

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 624 765**

51 Int. Cl.:

G01N 27/327 (2006.01)

C12Q 1/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.01.2009 E 09250133 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.03.2017 EP 2098857**

54 Título: **Sistema y método para medir un analito en una muestra**

30 Prioridad:

17.01.2008 US 21713 P

06.01.2009 US 349017

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

17.07.2017

73 Titular/es:

LIFESCAN, INC. (100.0%)

1000 GIBRALTAR DRIVE

MILPITAS, CA 95035-6301, US

72 Inventor/es:

CHATELIER, RONALD C.;

HODGES, ALASTAIR MCINDOE y

NANDAGOPALAN, SANTHANAGOPALAN

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 624 765 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

Sistema y método para medir un analito en una muestra

5 CAMPO

La presente descripción se refiere a métodos y sistemas para la determinación de concentración de analito de una muestra.

10 FONDO

La detección de analitos en fluidos fisiológicos, por ejemplo sangre o productos derivados de la sangre, es de cada vez mayor importancia para la sociedad de hoy. Ensayos de detección de analito encuentran uso en una variedad de aplicaciones, incluyendo pruebas de laboratorio clínico, pruebas en el hogar, etc., donde los resultados de dichas pruebas desempeñan un papel destacado en el diagnóstico y tratamiento de una variedad de estados de enfermedad. Los analitos de interés incluyen glucosa para la gestión de la diabetes, el colesterol, y similares. En respuesta a esta creciente importancia de la detección de analitos, una variedad de protocolos de detección de analitos y dispositivos, tanto para uso clínico y para el hogar se han desarrollado.

Un tipo de método que se emplea para la detección de analito es un método electroquímico. En tales métodos, una muestra líquida acuosa se pone en un cámara de recepción de muestras en una célula electroquímica que incluye al menos dos electrodos, por ejemplo, un contador electrodo y un electrodo de trabajo. Se permite que el analito reaccione con un reactivo redox para formar una sustancia oxidable (o reducible) en una cantidad correspondiente a la concentración de analito. La cantidad de la sustancia oxidable (o reducible) presente es entonces estimada electroquímicamente y relacionada con la cantidad de analito presente en la muestra inicial.

Tales sistemas son susceptibles de diversos modos de ineficiencia y/o error. Por ejemplo, donde se ensaya la muestra fisiológica es sangre entera o un derivado de la misma, el hematocrito de la muestra puede ser una fuente de error analítico en la última medición de la concentración de analito. Por lo tanto, en protocolos de medición electroquímica en donde la concentración de analito se deriva de los transitorios de tiempo-corriente observados, el aumento de los niveles de hematocrito pueden aumentar la viscosidad de la muestra, que a su vez, puede retardar la difusión de enzima, analito, y mediador, atenuando de ese modo la corriente de prueba y causando error analítico. Además, un relleno parcial o un relleno doble de una cámara de recepción de muestras, una tira de prueba defectuosa, y/o fugas de la muestra puede resultar en una prueba incorrecta y/o ineficiente.

EP-A-1 839 571 describe métodos y aparatos para determinar la concentración de analito de una manera rápida y precisa. Los métodos incluyen la deposición de una muestra fisiológica en una célula electroquímica y la búsqueda de un primer y segundo transitorio de corriente. Valores de corriente pico se obtienen a partir de los valores de corriente de primer y segundo pico y se utilizan para reducir la influencia de interferentes en un valor actual. Sobre la base de este valor actual "corregido", una concentración de analito precisa puede ser determinada.

US 2007/235346 A1 describe métodos y dispositivos para determinar la concentración de un constituyente en una muestra fisiológica. La muestra fisiológica se introduce en una célula electroquímica que tiene un electrodo de trabajo y contador. Al menos una señal electroquímica se mide en base a una reacción que tiene lugar en la célula. La concentración preliminar del constituyente se calcula entonces a partir de la señal electroquímica. Esta concentración preliminar se multiplica por un factor de Corrección del hematocrito para obtener la concentración constituyente en la muestra, donde el factor de Corrección de hematocrito es una función de al menos una señal electroquímica.

WO 01/57510 A da a conocer métodos y dispositivos para determinar la concentración de un analito en una muestra fisiológica. La muestra fisiológica es introducida en una célula electroquímica que tiene un electrodo de trabajo y de referencia. Un primer potencial eléctrico se aplica a la célula y la corriente de la pila resultante durante un período de tiempo se mide para determinar un primer transitorio tiempo-corriente. Un segundo potencial eléctrico de polaridad opuesta se aplica entonces y se determina un segundo transitorio tiempo-corriente. La concentración del analito preliminar se calcula entonces a partir del primer y/o segundo transitorio tiempo-corriente. Esta concentración preliminar del analito menos un valor de fondo es entonces multiplicada por un factor de Corrección del hematocrito para obtener la concentración de analito en la muestra, donde el factor de Corrección por el hematocrito es una función de la concentración de analito preliminar y la gamma variable de la célula electroquímica.

55 RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se define en las reivindicaciones que siguen. Se prevén varios aspectos de un método de cálculo de una concentración de analito corregida de una muestra. Es decir, los métodos incluyen típicamente una determinación inicial de analito, la determinación de un factor de Corrección basado en diversas mediciones y/o parámetros del sistema, y la modificación de la concentración de analito inicial basada en el factor de Corrección superando de este modo alguna fuente de error. Por ejemplo, el analito puede ser glucosa y la fuente de error puede ser un nivel de hematocrito aumentado que, si no se compensa, podría resultar en una lectura incorrecta. Otros métodos representan varios errores del sistema, tales como eventos de doble dosificación, comprobación de corriente máxima, comprobación de corriente mínima, vía de alta resistencia, y/o fugas. Mientras que los métodos proporcionados a continuación se centran en la detección de glucosa, diversos otros protocolos están dentro del espíritu y alcance de la descripción. Por ejemplo, el método puede utilizarse para la detección o

medición de lactato, colesterol, hemoglobina o antioxidantes totales.

En uso, los métodos se llevan a cabo con una célula electroquímica que está dimensionada y configurada para recibir una muestra (por ejemplo, sangre). La célula electroquímica incluye típicamente al menos dos electrodos configurados de manera que están estrechamente espaciados y pueden mojarse por un pequeño volumen de líquido. Los diversos métodos son capaces de determinar una concentración de analito precisa en vista de alguna fuente de error o determinar algún error del sistema mediante la determinación de varias lecturas de corriente durante uno o muchos voltajes aplicados, la determinación de un factor de Corrección de las diversas lecturas, y utilizar este factor de Corrección para determinar una concentración de analito corregido. La célula electroquímica se utiliza en conjunción con un medidor. Una fuente de energía eléctrica, por ejemplo una batería, en el medidor se utiliza para aplicar un voltaje o una serie de tensiones a través de los electrodos de la célula electroquímica provocando de esta manera que fluya una corriente eléctrica. La corriente que fluye se mide por la circuitería electrónica en el medidor como una función del tiempo y las mediciones de corriente se pueden utilizar para derivar una concentración del analito de interés.

Los métodos proporcionados en este documento implican típicamente la aplicación de diversos voltajes de prueba para ciertos períodos de tiempo predeterminados, midiendo corrientes de prueba presentes durante aquellos períodos de tiempo, y la utilización de estas mediciones para determinar una concentración inicial de analito, un factor de Corrección, una fuente de error, y una concentración de analito corregida. Por ejemplo, el método puede incluir proporcionar una muestra (por ejemplo, sangre) con una concentración de glucosa desconocida a una célula electroquímica y la aplicación de un primer voltaje V_1 de prueba para un primer intervalo de tiempo T_1 entre un primer electrodo y un segundo electrodo suficiente para oxidar un mediador reducido en el segundo electrodo. Además, el método puede incluir la aplicación de un segundo voltaje de prueba V_2 para un segundo intervalo de tiempo T_2 entre el primer electrodo y el segundo electrodo suficiente para oxidar el mediador reducido en el primer electrodo donde el primer voltaje de prueba V_1 se aplica antes del segundo voltaje de prueba V_2 . En este ejemplo, el método puede incluir el cálculo de una concentración inicial G_1 de glucosa basada en los valores actuales de prueba durante el primer intervalo de tiempo T_1 y el segundo intervalo de tiempo T_2 , calculando una fuente de error, en este caso un aumento del nivel de hematocrito H , y calcular una concentración de glucosa corregida G_2 basado en la concentración de glucosa inicial G_1 y el nivel de hematocrito H .

