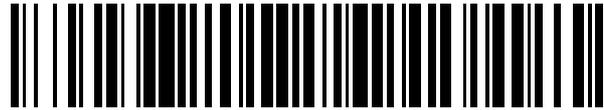


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 548 263**

51 Int. Cl.:

G01N 27/327 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.10.2006 E 12171146 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.07.2015 EP 2498083**

54 Título: **Método de procesamiento de una medición de corriente para el cálculo de la concentración de glucosa**

30 Prioridad:

17.10.2005 US 252216

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

15.10.2015

73 Titular/es:

**LIFESCAN, INC. (100.0%)
965 Chesterbrook Blvd
Wayne, Pennsylvania 19807, US**

72 Inventor/es:

**KRAFT, ULRICH;
EBNER, MANFRED y
CHRISTOL, JAMES**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 548 263 T3

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

DESCRIPCIÓN

Método de procesamiento de una medición de corriente para el cálculo de la concentración de glucosa.

5 ANTECEDENTES

La presente invención se refiere en general a un sistema para la gestión de la asistencia sanitaria y, en particular, un sistema para el filtrado de señales eléctricas generadas por una tensión proporcionada a una tira reactiva para probar fluido fisiológico en un medidor.

10 La diabetes es una enfermedad crónica que requiere un seguimiento continuo y un control de los datos de los parámetros de salud, tales como los niveles de glucosa en sangre, la medicación, el estado nutricional, el peso y el ejercicio. Además, los pacientes con enfermedades cardiovasculares pueden requerir el control de los niveles de colesterol. Debido a la naturaleza crónica de dichas enfermedades, los parámetros de salud deben medirse sobre una base periódica continua por los propios pacientes fuera de un entorno clínico.

15 De manera convencional, los medidores electrónicos se utilizan para medir glucosa a partir de una tira reactiva cuando un paciente aplica sangre al mismo. La tira reactiva puede diseñarse para que incluya dos o más electrodos conectables a un medidor y se utilizan para desarrollar una vía eléctrica a través de la muestra. El medidor es capaz entonces de determinar las características eléctricas de la muestra y a través de las correlaciones conocidas puede ser capaz de deducir la concentración de un analito particular en la muestra.

20 Los procedimientos convencionales para la medición de la corriente de respuesta de glucosa en sangre, por ejemplo conocidos en el documento US2004 / 0132203, utilizan un convertor analógico digital (A / D). El convertor A / D muestra la tensión generada del circuito electrónico conectado a la tira reactiva. La corriente generada en la tira es muy baja, de sólo unos pocos microamperios y la resolución de la señal debe ser lo más alta posible para conseguir una señal de glucosa en sangre de alta resolución. Debido a los ruidos del ambiente, medir una señal muy pequeña a alta resolución, por naturaleza provoca dificultades técnicas. Dichas fuentes de ruido pueden incluir las señales de los interruptores de la luz, los móviles, los impulsos de las descargas electrostáticas, las fuentes de alimentación conectadas a la red eléctrica etc. Estas perturbaciones se añaden a la señal y falsean los resultados de la medición.

25 De manera convencional, para resolver el problema del ruido hay soluciones de hardware y software. Un ejemplo de una solución de hardware puede ser la integración de la señal por ejemplo, utilizando un circuito de combinación de RC (resistencia – condensador). Dicho circuito puede utilizarse para suavizar la señal y mejorar la relación señal – ruido. Sin embargo, la aplicación de dicho circuito presenta retardos y reduce el ancho de banda.

30 Un ejemplo de una solución de software es muestrear la señal tanto como sea posible para luego calcular un promedio de todos los valores muestreados. El principio es similar a la integración de hardware, sin embargo se “pesa” en cada muestra de la misma. En consecuencia, puede ocurrir un breve problema justo cuando se inicia el muestreo, se le proporciona demasiado peso de modo que interfiere en otros cambios de señales durante el periodo de conversión y estos cambios de señal pueden ser ignorados. Sin embargo, dicha solución de software generalmente reduce el ruido a un valor aceptable “casi sin ruido”, especialmente cuando se tiene que eliminar los efectos del “ruido blanco”. Este principio, no obstante, es limitado cuando no hay tiempo suficiente para tomar suficientes lecturas A / D o el ruido no es “ruido blanco”. A medida que se promedian más lecturas, el resultado final será más preciso. Sin embargo, tomar demasiadas lecturas conlleva una cantidad significativa de tiempo. También para la solución de software de calcular la media produce un desplazamiento de fase de la señal real frente al resultado medio. Por ejemplo, la toma de lecturas de una señal que cambia constantemente como la glucosa en sangre transitoria durante un periodo de, por ejemplo 200 ms, proporcionará un valor medio disponible de 100 ms de retardo y también corresponde al valor medio de los últimos 200 ms.

35 El control de glucosa en sangre, el software de algoritmo de promedio, descrito anteriormente, no es suficiente por sí sólo para filtrar el ruido y proporcionar un nivel en su forma preferente de rendimiento debido al “problema” o a la perturbación del ruido que no representa con precisión las características eléctricas de la muestra, puede ser tan grande para controlar los valores medios más pequeños que son estrechamente representativos de las verdaderas características eléctricas de la muestra. En consecuencia, hay una necesidad para un método de filtrado alternativo que se adapte para eliminar los “problemas” o las perturbaciones de ruido así como las generadas por los interruptores de la luz, las descargas electrostáticas, las fuentes de alimentación conmutadas y también la propia electrónica del medidor que puede tener microcontroladores con dirección externa y dispositivos de bus de datos con un rango de frecuencias de conmutación en megahercios (MHz). Por lo tanto, hay una necesidad de un algoritmo de filtrado que analice los valores antes de una perturbación de ruido, que sólo puede conllevar unos microsegundos, y puede hacer que sólo una o dos lecturas A / D sean incorrectas (por lo general es o demasiado alta o demasiado baja) e identifica aquellas lecturas “incorrectas” o “intensas” y las filtra antes de que se calcule la media en el valor restante. Dicho sistema podría tener una ventaja significativa sobre los procedimientos convencionales, ya que menos lecturas A / D llegarían a un resultado “casi sin ruido” y por lo tanto sería necesario menos tiempo para tomar un número suficiente de muestras. Dicha metodología tendría también el efecto de reducir

el retardo de fase.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

- 5 La Figura 1 es una vista en perspectiva de un medidor;
- La Figura 2 es una vista en plano de una tira reactiva adecuada para la utilización en el medidor, tal como se muestra en la Figura 1;
- 10 La Figura 3 es una gráfica que muestra una tensión de prueba aplicada por el medidor a la tira reactiva para un intervalo de tiempo de prueba T_1 ;
- La Figura 4 es una gráfica que muestra una corriente de prueba generada por la tira reactiva para un intervalo de tiempo de prueba T_1 ;
- 15 La Figura 5 es una gráfica simplificada que muestra una pluralidad de intervalos de tiempo para el muestreo de la corriente de prueba para una prueba de glucosa;
- La Figura 6 es una vista simplificada ampliada de un intervalo de tiempo del valor de corriente final para el primer electrodo de trabajo T_{2a} y un intervalo de tiempo del valor de corriente final para un segundo electrodo de trabajo T_{2b} donde cada intervalo de tiempo del valor de corriente final incluye cinco intervalos consecutivos de tiempo de lectura de corriente T_3 ;
- 20 La Figura 7 es una vista simplificada ampliada de un intervalo de tiempo de lectura de corriente T_3 que incluye ocho intervalos consecutivos de tiempo de muestra de corriente T_4 ;
- 25 La Figura 8 es una vista ampliada de un intervalo de tiempo de muestra de corriente T_4 que incluye 16 intervalos consecutivos de tiempo de conversión A / D T_5 ; y
- 30 La Figura 9 es una gráfica que muestra un procedimiento no paramétrico de filtrado de 16 conversiones A / D que se adquirieron durante el intervalo de tiempo de muestra de corriente T_4 , según una realización de la presente invención.

RESUMEN

- 35 Se proporciona un procedimiento tal como se define en la reivindicación 1.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

- 40 Se revela en general un procedimiento para reducir el ruido en un método de adquisición de datos. El procedimiento incluye el muestreo de una señal analógica de una pluralidad de veces durante un periodo de tiempo determinado. La pluralidad de conversiones analógicas digitales (A / D) se clasifican en base a su magnitud y en lugar de promediar todas las pluralidades de las conversiones A / D, se seleccionan y se desechan muestras específicas. Se computan a continuación un promedio de las conversiones A / D restantes. En una realización particular, la presente invención comprende los pasos de descartar al menos una magnitud más alta de conversión A / D y al menos una magnitud más baja de conversión A / D. Alternativamente, se desechan los números de conversiones más bajas y más altas. Este proceso de filtrado tiene el efecto de hacer la media computada más robusta en los valores atípicos que pueden ser causados por el ruido ambiental, tal como, de manera no limitante, la descarga electrostática. En consecuencia, el medio computado resultante es más preciso que una simple metodología de promedio.
- 45
- 50

