

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 605 485**

51 Int. Cl.:

A61B 5/145 (2006.01)

A61B 5/1486 (2006.01)

G01N 27/327 (2006.01)

C12Q 1/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.11.2011 PCT/US2011/059569**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.05.2012 WO12064645**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.11.2011 E 11781983 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.10.2016 EP 2637560**

54 Título: **Sensores de analitos con detección de la temperatura, sistemas, y métodos de fabricación y uso de los mismos**

30 Prioridad:

12.11.2010 US 413365 P

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

14.03.2017

73 Titular/es:

**ASCENSIA DIABETES CARE HOLDINGS AG
(100.0%)**

**Peter-Merian Strasse 90
4052 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**SUN, HOI-CHEONG STEVE;
CREAVEN, JOHN P.;
WU, MU;
RIPLEY, PAUL M. y
CHARLTON, STEVEN C.**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 605 485 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

Sensores de analitos con detección de la temperatura, sistemas, y métodos de fabricación y uso de los mismos

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a sensores de analitos que pueden utilizarse para detectar el nivel de concentración de analitos en una muestra de fluido biológico, sistemas que incluyen los sensores de analitos, y métodos de uso y fabricación de los sensores de analitos.

10

Antecedentes de la invención

El seguimiento de los niveles de concentración de analitos en un fluido biológico puede ser una parte importante de un diagnóstico de la salud. Por ejemplo, un sensor de analitos electroquímico se puede emplear para monitorizar el nivel de glucosa en la sangre de un paciente, como parte del tratamiento y cuidados de la diabetes. Un sensor de analitos electroquímico se puede emplear, por ejemplo, para detectar un nivel de concentración de analitos en una muestra de fluido biológico, por ejemplo a partir de una muestra individual de sangre u otro fluido intersticial. Por ejemplo, el fluido biológico puede obtenerse del paciente utilizando una lanceta (por ejemplo, mediante un pinchazo con alfiler o aguja). Normalmente, una vez que se ha obtenido una muestra de fluido biológico, puede transferirse la muestra a un medio (por ejemplo, a un sensor de analitos) para medir el nivel de concentración de analitos de la muestra de fluido biológico (por ejemplo, el nivel de analitos de glucosa).

15

20

25

30

35

Es sabido que tales mediciones pueden verse afectadas ligeramente por la temperatura, dado que el reactivo y la reacción electroquímica pueden ser sensibles a la temperatura. Algunos sistemas anteriores han incluido la detección de la temperatura interior de un medidor de comprobación de analitos (por ejemplo, un sensor de temperatura en el interior de un medidor de glucosa en sangre (BGM)). Sin embargo, por diversas razones, la detección de la temperatura en el interior del medidor, aunque logra una mayor precisión en comparación con los sistemas de medición de analitos sin compensación de la temperatura, puede inducir a cierto error cuando no se compensa la temperatura real del sensor (en el reactivo o cerca del mismo) de manera adecuada. Por consiguiente, puede resultar beneficioso proporcionar un sensor de analitos adaptado a las pruebas de analitos en fluidos biológicos, que pueda tener en cuenta de manera más precisa o elaborada los cambios de temperatura debidos a la temperatura real del sensor de analitos. El documento US 2009/0325205 A1 se refiere a un analizador para medir un objeto de análisis infeccioso altamente contaminante y, más en particular, se refiere a un analizador con un sensor desechable, y a un método de constitución y medición para proporcionar una alta precisión de ensayo.

Sumario de la invención

En un primer aspecto, la presente invención proporciona un sensor de analitos de acuerdo con la reivindicación 1. El sensor de analitos incluye un primer electrodo que tiene una porción de acoplamiento de contactos y una porción de detección; un segundo electrodo que tiene una porción de acoplamiento de contactos y una porción de detección; una zona activa que está situada en contacto con las porciones de detección del primer electrodo y del segundo electrodo, y que se extiende entre las mismas; y una porción de termopar que comprende al menos parte de una ruta conductora desde la zona activa hasta la porción de acoplamiento de contactos del segundo electrodo.

40

45

50

Adicionalmente, se proporciona un sensor de analitos. El sensor de analitos incluye una base; un primer conductor fabricado con un primer material conductor, que se extiende a lo largo de la base, teniendo el primer conductor una primera porción de acoplamiento de contactos y una primera porción de detección; un segundo conductor que se extiende a lo largo de la base, que tiene una segunda porción de acoplamiento de contactos y una segunda porción de detección; una zona activa que está situada en contacto con la primera porción de detección y la segunda porción de detección, y que se extiende entre las mismas; y una porción de termopar conectada entre la segunda porción de acoplamiento de contactos y una segunda porción de detección del segundo electrodo, en el que la primera porción de acoplamiento de contactos y la segunda porción de acoplamiento de contactos son las dos únicas porciones de acoplamiento de contactos del sensor de analitos.

55

60

En otro aspecto, la presente invención proporciona un sistema de comprobación de analitos de acuerdo con la reivindicación 11. El sistema de comprobación de analitos incluye un sensor de analitos, que incluye un electrodo de trabajo que tiene una porción de acoplamiento de contactos y una porción de detección, un contraelectrodo o electrodo de referencia, que tiene una porción de acoplamiento de contactos y una porción de detección, una zona activa que está situada en contacto con las porciones de detección del electrodo de trabajo y del contraelectrodo o electrodo de referencia, y que se extiende entre las mismas, y una porción de termopar conectada entre la porción de acoplamiento de contactos y una porción de detección del contraelectrodo o electrodo de referencia, y que comprende al menos parte de una ruta conductora del contraelectrodo o electrodo de referencia; y un circuito de medición de temperatura situado en contacto eléctrico con las porciones de acoplamiento de contactos.

65

En un aspecto del método, la presente invención proporciona un método para comprobar un sensor de analitos de acuerdo con la reivindicación 14. El método incluye proporcionar un sensor de analitos; acoplar el sensor de analitos

a un medidor de comprobación de analitos; medir la temperatura del sensor de analitos; quemar un miembro de fusible en el sensor de analitos; y medir un valor de analitos en el medidor de comprobación de analitos.

5 En otro aspecto del método, la presente invención proporciona un método de fabricación de un sensor de analitos de acuerdo con la reivindicación 15. El método incluye las etapas de proporcionar una base; formar un primer electrodo sobre la base que incluya un primer material; formar un segundo electrodo sobre la base, incluyendo el segundo electrodo una porción de termopar de un segundo material, diferente al primer material; aplicar una zona activa en contacto con el primer electrodo y el segundo electrodo, en el que la porción de termopar es al menos parte de una ruta conductora de la zona activa.

10 Otras características y aspectos de la presente invención serán más evidentes a partir de la siguiente descripción detallada, reivindicaciones adjuntas, y dibujos adjuntos.

15 Breve descripción de los dibujos

20 LA FIG. 1A es una vista en planta superior de una realización a modo de ejemplo de un sensor de analitos, que incluye un elemento de detección de temperatura proporcionado de acuerdo con un primer aspecto de la presente invención.

LA FIG. 1B es una vista lateral, en sección transversal, de la realización a modo de ejemplo del sensor de analitos de la FIG. 1A, tomada por la línea de sección "1B-1B."

25 LA FIG. 2A es una realización a modo de ejemplo de un sistema de comprobación de analitos, que incluye medición de la temperatura en el cuerpo, provista de acuerdo con otro aspecto de la presente invención.

30 LA FIG. 2B es una realización a modo de ejemplo de un sistema de comprobación de analitos, que incluye una vista detallada del circuito de medición de temperatura proporcionado de acuerdo con otro aspecto de la presente invención.

35 LA FIG. 3A es una vista en planta superior de otra realización a modo de ejemplo de un sensor de analitos, que incluye un miembro fusible y un sensor de temperatura en el cuerpo de acuerdo con otro aspecto de la presente invención.

LA FIG. 3B es una vista lateral, en sección transversal, de la realización a modo de ejemplo del sensor de analitos de la FIG. 3A, tomada por la línea de sección "3B-3B."

40 Las FIGS. 3C-3E son realizaciones a modo de ejemplo de miembros de fusible, que incluyen zonas de fusible de área reducida de acuerdo con aspectos de la presente invención.

45 LA FIG. 4 es una realización a modo de ejemplo de un sistema de comprobación de analitos, que incluye detección de temperatura en el cuerpo y capacidad de quemado de fusibles, de acuerdo con otro aspecto de la presente invención.

50 LA FIG. 5 es un diagrama de circuito detallado de un circuito eléctrico, que incluye un circuito de quemado de miembro fusible adaptado para quemar un miembro fusible de una realización del sensor de analitos, de acuerdo con otro aspecto de la presente invención.

55 LA FIG. 6 es una vista en planta superior de otra realización a modo de ejemplo de un sensor de analitos, que incluye un sensor de temperatura en el cuerpo y un elemento fusible de acuerdo con un aspecto de la presente invención.

LA FIG. 7 es una vista en planta superior de otra realización a modo de ejemplo de un sensor de analitos, que incluye un sensor de temperatura en el cuerpo de acuerdo con un aspecto de la presente invención.

60 LA FIG. 8 es otra realización a modo de ejemplo de un sensor de analitos, que incluye un sensor de temperatura en el cuerpo y un elemento fusible de acuerdo con un aspecto de la presente invención.

LA FIG. 9 es un diagrama de flujo que ilustra métodos para usar el sensor de analitos de acuerdo con realizaciones de la presente invención.

65 LA FIG. 10 es un diagrama de flujo que ilustra métodos para fabricar el sensor de analitos de acuerdo con realizaciones de la presente invención.

65 Descripción detallada

De acuerdo con algunos aspectos de la presente invención, se proporciona un sensor de analitos con detección de temperatura mejorado. Como se ha mencionado anteriormente, aunque la monitorización de la temperatura en el interior del BGM (medidor de glucosa en sangre) puede ofrecer una mayor precisión, es deseable detectar la temperatura en una ubicación que esté relativamente más cerca de la zona real de la reacción, es decir, en el cuerpo del sensor de analitos (por ejemplo, en la tira de ensayo). En el presente documento, un sensor de temperatura incluido en el cuerpo de un sensor de analitos se denomina "sensor de temperatura en el cuerpo."

Por ejemplo, en sistemas de comprobación de analitos que están adaptados para recibir un sensor de analitos en la boca de un medidor de comprobación de analitos, la parte del sensor de analitos que realmente contiene el reactivo puede estar situada en una posición fuera de los confines físicos del medidor de comprobación de analitos y, por lo tanto, puede estar expuesta directamente al entorno ambiental. Debido a que la masa térmica del sensor de analitos es sustancialmente inferior a la del medidor de comprobación de analitos, el sensor de analitos es propenso a cambios rápidos de temperatura y puede equilibrarse muy rápidamente con la temperatura ambiente. Sin embargo, debido a que la masa térmica del medidor de comprobación de analitos es relativamente mayor a la del sensor de analitos, el medidor puede equilibrarse más lentamente con la temperatura ambiente. En consecuencia, la temperatura de la zona real en la que se produzca la reacción puede ser ligeramente diferente a la temperatura en el interior del medidor de comprobación de analitos. La presente invención tiene en cuenta esta diferencia.

A modo de ejemplo real, un usuario puede sacar de su bolsillo el medidor de comprobación de analitos (por ejemplo, un BGM), y luego puede insertar un sensor de analitos en la boca del medidor. La zona real en la que el reactivo esté situado en el sensor de analitos puede estar expuesta a un tiempo relativamente frío (por ejemplo, -1,11 °C o menos) y, debido a su masa térmica relativamente baja puede equilibrarse rápidamente hasta quedar a la temperatura ambiente o muy cerca de la misma, mientras que la temperatura del interior del medidor de comprobación de analitos puede estar relativamente más caliente.