En una realización, el paso de calcular la concentración de glucosa corregida incluye calcular un valor de Corrección $Corr$ con una primera función si el nivel de hematocrito H es menor de un nivel de hematocrito inferior predeterminado H_L (por ejemplo, aproximadamente 30%) y si la concentración de glucosa inicial G_1 es menor de una concentración de glucosa predeterminada superior G_u (por ejemplo, aproximadamente 300 mg/dL). Por ejemplo, la primera función puede ser una ecuación $Corr = K_1 (H_L - H) G_1$ donde $Corr$ es el valor de Corrección, K_1 es una primera constante (por ejemplo, aproximadamente -0,004), H_L es el nivel de hematocrito inferior predeterminado (por ejemplo, aproximadamente 30%), H es el nivel de hematocrito, y G_1 es la concentración inicial de glucosa. Las diversas constantes en las ecuaciones típicamente se derivan empíricamente, donde un conjunto de resultados de la prueba se obtienen con el sistema de medición utilizando sangre entera con diferentes concentraciones de hematocrito y de glucosa que abarca el rango de interés. Típicamente, se utiliza el procedimiento de ajuste no lineal de menos cuadrados, donde las constantes que dan la diferencia global más pequeña entre el valor del parámetro de interés derivado de los datos actuales, y el valor real del parámetro se determinan. El parámetro de interés depende al menos en parte, en las constantes que se determinan. Por ejemplo, si las constantes forman parte de una ecuación que calcula el hematocrito de la muestra, a continuación, el hematocrito de la muestra sería el parámetro de interés. En el caso de las constantes en la ecuación para $Corr$ dadas anteriormente, el parámetro de interés es la concentración de glucosa en la sangre. Los expertos en la técnica apreciarán que varios otros métodos de análisis estadísticos se pueden utilizar para proporcionar valores para las constantes.

El factor de Corrección se puede determinar si el nivel de hematocrito y la concentración de glucosa inicial caen dentro de otros intervalos. Por ejemplo, el paso de calcular la segunda concentración de glucosa incluye calcular un valor de Corrección $Corr$ con una segunda función de si el hematocrito H es menor que un nivel de hematocrito inferior predeterminado H_L (por ejemplo, aproximadamente el 30%) y si la concentración inicial de glucosa G_1 es mayor que la concentración de glucosa predeterminada superior G_u (por ejemplo, aproximadamente 300 mg/dL). En tal realización, el método también puede incluir el cálculo de una concentración de glucosa corregida G_2 en base a la concentración de glucosa inicial G_1 , el nivel de hematocrito H , y el valor de Corrección $Corr$. Además, la segunda función puede ser una ecuación como $Corr = K_2 (H_L - H) (G_{max} - G_1)$, donde $Corr$ es el valor de Corrección, K_2 es una segunda constante (por ejemplo, 0,004), H_L es el nivel de hematocrito predeterminado más bajo (por ejemplo, aproximadamente 30%), H es el nivel de hematocrito, G_{max} es una concentración de glucosa máxima predeterminada (por ejemplo, aproximadamente 600 mg/dL), y G_1 es la primera concentración de glucosa.

En ciertas circunstancias, el método también puede asignar y utilizar un valor de Corrección $Corr$ igual a cero. Por ejemplo, en una realización, la concentración de glucosa corregida G_2 puede ser sustancialmente igual a la concentración de glucosa inicial G_1 (es decir, $Corr = 0$) si el nivel de hematocrito H es mayor que un nivel de hematocrito predeterminado H superior (por ejemplo, aproximadamente 50%) y si la concentración de glucosa inicial G_1 es menor que una concentración de glucosa inferior predeterminada G_L (por ejemplo, aproximadamente 100 mg/dL) o el nivel de hematocrito H es de menos de un nivel de hematocrito predeterminado superior H_u (por ejemplo, aproximadamente 50%) y mayor que un nivel menor de hematocrito predeterminado H_L (por ejemplo, aproximadamente 30%).

En una realización, la etapa de cálculo de la segunda concentración de glucosa G_2 incluye calcular un valor de Corrección $Corr$ con una cuarta función si el nivel de hematocrito H es mayor que un nivel de hematocrito predeterminado superior H_u (por ejemplo, aproximadamente 50%) y si la concentración de glucosa inicial G_1 es

mayor que la concentración de glucosa inferior predeterminada G_L (por ejemplo, aproximadamente 100 mg/dL). En tal realización, el método puede también incluir el cálculo de un G_2 concentración de glucosa corregida en base a la concentración de glucosa inicial G_1 , el nivel de hematocrito H , y el valor de Corrección $Corr$. Además, la cuarta función puede ser una ecuación como $Corr = K_4 (H - H_U) (G_1 - G_L)$ donde $Corr$ es igual al valor de Corrección, K_4 es una cuarta constante (por ejemplo, 0,011), H es el nivel de hematocrito, H es el nivel superior de hematocrito predeterminado (por ejemplo, aproximadamente 50%), G_1 es la concentración inicial de glucosa, y G_L es la concentración de glucosa inferior predeterminada (por ejemplo, aproximadamente 100 mg/dL).

Varias ecuaciones de Corrección se pueden utilizar para encontrar un valor para la concentración de glucosa corregida G_2 . Por ejemplo, en algunas formas de realización, la ecuación de Corrección puede ser seleccionada en base a la concentración de glucosa inicial en relación con algún umbral de glucosa. Es decir, el método puede incluir la etapa de calcular la concentración de glucosa corregida G_2 usando una ecuación de Corrección en aquellos casos en que la concentración inicial de glucosa G_1 es menor que un umbral de glucosa con la ecuación de Corrección siendo $G_2 = G_1 + Corr$. También, el método puede incluir la etapa de cálculo de la concentración de glucosa corregida G_2 usando una ecuación de Corrección si la concentración inicial de glucosa G_1

$$G_2 = G_1 \left(1 + \frac{Corr}{100} \right)$$

es mayor que un umbral de glucosa en el que esta ecuación de Corrección es

Como será evidente para los expertos en la técnica, cualquier número y magnitud de los voltajes de prueba pueden ser suministrados a la muestra en cualquier número o patrón de intervalos de tiempo. Por ejemplo, en una realización, el segundo voltaje de prueba V_2 se puede aplicar inmediatamente después del primer voltaje de prueba V_1 . Además, el primer voltaje de prueba V_1 puede tener una primera polaridad y el segundo voltaje de prueba V_2 tiene una segunda polaridad en la que la primera polaridad es opuesta en magnitud o señal para la segunda polaridad. Como se indica, el primer y segundo voltaje de prueba puede ser de prácticamente cualquier cantidad capaz de proporcionar el efecto deseado. Por ejemplo, en una realización, el primer voltaje de prueba V_1 puede variar de aproximadamente 100 mV a aproximadamente 600 mV con respecto al segundo electrodo, y el segundo voltaje de prueba V_2 puede variar de aproximadamente 100 mV a aproximadamente 600 mV con respecto al segundo electrodo. Además, el método puede incluir además la aplicación de un tercer voltaje de prueba V_3 para un tercer intervalo de tiempo T_3 entre el primer electrodo y el segundo electrodo, donde la magnitud absoluta de la prueba de corriente resultante es sustancialmente menor que la magnitud absoluta de la corriente de prueba resultante para el segundo voltaje de prueba V_2 . El tercer voltaje de prueba se puede aplicar antes del primer voltaje de prueba V_1 o en cualquier otro intervalo de tiempo (por ejemplo, después del segundo voltaje de prueba) según se desee. Además, varias disposiciones y/o configuraciones de electrodos se incluyen en este documento. Por ejemplo, en una realización ejemplar, el primer electrodo y el segundo electrodo pueden tener una disposición de cara opuesta. Además, una capa de reactivo puede estar dispuesta sobre el primer electrodo.

El método también prevé varias maneras de medir el nivel de hematocrito de un paciente. Por ejemplo, el nivel de hematocrito H puede basarse en los valores de corriente de prueba durante el primer intervalo de tiempo T_1 y el segundo intervalo de tiempo T_2 . En una realización ejemplar, el nivel de hematocrito H se puede calcular usando una ecuación de hematocrito. Por ejemplo, la ecuación de hematocrito puede ser $H = K_5 \ln(|i_2|) + K_6 \ln(G_1) + K_7$ donde H es el nivel de hematocrito, K_5 es quinta constante (por ejemplo, -76,001), i_2 es al menos un valor de corriente durante el segundo intervalo de tiempo, K_6 es una sexta constante (por ejemplo, 56,024), G_1 es la concentración inicial de glucosa, y K_7 es una séptima constante (por ejemplo, 250).

