(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 543 911**

(51) Int. CI.:

G01N 27/22 (2006.01)
G01N 33/487 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.08.2011 E 11758533 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.05.2015 EP 2678670**

(54) Título: **Detección de capacidad en ensayo electroquímico con comprobación mejorada de tiempo de muestreo**

(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:
25.08.2015

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

ELDER, DAVID

(74) Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

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

DESCRIPCIÓN

Detección de capacidad en ensayo electroquímico con comprobación mejorada de tiempo de muestreo

Antecedentes

El descubrimiento de analito en fluidos fisiológicos, como por ejemplo, la sangre o sus productos derivados, es de una gran importancia para la sociedad actual. Los ensayos de detección de analito tienen una gran variedad de aplicaciones, entre ellas, pruebas de laboratorio clínico, pruebas para realizar en casa, etc., en las que los resultados juegan un importante papel en la diagnosis y gestión de una gran variedad de patologías. Analitos de interés son la glucosa para el control de la diabetes, del colesterol, y similares. Para dar respuesta a la creciente relevancia de la detección de analitos, se han desarrollado diversos protocolos y dispositivos tanto para pruebas en casa como para pruebas clínicas.

Uno de los tipos de método que se emplea para detectar analitos es un método electroquímico. En estos métodos, se deposita una muestra acuosa en el pocillo de una placa de microtitulación celular en una célula electroquímica con dos electrodos, por ejemplo, un electrodo de trabajo y recuento. El analito reacciona con un reactivo redox (oxidación-reducción) formando una sustancia oxidable o reducible en una cantidad correspondiente a la concentración del analito. La cantidad de sustancia oxidable (o reducible) presente se calcula electroquímicamente y se refleja como la cantidad de analito presente en la muestra inicial.

Tales métodos son susceptibles de ineficacia y/o errores. Por ejemplo, las variaciones de temperatura pueden afectar a los resultados del método. Esto es especialmente relevante cuando el método se lleva a cabo en un entorno sin condiciones controladas, como ocurre a menudo en el caso de aplicaciones en casa o países del tercer mundo. También pueden darse errores cuando el tamaño de la muestra no es suficiente para conseguir resultados precisos. Las tiras de prueba parcialmente impregnadas pueden dar lugar a resultados inexactos ya que las corrientes eléctricas de la prueba de medición son proporcionales al área del electrodo impregnada con muestra. Así pues, las tiras de prueba parcialmente impregnadas, bajo ciertas condiciones, pueden obviar la existencia de una concentración de glucosa que no ha sido testada.

Para evitar algunos de estos problemas, los investigadores han vuelto a utilizar la capacitancia de la cámara de ensayo para asegurar el llenado suficiente del mismo. Se muestran y describen ejemplos en /WO 03/0692 y las patentes de EEUU nºs 6.856.125; 6.872.298; 7.195.704.

Resumen de la Invención

El demandante considera que los efectos de la resistencia de las bandas paralelas para las tiras de prueba de llenado del biosensor han sido ignoradas, lo que lleva a imprecisiones en la medición de la capacitancia en una tira de prueba, especialmente cuando se encuentra la resistencia en paralelo más baja. Ejemplos de realización de la invención toman en consideración este efecto y al mismo tiempo evitan la necesidad de determinar la resistencia de un biosensor electroquímico en la celda de ensayo.

En un aspecto, se proporciona un método de determinación de la capacitancia de una célula de ensayo del biosensor de una tira de prueba. La cámara de ensayo tiene por lo menos dos electrodos asociados a un microcontrolador. El método se puede conseguir de la siguiente forma: iniciando una reacción electroquímica de una muestra de deposición de la muestra en la cámara del biosensor; aplicando una señal oscilante de una frecuencia predeterminada a la cámara; determinar un primer intervalo de muestra-tiempo para la medición de una señal de salida en función de una predeterminada frecuencia de muestreo por ciclo de la señal de salida en la frecuencia predeterminada; probando la señal de salida de la cámara en un segundo muestreo de intervalo de distinto al del primer intervalo de muestra-tiempo, por lo que una magnitud de cada muestra de señal de salida se mide en cada sucesión de intervalo de segundo de tiempo de la muestra, en lugar del primer intervalo de tiempo; determinando el ángulo de fase entre la señal de salida y la oscilación de la señal de entrada de muestreo basada en la señal de salida de la toma de muestras; y calculando la capacitancia de la cámara del ángulo de la fase. En una variación de este aspecto, el segundo muestreo de intervalo de tiempo se basa en un tiempo predeterminado de desplazamiento con respecto a la primer intervalo de muestra de tiempo, o el primer muestreo de intervalo de tiempo se compone de una duración entre cada cambio de ritmo en la magnitud de la señal de salida; y el tiempo de desplazamiento se compone de un porcentaje del primer muestreo de intervalo de tiempo, cuyo porcentaje está compuesto por una serie de 5% a aproximadamente el 30% de la primera muestra de intervalo de tiempo. En otra variante de este aspecto, la verificación puede incluir: determinar la duración para una onda de la señal en la frecuencia predeterminada; dividiendo la duración durante un número de muestras de medición para cada una de las ondas para obtener una duración del tiempo; y establecer poner el primer muestreo de intervalo de tiempo que suele ser igual al tiempo de duración. En otra variante, la verificación puede incluir la evaluación de la señal de salida para determinar un periodo de tiempo entre cada cambio de ritmo de la señal de salida; y el establecimiento del primer muestreo de intervalo de tiempo, son en general, igual a la duración temporal. Además, se observa que en este aspecto, el tiempo de desplazamiento puede incluir un porcentaje del primer muestreo de intervalo de tiempo, cuyo porcentaje puede variar de 5% a aproximadamente el 30% de la primera muestra de intervalo de tiempo. En una

variación de este aspecto, el cálculo puede incluir el cálculo de la capacitancia con un ángulo de fase de compensación para justificar el desplazamiento de fase en un circuito utilizado para probar la señal de salida. En particular, el cálculo puede incluir el cálculo de capacitancia con una ecuación de la fórmula:

$$C = |i_T \sin(\Phi + \Phi_{COMP})| / 2\pi f V$$

donde:

C = capacitancia;
i_T = corriente total;
Φ = ángulo de fase entre corriente total y corriente de la resistencia;
Φ_{comp}= ángulo de fase de compensación;
f = frecuencia; y
V = voltaje.

En otra variante, el ángulo de fase de la compensación puede incluir cualquier valor de 3 a 20 grados. En una variante más particular, el ángulo de fase de compensación puede incluir alrededor de 11 grados. Es de notar que en otra variante, el cálculo puede incluir: muestreo de una pluralidad de salida de corriente de la cámara de un ciclo de frecuencia; obtener una medida de muestra de salida de corriente; restar la medida de cada muestra de la pluralidad de salidas de corriente; y extraer la raíz cuadrada de la media del valor al cuadrado de los valores negativos de la sustracción de la corriente total de salida. Por otra parte, el cálculo de la identificación de la muestra, por lo menos un ensayo cruzado sobre el punto de la corriente de negativo a positivo; e interpolando al menos un punto de paso de ensayo cruzado de la corriente para determinar un primer ángulo en que la corriente cambia de positiva a negativa o el negativo a positivo. Se observa, además, que al menos un punto de la corriente de cruce de interpolación puede incluir interpolación a otro punto de cruce de la toma de muestras para determinar otro ángulo en el que la corriente cambia de positivo a negativo o de negativo a positivo; y restando del otro ángulo de aproximadamente 180 grados para proporcionar un segundo ángulo. La substracción puede incluir además calcular un promedio de los ángulos primero y segundo. El cálculo puede incluir la determinación determinar una diferencia de ángulo entre la corriente de entrada oscilante y la corriente de salida como el ángulo de fase.

En otro aspecto, se proporciona un sistema de medición de analito que incluye una tira de prueba de analito y un medidor de analito. La tira de prueba de analito incluye un sustrato con un reactivo dispuesto al respecto y al menos dos electrodos próximos al reactivo en una cámara de prueba de la tira de prueba. El medidor de analito incluye un conector de puerto de la tira dispuesto para conectar a los dos electrodos, a una fuente de alimentación, y a un microcontrolador acoplado eléctricamente al conector del puerto de la tira y a la fuente de alimentación. El microcontrolador está programado para: iniciar una reacción electroquímica en la cámara del biosensor; aplicar un voltaje oscilante de una predeterminada frecuencia a la cámara; verificar un primer intervalo de muestra de tiempo para la señal de salida basado en una tasa predeterminada de muestreo por ciclo de la señal de salida en la frecuencia predeterminada; probar la señal de salida de la cámara en un segundo intervalo de tiempo de prueba diferente del primer intervalo de muestra de tiempo, segundo de tiempo de la muestra, en lugar del primer intervalo de tiempo; determinando el ángulo de fase entre la señal de salida y la oscilación de la señal de entrada de muestreo basada en la señal de salida de la toma de muestras; y calcular la capacitancia de la cámara basada en el ángulo determinado de la fase. En este sistema, el segundo muestreo de intervalo de tiempo se basa en un tiempo predeterminado de desplazamiento con respecto al primer intervalo de tiempo de muestreo. Además, el primer muestreo de intervalo de tiempo puede incluir una duración entre cada cambio de ritmo en la magnitud de la señal de salida. Específicamente, el tiempo de desviación puede incluir un porcentaje del primer intervalo de muestra de tiempo; y el porcentaje puede variar de 5% a aproximadamente el 30% del primer intervalo de muestra de tiempo.

Estas y otras incorporaciones, características y ventajas se harán evidentes para los especialistas en la técnica cuando se toma con referencia a la siguiente descripción más detallada de los diversos ejemplares de la invención en conjunción con los dibujos adjuntos que se describen en primer lugar brevemente.

Breve Descripción de las Figuras

Los dibujos adjuntos, y que forman parte de esta especificación, ilustran las realizaciones actualmente preferidas de la invención, y, junto con la descripción general dada anteriormente y la descripción detallada a continuación, sirve para explicar las características de la invención (en los que números similares representan elementos similares).

La figura 1 muestra un sistema de medición de analito que incluye un medidor de prueba de analitos y la tira de prueba.
La figura 2 muestra en vista esquemática simplificada un ejemplo de la placa de para la medición de la figura 1.
La figura 3A muestra una vista estallada de la tira de prueba de la figura 1.
La figura 3B muestra un esquema de modelo eléctrico de la cámara de ensayo 61 y un diagrama de

esquema de fasor del modelo de resistencia capacitiva.
La figura 4 muestra un esquema simplificado de los componentes para determinar la capacitancia de una tira de prueba impregnada.
La figura 5A muestra la aplicación de voltaje con el tiempo aplicado a la tira de prueba.
La figura 5B muestra la amplitud de respuesta de de salida de la tira de prueba con el paso del tiempo.
La figura 6A muestra una muestra de la salida de corriente indicada en el área 602.
La figura 6B muestra la salida de corriente alterna una vez que el componente de corriente continua ha sido eliminado de la muestra de datos de la figura 6A.
Las figuras 6C y 6D muestran el ángulo de fase entre el voltaje alterno aplicado a la tira de prueba y la corriente alterna de salida de la tira de prueba.
La figura 6E muestra una interpolación de los datos de muestreo para determinar el punto de cruce de la Figura 6D para la comparación con los puntos de cruce de la corriente aplicada de la figura 6C.
La figura 7A muestra una superposición de un modelo eléctrico sobre un esquema de una tira de la fig. 3A para mostrar diversas fuentes de resistencia de los respectivos componentes de la tira de prueba y la capacitancia de la celda de ensayo.
La figura 7B muestra una representación esquemática eléctrica del modelo de la celda de ensayo 61 y la resistencia de los conectores de la tira de prueba.
La figura 7C muestra un diagrama de fasor para el modelo de la fig. 7B.
La figura 7D muestra la mejora para una realización en comparación con los prototipos anteriores.
La figura 8A muestra las respuestas de salida de referencia en cuanto a la resistencia de la celda de prueba y la capacitancia de la celda de prueba en un modelo de referencia de la tira de prueba de la Figura 7B.
La figura 8B muestra las respuestas de salida reales en términos de resistencia de la celda de prueba y la capacitancia de la celda de ensayo en una tira de prueba real.
La figura 9A muestra una señal oscilante de salida como muestra por el sistema y mostrando que la señal se genera por 64 muestras diferentes actuales dando la señal de salida gradual o escalonada.
La figure 9B muestra una superposición de la muestra de la señal oscilante 904, en comparación con la señal de salida oscilante de referencia 902 donde la señal de muestra es de una tira de alta resistencia.
La figura 9C muestra una superposición de la señal oscilante 906 en comparación con señal de salida de referencia 902 donde la señal de muestra 906 es de una tira con resistencia inferior en comparación a la tira de resistencia de la Fig. 9B.
Las figuras 9D y 9E muestran en detalle el error causado por el cambio de ritmo en la salida a trozos o paso a paso de la señal 906 en comparación con la señal de salida sin problemas 902.
La figura 9F muestra gráficamente cómo el intervalo de tiempo de una primera tomada muestras se modifica mediante un desplazamiento para proporcionar un segundo intervalo de muestra de tiempo que tiene en cuenta medidas más exactas de capacitancia.

Modos de Llevar a Cabo la Invención

La siguiente descripción detallada se debe leer con referencia a los dibujos, en la que los elementos similares en dibujos diferentes están numerados idénticamente. Los dibujos, que no están necesariamente a escala, representan realizaciones seleccionadas y no están destinadas a limitar el alcance de la invención. La descripción detallada muestra a modo de ejemplo, sin limitarse a ellos, los principios de la invención. Esta descripción permitirá claramente a un experto en el arte para hacer y utilizar la invención, y describe varias incorporaciones, adaptaciones, variaciones, usos y alternativas de la invención, incluso lo que se cree que actualmente es el mejor modo de realizar la invención.

Tal como se utiliza en el presente documento, los términos "acerca de" o "aproximadamente" para los valores numéricos o rangos indican una adecuada tolerancia dimensional que permite la parte o el conjunto de los componentes para el uso previsto y descrito en este documento. Además, tal como se utiliza en el presente documento, los términos "paciente," "host," "usuario," y "sujeto" se refieren a cualquier sujeto humano o animal y que no están destinados a limitar los sistemas o los métodos para uso humano, a pesar de que el uso de la invención en un paciente humano represente la materialización preferida.

Los sistemas y métodos sujeto son adecuados para su uso en la determinación de una gran variedad de analitos en una amplia variedad de muestras, y son particularmente adecuados para el uso en la determinación de los analitos en toda la sangre, plasma, suero, líquido intersticial, o derivados de los mismos. En una realización 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, aproximadamente 5 segundos el tiempo de análisis), requiere una pequeña muestra (por ejemplo, aproximadamente 0,4 pL(microlitros)), y puede proporcionar una mayor fiabilidad y exactitud de las mediciones de glucosa sanguínea. En la reacción celular, la glucosa de la muestra puede ser oxidada a gluconolactona utilizando glucosa deshidrogenasa y se puede utilizar un mediador electroquímicamente activo para transportar los electrones de la enzima a un electrodo de trabajo. Se puede usar un potenciostato para aplicar un tri-pulso potencial en forma de onda y el contraelectrodo, teniendo como resultado transitorios de corriente de prueba utilizados para calcular la concentración de glucosa. Además, la información adicional obtenida de la corriente de prueba de los transitorios se puede utilizar para discriminar entre las muestras matrices y corregir la variabilidad en las muestras de sangre de hematocrito, variación de temperatura, componentes electroquímicamente

activos, e identificar posibles errores del sistema.

