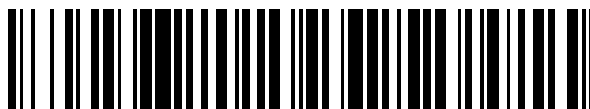


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 552 454**

51 Int. Cl.:

C12Q 1/00 (2006.01)

G01N 27/327 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.09.2011** **E 11769901 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.08.2015** **EP 2622092**

54 Título: **Método electroquímico para medición de glucosa con detección de error**

30 Prioridad:

28.09.2010 US 387366 P

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

30.11.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

MACKINTOSH, STEPHEN y
MCCOLL, DAVID

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 552 454 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).

Método electroquímico para medición de glucosa con detección de error**Descripción**

[0001] La presente solicitud reivindica los beneficios de prioridad en virtud de uno o más de los arts. de la Convención de París, 35 USC, 119, 120, o 365 a la solicitud de patente provisional EE.UU 61 / 387.366, presentada el 28 de septiembre de 2010, titulado "MÉTODO ANALÍTICO DE MEDIDAS Y SISTEMA CON INTERCEPTACIÓN DE ERRORES "(Expediente Jurídico No. DDI5203USPSP) cuya solicitud se incorpora por referencia en su totalidad en el presente documento.

FONDO

[0002] Los sensores electroquímicos se han utilizado para detectar o medir la presencia de sustancias en muestras de fluidos. Los sensores electroquímicos incluyen una mezcla de reactivo que contiene al menos un agente de transferencia de electrones (también llamado "mediador de electrones") y una proteína bio-catalítica específica de analito (por ejemplo, una enzima en particular), y uno o más electrodos. Estos sensores se basan en la transferencia de electrones entre el mediador de electrones y las superficies de los electrodos y funcionan midiendo las reacciones redox electroquímicas. Cuando se utiliza en un sistema o dispositivo biosensor electroquímico, las reacciones de transferencia de electrones se controlan a través de una señal eléctrica que se correlaciona con la concentración del analito que se mide en la muestra de fluido.

[0003] El uso de tales sensores electroquímicos para detectar analitos en fluidos corporales, tales como sangre o productos derivados, lágrimas, orina y saliva, ha adquirido importancia, y en algunos casos, vital importancia para mantener la salud de ciertos individuos. En el campo de la salud, las personas como los diabéticos, por ejemplo, deben controlar un componente en particular dentro de sus fluidos corporales. Un número de sistemas son capaces de examinar fluidos corporales, tales como la sangre, la orina, o la saliva, para controlar convenientemente el nivel de un constituyente fluido particular, tal como el colesterol, las proteínas y la glucosa. Los pacientes que sufren de diabetes, un trastorno del páncreas en la que la producción insuficiente de insulina impide la correcta digestión de azúcar, tienen la necesidad de vigilar cuidadosamente sus niveles de glucosa en sangre diariamente. Pruebas rutinarias y el control de la glucosa en sangre para las personas con diabetes pueden reducir su riesgo de efectos graves para los ojos, los nervios y los riñones. Un sistema y método de procesamiento de una muestra actual para el cálculo de una concentración de glucosa se conoce a partir de US2009322341A1. Voltametría cerrada se conoce de WO2007040913A1.

RESUMEN DE LA DESCRIPCIÓN

[0004] De acuerdo con el presente invento, se proporciona un método de acuerdo con la reivindicación 1.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0005] Los dibujos adjuntos, que se incorporan en el presente documento y constituyen parte de esta memoria descriptiva, ilustran realizaciones actualmente preferidas del invento, y, junto con la descripción general dada anteriormente y la descripción detallada dada a continuación, sirven para explicar las características del invento (en los que números similares representan elementos similares), de los cuales:

La Figura 1A ilustra una realización ejemplar de una vista superior de un sistema para medir una concentración de analito;

La Figura 1B ilustra una placa de circuito ejemplar de los componentes eléctricos dispuestos en el dispositivo de medición de analito de la Figura 1A.

La Figura 2 ilustra una realización ejemplar de una vista en perspectiva expandida de una tira de prueba;

La Figura 3 ilustra una realización ejemplar de una vista superior de la tira de prueba mostrada en la Figura 2;

La Figura 4 ilustra una realización ejemplar de un esquema de los componentes funcionales del metro mostrado en la Figura 1A, formando una conexión eléctrica con la tira reactiva de las figuras 2 y 3;

La figura 5A ilustra una realización ejemplar de un gráfico que muestra las tensiones de prueba generadas por el metro a la tira de prueba;

La Figura 5B ilustra un ejemplo de realización de un gráfico que muestra las corrientes de prueba generados cuando las tensiones de prueba de la Figura 5A se aplican a la tira de prueba;

La Figura 6A ilustra una situación en la que un transitorio de corriente de la tira de prueba se somete a una desintegración no apropiada (en comparación con el transitorio de corriente de la Figura 5B), lo que potencialmente da lugar a una concentración glucosa errónea;

La Figura 6B ilustra una situación en la que un transitorio de corriente de la tira de prueba se somete a un pico temprano no apropiado (en comparación con el transitorio de corriente de la Figura 5B), lo que potencialmente da lugar a una concentración glucosa errónea;

La Figura 6C ilustra una situación en la que los respectivos transitorios de corriente de un primer electrodo

de trabajo y un segundo electrodo de trabajo no mantienen una relación apropiada a lo largo de la duración de la prueba de medición de la glucosa;

La Figura 7A ilustra una técnica para atrapar a los errores ilustradas en las Figuras 6A y 6B y prevenir la difusión de una lectura errónea de la glucosa;

Figura 7B ilustra una técnica para interceptar el error se ilustra en la Figura 6C y prevenir la diseminación de una lectura errónea de la glucosa; y

La Figura 7C ilustra un método que combina ambas técnicas de las figuras 7A y 7B.

MODOS DE REALIZAR EL INVENTO

[0006] La siguiente descripción detallada debe leerse con referencia a los dibujos, en los que los elementos similares en diferentes dibujos están numerados de forma idéntica. Los dibujos, que no están necesariamente a escala, representan encarnaciones seleccionadas y no pretenden limitar el alcance del invento. La descripción detallada ilustra a modo de ejemplo, y no a modo de limitación, los principios del invento. Esta descripción permitirá claramente a un experto en la materia realizar y utilizar el invento, y describe varias realizaciones, adaptaciones, variaciones, alternativas y usos del invento, incluyendo lo que se cree actualmente que es el mejor modo de llevar a cabo la invención.

[0007] Tal como se usa en este documento, los términos "sobre" o "aproximadamente" para cualquier valor o intervalos numéricos indican una tolerancia dimensional adecuada que permite que la parte o el conjunto de componentes funcionen para el fin que se describe en este documento. Además, como se usan en el presente documento, los términos "paciente", "huésped", "usuario", y "sujeto" se refieren a cualquier sujeto humano o animal y no están destinados a limitar los sistemas o métodos para el uso humano, aunque el uso de la invención sujeto en un paciente humano representa una realización preferida.

[0008] La Figura 1A ilustra un sistema 100 para medir una concentración de analito en la cual el sistema 100 puede incluir un medidor 102 y una tira de prueba 120. El medidor 102 puede incluir una pantalla 104, una carcasa 106, una pluralidad de botones de la interfaz de usuario 108, y un puerto de la tira 110. El medidor 102 puede incluir además circuitos electrónicos dentro de la carcasa 106 como se describe con más detalle en relación con la figura 1B. Una porción proximal de la tira reactiva 120 se puede insertar en puerto de tira 110. La pantalla 104 puede anunciar una concentración de analito, por ejemplo, la concentración de glucosa, y puede ser utilizado para mostrar una interfaz de usuario para aconsejar a un usuario sobre cómo realizar una prueba. Tal como se utiliza aquí, el término "anunciar" y variaciones en el término de raíz indican que un anuncio puede ser proporcionado a través de texto, audio, visual o una combinación de todos los medios de comunicación a un usuario, un cuidador del usuario, o un proveedor de cuidados de salud. La pluralidad de botones 108 de interfaz de usuario permite a un usuario operar el medidor 102 mediante la navegación a través del software de interfaz de usuario. La pantalla 104 puede incluir opcionalmente una luz de fondo.

[0009] Dispuesta dentro de la carcasa 106 se incluye, como se muestra en la Fig. 1B, una placa de circuito 150 con un microcontrolador 162 acoplado a una memoria 154, un reloj 156, amplificador operacional 158, y la pantalla conector 160. El op-amp 158 y microcontrolador 162 están conectados operativamente a un conector de puerto de la tira 152 con contactos 152a, 152b, 152b y para el contacto mecánico con sus correspondientes pistas conductoras en la tira reactiva 120. Para facilitar la comunicación con otros dispositivos de gestión de datos, se proporciona un módulo de transceptor inalámbrico 164 para permitir la comunicación bi-direccional de datos almacenados en la memoria 154 de la unidad 100. En el otro lado de la placa de circuito 150 una fuente de energía en la forma de una batería (no mostrada) se proporciona. Un puerto de datos también puede ser proporcionado. Cabe señalar que la unidad del medidor 100 está dimensionado y configurado para ser preferiblemente portátil y el transceptor 164 puede ser para uso tanto con una red inalámbrica de corto alcance (por ejemplo, Bluetooth o Wi-Fi y similares) como con una red inalámbrica de mayor alcance (por ejemplo, GSM, CDMA, 3G y similares).

[0010] El microcontrolador 162 puede ser conectado eléctricamente a puerto de tira 152, el circuito amplificador operacional 158, el primer módulo inalámbrico 164, la pantalla 104, la memoria no volátil 154, el reloj 156, el puerto de datos, y los botones de la interfaz de usuario 108. Los datos introducidos a través de los botones, transceptor o medición de glucosa circuito puede incluir valores representativos de la concentración de analito, o, en el contexto de los valores de concentración de analito, junto con la información, que están relacionados con el estilo de vida cotidiana de un individuo. Información, la cual está relacionada con el estilo de vida cotidiana, puede incluir la ingesta de alimentos, el uso de fármacos, la aparición de controles de salud, y el estado general de salud y los niveles de ejercicio de un individuo junto a, o "etiquetado" con el valor de la concentración de analito del usuario en un momento específico del día o de la semana.