En otro aspecto, se proporciona un método de cálculo de una concentración de analito que incluye la aplicación de un primer voltaje de prueba V_1 para un primer intervalo de tiempo T_1 entre un primer electrodo y un segundo electrodo suficiente para oxidar un mediador reducido en el segundo electrodo, y la aplicación de un segundo voltaje de prueba V_2 para un segundo intervalo de tiempo T_2 entre el primer electrodo y el segundo electrodo suficiente para oxidar el mediador reducido en el primer electrodo. El método incluye también el cálculo de una concentración inicial de glucosa G_1 basado en los valores actuales de prueba durante el primer intervalo de tiempo T_1 y el segundo intervalo de tiempo T_2 . El método incluye además calcular un nivel de hematocrito H , y la aplicación de una primera función para calcular la concentración de glucosa corregida si la concentración de glucosa inicial G_1 es menos de una concentración de glucosa predeterminada superior G_U y el nivel de hematocrito es menor que un nivel de hematocrito inferior predeterminado H_L . El método también incluye la aplicación de una segunda función para calcular la concentración de glucosa corregida si la concentración inicial de glucosa G_1 es mayor que una concentración de glucosa predeterminada superior G_U y el nivel de hematocrito es menor que un nivel H_L de hematocrito inferior predeterminado, la aplicación de una tercera función para calcular la concentración de glucosa corregida si la concentración inicial de glucosa G_1 es menor que una concentración de glucosa predeterminado inferior G_L y el nivel de hematocrito es mayor que un nivel de hematocrito predeterminado superior H_U , y la aplicación de una cuarta función de calcular la concentración de glucosa corregida si la concentración inicial de glucosa G_1 es mayor que una concentración de glucosa predeterminada inferior G_L y el nivel de hematocrito es mayor que un nivel predeterminado de hematocrito superior H .

Las diferentes funciones pueden incluir diversas ecuaciones. Por ejemplo, la primera función puede incluir una ecuación como $Corr = K_1 (H_L - H) G_1$ donde $Corr$ es el valor de Corrección, K_1 es una primera constante (por ejemplo, -0,004), H_L es el nivel de hematocrito inferior predeterminado (por ejemplo, aproximadamente 30%), H es el nivel de hematocrito, y G_1 es la concentración inicial de glucosa. La segunda función puede incluir una ecuación como $Corr = K_2 (H_L - H) (G_{max} - G_1)$ donde $Corr$ es el valor de Corrección, K_2 es una segunda constante (por ejemplo, -0,004), H_L es el menor nivel de hematocrito predeterminado (por ejemplo, aproximadamente 30%), H es el nivel de hematocrito, G_{max} es una concentración de glucosa máxima predeterminada (por ejemplo,

aproximadamente 600 mg/dL), y G_1 es la concentración inicial de glucosa. La tercera función puede incluir una ecuación tal como $Corr = 0$ donde $Corr$ es el valor de Corrección, y la cuarta función puede incluir una ecuación como $Corr = K_4 (H - H_u) (G_1 - G_L)$ donde $Corr$ es el valor de Corrección, K_4 es cuarta constante (por ejemplo, 0,011), H es el nivel de hematocrito, H_u es el nivel de hematocrito predeterminado superior (por ejemplo, aproximadamente 50%), G_1 es la concentración inicial de glucosa, G_L es la concentración de glucosa inferior predeterminada (por ejemplo, aproximadamente 100 mg/dL).

Además, los diversos valores de Corrección se pueden utilizar con varias formas de realizaciones de una ecuación de Corrección configurada para proporcionar un valor de analito ajustado. Por ejemplo, el método puede incluir la etapa de cálculo de la concentración de glucosa corregida G_2 con una ecuación de Corrección si la concentración inicial de glucosa G_1 es inferior a un umbral de glucosa en el que la ecuación de Corrección es $G_2 = G_1 + Corr$. El método también puede incluir la etapa de cálculo de la concentración de glucosa corregida G_2 con una ecuación de Corrección si la concentración inicial G_1 de glucosa es mayor que un umbral de glucosa, siendo la

$$G_2 = G_1 \left(1 + \frac{Corr}{100} \right).$$

ecuación de Corrección

En una realización, el método también puede incluir la aplicación de un tercer voltaje de prueba V_3 para un Tercer intervalo de tiempo T_3 entre el primer electrodo y el segundo electrodo en el que la magnitud absoluta de la corriente de prueba resultante es sustancialmente menor que la absoluta magnitud de la corriente de prueba resultante para el segundo voltaje de prueba V_2 . En tal realización, el tercer voltaje de prueba V_3 se puede aplicar antes de que el primer voltaje de prueba V_1 . En tal realización, el tercer voltaje de prueba V_3 es de una magnitud que resulta en una corriente de prueba que es sustancialmente menor que la magnitud absoluta de la corriente de prueba resultante para el segundo voltaje de prueba V_2 para minimizar la interferencia con las corrientes que se miden durante la aplicación de V_1 y V_2 . La corriente más pequeña que fluye durante la aplicación de V_3 significa una menor cantidad de especies redox se hace reaccionar electroquímicamente en los electrodos por lo que se provocará menos alteración de los perfiles de concentración de las especies redox en la célula electroquímica por la aplicación de V_3 .

También se proporcionan varios ejemplos de un método de identificación de un defecto (por ejemplo, resistencia de vía alta) en una tira de prueba. En uno de tales aspectos, se proporciona un método que incluye la aplicación de un primer voltaje de prueba para un primer intervalo de tiempo de prueba entre un primer electrodo y un segundo electrodo suficiente para oxidar un mediador reducido en el segundo electrodo, y la aplicación de un segundo voltaje de prueba para un segundo intervalo de tiempo de prueba entre un primer electrodo y un segundo electrodo suficiente para oxidar un mediador reducido en el primer electrodo. Alternativamente, solamente un primer voltaje de ensayo aplicado para un primer intervalo de tiempo que se requiere para practicar el método. El método también puede incluir la medición de una primera corriente de prueba y una segunda corriente de prueba que se producen durante el intervalo de primero o segundo tiempo de prueba en el que la segunda corriente de prueba se produce después de la primera corriente de prueba durante el mismo intervalo de tiempo de prueba, y determinar si la tira de prueba tiene el defecto utilizando una ecuación basada en la primera corriente de prueba, y la segunda corriente de prueba. En un ejemplo, el segundo voltaje de prueba se puede aplicar inmediatamente después del primer voltaje de prueba.

Varios ejemplos de tal ecuación se proporcionan en este documento. Por ejemplo, la ecuación puede incluir una relación entre la primera corriente de prueba y la segunda corriente de prueba. Además, la ecuación puede incluir una relación entre la primera corriente de prueba y la diferencia entre la primera corriente de prueba y la segunda corriente de prueba. En un ejemplo, la primera corriente de prueba puede ocurrir en alrededor de un comienzo del intervalo de primer o segundo tiempo de la prueba, y la primera corriente de prueba puede ser un valor de corriente máxima que se produce durante el intervalo del primer o segundo tiempo de prueba. Además, la segunda corriente de prueba puede ocurrir a alrededor de un extremo del primer o segundo intervalo de tiempo o de prueba, y la segunda corriente de prueba es un valor de corriente mínima que ocurren durante el intervalo del primer

o segundo tiempo de prueba. En un ejemplo, la ecuación puede ser una ratio = $\frac{i_1}{i_1 - i_2}$, donde i_1 es la primera corriente de prueba y i_2 es la segunda corriente de prueba. En uso, el método puede incluir una etapa de proporcionar un mensaje de error que indica una tira de prueba defectuosa si la relación es mayor que un primer umbral predeterminado (por ejemplo, aproximadamente 1,2).

De manera similar, diversas disposiciones y/o configuraciones de electrodos anteriores se incluyen dentro del alcance de la presente descripción. Por ejemplo, una polaridad del primer voltaje de prueba es opuesta a una polaridad del segundo voltaje de prueba. Además, el primer electrodo y el segundo electrodo tienen una disposición de cara opuesta. Además, el primer voltaje y/o el segundo voltaje pueden ser cualquiera de una amplia gama de voltajes. Por ejemplo, el primer voltaje de prueba puede variar de aproximadamente cero a aproximadamente 600 mV con respecto al segundo electrodo, y el segundo voltaje de prueba puede variar de aproximadamente 10 mV a aproximadamente 600 mV con respecto al segundo electrodo.