Los presentes métodos se pueden utilizar, en principio, con cualquier tipo de celda electroquímica teniendo separados el primer y segundo electrodos y una capa de reactivo. Por ejemplo, una celda electroquímica puede estar en forma de una tira de prueba. En un aspecto, la tira de prueba puede incluir dos electrodos opuestos separados por un separador delgado para definir una muestra de celda de prueba o de zona en la que se encuentra una capa de reactivo. Un experto en el arte apreciarán que otros tipos de tiras de prueba, incluyendo, por ejemplo, tiras de prueba con electrodos coplanares que también se pueden usar con los métodos descritos en este documento.

La figura 1 muestra un sistema de gestión de diabetes que incluye una unidad de gestión de datos de la diabetes 10 y un biosensor en forma de tira de prueba de glucosa 80. Tenga en cuenta que la unidad de gestión de datos de la diabetes (OMU) puede ser contemplada como una unidad de medición y gestión del analito, un medidor de glucosa, un medidor, y un dispositivo de medición del analito. En una realización, el OMU se puede combinar con un dispositivo de administración de insulina, un dispositivo de prueba de analito adicional, y un dispositivo de administración de fármacos. El DMU se puede conectar al ordenador 26 o al servidor 70 a través de un cable o una adecuada tecnología inalámbrica como, por ejemplo, GSM, CDMA, BlueTooth, WiFi y similares.

Haciendo referencia de nuevo a la Figura 1, el medidor de glucosa 10 puede incluir una caja 11, botones de interfaz de usuario (16,18, y 20], una pantalla 14, y una abertura del puerto de la tira 22. Los botones de la interfaz de usuario (16.18, y 20} se pueden configurar para permitir la entrada de datos, la navegación de menús, y la ejecución de los comandos. El botón de la interfaz de usuario 18 pueden tener la forma de un interruptor basculante de dos vías. Los datos pueden incluir valores representativos de la concentración de analito, y/o información, que están relacionados con la vida cotidiana de una persona. La información, que está relacionada con la vida cotidiana, puede incluir la ingesta de alimentos, el uso de fármacos, la aparición de controles de salud, y condición general de la salud y los niveles de ejercicio de un individuo.

Los componentes electrónicos del medidor 10 pueden disponer de una placa de circuitos 34 que está dentro de la caja 11. La figura 2 muestra (de forma esquemática simplificada) los componentes electrónicos dispuestos en una superficie superior de la tarjeta de circuitos 34. En la superficie superior, los componentes electrónicos pueden incluir una tira de apertura del puerto 308, un microcontrolador 38, una memoria flash no volátil 306, un puerto de datos 13, 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 conmutadores analógicos, un conductor de luz de fondo, y de una lectura borrable y programable eléctricamente (EEPROM, que no se muestra). El microcontrolador 38 se puede conectar eléctricamente a la tira de apertura del puerto 308, a la memoria flash no volátil 306, a los datos al puerto 13, al dock 42 en tiempo real , a la pluralidad de amplificadores operacionales (46 - 49), a la pluralidad de conmutadores analógicos, al controlador de retroiluminación, y al EEPROM.

En la figura 2, la pluralidad de amplificadores operacionales puede incluir amplificadores de etapa de operativa (46 y 47), un amplificador de trans-impedancia 48, y un conductor de polarización del amplificador operacional 49. La pluralidad de amplificadores operacionales se puede configurar para ofrecer proporcionar una parte de la función de potenciostato y la función de medición actual. La función del potenciostato se puede referir a la aplicación de un voltaje de prueba entre al menos dos electrodos de una tira de prueba. La función actual se puede referir a la medida de una corriente de prueba del voltaje de prueba. La medición actual se puede realizar con una corriente de convertidor de voltaje. El microcontrolador 38 puede estar en la forma de un microprocesador de señal mixta (MSP) como, por ejemplo, el Texas Instruments MSP 430. El MSP 430 se puede configurar para también realizar una parte de la función del potenciostato y la función de medición actual. Además, el MSP 430 también puede incluir memoria volátil y permanente. En otra realización, muchos de los componentes electrónicos pueden integrarse con el microcontrolador en forma de un circuito integrado de aplicación específica (ASIC).

La tira del conector del puerto 308 puede estar situada próxima a la tira de abertura del puerto 22 y configurada para formar una conexión eléctrica a la tira de prueba. La pantalla 14 puede estar en forma de una pantalla de cristal líquido para la elaboración de informes de medición de los niveles de glucosa, y para facilitar la entrada de información relacionada con el modo de vida. La pantalla 14 puede incluir opcionalmente un sistema de retroiluminación. Los datos del puerto 13 pueden aceptar un conector adecuado conectado a un cable de conexión, lo que permite al medidor 10 de glucosa estar vinculado a un dispositivo externo, como por ejemplo, un ordenador personal. Los datos del puerto 13 pueden estar en cualquier puerto que permita la transmisión de datos como, por ejemplo, un serial, USB, o un puerto paralelo.

El reloj del tiempo real 42 se puede configurar para mantener el tiempo actual en relación con la región geográfica en que se encuentra 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 super condensador 43. El DMU se puede configurar para que sea conectado eléctricamente a una fuente de alimentación, como por ejemplo, una batería. El super condensador 43 se puede configurar para proporcionar energía para un prolongado periodo de tiempo para alimentar el reloj de tiempo real 42 en caso de que haya una interrupción en el suministro de energía. Así, cuando una batería se descarga o se sustituye, el reloj en tiempo real no tiene que ser re-establecido por el usuario a un tiempo apropiado. El uso del reloj

de tiempo real 42 con super condensador 43 puede mitigar el riesgo de que un usuario pueda volver a ajustar el reloj de tiempo real 42 incorrectamente.

La figura 3A muestra un ejemplar de la tira de prueba 80, que incluye un cuerpo alargado que se extiende desde un extremo distal 80 a un extremo proximal 82, y tiene bordes laterales. Como se muestra aquí, la tira de prueba 80 también incluye una primera capa de electrodos 66a, capa 66b de aislamiento, una segunda capa 64a de electrodos, capa 64b de aislamiento, y un separador 60 metido entre las dos capas 64a y 66a de electrodos. La primera capa 66a del electrodo puede incluir un primer electrodo 67a, una primera pista de conexión 76, y un primer adaptador de contacto 47, donde la primera pista de conexión 76 conecta eléctricamente la primera capa 66a de electrodo al primer adaptador de contacto 67, tal como se muestra en las figs. 3A y 4. Tenga en cuenta que el primer electrodo 67a es una parte de la primera capa 66a de electrodos que está inmediatamente debajo de la capa de reactivo 72. Así mismo, la segunda capa 64a del electrodo puede incluir un segundo electrodo 67b, una segunda pista de conexión 78, y una segunda almohadilla de contacto 78, donde la segunda pista de conexión 78 se conecta eléctricamente al segundo electrodo 67b con la segunda almohadilla 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 capa 64a de electrodos que está encima de la capa de reactivo 72.

Como se muestra en la figura 3A, la celda de ensayo electroquímico de recepción de muestra 61 se define en el primer electrodo 67a, el segundo electrodo 67b, y el espaciador 60 cerca del extremo distal 80 de la tira de prueba 80. El primer electrodo 67a y el segundo electrodo 67b pueden definir la parte inferior y la parte superior de la muestra de la celda de ensayo electroquímico de recepción de prueba 61, respectivamente. Un área de corte 68 del espaciador 60 puede definir los flancos de la celda de ensayo electroquímico de recepción de prueba 61. En un aspecto, la celda de ensayo electroquímico de recepción de muestra 61 puede incluir puertos 70 que proporciona una muestra de entrada y/o una rejilla de ventilación. Por ejemplo, uno de los puertos puede permitir que una muestra de fluido de entrada y el otro puerto pueda hacer que el aire de salida. En una realización ejemplar, la primera capa 66a de electrodo y la segunda capa 64a de electrodo se puedan hacer de paladio por pulverización catódica y por bombardeo iónico, respectivamente. Los materiales adecuados que se pueden emplear como espaciador 60 incluyen una variedad de materiales aislantes, como, por ejemplo, los plásticos (por ejemplo, PET, PETG, poliamida, policarbonato, poliestireno), el silicio, cerámica, vidrio, adhesivos, y combinaciones de los mismos. En una realización, el espaciador 60 puede estar en la forma de un adhesivo de doble cara revestida en lados opuestos de una hoja de poliéster donde el adhesivo puede ser sensible a la presión o activado por calor.

En referencia a la fig. 3A, el área del primer electrodo y el segundo electrodo se puede definir por los dos bordes laterales y el área de corte 68. Tenga en cuenta que la zona se puede definir como la superficie de la capa de electrodos que se moja por la muestra líquida. En una realización, la porción adhesiva del espaciador 60 se puede entremezclar y/o parcialmente disolver parcialmente la capa de reactivo para que el adhesivo forme un vínculo con la primera capa 66A del electrodo. Este tipo de adhesivo ayuda a definir la parte de la capa de electrodos que se puede humedecer por la muestra de líquido y también oxidación de electrones o mediador de electrones reducidos.

Ya sea el primer electrodo o el segundo electrodo pueden realizar la función de un electrodo de trabajo en función de la magnitud y/o la polaridad del voltaje de la prueba aplicada. El electrodo de trabajo podrá medir una corriente restrictiva de prueba que es proporcional a la concentración reducida del mediador. Por ejemplo, si la corriente que limita la especie es un mediador reducido (por ejemplo, ferrocianuro), entonces puede ser oxidada en el primer electrodo siempre que el voltaje de prueba sea lo suficientemente menor que el potencial redox del mediador con respecto al segundo electrodo. En una situación de este tipo, el primer electrodo realiza la función del electrodo de trabajo y el segundo electrodo realiza la función de un contraelectrodo de referencia. Tenga en cuenta que un experto en el arte puede referirse a un contraelectrodo/electrodo de referencia simplemente como un electrodo de referencia o un contraelectrodo. Una oxidación restrictiva se produce cuando todo el mediador reducido se agote en la superficie de trabajo del electrodo tanto que la corriente medida de oxidación sea proporcional al flujo del mediador reducido que difunde la solución al por mayor hacia el electrodo de trabajo, la superficie. El término solución que al por mayor se refiere a una parte de la solución lo suficientemente lejos del electrodo de trabajo donde el mediador reducido no está situado dentro de una zona de reducción. Debe notarse que a menos que se indique de otro modo para la tira de ensayo 80, todos los potenciales aplicados por metro de prueba 10 serán indicados más adelante con respecto al segundo electrodo. Asimismo, si el voltaje de prueba es lo suficientemente más grande que el potencial de mediador de redox, entonces el mediador reducido se puede oxidar en el segundo electrodo como una corriente restrictiva. En una situación de este tipo, el segundo electrodo realiza la función del electrodo de trabajo y el primer electrodo realiza la función de un contraelectrodo de referencia. Los detalles con respecto a la tira ejemplar de prueba, el funcionamiento de la tira y el medidor de prueba se encuentran en la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos Nº. 20090301899, que se integra por referencia en su totalidad en el presente documento, con una copia adjunta al Apéndice.

Haciendo referencia a la fig. 3A, la tira de prueba 80 puede incluir uno o más electrodos de trabajo y un contraelectrodo. La tira de prueba 80 también puede incluir una pluralidad de almohadillas eléctricas de contacto, donde cada electrodo puede estar en comunicación eléctrica con, por lo menos, una almohadilla eléctrica de contacto. El conector del puerto de la tira 308 se puede configurar para comunicar eléctricamente a las almohadillas eléctricas de contacto y formar comunicación eléctrica con los electrodos. La tira de prueba 80 puede incluir una

capa de reactivo que esté dispuesta, al menos, sobre un electrodo. La capa del reactivo puede incluir una enzima y un mediador. Las enzimas ejemplares apropiadas para utilizar en la capa de reactivo incluyen glucosa oxidasa, glucosa deshidrogenasa (con cofactor de quinona de pirroloquinolina, "PQQ."), y glucosa deshidrogenasa (con cofactor de adenina dinucleótida, "FAD"). Un mediador ejemplar apropiado para utilizar en la capa de reactivo incluye ferrocianuro, que en este caso está de forma oxidada. La capa del reactivo puede estar configurada para transformar físicamente la glucosa en un producto secundario enzimático y en el proceso genera una cantidad de mediador reducido (por ejemplo, ferrocianuro) que es proporcional a la concentración de la glucosa. El electrodo de trabajo puede entonces medir una concentración del mediador reducido en forma de corriente. A su vez, el medidor de glucosa 10 puede convertir la magnitud actual en una concentración de glucosa. Los detalles de la tira de prueba preferida se proporciona en las Patentes U.S. Nºs. 6179979; 6193873; 6284125; 6413410; 6475372; 6716577; 6749887; 6863801;6890421; 7045046; 7291256; 7498132.

La figura 4 muestra, de forma esquemática simplificada, de diversos componentes funcionales utilizados para la determinación de capacitancia. En particular, los componentes incluyen un microcontrolador 300. Una materialización preferida del microcontrolador 300 está disponible de Texas Instrument como el modelo MSP430 microcontrolador de baja potencia. El microcontrolador ("MC") 300 se puede proporcionar con salida OAC e incorporada la conversión A-D. MC 300 se conecta convenientemente a una pantalla LCD 304 para proporcionar una presentación de los resultados de la prueba u otra información relacionada con los resultados de la prueba. La memoria 306 está conectada eléctricamente al MC 300 para el almacenamiento de los resultados de la prueba, corriente detectada y otra información o datos necesarios. La tira de la prueba se puede asociar para una medida de prueba a través de un conector de puerto de tira ("SPC") 308. SPC 308 permite a la tira de prueba comunicar con el MC300 a través de una primera almohadilla de contacto 47a , 47b y una segunda almohadilla de contacto 43. La segunda almohadilla de contacto 43 se puede utilizar para establecer una conexión eléctrica al medidor de la prueba a través de una muesca en forma de U 45, como se muestra en la FIG. 4. SPC 308 también se puede proporcionar con los conectores de electrodo 308a y 308c. La primera almohadilla de contacto 47 puede incluir dos clavijas indicadas como 47a y 47b. En una materialización ejemplar, los primeros conectores de electrodo 3Q8a y 308c conectan por separado a las clavijas 47a y 47b, respectivamente. El segundo conector de electrodo 308b puede conectar a una segunda almohadilla de contacto 43. El medidor de la prueba 10 puede medir la resistencia o continuidad eléctrica entre las clavijas 47a y 47b para determinar si la tira de la prueba 80 está conectada eléctricamente al medidor de la prueba 10.

En referencia a la Figura 4, el SPC 308 se conecta al interruptor 310. El interruptor 310 está conectado al conductor de polarización 312. El conductor de polarización 312 se proporciona con la señal DAC 312a; la unidad actual 312b y la señal del interruptor 312c. El MC 300 proporciona la señal DAC 312a, que incluye voltajes análogos en la gama 0 a Vref (por ejemplo, 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 a un amplificador seguidor de tensión. La señal de salida DAC 312a se escala a Vref/2 + /- 400mV escala total. El amplificador operacional en el conductor de polarización produce este voltaje directamente al MC 300 como línea de la línea conductora 312d. El voltaje de línea 312d se genera con respecto a la tierra virtual Vref/2. Así que para conducir una polarización conveniente (por ejemplo, aproximadamente 20m V), el DAC debe conducir (a través de un escalador adecuado) aproximadamente 1.044V. Para conducir una polarización de aproximadamente + 300mV, el DAC debe proporcionar generalmente más o menos 1.324V, y para la polarización -300mV, el DAC debe proporcionar generalmente alrededor de 0.724V. El circuito del conductor de polarización 312 también genera la onda senoidal de 109Hz, que se utiliza para llenar la detección a través de la medición de la capacitancia.