[0011] El circuito operacional amplificador 158 puede ser dos o más amplificadores operacionales configurados para proporcionar una porción de la función de potencióstato y la función de medición actual. La función potencióstato puede referirse a la aplicación de una tensión de prueba entre al menos dos electrodos de una tira de prueba. La función de corriente puede referirse a la medición de una corriente de prueba que resulta del voltaje de prueba aplicado a la tira de prueba 120. La medición de corriente puede realizarse con un convertidor de corriente a voltaje.

El microcontrolador 162 puede estar en la forma de un microprocesador de señal mixta (MSP) tal como, por ejemplo, el Texas Instrument MSP430F2419. El TI-MSP430F2419 puede ser configurado para también llevar a cabo una parte de la función de potenciómetro y la función de medición actual. Además, el MSP430F2419 también puede incluir memoria volátil y no volátil. En otra realización, muchos de los componentes electrónicos se pueden integrar con el microcontrolador en forma de un circuito integrado de aplicación específica (ASIC).

[0012] El puerto de tira 152 puede ser configurado para formar una conexión eléctrica a la tira de prueba. El conector de la pantalla 160 puede ser configurado para adjuntarse a la pantalla 104. La pantalla 104 puede ser en forma de una pantalla de cristal líquido para reportar los niveles de glucosa medidos, y para facilitar la entrada de información relativa al estilo de vida y para la manipulación de datos gráficos, resultados pictóricos y vídeo de movimiento. La pantalla 104 también puede incluir una luz de fondo. El puerto de datos puede aceptar un conector adecuado unido a un cable de conexión, permitiendo así que la unidad medidora 100 se vincule a un dispositivo externo, tal como un ordenador personal. El puerto de datos puede ser cualquier puerto que permite la transmisión de datos, tales como, por ejemplo, una serie, USB o un puerto paralelo. El reloj 156 se puede configurar para medir el tiempo y estar en forma de un cristal oscilante.

[0013] Las figuras 2 y 3 son ejemplares de despiece en perspectiva y vistas ensambladas superiores, respectivamente, de la tira de prueba 120, que puede incluir siete capas dispuestas sobre un sustrato 205. Las siete capas dispuestas sobre el sustrato 205 puede ser una capa conductora 250, una capa aislante 216, una capa de reactivo 218, una capa adhesiva 260, una capa hidrófila 270, y una capa superior 280. La tira de prueba 120 se puede fabricar en una serie de pasos en los que la capa conductora 250, capa de aislamiento 216, capa de reactivo 218, y la capa adhesiva 260 se depositan secuencialmente sobre el sustrato 205 usando, por ejemplo, un proceso de impresión de pantalla. La capa hidrófila 270 y la capa superior 280 se pueden disponer de una reserva de rollo y laminado sobre el sustrato 205, ya sea como un laminado integrado o capas separadas. La tira de prueba 120 tiene una porción distal 203 y una porción proximal 204, como se muestra en la Figura 2.

[0014] La tira de prueba 120 puede incluir una cámara de recepción de muestra 292 a través del cual puede extraerse una muestra de sangre. La cámara de recepción de muestras 292 puede incluir una entrada en un extremo proximal de la tira de prueba 120. Una salida de aire se incluye en la capa hidrófila 270, tal como se describirá a continuación. Una muestra de sangre se puede aplicar a la entrada para llenar una cámara de recepción de muestra 292 de manera que una concentración de analito pueda medirse. Los bordes laterales de una parte recortada de la capa de adhesivo 260 situada adyacente al reactivo capa 218 definen una pared de la cámara de recepción de muestra-292, como se ilustra en la Figura 2. Una porción inferior o "suelo" de la muestra-cámara de recepción 292 puede incluir una parte del sustrato 205, capa conductora 250, y la capa de aislamiento 216. Una parte superior o "techo" de la muestra-cámara de recepción 292 pueden incluir parte hidrófila distal 282.

[0015] Para la tira de prueba 120, como se ilustra en la Figura 2, el sustrato 205 puede ser utilizado como una base para ayudar a apoyar capas aplicadas posteriormente. El sustrato 205 puede estar en la forma de una lámina de poliéster tal como un material tetráftalato de polietileno (PET). El sustrato 205 puede estar en un formato de rollo, nominalmente 350 micras de espesor por 370 milímetros de ancho y aproximadamente 60 metros de longitud.

[0016] Una capa conductora 250 se requiere para la formación de electrodos que pueden ser utilizados para la medición electroquímica de glucosa. La capa conductora 250 puede estar hecha de una tinta de carbono que está serigrafada sobre el sustrato 205. En un proceso de serigrafía, tinta de carbón se carga en una pantalla y luego se transfiere a través de la pantalla usando una escobilla de goma. La tinta de carbón impreso puede ser secado con aire caliente a aproximadamente 140 ° C. La tinta de carbono puede incluir resina VAGH, negro de carbono, grafito, y uno o más disolventes para la resina, el carbono y la mezcla de grafito. Más particularmente, la tinta de carbono puede incorporar una relación adecuada de negro de humo: resina VAGH en la tinta de carbono.

[0017] Para la tira de prueba 120, como se ilustra en la Figura 2, la capa conductora 250 puede incluir un electrodo de referencia 210, un primer electrodo de trabajo 212, un segundo electrodo de trabajo 214, una almohadilla de contacto de referencia 211, una primera almohadilla de contacto 213, un segundo almohadilla de contacto 215, una pista del electrodo de referencia 207, un electrodo de la pista de trabajo 208 primero y un electrodo segundo pista de trabajo 209. En la realización mostrada en la Figura 2, el electrodo de referencia 210 se encuentra entre el electrodo de trabajo 212 primero y el segundo electrodo 214 de tal manera que el diámetro entre primero y segundo electrodos de trabajo 212 y 214 se minimiza.

[0018] La capa conductora 250 puede estar formado a partir de una tinta de carbono. La almohadilla de referencia de contacto 211, primera almohadilla de contacto 213 y la segunda almohadilla de contacto 215 puede estar configuradas para conectar eléctricamente a un medidor de prueba. El electrodo de referencia de pista 207 proporciona una vía eléctricamente continua desde el electrodo de referencia 210 para hacer referencia a la almohadilla de contacto 211. Del mismo modo, la pista del electrodo de trabajo primero 208 proporciona una vía eléctricamente continua desde el primer electrodo de trabajo 12 a la primera almohadilla de contacto 213. Del mismo modo, el segundo electrodo de trabajo 209 proporciona una vía de continuidad eléctrica del segundo electrodo de trabajo 214 a la segunda almohadilla de contacto 215.

[0019] La capa aislante 216 puede incluir una abertura 217 que expone una porción de electrodo de referencia 210, primer electrodo de trabajo 212, y el segundo electrodo 214, que puede ser humedecido por una muestra de líquido de trabajo. El área del primer electrodo de trabajo 212, segundo electrodo de trabajo 214, y electrodo de referencia 210 se puede definir como el área expuesta a la muestra de líquido. Además de definir un área de electrodo, la capa aislante 216 impide que una muestra de líquido entre en contacto con el electrodo de seguimiento de 207, 208, y 209. Se cree que el área funcional de un electrodo de trabajo debe definirse con precisión porque la magnitud de la corriente de prueba es directamente proporcional a la superficie efectiva del electrodo. Como ejemplo, la capa de aislamiento 216 puede ser Ercon E6110-116 Jet Negro Insulayer™ tinta que se puede adquirir en Ercon, Inc. La tira de prueba en este punto puede ser tratado con plasma. El plasma se crea por el alto voltaje de CA a temperaturas y presiones atmosféricas. El plasma resultante, que consiste en partículas ionizadas, altamente energético es arrastrado por la corriente en una corriente de aire para impactar el sustrato. El tratamiento con plasma se utiliza para modificar la superficie de los electrodos basados en carbono serigrafiado. Se cree que esta modificación de la superficie aumenta la actividad electroquímica de la superficie de carbono y aumenta la energía superficial de la capas impresas que permiten una mejor adhesión entre ellos y las capas impresas posteriormente. También se cree que el tratamiento con plasma mejora la electroquímica de la superficie del carbón haciendo que la reacción con el mediador sea más ideal como parte de la reacción electroquímica durante un ciclo de medición.

[0020] La capa reactiva 218 está dispuesto en una porción de la capa conductora 250 y el aislamiento capa 216, como se ilustra en la Figura 2. En una realización, dos capas superpuestas de reactivos se pueden imprimir sobre una porción de la capa conductora 250 y el aislamiento capa 216.

[0021] La capa reactiva 218 puede incluir sustancias químicas tales como una enzima y un mediador, el cual reacciona selectivamente con un analito de interés y un búfer para mantener un pH deseado. Por ejemplo, si la glucosa se va a determinar en una muestra de sangre, la capa de reactivo 218 puede incluir una enzima y un mediador, junto con otros componentes necesarios para la operación funcional. La capa enzimática reactivo 18 puede incluir, por ejemplo, glucosa oxidasa, citrato trisódico, ácido cítrico, alcohol de polivinilo, acetato de celulosa hidroxilo, ferricianuro de potasio, antiespumante, Cabosil, PVPVA, y agua.

[0022] Los ejemplos de enzimas adecuadas para uso en la capa de reactivo incluyen glucosa oxidasa, glucosa deshidrogenasa con un cofactor pirroloquinolina de quinona (PQQ) y deshidrogenasa glucosa con un cofactor de adenina dinucleótido de flavina (FAD). Un mediador ejemplar adecuado para uso en la capa de reactivo incluye ferricianuro, que en este caso está en la forma oxidada. La capa de reactivo puede estar configurada para físicamente transformar la glucosa en un subproducto enzimático y en el proceso de generar una cantidad de mediador reducido (por ejemplo, ferrocianuro) que es proporcional al valor de la concentración de glucosa. Más detalles con respecto a las capas de reactivo, y tiras de ensayo analítica con base electroquímica en general, están en la patente US nº 6.241.862, cuyo contenido se incorpora completamente por referencia.