En vista de este problema, la presente invención proporciona un sensor de analitos que tiene un sensor de temperatura en el cuerpo (por ejemplo, que reside en el cuerpo del sensor de analitos) de manera que pueda tenerse en cuenta la temperatura real del reactivo de manera aproximada. El sensor de analitos puede incluir un primer y segundo electrodos cada uno con una porción de acoplamiento de contactos y una porción de detección, una zona activa situada en contacto con las porciones de detección del primer electrodo y el segundo electrodo, y que se extiende entre las mismas, y una porción de termopar conectada entre la porción de acoplamiento de contactos y una porción de detección del segundo electrodo. La porción de termopar puede comprender al menos parte de una ruta conductora desde la zona activa hasta la porción de acoplamiento de contactos del segundo electrodo.

De manera más sencilla, se realiza un termopar mediante el primer y segundo electrodos, formando de este modo un sensor en el cuerpo. Por consiguiente, en algunas realizaciones, el sensor de analitos puede incluir dos contactos eléctricos, y sólo dos, lo que simplifica significativamente el acto de hacer una conexión eléctrica con el medidor de comprobación de analitos. El sensor de analitos de la presente invención puede utilizarse para medir cualquier cantidad de analitos, tales como glucosa, fructosa, lactato, cetona, microalbúmina, bilirrubina, colesterol total, ácido úrico, lípidos, triglicéridos, lipoproteína de alta densidad (HDL), lipoproteína de baja densidad (LDL), hemoglobina A1c, etc. Los analitos pueden detectarse, por ejemplo, en sangre, suero sanguíneo, plasma sanguíneo, fluido intersticial, orina, etc. Se pueden medir otros tipos de analitos siempre que exista un reactivo adecuado.

En otras realizaciones, se proporciona un sistema de comprobación de analitos. El sistema de comprobación de analitos incluye un sensor de analitos, que incluye un electrodo de trabajo que tiene una porción de acoplamiento de contactos y una porción de detección, un contraelectrodo (o electrodo de referencia) que tiene una porción de acoplamiento de contactos y una porción de detección, una zona activa situada en contacto con las porciones de detección del electrodo de trabajo y del contraelectrodo (o electrodo de referencia), y que se extiende entre las mismas, y una porción de termopar conectada entre la porción de acoplamiento de contactos y una porción de detección del contraelectrodo (o electrodo de referencia), y que comprende al menos parte de una ruta conductora del contraelectrodo, y un circuito de medición de temperatura proporcionado en contacto eléctrico con las porciones de acoplamiento de contactos (que pueden ser dos, y sólo dos).

Con referencia a las Figs. 1A-10 se describen a continuación estas y otras realizaciones de sensores de analitos, sistemas de comprobación de analitos y un aparato que incluye los sensores de analitos, y métodos de uso y fabricación del sensor de analitos.

Las Figs. 1A-1B ilustran una vista superior y una vista lateral en sección transversal, respectivamente, de una primera realización a modo de ejemplo de un sensor de analitos 100, proporcionado de acuerdo con un primer aspecto de la presente invención. El sensor de analitos 100 puede incluir un cuerpo de sensor que incluye una base 102, formada preferentemente con un material aislante. La base 102 puede tener un primer extremo 104 y un segundo extremo 106, opuesto al primer extremo 104 y separado del mismo, y puede tener una forma relativamente plana. La base 102 puede tener cualquier forma adecuada, tal como una forma rectangular, u otras formas poligonales. Pueden utilizarse otras formas. La base 102 puede fabricarse a partir de un material polimérico adecuado, tal como un policarbonato, tereftalato de polietileno (PET), naftalato de polietileno (PEN), poliimida,

polietileno de alta densidad, o material de poliestireno, o combinaciones de los mismos, por ejemplo. Pueden utilizarse otros materiales. La base 102 puede fabricarse mediante su estampación a partir de una lámina de material, puede formarse térmicamente, extruirse o moldearse, por ejemplo.

5 El sensor de analitos 100 incluye un primer electrodo 108 (por ejemplo, un electrodo de trabajo) que, en la realización representada, puede extenderse a lo largo de la base 102 desde el primer extremo 104 hasta el segundo extremo 106. El primer electrodo 108 incluye una porción de acoplamiento de contactos 110 y una porción de detección 112. La porción de acoplamiento de contactos 110 puede estar ampliada con relación a la porción en extensión del electrodo 108, situada en el primer extremo 104, y adaptada para contactar con un contacto eléctrico de un medidor de comprobación de analitos. En el segundo extremo 106 puede estar situada una porción de detección 112.

15 Del mismo modo, un segundo electrodo 114 (por ejemplo, un electrodo de referencia o contraelectrodo) puede extenderse a lo largo de la base 102 desde el primer extremo 104 hasta el segundo extremo 106. El segundo electrodo 114 incluye una porción de acoplamiento de contactos 116 y una porción de detección 118. La porción de acoplamiento de contactos 116 puede estar ampliada con relación a una porción en extensión del electrodo, puede estar situada en el primer extremo 104, y puede estar adaptada para contactar con un contacto eléctrico de un medidor pruebas de analito. Las porciones de acoplamiento de contactos 110 y 116 pueden estar fabricadas con el mismo material y tener la misma forma y tamaño aproximados. Al igual que la porción de detección 112, la porción de detección 118 puede estar situada en el segundo extremo 106. La porción de detección 118 puede estar situada enfrente de la porción de detección 112.

25 Una zona activa 120, que puede estar situada en el segundo extremo 106, se proporciona en contacto de acoplamiento con el primer y segundo electrodos 108, 114. La zona activa 120 se extiende entre las porciones de detección 112, 118 opuestas. La zona activa 120 puede ser una zona electroquímicamente activa, que incluya uno o más agentes catalíticos o reactivos adaptados para reaccionar con un fluido biológico que se ponga en contacto con la zona activa 120 durante la medición de analitos.

30 El primer electrodo 108 puede estar situado parcialmente por debajo de la zona activa 120, de tal manera que haya un acoplamiento eléctrico con el primer electrodo 108. La primera porción de acoplamiento de contactos 110 está adaptada para estar en contacto eléctrico con un primer contacto eléctrico, de un medidor de comprobación de analitos 202 (véanse las FIGS. 2A-2B). El primer electrodo 108 y el segundo electrodos 114 pueden estar fabricados con cualquier material adecuado que sea eléctricamente conductor. Ejemplos de materiales conductores adecuados incluyen carbono, grafito, metales nobles tales como oro, paladio o platino, plata, combinaciones de los anteriores, o similares. En algunas realizaciones, los electrodos pueden estar fabricados con un PTF con carbono/grafito, plata/cloruro de plata, o una tinta eléctricamente conductora, tal como una tinta que contenga carbono y plata. Como se describirá más a fondo a continuación, los electrodos 108, 114 incluirán materiales suficientemente disímiles como para producir un sensor de termopar en cuerpo que incluya una salida eléctrica adecuada, de acuerdo con un aspecto de la invención.

40 Unas porciones de detección 112, 118 de los electrodos 108, 114 pueden estar formadas sobre una superficie de la base 102, y pueden incluir cualquier construcción adecuada. Por ejemplo, puede proporcionarse un único hueco, o unas piezas de separación de electrodos intercalados pueden formar múltiples huecos. La zona activa 120, como se ha descrito anteriormente, puede aplicarse sobre las porciones de detección 112, 118. Puede utilizarse una máscara adecuada para el control y aplicación precisos de un área aplicada de la zona activa 120.

50 La zona activa 120 puede estar adaptada para promover una reacción electroquímica entre un analito contenido en la muestra de fluido biológico y los agentes catalíticos o reactivos incluidos en la zona activa 120, o para generar de otra manera una corriente eléctrica detectable al verse expuesta a la muestra de fluido biológico. Los electrones móviles producidos pueden conducirse a un medidor de comprobación de analitos 202 (FIGS. 2A-2B), por ejemplo. Se aplica generalmente una polarización de tensión a los electrodos 108, 114 del sensor de analitos 100, durante la etapa de medición de analitos de la secuencia de comprobación, es decir, durante la toma/registro real de una medición de la concentración de analitos en bruto.

55 Un grupo de agentes catalíticos útiles para proporcionar la zona activa 120 puede ser la clase de enzimas oxidasas que incluye, por ejemplo, glucosa oxidasa (que convierte la glucosa), lactato oxidasa (que convierte el lactato), y D-aspartato-oxidasa (que convierte el D-aspartato y el D-glutamato). En las realizaciones en las que el analito de interés sea la glucosa, se puede utilizar opcionalmente glucosa deshidrogenasa (GDH). También pueden utilizarse enzimas oxidasas dependientes de pirroloquinolina quinona (PQQ) o flavín adenín dinucleótido (FAD). En la Patente de Estados Unidos n.º 4.721.677, titulada "Implantable Gas-containing Biosensor and Method for Measuring an Analyte such as Glucose", de Clark Jr., se proporciona una lista más detallada de enzimas oxidasas que pueden emplearse en la presente invención. También se pueden usar enzimas catalíticas distintas a enzimas oxidasas.

65 La zona activa 120 puede incluir una o más capas (que no se muestran explícitamente) en las que pueden inmovilizarse o depositarse los agentes catalíticos (por ejemplo, enzimas) y/u otros reactivos. La una o más capas pueden comprender diversos polímeros, que incluyan por ejemplo polímeros orgánicos o basados en silicio tales

como polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, óxido de polietileno, polímeros de celulosa tales como la hidroxietilcelulosa o carboximetil celulosa, polietilenos, poliuretanos, polipropilenos, politerafluoroetilenos, copolímeros en bloque, sol-geles, etc. Se pueden usar un número de diferentes técnicas para inmovilizar las enzimas de la una o más capas en la zona activa 120, que incluyen, pero sin limitación, el acoplamiento de las enzimas a la red de una matriz de polímero, tal como un sol-gel, el entrelazado de los agentes a una matriz adecuada tal como glutaraldehído, la electropolimerización, y la formación de una matriz entre las enzimas a través de la unión covalente, o similares.

En algunas realizaciones, puede incluirse un mediador en la zona activa 120 para promover la conversión del analito a productos de reacción detectables. Los mediadores comprenden sustancias que actúan como intermediarios entre el agente catalítico y el electrodo. Por ejemplo, un mediador puede promover la transferencia de electrones entre el centro de reacción, en el que se produzca la descomposición catalítica de un analito, y el electrodo. Algunos mediadores adecuados pueden incluir uno o más de los siguientes: complejos de metal que incluyan ferroceno y sus derivados, ferrocianuro, derivados de la fenotiazina, complejos de osmio, quininas, ftalocianinas, colorantes orgánicos, así como otras sustancias. En algunas realizaciones, pueden entrelazarse directamente los mediadores, junto con agentes catalíticos, al primer y segundo electrodos 108, 114.

En algunas realizaciones, se puede proporcionar una tapa 111 sobre la base 102. La tapa 111 puede fusionarse o adherirse de otra manera a la base 102 mediante la aplicación de calor y presión, por ejemplo. Se pueden emplear otros medios de fijación de la tapa 111, por ejemplo usando un adhesivo o un agente sellante. La tapa 111 puede formarse, por ejemplo, por estampado, por conformación en frío, o por termoformado. La tapa 111 y la base 102, cuando están sujetas entre sí, cooperan para formar una cavidad 122 que puede extenderse desde el segundo extremo 106 hacia la ubicación de la zona activa 120. La cavidad 122 puede proporcionar un canal capilar hacia el que puede pasar una muestra de fluido biológico aplicada por un usuario en el extremo de la cavidad 122. La tapa 111 puede fabricarse con un material de polímero deformable, tal como policarbonato, un grado grabable de polietileno tereftalato, o un polietileno tereftalato modificado con glicol, por ejemplo. Se pueden utilizar otros tipos de materiales. Puede aplicarse un material dieléctrico de poliuretano sobre un área abarcada por la tapa 111, y esto puede ayudar a sellar la tapa 111 a la base 102. En la Patente de Estados Unidos n.º 5.759.364 se pueden encontrar detalles adicionales de la estructura de la tapa 111 y de la base 102, así como detalles de fijación.