Por otro lado, si la señal de corriente de tracción 312a al conductor de polarización 312 se mantiene alta, la salida DAC se escala a aproximadamente O a aproximadamente escala 60mVfull. El interruptor de señal 312c también se puede activar, haciendo que la trayectoria de corriente a través de la tira de prueba se desvíe a través de 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 la resistencia para que sea la misma que la del conductor de escalado DAC - produciendo en este caso una corriente de aproximadamente 600nA. Esta corriente se utiliza para la detección de la muestra para iniciar una medición de prueba.

El conductor de polarización 312 también está conectado a un circuito amplificador de trans-impedancia ("circuito TIA") 314. El circuito TIA 314 convierte la corriente que fluye aunque la capa del electrodo de la tira 66a (por ejemplo, el paladio) a la capa del electrodo 64a (por ejemplo, el oro) contacte en un voltaje. La ganancia total se controla por una resistencia en el circuito TIA 314. Debido a que la tira 80 es una carga sumamente capacitiva, los amplificadores de compensación baja normales tienden a oscilar. Por esta razón se proporciona un amplificador operacional de bajo costo en el circuito TIA 314 como un búfer de ganancia unitaria e integrada dentro del bucle de retroalimentación general. Como un bloque funcional, el circuito 314 actúa como un sistema doble de amplificador operacional con ambos, alta capacidad de transmisión y baja compensación de voltaje. El circuito TIA 314 también utiliza un suelo virtual (o la tierra virtual) para generar la polarización de 1.024V en la capa del electrodo 64a (por ejemplo, el oro) de contacto de SPC 308. El circuito 314 también está conectado a un circuito amplificador Vref 316. Este circuito, cuando está en el modo de medición de corriente, utiliza un conjunto de carril de tierra virtual en Vref/2 (aproximadamente 1.024V), que permite que se midan ambas corrientes, positivas y negativas. Este voltaje alimenta

toda la etapa del amplificador de ganancia 318. Para prevenir que cualquier carga de circuito "tire" de este voltaje, se puede utilizar un amplificador de búfer de ganancia dentro del circuito amplificador Vref 316.

La señal de corriente de la tira 314a del circuito TIA 314 y el carril virtual de tierra 316a (~Vref/ 2) del amplificador de referencia de voltaje 316 se escalan a medida que son necesarios para las diversas etapas del ciclo de medición de la prueba. En la materialización ejemplar, se proporciona MC 300 con cuatro canales de señal amplificada presentida de la tira de prueba con diferentes amplificaciones de la corriente presentida como la necesidad para las diferentes etapas del ciclo de medición de la tira de prueba durante un ensayo de analito.

En una materialización, el medidor de prueba 10 pueden aplicar un voltaje de prueba y/o una corriente entre la primera almohadilla de contacto 47 y la segunda almohadilla de contacto 43 de la tira de prueba 80 Una vez el medidor de prueba 10 reconoce que se ha insertado la tira 80, el medidor de prueba 10 da vueltas e inicia un modo de detección de líquido. En una materialización, el medidor trata de conducir una pequeña corriente (por ejemplo 0,2 a 1 pA) a través de la tira 80. Cuando no hay muestra presente, la resistencia es mayor que varios Mega Ohmios, el voltaje de accionamiento en el amplificador operacional, trata de aplicar la corriente que va al carril. Cuando se introduce una muestra la resistencia cae precipitadamente y el voltaje de accionamiento sigue. Cuando el voltaje de accionamiento caer por debajo de un umbral predeterminado se inicia la secuencia de la prueba.

La figura 5A muestra el voltaje para aplicar entre los electrodos. El tiempo cero se toma cuando el método de detección de la prueba ha detectado que una primera prueba comienza a llenar la tira. Tenga en cuenta que el componente de onda sinusoidal que se muestra en aproximadamente 1,3 segundos en la Figura 5A no se dibuja en la escala de tiempo correcta para propósitos de ilustración.

Después de que se haya detectado una muestra en la cámara de la tira de prueba 61, el voltaje entre los electrodos de la tira da un paso a un voltaje conveniente en milivoltios de magnitud y se mantiene para un cantidad de tiempo fijo, por ejemplo, aproximadamente 1 segundo, una vez dado el paso a un voltaje más alto mantenido para una cantidad de tiempo fijo, entonces un voltaje de onda sinusoidal se aplica encima del voltaje DC para una cantidad de tiempo fijo, entonces el voltaje DC se aplica para una cantidad adicional de tiempo, luego se invierte a un voltaje negativo y se mantiene para una cantidad de tiempo fijo. El voltaje se desconecta entonces de la tira. Esta serie de voltajes aplicados general una corriente transitoria tal como la que se muestra en la Figura 5B.

En la Figura 5B, la señal de corriente de aproximadamente 0 a aproximadamente 1 segundo (así como las muestras posteriores de corriente) se puede utilizar para comprobar errores y para distinguir una muestra de solución de control de una muestra de sangre. La señal de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 segundos se analiza para obtener un resultado de glucosa. La señal durante este período también se analiza para varios errores. La señal de aproximadamente 1,3 a 1,4 segundos se utiliza para detectar si el sensor está o no lleno completamente con la muestra. La corriente de 1,3 a 1,32 segundos, indicado aquí como traza 500, se prueba en aproximadamente 150 intervalos de microsegundo para determinar si el volumen suficiente de líquido fisiológico ha llenado la cámara 61 de la tira de prueba.

En una materialización para realizar un control de volumen suficiente, se utiliza una medida de capacitancia para inferir suficiente relleno de analito de la cámara 61 de la tira de prueba 80. Una magnitud bf de la capacitancia puede ser proporcional al de un electrodo que ha sido recubierto con líquido de muestra. Una vez se mide la magnitud de la capacitancia, si el valor es más grande que un umbral y así la tira de prueba tiene un volumen suficiente de líquido para una medida exacta, se puede producir una concentración de glucosa. Pero si el valor no es más grande que un umbral, indicando que la tira de prueba tiene volumen insuficiente de líquido para una medida exacta, y entonces se puede producir un mensaje de error.

Después de que se haya detectado en la tira de prueba de células de ensayo electroquímica 61, el voltaje entre los electrodos de la tira da un paso a un voltaje conveniente en milivoltios de magnitud y se mantiene para un cantidad de tiempo fijo, por ejemplo, aproximadamente 1 segundo, una vez dado el paso a un voltaje más alto y mantenido para una cantidad de tiempo fijo, entonces un voltaje de onda sinusoidal se aplica encima del voltaje OC para una cantidad de tiempo fijo, entonces el voltaje DC se aplica para una cantidad adicional de tiempo, luego se invierte a un voltaje negativo y se mantiene para una cantidad de tiempo fijo. El voltaje se desconecta entonces de la tira. Esta serie de voltajes aplicados genera una corriente transitoria tal como la que se muestra en la Figura 5B.

En un método para medir la capacitancia, se aplica a la tira de prueba un voltaje de prueba que tiene un componente constante y un componente oscilando. En ese caso, la corriente de prueba resultante puede ser matemáticamente procesada, como se describe en detalle más adelante, para determinar el valor de capacitancia.

El solicitante cree que la cámara de prueba del biosensor 61 con las capas de electrodo se puede modelar en forma de un circuito que tiene una resistencia y un condensador paralelos como se muestra en la Fig. 3B.

En este modelo de la Fig. 3B, R representa la resistencia encontrada por la corriente y C representa una capacitancia que resulta de la combinación del líquido 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, a través de los respectivos electrodos dispuestos en la cámara, y se mide una corriente de la cámara. Se cree que el llenado de la cámara 61 se cree que es en general una medida de la capacitancia solamente y así cualquier resistencia parasitaria, como, por ejemplo, R, no se debe incluir en cualquier determinación o cálculo de la capacitancia. De ahí, en la medición o detección de la corriente, se cree que cualquier resistencia parasitaria afecta a la corriente medida. El solicitante ha descubierto, sin embargo, una técnica para derivar la capacitancia sin requerir la utilización o el conocimiento de la resistencia a través de la cámara como modelado anteriormente. Para explicar aún más esta técnica, se justifica una discusión breve de la base matemática que subyace en la técnica.

Según la Ley de KirchhofPs, la corriente total(i_T) a través del circuito de la Fig. 3B es aproximadamente la suma de la corriente que fluye por la resistencia(i_r) y por el condensador (i_c). Cuando se aplica un voltaje V alterno (medido como RMS), la corriente de la resistencia (i_r) se puede expresar como:

$$i_R = V/R \qquad \text{Ec.1}$$

[0063] La corriente del condensador (ic) se puede expresar como:

$$i_C = j\omega CV \qquad \text{Ec.2}$$

Donde:

j es un número operador imaginario que indica que corriente dirige el voltaje por aproximadamente 90 grados en un condensador; y

ω es la frecuencia angular 2πf donde f es frecuencia en el Hertzio.

La suma de estos componentes se muestra en el esquema fasor de la Fig. 3B. En el esquema de fasor, Φ representa el ángulo de fase de la entrada en comparación con la salida. El ángulo de fase Φ está determinado por la función trigonométrica siguiente:

$$\tan\Phi = I_C/I_R \qquad \text{Ec.3}$$

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

$$i_T^2 = i_C^2 + i_R^2 \qquad \text{Ec.4}$$

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

$$i_C^2 = i_T^2 - i_C^2/(\tan\Phi)^2 \qquad \text{Ec.5}$$

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

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

Reordenando para C y expandiendo 0, la capacitancia llega a ser:

$$C = (\sqrt{(i_T^2 * (\tan\Phi)^2/((\tan\Phi)^2 + 1))}/2\pi fV \qquad \text{Ec.7}$$

La simplificación de la Ec. 7 conduce a:

$$C = |(i_T \sin\Phi)|/2\pi fV \qquad \text{Ec.8}$$

Se puede observar que la Eq. 8 no menciona a la corriente de la resistencia. Por lo tanto, si el sistema puede conducir un voltaje alterno con frecuencia/y raíz de media-cuadrado ("RMS") amplitud V y medir la corriente total i_T como valor RMS y el ángulo de fase Φ, la capacitancia C de la cámara de ensayo 61 puede calcularse con precisión sin tener que determinar la resistencia en la cámara de ensayo del biosensor. Se cree que esto es de beneficio

substancial porque la resistencia de la tira del biosensor es difícil de medir, y varía sobre los 5 segundos de tiempo de ensayo. Se cree que la resistencia surge de cuántos portadores de carga pueden fluir a través de la tira para una polarización eléctrica dada (voltaje), y es por lo tanto dependiente de la reacción. En el segundo punto en el ensayo 1.3, se espera que la sea algo de 10kΩ a quizás 100kΩ. De ahí, no teniendo que determinar la resistencia en la cámara del biosensor ni aún la resistencia en el circuito de medición, tales como una resistencia, la invención del demandante ha avanzado el estado de la técnica en la mejora de toda la tira de prueba.

La materialización de una técnica ejemplar determina la capacitancia C basada en la Eq. 8 que puede entenderse en relación con las Figuras 6A, 6B, 6C, 6D, 6E y 7. Como se ilustra en la FIG. 5A y en la Figura 7, un voltaje de prueba AC (±50 mV pico a pico) de aproximadamente 109 Hz se puede aplicar para 2 ciclos durante aproximadamente 1 * 1,3 segundos o por lo menos un ciclo. En las materializaciones preferidas, el primer ciclo se puede utilizar como un pulso acondicionado y el segundo ciclo se puede utilizar para determinar la capacitancia. El voltaje alternativo de prueba pueden ser de una forma de onda adecuada, como, por ejemplo, una onda sinusoidal de aproximadamente 109 Hercios con aproximadamente 50 milivoltios pico (Fig. 6C). La toma de muestras puede ser de cualquier tamaño adecuado para el muestreo por ciclo, como, por ejemplo unas 64-65 muestras por ciclo, como se muestra a continuación en la Figura 6A. Por lo tanto, cada una de las muestras representa aproximadamente 5.6 grados de la onda sinusoidal ejemplar.

En la Figura 6A, el sistema añade un desplazamiento de voltaje de corriente directa a la alternancia de corriente de polarización y, por tanto, las muestras medidas en la Figura 6A también tendrán un desplazamiento de corriente, que debe ser eliminado mediante los pasos 706 y 708 para determinar la corriente total i_T según un ejemplo de la técnica del solicitante.

En esta técnica, la media de todas las muestras 64-6S, a las que se hace referencia aquí como 602, en la Figura 6A se deriva, que proporcionará un umbral para la corriente cero del componente AC de las muestras. Una de las ventajas de esta derivación es que el ruido de las muestras se promedia. Para cada punto de muestreo, el valor medio se resta de cada punto de muestreo, lo que se traduce en aislar el componente de corriente alterna, que aquí se muestra en la Figura 6B. A partir de ese momento, el valor RMS de todos los valores negativos se adopta para ofrecer una magnitud substancialmente de la corriente total/ |/r . Se observa que el valor de RMS de los valores positivos también se podría tomar, pero el solicitante cree que los valores positivos son inconexos debidos a que se dividen a través de los primeros y cuartos cuadrantes del ciclo general, y por lo tanto se prefieren los valores negativos. Una vez que las muestras 602 han sido manipuladas para quitar la desviación de DC, las muestras pueden estar planeadas para mostrar la salida de la corriente con el tiempo, como se mencionó aquí en 604 en la Figura 6B.

Para determinar el ángulo de fase , el sistema o el procesador 300, apropiadamente programado puede comparar el voltaje de entrada oscilando, mostrado aquí en la Figura 6C a la corriente de salida oscilando para determinar el ángulo de fase. En las materializaciones preferidas, los datos probados 604 se analizan para determinar un punto de paso de la corriente positiva a la negativa. Debido a que el muestreo se basa en un número distinto de muestras, la interpolación se puede utilizar para determinar substancialmente cuando la corriente de salida cruza la línea de corriente cero. En la materialización descrita aquí, el ángulo de fase Φ es menos de 90 grados y aproximadamente 87 grados. Para una mayor certeza, la interpolación se puede realizar en otro punto de paso con aproximadamente 180 grados restado de este segundo punto interpolado. Los dos valores interpolados deben estar dentro de unos grados y se pueden promediar para aumentar la certeza.

Una vez el ángulo de fase ha sido derivado, se puede calcular la capacitancia utilizando la Eq. 8. Una vez que la capacitancia de la tira de prueba 80 ha sido determinada, se puede realizar una calibración de dos-puntos para normalizar el valor de capacitancia a un valor que es independiente de cualquier tolerancia de los componentes analógicos (por ejemplo, las resistencias, los condensadores, amplificadores operacionales, los interruptores y cosas por el estilo). En resumen, la calibración de los dos puntos se realiza: colocando un condensador 550nF con 30k de resistencia en paralelo a través de la entrada de medición; el medidor para medir la capacitancia, y anotar el valor producido; coloque un 800nF condensador con 30k resistencia en paralelo a través de la medición de entrada; ordenar al medidor que mida la capacitancia, y anotar el valor producido. Estos dos puntos darán una indicación de la ganancia y la desviación de la capacidad de medición de ese caso de hardware en particular (no el diseño). Se calculan entonces una pendiente y la desviación 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 se aplican la pendiente y la desviación almacenadas para corregir la medida.

Después de terminar la calibración del dispositivo, se hace una evaluación para determinar si la cámara de prueba 61 se ha llenado lo suficientemente de líquido de prueba. La evaluación se puede basar en una magnitud de capacitancia de por lo menos 65% a 85% de un valor medio de capacitancia derivado de una muestra grande de buen llenado de tiras de prueba.

