. Cabe señalar que, a menos que se indique de otro modo para la tira de análisis 80, todos los potenciales aplicados por el medidor de prueba 10 se indicarán en lo sucesivo con respecto al segundo electrodo. De igual manera, si el voltaje de prueba es suficientemente mayor que el potencial mediador redox, entonces, el mediador reducido puede ser oxidado al segundo electrodo como una limitación de corriente. En tal caso, el segundo electrodo realiza la función del electrodo de trabajo y el primer electrodo realiza la función de electrodo de conteo/de referencia. Los detalles relacionados con la tira de análisis, funcionamiento de la tira y medidor de la tira se encuentran en la Publicación de la Solicitud de la Patente Estadounidense N° 20090301899.

Haciendo referencia a la Fig. 3A, la tira de análisis 80 puede incluir uno o más electrodos de trabajo y un electrodo de conteo. La tira de análisis 80 puede también incluir una pluralidad de placas de contacto eléctrico, donde cada electrodo puede estar en comunicación eléctrica con al menos una placa de contacto eléctrico. El conector de puerto de la tira 308 se puede configurar a la interfaz eléctricamente a las placas de contacto eléctrico y establecer una comunicación eléctrica con los electrodos. La tira de análisis 80 puede incluir una lámina reactiva que está dispuesta sobre al menos un electrodo. La lámina reactiva puede incluir una enzima y un mediador. Las enzimas ejemplares adecuadas para el uso en láminas reactivas contienen glucosa oxidasa, glucosa deshidrogenasa (con cofactor pirrol quinolina quinona, "PQQ") y glucosa deshidrogenasa (con cofactor adenina dinucleótido flavina, "FAD"). Un mediador modelo adecuado para uso en la lámina reactiva contiene ferrocianuro, el que, en este caso, está en forma oxidada. La lámina reactiva puede configurarse para transformar físicamente la glucosa en un producto enzimático secundario y en el proceso genera una cantidad de mediador reducido (p. ej. Ferrocianuro) que es proporcional a la concentración de glucosa. El electrodo de trabajo puede, entonces, medir una concentración del mediador reducido en la forma de una corriente. A su vez, el medidor de glucosa 10 puede transformar la magnitud de corriente en una concentración de glucosa. Los detalles de la tira de análisis recomendada se proporcionan en las Patentes Estadounidenses números 6179979, 6193873, 6284125, 6413410, 6475372, 6716577, 6749887, 6863801, 6890421, 7045046, 7291256, 7498132.

La figura 4 ilustra, en una forma esquemática simplificada, los diversos componentes funcionales utilizados para determinación de la capacitancia. En particular, los componentes incluyen un microcontrolador 300. Una realización preferida del microcontrolador 300 está disponible de Texas Instrument como microcontrolador de potencia ultra baja modelo MSP430. El microcontrolador ("MC") 300 puede ser proporcionado con salida del DAC e incorporar conversión A-D. El MC 300 está adecuadamente conectado a una pantalla LCD 304 para proporcionar una visualización de los resultados de las pruebas u otra información relacionada con los resultados. La memoria 306 está conectada eléctricamente al MC 300 para almacenamiento de los resultados de las pruebas, corriente detectada y cualquier información o dato necesario. La tira de análisis puede acoplarse para una medición de prueba mediante un conector de puerto de la tira. ("SPC") 308. El SPC 308 permite a la tira de análisis interactuar con el MC 300 mediante una primera placa de contacto 47a, 47b y una segunda placa de contacto 43. La segunda placa de contacto 43 puede utilizarse para establecer una conexión eléctrica al medidor de prueba mediante un corte en forma de U 45, como se ilustra en la Fig. 4. El SPC 308 puede ser también suministrado con conectores de electrodos 308a y 308c. La primera placa de contacto 47 puede incluir dos dientes designados como 47a y 47b. En una realización ejemplar, los conectores del primer electrodo 308a y 308c conectan de forma separada los dientes 47a y 47b, respectivamente. El conector del segundo electrodo 308b puede conectarse con la segunda placa de contacto 43. El medidor de prueba 10 puede medir la resistencia o continuidad eléctrica entre los dientes 47a y 47b para determinar si la tira de análisis 80 está eléctricamente conectada al medidor de prueba 10.

En referencia a la Figura 4, el SPC 308 está conectado al interruptor 310. El interruptor 310 está conectado al conductor de polarización 312. El conductor de polarización está provisto con la señal DAC 312a; el conductor de corriente 312b y la señal del interruptor 312c. El MC proporciona la señal DAC 312a, que incluye voltajes análogos en el rango 0 a  $V_{ref}$  (por ej., aproximadamente 2.048V). El conductor de polarización 312 puede funcionar en dos modos – voltaje constante o corriente constante. La línea conductora de corriente 312b controla el modo del conductor de polarización 312. El ajuste de la línea 312b baja convierte un amplificador operacional en el conductor de polarización 312 en un amplificador seguidor de voltaje. La señal DAC 312a de salida se escala para  $V_{ref}/2 \pm 400mV$  escala completa. El amplificador operacional en el conductor de polarización emite este voltaje directamente al MC 300 como línea conductora de línea 312d. El voltaje de línea 312d es generado con respecto al campo virtual  $V_{ref}/2$ . Así que para conducir una polarización adecuada (p. ej., una polarización de aproximadamente 20mV), el DAC debe conducir (mediante un escalador adecuado) aproximadamente 1.044V. Para conducir una polarización de aproximadamente +300mV, el DAC generalmente debe proporcionar aproximadamente 1.324V y para una polarización de -300mV, el DAC debe generalmente proporcionar aproximadamente 0,724V. El circuito

conductor de polarización 312 también genera la onda sinusoidal de 109Hz, que es utilizada para la detección de llenado a través de la medición de capacitancia.

5 Por otro lado, si la señal conductora de corriente 312a para el conductor de polarización 312 se mantiene alta, la salida del DAC se escala de aproximadamente 0 a aproximadamente 60mV escala completa. La señal del interruptor 312c puede ser energizada, haciendo que la trayectoria de la corriente a través de las tiras de análisis se desvíe mediante una resistencia en el conductor de polarización 312. El amplificador operacional en el conductor de polarización 312 intenta controlar la caída de voltaje a través de la resistencia al ser la misma que la unidad DAC escalada – produciendo, en este caso, una corriente de aproximadamente 600mA. Esta corriente es utilizada para la detección de la muestra con el fin de iniciar una medición de prueba.

10 El conductor de polarización 312 se conecta también a un circuito amplificador de trans-impedancia (“circuito TIA”) 314. El circuito TIA 314 transforma la corriente que fluye a través de la lámina del electrodo de la tira 66a (p. ej., paladio) hacia la lámina de electrodo 64a (p. ej., oro) contacta en un voltaje. La ganancia total es controlada por una resistencia en el circuito TIA 314. Porque la tira 80 es una carga altamente capacitiva, amplificadores normales de baja compensación tienden a oscilar. Por esta razón, un amplificador operacional de bajo costo se proporciona en el circuito TIA 314 como un búfer de ganancia unitaria y se incorpora dentro del bucle de retroalimentación general. Como un bloqueo funcional, el circuito 314 actúa como sistema amplificador operacional dual con ambos, la capacidad de transmisión alta y el desfase de la baja tensión. El circuito TIA 314 también utiliza un campo virtual (o tierra virtual) para generar la polarización de 1.024V sobre la lámina del electrodo 64a (p. ej., oro) contacto del SPC 308. El circuito 314 se conecta también al circuito amplificador Vref 316. Este circuito, cuando está en modo de medición de corriente, utiliza un campo virtual rail set en Vref/2 (aproximadamente 1.024V), permitiendo que se midan ambas corrientes, la positiva y la negativa. Este voltaje alimenta la etapa de amplificador de ganancia 318. A fin de prevenir cualquier carga del circuito de tracción este voltaje, un amplificador de búfer de ganancia unitaria puede utilizarse dentro del circuito amplificador Vref 316.

15 La señal de corriente de la tira 314a del circuito TIA 314 y el carril de campo virtual 316a ( $\sim V_{ref}/2$ ) del amplificador de referencia de voltaje 316 se escalan según sea necesario para varias etapas del ciclo de medición de prueba. En la realización ejemplar, el MC 300 está provisto con dos canales de señal amplificada detectada de la tira de análisis con amplificaciones distintas de la corriente detectada como se requiere en las diferentes etapas del ciclo de medición de la tira de análisis durante un ensayo de analito.

20 El medidor de prueba 10 puede aplicar un voltaje de prueba y/o una corriente entre la primera placa de contacto 47 y la segunda placa de contacto 43 de la tira de análisis 80. Una vez que el medidor de prueba 10 reconoce que la tira 80 se ha insertado, el medidor de prueba 10 se enciende e inicia el modo de detección de fluido. El medidor puede intentar conducir una pequeña corriente (p. ej., 0.2 a 1 $\mu$ A) a través de la tira 80. Cuando no hay muestra presente, la resistencia es mayor que varios Mega Ohms, el voltaje de activación sobre el amplificador operacional tratando de aplicar la corriente llega al carril. Cuando se introduce una muestra la resistencia cae precipitadamente y el voltaje de activación continúa. Cuando el voltaje de activación cae por debajo de un umbral predeterminado se inicia la secuencia de prueba.

25 La Figura 5A muestra el voltaje a aplicar entre los electrodos. El tiempo cero se asimila a cuando el método de detección de la muestra ha detectado que una muestra comienza primero a llenar la tira. Tenga en cuenta que el componente de la onda sinusoidal mostrado en aproximadamente 1.3 segundos en la Figura 5 no está dibujado en la escala de tiempo correcto para fines ilustrativos.

30 Después que se ha detectado una muestra en la cámara de tira de análisis 61, el voltaje entre los electrodos de tira es escalonado a un voltaje adecuado en mili voltios de magnitud y mantenido por una cantidad determinada de tiempo, p. ej., aproximadamente 1 segundo, entonces es escalonado a un voltaje mayor y mantenido por una cantidad de tiempo determinado, entonces, se aplica un voltaje de onda sinusoidal en la parte superior del voltaje DC por una cantidad fija de tiempo, entonces el voltaje DC se aplica para una cantidad fija de tiempo, entonces, se invierte a un voltaje negativo y se mantiene por una cantidad de tiempo determinada. Entonces, se desconecta el voltaje de la tira. Esta serie de voltajes aplicados genera una corriente transitoria tal como se muestra en la Figura 5B.

35 En la Figura 5B, la señal de corriente de aproximadamente 0 a aproximadamente 1 segundo (así como muestras de corrientes posteriores) puede utilizarse para comprobación de errores y para distinguir una muestra de solución de control de una muestra de sangre. La señal de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 segundos es analizada para obtener un resultado de glucosa. La señal durante este período también se analiza por varios errores. La señal de aproximadamente 1.3 a 1.4 segundos se utiliza para detectar si el sensor está o no completamente lleno con la muestra. La corriente de 1.3 a 1.32 segundos, indicado aquí como rastro 500, es muestreado a intervalos de aproximadamente 150 microsegundos para determinar si la cámara 61 de la tira de análisis se ha llenado con volumen suficiente de fluido fisiológico.

40 Al realizar una comprobación de volumen suficiente, una medición de capacitancia se puede utilizar para inferir suficiente llenado de analito de la cámara 61 de la tira de análisis 80. La magnitud de la capacitancia puede

ser proporcional al área de un electrodo que ha sido cubierto con fluido de muestra. Una vez que se ha medido la magnitud de la capacitancia, si el valor es mayor que un umbral y, por lo tanto, que la tira de análisis tiene un volumen de líquido suficiente para una medición precisa, puede emitirse una concentración de glucosa. Pero si el valor no es mayor que un umbral, que indique que la tira de análisis no tiene suficiente volumen de líquido para una medición precisa y, entonces, se emitirá un mensaje de error.

Después que se ha detectado una muestra en la celda de análisis electroquímico de la tira de prueba 61, el voltaje entre los electrodos de la tira es escalonado para un adecuado voltaje en mili voltios de magnitud y mantenido por una cantidad determinada de tiempo, p. ej., aproximadamente 1 segundo, entonces es escalonado a un voltaje mayor y mantenido por una cantidad de tiempo determinado, entonces, se aplica un voltaje de onda sinusoidal en la parte superior del voltaje DC por una cantidad fija de tiempo, entonces el voltaje DC se aplica para una cantidad fija de tiempo, entonces, se invierte a un voltaje negativo y se mantiene por una cantidad de tiempo determinada. Entonces, se desconecta el voltaje de la tira. Esta serie de voltajes aplicados genera una corriente transitoria tal como se muestra en la Figura 5B.