- La Figura 1 es una vista en perspectiva de un ejemplo de medidor 200. El medidor 200 incluye una carcasa 201, una pantalla 202, un botón de Ok 204, un botón de abajo 206, un botón de atrás 208, un botón de arriba 210, un diodo emisor de luz (LED) 212 y un conector de puerto de la tira (SPC) 214. La pantalla 202 puede ser una pantalla de cristal líquido (LCD) que muestra al usuario información tanto gráfica como textual. Una interfaz de usuario (IU) puede ser el software del menú que se muestra en la pantalla 202 que permite al usuario manejar el medidor 200. Un usuario puede navegar a través de la IU utilizando el botón de arriba 210, el botón de abajo 206, el botón de Ok 204 y el botón de atrás 208. El medidor 200 es un ejemplo de configuración de un medidor; aunque puede haber otros. La carcasa 201 puede formarse de cualquier material, incluyendo de manera no limitante, los materiales poliméricos, los metales y las aleaciones de metal, etc. La pantalla 202 puede ser cualquier variedad de dispositivos de visualización, incluyendo, de manera no limitante, las pantallas de LCD, las pantallas LED, las pantallas OLED y otros tipos de pantallas desarrolladas hasta ahora. Además, la pantalla 202 puede ser una serie de luces y / o lecturas de salida simples en lugar de una sola pantalla de visualización integrada. El LED 212 puede ser cualquier otra variedad de indicadores, incluyendo de manera no limitante, LEDs, otros tipos de dispositivos de luz, dispositivos de sonido, dispositivos de vibración, etc. El conector de puerto de la tira 214 se utiliza para aceptar y conectar eléctricamente una tira reactiva al medidor 200, sin embargo, pueden utilizarse otras configuraciones de
- 55
- 60
- 65

dispositivos de interfaz. Los botones 204, 206, 208 y 210 pueden ser cualquier variedad de botón u otros dispositivos de entrada de usuario que incluyen de manera no limitante los dispositivos táctiles. Además, los botones 204, 206, 208 y 210 pueden sustituirse por una interfaz de usuario en la pantalla 202 o por un dispositivo de reconocimiento de voz incorporado en el medidor 200. La pantalla 202 puede también incluir una pantalla táctil que cubre la pantalla 202 y le permite al usuario proporcionar una entrada al medidor 200 a través de la pantalla táctil. La pantalla táctil puede utilizarse con el dedo, con un lápiz óptico u otro dispositivo táctil.

Se muestra en la Figura 2 una tira reactiva adecuada 100 para su utilización en el medidor 200. La tira reactiva 100 incluye una capa conductora que comprende partes eléctricamente aisladas que se imprimen convencionalmente sobre un sustrato 5. La capa conductora incluye un primer contacto 13, un segundo contacto 15, un contacto de referencia 11, una barra de detección de la tira 17 que puede utilizarse para conectar eléctricamente el conector del puerto de la tira 214. La capa conductora incluye además, un primer electrodo de trabajo 12, un segundo electrodo de trabajo 14 y un electrodo de referencia 10 conectados eléctricamente respectivamente, al primer contacto 12, al segundo contacto 15 y al contacto de referencia 11. Los contactos a los electrodos se conectan en el medidor para aplicar una tensión a través de los electrodos selectivamente bajo control del medidor. La tira reactiva 100 incluye además, de manera no limitante, una película hidrófila transparente 36 que está unida a un adhesivo 60 que forma una muestra de cámara de recepción que permite a la sangre dosificarse en una entrada 90. La película 36 puede cubrir todo el extremo de la tira reactiva formando de este modo una cámara de muestra visible entre las zonas de adhesión mostradas como 60 en la Figura 2. Una película opaca 38 se une también al adhesivo 60 para mostrar el contraste de guiar al usuario para administrar la sangre en una entrada 90. El sustrato 5 puede formarse por una variedad de materiales que incluyen, de manera no limitante, materiales poliméricos o cualquier otro tipo de materiales aislantes. El material de sustrato 5 puede formarse a partir de un material de poliéster (como, de manera no limitante, Meline ST328), fabricado por DuPont Teijin Films. El sustrato 5 puede suministrarse en un rollo de material, que puede ser por ejemplo, nominalmente de un grosor de 350 micrones por una anchura de 370 milímetros y una longitud de 660 metros. Las capas conductoras, como las capas 10, 11, 12, 13, 14, 15 y 17 pueden formarse de cualquier variedad de materiales conductores como, de manera no limitante, metales y aleaciones metálicas que pueden depositarse en el sustrato 5 a través de una serie de procesos de fabricación. La película opaca 38 se utiliza por comodidad del usuario para comparar aunque puede sustituirse por otros procedimientos, como los indicadores textuales impresos, para guiar al usuario a administrar la sangre en la entrada 90. Un ejemplo de tira reactiva 100 es OneTouch Ultra que está disponible en LifeScan, Inc. (Milpitas, California, USA).

Una capa reactiva (no se muestra) puede disponerse en un primer electrodo de trabajo 12, en un segundo electrodo de trabajo 14 y en un electrodo de referencia 10 en la cámara o cavidad de muestra. La capa reactiva puede incluir sustancias químicas como una enzima y un mediador redox que reaccionan selectivamente con la glucosa. Ejemplos de formulaciones reactivas o tintas adecuadas para su utilización en la fabricación de la capa reactiva 22 pueden encontrarse en las Patentes de U.S. Nº 5.708.247 y 6.046.051 y en las Solicitudes Internacionales Publicadas WO01 / 67099 y WO01 / 73124. Además, pueden utilizarse otras capas y sustancias químicas reactivas. Alternativamente, puede ser posible producir una tira reactiva que no utilice una capa reactiva como se describe en las referencias proporcionadas. Además, puede que no se requiera una capa reactiva dispuesta en todos los electrodos 12, 14 y 10. Más bien, los reactivos pueden disponerse en cualquiera de los electrodos o en otras superficies en la región de muestreo de la tira radiactiva.

Una vez que la tira radiactiva 100 está eléctricamente conectada al medidor 200 a través del conector del puerto de la tira 214, un usuario puede aplicar el fluido fisiológico a la entrada 90. Alternativamente, el medidor 200 puede tener diferentes tipos de conectores en lugar del conector del puerto de la tira 214. El fluido fisiológico puede aplicarse a la tira radiactiva 100 de diferentes formas. La muestra de fluido puede tomarse de una gotita de sangre de la superficie de la piel o de un receptáculo. Una muestra de fluido fisiológico puede también tomarse directamente del cuerpo utilizando una aguja o una microaguja. El fluido fisiológico provoca que la capa reactiva se disuelva y genere enzimáticamente una cantidad proporcional de mediador reducido que se correlaciona con la concentración de glucosa. El medidor 200 puede aplicar una tensión de prueba de aproximadamente + 0,4 voltios, por ejemplo, entre el primer electrodo de trabajo 12 y el electrodo de referencia 10. El medidor puede también aplicar una tensión de prueba de aproximadamente + 0,4 voltios entre el segundo electrodo de trabajo 14 y el electrodo de referencia 10. Esto permitirá al mediador reducido ser medido proporcionalmente como una corriente de prueba, que en este caso es una corriente de oxidación medida en el primer electrodo de trabajo 12 y en el segundo electrodo de trabajo 14. La tensión de prueba que se aplica puede tener diferentes tensiones de prueba. Las tensiones de prueba no se limitan a los 0,4 voltios descritos anteriormente. Además, puede que no sea necesario aplicar tensiones de prueba entre el primer electrodo y el electrodo de referencia y el segundo electrodo y el electrodo de referencia. Puede ser deseable tener sólo un sistema que mida tensiones entre el primer electrodo y el electrodo de referencia, simplificando de este modo el sistema.

La Figura 3 es una gráfica ejemplar que muestra una tensión de prueba aplicada por el medidor 200 a la tira reactiva 100 para un intervalo de tiempo de prueba T_1 . Antes de aplicar el fluido fisiológico, el medidor 200 estaría en un modo de detección de fluido en el que la tensión de prueba es + 0,4 voltios. El modo de detección de fluido se indica en la Figura 3 como un intervalo de tiempo de detección de fluido T_{FD} y como se indica es un periodo de tiempo mayor o menor a un tiempo de referencia de cero (0). En el modo de detección de fluido, el medidor 200

determina cuando se aplica el fluido en la entrada 90, de tal manera que el primer electrodo de trabajo 12 y el electrodo de referencia 10 se humedecen con el fluido. Tenga en cuenta que el primer electrodo de trabajo 12 y el electrodo de referencia 10 están en cortocircuito cuando el fluido fisiológico cubre contiguamente el primer electrodo de trabajo 12 y el electrodo de referencia 10. Una vez que el medidor 200 reconoce que se ha aplicado el fluido fisiológico debido a un incremento suficiente en la corriente de prueba medida entre los electrodos 10 y 12, el medidor 200 asigna un segundo marcador cero y se inicia el intervalo de tiempo de prueba T_1 . Se pueden utilizar otros procedimientos para determinar la presencia de fluido fisiológico en la tira reactiva. Por ejemplo, se pueden utilizar otros procedimientos para detectar la presencia de un fluido en la tira reactiva. Además, puede ser posible indicar manualmente al medidor cuando se inicia el intervalo de tiempo de prueba. En consecuencia, aunque la metodología descrita para detectar un fluido aplicado y para determinar cuándo se inicia el intervalo de tiempo de prueba puede ser efectiva, pueden utilizarse otros procedimientos ya conocidos o desarrollados posteriormente.

Por ejemplo, el intervalo de tiempo de prueba T_1 puede ser de aproximadamente 5,4 segundos. Durante el primer intervalo de tiempo, se mide la corriente de muestra y se recogen los datos para determinar la concentración de glucosa en la muestra. Tras la finalización del intervalo de tiempo de prueba T_1 , se elimina la tensión de prueba. Mientras que se ha demostrado que un tiempo de prueba eficaz es de 5,4 segundos, pueden utilizarse otros tiempos de prueba.

La tira reactiva 100 llevará una corriente de prueba cuando la tensión de prueba es suficiente positiva con respecto a un potencial redox del mediador. Tenga en cuenta que un potencial redox describe una afinidad intrínseca del mediador para aceptar o donar electrones cuando se acercan suficientemente a un electrodo con un potencial nominal. La Figura 4 es un ejemplo de gráfica que muestra la corriente de prueba detectada que fluye a través de la muestra en la tira reactiva 100 para el intervalo de tiempo de prueba T_1 . El medidor acoplado a la tira reactiva 100 se configura para medir la corriente en el circuito formado por dos electrodos y la muestra en el área de la muestra. En general, la corriente de prueba se incrementa rápidamente cuando la tira reactiva 100 se humedece inicialmente con el fluido fisiológico provocando un pico para formarse seguido por un descenso gradual en la corriente de prueba. Mientras que la Figura 4 representa una prueba típica, se pueden observar especialmente otras curvas de respuesta no sólo en el ensayo de otros analitos, sino en la glucosa, así como la presencia de otras perturbaciones de ruido.