En un extremo de la cavidad 122 puede proporcionarse un respiradero 124, en forma de un agujero o perforación, para mejorar la acción capilar y el flujo de la muestra de fluido biológico hacia la cavidad 122, desde el segundo extremo 106, cuando el usuario la aplique en el mismo. La cavidad 122 puede estar formada y definida, al menos parcialmente, por las superficies interiores de la tapa 111, la base 102, y la superficie superior de la zona activa 120, por ejemplo. La cavidad 122 puede tener cualquier forma, pero preferentemente una forma que promueva la acción capilar para causar el arrastre de una gota de fluido biológico hacia la cavidad 122, cuando el usuario aplique la misma en la entrada de la cavidad 122. La muestra de fluido biológico puede verse arrastrada hacia la cavidad 122 y entrar en estrecho contacto con la zona activa 120. La cavidad 122 puede tener una longitud de entre aproximadamente 2 mm y 5 mm, una anchura de entre aproximadamente 0,5 mm y 1,5 mm, y una altura de entre aproximadamente 0,05 mm y 0,25 mm, por ejemplo. Pueden utilizarse otras dimensiones.

En la realización representada, la porción de detección 118 del segundo electrodo 114 incluye una configuración que hace contacto eléctrico con la zona activa 120. Por ejemplo, la zona activa 120 puede proporcionarse/aplicarse sobre una porción extrema de la porción de detección 118 situada frente a la porción de detección 112. El segundo electrodo 114 puede incluir una porción de acoplamiento de contactos 116 en el primer extremo 104, que está adaptada para contactar eléctricamente con un contacto eléctrico de un medidor de comprobación de analitos (por ejemplo, en las Figs. 2A-2B se muestra un medidor de comprobación de analitos 202). Entre el primer extremo 104 y el segundo extremo 106, y extendiéndose entre el extremo de detección 118 y porción de acoplamiento de contactos 116 del segundo electrodo 114, se encuentra una porción de termopar 126. En la realización representada, la porción de termopar 126 está conectada entre una junta detectora de frío 126A, situada en la porción de detección 118, y junta detectora de calor 126B situada en la porción de acoplamiento de contactos 116. La otra porción del termopar comprende una porción del primer electrodo 108.

Para establecer un termopar, la porción de termopar 126 puede fabricarse con un material que sea diferente (disímil) al material utilizado para fabricar el primer electrodo 108. En la realización representada, la porción de termopar 126 comprende una parte de la ruta conductora 128 (que se muestra con líneas de trazos). Durante la administración de un ensayo de temperatura, la ruta conductora 128 es la misma que para un ensayo de medición de analitos. Se aplica una polarización de tensión a través de las porciones de acoplamiento de contactos 110, 116, y se hace fluir una corriente a través del primer electrodo 108, de la zona activa 120, y del segundo electrodo 114. En particular, la porción de termopar 126 es parte de la ruta conductora entre la zona activa 120 y la porción de acoplamiento de contactos 116 del segundo electrodo 114. En otras palabras, durante la etapa de comprobación/medición de la secuencia de comprobación, en la que se aplica una polarización de tensión a través de las porciones de acoplamiento de contactos 110, 116 y se obtiene una lectura/medición de analito, la corriente para dicha lectura/medición pasa a través de la porción de termopar 126. Por lo tanto, debe reconocerse que la porción de termopar 126 está asentada en una ruta conductora de corriente continua 128 tanto durante la fase de medición de la temperatura como durante la fase de medición de analitos de la secuencia de comprobación. Generalmente,

primero se lleva a cabo la fase de medición de la temperatura, seguida de la fase de medición de analitos.

En la realización ilustrada de las FIGS. 1A-1B, la porción de termopar 126 es una traza de un material a base de carbono, tal como una tinta que contenga carbono. En particular, en la realización representada, la porción de acoplamiento de contactos 116 y la porción de detección 118 pueden fabricarse con el mismo material que el primer electrodo 108 (por ejemplo, una película de oro). A continuación, puede aplicarse la porción de termopar 126 sobre la porción de acoplamiento de contactos 116 y la porción de detección 114 en las juntas 126A, 126B, como una traza a base de carbono.

En particular, la porción de termopar 126 debe comprender un material conductor diferente al de una porción del primer electrodo 108. En la realización representada, el primer electrodo 108 puede ser un metal noble (por ejemplo, una película de oro, platino, o paladio) y la porción de termopar 126 puede ser una traza de un material a base de carbono. Sin embargo, pueden utilizarse dos materiales cualesquiera lo suficientemente diferentes como para que proporcionen un efecto termopar suficiente.

Al formar un termopar que incluye el primer electrodo 108 y la porción de termopar 126 puede obtenerse una medición de temperatura representativa, mediante un circuito de medición de temperatura 204 (FIGS. 2A-2B) del medidor de comprobación de analitos 202 que esté acoplado eléctricamente al mismo. La medición de temperatura se puede basar en principios termoeléctricos (por ejemplo, el efecto Peltier-Seebeck). Una vez que se ha obtenido un valor de la temperatura en la fase de medición de temperatura, dicho valor de temperatura puede utilizarse para proporcionar una constante de corrección de la temperatura (C_T) para ajustar apropiadamente la medición de analitos, tomada en el sensor de analitos 100, a la temperatura del sensor de analitos 100 en la ubicación de la zona activa 120 o cerca de la misma. En consecuencia, puede tenerse en cuenta de manera aproximada la temperatura ambiente real del sensor de analitos 100 en una ubicación cercana al sitio de la zona activa 120. Esta corrección de la temperatura puede ser adicional a un ajuste de cálculo que se haga para albergar las variaciones entre lote y lote o entre partida y partida, en la que se determina una constante de calibración (C_C) y se utiliza en el cálculo de la concentración de analitos.

En la realización representada, el sensor de analitos 100 puede incluir dos porciones de acoplamiento de contactos 110, 116, y sólo dos. En otras palabras, las porciones de acoplamiento de contactos 110, 116 pueden ser las únicas porciones de acoplamiento de contactos en el sensor de analitos 100. Como se ha mencionado anteriormente, esto simplifica drásticamente la creación de un contacto eléctrico con el sensor de analitos 100, al requerir sólo dos contactos eléctricos 206A, 206B en el medidor de comprobación de analitos 202 que estén adaptados para acoplarse con las porciones de acoplamiento de contactos 110, 116.

En algunas realizaciones, la porción de termopar 126 se puede imprimir sobre la base 102 y encima de partes de la porción de acoplamiento de contactos 116 y de la porción de detección 118, con tinta conductora mediante un proceso de impresión serigráfica, un proceso de chorro de tinta, u otro proceso de deposición, por ejemplo. La porción de termopar 126 puede tener una anchura (W_t) de entre aproximadamente 0,5 mm y aproximadamente 1,5 mm, una longitud (L_t) de entre aproximadamente 5 mm y aproximadamente 25 mm, y un espesor de entre aproximadamente 0,01 mm y aproximadamente 0,1 mm, por ejemplo. Pueden utilizarse otros tamaños. En una realización preferida, puede utilizarse una tinta conductora tal como una tinta a base de carbono. Sin embargo, puede utilizarse cualquier tinta conductora de electrodos adecuada.

Como se muestra en la FIG. 1A, el sensor de analitos 100 puede incluir una longitud (L) de entre aproximadamente 15 mm y 35 mm, por ejemplo. El sensor de analitos 100 puede incluir una anchura máxima (W) de entre 3 mm y 10 mm aproximadamente, por ejemplo. Pueden utilizarse otras dimensiones de longitud (L) y anchura (W).

En funcionamiento, tras insertar una gota de muestra de fluido biológico en la cavidad 122, de tal manera que el fluido entre en contacto con la zona activa 120, y aplicar una polarización de tensión adecuada a través de los electrodos 108, 114 (por ejemplo, aproximadamente 300 mV), puede generarse una corriente eléctrica proporcional a una concentración del analito presente en la muestra de fluido biológico. Esta corriente eléctrica detectada puede conducirse entonces mediante el circuito eléctrico que incluye el primer y segundo electrodos 108, 114, la porción de termopar 126, los contactos eléctricos 206a, 206b, y un circuito de medición de analitos 208 (Véase la FIG. 2). El cálculo de la medición de analitos puede efectuarse por cualquier método conocido actualmente. Como se ha analizado anteriormente, las variaciones de reactivos generalmente se tienen en cuenta usando una constante de calibración (C_C). Sin embargo, de acuerdo con un aspecto de la invención puede ajustarse ya sea la constante de calibración (C_C) o el cálculo de la concentración de analitos, con una constante de compensación de temperatura (C_T) obtenida por el circuito de medición de temperatura 204, como se describirá más detalle a continuación. La concentración de analitos medida (compensada adecuadamente para las variaciones de analitos y la temperatura) puede representarse entonces de cualquier forma legible adecuada, tal como en una pantalla digital del sistema de comprobación de analitos 200 (por ejemplo, un medidor de glucosa en la sangre) como se muestra en las Figs. 2A-2B.

Con más detalle, las FIGS. 2A-2B ilustran un sistema de comprobación de analitos 200 que incluye un medidor de comprobación de analitos 202 y un sensor de analitos 100 del tipo descrito en las FIGS. 1A-1B, acoplado

eléctricamente al mismo. De acuerdo con un aspecto de la invención, el medidor de comprobación de analitos 202 incluye componentes convencionales, tales como un procesador 205, una memoria 210, una pantalla 215 (por ejemplo, una pantalla de cristal líquido o similar), una interfaz de usuario 220 (por ejemplo, pulsadores, teclas, una rueda o bola de desplazamiento, pantallas táctiles, o cualquier combinación de los mismos), una fuente de alimentación 222 (por ejemplo, una fuente de alimentación de 3,0 V), una unidad de gestión de energía 223, una interfaz de dispositivo 224, y contactos eléctricos 206A, 206B. El procesador 205 puede ser cualquier procesador adecuado. Por ejemplo, el procesador 205 puede ser cualquier dispositivo microprocesador o conjunto de dispositivos microprocesadores que sean capaces de recibir señales y ejecutar cualquier número de rutinas de programa, y puede ser un microcontrolador, microprocesador, procesador de señal digital, o similares. Por ejemplo, un procesador adecuado es un microprocesador SoC (por ejemplo, un microprocesador equipado Cortex M3) comercializado por ST Microelectronics o Energy Micro. Los datos recibidos y/o procesados por el procesador 205 pueden almacenarse en la memoria 210, que puede almacenar rutinas de software que pueden estar adaptadas para procesar datos de analito en bruto y determinar los valores de medición de analitos, y llevar a cabo una secuencia de medición de la temperatura.

En funcionamiento, a medida que se inserta un sensor de analitos 100, que incluye un sensor de temperatura integrado, en la boca del medidor de comprobación de analitos 202 y se establece un contacto entre los contactos eléctricos 206A, 206B y las porciones de acoplamiento de contactos 110, 116 (por lo que se logra el contacto con cada uno de los electrodos 108, 114), puede activarse el microprocesador 205 (por ejemplo, un sistema en chip (SOC)). Esto puede proporcionarse mediante un circuito de medición de resistencia convencional en el circuito de medición de analitos 208, o simplemente encendiendo el medidor de comprobación de analitos 202, por ejemplo. A continuación, una rutina del software provoca el acoplamiento de un conmutador 209 con el circuito de medición de temperatura 204 para permitir ejecutar una secuencia de medición de temperatura. El conmutador 209 puede ser cualquier conmutador adecuado, tal como un multiplexor.