Aunque la característica técnica descrita arriba se cree que es suficiente para su uso previsto, se cree que una medición de capacitancia más robusta se puede hacer con un modelo más completo. Como tal, el solicitante cree que la tira de prueba del biosensor 80 y la célula de prueba 61 con las capas de electrodo en la Fig. 3A pueden

representarse como una serie de resistencias $R_{Pdcontacto,}$ R_{Pdcapa}, $R_{AuContact}$; y R_{Aucapa} en la Fig. 7A, y la célula de prueba 61 se puede representar como un circuito paralelo de resistencia-condensador que tiene conductividad R_{Celda} y $C_{DoubleLayer}$ en la Fig. 7A. Las resistencias de la tira 80 y la resistencia-condensador paralela de la célula de prueba 61 pueden modelarse en forma de un circuito que tiene una resistencia de la serie R_{tira} para la tira de oro y las capas de paladio y para una resistencia en paralelo R_{celda} y el circuito condensador C para la célula de prueba 61 como se muestra en la Fig. 76. En este modelo de la Fig. 7B, el sistema puede conducir un voltaje alterno con frecuencia/y raíz media cuadrada ("RMS") de amplitud V, y la corriente total de medición ir como valor RMS y ángulo de fase Φ, la capacitancia C de la célula de prueba 61 se puede derivar con la desviación apropiada para explicar la resistencia de la tira R_{tira} y cualquier desplazamiento de la fase causado por el circuito de medición.

Mediante la utilización de mediciones reales y el modelado matemático, se determinó que la resistencia de la tira Rs estaba en el intervalo de aproximadamente 120 Ohmios a aproximadamente 150 Ohmios (con aproximadamente 135 Ohmios siendo común) dependiendo de la variación de la resistencia de los contactos Au y Pd, se creía que la resistencia para R_{tira} en la gama de aproximadamente 150 Ohmios fueron insignificantes en comparación a la impedancia mucho más grande de R_{celda} y C_{celda}- por lo tanto, con la suposición de que el valor nominal para R_{celda} es aproximadamente 33 kilo- Ohmios y C_{celda} de aproximadamente 600 nanofaradios en 109 Hertzio, el ángulo de fase fue aproximadamente 85,6 grados. Sin embargo, con la resistencia de R_{tira} (~ 150 Ohmios) añadida a la célula, el ángulo de fase medido llegó a ser aproximadamente 82,7 grados, una diferencia de aproximadamente 3,5 grados. Si bien pequeña, esta diferencia se cree que tiene un impacto significativo en la medición de la capacitancia. Además, mientras la etapa de trans-impedancia 314 (Fig. 4) no tiene prácticamente ningún cambio de fase asociado con esta etapa (el desplazamiento de fase que es de cerca de 0,007 grados en alrededor de 109 Hz), la etapa de ganancia 318 (Fig. 4) en aproximadamente 109 Hz mostraron un desplazamiento de fase de aproximadamente 6,1 grados nominalmente. Este desplazamiento adicional de la fase se puede compensar por la introducción de un valor de compensación <bcos4r para explicar los cambios de fase causados por R_{tira} y las varias etapas del circuito en la Fig. 4. El valor de la compensación , se puede aplicar ahora a la Ecuación 8 para dar una medición más exacta de capacitancia en la Ecuación 9.

$$C = \left| i_T \sin(\Phi + \Phi_{COMP}) \right| / 2\pi f V \qquad \text{Ec.9}$$

En las materializaciones preferidas, el ángulo de fase de compensación Φ_{COMP} oscila desde aproximadamente 3 hasta aproximadamente 25 grados y preferiblemente aproximadamente 11 grados.

Para demostrar las mejoras producidas por su técnica de arriba, los experimentos se llevaron a cabo para determinar la capacidad de la técnica para determinar la capacitancia a pesar de los niveles crecientes de interferentes, que afectaría normalmente a la respuesta de la capacitancia. La figura 7D muestra la capacitancia medida para variar los niveles de interferencia del ácido gentísico en prototipos diferentes. El prototipo Ml era un sistema de medición de glucosa en sangre disponible en los Países Bajos bajo el nombre comercial de Verio y utilizado sin ningún tipo de corrección de ángulo de fase; Prototipo #2 era un sistema de medición de glucosa en sangre disponible en Francia bajo el nombre comercial de Verio Pro; Prototipo #3 es semejante al Prototipo #2 pero utilizado con la Ecuación 9 y junto con un ángulo de fase compensado de aproximadamente 6 grados para explicar la medición del circuito; y el Prototipo #4 que es el Prototipo #3 con 11 grados de compensación del ángulo de fase con la tira calibrada para una resistencia de Tira R_{tira} de acerca de Ohmios de 150. Los números "0 1 2 3 4" indican el aumento de los niveles de ácido gentísico añadido al volumen de sangre y solución salina. En particular, en el nivel "0", se añade ácido gentísico; en el nivel "1", la concentración es aproximadamente de 0,45 mg por decilitro; en el nivel "2", la concentración es aproximadamente de 0,90 mg/dl; en el nivel "3", la concentración es aproximadamente de 1,35 mg/dl; y en el nivel "A" , la concentración es aproximadamente de 1,8 mg/dl. Los parámetros utilizados para la Figura 70 se proporcionan abajo en la Tabla 1 donde el " Nivel de la Prueba" es la concentración final de ácido gentísico en las muestras utilizadas en los experimentos donde el nivel 0 significa que no hay ácido gentísico en la muestra, el nivel 1 significa que aproximadamente 0,45 mg de ácido gentísico por decilitro del volumen de muestra; el nivel 2 significa aproximadamente 0,90 mg/dl; el nivel 3 significa aproximadamente 1,35 mg/dl y el nivel 4 significa aproximadamente 1,8 mg/dl, cuyas muestras incluyen el volumen en sangre junto con el interferente (es decir, gentísico) y solución salina para dar las muestras de ensayo de microlitro 4000 en concentraciones variables.

Nivel de Prueba	Volumen en sangre	Volumen interferente de la Solución µL	Volumen salino (µL)
4 (1.80mg/dL)	3800	200	0
3<1.35mg/dl)	3800	150	50
2 (0.90mg/dL)	3800	100	100
1 (0.45mg/dl)	3800	50	150
0 (0 mg/dL)	3800	0	200

De acuerdo a la Fig. 7D, el solicitante se da cuenta que a un nivel más alto de concentración ácida tiene el efecto de reducir la resistencia de la célula de prueba, R_{celda}- Para el Prototipo #1, el promedio de capacitancia medida es de aproximadamente 552 nanofaradios sin cualquier ácido de gentísico en la muestra. Como se añade el nivel de ácido gentísico, el valor de la capacitancia aumenta a aproximadamente 599 nanofaradios para un intervalo de aproximadamente 47 nanofaradios. Para el Prototipo #2, aumentando el nivel de ácido de gentísico causó que las magnitudes de capacitancia disminuyeran de un promedio de aproximadamente 625 nanofaradios (sin ácido de gentísico) a aproximadamente 573 nanofaradios, ni un intervalo de aproximadamente 52 nanofaradios. Con compensación de ángulo de fase para el circuito de medición, el Prototipo #3 mostró una disminución de un promedio de 635 nanofaradios (sin ácido gentísico agregado) a aproximadamente 607 nanofaradios, o el intervalo de aproximadamente 28 nanofaradios. Por contraste, con la compensación del ángulo de fase y la utilización del conjunto de resistencia de tira en aproximadamente 150 ohmios, el Prototipo #4 mostró una disminución de un promedio de aproximadamente 598 nanofaradios a aproximadamente 586 nanofaradios, un intervalo de aproximadamente 12 nanofaradios o una reducción de más de 50% del Prototipo #3. El solicitante se da cuenta que no sólo es el intervalo entre la capacitancia media más alta y la disminución de la capacitancia más baja, la variación entre la magnitud más alta y más baja de capacitancia para cada nivel de ácido de ácido gentísico (el área de cada rectángulo orientado verticalmente) es más pequeño que los Prototipos del #2 al #4. Estos resultados indican que medidas de capacitancia llegaron a ser menos sensibles a varios niveles de interferentes como el ácido gentísico con el uso de las técnicas del solicitante.

El circuito de modelado de la Figura 7B predijo una respuesta de la célula de prueba electroquímica 61 que varía como una función de la capacitancia de la célula de prueba electroquímica (CCEU), la resistencia de la célula de prueba electroquímica (R_{celda})# y la resistencia de tira (R_{tira}) se muestran aquí en la Figura 8A. Como se puede ver en la Fig. 8A, cuando se supone que la resistencia de la tira debe estar cerca de aproximadamente cero ohmios, la respuesta predictiva o la respuesta capacitiva de referencia de la célula de prueba electroquímica 61 (indicado por línea 700) es generalmente lineal (aproximadamente 435 nanofaradios) sobre una gama de la resistencia de la célula de prueba de aproximadamente 120 kilo-ohmios a aproximadamente 20 kilo-ohmios en cuyo punto la respuesta predicha o la respuesta capacitiva de referencia se incrementa a aproximadamente 450 nanofaradios. Cuando se asume que la resistencia de tira tiene que ser aproximadamente 50 ohmios, la respuesta predicha o capacitiva de referencia 702 de la célula electroquímica de prueba 61 son generalmente lineales sobre la resistencia de la célula de prueba electroquímica 61 de aproximadamente 120 kilo-ohmios a aproximadamente 20 kilo-ohmios en cuyo punto la respuesta capacitiva predicha o referencial aumenta de forma no lineal, pero no en la medida de la respuesta capacitiva 700 con acerca de cero de resistencia de tira. Cuando se asume que la resistencia de tira tiene que ser aproximadamente 100 ohmios, la respuesta predicha o capacitiva de referencia 704 de la célula electroquímica de prueba 61 son generalmente lineales sobre la resistencia de la célula de prueba electroquímica 61 de aproximadamente 120 kilo-ohmios a aproximadamente 20 kilo-ohmios en cuyo punto la respuesta capacitiva predicha o referencial desciende de forma no lineal. Cuando se asume que la resistencia de tira tiene que ser aproximadamente 100 ohmios, la respuesta predicha o capacitiva de referencia 704 de la célula electroquímica de prueba 61 son generalmente lineales sobre la resistencia de la célula de prueba electroquímica 61 de aproximadamente 120 kilo-ohmios a aproximadamente 20 kilo-ohmios en cuyo punto la respuesta capacitiva predicha o referencial desciende exponencialmente. En todos los casos de valores Rstrip , la capacitancia de la célula converge hacia un valor generalmente común cuando RCeu es aproximadamente 100 kilo-ohmios y generalmente diverge dependiendo de los valores R_{tira} de aproximadamente 20 kilo-Ohmios a cerca de cero Ohmios.

Por otro lado, las respuestas capacitiva y resistiva reales en la Fig. 8B de tiras representativas de prueba de la Fig. 3A son bastante diferentes de las respuestas de referencia capacitiva/resistiva de la Fig. 8A. En particular, las respuestas capacitivas no convergen hacia un valor común de capacitiva en el valor más alto de R_{celda}. Todavía las respuestas capacitivas que se muestran de la tira actual, en el extremo inferior de la resistencia de R_{celda}. una conducta opuesta al modo de referencia o predicho! de la Fig. 8A convergiendo hacia un valor generalmente común de aproximadamente 590 nanofaradios en el R_{celda} de alrededor de cero ohmios en la Fig. 8B.

Esta anomalía en la conducta del C_{celda} en diferentes valores diferentes de R_{celda} fue investigada más tarde. Una mirada más cercana a cómo se probó la señal alterna mostró lo que el solicitante cree es la razón para tal anomalía. Específicamente, el modelo de referencia utiliza una onda sinusoidal pura mientras que la onda actual 900 se genera a trozos con 64 muestras distintas de corriente por onda, que se muestra aquí en la Fig. 9A. Debido a que la onda 900 de la Fig. 9A incluye pasos más que una línea lisa, se cree que esto produce una respuesta diferente de medición del circuito que resulta ser sumamente dependiente en R_{tira}.

Tomando R_{tira} para ser aproximadamente 200 Ohmios, se puede ver en la Fig. 98 que una salida teórica de excitación a través de una onda sinusoidal pura es una línea continua lisa 902 mientras que la línea dentada escalonada 904 es la salida que utiliza una señal de onda escalonada, como por ejemplo, la señal a tramos 900 en la Fig. 9A. Se puede ver que dependiendo del momento de cuando se mide o se muestrea la respuesta a tramos 904 , las mediciones de amplitud y fase pueden cambiar algo. Se cree que el conductor a esta anomalía entre la Fig. 8A y la Fig. 8B es la sensibilidad de capacitancia para quitar la resistencia R_{tira} debido a inexactitudes de medición de la amplitud. En este ejemplo con R_{tira} de 200 Ohmios, la diferencia de fase se puede ver que se algo insignificante para que tenga un efecto grave en las mediciones.

Sin embargo, cuando R_{tira} se ajusta a acerca de cero Ohmios, la diferencia de fase puede ser significativa. Como se ve con respecto a la Fig. 9C, la respuesta a tramos 906 (que parece tener una rectificación invertida de la onda) puede, dependiendo de donde se pruebe la respuesta 906 puede dar una diferencia en la producción de hasta aproximadamente un 20%. Se cree que esta diferencia es substancial para causar errores mayores de medición de la capacitancia. El solicitante se da cuenta que cuando la resistencia de la célula, R_{celda} se reduce, la amplitud de las perturbaciones debido a la onda de tramos 900 también se reduce, lo que se cree es porque las mediciones de la capacitancia tienden a convergir a un valor único del capacitivo cuando R_{Celda} es aproximadamente 5 kilo-ohmio.

Para compensar este efecto, se cree que es creído que el tramo que produce señal se debería probar en el momento oportuno después de un cambio de ritmo de la onda de tramos 906. Como se muestra en la Fig. 9D, la onda de tramos 906 tiende a retrasarse o a dirigir una onda pura 902 durante un cambio en la dirección de la onda 906 en comparación con una onda pura 902. Tomando una "parte ampliada de la Fig. 9D, mostrada aquí en la Fig. 9E, se puede ver que hay un diferencial de tiempo entre un máximo 908 de la onda de tramos 906 y donde la onda de tramos 906 se cruza sobre la onda pura 902 en el punto de paso 910.

De este descubrimiento de la fuente de la anomalía, el solicitante procedió a llevar a cabo experimentos para medir este diferencial de tiempo al utilizar una gama de valores para C_{celda}, R_{tira} y R_{celda} con referencia a la Fig. 9F y la Tabla 1. En la Fig. 9F, la referencia "a" indica el máximo 908 en que el tramo cambia el ritmo y la referencia "b" indica el punto deseado de muestreo donde la salida de la ganancia de amperio 314 empareja la onda teórica. Las mediciones se hicieron en una pluralidad de puntos tanto en las fases positivas como en las fases negativas de la onda sinusoidal. Los resultados generales se muestran en la Tabla 1, que da una buena idea de las condiciones de la frontera para las variaciones en la tira y el sistema de medición.