En un método para medir capacitancia, un voltaje de prueba que tiene un componente constante y un componente oscilante se aplica a la tira de análisis. En tal caso, la corriente de prueba resultante puede procesarse matemáticamente, como se describe con mayor detalle más adelante, para determinar el valor de capacitancia.

Los solicitantes creen que la cámara de ensayo del biosensor 61 con las láminas de electrodo pueden modelarse en la forma de un circuito que tiene una resistencia paralela y un condensador como se muestra en la Figura 3B.

En este modelo de la Figura 3B, R representa la resistencia encontrada por la corriente y C representa una capacitancia que resulta de la combinación del fluido fisiológico y el reactivo acoplado eléctricamente a los electrodos. Para iniciar una determinación de capacitancia de la cámara, se puede aplicar un voltaje de polarización alterna entre los respectivos electrodos dispuestos en la cámara y se mide una corriente de la cámara. El llenado de la cámara 61 se crea generalmente para ser solo una medida de capacitancia y así cualquier resistencia parásita, tal como, por ejemplo, R, puede no incluirse en cualquier determinación o cálculo de capacitancia. Por lo tanto, midiendo o detectando la corriente, se cree que cualquier resistencia parásita afecta la señal de salida medida. El solicitante, sin embargo, para derivar la capacitancia sin necesidad de utilizar el conocimiento de la resistencia a través de la cámara como se ha modelado anteriormente. Con el fin de explicar con más detalle esta técnica, se garantiza una breve discusión de fundamento matemático que subyace en la técnica.

De acuerdo con la ley de Kirchhoff, la corriente total ( $i_r$ ) a través del circuito de la Fig. 38 es aproximadamente la suma de la corriente que fluye a través de la resistencia ( $i_R$ ) y a través del condensador ( $i_c$ ). Cuando se aplica un voltaje alterno V (medido como RMS), la corriente de la resistencia ( $i_R$ ) puede expresarse como:

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

La corriente del condensador ( $i_c$ ) puede expresarse como:

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

Donde:

$j$  es un operador de número imaginario que indica el voltaje de carga de corriente por aproximadamente 90 grados en un condensador; y  
 $\omega$  es la frecuencia angular  $2\pi f$  donde  $f$  es frecuencia en Hertz.

La suma de esos componentes se muestra en el diagrama fasorial de la Figura 3B. En el diagrama fasorial,  $\Phi$  representa el ángulo de fase de entrada en comparación con la de salida. El ángulo de fase  $\Phi$  se determina mediante la siguiente función trigonométrica:

$$\tan \Phi = I_o/I_R \quad \text{Ec. 3}$$

Mediante el teorema de Pitágoras, el cuadrado de la corriente total  $i_r$  puede calcularse como:

$$i_r^2 = i_c^2 + i_R^2 \quad \text{Ec. 4}$$

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

$$i_c^2 = i_r^2 - i_c^2 / (\tan \Phi)^2 \quad \text{Ec. 5}$$

Resolviendo para la corriente del condensador  $i_c$  y combinando con la Ec. 2:



$$i_c = \sqrt{(i_r^2 * (\tan \Phi)^2 / ((\tan \Phi)^2 + 1))} = \omega CV \quad \text{Ec. 6}$$

Reorganizando para C y expandiendo  $\omega$  la capacitancia se convierte en:

$$C = (\sqrt{(i_r^2 * (\tan \Phi)^2 / ((\tan \Phi)^2 + 1))}) / 2 \pi f \quad \text{Ec. 7}$$

[Simplificación de Ec. 7 lleva a:

$$C = |(\sqrt{(i_r \sin \Phi)})| / 2 \pi f V \quad \text{Ec. 8}$$

Donde:

- $i_r$  representa la corriente total;
- $\Phi$  representa el ángulo de fase;
- $f$  representa la frecuencia de la señal aplicada;
- $V$  representa la magnitud de la señal aplicada

Se puede ver que la Ec. 8 no hace referencia a la corriente de la resistencia. Consecuentemente, si el sistema puede conducir un voltaje alterno con frecuencia  $f$  y la raíz cuadrada media ("RMS") amplitud  $V$ , y la corriente total medida  $i_r$  como valor RMS y el ángulo de fase  $\Phi$ , la capacitancia  $C$  de la cámara de ensayo 61 puede calcularse de manera precisa sin tener que determinar resistencia en la cámara de ensayo del biosensor. Se cree que esto es de beneficio sustancial, porque es difícil medir la resistencia de la tira del biosensor, y varía en 5 segundos durante el tiempo de prueba. Se cree que la resistencia surge de cuantos portadores de carga puede fluir a través de la tira para un (voltaje) de polarización eléctrico determinado y, por lo tanto, es la reacción dependiente. En el punto del segundo 1.3 de la prueba, se espera que la resistencia se algo así como de 10k $\Omega$  a quizás 100k $\Omega$ . Por lo tanto, al no tener que determinar la resistencia en la cámara del biosensor o, incluso, la resistencia en el circuito de medición, tal como una resistencia de sensor, la invención del solicitante ha avanzado el estado de la técnica en la mejora de la tira de análisis completa.

La implementación de una técnica ejemplar para determinar capacitancia  $C$  basada en la Ec. 8 se puede entender en relación con las Figuras 6A, 6B, 6C, 6D, 6E y 7. Como se ilustra en la Fig. 5A y la Figura 7, se puede aplicar un voltaje de prueba AC ( $\pm 50\text{mV}$  entre un nivel y otro) de aproximadamente 109 Hz para 2 ciclos durante aproximadamente 1-1.3 segundos o al menos un ciclo. En realizaciones preferidas, el primer ciclo puede utilizarse como un pulso condicionado y el segundo ciclo puede utilizarse para determinar la capacitancia. El voltaje de prueba alterno puede tener una forma de onda adecuada, tal como, por ejemplo, una onda sinusoidal de aproximadamente 109 Hertz con aproximadamente 50 mili voltios máximo (Fig. 6C). El muestreo puede ser de una dimensión de muestreo adecuada por ciclo, tal como, por ejemplo, aproximadamente 64-65 muestras por ciclo, como se muestra en la Figura 6A. Por lo tanto, cada muestra representa aproximadamente 5.6 grados de la onda sinusoidal ejemplar.

En la Figura 6 A, el sistema añade un desfase del voltaje de la corriente continua a la polarización de la corriente alterna y, por lo tanto, la muestra medida en la Figura 6A tendrá también un desfase de corriente continua, que debe eliminarse a través de los pasos 706 y 708 a fin de determinar la corriente total  $i_r$ , según un ejemplo de la técnica del solicitante.

En esta técnica, se deriva un promedio de todas las 64-65 muestras, referenciado aquí como 602, en la Figura 6A, lo que proporcionará un umbral para la corriente cero del componente AC de las muestras. Un beneficio de esta derivación es que el ruido a través de las muestras es promediado. Para cada punto de muestra, el valor promedio es restado de cada punto de muestra, lo que resulta en el aislamiento del componente de corriente alterna, como se muestra aquí en la Figura 6B. Después de eso, se toma un valor RMS de todos los valores negativos para proporcionar una magnitud sustancialmente precisa de la corriente total  $i_r$ . Se observa que se puede tomar también el valor RMS de los valores positivos, pero los solicitantes creen que los valores positivos son inconexos debido a estar divididos a través del primer y el cuarto cuadrantes del ciclo global y, por lo tanto, se prefieren los valores negativos. Una vez que se han manipulado las muestras 602 para eliminar el desfase DC, se pueden trazar las muestras para mostrar la salida de la corriente a través del tiempo, como se referencia aquí en el 604 en la Figura 6B.

Para determinar el ángulo de fase, el sistema o procesador 300, según lo adecuadamente programado, puede comparar el voltaje de entrada oscilante, como se muestra aquí en la Figura 6C a la corriente de entrada oscilante para determinar el ángulo de fase. En la realización preferida, los datos muestreados 6044 se analizan para determinar un punto de cruce de corriente positiva a negativa. Porque el muestreo se basa en un número discreto de muestras, se puede utilizar la interpolación para determinar sustancialmente cuando la corriente de salida cruza sobre la línea de corriente cero. El ángulo de fase  $\Phi$  en este ejemplo es menor a 90 grados y aproximadamente 87 grados. Para una mayor precisión, se puede realizar la interpolación en otro punto de cruce con aproximadamente 180 grados restados de este segundo punto de interpolación. Los dos valores interpolados deben estar dentro de unos pocos grados y pueden ser promediados para una mayor precisión.

Una vez que se ha derivado el ángulo de fase, se puede calcular la capacitancia utilizando la Ec. 8. Una vez que se ha determinado la capacitancia de la tira de análisis 80, se puede realizar una calibración de dos puntos para normalizar el valor de la capacitancia a un valor que es independiente de cualquier tolerancia de los componentes análogos (p. ej., resistencias, condensadores, amplificadores operacionales, interruptores y otros similares). Brevemente, la calibración de dos puntos es realizada mediante: la colocación de un condensador de 550nF con una resistencia paralela de 30k a través de la entrada de medición; comandar el medidor para medir la capacitancia y tomar nota del valor producido. Esos dos puntos darán una indicación de la ganancia y del desfase de la capacidad de medición de esa instancia particular de hardware (no el diseño). Se calcula, entonces, la pendiente y el desfase de los errores de medición y se almacenan en la memoria del medidor. Se calibra ahora el medidor. Cuando se inserta una tira y se aplica una muestra, se mide la capacitancia y la pendiente desfase almacenados se aplican para corregir la medición.

Después de completar la calibración del dispositivo, se hace una evaluación para determinar si se ha llenado se manera suficiente la cámara de ensayo 61 con fluido de análisis. La evaluación puede basarse en la magnitud de la capacitancia de al menos 65% a 85% de una valor de capacitancia promedio derivado de una muestra amplia de tiras de análisis llenadas adecuadamente.

Aunque la característica técnica descrita anteriormente se cree que será suficiente para su uso previsto, esto hace creer que una medición de la capacitancia más sólida puede realizarse con un modelo más íntegro. Como tal, los solicitantes creen que la tira de análisis del biosensor 80 y la celda de análisis 61 con las láminas del electrodo en la Fig. 3A puede representarse como una serie de transistores  $R_{\text{contactoPd}}$ ,  $R_{\text{PeliculaAu}}$ ,  $R_{\text{contactoAu}}$  y  $R_{\text{PeliculaPd}}$  en la Fig. 7A y la celda de análisis 61 puede representarse como un circuito de condensador-resistencia paralelo que tiene  $R_{\text{CELDA Conductancia}}$  y  $C_{\text{DobleCapa}}$  en la Fig. 7A. Las resistencias de la tira 80 y del condensador-resistencia de la celda de análisis 61 puede modelarse en la forma de un circuito que tenga una resistencia de series  $R_{\text{TIRA}}$  para las láminas de paladio y de oro del biosensor y una resistencia paralela  $R_{\text{CELDA}}$  y un circuito del condensador  $C$  para la celda de análisis 61 como se muestra en la Figura 7B. En este modelo de la Fig. 7B, el sistema puede conducir un voltaje alterno con frecuencia  $f$  y la raíz media cuadrática ("RMS") de la amplitud  $V$ , y corriente total medida  $i_r$ , como valor RMS y el ángulo de fase  $\Phi$ , la capacitancia  $C$  de la celda de análisis 61 puede derivarse con el desfase adecuado para dar cuenta de la resistividad de la tira  $R_{\text{TIRA}}$  y cualquier cambio de fase causado por el circuito de medición.

Mediante el uso de mediciones reales y modelización matemática, se determinó que la resistencia de  $R_{\text{TIRA}}$  se encuentra en el rango entre 120 Ohms y aproximadamente 150 Ohms (con aproximadamente 135 Ohms siendo común y utilizado en realizaciones preferidas) que depende de la variación de la resistencia de los contactos de Au y Pd. Se creyó que la resistencia para  $R_{\text{TIRA}}$  en el rango de aproximadamente 150 Ohms era insignificante en comparación a la mayor impedancia de  $R_{\text{CELDA}}$  y  $C_{\text{CELDA}}$ . Por lo tanto, al asumir que el valor nominal para  $R_{\text{CELDA}}$  es de aproximadamente 33 kilo-Ohms y  $C_{\text{CELDA}}$  de aproximadamente 600 nano faradios a 109 Hertz, el ángulo de fase era de aproximadamente 85.6 grados. Sin embargo, con la resistencia de  $R_{\text{TIRA}}$  (~150 Ohms) añadida a la celda, el ángulo de fase medido llega a ser de aproximadamente 82.7 grados, una diferencia de aproximadamente 3.5 grados. Aunque pequeña, se cree que esta diferencia tiene un impacto significativo sobre la medición de la capacitancia. Por otra parte, mientras la etapa de trans-impedancia 314 (Fig. 4) no tiene ningún cambio de fase asociada con esta etapa (siendo el cambio de fase de aproximadamente 0.007 grados a aproximadamente 109 Hz), la etapa de ganancia 318 (Fig. 4) a aproximadamente 109 Hz mostró un cambio de fase de aproximadamente 6.1 grados nominalmente. Este cambio de fase adicional puede desfasarse mediante introducción de un valor de compensación  $\Phi_{\text{COMP}}$  por lo que representa para el cambio de fase causado mediante  $R_{\text{TIRA}}$  y las diversas etapas del circuito en la Fig. 4. El valor de compensación  $\Phi_{\text{COMP}}$  puede aplicarse ahora a la Ecuación 8 para dar una medición de capacitancia más precisa en la Ecuación 9.