El circuito de medición de temperatura 204, como se muestra mejor en las FIGS. 2A y 2B, funciona para registrar una tensión cambiante (V_{out}) que es proporcional a ΔT a través del sensor de analitos 100. En particular, la tensión cambiante (V_{out}) puede estar causada por un cambio en la temperatura entre la junta fría 126A y la junta caliente 126B del sensor de analitos 100, debido a la exposición a la temperatura ambiente. El conmutador 209 puede activarse mediante una señal adecuada del procesador 205 para causar una conexión eléctrica entre el circuito de medición de temperatura 204 y el sensor de analitos 100. Una vez conectados, el circuito de medición de temperatura 204 puede ejecutar una rutina de detección de temperatura de la secuencia de comprobación de analitos. Una vez iniciado, puede proporcionarse un diferencial de tensión a un amplificador diferencial 240 y puede proporcionarse una salida que sea proporcional a la ΔT anteriormente mencionada. Mediante el amplificador 242 opcional puede amplificarse una señal V_{out} del amplificador 240, si es necesario, y convertirla mediante el conversor A/D 244 para proporcionar al procesador 205 una señal de salida digital en la línea 246 que sea indicativa de una ΔT entre las juntas fría y caliente 126A, 126B del sensor de analitos 100.

Del mismo modo, la rutina de detección de temperatura puede hacer que un sensor de temperatura absoluta 225, situado en la boca del medidor de comprobación de analitos 202 y próximo a la junta fría 126B, mida una temperatura absoluta como otra salida de tensión. La rutina de detección de temperatura que opera en el procesador 205 puede sumar la señal digital de temperatura absoluta recibida por el procesador 205 en la línea 245, que es indicativa de la temperatura en la junta fría 126A, y la señal digital de salida de tensión representativa ΔT en la línea 246, y puede almacenarlas en la memoria 210.

A partir de estos valores de salida digital puede obtenerse la constante de corrección de temperatura (C_T), ya sea directamente o mediante el uso de una tabla de consulta, o por medio de cálculo mediante una función matemática. Esta constante de corrección de temperatura C_T se puede usar junto con una constante de calibración C_C que introduzca manualmente el usuario, se lea del embalaje (por ejemplo, en el caso de embalajes con sensores múltiples), o se obtenga de otra forma mediante la interconexión con diversas trazas de contacto eléctrico en el sensor de analitos 100 (no mostrado).

Las FIGS. 3A-3B ilustran una realización a modo de ejemplo alternativa de un sensor de analitos 300 de acuerdo con otro aspecto de la invención. La estructura del sensor de analitos 300 es similar a la realización anteriormente mencionada de las FIGS. 1A-1B. En particular, el sensor de analitos 300 incluye un primer electrodo 308 que tiene una porción de acoplamiento de contactos 310 y una porción de detección 312, un segundo electrodo 314 que tiene una porción de acoplamiento de contactos 316 y una porción de detección 318, una zona activa 320 acoplada a los electrodos 308, 314 en las porciones de detección 312, 318, y una porción de termopar 326, como se ha descrito anteriormente. Sin embargo, en esta realización, el sensor de analitos 300 incluye adicionalmente un elemento fusible 328. El elemento fusible 328 puede extenderse entre el primer electrodo 308 y el segundo electrodo 314, y conectarlos eléctricamente. El elemento fusible 328 puede estar rodeado al menos parcialmente por un vacío 331. El vacío 331 puede funcionar para ofrecer a los gases de combustión del elemento fusible 328 un lugar para expandirse.

En más detalle, el elemento fusible 328 puede estar formado por cualquier material adecuado que pueda quemarse (por ejemplo, fundirse) mediante la aplicación de una tensión y/o corriente predefinida desde un circuito de quemado

de elemento fusible 410 situado en un medidor de comprobación de analitos 402, como se muestra en las FIGS. 4-5. En la realización representada, el elemento fusible 328 puede estar fabricado a partir de los mismos materiales que el primer conductor 308 (por ejemplo, una película de oro). Sin embargo, alternativamente, el elemento fusible 328 puede estar fabricado a partir de cualquier material de fusible adecuado, y puede ser un material diferente al del primer o segundo electrodos 308, 314. En algunas realizaciones, el elemento fusible 328 puede incluir una zona de fusible de área reducida para controlar una ubicación de combustión del elemento fusible 328. La zona de fusible de área reducida puede formarse por una muesca o simplemente reduciendo el espesor u otra dimensión del material de fusible en la zona de fusible, en comparación con otras zonas del elemento de fusible 328. Dado que el elemento fusible 328 se quema utilizando las porciones de acoplamiento de contactos 310, 316, el elemento fusible 328 deberá estar configurado para exhibir un valor de combustión que sea menor que una tensión de polarización que se aplique al sensor de analitos 300, es decir, a través de la zona activa 320 durante la fase de medición de analitos de la secuencia de comprobación de analitos. En el presente documento el valor de combustión (V_b) se define como un valor de la tensión o corriente que hace que el elemento fusible 328 se queme completamente (falle), eliminando de esta manera una ruta eléctrica a través del elemento fusible 328, es decir, quemando (o fundiendo) eficazmente el elemento fusible 328. En general, la tensión de polarización aplicada a través del sensor de analitos 300 durante una secuencia de medición de analitos es del orden de entre aproximadamente 275 mV y aproximadamente 625 mV. Por lo tanto, en algunas realizaciones, el valor de combustión (V_b) para el elemento fusible 328 deberá ser de aproximadamente 250 mV o menos. De esta manera, el elemento fusible 328 puede incluirse de manera que no requiera contactos eléctricos adicionales en el sensor de analitos 300. Como se muestra, el miembro fusible 328 puede intercalarse entre la base 302 y la tapa 311. Puede usarse un agente sellante 332 para asegurar la tapa 311 a la base 302, lo que sellará el elemento fusible 328 con respecto a la cavidad 322. Opcionalmente, la tapa 311 puede comprimirse y formarse térmicamente mediante la aplicación de calor y presión, para sellar la tapa 311 a la base 304 y el sello alrededor del vacío 331 y el elemento fusible 328.

En la realización representada, el elemento fusible 328 puede quemarse/fundirse de manera que el sensor de analitos 300 incluya un mecanismo para determinar fácilmente si se ha utilizado anteriormente el sensor de analitos 300. Por ejemplo, la funcionalidad dentro de un circuito de quemado de elemento fusible 410 puede quemar el elemento fusible 328 como parte de la secuencia de comprobación para cada sensor de analitos 300. Opcionalmente, puede ser la funcionalidad del circuito de quemado de elemento fusible 204 o del circuito de medición de analitos 208 la que lleve a cabo el quemado del elemento fusible 328.

Adicionalmente, como parte de la secuencia de comprobación de analitos, la funcionalidad del circuito de medición de temperatura 204, el circuito de medición de analitos 208, o el circuito de quemado de elemento fusible 410, como se muestra en las FIGS. 4-5, puede, antes de llevar a cabo una secuencia de comprobación de analitos, llevar a cabo primero una verificación de la presencia de un elemento fusible fundido 328. Si la detecta, la funcionalidad puede rechazar el sensor de analitos 300, emitir una advertencia, o evitar de otra manera que se realicen más pruebas sobre el sensor de analitos 300. La detección de un elemento fusible fundido 328 por lo general puede ser indicativa de un uso previo del sensor de analitos 300.

Para conseguir un valor de combustión (V_b) para el elemento fusible 328 de aproximadamente 250 mV o menos, la zona de fusible de área reducida del elemento fusible 328 deberá hacerse relativamente muy pequeña. Por ejemplo, el área de sección transversal puede ser de aproximadamente $1,0 \times 10^{-5} \text{ cm}^2$ o menos, si se usa un material de oro para fabricar el elemento fusible 328. Para un material a base de carbono, el área de la sección transversal puede ser de aproximadamente $3,7 \times 10^{-5} \text{ cm}^2$ o menos. Así, para un elemento combustible a base de carbono con un ancho de 10 mil, el espesor deberá ser menor de aproximadamente 15 μm .

Las dimensiones precisas del elemento fusible 328 pueden controlarse produciendo la zona de fusible con una dimensión de gran tamaño, en una primera etapa y, a continuación, extirpando por láser parte de los materiales mediante la aplicación de un láser adecuado (por ejemplo, un láser excimer, YAG, o CO_2). De esta manera, como se muestra mejor en las FIGS. 3C-3E, las dimensiones de las zonas de fusible 328A, 328B, 328C del elemento fusible 328 pueden formarse de forma precisa y controlada, en las que las líneas de puntos representan la posición de la zona de fusible sobredimensionada y las líneas continuas son la configuración resultante tras la ablación con láser.

Con referencia ahora al sistema de comprobación de analitos 400 de las FIGS. 4-5, se describirá en detalle el circuito de quemado de elemento fusible 410 del medidor de comprobación de analitos 402. El elemento fusible 328 del sensor de analitos 300 se quemará una vez que el circuito de medición de temperatura 204 y el sensor 225 hayan obtenido las mediciones de temperatura y antes de que el circuito de medición de analitos 208 haya obtenido la medición de analitos en el sensor de analitos 300. Para llevar a cabo la secuencia de quemado, una señal al conmutador 209 desde el procesador 205 conecta el circuito de quemado de elemento fusible 410 con el sensor de analitos 300. A continuación, una señal en la línea 412 eleva la tensión (V_{DAC}) para el amplificador 414 a un nivel adecuado al que se quema el elemento fusible 326, creando así una apertura eléctrica a través del elemento fusible 328. Esta tensión está diseñada para ser menor que la tensión de polarización aplicada a través del sensor de analitos 300, durante la siguiente etapa de medición de analitos de la secuencia llevada a cabo por el circuito de medición de analitos 208. Normalmente, la tensión de polarización aplicada será de unos 300 mV durante la fase de medición de analitos de la secuencia. Por lo tanto, la tensión para quemar el elemento fusible 328 deberá ser inferior a 300 mV; preferentemente inferior a 250 mV aproximadamente, por ejemplo. Pueden usarse otras tensiones más

bajas, dependiendo del valor de combustión del elemento fusible 328.

Vout puede monitorizarse para determinar la aparición de la combustión del elemento fusible 328. Por ejemplo, puede utilizarse un algoritmo de comprobación de la pendiente para comprobar en Vout las variaciones en la pendiente de la señal Vout que estén por encima de un valor umbral. Estas variaciones de la pendiente son indicativas de la combustión del fusible.

Una vez que se ha logrado la combustión del elemento fusible 328, se activa de nuevo el conmutador 209 y el circuito de medición de analitos 208 lleva a cabo la medición de analitos. Como se analiza a continuación, se usa la constante de compensación de temperatura (C_T) obtenida anteriormente para ajustar el valor bruto medido de analitos (RMAV), para compensar la temperatura en, o cerca de, la ubicación del reactivo en el sensor de analitos 300.

La FIG. 6 ilustra una variante de la realización de las FIGS. 3A-3B en la que el elemento fusible 628 del sensor de analitos 600 se proporciona como una traza a base de carbono que se extiende entre los electrodos 608 y 614. Todas las demás características son las mismas que en la realización de la FIG. 3A-3B. De esta forma, pueden controlarse cuidadosamente las dimensiones y el valor de combustión del elemento fusible 628 mediante impresión por chorro de tinta de la traza a base de carbono, mediante la aplicación de una tinta fusible a base de carbono adecuada.