De la Tabla 1, se puede calcular un valor medio de las diversas condiciones de la frontera para dar un tiempo preferible de muestreo para un sistema representativo. El solicitante cree que el tiempo de desviación debe ser aproximadamente del 20% de la duración de un cambio de ritmo del pico máximo de la onda 906. Para este ejemplo particular, con la frecuencia conductora aproximadamente 109 Hz y 64 muestras por ciclo de la onda, 209$ de una duración de un cambio de ritmo de 143 microsegundos es aproximadamente 28 microsegundos. Se observa, sin embargo, que otros valores de 5% a 40% (o aproximadamente 17 microsegundos a aproximadamente 38 microsegundos) también funcionarán, dependiendo de la frecuencia conductora, la frecuencia de muestreo, la duración de un cambio de ritmo, y del sistema de medición y tira en uso.

C_{celda} (nF)	R_{Tira} (Ohmio)	R_{celda} (ohmio)	Δt (microsegundos)	Δt (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

Basado en lo de arriba, el solicitante ha descubierto un método para determinar la de capacitancia de una cámara de biosensor donde el biosensor puede tener dos electrodos dispuestos en la cámara y asociados a un microcontrolador. Después de iniciar una reacción electroquímica de una muestra tras la deposición de una muestra en la cámara del biosensor, el método incluye aplicar una señal oscilante de una predeterminada frecuencia a la cámara; verificar un primer intervalo de muestra de tiempo para la medición de una señal de salida basado en una tasa predeterminada de muestreo por ciclo de la señal de salida en la frecuencia predeterminada; probar la señal de salida de la cámara en un segundo intervalo de tiempo de prueba diferente del primer intervalo de muestra de tiempo, tal que una magnitud de cada señal de salida muestreada se mide con cada sucesión del segundo intervalo de muestra en lugar de con el primer intervalo de tiempo; determinando el ángulo de fase entre la señal de salida y la oscilación de la señal de entrada de la cámara basada en la señal de salida muestreada de del ritmo de muestra; y calcular la capacitancia de la cámara del ángulo de fase.

En el ritmo que se aplica, la señal oscilante puede ser una señal de corriente alterna ("AC") o una señal multi-direccional y la frecuencia predeterminada pueden ser aproximadamente de 109 Hertzios, En la etapa de

averiguación, se obtiene un primer intervalo de muestra-tiempo basado en la frecuencia predeterminada y en un número de mediciones de muestras tomadas para cada ciclo de la señal. Como un ejemplo, en la Fig. 6A, la frecuencia predeterminada de la señal de entrada es aproximadamente de 109 ciclos por segundo, lo que significa que un ciclo de la señal de salida toma aproximadamente 0,009 segundos. Si la tasa deseada de muestreo es N, por ejemplo, 64 muestras por segundo, entonces se toma cada muestra (por ejemplo, SI, S2, S3... Sn) 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. Es decir, la magnitud de la respuesta de salida 602 se prueba cada 143 microsegundos y la medición se almacena. En el ritmo de muestreo, la magnitud de la señal de salida se mide en un segundo intervalo de tiempo de prueba diferente del primer intervalo de muestra-tiempo para asegurar que la magnitud de la respuesta de salida probada no se desvía de una señal de salida continua y teórica (por ejemplo, salida de onda sinusoidal pura). El segundo intervalo de tiempo de muestra puede ser una desviación predeterminada de tiempo del primer intervalo de tiempo o un porcentaje del primer intervalo de muestra-tiempo. El porcentaje puede ser de aproximadamente del 5% a aproximadamente del 30%. Alternativamente, una duración de tiempo de pico a pico de la señal de salida del tramo (por ejemplo, 906 en la Fig. 9E) se puede utilizar para ajustar el primer intervalo ST1 de muestra-tiempo. Por ejemplo, como se muestra en la Fig. 9E, una duración de tiempo del pico 908 y el pico 912 se pueden utilizar para ajustar la primera duración ST1 de muestra-tiempo o un promedio de la duración de pico a pico de todos los picos en una onda de la señal 906 se pueden utilizar para ajustar la primera duración de muestra-tiempo. El intervalo ST2 del tiempo del segundo muestreo puede ser un aumento porcentual (o la disminución que depende la dirección de la onda) del primer intervalo ST1 de muestra-tiempo. En una materialización, el porcentaje puede ser cualquier valor de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 30% árido preferiblemente de aproximadamente el 20%. Una vez determinado el segundo intervalo de tiempo de muestreo, la magnitud de la señal de salida 906 (Fig. 9F) se mide en cada sucesión del segundo intervalo de tiempo de muestra ST2 con dos intervalos de tiempo sucesivos ST2 que se muestran aquí en la Fig. 9F como ST2(a) y ST2(b) donde la magnitud de la señal de salida se prueba en 910, 912,914 y así sucesivamente. De las magnitudes de señal de salida probadas, se determina la diferencia de ángulo de fase entre la señal de entrada y salida y la capacitancia se puede medir como se describió antes. Así, la utilización del solicitante del tiempo de desviación tiene en cuenta el intervalo de muestreo para facilitar las diferencias en las magnitudes de la señal de salida probada, que por casualidad, permite el intervalo de tiempo de muestra-tiempo modificado coincida lo más cercano a lo que sería una (no un tramo) señal de salida continua para propósitos más exactos de medición.

El solicitante cree que esa técnica útil para probar la utilidad de una medición de capacitancia de líquido fisiológico es hacer que tales mediciones con sustancias interferentes en la muestra. Los interferentes son materiales o sustancias que no se consideran para formar parte del líquido fisiológico pero pueden intervenir todavía con la capacidad de los biosensores para medir exactamente los componentes del líquido fisiológico. Un interferente que se sabe que afecta a la medición de la capacitancia es el ácido de gentísico. Es decir, como el aumento de la cantidad de ácido gentísico se añade a la misma serie de líquido fisiológico (en este caso, la sangre), la capacitancia medida cambia substancialmente.

Aunque las materializaciones ejemplares, los métodos, y el sistema hayan sido descritos en relación con una tira de glucosa de la sangre, los principios descritos aquí son también aplicables a cualquier tira de medición de analito que utilizan un líquido fisiológico en un reactivo dispuesto entre por lo menos dos electrodos.

Como se observó anteriormente, el microcontrolador se puede programar para llevar a cabo generalmente los pasos de varios procesos descritos aquí. El microcontrolador puede formar parte de un dispositivo particular, como, por ejemplo, un medidor de glucosa, un lápiz de insulina, una bomba de insulina, un servidor, un teléfono móvil, el ordenador personal, o un dispositivo móvil de mano. Además, los distintos métodos descritos aquí se pueden utilizar para generar códigos de software que utilizan herramientas de desarrollo de programas informáticos como, por ejemplo, C o las variantes de C como, por ejemplo, C +, C + +, o C-Sharp. Los métodos se pueden transformar, sin embargo, en otros lenguajes de software que dependen de los requisitos y la disponibilidad de nuevos lenguajes de software para codificar los métodos. Adicionalmente, los distintos métodos descritos, una vez transformados en códigos convenientes de software, se pueden materializar en cualquier medio de almacenamiento legible por ordenador que, cuando se ejecutan por un microcontrolador o un ordenador conveniente, están operativos para llevar a cabo los pasos descritos en estos métodos junto con otros pasos necesarios.

REIVINDICACIONES

1. Un método de capacitancia determinante de una cámara de biosensor (6a) teniendo dos electrodos (64a, 66a) dispuestos en la cámara y asociados a un microcontrolador, el método consta de:

iniciar una reacción electroquímica de una muestra sobre la deposición de la muestra en la cámara del biosensor;
aplicar una señal oscilante de una frecuencia predeterminada a la cámara;
determinar un primer intervalo de muestra-tiempo para la medición de una señal de salida basada en una tasa predeterminada de muestreo por ciclo de la señal de salida en la frecuencia predeterminada;
probar la señal de salida de la cámara en un segundo intervalo de muestra-tiempo diferente del primer intervalo de muestra-tiempo tal que una magnitud de cada prueba de señal de salida se mide en cada sucesión del segundo intervalo de muestra-tiempo en vez de en el primer intervalo;
determinar un ángulo de fase entre una señal de salida y la señal de entrada oscilante de la cámara basada en la prueba de señal de salida del ritmo de muestreo; y
calcular una capacitancia de la cámara del ángulo de fase.

2. Un sistema de medición del analito que consta de:

una tira de prueba del analito (80) que incluye:

un sustrato que tiene un reactivo dispuesto sobre el mismo;
por lo menos dos electrodos (64a, (66a) cercanos al reactivo en una cámara de prueba (6a) de la tira de prueba;

un medidor de analito (10) que incluye:

un conector del puerto de la tira (308) dispuesto para conectar a los dos electrodos (64a, 66a);
una fuente de alimentación;
y un microcontrolador (300) asociado eléctricamente al conector del puerto de la tira y a la fuente de alimentación, el microcontrolador está programado para:

a) iniciar una reacción electroquímica en la cámara del biosensor;
b) aplicar un voltaje oscilante de una frecuencia predeterminada a la cámara;
c) determinar un primer intervalo de muestra-tiempo para la medición de una señal de salida basada en una tasa predeterminada de muestreo por ciclo de la señal de salida en la frecuencia predeterminada;
d) probar la señal de salida de la cámara en un segundo intervalo de muestra-tiempo diferente del primer intervalo de muestra-tiempo tal que una magnitud de cada prueba de señal de salida se mide en cada sucesión del segundo intervalo de muestra-tiempo en vez de en el primer intervalo;
e) determinar un ángulo de fase entre una salida de corriente y el voltaje oscilante de la cámara basada en la prueba de señal de salida; y
f) calcular una capacitancia de la cámara basada en un ángulo de fase determinado.

3. El método de reivindicación 1 o el sistema de reivindicación 2, en el que el segundo muestreo de intervalo de tiempo se basa en un tiempo predeterminado de desplazamiento con respecto al primer intervalo de tiempo de muestreo.

4. El método de reivindicación 3 o el sistema de reivindicación 3, en el que el primer intervalo de tiempo muestreo incluye una duración entre cada cambio de ritmo en la magnitud de la señal de salida.

5. El método de reivindicación 1, en el que la determinación se compone de:

determinar una duración para una onda de señal a una frecuencia determinada;
dividir la duración durante un número de muestras de medición para cada onda para obtener una duración de tiempo; y
ajustar el primer intervalo de muestra-tiempo como siendo generalmente igual a la duración del tiempo.

6. El método de reivindicación 1, en el que la determinación se compone de:

evaluar la señal de salida para determinar una duración del tiempo entre cada cambio de ritmo de la señal de salida; y ajustar el primer intervalo de muestra-tiempo como siendo generalmente igual a la duración del tiempo.

7. El método de una, de la reivindicación 3, la reivindicación 5 o la reivindicación 6 o el sistema de una, de la

reivindicación 3 o la reivindicación 4, en que el tiempo de desviación se compone de un porcentaje del primer intervalo de muestra-tiempo.

8. El método de reivindicación 7 o el sistema de reivindicación 7, en que el porcentaje se compone de una gama de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 30% del primer intervalo de muestra-tiempo.

9. El método de reivindicación 1, en el que el cálculo se compone del cálculo de la capacitancia con un ángulo de fase de compensación para justificar el desplazamiento de fase en un circuito utilizado para probar la señal de salida.

10. El método de una, de la reivindicación 1 o la reivindicación 9, en que el cálculo se compone del cálculo de la capacitancia con una ecuación de la forma:

$$C = \left| i_T \sin(\Phi + \Phi_{COMP}) \right| / 2\pi f V$$

donde:

C = capacitancia;
i_T = corriente total;
Φ =ángulo de fase entre corriente total y corriente de la resistencia;
Φ_{COMP} = compensación del ángulo de fase;
f= frecuencia; y
V= voltaje.

11. El método de una, de la reivindicación 9 o la reivindicación 10, en que la compensación del ángulo de fase se compone de cualquier valor de aproximadamente 3 grados a aproximadamente 20 grados.

12. El método de la reivindicación 11, en el que la compensación de ángulo de fase se compone de aproximadamente 11 grados.

13. El método de reivindicación 10, en el que el cálculo se compone de:

probar una pluralidad de salidas de corriente de la cámara sobre un ciclo de la frecuencia;
obtener un medio de salida de corriente de muestra; restando el medio de cada corriente de prueba de la pluralidad de salidas de corriente; y
extraer el valor de la raíz-media-cuadrada de todos los valores negativos de la resta para prever la salida de corriente total.

14. El método de reivindicación 13, en el que el cálculo se compone de:

determinar desde el muestreo, por lo menos un punto de paso de la corriente de los valores negativos a positivos; e interpolar próximo el por lo menos un punto de paso de la corriente para determinar un primer ángulo en el que la corriente cambia del positivo •al negativo o del negativo al positivo.

15. El método de la reivindicación 14, en que interpolar por lo menos un punto de paso de la corriente se compone de:

interpolar otro punto de paso de la de la muestra para determinar otro ángulo en el que la corriente cambia de positiva a negativa o de negativa a positiva; y
restar del otro ángulo aproximadamente 180 grados para proporcionar para un segundo ángulo.

16. El método de la reivindicación 15, en que la sustracción además se compone de calcular un promedio de los ángulos primero y segundo.

17. El método de la reivindicación 1, en que el cálculo se compone de determinar una diferencia en el ángulo entre la señal de entrada oscilante y la señal de salida como el ángulo de fase.