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

En la realización preferente, el ángulo de fase de compensación  $\Phi_{\text{COMP}}$  varía de aproximadamente 3 a aproximadamente 25 grados y preferentemente aproximadamente 11 grados.

El circuito modelado de la Figura 7B predice una respuesta de la celda de análisis electroquímica que varía como una función de la capacitancia de la celda de análisis electroquímica ( $C_{\text{CELDA}}$ ), la resistencia de la celda de análisis electroquímica ( $R_{\text{CELDA}}$ ) y de la resistencia de la tira ( $R_{\text{TIRA}}$ ) como se muestra en la Figura 8A. Como puede observarse en la Fig. 8A, cuando se asume que la resistencia de la tira es cercana a cero ohm, la respuesta capacitiva prevista o referencial de la celda de análisis electroquímica 61 (denotada en la línea 700) es generalmente lineal (aproximadamente 435 nano faradios) sobre un rango de la resistencia de la celda de análisis de aproximadamente 120 kilo-ohms a aproximadamente 20 kilo-ohms, momento en el cual la respuesta capacitiva prevista o referencial aumenta de manera no lineal, pero no en la medida de la respuesta capacitiva 700 con resistencia de la tira cercana a cero. Cuando se asume que la resistencia de la tira es cercana a 100 ohms, la respuesta capacitiva prevista o referencial 704 de la celda de análisis 61 es generalmente lineal sobre la resistencia de la celda de análisis 61 de aproximadamente 120 kilo-ohms a aproximadamente 20 kilo-ohms, momento en el cual

la respuesta capacitiva prevista o referencial disminuye exponencialmente. En todos los casos de valores  $R_{TIRA}$ , la capacitancia de la celda converge hacia un valor general común cuando  $R_{TIRA}$  es cercano a 100 kilo-Ohms y generalmente diverge dependiendo de los valores  $R_{TIRA}$  de cerca de 20 kilo-Ohms a cerca de 0 Ohm.

5 Por otro lado, la respuesta resistiva y capacitiva real en la Fig. 8B de las tiras de prueba representativas de la Fig. 3A son bastante diferentes de las respuestas capacitiva/resistiva referenciales de la Fig. 8A. En particular, las respuestas capacitivas no convergen hacia un valor capacitivo común al valor más alto de  $R_{CELCDA}$ . Sin embargo, la respuesta capacitiva de la tira real mostró, en el extremo inferior de la resistencia de  $R_{CELCDA}$ , un comportamiento contrario al modelo referencial o previsto de la Fig. 8A mediante la conversión hacia un valor general común de aproximadamente 590 nano faradios para la  $R_{CELCDA}$  de aproximadamente cero Ohms en la Fig. 8B.

10 Esta anomalía en el comportamiento de la  $C_{CELCDA}$  a valores distintos de la  $R_{CELCDA}$  se investigó más a fondo. Una mirada más detenida sobre como la señal alterna muestreada mostró lo que los solicitantes creen que es la razón de tal anomalía. Específicamente, el modelo referencial utiliza una onda sinusoidal pura mientras la onda real 900 es generada por tramos con 64 muestras de corriente distintas por onda, lo cual se muestra aquí en la Fig. 9A. Debido a que la onda 900 de la Fig. 9A considera etapas en lugar de una línea lisa, se cree que esto produce una respuesta diferente del circuito de medición que resulta ser altamente dependiente del  $R_{TIRA}$ .

15 Al establecer  $R_{TIRA}$  como cercano a 200 Ohm, se puede ver en la Fig. 9B que un accionamiento dado de salida teórica a través de una onda sinusoidal pura es una línea lisa continua 902 mientras la línea efecto sierra escalonada 904 es la salida que usa una señal de onda escalonada, tal como, por ejemplo, la señal por tramos 900 en la Fig. 9A. Se puede ver que dependiendo de cuando se mide o muestrea la respuesta por tramos 904, las mediciones de amplitud y de fase pueden cambiar en algo. Se cree que el controlador de esta anomalía entre la Fig. 8A y la Fig. 8B es la sensibilidad de la capacitancia a la resistencia de la tira  $R_{TIRA}$  debido a imprecisiones de medición de amplitud. En este ejemplo con  $R_{TIRA}$  encontrándose en 200 Ohm, la diferencia de fase puede ser considerada como algo insignificante para tener un efecto serio sobre las mediciones.

20 Sin embargo, cuando se establece el  $R_{TIRA}$  en aproximadamente cero Ohm, la diferencia de fase puede ser significativa. Como se ve en la Fig. 9C, la respuesta en tramos 906 (que parece tener una rectificación de onda invertida) puede, dependiendo de donde se muestrea la respuesta 906, dar una diferencia en la salida de hasta aproximadamente 20%. Se cree que esta diferencia es sustancial en la causa de los errores de medición de capacitancia mayor. Los solicitantes observan que cuando se reduce la resistencia de la celda,  $R_{CELCDA}$ , la amplitud de las alteraciones debidas a la onda por tramos 900 también disminuye, lo que se cree que las mediciones de capacitancia tienden a converger en un valor capacitivo único cuando  $R_{CELCDA}$  es cercano a 5 kilo-Ohms.

25 Para compensar este efecto, se cree que la señal de salida por tramos debe ser muestreada en el tiempo adecuado después de un cambio de paso de la onda por tramos 906. Como se muestra en la Fig. 90, la onda por tramos 906 tiende a retrasarse o producir una onda pura 902 durante un cambio de dirección de la onda 906 comparado con la onda pura 902. Tomando una porción ampliada de la Fig. 9D, mostrada aquí en la Fig. 9E, se puede ver que hay un diferencial de tiempo  $\Delta t$  entre un nivel 908 de la onda por tramos 906 y donde la onda por tramos 906 se cruza con la onda pura 902 en el punto de cruce 910.

30 A partir de este descubrimiento de la fuente de la anomalía, los solicitantes procedieron a realizar experimentos para medir este tiempo diferencial  $\Delta t$  utilizando un rango de valores para  $C_{CELCDA}$ ,  $R_{TIRA}$ , y  $R_{CELCDA}$  con referencia a la Fig. 9F y la Tabla 1. En la Fig. 9F, la referencia "a" indica el nivel 908 en el cual las partes cambia de paso y la referencia "b" indica el punto de muestreo deseado en el que la salida de la etapa del amplificador de ganancia 314 coincide con la onda teórica. Las mediciones se realizaron en una pluralidad de puntos en ambas fases, positivos y negativos, de la onda sinusoidal. Los resultados generales se muestran en la Tabla 1, que dan una buena idea de las condiciones límite para las variaciones en el sistema de tiras y el medidor.

35 De la Tabla 1, se puede calcular un valor promedio de las condiciones límite para dar una temporización de muestreo preferible para un sistema representativo. Los solicitantes creen que el tiempo de desfase debería ser de aproximadamente 20% de duración de un cambio de paso de nivel a nivel de la onda 906. Para este ejemplo en particular, con la frecuencia de accionamiento de aproximadamente 109 Hz y 64 muestras por ciclo de la onda, 20% de una duración de un cambio de paso de 143 microsegundos es cerca de 28 microsegundos. Se observa, por lo tanto, otros valores de 5% a 40% (o cerca de 17 microsegundos a cerca de 38 microsegundos) también va a funcionar, dependiendo de la frecuencia de accionamiento, tasa de muestreo, duración de un cambio de paso, y el medidor y el sistema de tira en uso.

40

45

TABLA 1

C <sub>CELDA</sub> (nF)	R <sub>TIRA</sub> (Ohm)	R <sub>CELDA</sub> (Ohm)	$\Delta t$ (microsegundos)	$\Delta t$ (microsegundos)
400	100	100K	26.06	21.17
700	100	100K	26.06	17.92
400	200	100K	26.06	19.54
700	200	100K	27.69	19.54
400	100	5K	32.51	28.95
700	100	5K	37.86	26.73
400	200	5K	42.32	31.18
700	200	5K	27.73	33.41

Basados en lo anterior, los solicitantes descubrieron un método de determinación de capacitancia de una cámara de biosensor donde el biosensor puede tener dos electrodos dispuestos en el cámara y acoplados a un microcontrolador. Después de iniciar una reacción electroquímica de una muestra tras la colocación de la muestra en la cámara del biosensor, el método implica la aplicación de una señal oscilante de una frecuencia predeterminada a la cámara; la comprobación de un primer intervalo de tiempo de muestreo para medición de una señal de salida basada en una tasa de muestreo predeterminada por ciclo de la señal de salida a la frecuencia predeterminada; y el muestreo de la señal de salida de la cámara a un segundo intervalo de tiempo de muestreo distinto del primer intervalo de tiempo de muestreo tal que una magnitud de cada señal de salida muestreada es medida en cada sucesión del segundo intervalo de tiempo de muestreo en lugar del primer intervalo de tiempo; la determinación de un ángulo de fase entre una señal de salida y una señal de entrada oscilante de la cámara basada en la señal de salida muestreada de la etapa de muestreo; y el caculo de una capacitancia de la cámara a partir del ángulo de fase.

En la etapa de aplicación, la señal oscilante puede corresponder a una señal de corriente alterna ("AC") (en la forma de voltaje o corriente) o una señal multidireccional y la frecuencia predeterminada puede ser de aproximadamente 109 Hertz. En la etapa de comprobación, un primer intervalo de tiempo de muestreo se obtiene sobre la base de una frecuencia predeterminada y un número de mediciones de prueba tomadas por cada ciclo de la señal. A modo de ejemplo, en la Fig. 6A, la frecuencia predeterminada de la señal de salida toma aproximadamente 0.009 segundos. Si la tasa de muestreo deseada es N, por ejemplo, 64 muestras por segundo, entonces, cada muestra (p. ej., S1, S2, S3 ...Sn) se toma dividiendo el tiempo tomado por una onda (0.009 segundos) sobre N (o 64) muestras resultantes en un tiempo de muestreo de aproximadamente 143 microsegundos. En otras palabras, la magnitud de respuesta de salida 602 es muestreada cada 143 microsegundos y la medición almacenada. En la etapa de muestreo, la magnitud de la señal de salida se mide en un segundo intervalo de tiempo de muestreo distinto del primer intervalo de tiempo de muestreo con el fin de asegurar que la magnitud de la respuesta de salida muestreada no se desvíe de la señal de salida teórica continua (p. ej., salida de onda sinusoidal pura). El segundo intervalo de tiempo de muestreo puede ser un desfase de tiempo predeterminado del primer intervalo de tiempo o un porcentaje del primer intervalo de tiempo de muestreo. El porcentaje puede ser de aproximadamente 5% a aproximadamente 30%. De manera alternativa, una duración de tiempo de nivel a nivel de la señal de salida por tramos (p. ej., 906 en la Fig. 9E) puede utilizarse para establecer el primer intervalo de tiempo de muestreo ST1. Por ejemplo, como se muestra en la Fig. 9E, una duración de tiempo de nivel 908 y nivel 912 puede utilizarse para establecer la primera duración de tiempo de muestreo ST1 o un promedio de duración nivel a nivel de todos los niveles en un segundo intervalo de tiempo de muestreo ST2 puede corresponder a un porcentaje de aumento (o de disminución, dependiendo de la dirección de la onda) del primer intervalo de tiempo de muestreo ST1. En una realización, el porcentaje puede ser cualquier valor de aproximadamente 5% a aproximadamente 30% y preferentemente aproximadamente 20%. Una vez que se determina el segundo intervalo de tiempo de muestreo, se mide la magnitud de la señal de salida 906 (Fig. 9F) en cada sucesión del segundo intervalo de tiempo de muestreo ST2 con dos intervalos de tiempo sucesivos ST2 como se muestra aquí en la Fig. 9F como ST2 (a) y ST2 (b) donde la magnitud de la señal de salida es muestreada a 910, 912, 914, etc. A partir de las magnitudes muestreadas de la señal de salida, se determina la diferencia del ángulo de fase entre la señal de entrada y de salida, y puede medirse la capacitancia como se describió anteriormente. De este modo, el uso del solicitante de temporización de desfase permite al intervalo de muestreo suavizar las diferencias en las magnitudes de la señal de salida muestreada, que coincidentemente, permite que el intervalo de tiempo de muestreo modificado coincida lo más posible a lo que sería una señal de salida continua (no por tramos) para fines de medición más precisa.