[0023] En una realización, el área de la capa de reactivo 218 es lo suficientemente grande como para cubrir toda el área del electrodo de referencia 210, primer electrodo de trabajo 212 y segundo electrodo de trabajo 214. La capa de reactivo 218 incluye una anchura y una longitud que es lo suficientemente grande para al menos justificar la mayor área de electrodo que puede ser utilizada en la tira de prueba 120. La anchura de la capa de reactivo 218 puede ser de aproximadamente 2 milímetros, que es más del doble de una anchura de abertura rectangular 217.

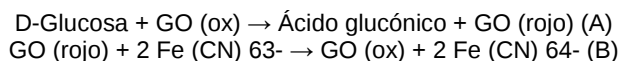
[0024] La capa adhesiva 260 incluye una primera almohadilla adhesiva 262, una segunda almohadilla adhesiva 264 y tercera almohadilla adhesiva 266 y puede estar dispuesta sobre la tira reactiva 120 después de la deposición de la capa de reactivo 218. Partes de la capa de adhesivo 260 pueden estar alineadas para estar inmediatamente adyacentes a, tocar, o parcialmente solapar con el reactivo de la capa 218. La capa adhesiva 260 puede incluir una presión de copolímero acrílico adhesivo sensible a base de agua que está disponible comercialmente. La capa de adhesivo 260 está dispuesta en una parte de la capa aislante 216, la capa conductora 250, y el sustrato 205. La capa adhesiva 260 une la capa hidrófila 270 a la tira de prueba 120.

[0025] La capa hidrófila 270 puede incluir una parte hidrófila distal 272 y la porción hidrófila proximal 274, como se ilustra en la Figura 2. Un hueco 276 está incluido entre la porción hidrófila distal 272 y la porción hidrófila proximal 274. El hueco 276 sirve como una salida de ventilación para el aire cuando la sangre llena la cámara de recepción de muestra 292 (que se muestra en la Figura 3). La capa hidrófila 270 puede ser un material de poliéster que tiene una superficie hidrófila tal como un recubrimiento anti-niebla, que está disponible comercialmente de 3M.

[0026] La capa final que se añade a la tira reactiva 120 es la capa superior 280, como se ilustra en la Figura 2. La capa superior 280 puede incluir una parte clara 282 y una parte opaca 284. La capa superior 280 está dispuesta sobre y se adhiere a la capa hidrófila 270. La capa superior 280 puede ser un poliéster que tiene un revestimiento adhesivo en un lado. Cabe señalar que la parte transparente 282 se superpone sustancialmente a la porción hidrófila distal 272, lo que permite a un usuario confirmar visualmente que la cámara de recepción de muestra 292 puede estar suficientemente llena. La porción opaca 238 ayuda al usuario a observar un alto grado de contraste entre un fluido de color tal como, por ejemplo, la sangre dentro de la cámara de recepción de muestra 292 y la parte opaca

284.

[0027] En los ejemplos de realización, la medición de glucosa se basa en la oxidación específica de la glucosa por la oxidasa glucosa flavo-enzima. Las reacciones que pueden ocurrir en una tira de prueba de glucosa se resumen a continuación en las Ecuaciones A y 2.



[0028] Como se muestra en la ecuación A, la glucosa se transforma químicamente o se oxida a ácido glucónico por la forma oxidada de la glucosa oxidasa (GO (ox)). Cabe señalar que GO (ox) también puede ser denominado como una "enzima oxidada". Durante la reacción química en la ecuación A, la enzima oxidada GO (OX) se transforma químicamente o se convierte en su estado reducido, que se denota como GO (rojo) (es decir, "enzima reducida"). A continuación, la reducción de la enzima GO (rojo) se transforma de nuevo o re-oxida a IR (ox) por reacción con Fe (CN) 63- (referenciado como el mediador oxidado o ferrocianuro) como se muestra en la Ecuación B. Durante el regeneración de GO (rojo) de nuevo a su estado oxidado GO (ox), Fe (CN) 63- se reduce a Fe (CN) 64- (referenciado como mediador reducido o ferrocianuro).

[0029] Cuando las reacciones expuestas anteriormente se llevan a cabo con una tensión de prueba aplicada entre dos electrodos, una corriente de prueba puede ser creado por la re-oxidación electroquímica del mediador reducido en la superficie del electrodo. Por lo tanto, ya que, en un entorno ideal, la cantidad de ferrocianuro creado durante la reacción química descrita anteriormente es directamente proporcional a la cantidad de glucosa en la muestra colocada entre los electrodos, la corriente de prueba generada sería proporcional al contenido de glucosa de la muestra. Un mediador, tal como ferrocianuro, es un compuesto que acepta electrones de una enzima tal como glucosa oxidasa y luego dona los electrones a un electrodo. A medida que la concentración de glucosa en la muestra aumenta, la cantidad de mediador reducido formado también aumenta, por lo tanto, existe una relación directa entre la corriente de prueba resultante de la re-oxidación del mediador reducido y la concentración de glucosa. En particular, la transferencia de electrones a través de los resultados de la interfaz eléctrica en un flujo de corriente de prueba (2 moles de electrones por cada mol de glucosa que se oxida). La corriente de prueba que resulta de la introducción de la glucosa puede, por lo tanto, ser referido como un transitorio de corriente de glucosa o una suma de los valores actuales de la muestra con el tiempo.

[0030] La Figura 4 muestra un esquema simplificado de 102 metros de interfaz con la tira de prueba 120. El medidor 102 puede incluir un conector de referencia 180, un primer conector 182 y un segundo conector 184, que, respectivamente, forman una conexión eléctrica a referencia de contacto 211, el primer contacto 213 y segundo contacto 215. Los tres conectores antes mencionados son parte del puerto de tira 110. Cuando se realiza una prueba, una primera fuente de tensión de prueba 186 (desde el circuito de la Fig. 1B) puede aplicar un voltaje de prueba VWE2 entre el segundo electrodo de trabajo 214 y electrodo de referencia 210. Como resultado de voltaje de prueba VWE2, el medidor 102 puede luego medir una corriente de prueba IWE2 en segundo electrodo de trabajo. De una manera similar, una segunda fuente de voltaje de prueba 188 (del circuito de la Fig. 1B) aplica un voltaje de prueba VWE1 entre el primer electrodo de trabajo 212 y el electrodo de referencia 210. Como resultado del voltaje de prueba VWE1, el medidor 102 puede luego medir una corriente de prueba IWE1. En una realización, el voltaje de prueba VWE2 y el segundo voltaje de prueba VWE1 pueden ser más o menos iguales.

[0031] La Figura 5A es un gráfico ejemplar de un voltaje de prueba que se aplica a la tira de prueba 120. Antes de aplicar una muestra de fluido a la tira de prueba 120, el medidor de prueba 102 está en un modo de detección de fluido en el que un primer voltaje de prueba de aproximadamente 400 milivoltios se aplica entre el segundo electrodo de trabajo 214 y el electrodo de referencia 210. Un segundo voltaje de prueba de aproximadamente 400 milivoltios se aplica preferiblemente de forma simultánea entre el primer electrodo de trabajo 212 y el electrodo de referencia 210. Alternativamente, el segundo voltaje de prueba también se puede aplicar simultáneamente de tal manera que un intervalo de tiempo de la aplicación del primer voltaje de prueba se solapa con un intervalo de tiempo en la aplicación del segundo voltaje de prueba. El medidor de prueba puede estar en un modo de detección de fluido durante el intervalo de tiempo de detección de fluido TFD anterior a la detección de fluido fisiológico al tiempo t0. En el modo de detección de fluido, el medidor de prueba 120 determina cuando se aplica un fluido a la tira de prueba 120 en el paso ejemplar 320 de tal manera que el fluido moja el segundo electrodo de trabajo 214 y el electrodo de referencia 210. Una vez el medidor de prueba 120 reconoce que el fluido fisiológico se ha aplicado debido a, por ejemplo, un aumento suficiente en la corriente de prueba medida en el segundo electrodo de trabajo 214, el medidor de prueba 120 asigna un marcador de cero al tiempo t0 y comienza el intervalo de tiempo de prueba tT. Tras la finalización del intervalo temporal de prueba tT, se retira el voltaje de prueba. Para simplificar, la figura 5A sólo muestra el primer voltaje de prueba aplicado a la tira de prueba 120.

[0032] La Figura 5B es un gráfico ejemplar de transitorios de corriente (es decir, la respuesta de corriente eléctrica medida en nanoamperios como una función del tiempo) que se miden cuando los voltajes de prueba de la figura 5a se aplican a la tira de prueba 120. Corrientes de prueba li obtenido a partir de transitorios de corriente son generalmente indicativos de la concentración de analito en la muestra, como se describirá a modo de ejemplo en el

paso 370 a continuación. En referencia a las figuras 5 y 5A, en paso ejemplar 330, se aplica el primer voltaje de prueba entre el segundo electrodo de trabajo 214 y el electrodo de referencia 210 y se aplica un segundo voltaje de prueba entre el primer electrodo de trabajo 212 y el electrodo de referencia 210 en el tiempo t_0 . En ejemplar paso 340, una primera prueba de corriente I_1 , I_2 una segunda prueba de corriente, una tercera prueba de corriente I_3 y unacuarta prueba de corriente I_4 se miden en los momentos t_2 , t_3 , t_4 y t_5 , respectivamente, en el electrodo de trabajo 214. Estas corrientes I_i , donde $i = 1, 2, 3, 4 \dots n$ están almacenados o registrados en la unidad de memoria del medidor para su análisis. En paso ejemplar 340, una quinta prueba corriente de prueba I_5 también se mide en momento t_6 en el primer electrodo de trabajo 212. Los primer y segundo voltajes de prueba aplicados a la tira de prueba 120 son generalmente de aproximadamente 100 milivoltios a aproximadamente 600 milivoltios. En una realización en la que los electrodos incluyen tinta de carbón y el mediador es ferricianuro, la tensión de prueba es de unos 400 milivoltios. Otras combinaciones de mediador y materiales de electrodo requerirán diferentes voltajes de prueba. La duración de los voltajes de prueba es generalmente de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 segundos después de un período de reacción y es típicamente de aproximadamente 3 segundos después de un período de reacción. Normalmente, el momento t_i se mide en relación con el momento t_0 . En la práctica, cada corriente de prueba I_i es el promedio de un conjunto de mediciones obtenidas durante un corto intervalo, por ejemplo, de cinco mediciones obtenidas a intervalos de 0,01 segundos de intervalo a partir de $T_i + 1$, donde i varía de 1 a al menos 6.