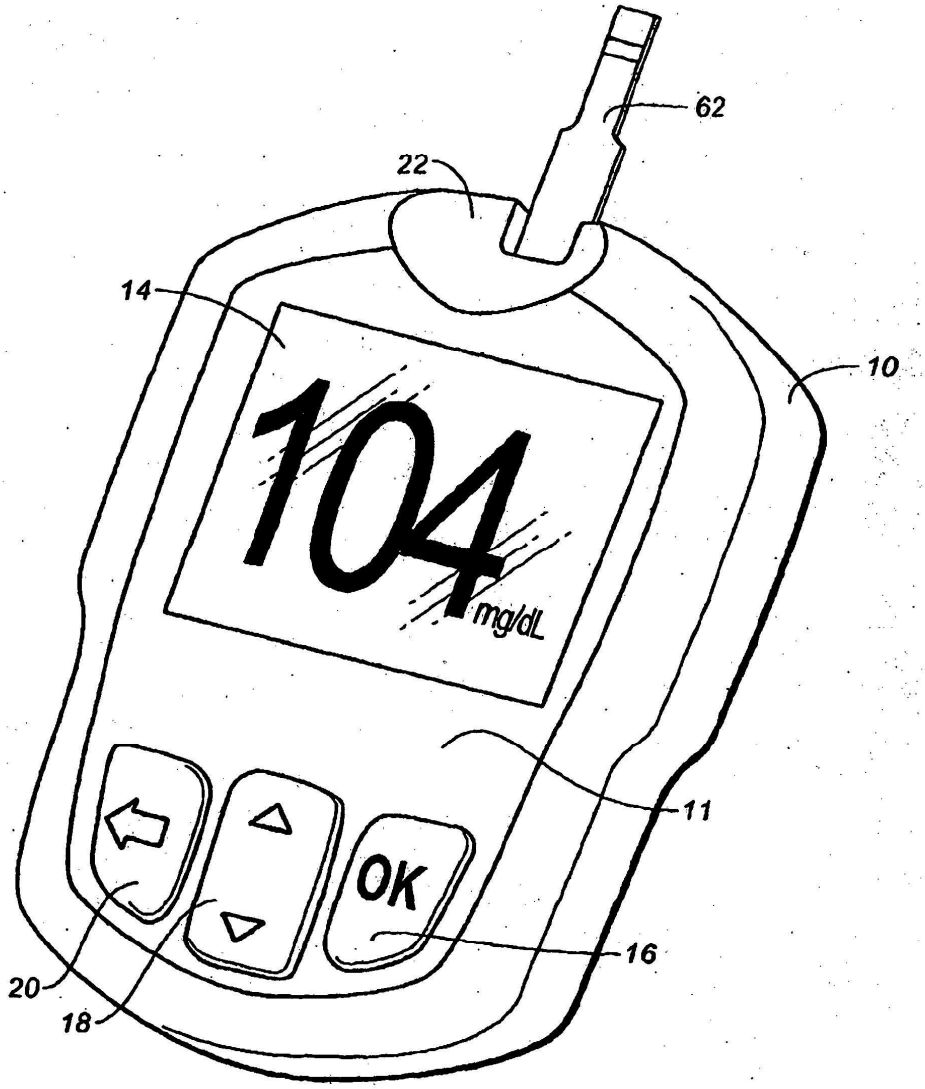

FIG. 1

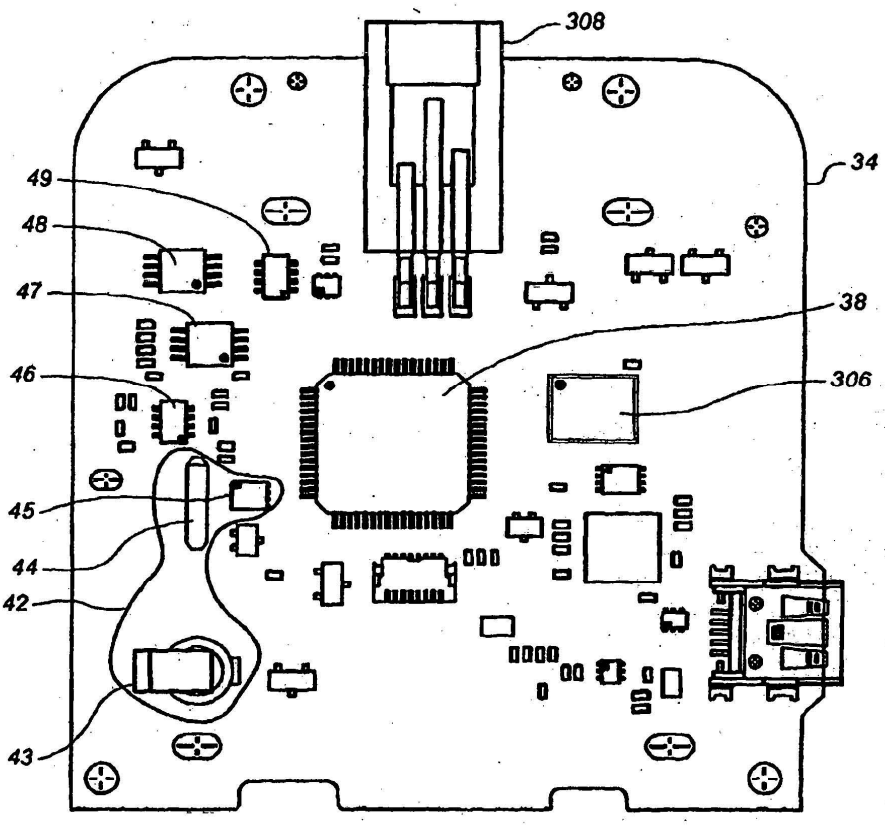

FIG. 2

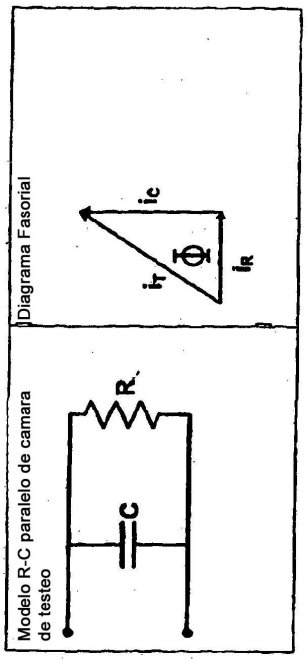
Modelo R-C paralelo de camara de testeo
R
C
Diagrama Fasorial
ic
iT
Φ
iR

Fig. 3B

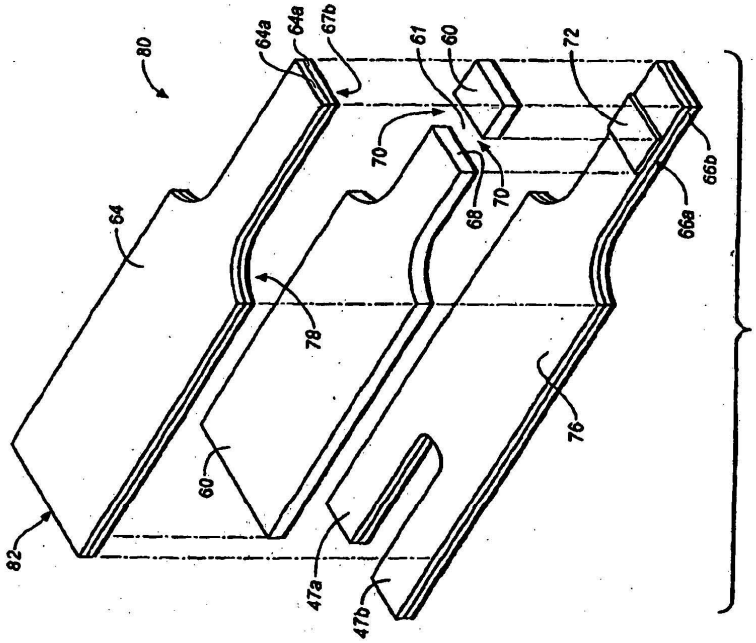
80
64a
64a
67b
61
60
72
70
66b
66a
68
70
64
78
60
76
82
47a
47b

Fig. 3A

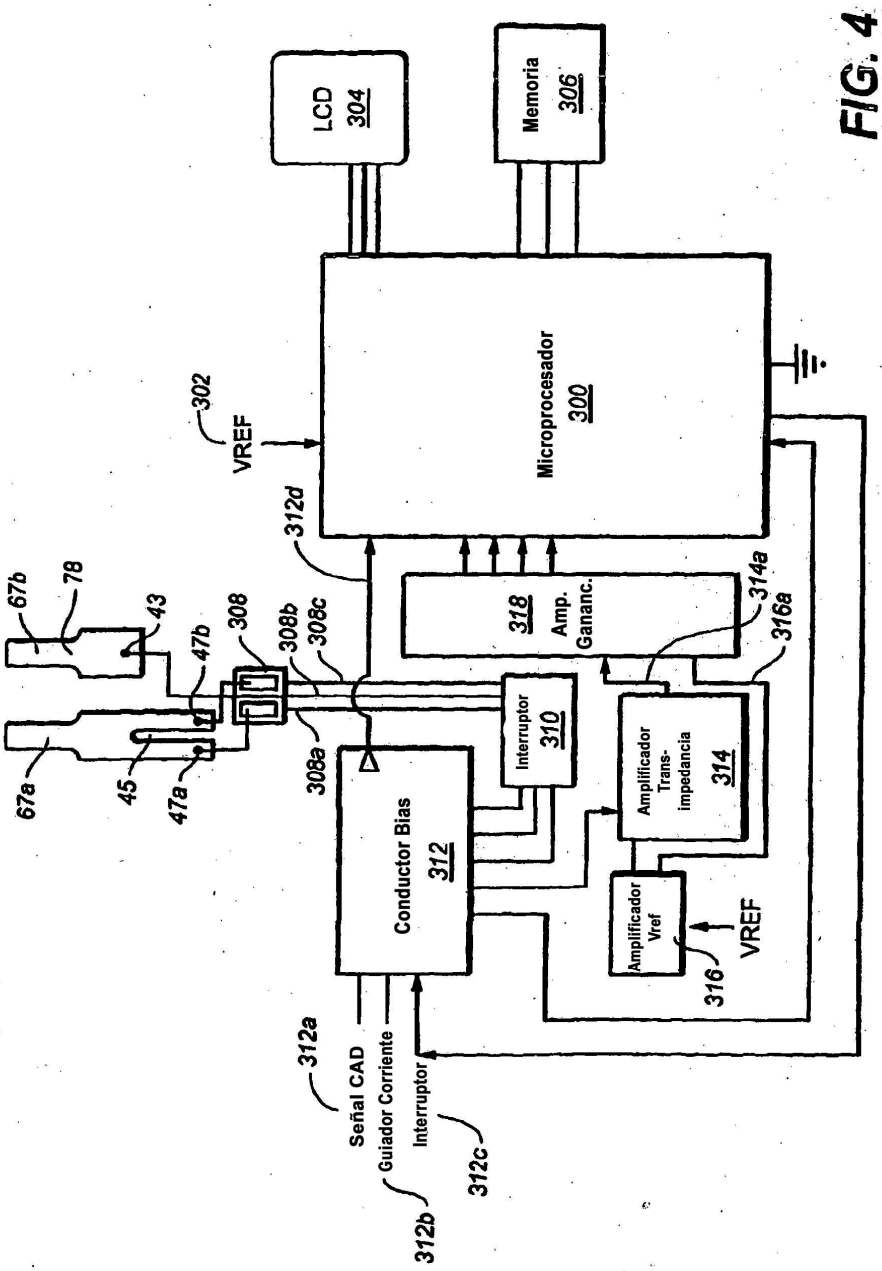
LCD 304
Memoria 306
Microprocesador 300
302
VREF
312d
318 Amp. Gananc.
314a
316a
Interruptor 310
Amplificador Trans-impedancia 314
Conductor Bias 312
Amplificador Vref
316
VREF
312a
Señal CAD
Guiador Corriente
312b
Interruptor
312c
67b
78
43
47b
308
308b
308c
308a
67a
45
47a

FIG. 4

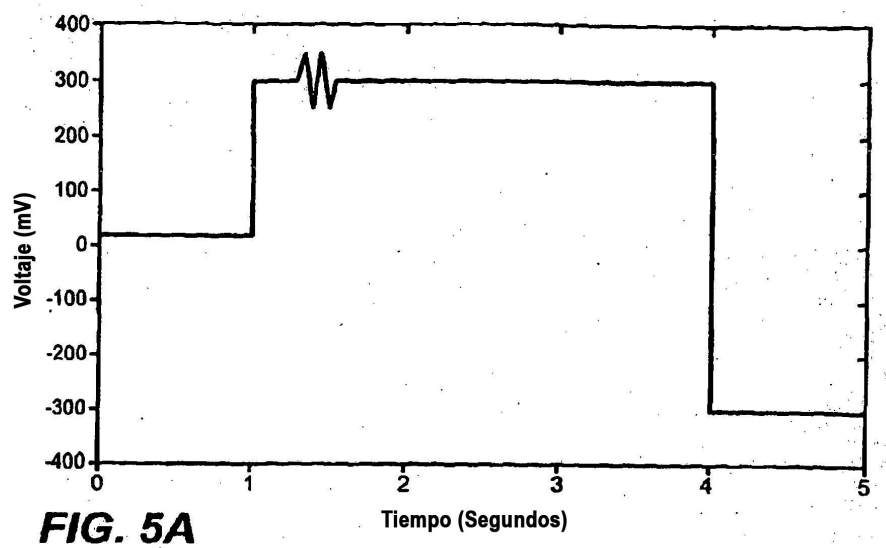
400
300
200
100
0
-100
-200
-300
-400
Voltaje (mV)
0
1
2
3
4
5
Tiempo (Segundos)

FIG. 5A

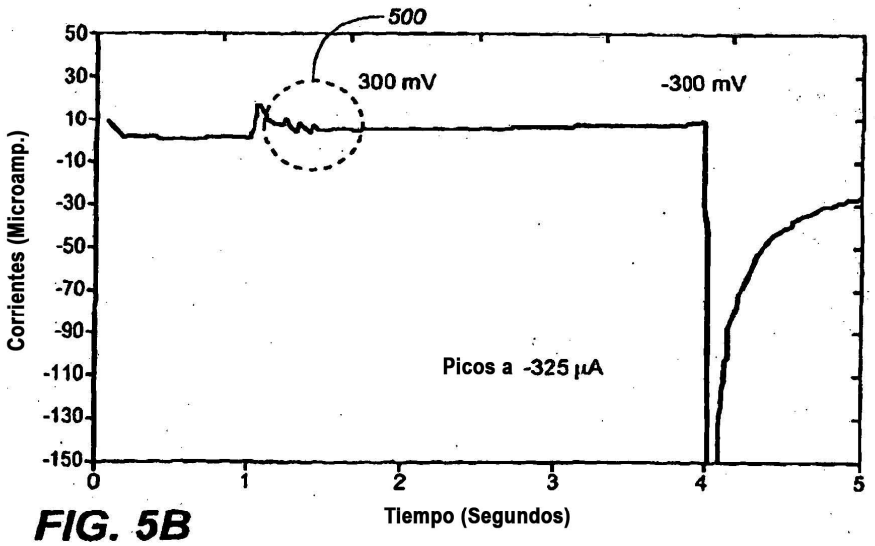
500
300 mV
-300 mV
50
30
10
-10
-30
-50
-70
-90
-110
-130
-150
Corrientes (Microamp.)
Picos a -325 µA
0
1
2
3
4
5
Tiempo (Segundos)

FIG. 5B

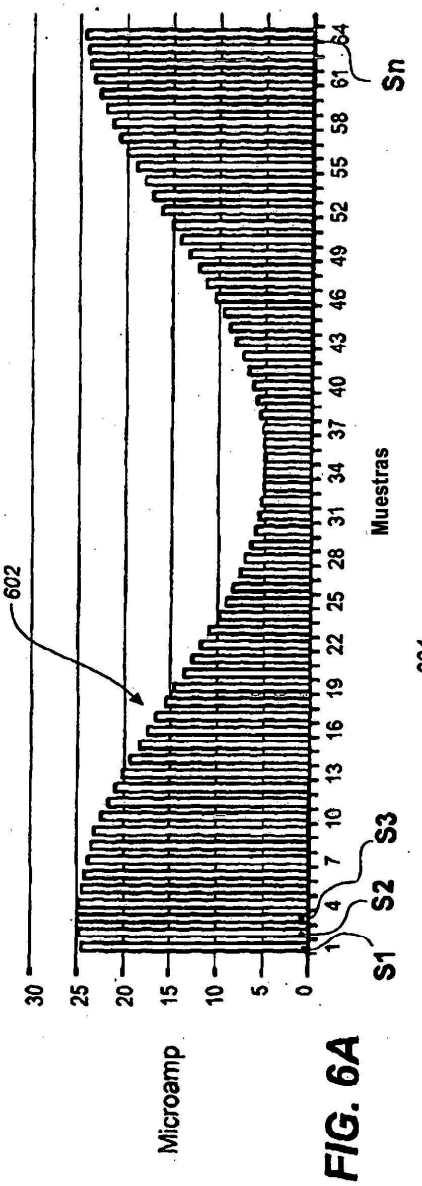
602
S1
S2
S3
Sn
Muestras
Microamp
30
25
20
15
10
5
0