Ahora que se ha proporcionado una solución al problema de muestreo de la señal de respuesta de salida en el momento apropiado durante la duración de la señal de salida, los solicitantes se dan cuenta que mientras es

conveniente utilizar ecuación (Ec.8 o Ec. 9) sin la necesidad de tener que contar con la resistencia en la celda o sobre la tira, es necesaria una técnica diferente para determinar capacitancia que representa para la resistencia de la tira  $R_{TIRA}$ . Esta necesidad de representar la resistencia de la tira fue especialmente clara para los solicitantes dado que la resistencia de la tira juega un papel fundamental en la determinación de la capacitancia que fue previamente reconocida por los solicitantes.

Como tal, los solicitantes descubrieron además un nuevo efecto técnico en que, mediante una conversión de la amplitud de la señal de salida de la celda de análisis electroquímica en una impedancia compleja, la respuesta de la señal de salida a partir de la tira de análisis real generalmente coincide con la respuesta eléctrica referencial o prevista de la Fig. 8A. Específicamente, mediante la conversión de la amplitud de la salida a partir de la celda de análisis basado en la señal oscilante, el ángulo de fase y la resistencia eléctrica entre la celda de análisis y los conectores y la derivación de una capacitancia de la celda de análisis electroquímica basado en la impedancia compleja y la frecuencia predeterminada de la celda de análisis electroquímica, se consigue un efecto técnico en el que las respuestas de la tira de prueba real (Fig. 10) son generalmente similares al modelo predictivo de la Fig. 8A.

Por lo tanto, los solicitantes han inventado un nuevo método para determinar capacitancia de una celda de análisis de biosensor electroquímico de una tira de análisis, que puede tener un valor de resistencia de la tira predeterminada y con al menos dos electrodos dispuestos en la celda de análisis electroquímica y acoplado a un conector de puerto de tira. El conector de puerto de tira puede incluir los conectores correspondientes para los electrodos. Los conectores están conectados a un microcontrolador. Haciendo referencia a la Fig. 11, el método puede lograrse mediante la colocación de una muestra de fluido en la celda de análisis electroquímica en el paso 1100; la aplicación de una señal oscilante de una frecuencia predeterminada a la celda de análisis electroquímica 1102; la determinación de un ángulo de fase entre una señal de salida y la señal oscilante a partir de la celda de análisis electroquímica en el paso 1114; la conversión de la amplitud medida en una impedancia compleja de la celda de análisis electroquímica basada en la señal oscilante, el ángulo de fase y la resistencia eléctrica entre la celda de análisis y los conectores en el paso 1116; y la derivación de una capacitancia de la celda de análisis electroquímica basada en la impedancia compleja y la frecuencia predeterminada de la celda de análisis electroquímica en el paso 11168. Mientras que los pasos 1108, 1124 y 1116 pueden utilizarse para permitir la derivación de la capacitancia en el paso 1118, los pasos 1106, 1108, 1110 y 1112 pueden utilizarse para permitir un tiempo de muestreo modificado de la respuesta de salida mediante la celda de análisis, que permitiría reducir u obviar la anomalía aquí descubierta. Como se ha descrito previamente, en relación con las Figs. 9A-9E, el uso de un intervalo de tiempo de muestreo modificado o compensado permitiría al sistema muestrear la señal en o cerca del tiempo en que la señal de salida permitiría una señal de onda de salida teóricamente pura.

En el método indicado anteriormente (Fig. 11), el paso de convertir la amplitud medida en una impedancia compleja de la celda de análisis electroquímica basada en la señal oscilante, el ángulo de fase y la resistencia eléctrica entre la celda de análisis y los conectores puede conducirse como sigue. En el ejemplo de una dirección alterna de flujo de corriente, la conversión de la señal de salida medida en una impedancia compleja puede derivarse de la conocida relación entre impedancia, voltaje y corriente mediante la Ecuación 10.

$$Z=V/I_T \quad \text{Ec. (10)}$$

donde

Z es la impedancia;  
V es el voltaje amplificado y  
 $I_T$  es la corriente total

A partir de la relación del diagrama fasorial en la Fig. 7C, la reactancia X para la capacitancia se da mediante la Ecuación 11.

$$X = |Z|\sin \Phi \quad \text{Ec. (11)}$$

Donde

X es la reactancia;  
 $\Phi$  es el ángulo de fase entre la entrada y la salida; y  
Z es la impedancia del circuito.

A partir del fasor de la Fig. 7C, la resistencia de la tira, denotada como resistencia total o  $R_{total}$  se da mediante la Ecuación 12.

$$R_{total} = |Z|\cos \Phi \quad \text{Ec. (11)}$$

Donde

$R_{total}$  es el total de resistencia de la tira de análisis;  
 $\Phi$  es el ángulo de fase entre la entrada y la salida; y  
Z es la impedancia del circuito.

Se sabe que la resistencia total  $R_{total}$  de la tira es la suma de la resistencia de la tira  $R_{TIRA}$  y la resistencia de la celda  $R_{CELDA}$  o como se muestra en la Ecuación 13, la resistencia de la celda  $R_{CELDA}$  es la diferencia entre la  $R_{total}$  y la  $R_{TIRA}$ .

5

$$R_{cedal} = R_{total} - R_{tira} \quad \text{Ec. (13)}$$

Ahora que la resistencia de la tira de prueba se resta a partir de la resistencia total para dar la resistencia de la celda de análisis, se puede derivar una nueva impedancia (" $Z_{NUEVA}$ ") como parte de la etapa de conversión para reflejar esta sustracción de la resistencia de la tira en la Ecuación 14.1.

10

$$Z_{nueva}^2 = (Z \sin \phi)^2 + R_{celda}^2$$

o

15

$$Z_{nueva} = \sqrt{(Z \sin \phi)^2 + R_{celda}^2} \quad \text{Ec. (14)}$$

Donde:

20

$Z_{nueva}$  es la impedancia reflectiva de sustracción de  $R_{tira}$ ;

$Z$  es la impedancia del total de la resistencia  $R_{TOTAL}$ .

$R_{celda}$  es la resistencia de solo la celda de análisis electroquímica.

[A partir del conocimiento de la nueva impedancia  $Z_{NUEVA}$  un nuevo ángulo de fase (" $\phi_{NUEVA}$ ") que tiene en cuenta la resistencia de la celda, junto con la nueva impedancia  $Z_{NUEVA}$  puede derivarse, como se muestra en la Ec. 15.

25

$$\phi_{nueva} = \tan^{-1} \left( \frac{Z_{nueva} * \sin \phi^2}{R_{celda}} \right) \quad \text{Ec. (15)}$$

30

Donde:

$\phi_{nueva}$  es el nuevo ángulo de fase;

$Z_{nueva}$  es la impedancia reflectiva de sustracción de  $R_{TIRA}$ ; y

$R_{celda}$  es la resistencia de solo la celda de análisis electroquímica.

35

A partir del conocimiento de un nuevo ángulo de fase y de la nueva impedancia reflectiva de la resistencia de la celda de análisis, la reactancia puede calcularse en la Ec. 16, que a través de sustituciones adicionales resulta en la Ecuación 16.1:

40

$$X_{celda} = Z_{nueva} \sin (\phi_{nueva}) \quad \text{Ec. (16)}$$

A partir de las ecuaciones (14) y (15), la sustitución en la Ecuación (16) da como resultado:

45

$$X_{celda} = \sqrt{([Z * \sin \phi]^2 + R_{celda}^2)} * \sin \left( \tan^{-1} \left( \frac{Z * \sin \phi_{nueva}}{R_{celda}} \right) \right) \quad \text{Ec. (16.1)}$$

Donde:

$X_{celda}$  es la reactancia de la celda de análisis electroquímica sin la resistencia de la tira  $R_{tira}$ .

50

A partir del conocimiento la reactancia de la celda de análisis y la frecuencia del voltaje oscilante aplicado, la capacitancia de la celda de análisis puede derivarse a partir del conocimiento de la relación entre la capacitancia y la reactancia en la Ecuación (17) para dar la Ecuación (18) y a través de la sustitución de la Ecuación 16.1, la Ecuación (19) puede utilizarse para determinar la capacitancia de la celda de análisis:

55

$$C = \frac{1}{2\pi f X} \quad \text{Ec. (17)}$$

60

$$C_{celda} = \frac{1}{2\pi f X_{celda}} \quad \text{Ec. (18)}$$

65

$$C_{celda} = \frac{1}{2\pi f} \left( \frac{1}{\sqrt{([Z * \sin \phi]^2 + R_{celda}^2)} \sin \left( \tan^{-1} \left[ \frac{Z * \sin \phi_{nueva}}{R_{celda}} \right] \right)} \right) \quad \text{Ec. (19)}$$

Para verificar esta realización, se valuó una celda de ensayo electroquímico de la configuración general como se describe en este documento con diferente resistencia a la tira predeterminada  $R_{TIRA}$  y los resultados se tabularon gráficamente en la Figura 10. Como se puede ver en los gráficos de la respuesta (por ej., capacitancia real y resistencia de la celda) para la celda de ensayo en la Figura 10 muestra una aproximación cercana a la respuesta prevista como se muestra en la Fig. 8A. Particularmente, como se muestra en la Fig. 10, la curva de respuesta 704" es generalmente constante sobre 620 nano faradios para la resistencia de la celda de aproximadamente 100 kOhms a aproximadamente 20 kOhms y aumentando a cerca de 625 nano faradios para la resistencia de la celda de aproximadamente 20 kOhms a aproximadamente cero ohm. Donde la resistencia de la tira se calcula es de aproximadamente 200 ohms, la respuesta de la celda de ensayo es (curva 706") generalmente constante de alrededor de 615 nano faradios a partir de aproximadamente 100 kOhms a aproximadamente 20 kOhms y disminuyendo de aproximadamente 615 nano faradios a aproximadamente 610 nano faradios sobre el rango de la resistencia de la celda de aproximadamente 20 kOhms a aproximadamente cero ohm. Donde la resistencia de la tira se asume que es de aproximadamente 150 ohms, la respuesta (curva 705) de la celda de ensayo es generalmente constante de alrededor de 610 nano faradios a partir de aproximadamente 100 kOhms a aproximadamente 20 kOhms y disminuyendo de aproximadamente 20 kOhms a aproximadamente cero ohm. Como tal, se cree que los resultados validaron el descubrimiento de los solicitantes de la respuesta de la celda de ensayo.

A partir de los ejemplos señalados anteriormente, un método para evaluar una condición de una celda de ensayo electroquímico puede lograrse mediante: la colocación de una muestra de fluido en la celda de ensayo electroquímico; la aplicación de una señal oscilante de una frecuencia predeterminada a la muestra de fluido en la celda de ensayo; la determinación de un ángulo de fase entre una señal de salida y la señal oscilante de la celda de ensayo electroquímico; la medición de una amplitud de la señal de salida de la celda de ensayo electroquímico; la medición de una resistencia para la celda de ensayo electroquímico; la medición de una resistencia para la celda de ensayo electroquímico; la cuantificación de una capacitancia para la celda de ensayo electroquímico; el informe de un error cada vez que al menos uno o ambos de (a) la resistencia medida esté fuera de un rango de resistencia o (b) la capacitancia cuantificada esté fuera del rango de una capacitancia. A modo de ejemplo, el rango de resistencia puede corresponder a aproximadamente 100 kilo-ohms a aproximadamente cero ohm., como se muestra aquí en la Figura 8A, y el rango de capacitancia puede corresponder a aproximadamente 415 nano faradios a aproximadamente 450 nano faradios. En una realización preferida, el rango de resistencia puede corresponder a aproximadamente a 100 kilo-Ohms a aproximadamente cero ohm y el rango de capacitancia de la celda puede corresponder a aproximadamente 590 nano faradios a aproximadamente 630 nano faradios de manera que cuando la resistencia de la celda de ensayo medida y la capacitancia de la celda medida (con una resistencia de la tira preestablecida de cualquier valor de aproximadamente 50 Ohms a aproximadamente 200 Ohms para la tira a ser medida) sea más alta que ese rango de resistencia y rango de capacitancia, la tira de ensayo se almacena en el sistema o se informa al usuario como un error de tira.