[0033] Una concentración de glucosa corregida hematocrita puede ser determinada en relación con el muestreo de una corriente transitoria como el que se muestra en la Figura 5B. La determinación de la concentración de glucosa se puede lograr con la siguiente:

$$G = \frac{\left[\left(\frac{I_1}{I_2} \right)^{\left(a - b \frac{t_1}{t_2} \right)} \times I_5 \right] - \text{intercepción}}{\text{pendiente}}$$

dónde:

G es la concentración de glucosa hematocrita corregida;
 I_1 es la primera corriente de prueba;
 I_2 es la segunda corriente de prueba;
 I_3 es la tercera corriente de prueba;
 I_4 es la segunda corriente de prueba;
 I_5 es la tercera corriente de prueba;
 a y b son parámetros sintonizantes que están derivados empíricamente;

intercepción es un valor determinado a partir de una regresión lineal de una esquema de

frente a una concentración de glucosa; y

pendiente es un valor de la pendiente determinado a partir de una regresión lineal de una esquema

frente a la concentración de glucosa de referencia.

[0034] En una realización que se muestra en la Figura 5B, la primera prueba de corriente I_1 se puede medir a unos 0,98 segundos a aproximadamente 1,00 segundos después del momento t_0 , la segunda prueba de corriente I_2 se puede medir a unos 1,98 segundos a alrededor de 2,00 segundos después del momento t_0 , la tercera prueba de corriente I_3 puede medirse a unos 2,43 segundos a alrededor de 2,45 segundos después del momento t_0 , la cuarta corriente de prueba se puede medir a unos 2,61 segundos a alrededor de 2,63 segundos después del momento t_0 y la corriente de prueba quinta se puede medir a unos 2,70 segundos a alrededor de 2,72 segundos después del momento t_0 . En una realización, a es un primer parámetro de ajuste de aproximadamente 9,9 a aproximadamente 10,2 y b es un segundo parámetro de ajuste de aproximadamente 10,8 a aproximadamente 11,2. Más detalles de esta técnica se muestran y describen en la Solicitud EE.UU de Patente Provisional SN 61/319470 (Fiscal Expediente No. DDI-5199) que se presentó el 31 de marzo de 2010. Todo el contenido de esta solicitud se incorporan por referencia, proporcionándose una copia como Anexo a la presente solicitud.

[0035] Debido a que la técnica anterior utiliza aproximadamente cinco puntos de muestreo separadas repartidas en toda la transitoria, controles específicos son necesarios para eliminar las formas de onda que pueden generar

resultados muy altos o bajos en base a la sensibilidad de esta técnica. Se cree que la causa general de estos errores son variadas, pero relacionados con cualquier factor que podría alterar la forma del transitorio, en particular en las áreas de la transitoria donde la realización ejemplar pone a prueba el transitorio de corriente proporcionado por los electrodos de trabajo. Ejemplos de fenómenos que pueden influir en forma transitoria serían: el espesor de las pastillas de la enzima, la impureza ferrocianura, enzimas que forman escamas, rellenos parciales y temperaturas altas o bajas. En consecuencia, se desarrollaron controles adicionales para mitigar resultados anómalos como se describe a continuación.

[0036] En algunos casos, cuando se aplica el voltaje de prueba a la tira reactiva 120, se obtienen corrientes transitorias anormales, como se ilustra en las figuras 6A y 6B. Estos transitorios de corriente anormales no incluyen picos derivados de la desintegración inmediata (Figura 6A) ni picos tempranos (Figura 6B) y se cree que es causada por el espesor insuficiente de la capa de reactivo 218 y / o un relleno parcial de la cámara de recepción de muestras 292 de sangre. Una corriente transitoria "normal" debe exhibir una tasa positiva de cambio en la corriente entre aproximadamente cero y aproximadamente 1 segundo, similar a la Figura 5B.

[0037] Para tener en cuenta las situaciones en las figuras 6A y 6B, los solicitantes han descubierto un método, como se muestra en la figura 7A, para atrapar errores durante la determinación de una concentración de glucosa con el sistema ejemplar. El método implica, en el paso 300, el inicio de una reacción química entre un electrodo de referencia y un segundo electrodo de trabajo revestido de una capa de reactivo y entre el electrodo de referencia y un primer electrodo de trabajo revestido de una capa de reactivo de la tira reactiva; en el paso 310, el muestreo de una pluralidad de corrientes de prueba después de una muestra de sangre se aplica a la tira de prueba; en el paso 320, la medición de una corriente de prueba primaria y una corriente de prueba secundario en uno de los primer y segundo electrodos de trabajo; en el paso 330, para determinar si una diferencia entre la corriente de prueba primaria y corriente de prueba secundaria es menor que cero; y en la etapa 330, en la determinación de ser cierto, entonces en el paso 340, derivando o calculando una concentración de glucosa basada en la pluralidad de corrientes de prueba. De lo contrario, en el paso 350 se devolvería un error que puede ser almacenado en una memoria del sistema o muestra a la del usuario, y se provocaría la terminación de la determinación del valor de la glucosa. Se cree que el error en esta situación sería un error de gradiente de la corriente transitoria muestreada. En esta técnica, la corriente de prueba primaria puede incluir una corriente **1a**, siendo muestreada a la iniciación de la etapa de muestreo, que preferiblemente es al momento **t0**. La corriente de prueba secundaria puede incluir una corriente **1b**, siendo muestreada a aproximadamente 0,8 segundos después de la iniciación de la etapa de muestreo, que preferiblemente es al momento **t0**.

[0038] La etapa de derivación cálculo para la concentración de glucosa puede utilizar Eq. (1) anterior, como se muestra y se describe en la Solicitud de Patente Provisional SN 61/319470 (Expediente jurídico No. DDI-5199) presentada el 31 de marzo de 2010. Todo el contenido de esta solicitud se incorpora por referencia, proporcionándose una copia como Anexo a la presente solicitud.

[0039] En algunos casos, cuando se aplica el voltaje de prueba a la tira reactiva 120, se obtienen transitorios de corriente anormales para los respectivos electrodos de trabajo, como se ilustra en la Figura 6C. En este ejemplo, los transitorios de corriente del primer electrodo de trabajo 212 y el segundo electrodo de trabajo 214 divergen en períodos de tiempo tempranos, pero convergen en períodos de tiempo posteriores. Se cree que este tipo de transitorio de corriente anormal se causa por una capa de reactivo 218 con un espesor irregular, por impurezas en el mediador ferrocianuro y / o por un llenado parcial de la cámara de recepción de muestra 292 de sangre. Transitorios de corriente normales en ambos electrodos de trabajo deberían exhibir una ratio R de las corrientes a aproximadamente 1 segundo en el segundo electrodo de trabajo a primer electrodo de trabajo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,4. Se cree que la causa probable de tal error se debe a diferentes velocidades de difusión en cada electrodo. Esto podría resultar de disposición desigual de enzimas o irregularidades en la tira que haría que la reacción en un electrodo sea más o menos rápida que en el otro. La ratio R se puede expresar como sigue:

$$R = \frac{I_{WE2@tn}}{I_{WE1@tn}} \cong K$$

donde IWE2 @ tn = corriente muestreada en el segundo electrodo de trabajo en el momento tn

IWE1 @ tn = corriente muestreada en el segundo electrodo de trabajo en el momento tn

tn ~ 1.1 segundos; preferiblemente a 1,12 segundos; y

K ~ 1 a 2, preferiblemente 1,4 para las realizaciones particulares del presente documento.

[0040] Para tener en cuenta las situaciones en la Figura 6C, los solicitantes han descubierto otro método, como se muestra en la Figura 7B, para el atrapar el error durante una determinación de una concentración de glucosa con el sistema ejemplar. El método implica, en el paso 400, el inicio una reacción química entre un electrodo de referencia y un segundo electrodo de trabajo revestido de una capa de reactivo y entre el electrodo de referencia y un primer electrodo de trabajo revestido de una capa de reactivo de la tira reactiva; en el paso 410, el muestreo de una

pluralidad de corrientes de prueba después de una muestra de sangre se aplica a la tira de prueba; en el paso 420, la determinación de una relación de corriente de las respectivas corrientes de prueba terciarias muestreadas de cada uno de los segundo y primer electrodos de trabajo; y en la etapa 430 consultando en cuanto a si la relación actual del segundo electrodo de trabajo a la primera electrodo de trabajo es menor que K, y si es cierto, en el paso 440, derivando o calculando una concentración de glucosa basada en la pluralidad de corrientes de prueba. En caso contrario, en el paso 450, devolviendo un error, que puede ser almacenado en una memoria del sistema o mostrado al usuario, y provocando la terminación de la determinación del valor de la glucosa.

[0041] Como se ha indicado anteriormente, el paso de derivación o cálculo para la concentración de glucosa puede utilizar la ecuación (1) anterior, como se muestra y se describe en la Solicitud de Patente Provisional SN 61/319470 (Expediente jurídico No. DDI-5199) presentada el 31 de marzo de 2010. Todo el contenido de esta solicitud se incorpora por referencia en esta solicitud.