FIG. 6A

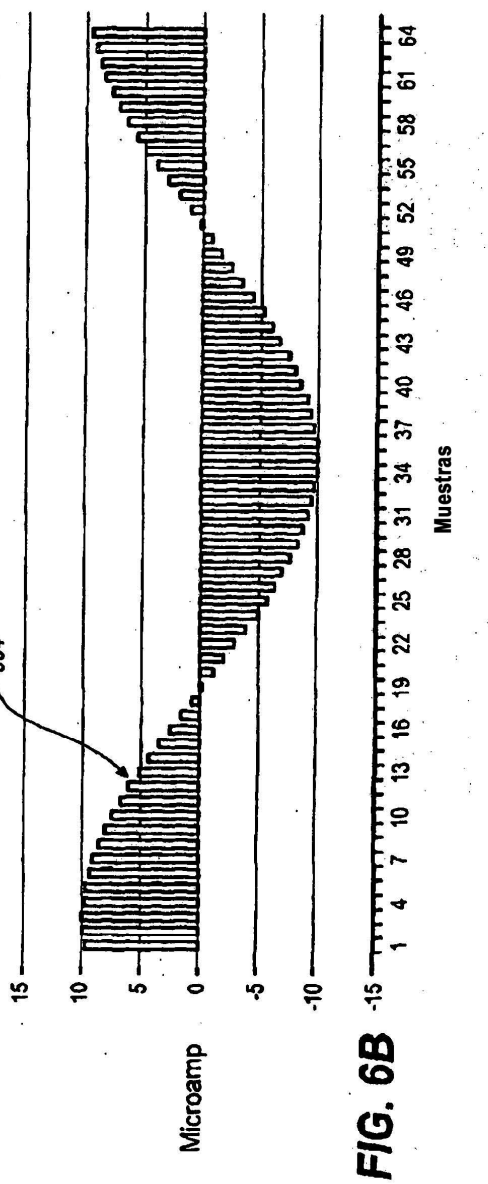
604
Muestras
Microamp
15
10
5
0
-5
-10
-15

FIG. 6B

FIG. 6C

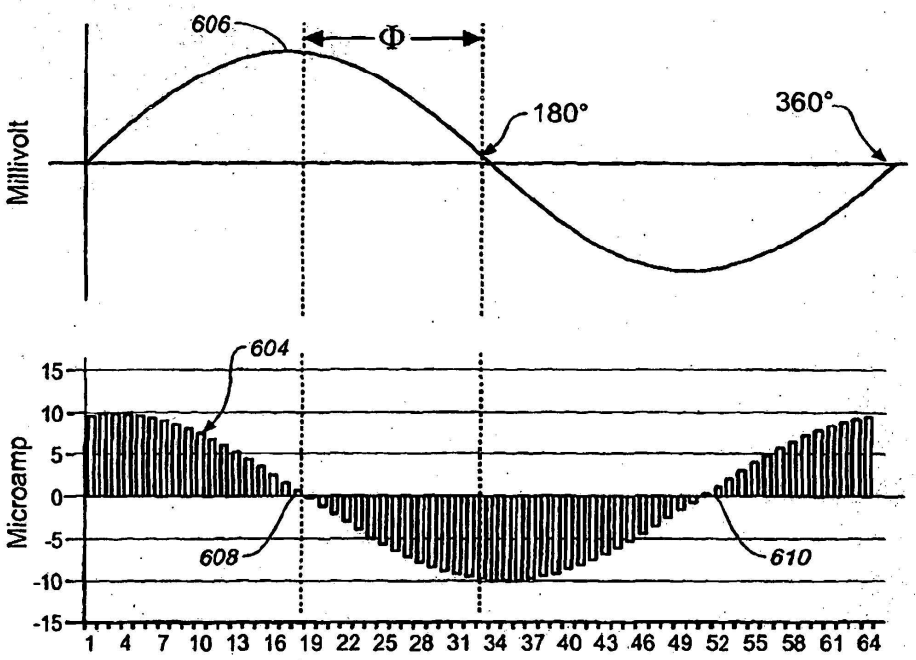

FIG. 6D

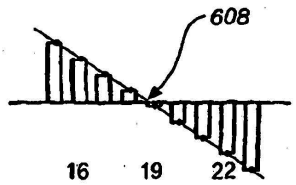

FIG. 6E

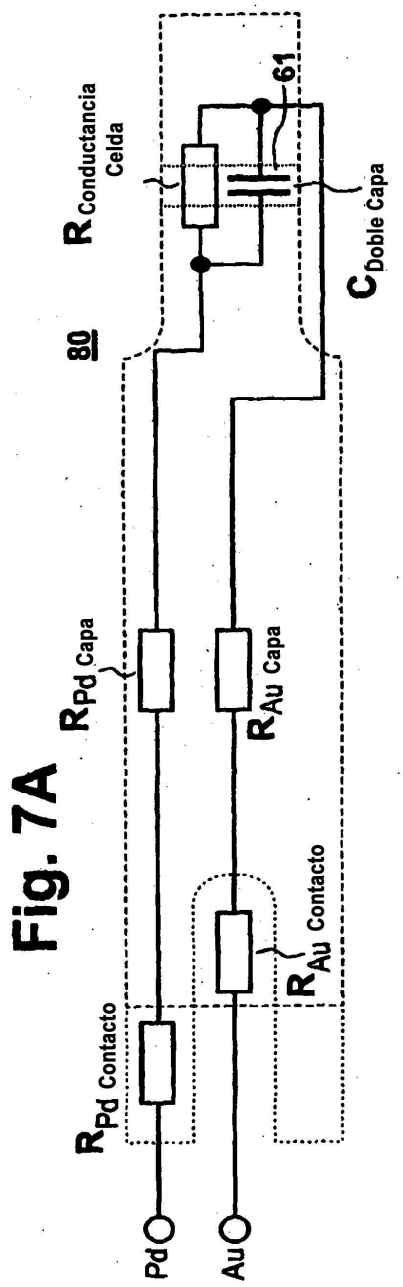
Fig. 7A
80
61
R Conductancia Celda
C Doble Capa
R Pd Capa
R Au Capa
R Au Contacto
R Pd Contacto
Pd
Au

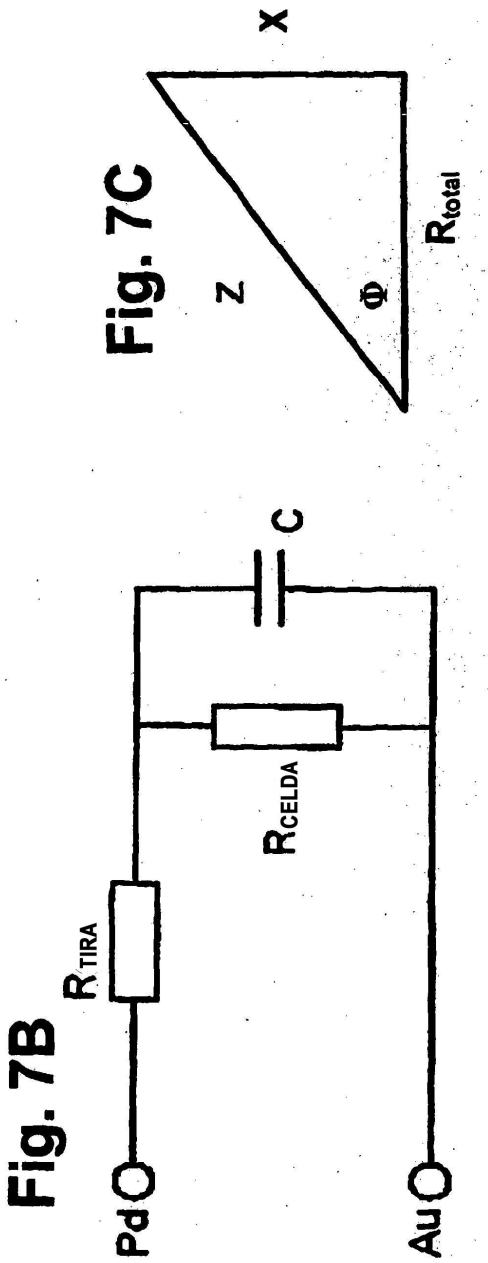
Fig. 7B
R TIRA
C
R CELDA
Pd
Au
Fig. 7C
X
Z
Φ
R total

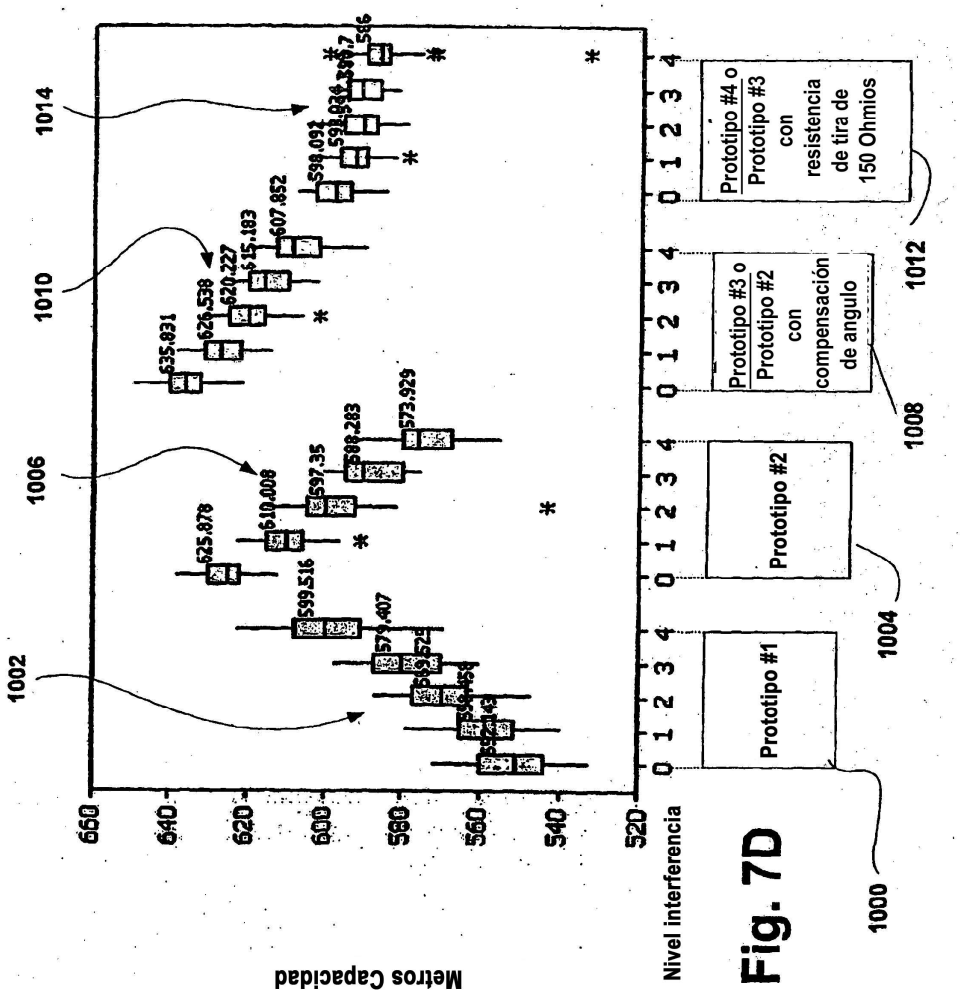
1014
1010
1006
1002
660
640
620
600
580
560
540
520
Metros Capacidad
Nivel interferencia
0 1 2 3 4
Prototipo #1
Prototipo #2
Prototipo #3 o
Prototipo #2
con
compensación
de angulo
Prototipo #4 o
Prototipo #3
con
resistencia
de tira de
150 Ohmios
1000
1004
1008
1012

Fig. 7D

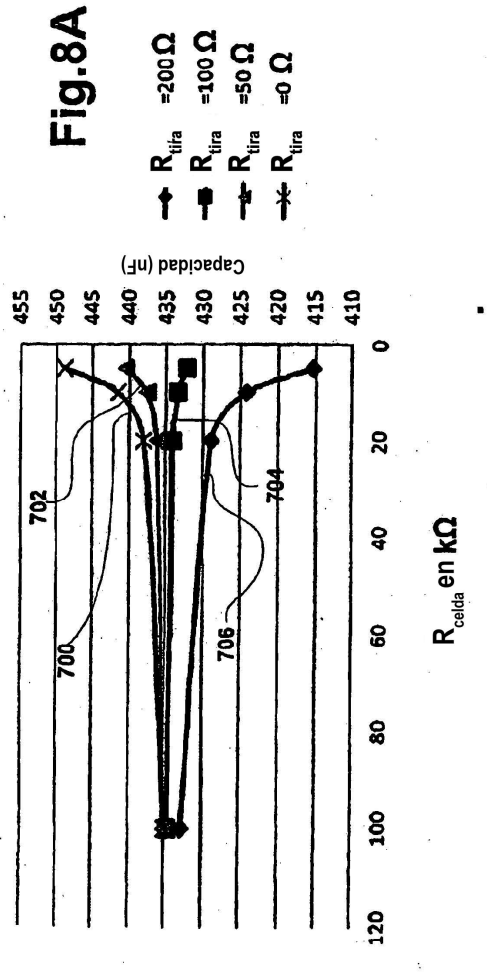
Fig.8A
R tira =200 Ω
R tira =100 Ω
R tira =50 Ω
R tira =0 Ω
Capacidad (nF)
455 450 445 440 435 430 425 420 415 410
0 20 40 60 80 100 120
R celda en kΩ
700
702
704
706

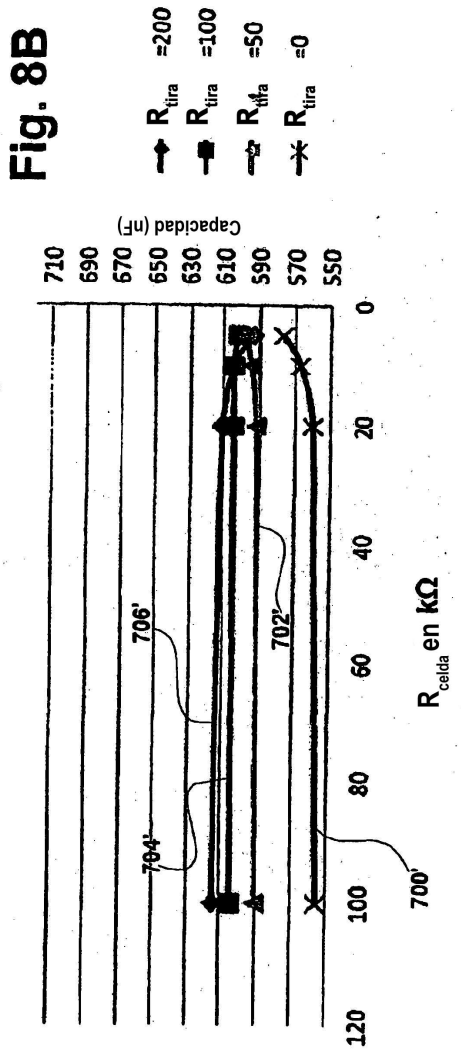
Fig. 8B
R tira =200
R tira =100
R tira =50
R tira =0
Capacidad (nF)
710 690 670 650 630 610 590 570 550
0 20 40 60 80 100 120
R celda en kΩ
700'
702'
704'
706'