Aunque se han descrito realizaciones ejemplares, métodos y sistemas en relación con una tira de glucosa de sangre, los principios descritos en este documento son también aplicables a cualquier tira de medición de analito que utilice fluido fisiológico sobre un reactivo dispuesto entre al menos dos electrodos.

Como se señaló anteriormente, el microcontrolador puede programarse para generalmente llevar a cabo los pasos de varios procesos descritos en este documento. El microcontrolador puede ser parte de un dispositivo particular, tal como, por ejemplo, un medidor de glucosa, una pluma de insulina, una bomba de insulina, un servidor, un teléfono móvil, un computador personal, o cualquier dispositivo de mano portátil. Además, los diversos métodos descritos en este documento pueden utilizarse para generar códigos de software utilizando herramientas de desarrollo de programas personalizados/fuera de plataforma (off-the-shelf software), tales como, por ejemplo, C o variantes de C, tales como, por ejemplo, C+, C++, o C-Sharp. Sin embargo, los métodos pueden transformarse en otro lenguaje de programación dependiendo de los requerimientos y de la disponibilidad de nuevos lenguajes de programación para la codificación de los métodos. Adicionalmente, los diversos métodos descritos, una vez transformados en códigos de programación adecuados, cuando son ejecutados por microcontrolador o computador adecuado, son operables para llevar a cabo los pasos descritos en esos métodos junto con cualquier otro paso necesario.

**Reivindicaciones**

- 5 1. Un método de determinación de capacitancia de una celda de ensayo de biosensor electroquímico (61) de una tira de análisis (80) que tiene dos electrodos (67a, 67b) dispuestas en la celda de ensayo electroquímico y acoplada a un microcontrolador (38) a través de los respectivos conectores de tira (308), el método comprende:
  - 10 depósito (1100) de una muestra de fluido en la celda de ensayo electroquímico; aplicación (1102) de una señal oscilatoria de una determinada frecuencia (f) a la celda de ensayo electroquímico; determinación (1104) de un ángulo de fase ( $\Phi$ ) entre una señal de salida y la señal oscilatoria de la celda de ensayo electroquímico; y medición (1114) de una amplitud de la señal de salida de la celda de ensayo electroquímico;
  - 15 caracterizado en que el método además comprende:
    - 20 conversión (1116) de la amplitud medida en una impedancia compleja (Z) de la celda de ensayo electroquímico basado en la señal oscilatoria, el ángulo de fase y la resistencia eléctrica ( $R_{TIRA}$ ) entre la celda de ensayo y los conectores, la conversión que comprende comprobar una impedancia total ( $|Z|$ ) de la celda de ensayo a partir del ángulo de fase y establecer una resistencia ( $R_{CELDA}$ ) de la celda de ensayo con la impedancia total y la resistencia entre la celda de ensayo y uno de los conectores; y derivación (1118) de una capacitancia ( $C_{CELDA}$ ) de la celda de ensayo electroquímica basada en la impedancia compleja y la frecuencia predeterminada de la celda de ensayo electroquímica.
- 25 2. El método de argumento 1, en el que el establecimiento comprende el cálculo de la impedancia compleja a partir de la comprobación y del establecimiento.
- 30 3. El método de argumento 2, en el que la extracción comprende el cálculo de un nuevo ángulo de fase ( $\Phi_{NUEVA}$ ) sin la resistencia entre la celda de ensayo y los conectores.
- 35 4. El método de argumento 1, en el cual la medición comprende:
  - 40 comprobación de un primer intervalo de tiempo de muestreo (ST1) para medición de una señal de salida basada en una tasa de muestreo predeterminada por ciclo de la señal de salida a la frecuencia predeterminada; y muestreo de la señal de salida a partir de la cámara a un intervalo de tiempo de muestreo (ST2) diferente del primer intervalo de tiempo de muestreo tal como una magnitud de cada señal de salida muestreada es medida en cada sucesión del segundo intervalo de tiempo de muestreo en lugar del primer intervalo de tiempo.
- 45 5. El método de fundamento 4, en el cual el segundo intervalo de tiempo de muestreo se basa en un desfase predeterminado con respecto al primer intervalo de tiempo de muestreo.
- 50 6. El método de fundamento 4, en el cual el primer intervalo de tiempo de muestreo comprende una duración entre cada cambio de paso en magnitud de la señal de salida.
- 55 7. El método de fundamento 4, en el cual el tiempo de desfase comprende un porcentaje del primer intervalo de tiempo de muestreo.
- 60 8. El método de fundamento 7, en el cual el porcentaje comprende un rango de aproximadamente 5% a aproximadamente 30% del primer intervalo de tiempo de muestreo.
- 65 9. El método de fundamento 4, en el cual la comprobación comprende:
  - división de la duración sobre un número de muestras de medición para cada onda para obtener una duración de tiempo; y configuración del primer intervalo de tiempo de muestreo considerado generalmente igual a la duración de tiempo.
10. El método de fundamento 4, en el cual la comprobación comprende:
  - Evaluación de la señal de salida para determinar una duración de tiempo entre cada cambio de paso de la señal de salida; y configuración del primer intervalo de tiempo de muestreo considerado generalmente igual a la duración de tiempo.



11. El método de un fundamento 9 o fundamento 10, en el cual el tiempo de desfase comprende un porcentaje del primer intervalo de tiempo de muestreo.

5 12. El método de fundamento 11, en el cual el porcentaje comprende un rango de aproximadamente 5% a aproximadamente 30% del primer intervalo de tiempo de muestreo.