Cabe señalar que la corriente de prueba en la Figura 4 es una señal analógica que puede convertirse a una señal digital para convertir la corriente de prueba en una concentración de prueba. El medidor 200 puede incluir un procesador de señal mixta de Texas Instrument (por ejemplo, TI MSP 430) que tiene un conversor A / D de doce bits para convertir la corriente de prueba analógica en una corriente de prueba digital. Pueden utilizarse otros circuitos similares de conversión de A / D, incluyendo aquellos con más o menos bits que proporcionan diferentes precisiones y resoluciones, aquellos realizados o proporcionados por diferentes fabricantes. La corriente de prueba puede medirse con una relación de señal de ruido suficientemente alta (S / N) de manera que una variación de la señal digital adquirida puede ser menor al 5 % de CV (coeficiente de variación, % CV) = {una desviación estándar / media} x 100), preferiblemente menor al 3 % de CV, más preferiblemente menor al 1 % de CV e incluso más preferiblemente menor al 0,1 % de CV. Pueden utilizarse otras relaciones S / N, no se limitan a aquellas explícitamente proporcionadas. Además, aunque el 20 % se caracteriza por él % de CV, pueden utilizarse otras caracterizaciones de la relación S / N. Se describirá un procedimiento que reduce el ruido en el muestreo de una corriente de prueba utilizando un conversor A / D.

La Figura 5 es un ejemplo de una gráfica simplificada que muestra una pluralidad de intervalos de tiempo para el muestreo de la corriente de prueba para una prueba de glucosa. El intervalo de tiempo de prueba T_1 puede incluir un conjunto de intervalos de tiempo más cortos que son un intervalo de tiempo de lectura de la corriente T_3 , un intervalo de tiempo de prueba de una descarga electrostática (ESD) T_{ESD} , un intervalo de tiempo del valor de corriente final para el primer electrodo de trabajo T_{2a} , y un intervalo de tiempo de corriente final para el segundo electrodo de trabajo T_{2b} . Alternativamente, pueden utilizarse otras combinaciones de intervalos de tiempo con diferentes longitudes relativas. Además, pueden omitirse algunos intervalos de tiempo. En la Figura 5, la A / D puede alternarse relativamente rápido entre el estado de apagado y encendido durante el intervalo de tiempo proporcionado, generalmente del orden de milisegundos o del orden de microsegundos. Sin embargo, en la Figura 5 los intervalos de tiempo más cortos se muestran siendo continuamente encendido debido a que la escala de tiempo de la gráfica no puede mostrar claramente una tasa de conexión relativamente alta. Tenga en cuenta que las Figuras 6 y 8 muestran partes ampliadas de T_{2a} , T_{2b} , y T_3 para ilustrar con mayor precisión si un intervalo de tiempo particular tiene una mayor frecuencia de combinación de las conversiones A / D entre el estado de encendido y apagado. Debe tenerse en cuenta que las frecuencias de muestreo no se limitan a las representadas, más bien puede utilizarse cualquier frecuencia que proporcione un rendimiento deseado.

La Figura 6 es una vista simplificada ampliada del intervalo de tiempo del valor de corriente final para el primer electrodo de trabajo T_{2a} y un intervalo de tiempo del valor de corriente final para el segundo electrodo de trabajo T_{2b} . Por ejemplo, un intervalo de tiempo del valor de corriente final para el primer electrodo de trabajo T_{2a} se inicia a los 5 segundos y tiene una duración de 80 milisegundos. De manera similar, el intervalo de tiempo del valor de corriente final para el segundo electrodo de trabajo T_{2b} se inicia a los 5,3 segundos y tiene una duración de 80 milisegundos. Puede haber una medición del intervalo de tiempo de retardo T_{MD} de 300 milisegundos entre el intervalo de tiempo

del valor de la corriente del primer electrodo de trabajo T_{2a} y el intervalo de tiempo del valor de corriente final para el segundo electrodo de trabajo T_{2b} . Puede utilizarse cualquier periodo de tiempo que proporcione un rendimiento deseado.

5 El intervalo de tiempo del valor de corriente final para el primer electrodo de trabajo T_{2a} puede incluir por ejemplo, cinco intervalos de tiempo de lectura consecutivos T_3 . Del mismo modo, el intervalo de tiempo del valor de corriente final para el segundo electrodo de trabajo T_{2b} puede incluir por ejemplo, cinco intervalos de tiempo de lectura consecutivos T_3 . El tiempo de intervalo de lectura de la corriente T_3 puede ser por ejemplo, de 18 milisegundos como se muestra en las Figuras 6 y 7. La invención no se limita ni a los números de los intervalos de tiempo de lectura de corriente revelados ni al intervalo de tiempo de lectura descrito.

15 La Figura 7 es una vista simplificada ampliada de un intervalo de tiempo de lectura T_3 que incluye ocho intervalos consecutivos de tiempo de muestra de corriente T_4 . Hay un intervalo de tiempo de lectura de periodo bajo T_{3L} que representa un periodo de tiempo en el que A / D se apaga tras adquirir las conversiones A / D, por ejemplo, para ocho intervalos de tiempo de muestra de la corriente T_4 . Durante el intervalo de tiempo de lectura de periodo bajo T_{3L} , el microprocesador tiene un periodo de tiempo libre para realizar los cálculos como por ejemplo, una suma o media de las conversiones A / D adquiridas durante el intervalo de tiempo de lectura de la corriente T_3 . Al final del intervalo de tiempo de lectura del periodo bajo T_{3L} , el microprocesador puede iniciar otro intervalo de tiempo de lectura de corriente T_3 . Una vez más, la invención no se limita ni a los intervalos de tiempo mostrados y revelados ni al número de conversiones de A / D mostradas y reveladas.

20 El intervalo de tiempo de muestra de la corriente T_4 puede ser por ejemplo, de 2 milisegundos como se muestra en las Figuras 7 y 8. El intervalo de tiempo de muestra de la corriente T_4 incluye un intervalo de tiempo de muestra del periodo alto T_{4H} y un intervalo de tiempo de muestra del periodo bajo T_{4L} . El intervalo de tiempo de muestra del periodo alto T_{4H} puede ser un periodo de tiempo en el que A / D se enciende para adquirir las conversiones A / D. El intervalo de tiempo de muestra del periodo bajo T_{4L} puede ser un periodo de tiempo en el que A / D se apaga para adquirir las conversiones A / D durante el intervalo de tiempo de muestra del periodo alto T_{4H} . El intervalo de tiempo de muestra del periodo alto T_{4H} puede ser por ejemplo de 0,4 milisegundos y el intervalo de tiempo de muestra del periodo bajo T_{4L} puede ser por ejemplo de 1,6 milisegundos como se muestra en las Figuras 6 y 8. Durante el intervalo de tiempo de lectura del periodo bajo T_{4L} , el microprocesador tiene un periodo de tiempo libre para realizar los cálculos en las conversiones A / D adquiridas durante el intervalo de tiempo de la muestra de la corriente T_{4H} como por ejemplo, clasificación, filtrado, sumas, media y / o combinaciones de las mismas de las conversiones de A / D u otros cálculos necesarios y manipulaciones de datos. Al final del intervalo de tiempo de la muestra de corriente del periodo bajo T_{4L} , el microprocesador puede iniciar otro intervalo de tiempo de muestra de corriente T_4 . Las magnitudes de intervalo de tiempo de muestra muestran y describen que no son limitantes. Puede utilizarse cualquier intervalo de tiempo que proporcione un rendimiento deseado.

40 La Figura 8 es una vista ampliada de un ejemplo de intervalo de tiempo de muestra de corriente T_4 que incluye 16 intervalos consecutivos de tiempo de conversión A / D T_5 . Puede muestrearse la corriente de prueba en una relación de muestreo predeterminada durante el intervalo de tiempo de muestra del periodo alto T_{4H} . La relación de muestreo predeterminado puede ser por ejemplo de 40 kilohercios como se muestra en la Figura 8. Una única conversión A / D puede adquirirse durante el intervalo de tiempo de la conversión A / D T_5 que, en este caso, puede ser por ejemplo de 25 microsegundos como se muestra en la Figura 8. Una conversión A / D sería un número digital que tiene una magnitud que es proporcional a la corriente de muestra en el punto del tiempo en el que se realiza la conversión A / D. Las conversiones A / D pueden también hacer referencia a la señal de glucosa debido a la magnitud de la conversión A / D que, en este caso, es proporcional a la concentración de glucosa. Por lo tanto, pueden adquirirse 16 conversiones A / D durante el intervalo de tiempo de muestra de corriente T_4 y se almacena en la parte de la memoria del medidor 200. A continuación puede calcularse una muestra de corriente utilizando una media o una suma de las 16 conversiones A / D adquiridas durante el intervalo de tiempo de muestra de corriente T_4 . Para reducir el ruido, puede calcularse una muestra de corriente utilizando una media o una suma del subconjunto de las 16 conversiones A / D adquiridas durante el intervalo de tiempo de muestra de corriente T_4 . Según la invención, se describirá un procedimiento que muestre cómo se selecciona el subconjunto de las 16 conversiones A / D para reducir el ruido cuando se mida una "lectura de corriente". Puede desearse utilizar más o menos de 16 conversiones A / D para cumplir con los objetivos de rendimiento deseado y con los objetivos estadísticamente significativos.