El primer electrodo 608 y las porciones de acoplamiento de contactos 610, 616 se pueden fabricar a partir de un segundo material, por ejemplo, una película delgada de metal noble. La película delgada puede ser una película de oro o de platino, por ejemplo, con un espesor de aproximadamente 100 nm o menos. Todas las demás características son las mismas que en la realización de la FIG. 3A-3B. De esta manera, puede prepararse fácilmente el sensor de analitos 600 mediante el uso de un proceso de deposición para depositar las porciones de metal noble del primer electrodo 608, la porción de detección 618, y las porciones de acoplamiento de contactos 610, 616, tras lo que se proporciona la traza a base de carbono que forma la porción de termopar 626 y el elemento de fusible 628, mediante un proceso de chorro de tinta. Adicionalmente, el valor de combustión (V_b) del elemento de fusible 628 puede controlarse cuidadosamente a través de un proceso de depósito de chorro de tinta.

La FIG. 7 ilustra otra variante más de la realización de un sensor de analitos 700 en la que cada una de la porción de detección 718 y la porción de termopar 726 están formadas por una traza de material a base de carbono. Opcionalmente, como se muestra en la FIG. 8, puede proporcionarse un elemento fusible 828 a modo de una traza a base de carbono que se extienda entre los electrodos 808 y 814 del sensor de analitos 800. En la realización representada en la FIG. 7, el primer electrodo 708 y las porciones de acoplamiento de contactos 710, 716 pueden fabricarse a partir de un primer material, por ejemplo una película delgada de metal noble. La película delgada puede ser una película de oro o de platino, que tenga un espesor de aproximadamente 100 nm o menos, por ejemplo. Todas las demás características son las mismas que en la realización de la FIG. 1A-1B. De esta manera, se puede preparar fácilmente el sensor 700 usando un primer proceso de deposición para depositar las porciones de metal noble del primer electrodo 708 y de las porciones de acoplamiento de contactos 710, 716, tras lo que se proporciona la traza a base de carbono que forma la porción termopar 726 y la porción de detección 718 del segundo electrodo 714. El segundo electrodo 714 y la porción termopar se pueden formar a través de un proceso de deposición adecuado, por ejemplo mediante un proceso de chorro de tinta que deposite tinta a base de carbono. A continuación se puede depositar la zona activa 720.

Como se ha analizado anteriormente, la FIG. 8 ilustra otra realización del sensor de analitos 800. El sensor 800 incluye un elemento fusible 828, una porción de termopar 826, y una porción de detección 818, todos ellos formados integralmente a partir de un material a base de carbono. De esta manera, se puede preparar fácilmente el sensor 800 usando un primer proceso de deposición para depositar las porciones de metal noble del primer electrodo 808 y las porciones de acoplamiento de contactos 810, 816, tras lo cual se proporciona la traza a base de carbono que forma la porción termopar 826 y la porción de detección 818 del segundo electrodo 814. El segundo electrodo 814 y la porción de termopar 826 pueden formarse integralmente a través de un proceso de deposición adecuado, tal como un proceso de chorro de tinta que deposite tinta a base de carbono. A continuación se puede depositar la zona activa 820.

Se describirán ahora métodos de comprobación de realizaciones del sensor de analitos 300, 600, 800 que incluye una porción de termopar 326, 626, 826 y un elemento fusible 328, 628, 828 de acuerdo con un aspecto de la invención, con referencia a la FIG. 9. En un aspecto, el método 900 incluye las etapas de proporcionar un sensor de analitos, en 902, y de acoplar, en 904, el sensor de analitos con un medidor de comprobación de analitos (por ejemplo, a través de la inserción en el medidor 402), de tal manera que las porciones de acoplamiento de contactos (por ejemplo, 310, 316) del sensor de analitos (por ejemplo, 300) hagan contacto eléctrico con unos contactos eléctricos (por ejemplo, 206A, 206B) en el medidor de comprobación de analitos (por ejemplo, 402). Se mide la temperatura ambiente usando un sensor de temperatura 225 (por ejemplo, un termistor) situado en una ubicación en el medidor de comprobación de analitos 202, adyacente a los contactos eléctricos 206A, 206B. Se usa el sensor de temperatura 225 para medir la temperatura en un punto interior del medidor de comprobación de analitos 202, adyacente a la junta caliente 126A. La temperatura real es la temperatura medida en el sensor de temperatura 225

más (o menos) la temperatura medida en el cuerpo del sensor de analitos 300, en 908, a través del circuito de medición de temperatura 204. En particular, se mide una ΔT entre la junta fría 326A y la junta caliente 326B de la porción de termopar 326. La diferencia entre las juntas fría y caliente se suma (o se resta, según sea el caso) a la medición de la temperatura absoluta obtenida por el sensor 225, en los contactos eléctricos 206A, 206B o en un punto adyacente a los mismos. En consecuencia, puede determinarse la temperatura real del sensor de analitos 300 en la junta fría 326B. Esta temperatura, dado que está muy cerca de la zona activa 320, se puede utilizar para proporcionar una constante de compensación de temperatura adecuada (C_T) para el sensor de analitos 300. Se eligen resistores y condensadores de circuito del circuito de medición de la temperatura, para proporcionar una constante de compensación de temperatura apropiada C_T sobre la base de pruebas experimentales.

Una vez que se ha determinado la temperatura del sensor de analitos 300, en 910 puede llevarse a cabo la combustión del elemento fusible 328 en el sensor de analitos 300. La combustión del elemento fusible puede producirse mediante la operación de un circuito de quemado de elemento fusible (por ejemplo, el circuito de quemado de elemento fusible 410 mostrado en las FIGS. 4 y 5), por ejemplo. Por último, en 914 se mide un valor de analitos, medido en el medidor de comprobación de analitos, a través de un circuito de medición de analitos 208 convencional. El cálculo del valor de analitos medido se consigue mediante un método de cálculo totalmente convencional y no se describirá adicionalmente en el presente documento. La única variación es que se realiza un ajuste en el cálculo, tanto de la temperatura en la junta fría (usando C_T) como de la calibración (Usando C_C) entre lote y lote o partida y partida, de la siguiente manera:

$$\text{Ecuación 1: Valor Medido de Analitos} = \text{RMAV} \times C_C \times C_T$$

en donde

RMAV = Valor Bruto Medido de Analitos,

C_C = Constante de Calibración, y

C_T = Constante de compensación de la Temperatura.

La constante de compensación de temperatura C_T puede ser un factor lineal, un factor no lineal, o extraerse de una tabla de consulta basada en la salida del circuito de medición de temperatura 204, por ejemplo.

El método 900 puede incluir opcionalmente una etapa de comprobación para ver si el elemento fusible (por ejemplo, elemento fusible 328) del sensor de analitos (por ejemplo, sensor de analitos 300) se ha quemado inicialmente en 906, comprobando por ejemplo una resistencia a través de las porciones de aplicación de contactos 310, 316 del sensor de analitos 300, directamente después de acoplar en 904 el sensor de analitos 300 a un medidor de comprobación de analitos 402. Una vez que el elemento fusible 328 se ha quemado realmente en 910, el método 900 puede incluir opcionalmente una etapa de verificar la combustión del elemento fusible, en 912, en la que se compruebe si el elemento fusible 328 del sensor de analitos 300 se ha quemado correctamente. Una vez más, la comprobación de la combustión puede hacerse comprobando una resistencia a través de las porciones de acoplamiento de contactos 310, 316 del sensor de analitos 300. Si la resistencia no está presente, entonces se determina que el elemento fusible 328 puede estar defectuoso o ser una imitación, etc., y se determina que el sensor de analitos 300 no es utilizable. En esta condición, puede proporcionarse al usuario un mensaje de error. Por supuesto, si el elemento fusible 328 no se quema, entonces no puede llevarse a cabo la medición de analitos en 1014.

Se describirán ahora métodos de fabricación de realizaciones de los sensores de analitos 100, 300 de la invención, con referencia a la FIG. 10. El método 1000 incluye las etapas de proporcionar una base (por ejemplo, una base de material aislante) en 1002, y formar un primer electrodo sobre una superficie de la base, en 1004. El método 1000 también incluye formar un segundo electrodo sobre la base, en 1006. El segundo electrodo incluye una porción de termopar que tiene una composición de material diferente a la composición del material del primer electrodo. En algunas realizaciones, la porción de termopar puede constituir sólo una porción del segundo electrodo. Por ejemplo, una primera porción del segundo electrodo puede incluir una porción de detección y una porción de acoplamiento de contactos, y la porción de termopar se puede extender entre las mismas. La porción de termopar se puede depositar como una traza que contenga carbono. Se puede aplicar una zona activa 120 para que esté en contacto con al menos una porción del primer electrodo, y con al menos una porción del segundo electrodo, en 1010. En algunas realizaciones, la zona activa 120 sólo se proporciona en contacto con una pequeña porción del primer y segundo electrodos. Los electrodos pueden estar formados para que incluyan unas porciones de acoplamiento de contactos adaptadas para hacer contacto eléctrico con el primer y segundo contactos eléctricos de un medidor de comprobación de analitos (véanse las FIGS. 2A-2B y las FIGS. 4-5). De acuerdo con el método 1000, en 1012 se aplica una tapa sobre la base, para formar una cavidad cerca de la zona activa. Como se ha analizado anteriormente, con el fin de formar un termopar, el primer electrodo y la porción de termopar deben fabricarse con materiales diferentes.

Como se ha analizado anteriormente, los electrodos pueden fabricarse con cualquier material adecuado que sea

5 eléctricamente conductor, y se pueden formar mediante cualquier método adecuado. Por ejemplo, uno de los electrodos puede formarse con una tinta conductora (por ejemplo, una tinta a base de carbono) usando impresión serigráfica, impresión láser, o un proceso de impresión por inyección de tinta, por ejemplo. Las porciones de los electrodos pueden formarse integralmente, o formarse como dos componentes separados. En algunas realizaciones, un electrodo puede ser un material metálico tal como un metal noble (por ejemplo, una película de oro). El metal noble puede proporcionarse sobre la base mediante un proceso de deposición por pulverización catódica. Opcionalmente, los electrodos se pueden formar mediante la adhesión o formación de una película conductora delgada sobre la base.

10 Los sensores de analitos descritos en el presente documento pueden incluir adicionalmente algún tipo de detección de llenado insuficiente, para determinar si en la cavidad del sensor de analitos está presente una cantidad suficiente de la muestra de fluido biológico, con el fin de llevar a cabo una medición aceptable de la concentración de analitos. Por ejemplo, la detección de llenado insuficiente puede proporcionarse mediante un método descrito en la
15 Publicación de Solicitud de Estados Unidos 2009/0095071, de Wu y otros, titulada "Underfill Detection System for a Biosensor". Se describe una solución puramente eléctrica en la que el método no requiere el uso de un electrodo adicional.

20 La descripción anterior describe solamente realizaciones a modo de ejemplo de sensores de analitos, sistemas y aparatos que incluyen tales sensores de analitos, y métodos de fabricación y uso de los sensores de analitos de la invención. Para los expertos normales en la técnica resultarán fácilmente evidentes modificaciones de los anteriormente descritos sensores de analitos, sistemas y aparatos que incorporan los mismos, y métodos para su fabricación y su uso, que caen dentro del alcance de la invención.