[0042] Cabe señalar que ambas técnicas ilustradas a modo de ejemplo en las figuras 7A y 7B se pueden combinar en un solo método de captura de error, como se muestra a modo de ejemplo en la Figura 7C. Este método combinado puede llevarse a cabo, como se muestra en el paso 500, iniciando una reacción química entre un electrodo de referencia y un segundo electrodo de trabajo revestido de una capa de reactivo y entre el electrodo de referencia y un primer electrodo de trabajo revestido de una capa de reactivo de la prueba de tira; en el paso 510, el muestreo de una pluralidad de corrientes de prueba después de una muestra de sangre se aplica a la tira de prueba; en el paso 520, la medición de una corriente de prueba primaria y una corriente de prueba secundaria en uno de los primer y segundo electrodos de trabajo; en el paso 530, la determinación de una relación de corriente de las respectivas corrientes de prueba terciarias muestreadas de cada uno de los segundo y primer electrodos de trabajo; en el paso 540, para determinar si una diferencia entre la corriente de prueba primaria y corriente secundaria de prueba es menor que cero; en el paso 550, la evaluación de si una relación actual de las respectivas corrientes de prueba terciarias muestreadas de cada uno de los segundo y primer electrodos de trabajo es mayor que K; y sobre uno o ambos del paso determinante 540 o paso evauador 550, siendo cierto, devolviendo un error y, en otro caso, en el paso 560, derivando o calculando una concentración de glucosa basada en la pluralidad de corrientes de prueba muestreadas o medidas.

[0043] Aunque la invención ha sido descrita en términos de variaciones particulares y figuras ilustrativas, los expertos en la técnica reconocerán que la invención no está limitada a las variaciones o figuras descritas. Además, cuando los métodos y pasos descritos anteriormente indican ciertos eventos que ocurren en cierto orden, los de experiencia ordinaria en la técnica reconocerán que el orden de ciertas etapas puede ser modificado y que tales modificaciones están en conformidad con las variaciones de la invención. Además, algunos de los pasos se pueden realizar al mismo tiempo en un proceso paralelo cuando sea posible, así como secuencialmente como se describió anteriormente. Por lo tanto, en la medida en que haya variaciones de la invención, que están dentro del espíritu de la divulgación o equivalente a las invenciones que se encuentran en las reivindicaciones, es la intención de esta patente que estas variaciones también queden cubiertas.

Reivindicaciones

1. Un método para determinar una concentración de glucosa con un sistema que tiene una tira de prueba y un medidor que tiene un circuito de prueba, incluyendo un microprocesador, comprendiendo el método:
5 el inicio de una reacción química entre un electrodo de referencia y un segundo electrodo de trabajo revestido de una capa de reactivo y entre el electrodo de referencia y un primer electrodo de trabajo revestido de una capa de reactivo de la tira de prueba;
10 el muestreo de una pluralidad de corrientes de prueba, en el que el muestreo comprende:
15 la medición de una corriente de prueba primaria sobre uno de los primer y segundo electrodos de trabajo;
la medición de una corriente de prueba secundaria en uno de los primer y segundo electrodos de trabajo; comprendiendo el método además
20 el uso de las corrientes primaria y secundaria para determinar si existe una tasa positiva de cambio en la corriente después de la iniciación de la reacción química entre aproximadamente 0 y aproximadamente 1 segundo, determinándose que hay una tasa positiva del cambio si una diferencia entre la corriente primaria de prueba y corriente secundaria de prueba es menor que cero; y,
al determinar que la diferencia es menor que cero, derivando una concentración de glucosa basada en la pluralidad de corrientes de prueba, derivando, de lo contrario, un error.
- 25 2. El método de la reivindicación 1, en el que la corriente primaria de prueba comprende una corriente que se muestrea a la iniciación de la etapa de muestreo.
3. El método de la reivindicación 1, en el que la corriente de prueba secundaria comprende una corriente que se muestrea a aproximadamente 0,8 segundo después de la iniciación de la etapa de muestreo.
30
4. El método de la reivindicación 1, que comprende y determina una ratio de corriente de las respectivas corrientes de prueba terciarias muestreadas de cada uno de los segundo y primer electrodos de trabajo; y de la ratio actual del segundo electrodo de trabajo al primer electrodo de trabajo siendo mayor que sobre K, sin pasar por la etapa de derivación, y devolviendo un error, en donde K comprende una constante de aproximadamente 1 a aproximadamente 2.
35
5. El método de la reivindicación 4, en el que K comprende una constante de aproximadamente 1,4.
6. El método de cualquier reivindicación precedente, en el que la pluralidad de corrientes de prueba de la muestra comprende corrientes de prueba primera, segunda, tercera, cuarta y quinta.
40
7. El método de la reivindicación 6, en el que la primera corriente de prueba comprende una corriente de prueba medida desde aproximadamente 0,98 a aproximadamente 1,00 segundos después de la iniciación de la etapa de muestreo.
45
8. El método de la reivindicación 6, en el que la segunda corriente comprende una corriente de prueba medida desde aproximadamente 1,98 a aproximadamente 2,00 segundos después de la iniciación de la etapa de muestreo.
9. El método de la reivindicación 6, en el que la tercera corriente comprende una corriente de prueba medida desde aproximadamente 2,43 a aproximadamente 2,45 segundos después de la iniciación de la etapa de muestreo.
50
10. El método de la reivindicación 6, en el que la corriente cuarta de comprende una corriente de prueba medida desde aproximadamente 2,61 a aproximadamente 2,63 segundos después de la iniciación de la etapa de muestreo.
55
11. El método de la reivindicación 6, en el que la corriente quinta de comprende una corriente de prueba medida desde aproximadamente 2,70 a aproximadamente 2,72 segundos después de la iniciación de la etapa de muestreo.
- 60 12. El método de la reivindicación 6, en el que la derivación comprende el cálculo de un valor representativo de la concentración de glucosa con una ecuación de la forma:

$$G = \frac{\left[\left(\frac{I_1}{I_2} \right)^{(a-b\frac{I_3}{I_4})} x I_5 \right] - \text{intercepción}}{\text{pendiente}}$$

dónde:

G comprende la concentración de glucosa;

I1 comprende la primera corriente de prueba;

I2 comprende la segunda corriente de prueba;

I3 comprende la tercera corriente de prueba;

I4 comprende la cuarta corriente de prueba;

I5 comprende la quinta corriente de prueba;

a comprende un primer parámetro de ajuste y b comprende un segundo parámetro de ajuste, en el que a y b se derivan empíricamente;

intercepción comprende un valor de interceptación determinado a partir de una regresión lineal de una esquema

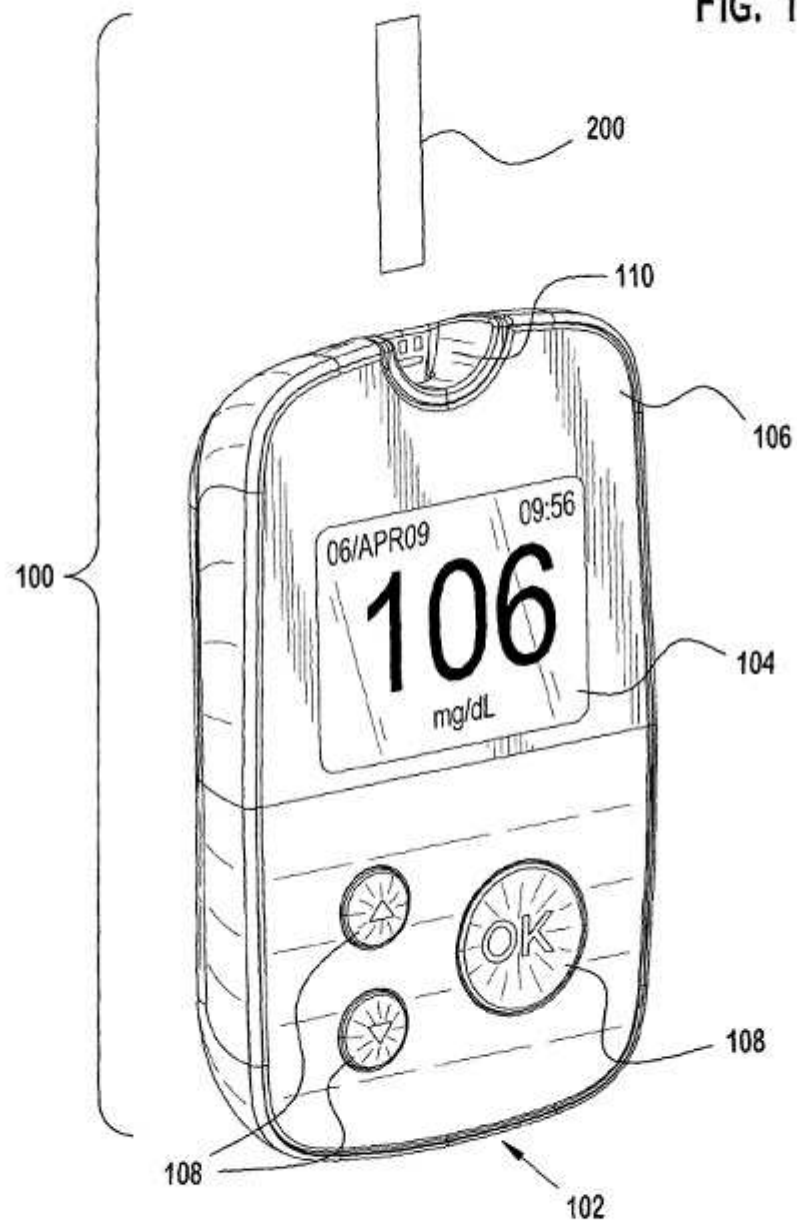
$\left[\left(\frac{I_1}{I_2} \right)^{(a-b\frac{I_3}{I_4})} x I_5 \right]$ frente a una concentración de glucosa de referencia; y

pendiente comprende un valor de la pendiente determinada a partir de una regresión lineal de una esquema

$\left[\left(\frac{I_1}{I_2} \right)^{(a-b\frac{I_3}{I_4})} x I_5 \right]$ frente a la concentración de glucosa de referencia.