Como se ha indicado, un tal defecto a ser identificado por un ejemplo del método puede ser una alta resistencia de la vía. Por ejemplo, la alta resistencia de la vía puede ser de entre un conector de electrodo y los electrodos de la célula electroquímica. La función de las vías es proporcionar una trayectoria eléctricamente conductora entre los puntos de conexión en el medidor y los electrodos de la célula electroquímica. Mientras que la corriente está fluyendo por estas vías, parte del voltaje aplicada por el medidor se disipa a lo largo de las vías de acuerdo con la Ley de Ohm, y cuánto más alta sea la resistencia eléctrica y flujo de corriente por la vía mayor, mayor

será la caída de voltaje. En este ejemplo, el método se basa en la corriente que fluye entre los electrodos a tiempos cortos después de la aplicación de un voltaje que es mayor que la corriente que fluye en períodos más largos, debido a la concentración inicialmente más alta del mediador reducido cerca del electrodo a tiempos cortos. Si la resistencia de la vía es demasiado alta, mientras que la corriente está fluyendo la caída de voltaje que se produce a lo largo de las vías será mayor que la deseada cuando las corrientes más grandes iniciales pretenden fluir. Esta caída de voltaje mayor que la deseada resultará en voltaje insuficiente que se aplica entre los electrodos en la célula electroquímica, que a su vez causará una corriente inferior al flujo que hubiera sido el caso si hubiera habido resistencia de la vía aceptable. Según este ejemplo, la corriente menor de la esperada que fluye a tiempos cortos se detecta mediante la comparación por los métodos descritos anteriormente para la corriente que fluye en períodos más largos, la cual, al ser naturalmente inferior no está tan afectada por la alta resistencia de vía.

En otro aspecto, se proporciona un método de identificación de un defecto (por ejemplo, fugas) en una tira de prueba. Tales métodos pueden incluir la aplicación de un primer voltaje de prueba durante un primer intervalo de tiempo de prueba entre un primer electrodo y un segundo electrodo suficiente para oxidar un mediador reducido en el segundo electrodo, y la aplicación de un segundo voltaje de prueba durante un segundo intervalo de tiempo de prueba entre un primer electrodo y un segundo electrodo suficiente para oxidar un mediador reducido en el primer electrodo. El método también incluye la medición de una primera corriente de prueba, una segunda corriente de prueba, una tercera corriente de prueba, y una cuarta corriente de prueba que se producen durante el segundo intervalo de tiempo de prueba, calculando un primer logaritmo de una primera relación de base a la primera corriente de prueba y la segunda corriente de prueba, calculando un segundo logaritmo de una segunda proporción basada en la tercera corriente de prueba y la cuarta corriente de prueba, y determinar si la tira de prueba tiene un defecto utilizando una ecuación basada en el primer logaritmo y el segundo logaritmo. En un ejemplo de realización, el defecto es una fuga de fluido entre un espaciador y el primer electrodo. En algunos ejemplos, una capa de reactivo puede estar dispuesta en el primer electrodo de manera que una porción de la capa de reactivo puede estar entre el espaciador y el primer electrodo.

De modo similar a lo anterior, se proporcionan diversas ecuaciones. En un ejemplo de realización, la

$$\frac{\log\left(\frac{i_1}{i_2}\right)}{\log\left(\frac{i_3}{i_4}\right)}$$

ecuación es una tercera relación representada por $\frac{\log\left(\frac{i_1}{i_2}\right)}{\log\left(\frac{i_3}{i_4}\right)}$, donde i_1 es la primera corriente de prueba, i_2 es la segunda corriente de prueba, i_3 es la tercera corriente de prueba, y i_4 es la cuarta corriente de prueba. En el uso, el método puede incluir además una etapa de proporcionar un mensaje de error que indica una tira de prueba defectuosa si la tercera relación es menor que un umbral predeterminado (por ejemplo, aproximadamente 1, aproximadamente 0,95, etc.).

En un ejemplo, la primera corriente de prueba y la segunda corriente de prueba pueden ser los dos valores de corriente más grandes durante el segundo intervalo de tiempo. En un ejemplo, la cuarta corriente de prueba puede ser un valor de corriente más pequeña que se produce durante el segundo intervalo de tiempo. También, en un ejemplo, una diferencia entre un cuarto tiempo de corriente de prueba y tercer tiempo de prueba de corriente es mayor que una diferencia entre un segundo tiempo de corriente de prueba y un primer tiempo de prueba de corriente. En este ejemplo, el método incluye la comparación de la forma del perfil de corriente contra tiempo, tal como se realiza por las corrientes medidas i_1 , i_2 , i_3 , y i_4 , a una forma esperada, como se realiza por el umbral predeterminado, con el fin de hacer un juicio o determinación de si la forma de la corriente transitoria es aceptable. Adicionalmente, se proporcionan en el presente documento diversos aspectos de un método de identificación de un error en la realización de una prueba con una tira de prueba. En uno de tales aspectos, el método incluye la aplicación de un voltaje de prueba para un intervalo de tiempo de prueba entre un primer electrodo y un segundo electrodo, midiendo de forma consecutiva una primera corriente de prueba, una segunda corriente de prueba, y una tercera corriente de prueba, y determinar si un error era realizado mediante el uso de una ecuación basada en la segunda corriente de prueba y una suma del valor absoluto de la primera corriente de prueba y el valor absoluto de la tercera corriente de prueba. Varias diferencias de tiempo entre las mediciones pueden utilizarse. Por ejemplo, una diferencia de tiempo entre las mediciones de la primera corriente de prueba y la segunda corriente de prueba pueden variar de aproximadamente un nanosegundo a unos 100 milisegundos. También, una diferencia de tiempo entre las mediciones de la primera corriente de prueba y la tercera corriente de prueba puede variar de aproximadamente un nanosegundo a unos 100 milisegundos.

Similarmente a lo anterior, diversos ejemplos anteriores de la ecuación están dentro de la presente memoria. Por ejemplo, en un ejemplo de realización la ecuación es $Y = 2 * \text{abs}(i(t)) - \text{abs}(i(tx)) - \text{abs}(i(t+x))$, donde $i(t)$ es la segunda corriente de prueba, $i(t-x)$ es la primera corriente de prueba, $i(t+x)$ es la tercera corriente de prueba, t es un tiempo, y x es un incremento de tiempo, y abs representa una función absoluta. En un ejemplo, la ecuación es $Z = \text{abs}(i(t+x)) - \text{abs}(i(t))$, donde $i(t)$ es la segunda corriente de prueba, $i(t+x)$ es la tercera corriente de prueba, t es un tiempo, y x es un incremento de tiempo, y abs representa una función absoluta. Estas ecuaciones pueden ser útiles para detectar aumentos rápidos inesperados o disminuciones en la corriente que podría indicar que se ha producido un error con el examen.

También se proporcionan en el presente documento varios aspectos de un sistema para determinar una concentración de analito o para determinar un error de procesamiento o sistema. Por ejemplo, en una realización, el sistema incluye una célula electroquímica que tiene al menos dos electrodos habiéndose formado y configurado el tamaño de la célula para recibir una muestra (por ejemplo, sangre). La célula electroquímica puede estar configurada además para determinar una concentración inicial de analito (por ejemplo, glucosa) y también

configurada para generar un voltaje predeterminado entre el primer y el segundo electrodo para una cantidad de tiempo predeterminada, y configurada, además, para medir al menos una corriente resultante de la muestra durante el tiempo predeterminado. El sistema también puede incluir un procesador para recibir un conjunto de datos de la célula electroquímica en la que los datos pueden incluir la concentración inicial de analito, una magnitud de al menos uno (o muchos) voltajes aplicados, y al menos una corriente resultante. El procesador puede además estar configurado para utilizar estos datos para determinar una concentración de analito corregida o para la determinación de un sistema de error (por ejemplo, resistencia de alta vía, fugas, etc.). En una realización, el procesador puede ser utilizado para proporcionar una concentración de glucosa corregida en vista de un nivel de hematocrito extremo. En la realización de esta función, el procesador utiliza un conjunto de ecuaciones para determinar un término de Corrección en función del nivel de hematocrito y la concentración inicial de glucosa. El procesador puede configurarse de varias maneras para utilizar otras ecuaciones o parámetros en función del cálculo deseado y/o los datos obtenidos de la célula electroquímica.