25 En consecuencia, aunque la presente invención se ha descrito en conexión con realizaciones a modo de ejemplo de la misma, debe entenderse que otras realizaciones pueden caer dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un sensor de analitos (100), que comprende:
- 5 un primer electrodo (108), que tiene una porción de acoplamiento de contactos (110) y una porción de detección (112);
un segundo electrodo (114), que tiene una porción de acoplamiento de contactos (116) y una porción de detección (118);
una zona activa (120) dispuesta en contacto con, y que se extiende entre, las porciones de detección (12, 118)
10 del primer electrodo (108) y del segundo electrodo (114);
- caracterizado por**
una porción de termopar (126), que comprende al menos parte de una ruta conductora desde la zona activa (120)
hasta la porción de acoplamiento de contactos (116) del segundo electrodo (114).
- 15 2. El sensor de analitos (100) de la reivindicación 1, en el que el primer electrodo (108) comprende un electrodo de trabajo y el segundo electrodo (114) comprende un contraelectrodo o electrodo de referencia.
3. El sensor de analitos (100) de la reivindicación 1, en el que las porciones de acoplamiento de contactos (110, 116)
20 son las dos únicas porciones de acoplamiento de contactos del sensor de analitos (100).
4. El sensor de analitos (100) de la reivindicación 1, que comprende una base (102), extendiéndose el primer electrodo (108) y el segundo electrodo (114) a lo largo de la base (102),
en el que, preferentemente, el primer electrodo (108) comprende un metal noble y la porción de termopar (126)
25 comprende un material a base de carbono.
5. El sensor de analitos (100) de la reivindicación 1, en el que el primer electrodo (108) comprende un material conductor diferente al de la porción de termopar (126) del segundo electrodo (114).
- 30 6. El sensor de analitos (100) de la reivindicación 1, en el que la porción de termopar (126) comprende un material a base de carbono.
7. El sensor de analitos (300) de la reivindicación 1, que comprende un elemento fusible (328) que se extiende entre el primer electrodo (308) y el segundo electrodo (314),
35 en el que, preferentemente, el elemento fusible (328) está fabricado a partir del mismo material que el primer electrodo (308).
8. El sensor de analitos (300) de la reivindicación 7, en el que el elemento de fusión (328) tiene un valor de combustión que es inferior a 250 mV aproximadamente, o
40 en el que el elemento fusible tiene un valor de combustión que es inferior a una tensión de polarización constante, adaptada para su recepción a través de la zona activa (320) durante una prueba de medición de analitos.
9. El sensor de analitos (300) de la reivindicación 7, en el que la porción de termopar (326) comprende una traza de carbono que se extiende desde una junta de referencia, en la porción de acoplamiento de contactos (316) del
45 segundo electrodo (314), y una junta de detección adyacente al elemento fusible (328).
10. Un sensor de analitos (100) de las reivindicaciones 1 o 3, en el que la porción de termopar (126) está conectada entre la segunda porción de acoplamiento de contactos (314) y una segunda porción de detección (118) del segundo electrodo (114).
- 50 11. Un sistema de comprobación de analitos (200), que comprende:
- el sensor de analitos (100) de acuerdo con la reivindicación 1; y
un circuito de medición de temperatura (204) dispuesto en contacto eléctrico con las porciones de acoplamiento
55 de contactos (110, 116).
12. El sistema de comprobación de analitos (200) de la reivindicación 11, que comprende un circuito de medición de analitos (208) dispuesto en contacto eléctrico con las porciones de acoplamiento de contactos (110, 116).
- 60 13. El sistema de comprobación de analitos (400) de la reivindicación 11, que comprende un circuito de quemado de elemento fusible (410) dispuesto en contacto eléctrico con las porciones de acoplamiento de contactos (310, 316).
14. Un método para comprobar un sensor de analitos (300), que comprende las etapas de:
- 65 proporcionar un sensor de analitos (300) que incluye un primer electrodo (308), que tiene una porción de acoplamiento de contactos (310) y una porción de detección (312); un segundo electrodo (314) que tiene una

- 5 porción de acoplamiento de contactos (316) y una porción de detección (318); una zona activa (320) dispuesta en contacto con, y que se extiende entre, las porciones de detección (312, 318) del primer electrodo (308) y del segundo electrodo (314); y una porción de termopar (326) que comprende al menos parte de una ruta conductora desde la zona activa (320) hasta la porción de acoplamiento de contactos (316) del segundo electrodo (314);
5 acoplar el sensor de analitos (300) a un medidor de comprobación de analitos (402);
medir la temperatura en el sensor de analitos (300);
quemar un elemento fusible (328) en el sensor de analitos (300); y
medir un valor de analitos en el medidor de comprobación de analitos (402); y, preferentemente,
- 10 tras el acoplamiento del sensor de analitos (300) con un medidor de analitos (402), la etapa de comprobar una resistencia a través de las porciones de acoplamiento de contactos (310, 316) del sensor de analitos (300); o la etapa de comprobación para ver si el elemento de fusión (328) se ha quemado.
- 15 15. Un método de fabricación de un sensor de analitos (100), que comprende las etapas de:
- 15 proporcionar una base (102);
formar un primer electrodo (108), que incluye un primer material sobre la base (102) del primer electrodo (108) que tiene una porción de acoplamiento de contactos (110) y una porción de detección (112);
20 formar un segundo electrodo (114) sobre la base (102), teniendo el segundo electrodo (114) una porción de acoplamiento de contactos (116) y una porción de detección (118), incluyendo el segundo electrodo (114) una porción de termopar (126) de un segundo material diferente al primer material; y
aplicar una zona activa (120) en contacto con el primer electrodo (108) y el segundo electrodo (114)
- 25 en donde la porción de termopar (126) comprende al menos parte de una ruta conductora desde la zona activa (120) hasta la porción de acoplamiento de contactos (116) del segundo electrodo (114).