50 En general, un ejemplo de procedimiento para reducir el ruido es promediar una pluralidad de conversiones A / D. Sin embargo, el promedio se reducirá de manera eficaz cuando se siga una distribución gaussiana. Para las situaciones en las que el ruido no sigue la distribución gaussiana, pueden utilizarse procedimientos no paramétricos para ayudar a reducir el ruido. Un ejemplo de ruido que no sigue la distribución gaussiana puede ser un evento de descarga electrostática, señales de los interruptores de la luz y móviles. En un ejemplo de realización, se recogieron dieciséis conversiones A / D durante un intervalo de tiempo de muestra de corriente T_4 que pueden clasificarse en base a su magnitud como se muestra en la Figura 9. En lugar de promediar simplemente las dieciséis conversiones A / D, al menos una conversión A / D de magnitud mayor y una conversión A / D de magnitud menor se filtraron dejando una pluralidad de conversiones A / D aceptadas. Sólo deberían promediarse o sumarse todas las conversiones A / D aceptadas. Debido a que se descartan las conversiones A / D más altas y más bajas, esto hace

que el medio más robusto de los valores atípicos pueda provocarse por eventos a corto plazo como descargas electrostáticas. En general, los valores atípicos tienden a perturbar significativamente las medias haciendo a las estadísticas gaussianas ineficaces. Aunque las 16 muestras proporcionan un buen rendimiento en el sistema descrito, la invención no se limita a las 16 muestras. Dependiendo del rendimiento deseado y la aplicación del filtro, pueden descubrirse otros números de muestras más o menos eficaces.

En otra realización ejemplar, las conversiones A / D cuatro veces mayores y cuatro veces menores se filtraron dejando ocho conversiones A / D aceptadas como se muestra en la Figura 9. La Figura 9 representa las zonas de filtrado alta y baja 120 y una zona aceptada 122. La zona de filtrado 122 muestra ocho muestras desechables que se utilizarán para el promedio mientras que las zonas 120 muestran las ocho muestras que se descartarán. El microprocesador del medidor 200 puede calcular una muestra de corriente mediante un promedio o suma de las 8 conversiones A / D aceptadas durante el intervalo de tiempo de la muestra de corriente T_4 . A continuación, puede calcularse la lectura de la corriente mediante el promedio o la suma de las 8 muestras de corriente (de tiempo T_4 , que, en este caso hace un total de 64 conversiones A / D) todas adquiridas en el intervalo de tiempo de lectura de corriente T_3 . Tras el cálculo de la lectura de corriente, puede calcularse el valor de la corriente final mediante el promedio o la suma de 5 lecturas de corriente (que, en este caso, hace un total de 320 conversiones A / D) todas adquiridas en el intervalo de tiempo de valor de corriente final para el primer electrodo de trabajo T_{2a} o en el intervalo de tiempo del valor de corriente final para el segundo electrodo de trabajo T_{2b} . Se describirán procedimientos para utilizar lecturas de corriente y valores de corriente finales para determinar si una tira reactiva ha sido dosificada con un fluido fisiológico, calculando la concentración de glucosa, cumpliendo con los métodos de interceptación de errores y previniendo una prueba de glucosa a partir del inicio cuando el ESD se inyecta en el medidor. Además, pueden utilizarse diferentes números de conversiones A / D, muestras y lecturas.

Puede adicionarse un valor de corriente final para el primer electrodo de trabajo y un valor de corriente final para el segundo electrodo de trabajo para proporcionar una gran suma. Un algoritmo de glucosa puede incluir las etapas de restar un valor de fondo (que es representativo del ruido de fondo general y por lo tanto representa un sesgo) de la gran suma seguido de una división del alcance de calibrado (que calibra el dispositivo para la concentración de glucosa conocida / curvas de corriente o datos) para generar la concentración de glucosa que puede emitirse en la pantalla 202. Utilizando un procedimiento de un ejemplo de realización de filtrado de las cuatro mayores y menores conversiones A / D en el cálculo de una muestra corriente, puede calcularse la concentración de glucosa que es suficientemente exacta y precisa. Aunque este es un procedimiento para determinar la concentración de glucosa, pueden aplicarse otros métodos para proporcionar el cálculo final, incluyendo tablas de consulta y otras formulaciones matemáticas. Pueden utilizarse otros procesos similares para los diferentes tipos de analitos.

La corriente de prueba medida para la tira reactiva 100 puede tener una forma característica como se muestra en la Figura 2 que normalmente se presenta cuando se prueba con un fluido fisiológico. Si la forma característica no está presente, generalmente es indicativo de un defecto del sistema o un fallo del usuario. Concretamente, la Figura 2 muestra un ejemplo de una corriente de prueba que forma un valor de pico máximo seguido por un deterioro gradual. Un procedimiento de interceptación de los errores puede incluir la verificación de que la corriente de prueba no incrementa después del tiempo de pico máximo T_p . El procedimiento de interceptación de los errores puede incluir la determinación del tiempo de valor de pico máximo y la medición de la lectura de corriente en intervalos de un segundo como se muestra en la Figura 5 tras la aplicación del fluido a la tira reactiva 100. El procedimiento de interceptación de los errores puede determinar que no hay defectos si la lectura de corriente menos la lectura de corriente inmediatamente anterior es menor al umbral de error como por ejemplo, 100 nanoamperios. Este procedimiento de interceptación de los errores puede llevarse a cabo en todas las lecturas de corriente medidas en intervalos de un segundo, siempre y cuando se mida la lectura de corriente inmediatamente previa al tiempo del valor de pico máximo. Un ejemplo, si $I_{CRK} - I_{CRK-1}$ es ≤ 100 nanoamperios, entonces no hay ningún error debido al incremento no característico en la corriente con el tiempo donde I_{CRK} es la lectura de corriente en segundos K y I_{CRK-1} es la lectura de corriente de segundos $K - 1$. Sin embargo, si $I_{CRK} - I_{CRK-1}$ es > 100 nanoamperios, a continuación el medidor 200 debería emitir un mensaje de error en la pantalla 200 y no emitir una concentración de glucosa. Del mismo modo, pueden aplicarse otros procedimientos de interceptación de los errores u otra integridad de datos.

Se puede usar un procedimiento de interceptación de errores simplificado. En esta realización simplificada, solo se usan dos lecturas de corriente a cuatro segundos y a cinco segundos. La lectura de corriente a cuatro segundos puede sustraerse de la lectura de corriente a cinco segundos. Si $I_{CR5} - I_{CR4} \leq 100$ nanoamperios, no hay error debido al aumento no característico en la corriente con el tiempo, donde I_{CR5} es la lectura de corriente a 5 segundos e I_{CR4} es la lectura de corriente a 4 segundos. Sin embargo, si $I_{CR5} - I_{CR4} > 100$ nanoamperios, entonces el medidor 200 deberá mostrar un mensaje de error en la pantalla 202 y no mostrar una concentración de glucosa. En esta realización ejemplar simplificada, las lecturas de corriente no se usan a uno, dos y tres segundos para simplificar el algoritmo de interceptación de errores. Adicionalmente, el tiempo del pico de corriente máximo T_p tampoco se calcula en esta realización.

La invención es particularmente útil para distinguir las señales de la corriente provocadas por eventos externos de una señal de corriente que proporciona información deseada, tal como indicativo de un error de medición. Las señales externas pueden proceder de numerosas fuentes, eventos o condiciones y ocurren normalmente durante el empleo normal del medidor tal como el medidor 200. Ejemplos de eventos externos incluyen por ejemplo, descargas

electrostáticas y emisiones electromagnéticas como la radiofrecuencia o la emisión de frecuencia de microondas. La utilización de un dispositivo electrónico como un teléfono, un horno de microondas, una radio u otro aparato electrodoméstico puede potencialmente provocar señales externas. Además, eventos comunes como la conmutación de los interruptores de la luz, la conmutación de los termostatos y otras actividades fueron un relé electrónico o como apagados y encendidos pueden causar señales externas.

Una señal externa particular puede caracterizarse de alguna manera y se utiliza para distinguir la señal externa de la señal deseada. La caracterización de esta manera se refiere preferiblemente a la magnitud, duración y ritmo (independientemente o en combinación) de una señal externa. Generalmente, un comportamiento característico de una señal o evento externo puede utilizarse para identificar la señal como externa. Este comportamiento puede, por ejemplo, ser un valor específico o puede estar relacionado con una tendencia o condición cambiante con el tiempo.

Un tipo de señal externa se relaciona con la descarga electrostática. En ciertas condiciones, como cuando existe una baja humedad relativa, un usuario puede llevar una cantidad significativa de carga electrostática. Por lo tanto, como un usuario puede potencialmente inyectar energía electrostática al medidor cuando toca la tira reactiva conectada a este. Esta energía inesperada puede provocar que el medidor mida una corriente suficientemente grande que pueda provocar que el medidor se inicie y realice una prueba de glucosa en una tira reactiva seca. Debido a que no hay glucosa en la tira reactiva, el medidor debe indicar un mensaje de error debido a que la corriente de prueba será muy baja. Por lo general, un usuario recibirá instrucciones para desechar la tira reactiva cuando el medidor genere un mensaje de error. Esto es altamente indeseable cuando el ESD desencadena incorrectamente una prueba de glucosa debido a que la tira reactiva seca en realidad no es defectuosa y por lo tanto, no se tiraría innecesariamente.