Varios aspectos de un dispositivo para su uso en la determinación de una concentración de analito corregida también se proporcionan en este documento. En uno de tales aspectos, el dispositivo incluye una tira de prueba que tiene una cámara de reacción de muestra configurada para recibir una muestra de tal manera que la muestra está en comunicación con al menos el primer y el segundo electrodo. El dispositivo también incluye una capa de reactivo dispuesta sobre al menos un electrodo en el que la capa de reactivo se forma de al menos un componente (por ejemplo, un mediador, enzima, etc.) configurado para reaccionar con la muestra de tal manera que al menos dos voltajes aplicados a la muestra en al menos dos intervalos de tiempo resulta en las corrientes correspondientes dentro de la muestra que son indicativas de una concentración de analito inicial y una concentración de analito corregida.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La presente descripción se entenderá más completamente a partir de la siguiente descripción detallada tomada en conjunción con los dibujos adjuntos, en los que:

FIG. 1A es una vista en perspectiva de una tira de prueba;

FIG. 1B es una vista en perspectiva en despiece ordenado de la tira de prueba de la FIG. 1A;

FIG. 1C es una vista en perspectiva de una parte distal de la tira de prueba de la FIG. 1A;

FIG. 2 es una vista en planta inferior de la tira de prueba de la FIG. 1A;

FIG. 3 es una vista en planta lateral de la tira de prueba de la FIG. 1A;

FIG. 4A es una vista en planta superior de la tira de prueba de la FIG. 1A;

FIG. 4B es una vista lateral parcial de la porción distal de la tira reactiva compatible con flechas 4B-4B de la FIG. 4A;

FIG. 5 es un esquema simplificado que muestra un medidor de prueba de interfaz eléctrica con las almohadillas de contacto de la tira reactiva;

FIG. 6 muestra una forma de onda de voltaje de prueba en la que el medidor de prueba aplica una pluralidad de voltajes de prueba para los intervalos de tiempo prescritos;

FIG. 7 muestra un transitorio de corriente de prueba generada con la forma de onda de voltaje de prueba de la FIG. 6;

FIG. 8 es un diagrama de flujo que representa un ejemplo de realización de un método de calcular una concentración de analito para muestras que tienen un nivel de hematocrito extremo;

FIG. 9 es un diagrama que muestra una correlación entre los niveles de hematocrito medido usando un método de referencia y niveles de hematocrito medidos utilizando la tira de prueba de la FIG. 1;

FIG. 10 es un gráfico de sesgo que muestra una pluralidad de tiras de prueba que se ensayaron con muestras de sangre que tienen una amplia gama de niveles de hematocrito;

FIG. 11 es un diagrama de flujo que representa un ejemplo de un método de sistema de identificación de errores;

FIG. 12 muestra un transitorio de corriente de prueba del segundo intervalo de tiempo de prueba cuando un usuario realiza una dosis doble (línea continua) y no realiza una dosis doble (línea de puntos);

FIG. 13 muestra un transitorio de corriente de prueba del segundo intervalo de tiempo de la prueba cuando se produce un error de inicio tardío (línea continua) y no se produce (línea de puntos) con el medidor de ensayo;

5 FIG. 14 muestra un transitorio de corriente de prueba del tercer intervalo de tiempo de prueba para una tira de prueba que tiene una vía de alta resistencia (cuadrados) y una vía de baja resistencia (triángulos);

FIG. 15 es un diagrama que muestra una pluralidad de valores de la relación que indica que tira de prueba de alta resistencia se puede distinguir de un lote de tiras de prueba de baja resistencia;

10 FIG. 16 muestra una pluralidad de transitorios de corriente de prueba para un lote de tiras de prueba que tiene fugas entre un espaciador y el primer electrodo (cuadrados) y para lotes de tiras de prueba que tienen una cantidad de fugas suficientemente baja (círculos y triángulos); y

15 FIG. 17 es un diagrama que muestra una pluralidad de valores de relación para la identificación de fugas de líquido para lotes de tiras de prueba preparadas con diferentes condiciones de fabricación.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

20 Ciertas realizaciones de ejemplo se describirán ahora para proporcionar una comprensión global de los principios de la estructura, la función, la fabricación, y el uso de los dispositivos, sistemas y métodos descritos en este documento. Uno o más ejemplos de estas formas de realización se ilustran en los dibujos adjuntos. Los expertos en la materia entienden que los dispositivos y métodos específicamente descritos en este documento y se ilustran en los dibujos que se acompañan son formas de realización ejemplares no limitativas y que el alcance de la presente descripción se define únicamente por las reivindicaciones. Las características ilustradas o descritas en relación con un ejemplo de realización se puede combinar con las características de otras formas de realización. Se pretende que tales modificaciones y variaciones estén incluidas dentro del alcance de la presente descripción.

25 Los sistemas y métodos revelados en la actualidad son adecuados para uso en la determinación de una amplia variedad de analitos en una amplia variedad de muestras, y son particularmente adecuados para uso en la determinación de analitos en sangre entera, plasma, suero, fluido intersticial, o derivados de los mismos. En un ejemplo de realización, se proporciona un sistema de prueba de glucosa que se basa en un diseño de la célula de capa fina con electrodos opuestos y detección electroquímica de triple impulso que proporciona un tiempo de análisis rápido (por ejemplo, aproximadamente 5 segundos), requiere una pequeña muestra (por ejemplo, aproximadamente 0,4 μ L), y proporciona una mayor fiabilidad y precisión de las mediciones de glucosa en sangre. 30 En la célula de reacción, la glucosa en la muestra puede ser oxidada en gluconolactona utilizando deshidrogenasa de glucosa y un mediador electroquímicamente activo se puede utilizar para los electrones de conexión desde la enzima a un electrodo de trabajo de paladio. Un potencióstato se puede utilizar para aplicar una forma de onda de potencial de triple impulso a los electrodos de trabajo y el contraelectrodo, resultando en tres transitorios de corriente utilizados para calcular la concentración de glucosa. Además, la información adicional obtenida de los tres transitorios de corriente puede utilizarse para discriminar entre matrices de muestra y corregir para la variabilidad en las muestras de sangre debido a hematocrito, variación de temperatura, o componentes electroquímicamente activos. 40

Los métodos aquí descritos se pueden utilizar, en principio, con cualquier tipo de célula electroquímica que tiene electrodos primeros y segundos separados y una capa de reactivo. Por ejemplo, una célula electroquímica puede estar en la forma de una tira de prueba. En un aspecto, la tira de prueba puede incluir dos electrodos opuestos separados por un espaciador delgado, para definir una cámara de recepción de muestras o zona en la que se coloca una capa de reactivo. Un experto en la técnica apreciará que otros tipos de tiras de prueba, incluyendo, por ejemplo, tiras de prueba con electrodos coplanares, así como configuraciones con más de dos electrodos también se pueden usar con los métodos descritos en el presente documento. 45

50 Las FIGS. 1A a 4B muestran diversas vistas de una tira de prueba ejemplar 62 adecuada para su uso con los métodos y sistemas descritos en el presente documento. En una realización ejemplar, se proporciona una tira de prueba 62 que incluye un cuerpo alargado que se extiende desde un extremo distal 80 a un extremo proximal 82, y que tiene bordes laterales 56, 58, como se ilustra en la FIG. 1A. Como se muestra en la FIG. 1B, la tira de prueba 62 también incluye una primera capa de electrodo 66, una segunda capa de electrodo 64, y un espaciador 60 intercalado entre las dos capas de electrodos 64, 66. La primera capa de electrodo 66 puede incluir un primer electrodo 66, una primera vía de conexión 76, y una primera almohadilla de contacto 67, donde la primera vía de conexión 76 se conecta eléctricamente al primer electrodo 66 a la primera almohadilla de contacto 67, como se muestra en las Figs. 1B y 4B. Obsérvese que el primer electrodo 66 es una porción de la primera capa de electrodo 66 que se encuentra inmediatamente debajo de la capa de reactivo 72, como se indica por las FIGS. 1B y 4B. Del mismo modo, la segunda capa de electrodo 64 puede incluir un segundo electrodo 64, una segunda vía de conexión 78, y una segunda almohadilla de contacto 63, donde la segunda vía de conexión 78 conecta eléctricamente el segundo electrodo 64 con la segunda almohadilla de contacto 63, como se muestra en las FIGS. 1B, 2, y 4B. Obsérvese que el segundo electrodo 64 es una porción de la segunda capa de electrodo 64 que está por encima de la capa de reactivo 72, como se indica por la FIG. 4B. 60

65 Como se muestra, una cámara de recepción de muestras 61 se define por el primer electrodo 66, el segundo electrodo 64, y el espaciador 60 cerca del extremo distal 80 de la tira de prueba 62, como se muestra en la

FIG. 1B y la FIG. 4B. El primer electrodo 66 y el segundo electrodo 64 pueden definir la parte inferior y la parte superior de la cámara de recepción de muestras 61, respectivamente, como se ilustra en la FIG. 4B. Un área de corte 68 del espaciador 60 puede definir las paredes laterales de la cámara de recepción de muestras 61, como se ilustra en la FIG. 4B. En un aspecto, la cámara de recepción de muestras 61 puede incluir puertos 70 que proporcionan una entrada de muestra y/o un orificio de ventilación, como se muestra en las FIGS. 1A-1C. Por ejemplo, uno de los puertos puede permitir que una muestra de fluido ingrese y el otro puerto puede actuar como un respiradero.