13. El método de la reivindicación 12, en el que el primer parámetro de ajuste comprende un valor de aproximadamente 9,9 a aproximadamente 10,2 y el segundo parámetro de giro comprende un valor de aproximadamente 10,8 a aproximadamente 11,2.

FIG. 1A



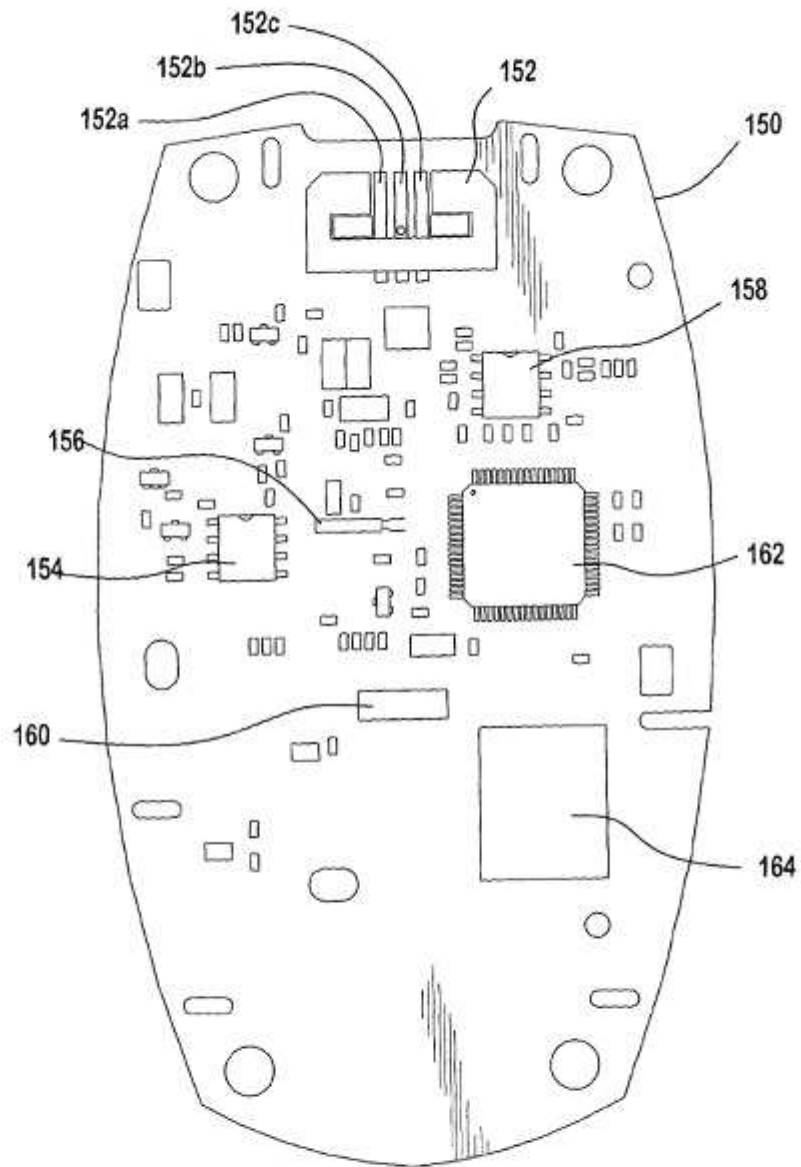


FIG. 1B