En otro ejemplo de realización, se describirá un procedimiento para evitar ESD desencadenante de la prueba de glucosa. Este material se describe también en la Patente U.S. 2007 / 0084734. En la práctica, el medidor 200 se inicia preferiblemente en modo de detección de fluido una vez que se ha insertado la tira reactiva 100 al conector del puerto de la tira 214. Durante el modo de detección de fluido, el medidor 200 aplica preferiblemente un potencial de prueba de entre al menos el primer electrodo de trabajo 12 y el electrodo de referencia 10. La tensión de prueba utilizada generalmente depende del medidor particular, de la tira reactiva utilizada y de la tensión de prueba adecuada para el medidor ilustrado 200 que es de 400 milivoltios. El intervalo de tiempo del modo de detección de fluido TFD incluye el tiempo antes de que se aplique el fluido fisiológico a la entrada 90 y se representa como el intervalo de tiempo que es menor a cero tal como se ilustra en la Figura 5. Durante el intervalo de tiempo del modo de detección del fluido TFD, el medidor 200 medirá preferiblemente de manera continua la lectura de la corriente en una frecuencia predeterminada hasta que se encuentre una única lectura de corriente superior al valor del umbral. Como ejemplo de medición puede utilizarse una frecuencia que oscila una vez cada 20 milisegundos y una vez cada 100 milisegundos. El valor del umbral puede utilizarse para las pruebas de sangre de 150 nanoamperios. Cuando la tira reactiva 100 está inicialmente seca, el medidor 200 medirá el valor de la corriente de prueba cero o un pequeño valor de corriente de prueba que se encuentra por debajo del umbral. Una vez que se aplica el fluido, el medidor medirá un incremento en la lectura de corriente debido al descenso en la resistencia entre el primer electrodo de trabajo 12 y el electrodo de referencia 10. Este incremento de corriente provocará que el medidor se inicie en el intervalo de tiempo de prueba T1 como muestra la Figura 5.

Como medida de precaución, el medidor 200 entra preferiblemente en modo de control ESD una vez que el medidor 200 mide al menos una lectura de corriente mayor que la del umbral como se muestra en la Figura 5. En el modo de prueba ESD, el medidor 200 continúa preferiblemente aplicando una potencia para el intervalo de tiempo de prueba de ESD TESD. Durante el modo de prueba de ESD, el medidor 200 mide preferiblemente de forma continua la lectura de corriente en un programa predeterminado. Por ejemplo, puede utilizarse una medición una vez cada 20 milisegundos. Si cualquiera de las lecturas de corriente medidas durante el intervalo de tiempo de prueba ESD TESD es menor al del umbral, el medidor 200 volverá preferiblemente al modo de detección de fluido. Si todas las lecturas de corriente medidas durante el intervalo de tiempo de prueba ESD TESD es mayor al del umbral, el medidor 200 continuará con la prueba de glucosa.

En el caso que se aplique un fluido fisiológico como sangre a la tira reactiva 100, la corriente de prueba se verá incrementada 1 segundo como muestra la Figura 4. Por lo tanto, el medidor 200 medirá un incremento en la lectura de corriente de más de 150 nanoamperios debido al descenso en la resistencia entre el primer electrodo de trabajo 12 y el electrodo de referencia 10. Esto provocará que preferiblemente el medidor vaya desde el modo de detección de fluido al modo de prueba ESD. Generalmente, la corriente de prueba será mayor de 150 nanoamperios para el intervalo de tiempo de prueba ESD permitiendo a la prueba de glucosa proceder a través del intervalo de tiempo de prueba T1.

En el caso en el que se inyecte una ESD suficientemente grande al medidor 200, puede medirse una lectura de corriente mayor que la del umbral, provocando que el medidor vaya desde el modo de detección de fluido al modo de prueba ESD. Generalmente, la corriente de prueba generada por la ESD se disipa rápidamente produciendo un repunte transitorio que generalmente declina en un intervalo de 100 milisegundos. Esto contrasta con el incremento en la corriente de prueba provocada por el fluido de prueba como la sangre, donde la corriente de prueba continúa incrementando más allá del umbral de 150 nanoamperios para un tiempo conocido para un fluido particular (1

segundo para la sangre). Por lo tanto, cuando se inyecta ESD en el medidor 200, al menos una de las lecturas de corriente medidas durante el intervalo de tiempo de prueba de ESD TESD debería ser menor a la del umbral. Cuando expira el intervalo de tiempo de prueba de ESD TESD, se comprueba el indicador y, si se fija, la operación vuelve a la búsqueda de la muestra de nuevo. Si el indicador no se fija, la medición del fluido continúa preferiblemente como se describe a continuación.

Preferiblemente, cuando se mide fluido como la sangre, el intervalo de tiempo de prueba de ESD TESD oscila entre 100 milisegundos y 1 segundo, y preferiblemente entre 200 milisegundos. El extremo inferior del intervalo de tiempo de prueba de ESD TESD se basa en un tiempo típico de disipación de ESD de 100 milisegundos aunque puede basarse en una característica típica como el tiempo de disipación para cualquier evento externo deseado. El extremo superior del intervalo de tiempo de prueba de ESD TESD se basa preferiblemente en la cantidad del tiempo disponible antes de que el medidor 200 necesite notificar al usuario que la prueba está en progreso. Por ejemplo, cuando un medidor realiza una prueba de glucosa, se emite generalmente una cuenta atrás del intervalo de tiempo de prueba T1 en la pantalla del medidor 200 en valores enteros. Tras transcurrir un segundo en la pantalla, el usuario creerá que la prueba de glucosa está en progreso. Por lo tanto, cuando se inyecta una cantidad suficientemente grande de ESD en el medidor 200, se necesita determinar que se debe volver al modo de detección de fluido antes de que el usuario reciba alguna indicación de que la prueba está en progreso como cuando la pantalla muestra que ha transcurrido un segundo de la prueba de glucosa.

Un medidor, como el medidor 200, puede programarse para que una primera lectura detonante (medición por encima del umbral predeterminado), el medidor sigue controlando la corriente para un cierto periodo de tiempo predeterminado. El umbral puede ser nivel de corriente indicativo de la presencia de una muestra por ejemplo. Si durante el periodo de control la corriente cae por debajo del umbral de activación, el medidor establecerá un indicador. Cuando el tiempo de control expire, el indicador se revisará y si está configurado, la operación volverá a la búsqueda de la muestra de nuevo. Si la corriente se mantiene por encima del umbral para el conjunto de este periodo a continuación, las lecturas de corriente de muestra de la prueba se pueden procesar de manera normal. Controlar la corriente para todo el periodo de prueba de ESD en lugar de volver de nuevo atrás una vez que se detecte el primer ESD puede asegurar que cualquier zumbido del ritmo de ESD tenga tiempo para descomponerse antes de que el medidor intente otra lectura.

Cabe señalar que los intervalos de tiempo y las magnitudes de corriente reveladas se relacionan con la prueba de ESD no se limitan a los descritos anteriormente. Pueden utilizarse otros valores sin alejarse del alcance de la invención.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un procedimiento para determinar la concentración de analitos en una muestra de fluido en contacto con electrodos (10, 12, 14) de una tira reactiva (100), el método comprendiendo:

humedecer la tira reactiva (100) con una muestra de fluido;
 aplicar un voltaje a los electrodos (10, 12, 14) de la tira reactiva (100);
 muestrear la magnitud de la corriente generada en la muestra de fluido para proporcionar una pluralidad de conversiones analógica a digital (A/D);

10 **caracterizado porque** un primer subconjunto de la pluralidad de conversiones A/D se muestrea a partir de un primer par de electrodos (12, 10) de la tira reactiva (100) y un segundo subconjunto de la pluralidad de conversiones A/D se muestra a partir de un segundo par de electrodos (14, 10) de la tira reactiva (100); y porque se descarta al menos una conversión A/D de magnitud más alta y una conversión A/D de magnitud más baja del primer subconjunto y al menos una conversión A/D de magnitud más alta y una conversión A/D de magnitud más baja del segundo subconjunto; y se genera una concentración de analitos en base al cálculo de una media o una suma de las conversiones A/D restantes.
- 20 2. El procedimiento de la reivindicación 1, que comprende además:

determinar un tiempo del pico de corriente máximo;
 determinar un cambio en la corriente tras el tiempo del pico de corriente máximo durante un intervalo de tiempo; e

25 indicar selectivamente un error basado en el cambio en la corriente;
3. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el paso de generar una concentración de analitos en base a las conversiones A/D restantes comprende convertir dicha media o dicha suma en una concentración de analitos.
- 30 4. El procedimiento según la reivindicación 1, que comprende además:

repetir los pasos de muestrear, descartar y generar más de una vez para calcular un total de más de una muestra; y
 sumar juntas dichas más de una muestra de corriente para formar una lectura de corriente.

35
5. El procedimiento según la reivindicación 4, que comprende además:

formar al menos dos lecturas de corriente;
 sumar juntas dichas al menos dos lecturas de corriente para formar un valor de corriente final; y
 calcular una concentración de glucosa en base a dicho valor de corriente final

40
6. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el paso de muestrear comprende muestrear 16 conversiones A/D durante un intervalo de muestro del intervalo de corriente.
- 45 7. El procedimiento de la reivindicación 6, en el que el paso de descartar comprende filtrar las cuatro conversiones A/D más altas y las cuatro conversiones A/D más bajas para proporcionar ocho conversiones A/D para la determinación de la concentración de analitos.
- 50 8. El procedimiento de la reivindicación 1, que comprende además los pasos de:

recibir, por un medidor (200), la muestra de fluido.
9. El procedimiento de la reivindicación 6, en el que el paso de descartar comprende filtrar al menos una conversión A/D de magnitud más alta y una conversión A/D de magnitud más baja dejando una pluralidad de conversiones A/D aceptadas.

55
10. El procedimiento de la reivindicación 8, en el que la concentración de analitos es glucosa.
- 60 11. El procedimiento de la reivindicación 7, que comprende además sumar juntas las ocho conversiones A/D.
12. El procedimiento de la reivindicación 7, que comprende además promediar las ocho conversiones A/D.