En una realización ejemplar, la cámara de recepción de muestras 61 puede tener un pequeño volumen. Por ejemplo, la cámara 61 puede tener un volumen en el intervalo de aproximadamente 0,1 microlitros a aproximadamente 5 microlitros, aproximadamente 0,2 microlitros a aproximadamente 3 microlitros, o, preferiblemente, alrededor de 0,3 microlitros a aproximadamente 1 microlitro. Para proporcionar el pequeño volumen de muestra, el recorte 68 puede tener un área que varía de aproximadamente 0,01 cm² a aproximadamente 0,2 cm², aproximadamente 0,02 cm² a aproximadamente 0,15 cm², o, preferiblemente, de aproximadamente 0,03 cm² a aproximadamente 0,08 cm². Además, el primer electrodo 66 y el segundo electrodo 64 pueden estar separados en el intervalo de aproximadamente 1 micrómetro a aproximadamente 500 micrómetros, preferiblemente entre aproximadamente 10 micras y aproximadamente 400 micras, y más preferiblemente entre aproximadamente 40 micras y aproximadamente 200 micras. La separación relativamente estrecha de los electrodos también puede permitir que se produzca el ciclo redox, en donde mediador oxidado generado en el primer electrodo 66, puede difundirse al segundo electrodo 64 para reducirse, y posteriormente difundirse al primer electrodo 66 para oxidarse de nuevo. Los expertos en la técnica apreciarán que diversos volúmenes, áreas, y/o el espaciamiento de los electrodos están dentro del espíritu y alcance de la presente descripción.

En una realización, la primera capa de electrodo 66 y la segunda capa de electrodo 64 pueden ser materiales conductores formados a partir de materiales tales como oro, paladio, carbono, plata, platino, óxido de estaño, iridio, indio, o combinaciones de los mismos (por ejemplo, estaño óxido dopado por indio). Además, los electrodos se pueden formar mediante la disposición de un material conductor sobre una lámina aislante (no mostrada) por una placa de pulverización catódica no electrolítica, o un proceso de serigrafía. En una realización ejemplar, la primera capa de electrodo 66 y la segunda capa de electrodo 64 se puede hacer de paladio obtenido por pulverización catódica y oro obtenido por pulverización catódica, respectivamente. Los materiales adecuados que se pueden emplear como un espaciador 60 incluyen una variedad de materiales aislantes, tales como, por ejemplo, plásticos (por ejemplo, PET, PETG, poliimida, policarbonato, poliestireno), de silicio, cerámica, vidrio, adhesivos, y combinaciones de los mismos. En una forma de realización, el espaciador 60 puede estar en la forma de un adhesivo de doble cara revestida sobre lados opuestos de una lámina de poliéster en la que el adhesivo puede ser sensible a la presión o activado por calor. Los expertos en la materia apreciarán que los diversos otros materiales para la primera capa de electrodo 66, la segunda capa de electrodo 64, y/o el espaciador 60 están dentro del espíritu y alcance de la presente descripción.

Diversos mecanismos y/o procesos pueden utilizarse para disponer una capa de reactivo 72 dentro de la cámara de recepción de muestras 61. Por ejemplo, la capa de reactivo 72 puede estar dispuesta dentro de la cámara de recepción de muestras 61 usando procesos tales como recubrimiento por ranura, la dispensación desde el extremo de un tubo, chorro de tinta, y la impresión de pantalla. En una realización, la capa de reactivo 72 puede incluir al menos un mediador y una enzima y se deposita sobre el primer electrodo 66. Ejemplos de mediadores adecuados incluyen derivados de ferricianuro, ferroceno, ferroceno, complejos de bipyridilo de osmio, y derivados de quinona. Ejemplos de enzimas adecuadas incluyen oxidasas de glucosa, deshidrogenasa de glucosa (GDH) usando un cofactor de quinona de pirroloquinolina (PQQ), y GDH utilizando un cofactor de dinucleótido de adenina de nicotinamida (NAD), y GDH utilizando un cofactor de dinucleótido adenina de flavina (FAD) [E.C.1.1.99.10]. La capa de reactivo 72 se puede preparar a partir de una formulación que contiene citraconato de potasio 33 mM, pH 6,8, 0,033% de Plurónico P103, 0,017% Plurónico F87, 0,85 mM CaCl₂, 30 mM sacarosa, 286 μM PQQ, 15 mg/mL de GDH, y 0,6 M de ferricianuro. Plurónicos son copolímeros de bloque basados en óxido de etileno y óxido de propileno, que pueden funcionar como agentes antiespumantes y/o agentes humectantes.

La formulación se puede aplicar a una tasa deseada (por ejemplo, aproximadamente 570 μL/min) utilizando una aguja de calibre 13 situada sobre 150 μm por encima de un web de paladio en movimiento a aproximadamente 10 m/mm. Antes de recubrir la web de paladio con la formulación de la enzima, la banda puede recubrirse con ácido sulfónico 2-mercaptoetano (MESA). Un espaciador que tiene un espesor deseado (por ejemplo, aproximadamente 95 μm) con un canal cortado en el mismo que tiene cierta anchura deseada (por ejemplo, una anchura de aproximadamente 1,2 mm) puede ser laminada a la capa de reactivo y la banda de paladio en cierta temperatura deseada (por ejemplo, aproximadamente 70°C). Una red de oro recubierta de MESA se puede laminar al otro lado del espaciador. El espaciador puede estar hecho de un sustrato de polímero tal como poliéster recubierto por ambas caras con un adhesivo termoplástico, tal como Vitel, que es una resina de copoliéster lineal saturado que tiene un peso molecular relativamente alto. Forros de liberación opcionalmente se pueden laminar en la parte superior de la capa de adhesivo en cada lado del espaciador para proteger el adhesivo hasta la laminación. El laminado resultante puede ser cortado de tal manera que la vía de llenado de la cámara de recepción de muestras es de aproximadamente 3,5 mm de largo, dando así un volumen total de alrededor de 0,4 μL.

En una realización, la capa de reactivo 72 puede tener un área mayor que el área del primer electrodo 66. Una porción del espaciador 60 se puede solapar y tocar la capa de reactivo 72. El espaciador 60 puede estar configurado para formar un sello impermeable a los líquidos al primer electrodo 66 a pesar de que una porción de la capa de reactivo 72 esté entre el espaciador 60 y el primer electrodo 66. El espaciador 60 puede entremezclarse o parcialmente disolver una porción de la capa de reactivo 72 para formar una unión impermeable a los líquidos al

primer electrodo 66 suficiente para definir el área del electrodo durante al menos el tiempo total de prueba. Bajo ciertas circunstancias en las que la capa de reactivo 72 no está suficientemente seca o hay contaminación, tales como partículas de polvo presentes, el separador 60 puede no ser capaz de formar un sello impermeable a los líquidos y, como resultado, el líquido puede filtrarse entre el espaciador 60 y el primer electrodo 66. Un tal evento de fuga puede causar que se produzca una medición de glucosa inexacta.

O bien el primer electrodo 66 o el segundo electrodo 64 pueden realizar la función de un electrodo de trabajo en función de la magnitud y/o polaridad del voltaje de ensayo aplicado. El electrodo de trabajo puede medir una corriente de prueba limitante que es proporcional a la disminución de la concentración de mediador. Por ejemplo, si la especie de limitación de corriente es un mediador reducido (por ejemplo, ferrocianuro), entonces puede ser oxidado en el primer electrodo 66, siempre que el voltaje de prueba es suficientemente más positivo que el potencial mediador redox con respecto al segundo electrodo 64. En tal situación, el primer electrodo 66 realiza la función del electrodo de trabajo y el segundo electrodo 64 realiza la función de un contador/electrodo de referencia. Un experto en la técnica puede referirse a un electrodo de contador/referencia simplemente como un electrodo de referencia o un contraelectrodo. Una oxidación limitante se produce cuando todo el mediador reducido se ha agotado en la superficie del electrodo de trabajo de tal manera que la corriente de oxidación medida es proporcional al flujo de mediador reducido de difusión a la superficie del electrodo de trabajo. Cabe señalar que a menos que se indique lo contrario para la tira de prueba 62, todos los potenciales aplicados por el medidor de prueba 100 serán de aquí en adelante indicados con respecto al segundo electrodo 64.