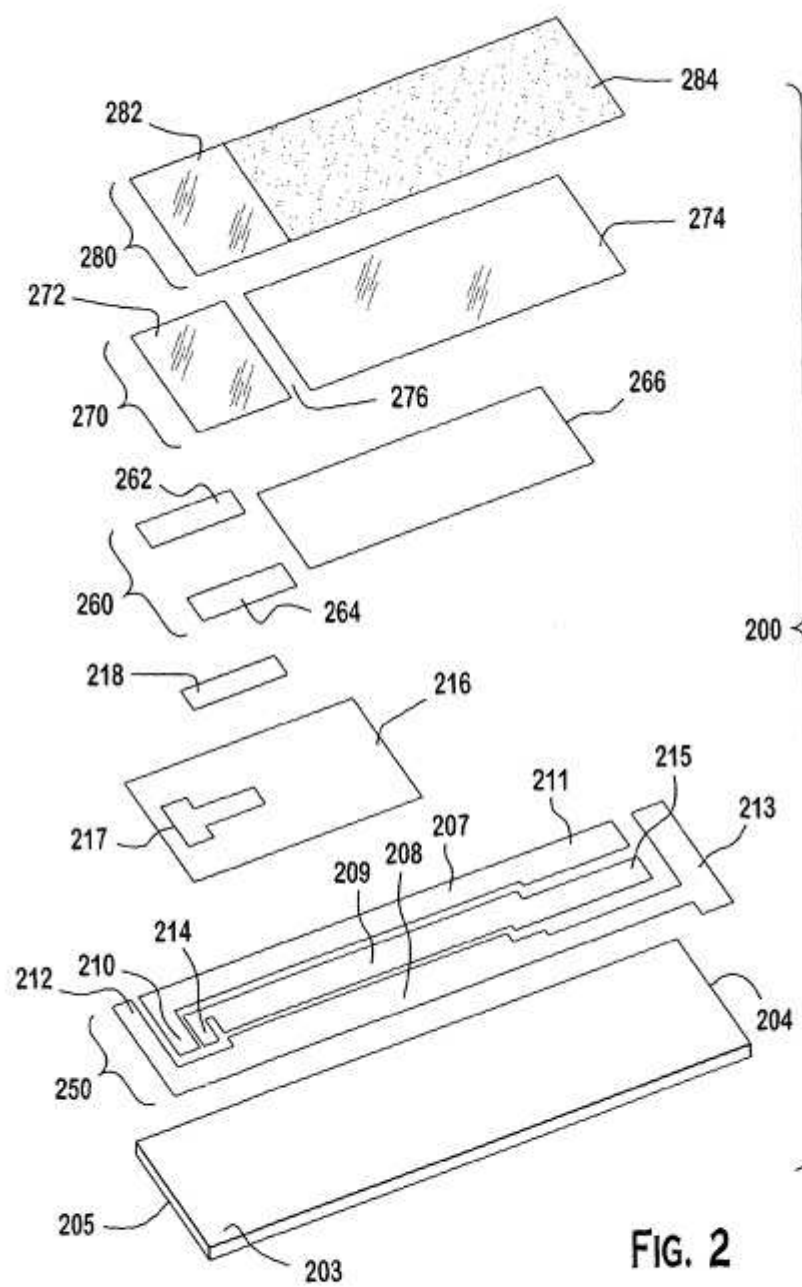


FIG. 2

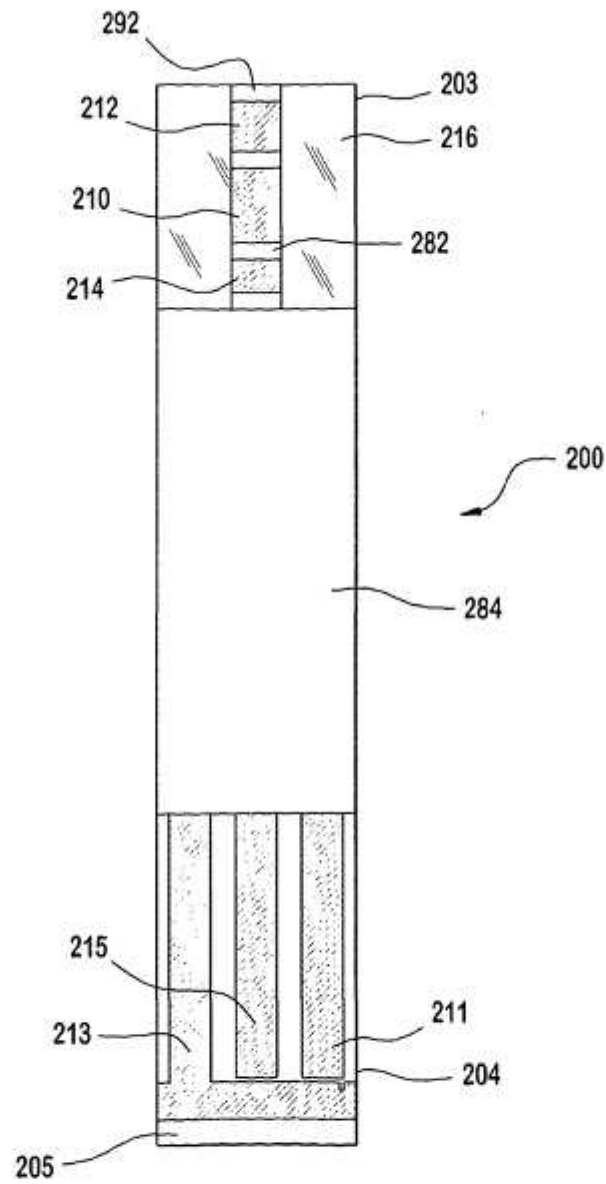


FIG. 3

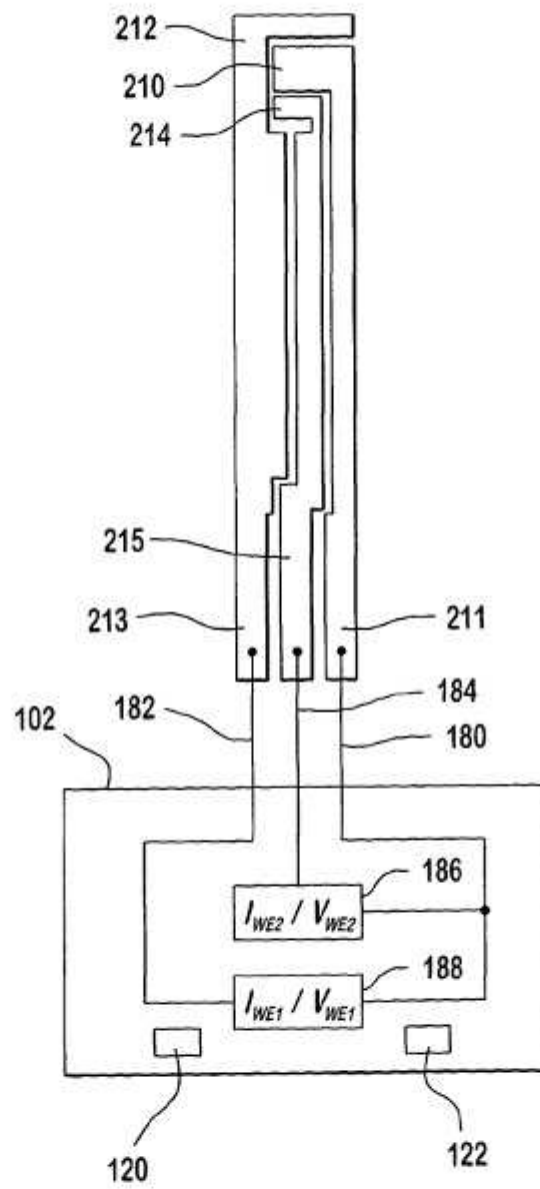


FIG. 4

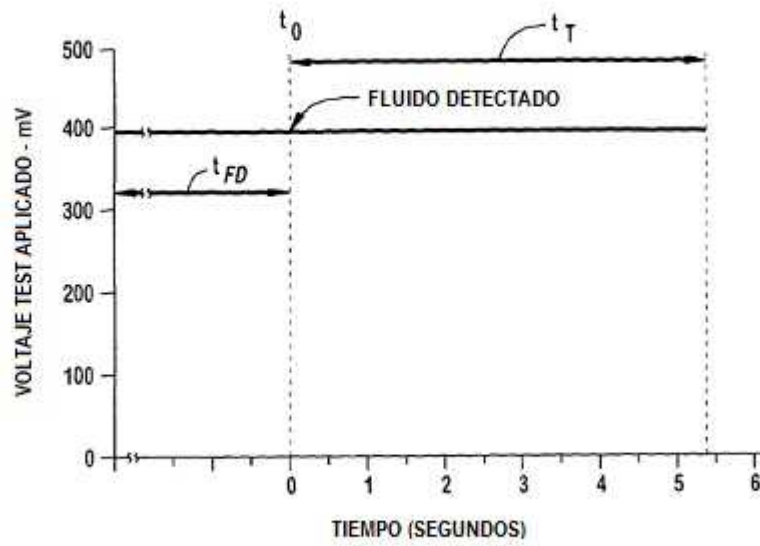


FIG. 5A

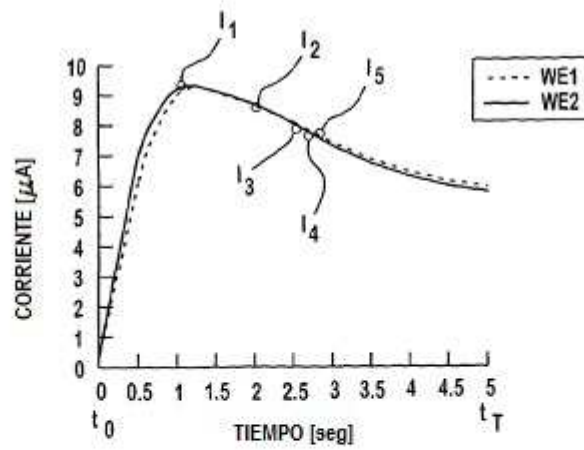


FIG. 5B

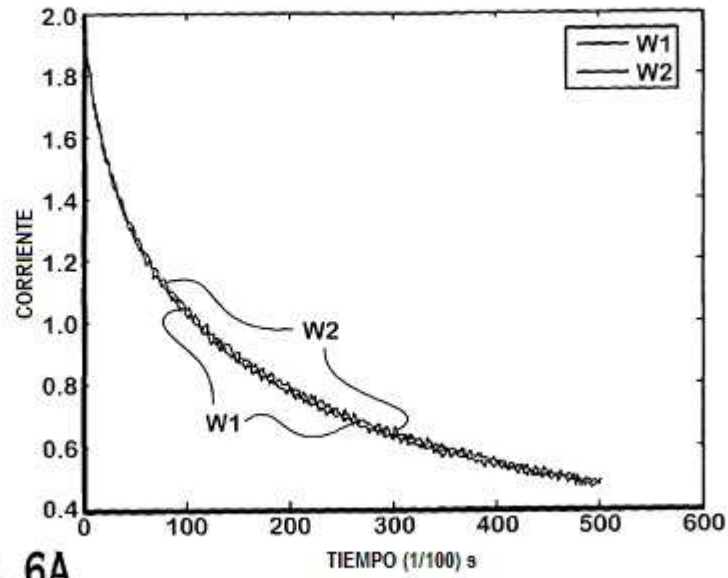


FIG. 6A