10

15

20

25

30

35

40

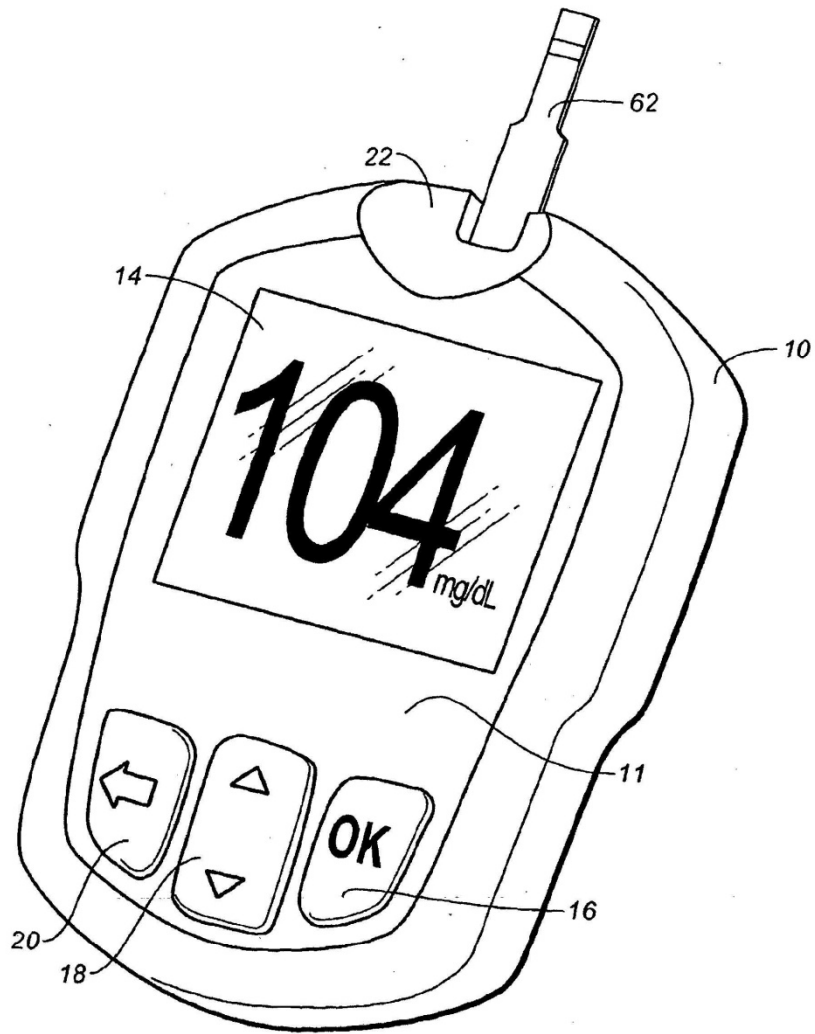
45

50

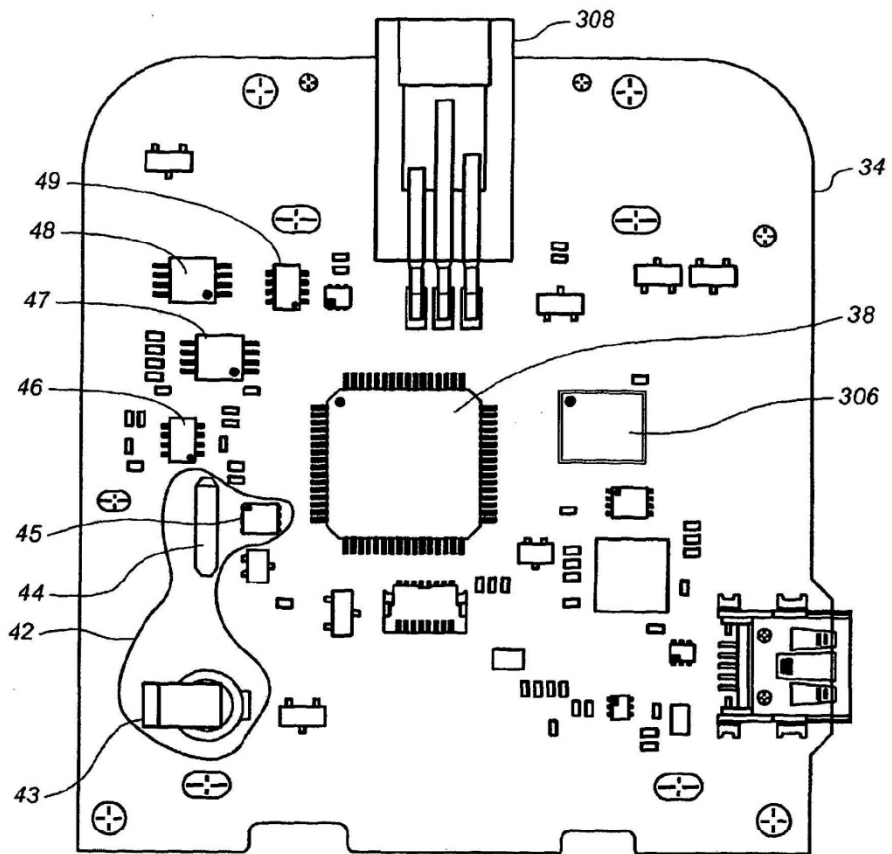
55

60

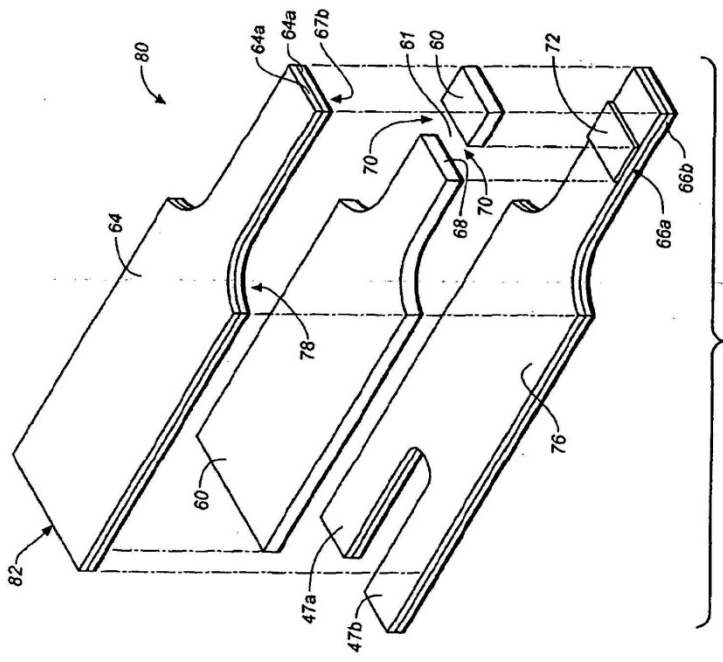
65



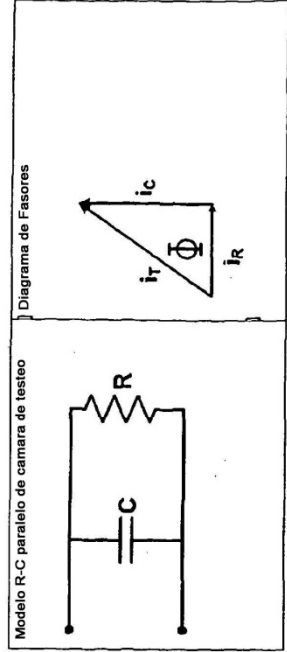
**FIG. 1**



**FIG. 2**



**Fig. 3A**



**Fig. 3B**

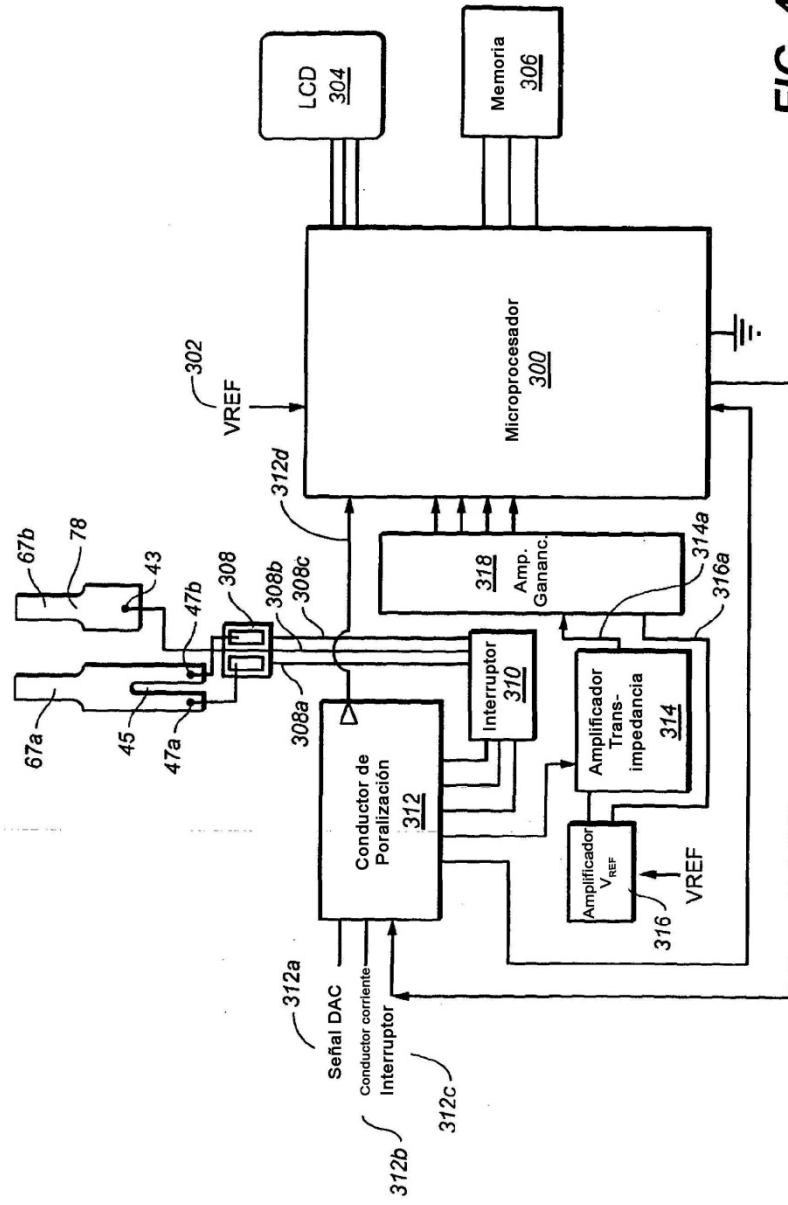
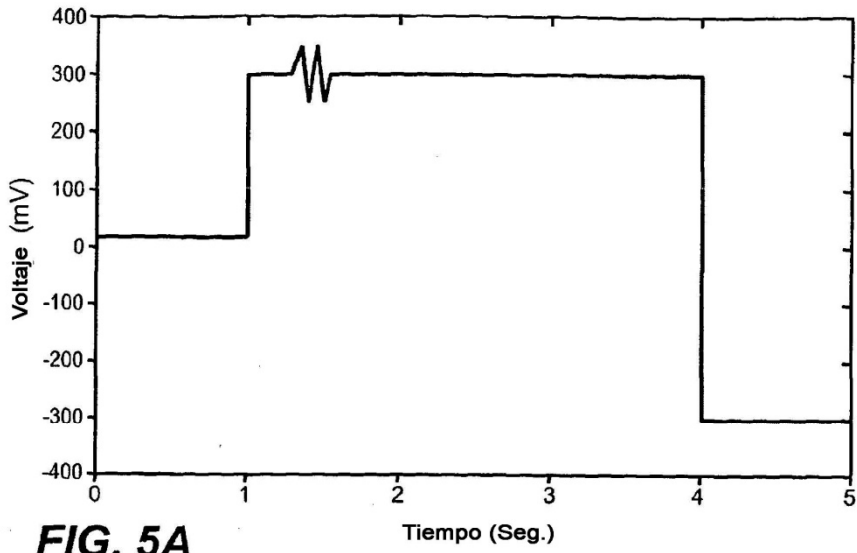
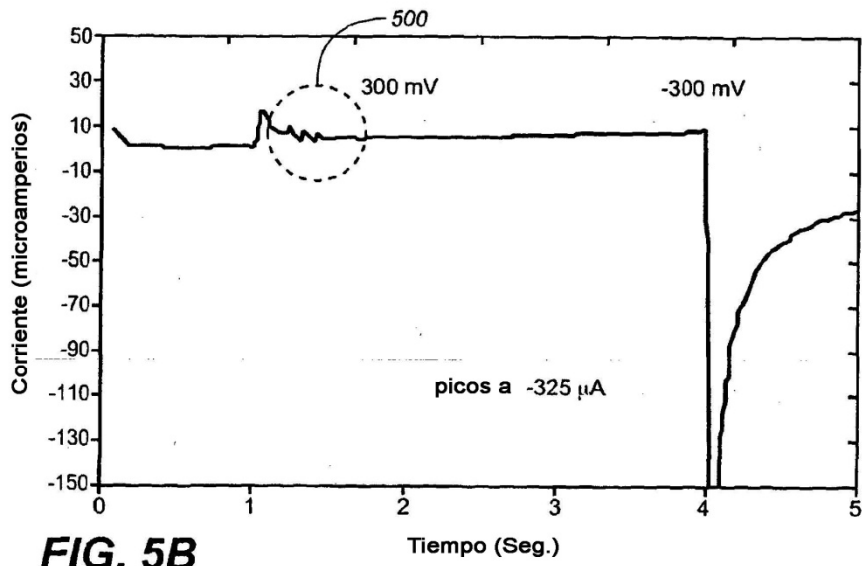


FIG. 4



**FIG. 5A**



**FIG. 5B**

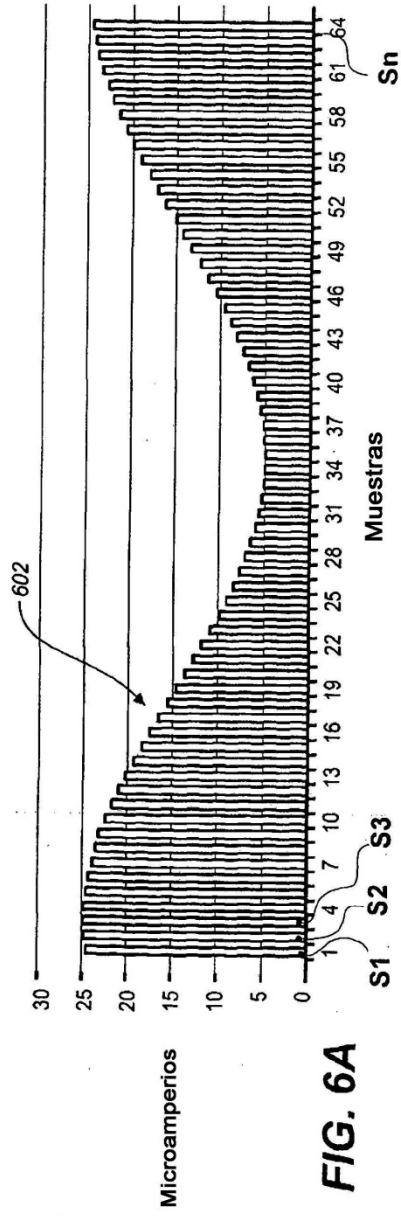


FIG. 6A

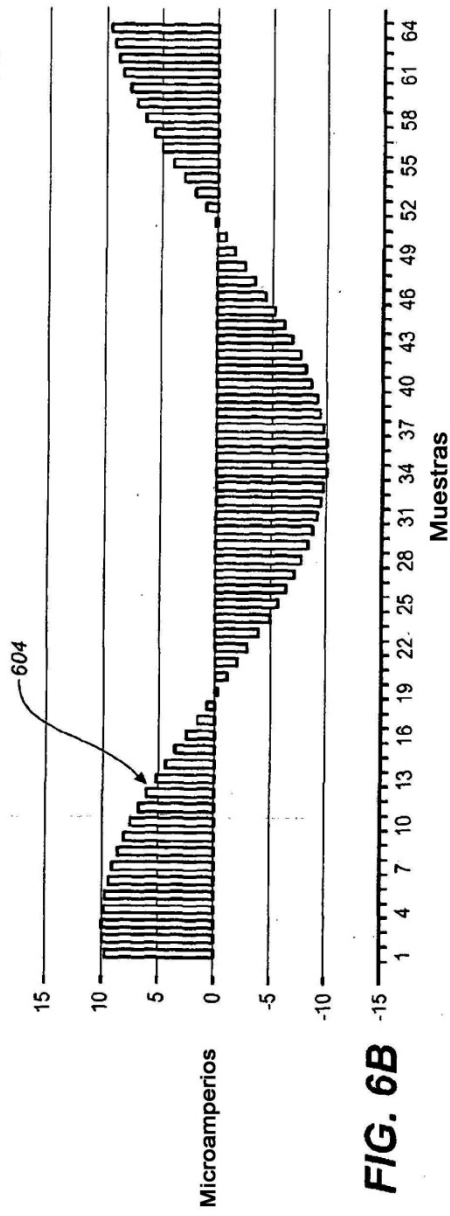
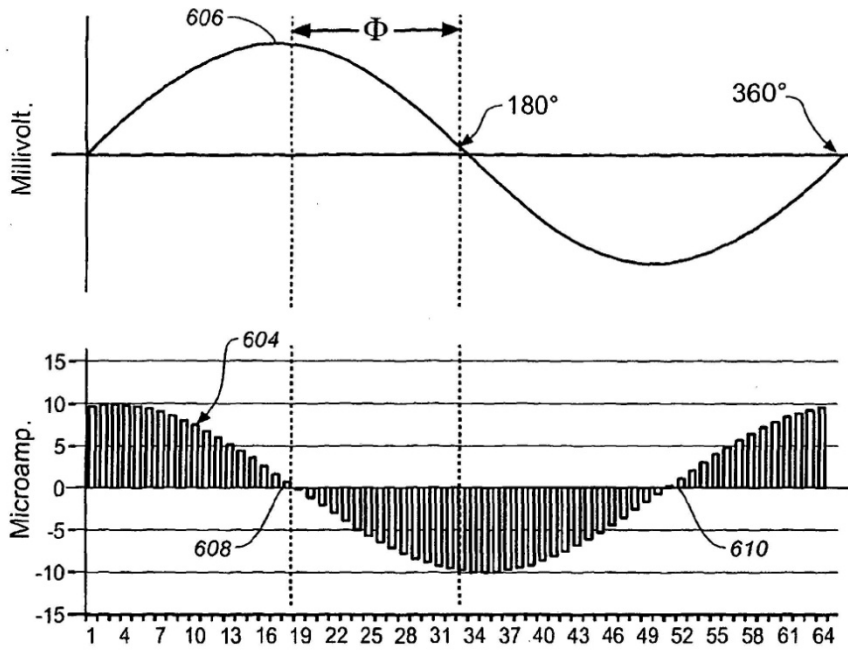
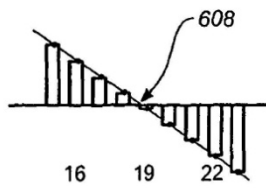