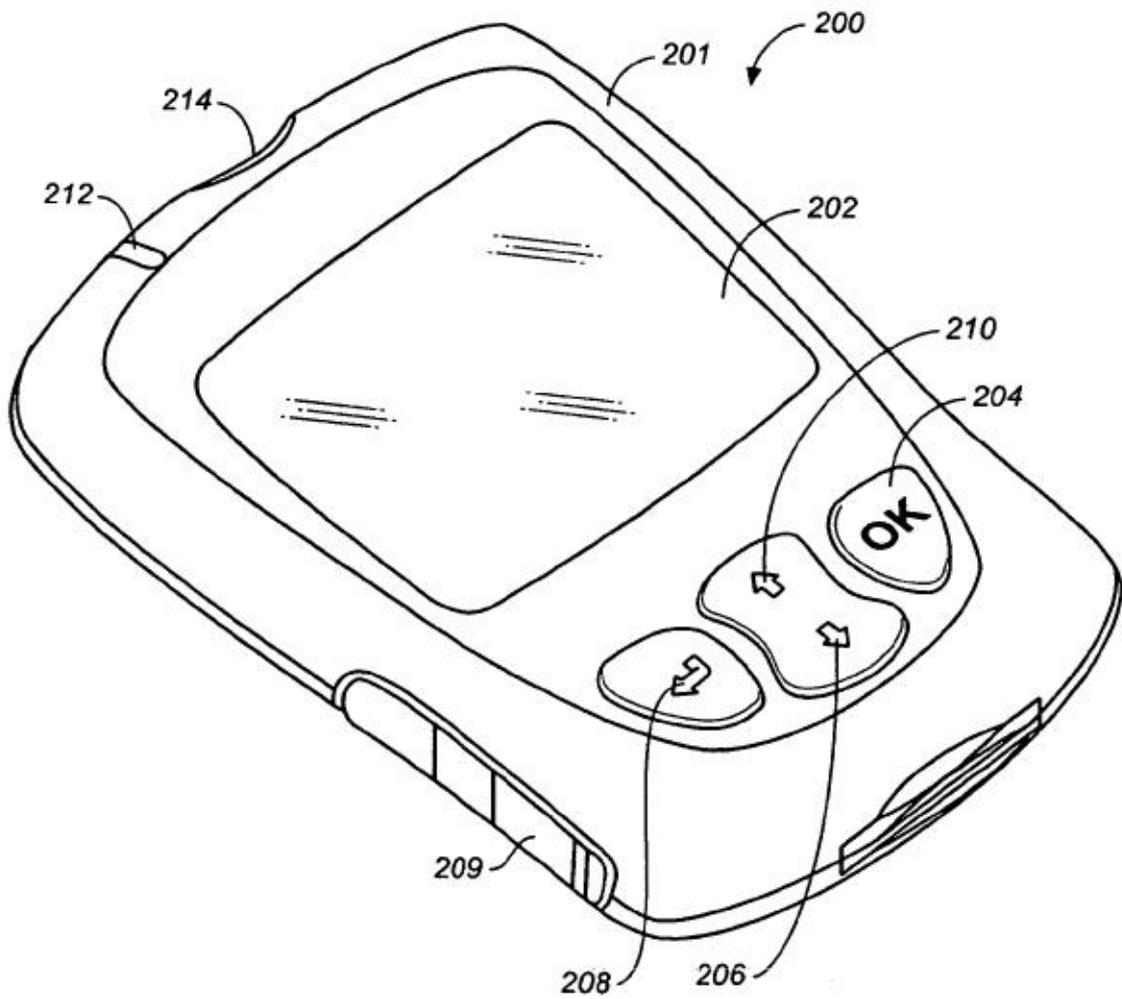


FIG. 1

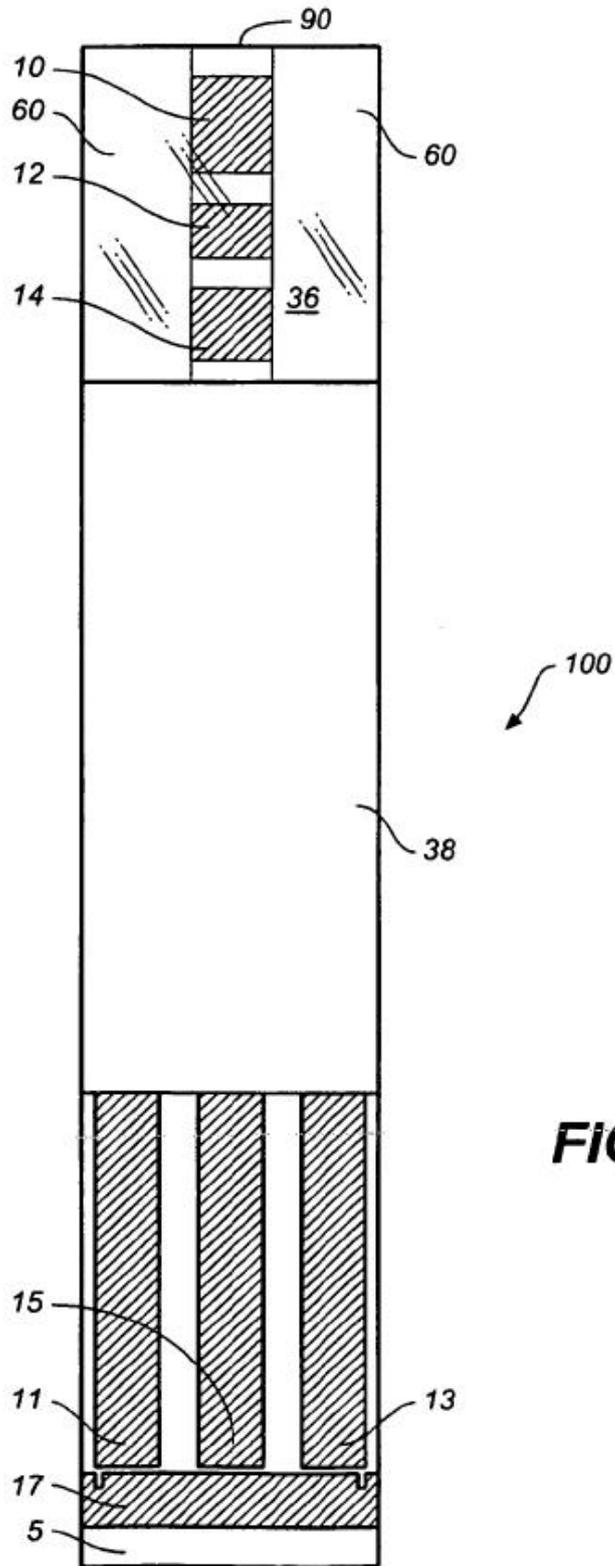


FIG. 2

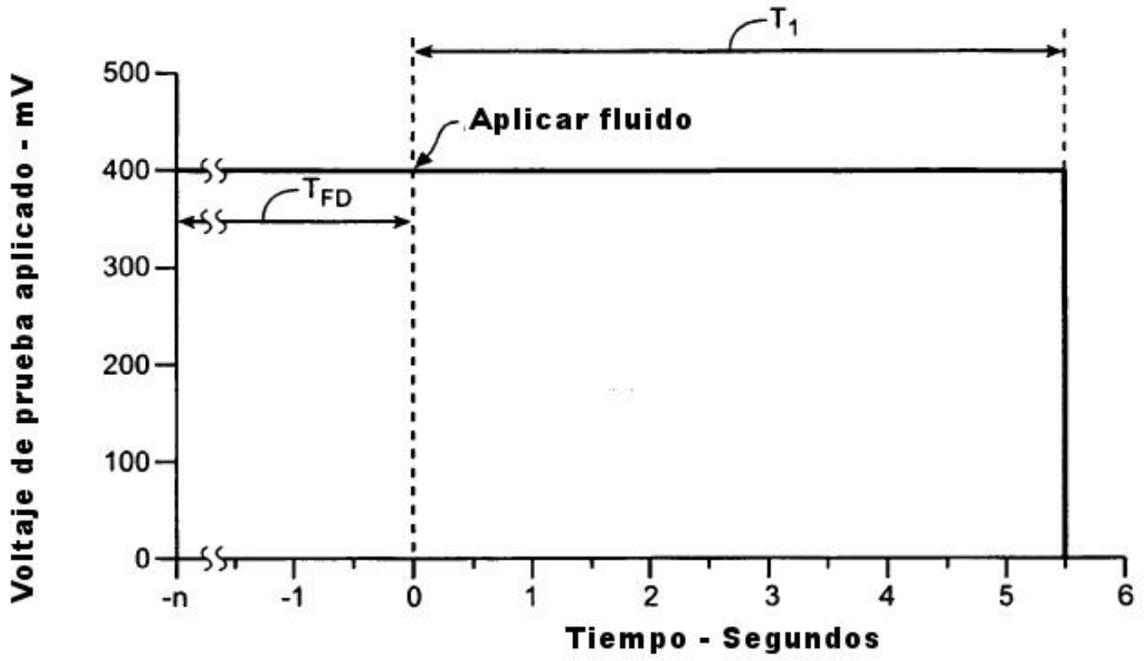


FIG. 3