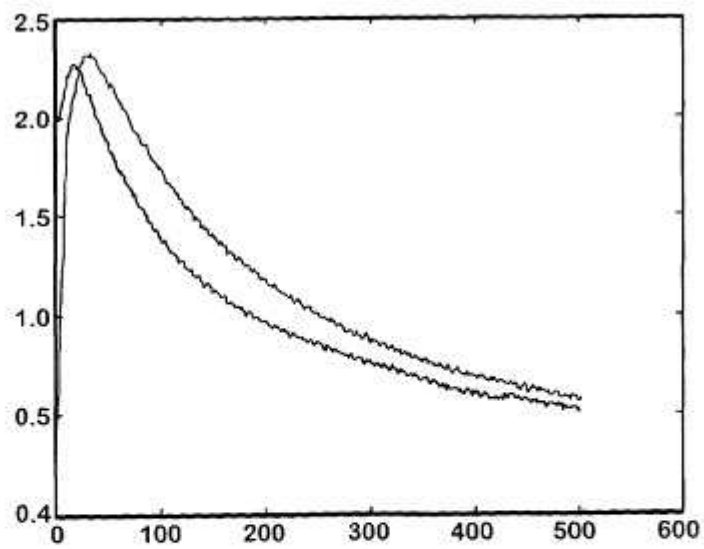


FIG. 6B

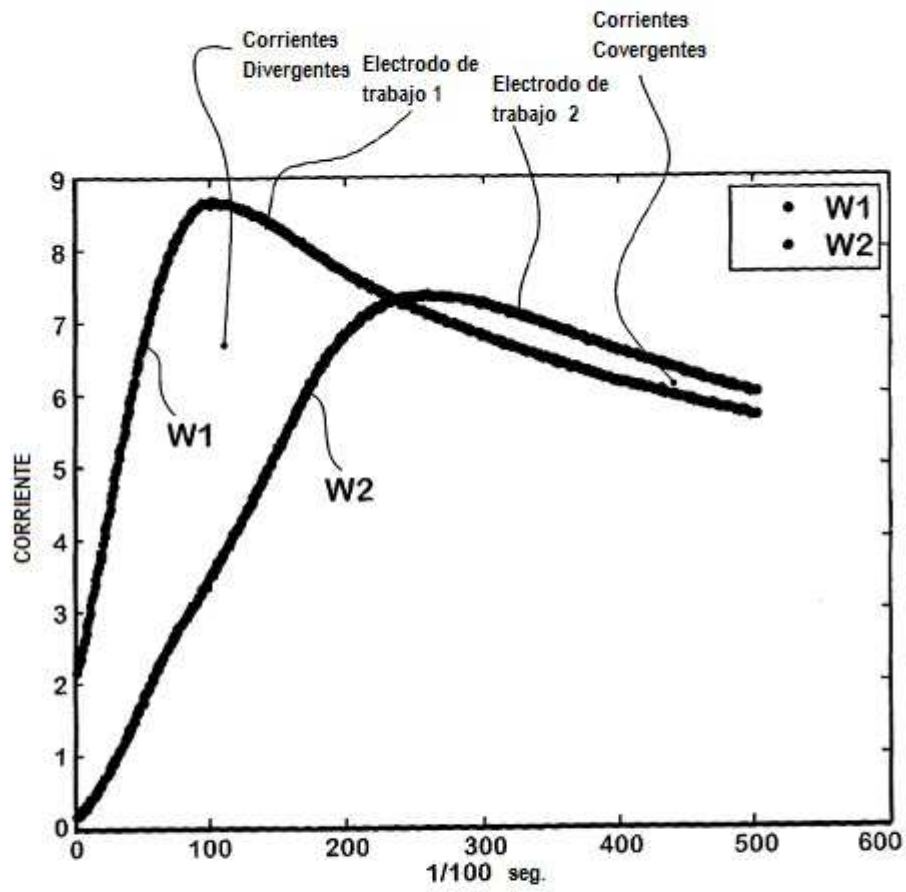


FIG. 6C

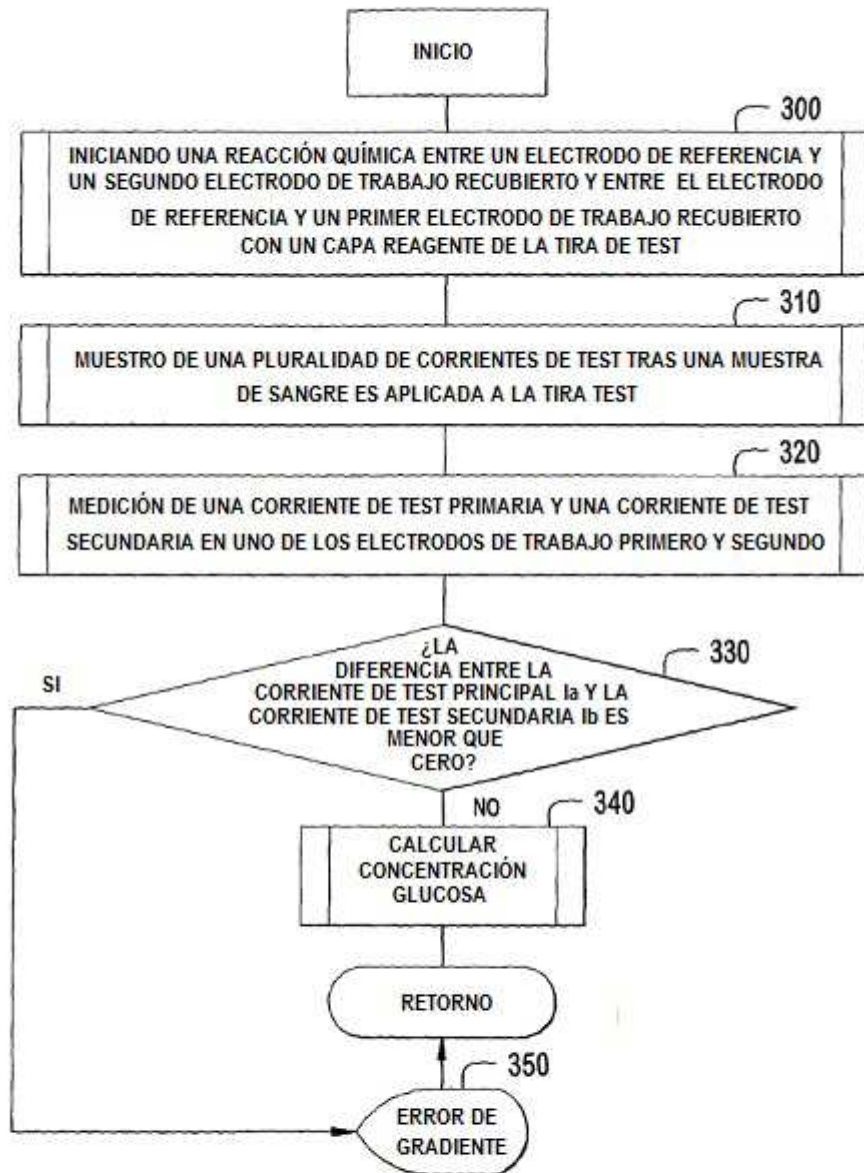


FIG. 7A

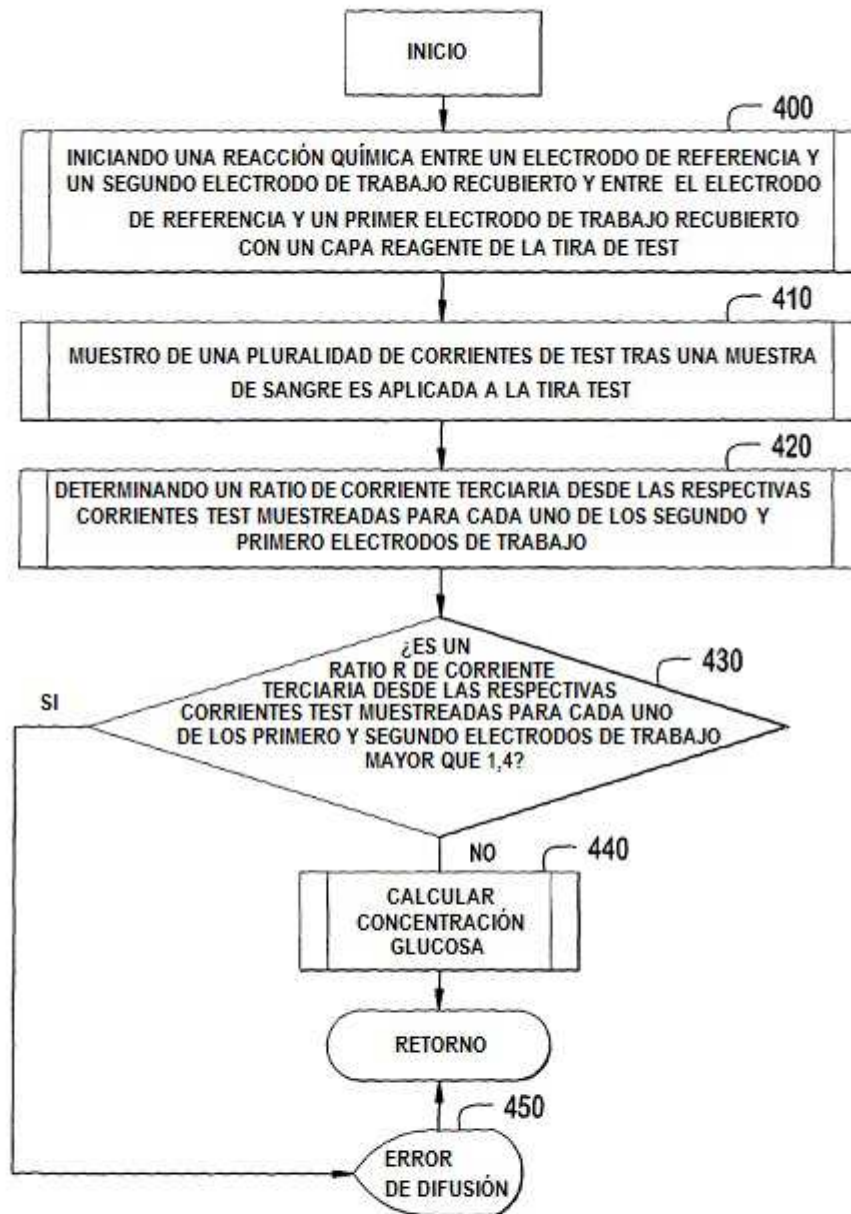


FIG. 7B

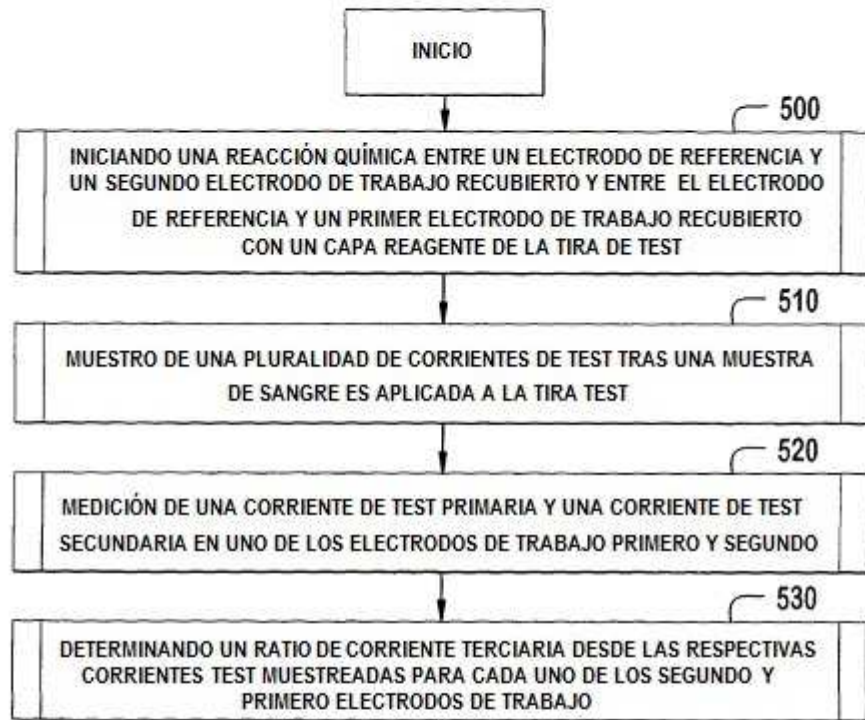


FIG. 7C₁

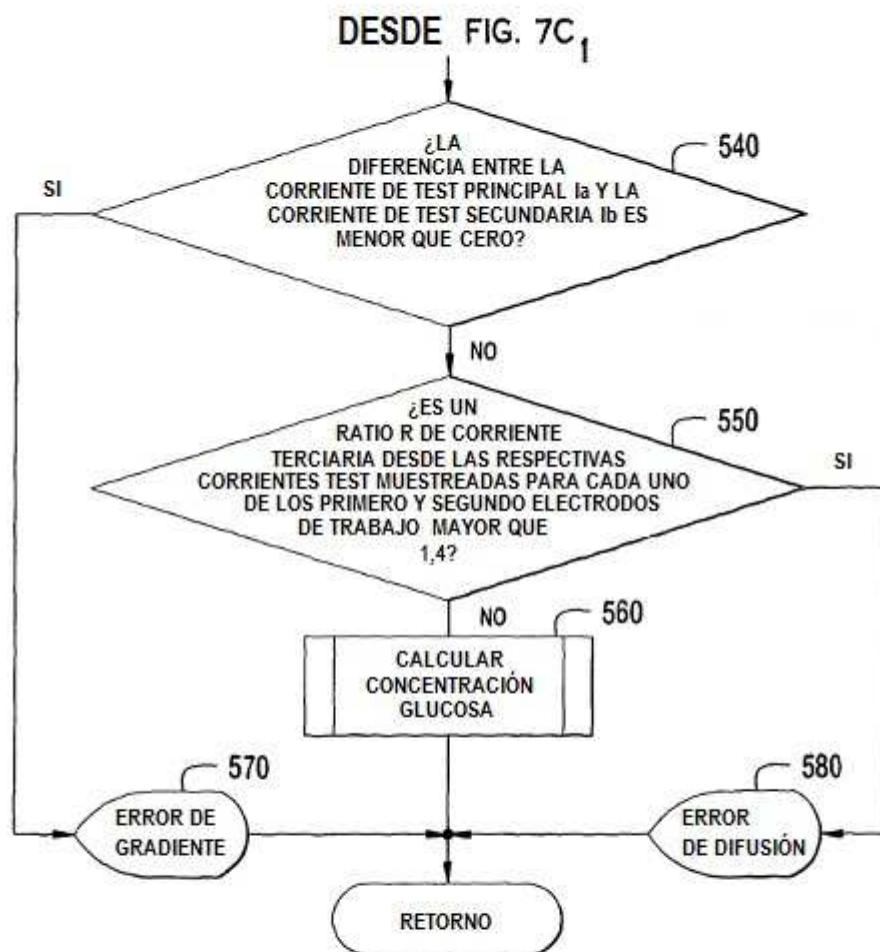


FIG. 7C₂