Del mismo modo, si el voltaje de prueba es suficientemente más negativo que el potencial mediador redox, entonces el mediador reducido se puede oxidar en el segundo electrodo 64 como una limitación de corriente. En tal situación, el segundo electrodo 64 realiza la función del electrodo de trabajo y el primer electrodo 66 realiza la función de electrodo de contador/de referencia.

Inicialmente, realizar un análisis puede incluir la introducción de una cantidad de una muestra de fluido en una cámara de recepción de muestras 61 a través de un puerto 70. En un aspecto, el puerto 70 y/o la cámara de recepción de muestras 61 se puede configurar de tal manera que la acción capilar hace que la muestra de fluido llene la cámara recepción de muestras 61. El primer electrodo 66 y/o el segundo electrodo 64 puede estar recubierto con un reactivo hidrófilo para promover la capilaridad de la cámara de recepción de muestras 61. Por ejemplo, reactivos derivatizados por tiol tienen un resto hidrófilo tal como ácido sulfónico 2-mercaptoetano se puede revestir sobre el primer electrodo y/o el segundo electrodo.

FIG. 5 proporciona un esquema simplificado que muestra un medidor de prueba 100 de interfaz con una primera almohadilla de contacto 67a, 67b y una segunda almohadilla de contacto 63. La segunda placa de contacto 63 se puede utilizar para establecer una conexión eléctrica con el medidor de prueba a través de una muesca en forma de U 65, como se ilustra en la FIG. 2. En una realización, el medidor de prueba 100 puede incluir un conector de segundo electrodo 101, y los conectores de primer electrodo 102a, 102b, una unidad de voltaje de prueba 106, una unidad de medición de corriente 107, un procesador 212, una unidad de memoria 210, una pantalla visual 202, tal como se muestra en la FIG. 5. La primera almohadilla de contacto 67 puede incluir dos puntas 67a, 67b. En una realización, los primeros conectores de electrodos 102a, 102b se conectan por separado a púas 67a, 67b, respectivamente. El segundo conector del electrodo 101 puede conectarse a la segunda almohadilla de contacto 63. El medidor de prueba 100 puede medir la resistencia o la continuidad eléctrica entre las púas 67a, 67b para determinar si la tira de prueba 62 está conectada eléctricamente al medidor de prueba 100. Un experto en la técnica apreciará que el medidor de prueba 100 puede utilizar una variedad de sensores y circuitos para determinar cuando la tira reactiva 62 se coloca correctamente con respecto al medidor de prueba 100.

En una realización, el medidor de prueba 100 puede aplicar una voltaje de prueba y/o una corriente entre la primera placa de contacto 67 y la segunda placa de contacto 63. Una vez que el medidor de prueba 100 reconoce que la tira 62 ha sido insertada, el medidor de prueba 100 se enciende e inicia un modo de detección de fluido. En una realización, el modo de detección de fluido hace que el medidor de prueba 100 intente aplicar un voltaje tal que una corriente constante de alrededor de 0,5 microamperios fluiría entre el primer electrodo 66 y el segundo electrodo 64. Debido a que la tira de prueba 62 está inicialmente seca, el medidor de prueba 100 mide un voltaje relativamente grande, que puede ser limitado por el voltaje máximo que el medidor de prueba es capaz de suministrar. Cuando la muestra de fluido llena el vacío entre el primer electrodo 66 y el segundo electrodo 64 durante el proceso de dosificación, el medidor de prueba 100 medirá una disminución del voltaje aplicado y cuando está por debajo de un umbral predeterminado hará que el medidor de prueba 100 inicie automáticamente la prueba de la glucosa.

En una realización, el medidor de prueba 100 puede realizar una prueba de glucosa mediante la aplicación de una pluralidad de voltajes de prueba para los intervalos prescritos, como se muestra en la FIG. 6. La pluralidad de tensiones de prueba puede incluir un primer voltaje de prueba V_1 para un primer intervalo de tiempo T_1 , un segundo voltaje de prueba V_2 para un segundo intervalo de tiempo T_2 , y un tercer voltaje de prueba V_3 durante un tercer intervalo de tiempo T_3 . Un intervalo de tiempo de prueba de glucosa T_G representa una cantidad de tiempo para realizar la prueba de glucosa (pero no necesariamente todos los cálculos asociados con la prueba de glucosa). El intervalo de tiempo de prueba de glucosa T_G puede variar de aproximadamente 1 segundo a aproximadamente 15 segundos o más y más preferiblemente de aproximadamente 1 segundo a aproximadamente 5 segundos. La pluralidad de valores de corriente de prueba medidos durante los primeros, segundos, y terceros intervalos de tiempo pueden llevar a cabo a una frecuencia que varía de aproximadamente 1 medición por nanosegundo a alrededor de una medición por 100 milisegundos. Aunque se describe una realización que usa tres voltajes de prueba de una manera en serie, un experto en la técnica apreciará que la prueba de glucosa puede incluir diferentes números de circuito abierto y de voltajes de prueba. Por ejemplo, como una realización alternativa, la prueba de glucosa podría incluir un circuito abierto para un primer intervalo de tiempo, un segundo voltaje de prueba para un

segundo intervalo de tiempo, y un tercer voltaje de prueba durante un tercer intervalo de tiempo. Un experto en la técnica apreciará que los nombres de "primero", "segundo", y "tercera" se eligen por conveniencia y no reflejan necesariamente el orden en que se aplican los voltajes de ensayo. Por ejemplo, una realización puede tener una forma de onda potencial donde el tercer voltaje de prueba se puede aplicar antes de la aplicación del primer y segundo voltaje de prueba.

Una vez que se ha iniciado el ensayo de glucosa, el medidor de prueba 100 puede aplicar un primer voltaje de prueba V_1 (por ejemplo, aproximadamente -20 mV, como se muestra en la FIG. 6) para un primer intervalo de tiempo T_1 (por ejemplo, aproximadamente 1 segundo, como se muestra en la FIG. 6). El primer intervalo de tiempo T_1 puede variar de aproximadamente 0,1 segundos a aproximadamente 3 segundos y preferiblemente un intervalo de aproximadamente 0,2 segundos a aproximadamente 2 segundos, y la mayoría varían preferiblemente de aproximadamente 0,3 segundos a aproximadamente 1 segundo.

El primer intervalo de tiempo T_1 puede ser suficientemente largo para que la cámara de recepción de muestras 61 puede llenarse completamente con la muestra y también para que la capa de reactivo 72 puede por lo menos disolverse parcialmente. En un aspecto, el primer voltaje de prueba V_1 puede ser un valor relativamente bajo de forma que se mida una cantidad relativamente pequeña de una corriente de reducción u oxidación. La FIG. 7 muestra que se observa una cantidad relativamente pequeña de corriente durante el primer intervalo T_1 en comparación con el segundo y tercer intervalo T_2 y T_3 . Por ejemplo, cuando se usa ferricianuro y/o ferrocianuro como el mediador, el primer voltaje de prueba V_1 puede variar de aproximadamente 100 mV y aproximadamente 1 mV, cubre preferiblemente de aproximadamente -50 mV a aproximadamente -5 mV, y lo más preferiblemente el intervalo de aproximadamente 30 mV a aproximadamente 10 mV.

Después de aplicar el primer voltaje de prueba V_1 , el medidor de prueba 100 aplica un segundo voltaje de prueba V_2 entre el primer electrodo 66 y el segundo electrodo 64 (por ejemplo, aproximadamente -0,3 voltios, como se muestra en la FIG. 6), para un segundo intervalo de tiempo T_2 (por ejemplo, aproximadamente 3 segundos, como se muestra en la FIG. 6). El segundo voltaje de prueba V_2 puede ser un valor suficientemente negativo del potencial mediador redox de manera que una corriente de oxidación limitante se mide en el segundo electrodo 64. Por ejemplo, al usar ferricianuro y/o ferrocianuro como el mediador, el segundo voltaje de prueba V_2 puede variar de aproximadamente -600 mV a aproximadamente cero mV, variando preferiblemente de aproximadamente -600 mV a aproximadamente -100 mV, y más preferiblemente de aproximadamente -300 mV.

El segundo intervalo de tiempo T_2 debe ser lo suficientemente largo para que la velocidad de generación de mediador reducido (por ejemplo, ferrocianuro) se puede controlar en base a la magnitud de una corriente de oxidación limitante. El mediador reducido es generado por reacciones enzimáticas con la capa de reactivo 72. Durante el segundo intervalo de tiempo T_2 , una cantidad limitante de mediador reducido se oxida en el segundo electrodo 64 y una cantidad no limitante de mediador oxidado se reduce en el primer electrodo 66 para formar un gradiente de concentración entre el primer electrodo 66 y el segundo electrodo 64.