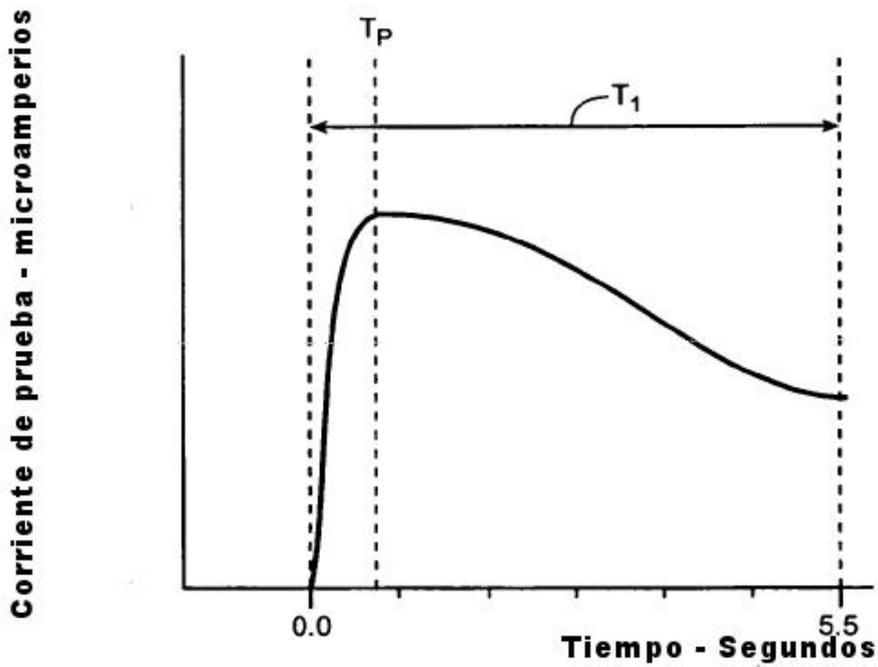


FIG. 4

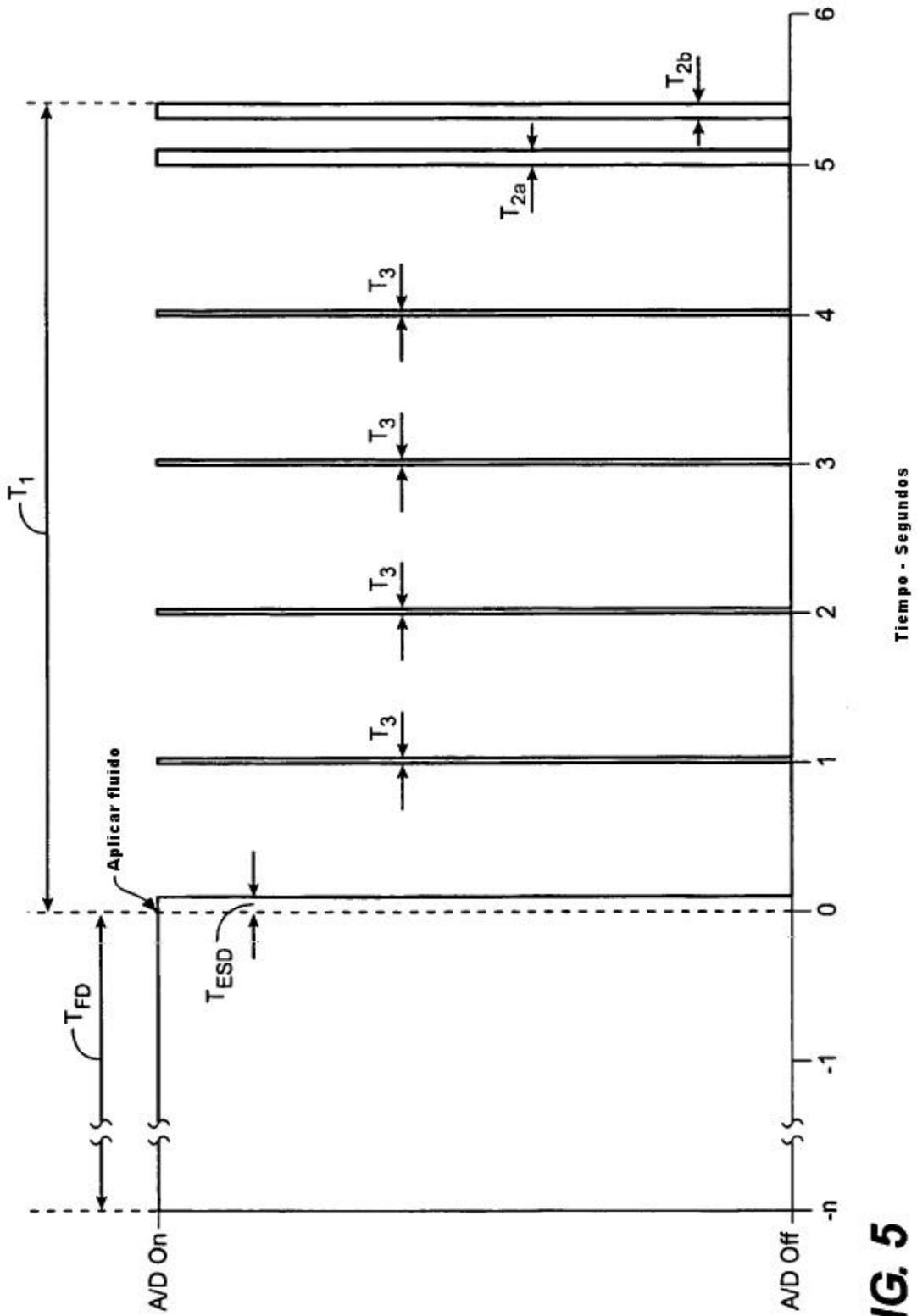


FIG. 5

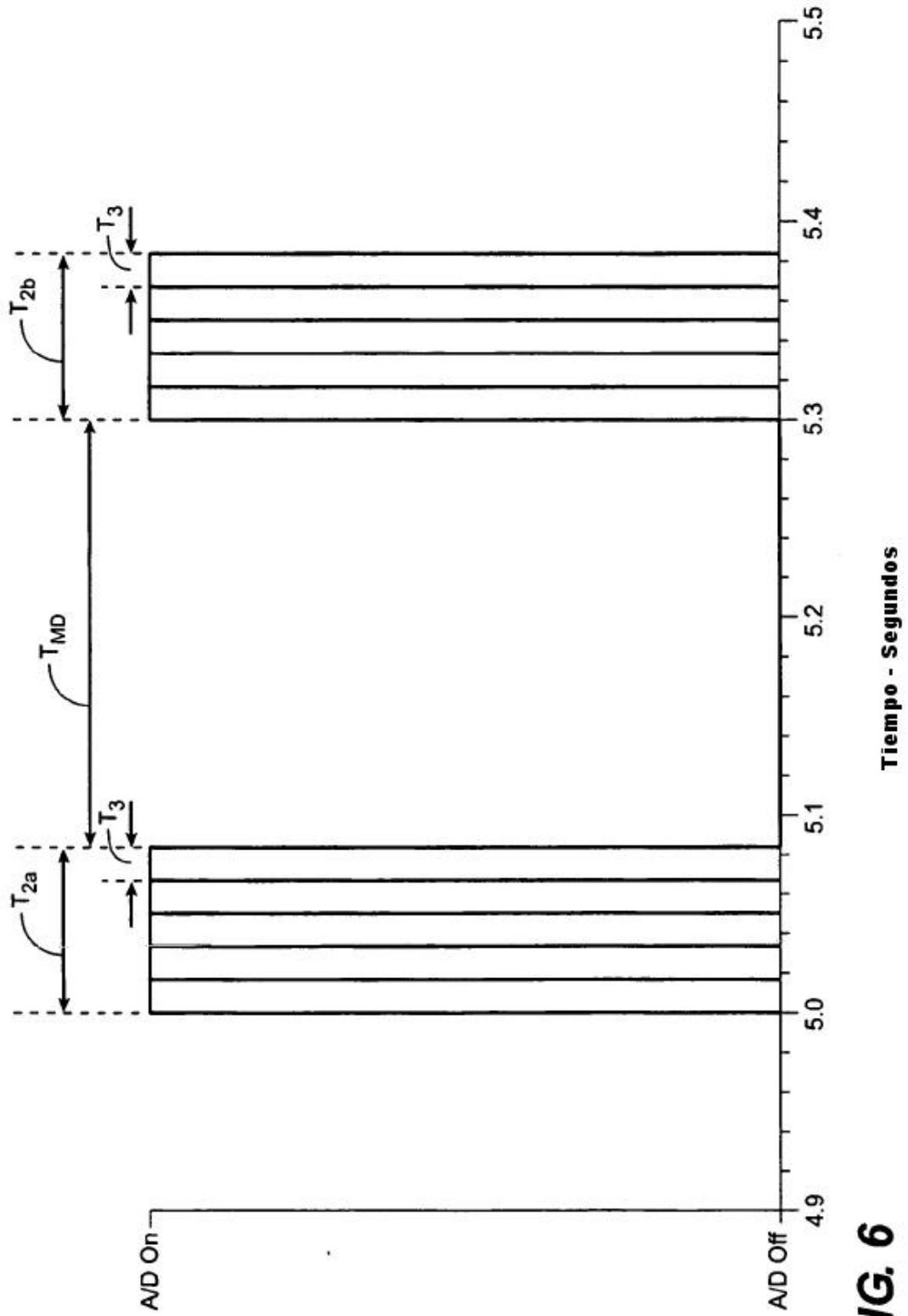


FIG. 6