FIG. 6B

**FIG. 6C**

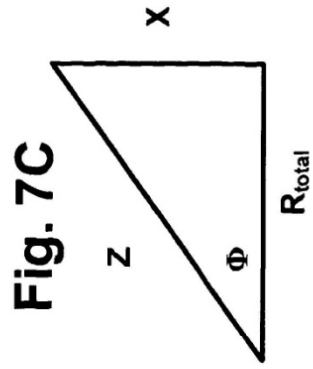
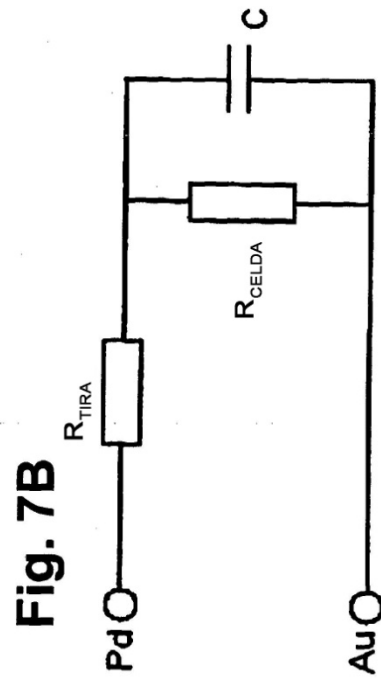
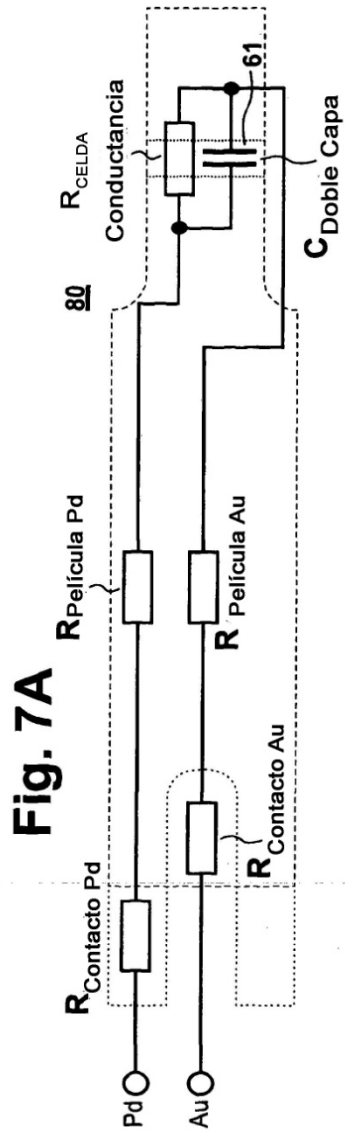


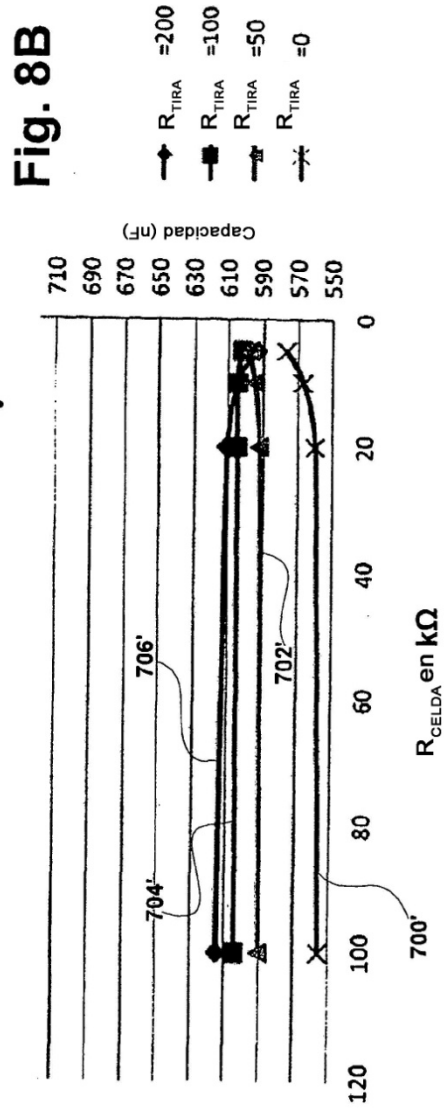
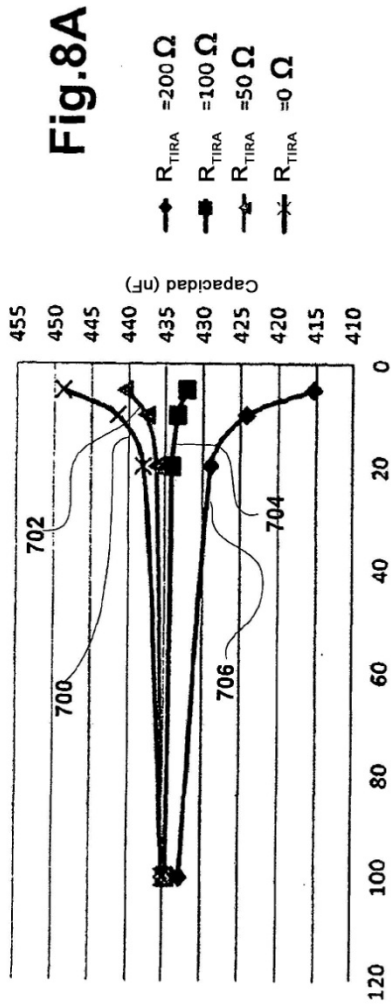
**FIG. 6D**