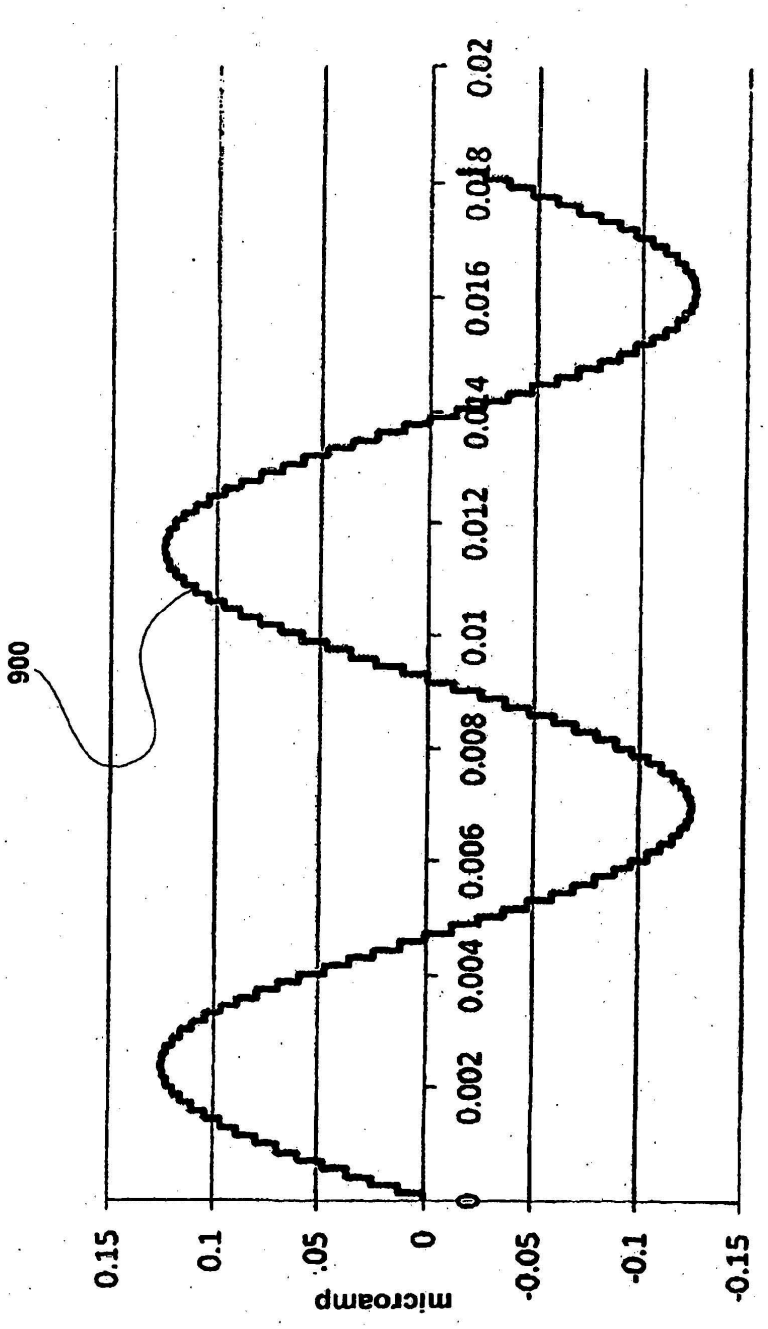
900
microamp
0.15
0.1
.05
0
-0.05
-0.1
-0.15
0
0.002
0.004
0.006
0.008
0.01
0.012
0.014
0.016
0.018
0.02
Tiempo (microsegundos)

Fig. 9A

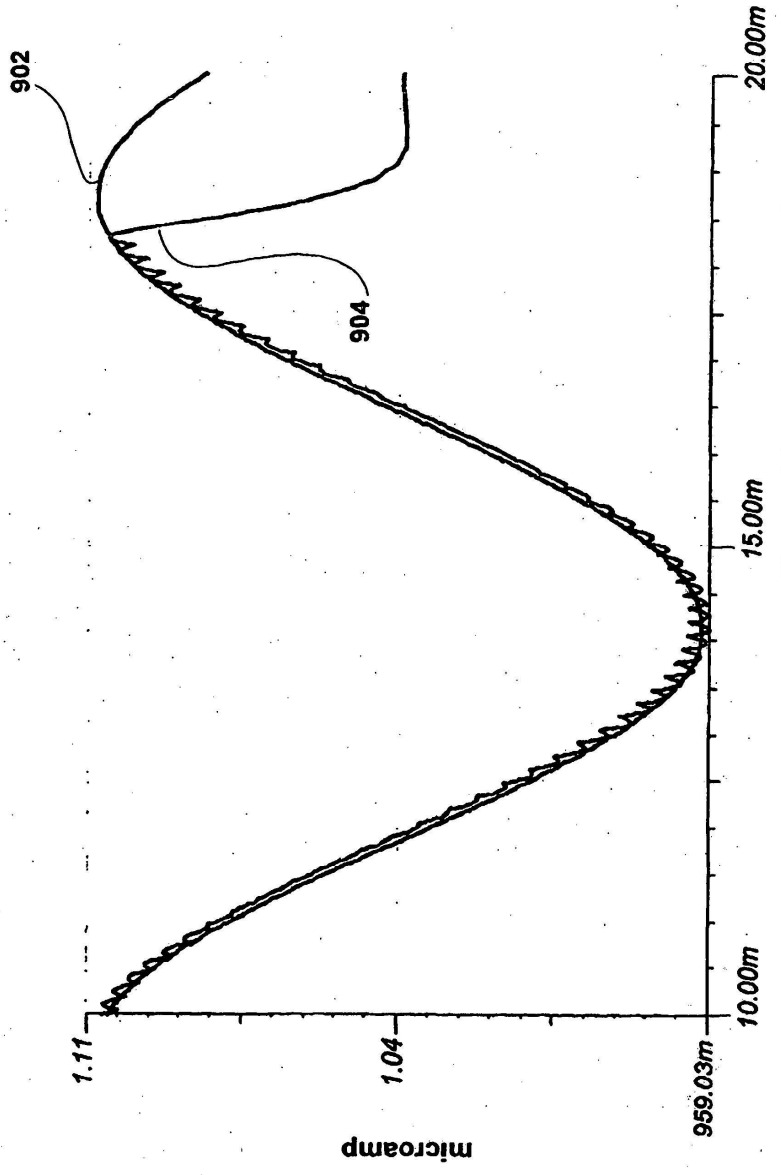

Fig. 9B

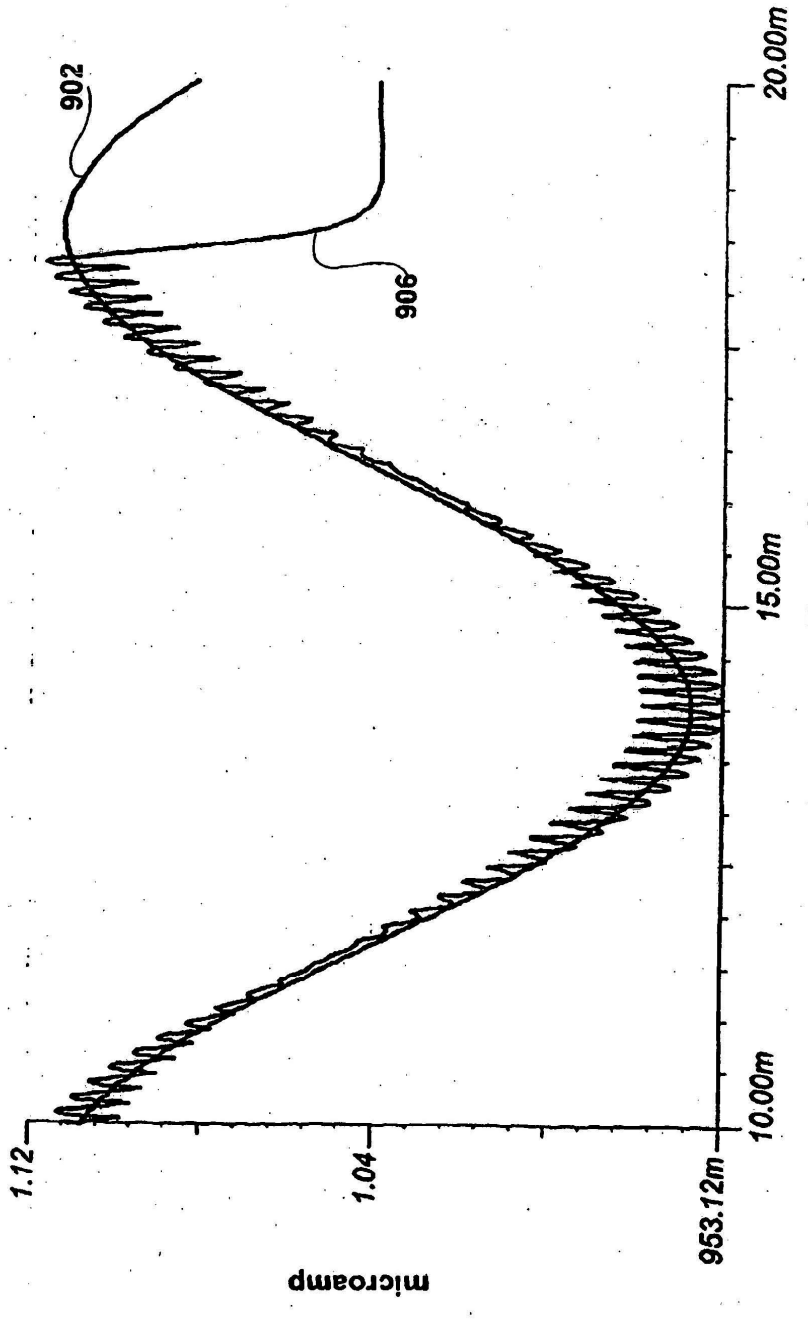

Fig. 9C

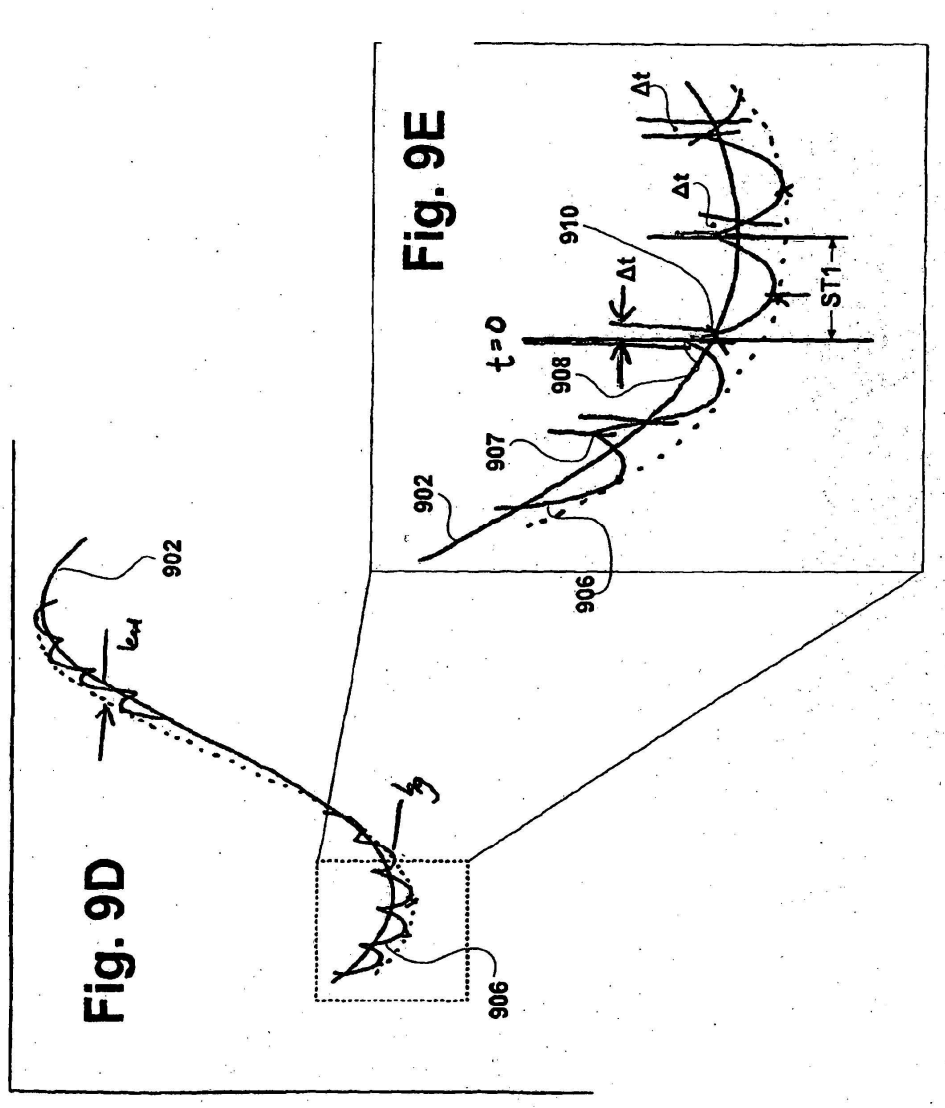
Fig. 9D
902
906
Fig. 9E
902
907
908
910
906
t=0
Δt
Δt
Δt
ST1

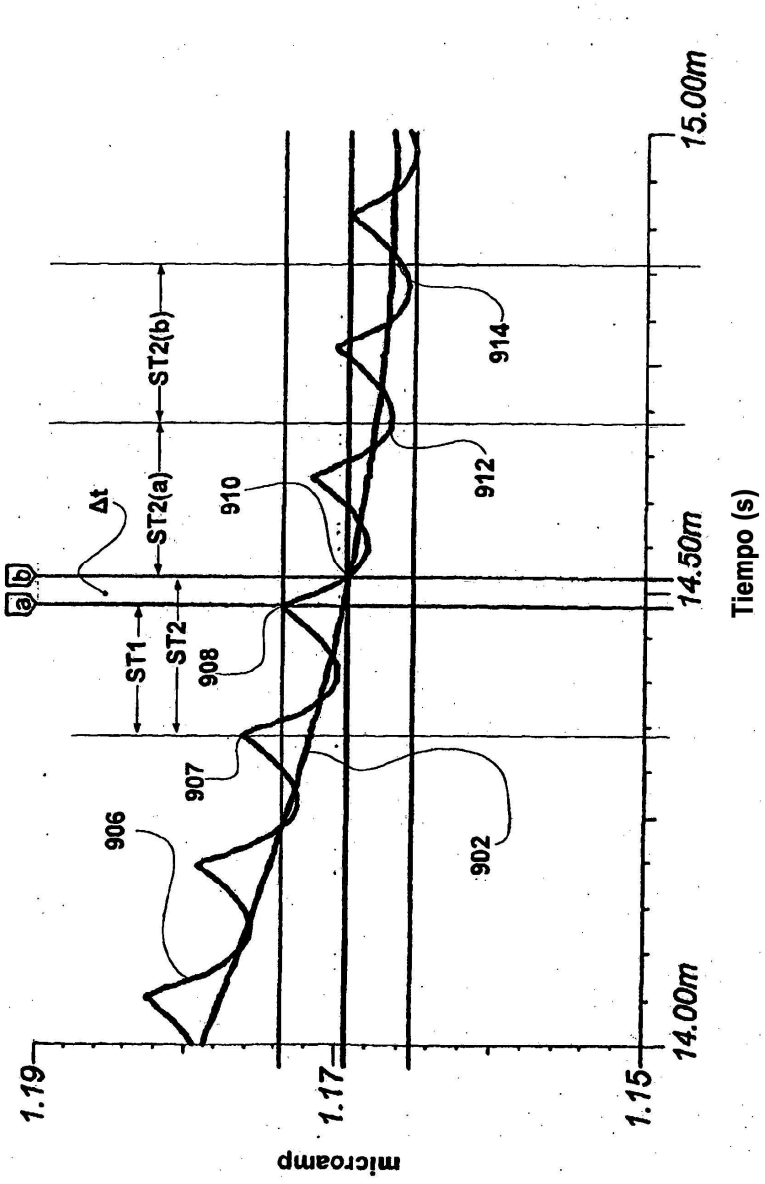
microamp
1.19
1.17
1.15
14.00m
14.50m
15.00m
Tiempo (s)
902
906
907
908
910
912
914
ST1
ST2
ST2(a)
ST2(b)
Δt
a
b

Fig.9F