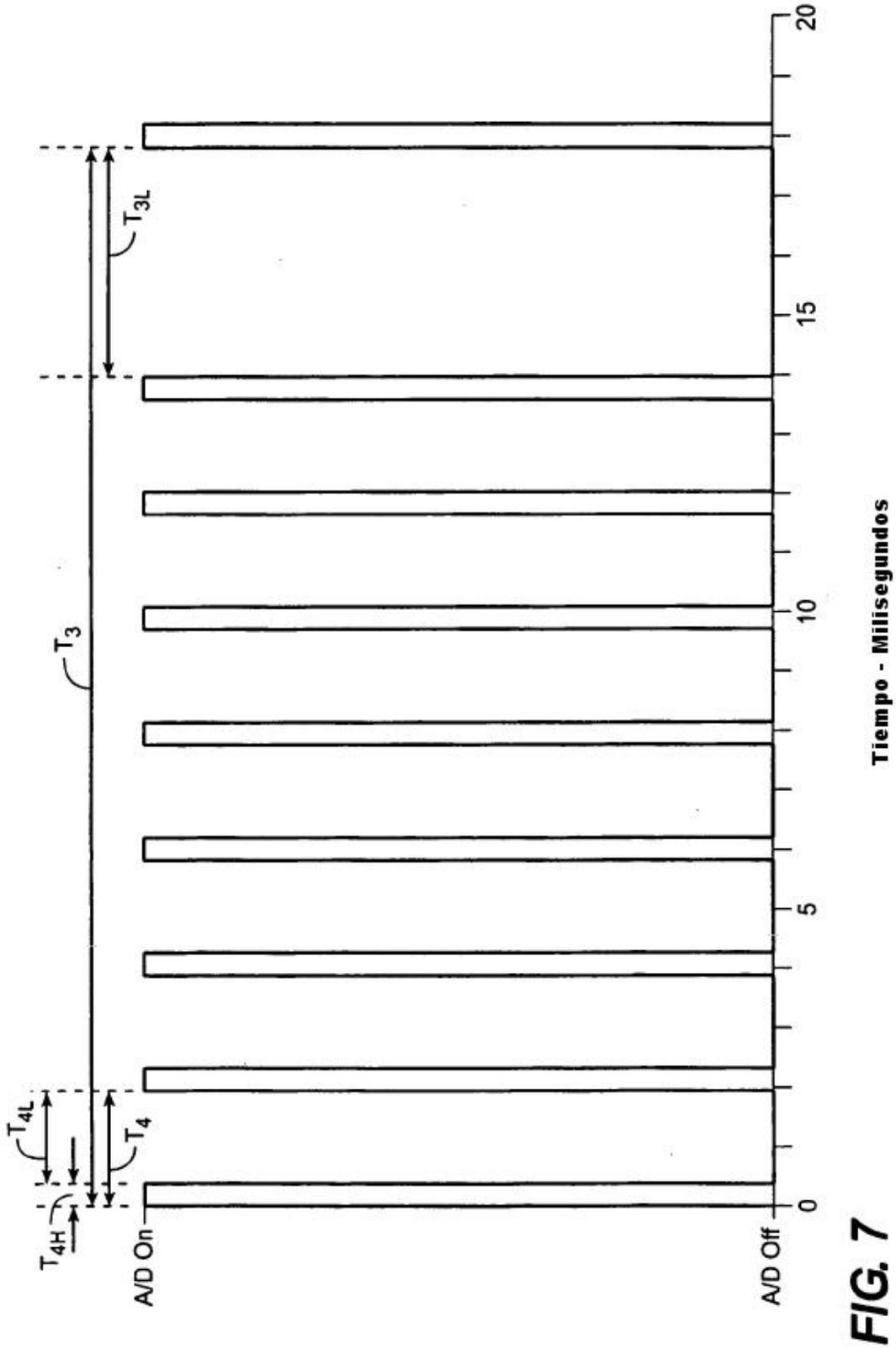


FIG. 7

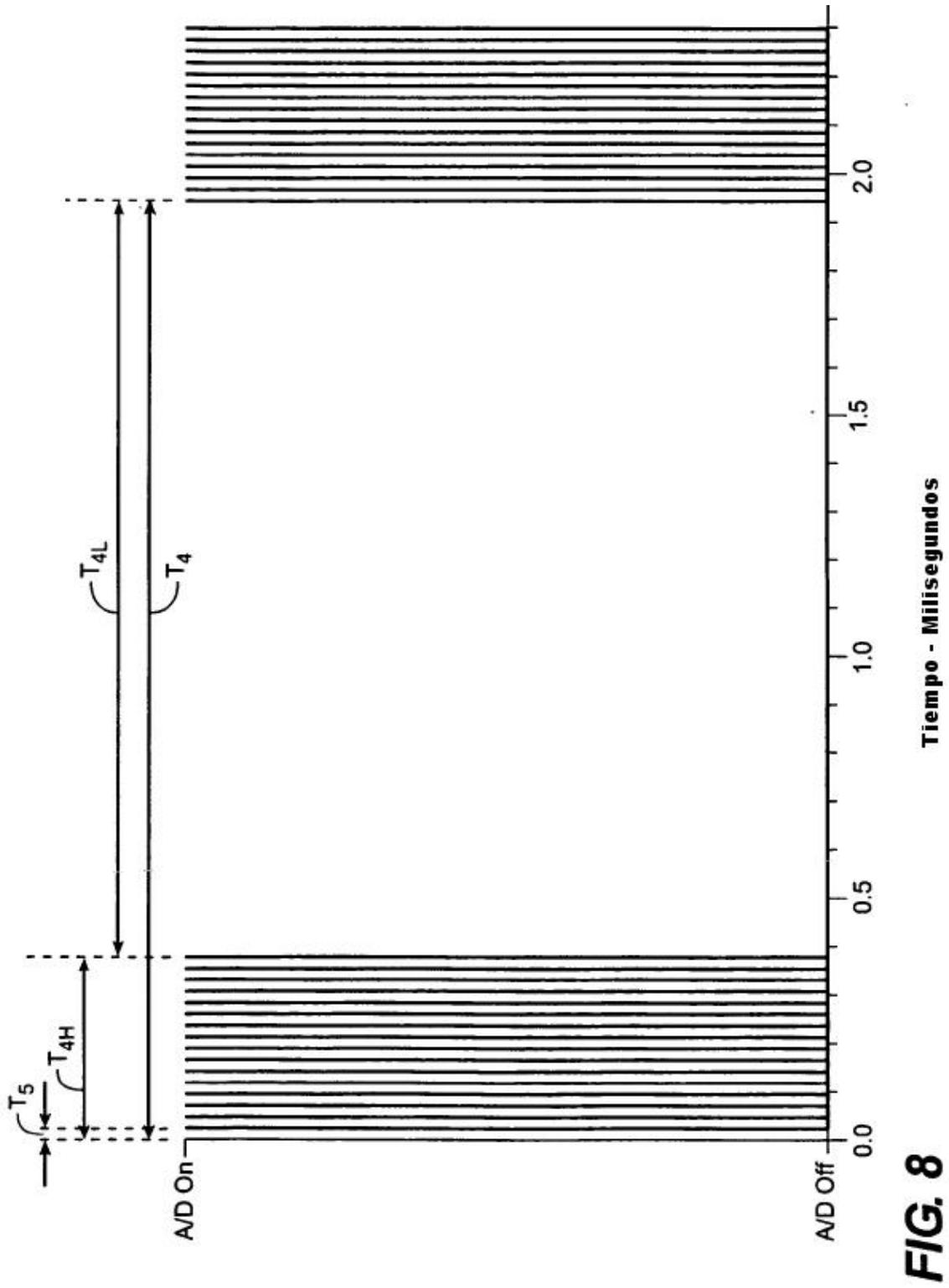


FIG. 8

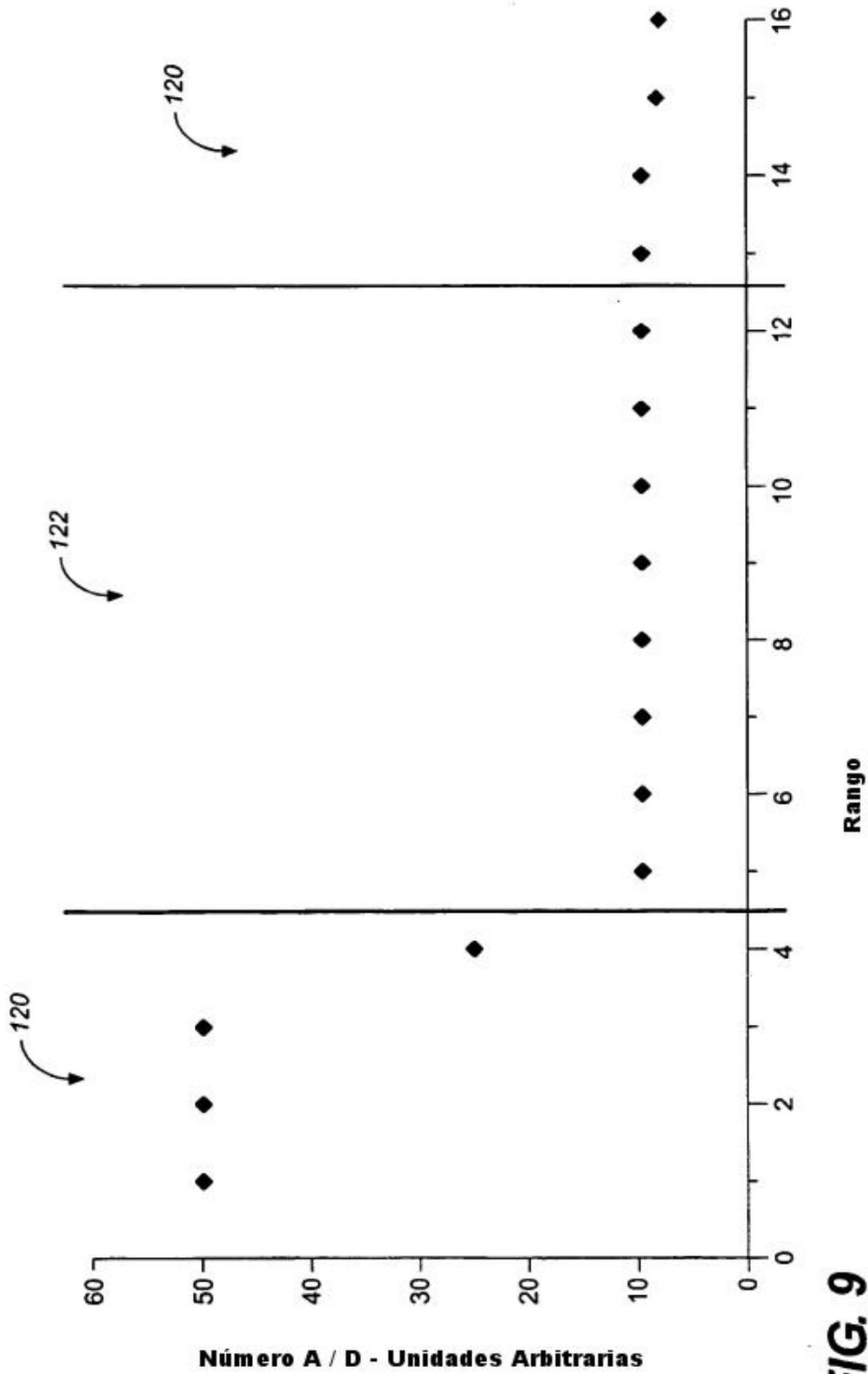


FIG. 9