**FIG. 6E**







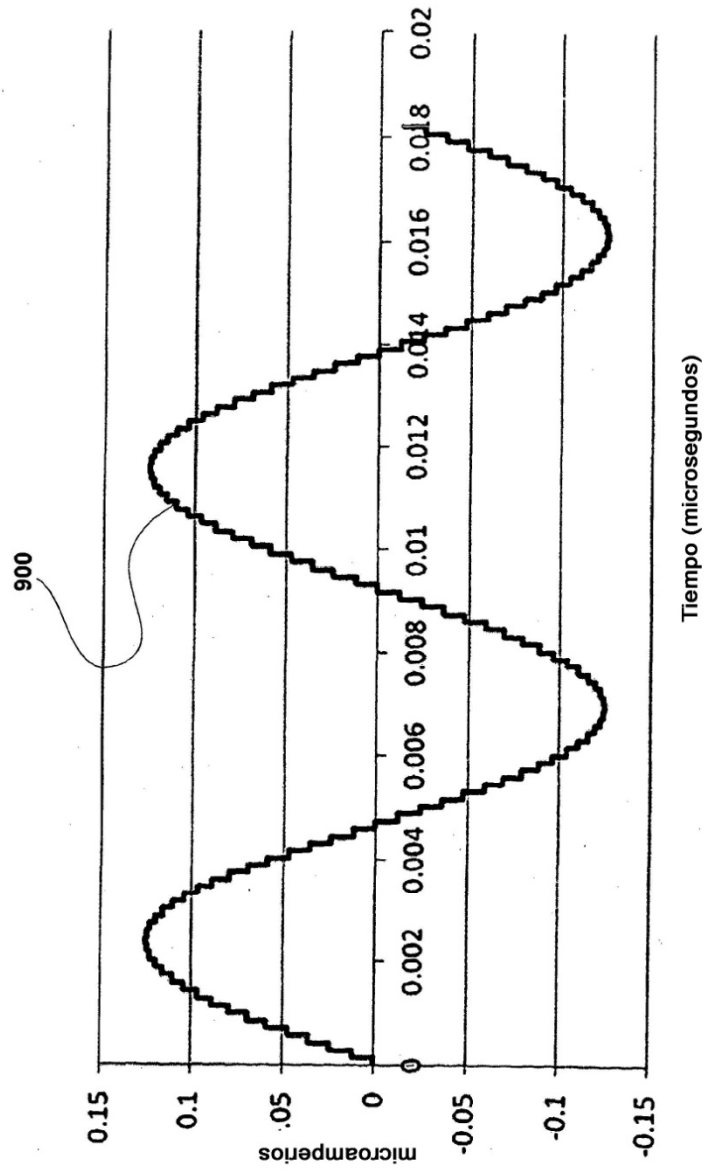


Fig. 9A

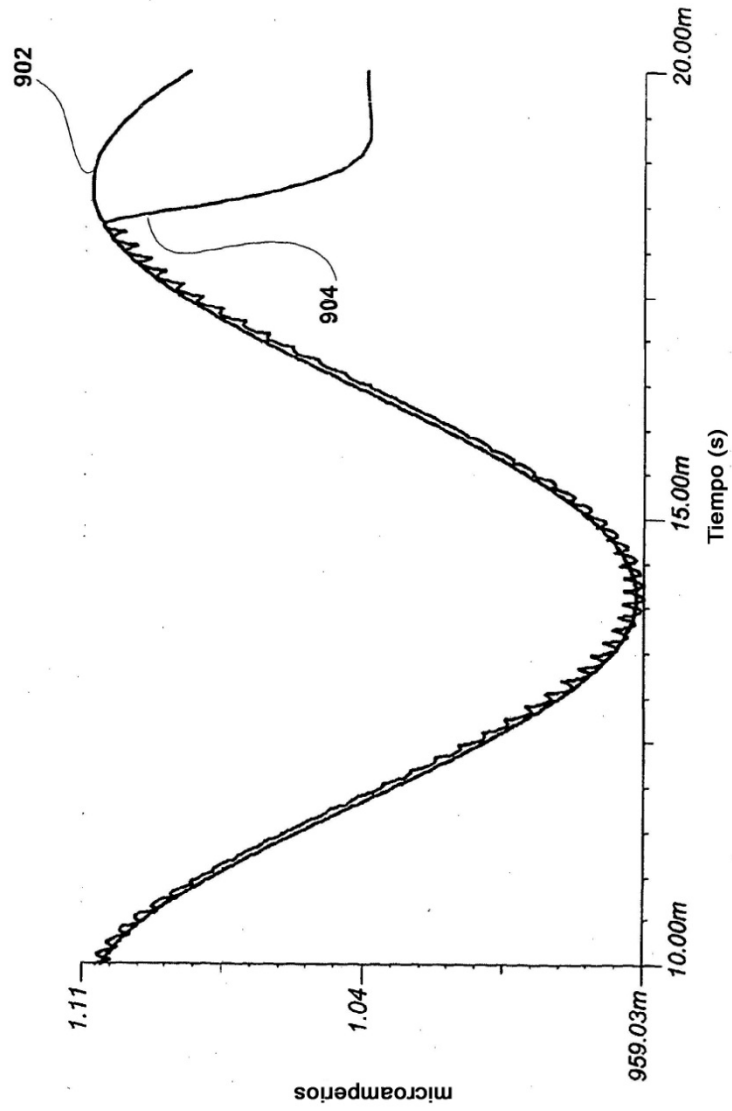


Fig. 9B

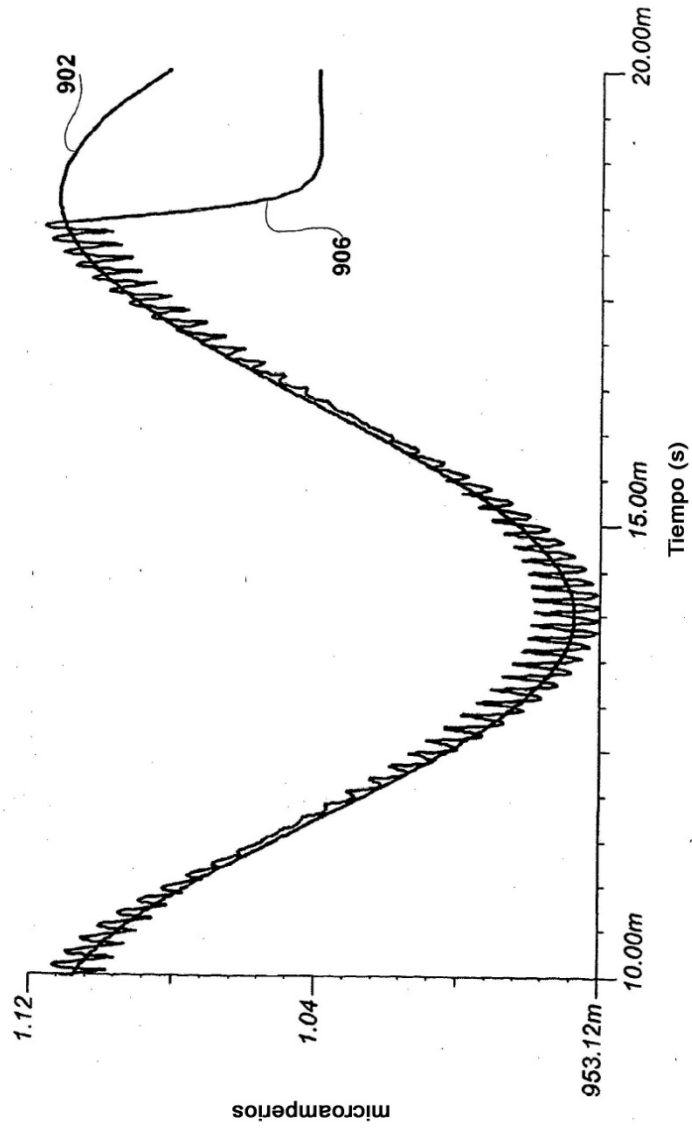
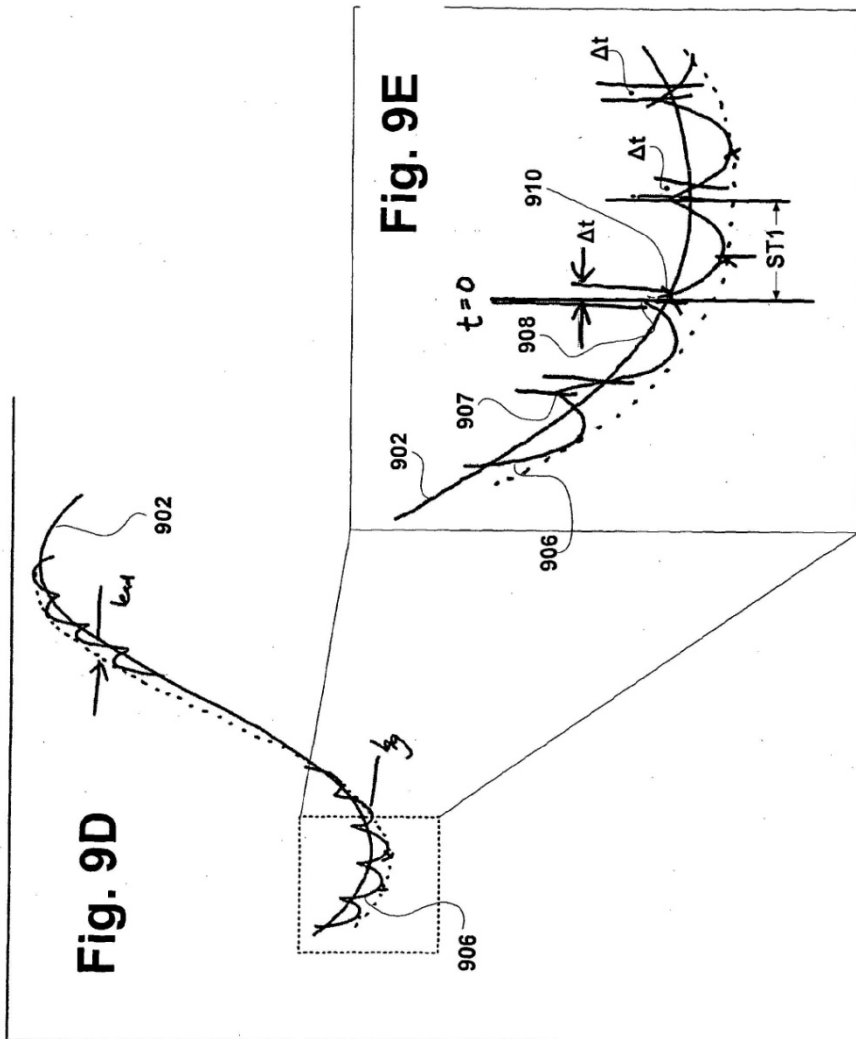


Fig. 9C



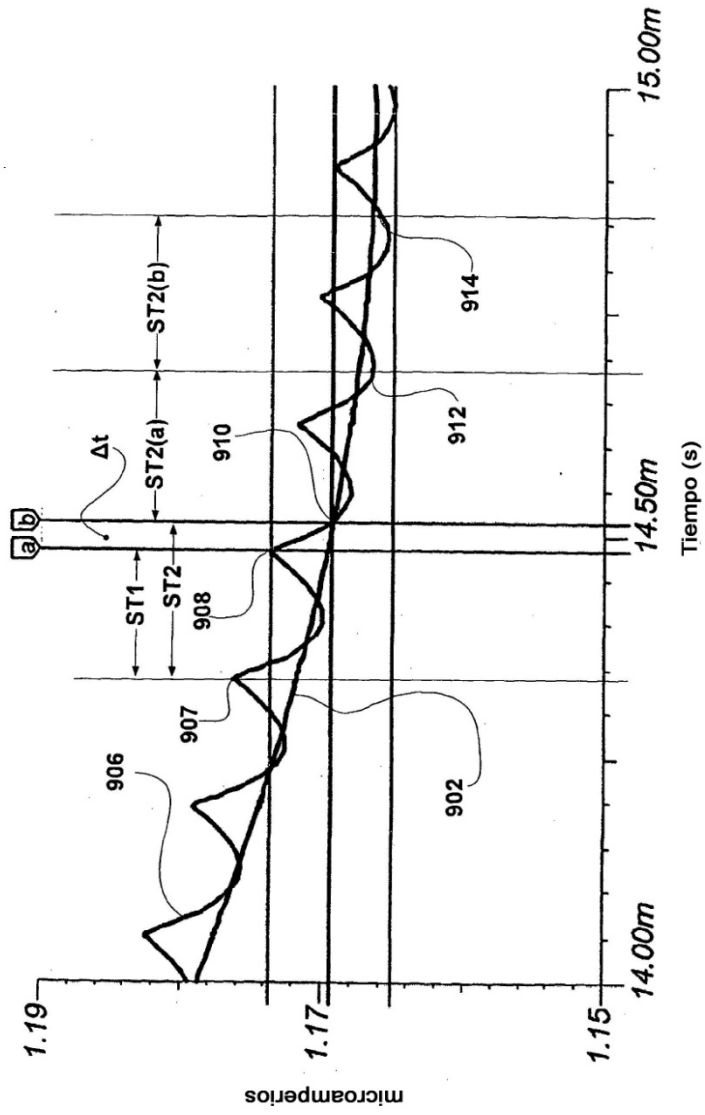
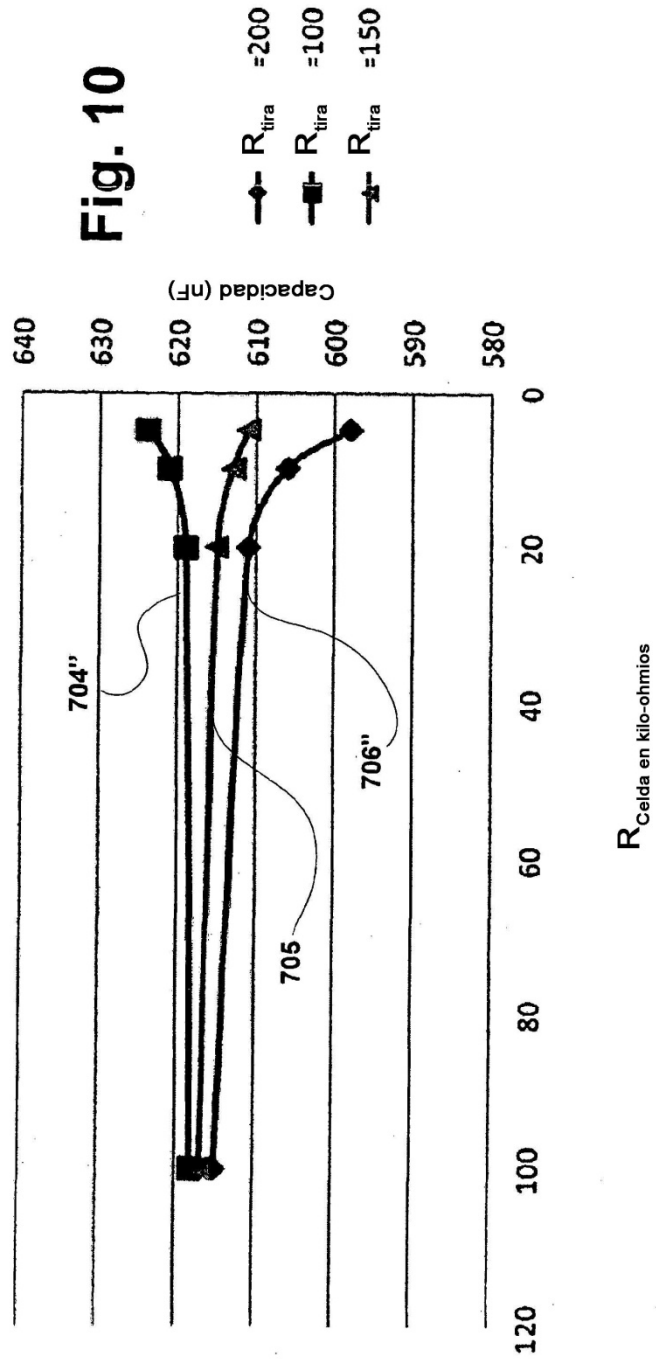


Fig.9F





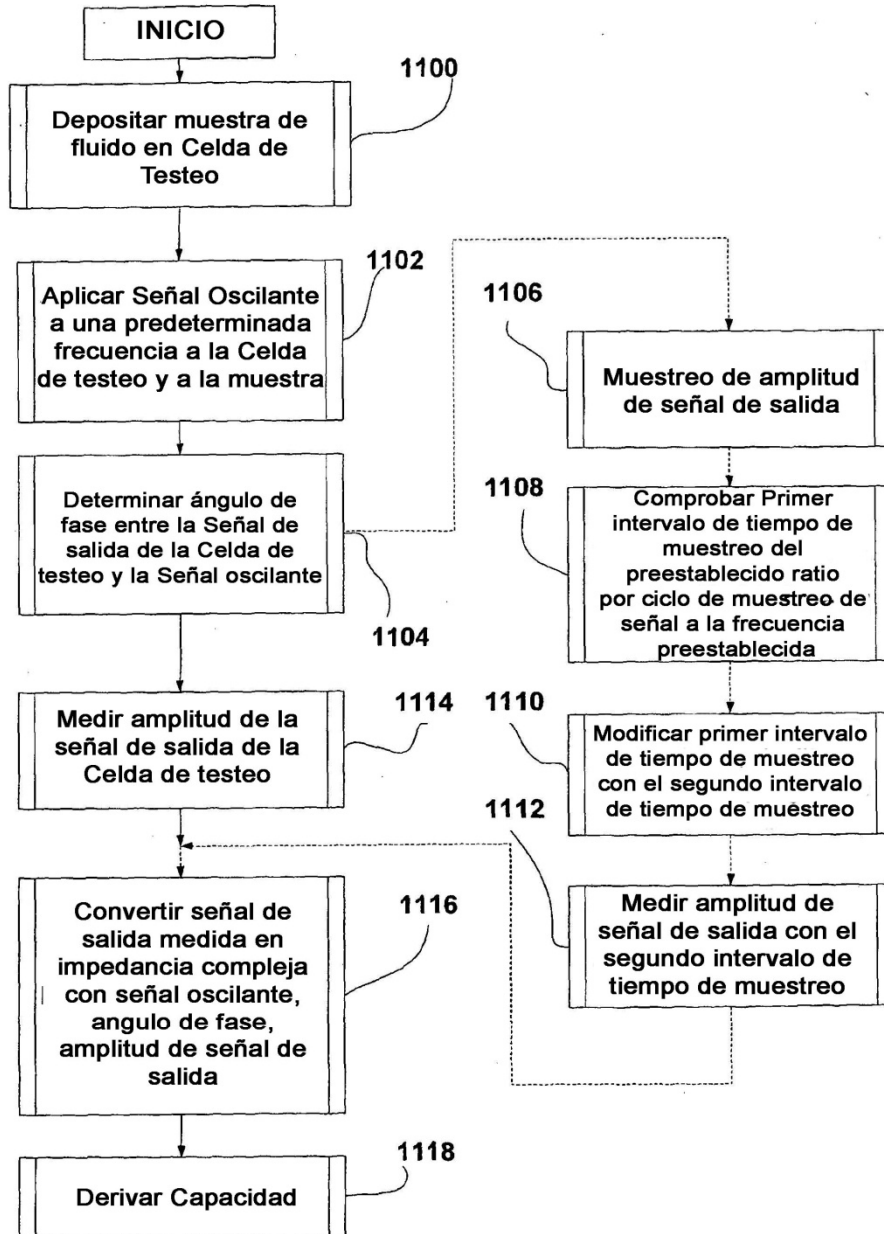


Fig. 11