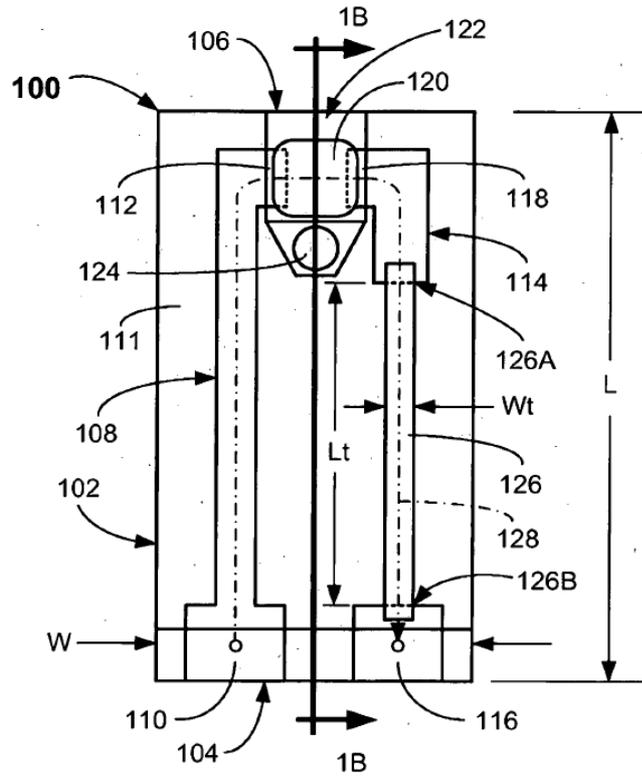


FIG. 1A

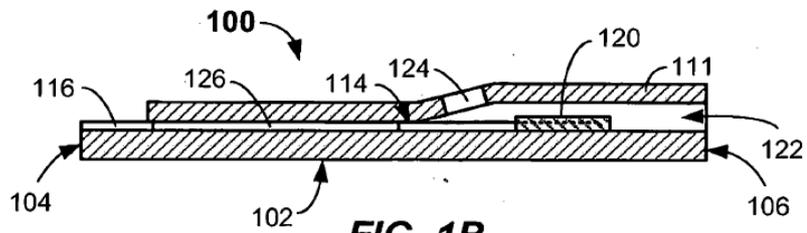


FIG. 1B

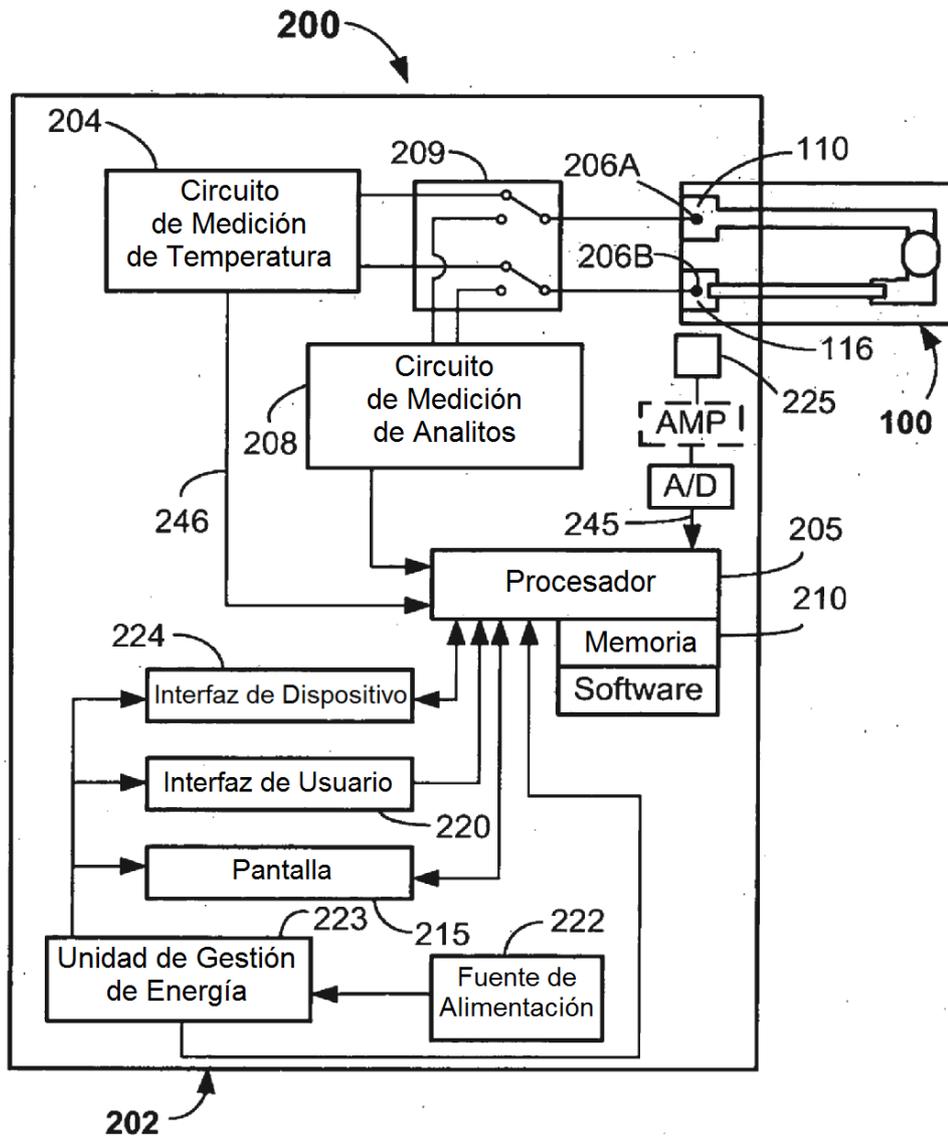


FIG. 2A

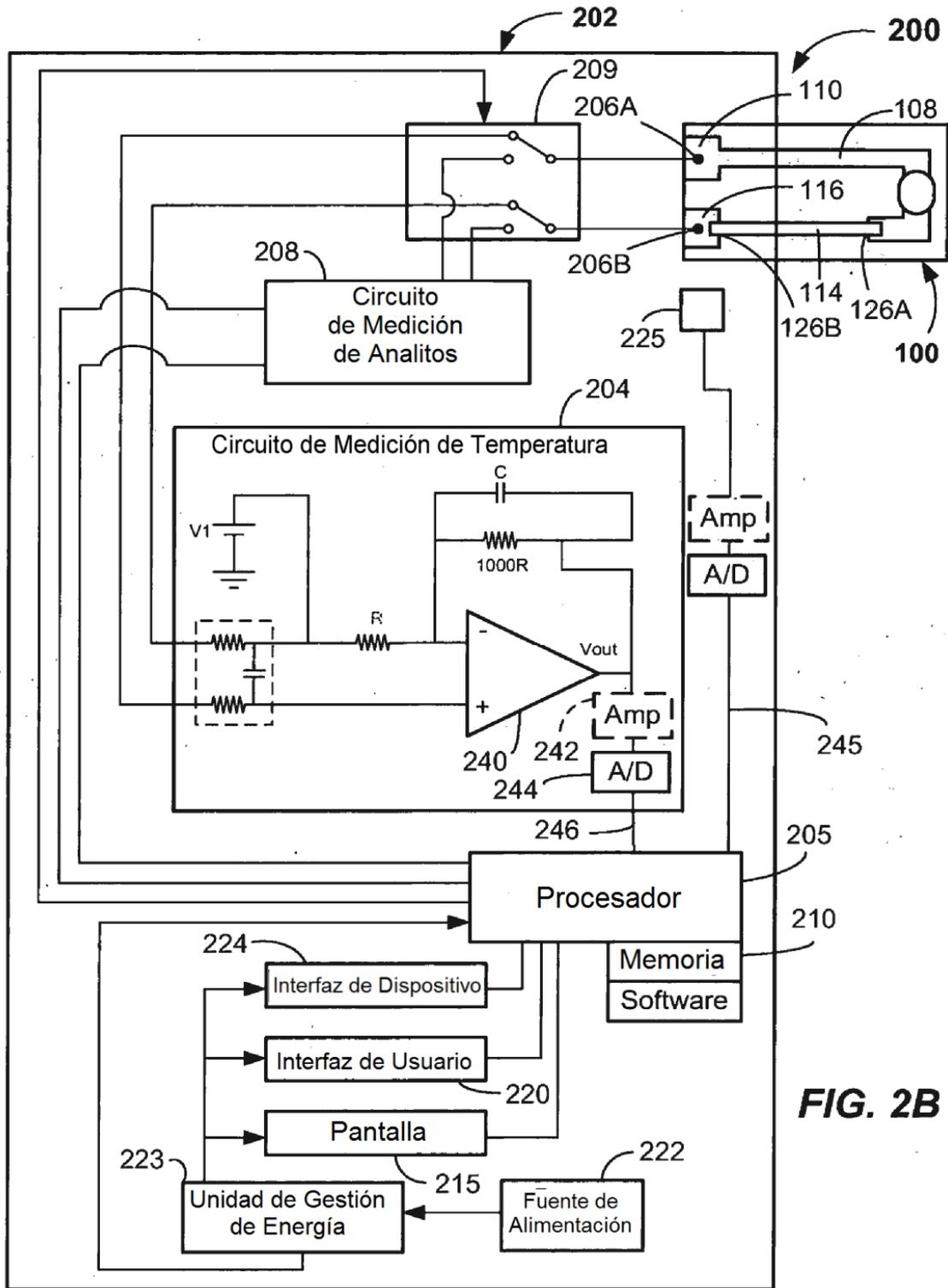


FIG. 2B

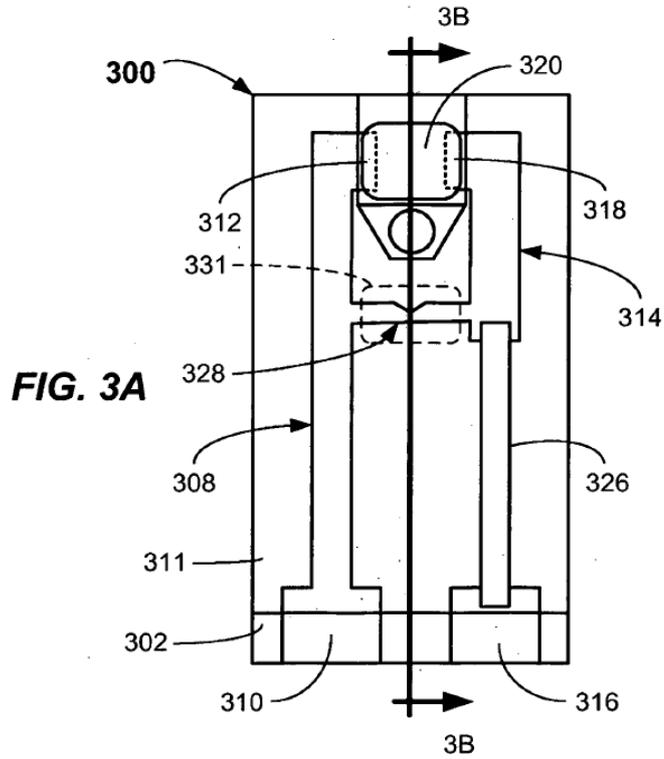


FIG. 3A

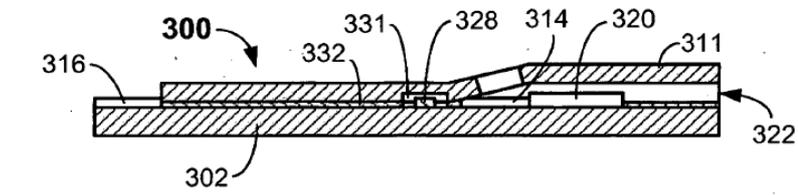


FIG. 3B

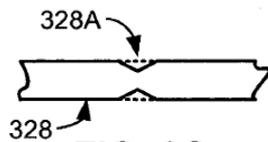


FIG. 3C

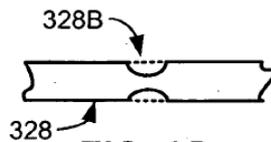


FIG. 3D

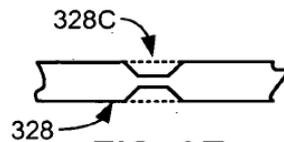


FIG. 3E

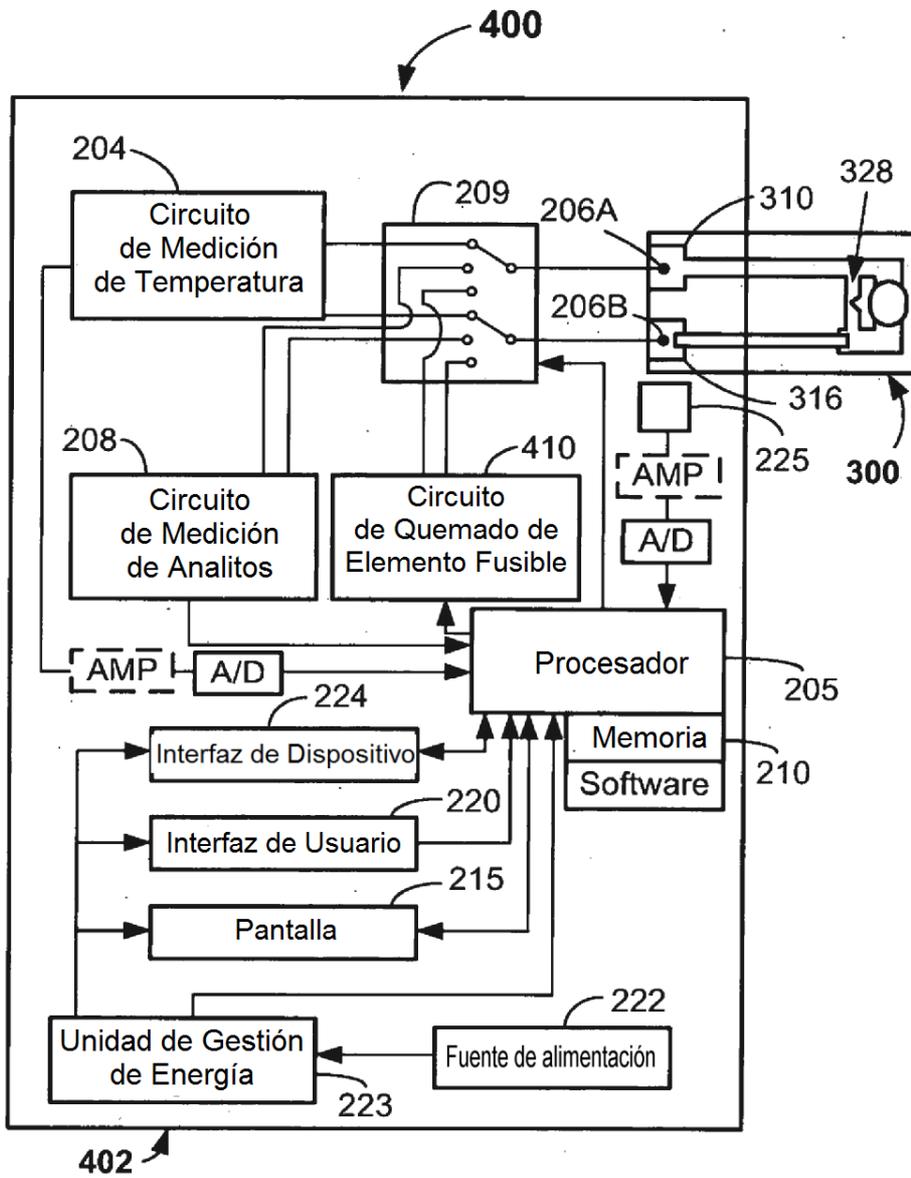


FIG. 4

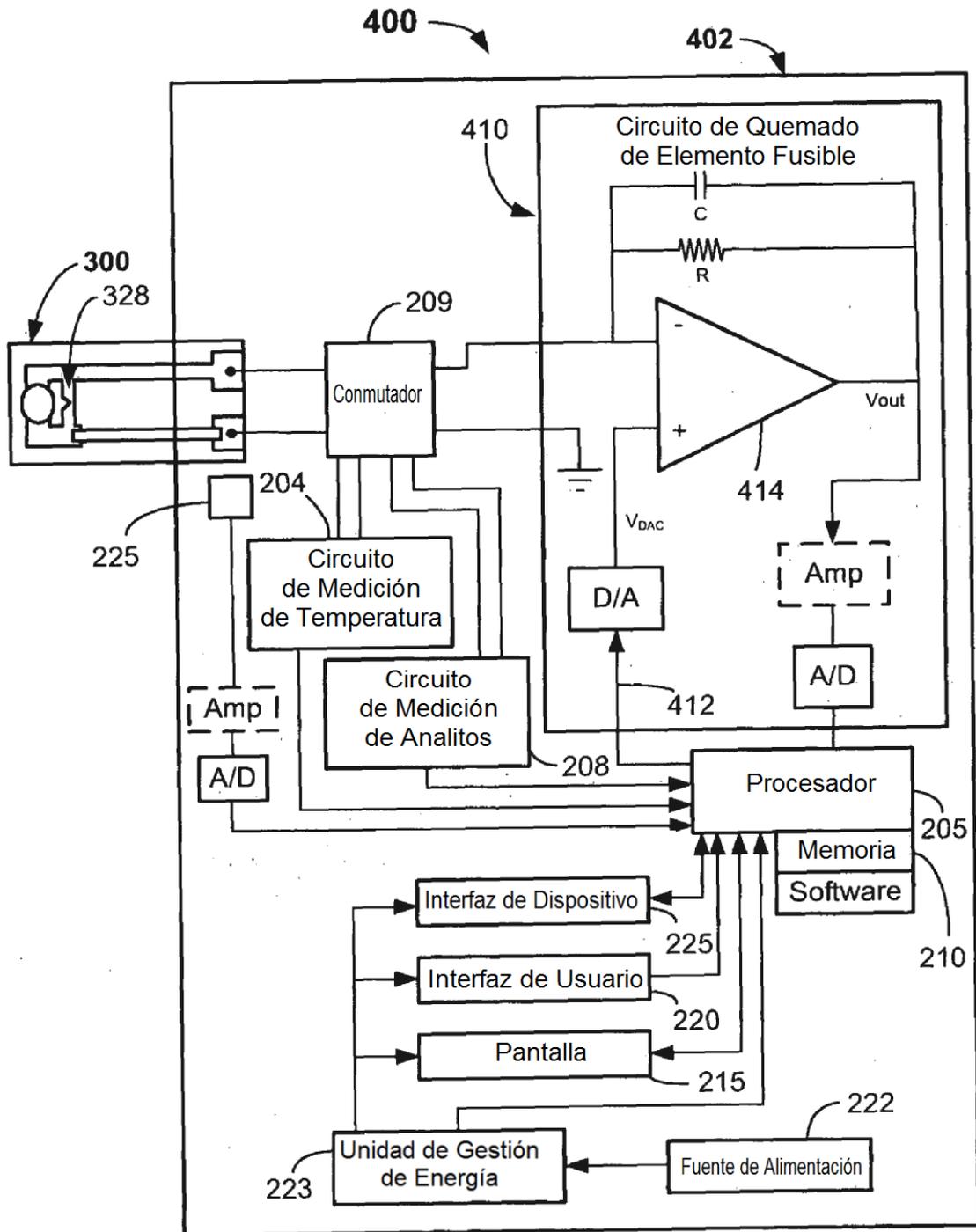


FIG. 5

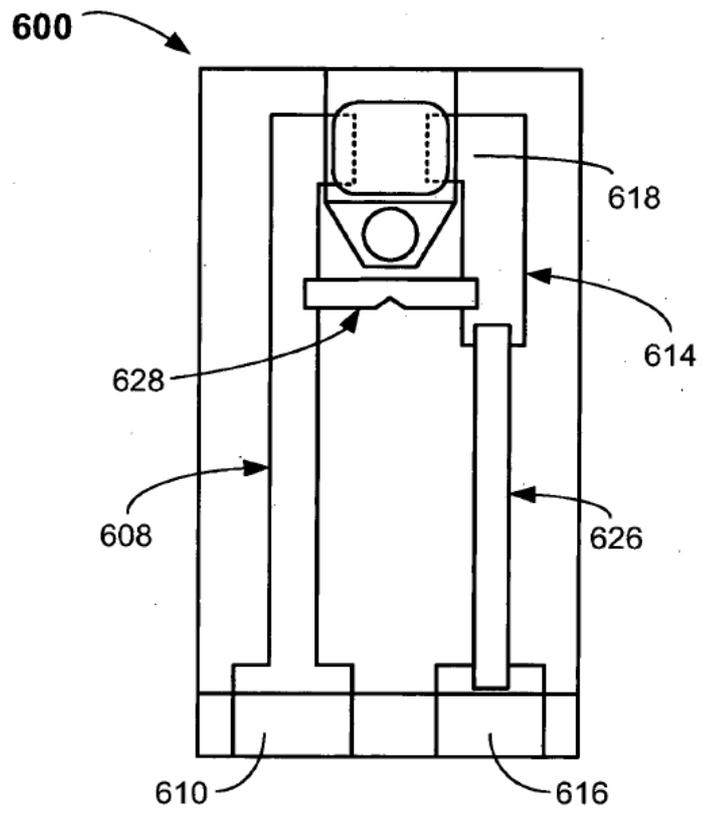


FIG. 6

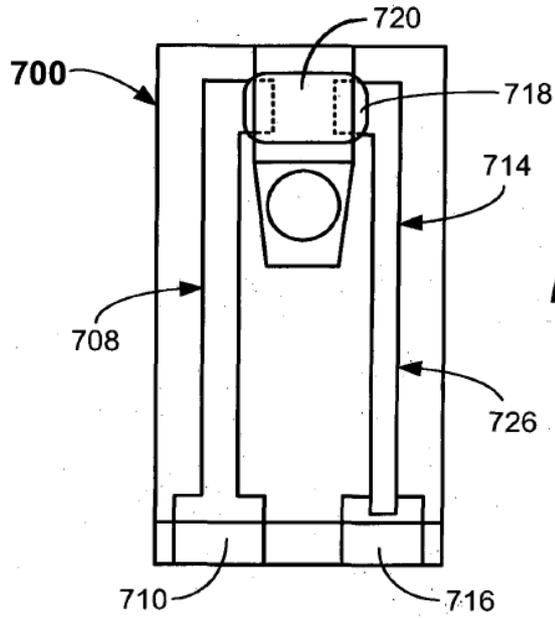


FIG. 7

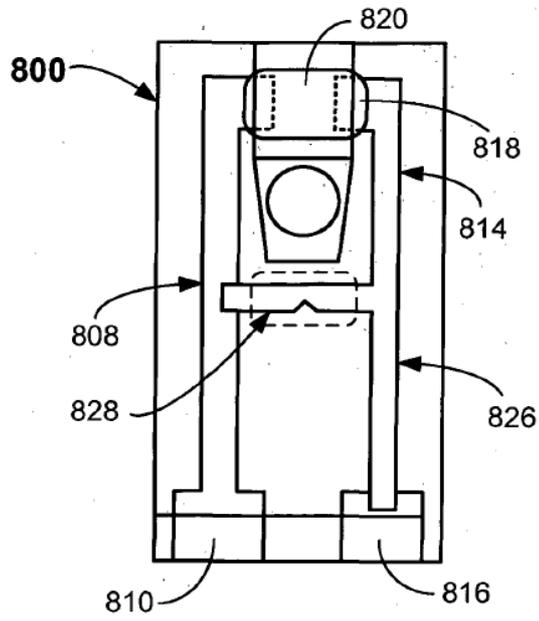


FIG. 8

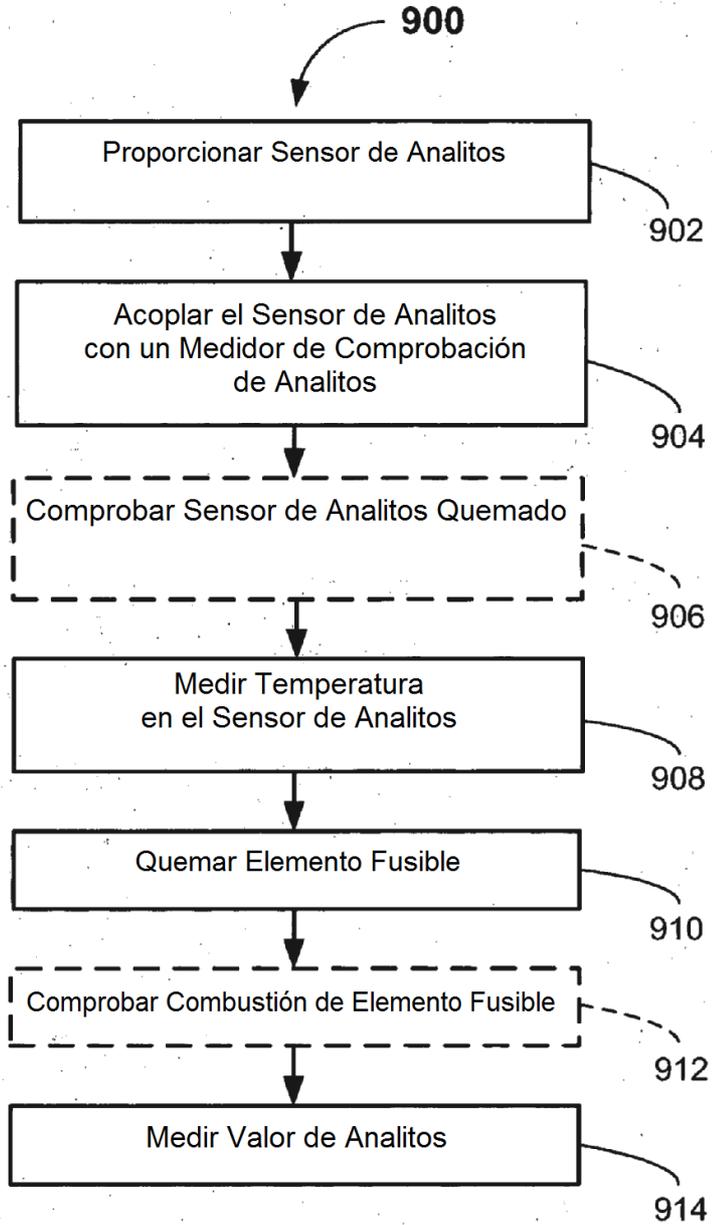


FIG. 9

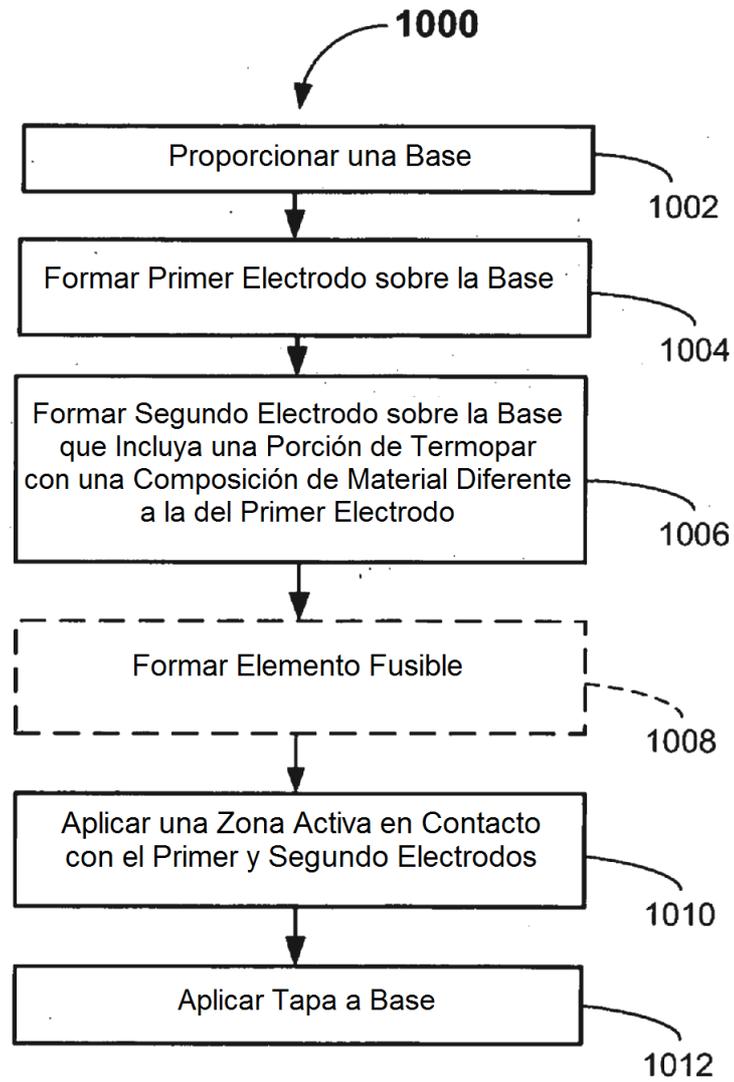


FIG. 10