En una realización ejemplar, el segundo intervalo de tiempo T_2 también debe ser lo suficientemente largo de manera que una cantidad suficiente de ferricianuro puede ser generada en el segundo electrodo 64. Se requiere una cantidad suficiente de ferricianuro en el segundo electrodo 64 de manera que una corriente limitante puede medirse para la oxidación de ferrocianuro en el primer electrodo 66 durante el tercer voltaje de prueba V_3 . El segundo intervalo de tiempo T_2 puede ser menor que aproximadamente 60 segundos, variando preferiblemente de aproximadamente 1 segundo a aproximadamente 10 segundos, y el intervalo más preferiblemente de aproximadamente 2 segundos a aproximadamente 5 segundos.

FIG. 7 muestra un pico relativamente pequeño i_{pb} al comienzo del segundo intervalo de tiempo T_2 seguido de un aumento gradual de un valor absoluto de una corriente de oxidación durante el segundo intervalo de tiempo T_2 . El pequeño pico i_{pb} se produce debido a un agotamiento inicial de la reducción de mediador en aproximadamente 1 segundo. El aumento gradual de la corriente de oxidación después del pequeña pico i_{pb} es causado por la generación de ferrocianuro por capa de reactivo 72, que luego se difunde a segundo electrodo 64.

Después de aplicar el segundo voltaje de prueba V_2 , el medidor de prueba 100 aplica un tercer voltaje de prueba V_3 entre el primer electrodo 66 y el segundo electrodo 64 (por ejemplo, aproximadamente +0,3 voltios en la FIG. 6) para un tercer intervalo de tiempo T_3 (por ejemplo, 1 segundo en la FIG. 6). El tercer voltaje de prueba V_3 puede ser un valor suficientemente positivo del potencial mediador redox de manera que una corriente de oxidación limitante se mide en el primer electrodo 66. Por ejemplo, cuando se usa ferricianuro y/o ferrocianuro como el mediador, el tercer voltaje de prueba V_3 puede variar de aproximadamente 0 mV a aproximadamente 600 mV, preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 100 mV a aproximadamente 600 mV, y más preferiblemente de aproximadamente 300 mV.

El tercer intervalo de tiempo T_3 puede ser suficientemente largo para controlar la difusión de mediador reducido (por ejemplo, ferrocianuro) cerca del primer electrodo 66 sobre la base de la magnitud de la corriente de oxidación. Durante el tercer intervalo de tiempo T_3 , una cantidad limitante de mediador reducido se oxida en primer electrodo 66 y una cantidad no limitante de mediador oxidado se reduce en el segundo electrodo 64. El tercer intervalo de tiempo T_3 puede variar de aproximadamente 0,1 segundos a aproximadamente 5 segundos y preferiblemente intervalo de aproximadamente 0,3 segundos a aproximadamente 3 segundos, y más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,5 segundos a aproximadamente 2 segundos.

FIG. 7 muestra una pico relativamente grande i_{pc} al comienzo del tercer intervalo de tiempo T_3 seguido por una disminución a un valor de corriente de estado estacionario i_{ss} . En una realización, el segundo voltaje de prueba V_2 puede tener una primera polaridad y el tercer voltaje de prueba V_3 puede tener una segunda polaridad que es opuesta a la primera polaridad. En otra realización, el segundo voltaje de prueba V_2 puede ser suficientemente negativo del potencial mediador redox y el tercer voltaje de prueba V_3 puede ser suficientemente positivo del

potencial mediador redox. El tercer voltaje de prueba V_3 puede aplicarse inmediatamente después del segundo voltaje de prueba V_2 . Sin embargo, un experto en la materia apreciará que la magnitud y la polaridad del segundo y tercer voltaje de prueba pueden elegirse dependiendo de la manera en que se determine la concentración de analito.

5 Suponiendo que una tira de prueba tiene una cara opuesta o disposición de frente como se muestra en las FIGS. 1A-4B, y que una forma de onda potencial se aplica a la tira de prueba como se muestra en la FIG. 6, una concentración de glucosa inicial G_1 se puede calcular utilizando un algoritmo de glucosa como se muestra en la Ecuación 1.

$$G_1 = \left(\frac{i_2}{i_3} \right)^p \times (a \times i_1 - z)$$

Ec. 1

10 En la Ecuación 1, i_1 es un primer valor de corriente de prueba, i_2 es un segundo valor de corriente de prueba, y i_3 es un tercer valor de corriente de prueba, y los términos p , z , y a son constantes de calibración empíricamente derivadas. Todos los valores de la corriente de prueba (es decir, i_1 , i_2 , y i_3) en la ecuación 1 utilizan el valor absoluto de la corriente. El primer valor de corriente de prueba i_1 y el segundo valor de la corriente de prueba i_2 pueden cada uno definirse por un promedio o suma de uno o más de los valores de corriente de prueba predeterminados que ocurren durante el tercer intervalo de tiempo T_3 . El tercer valor de corriente de prueba i_3 puede ser definido por un promedio o suma de uno o más valores de corriente de prueba predeterminados que ocurren durante el segundo intervalo de tiempo T_2 . Un experto en la técnica apreciará que los nombres "primero", "segundo", y "tercero" se eligen por conveniencia y no reflejan necesariamente el orden en el que se calculan los valores actuales.

15 La Ecuación 1 puede ser modificada para proporcionar una concentración de glucosa aún más precisa. En lugar de utilizar un promedio simple o suma de los valores de corriente de prueba, el término i_3 puede definirse para incluir valores de pico actuales i_{pb} y i_{pc} y la corriente en estado estacionario i_{ss} , como se muestra en la Ecuación 2.

$$i_1 = i_2 \left\{ \frac{i_{pc} - 2i_{pb} + i_{ss}}{i_{pc} + i_{ss}} \right\}$$

Ec. 2

25 Un cálculo de la corriente de estado estacionario i_{ss} puede estar basado en un modelo matemático, una extrapolación, un promedio en un intervalo de tiempo predeterminado, o una combinación de los mismos. Un ejemplo de un método para calcular i_{ss} se puede encontrar en la Patente de Estados Unidos N° 6.413.410 y Patente de Estados Unidos N° 5.942.102.

30 La Ecuación 2 se puede combinar con la Ecuación 1 para dar la Ecuación 3 para determinar una concentración de glucosa más precisa que puede compensar la presencia de interferentes endógenos y/o exógenos en una muestra de sangre.

$$G_1 = \left(\frac{i_2}{i_3} \right)^p \times \left(a \times i_2 \times \left\{ \frac{i_{pc} - 2i_{pb} + i_{ss}}{i_{pc} + i_{ss}} \right\} - z \right)$$

Ec. 3

35 Además de los interferentes endógenos, niveles de hematocrito extremos bajo ciertas circunstancias pueden afectar a la exactitud de una medición de glucosa. Por lo tanto, la ecuación 3 se puede modificar adicionalmente para proporcionar un concentración de glucosa corregida G_2 que es precisa incluso si la muestra tiene un nivel extremo de hematocrito (por ejemplo, aproximadamente 10% o aproximadamente 70%).

40 Además, varios ejemplos de un método y un sistema configurado para tener en cuenta y/o identificar las distintas ineficiencias del sistema, del usuario, y/o del dispositivo y/o errores se proporcionan en este documento. Por ejemplo, en un ejemplo, el sistema puede determinar con precisión una concentración de glucosa de una muestra que tiene un nivel de hematocrito extremo. Además, el sistema puede ser configurado para identificar una prueba que utiliza un relleno parcial o relleno doble de una cámara de muestra. Además, el sistema puede ser configurado para identificar las situaciones en que la muestra puede ser una fuga de la cámara de muestra comprometiendo así la integridad de la prueba y/o las situaciones en que una parte de sistema (por ejemplo, la tira de prueba) está dañada. Estos diversos ejemplos se describen a continuación.

50 Detección del analito en niveles de hematocrito extremos

Métodos y sistemas de medición con precisión de las concentraciones de glucosa en muestras de hematocrito extremas se proporcionan en este documento. Por ejemplo, la FIG. 8 es un diagrama de flujo que representa un método 2000 para el cálculo de una concentración de glucosa precisa que explica las muestras de sangre que tienen un nivel de hematocrito extremo. Un usuario puede iniciar una prueba mediante la aplicación de

una muestra a la tira de prueba, como se muestra en el paso 2001. Un primer voltaje de prueba V_1 se puede aplicar para un primer intervalo de tiempo T_1 , como se muestra en el paso 2002. La corriente de prueba resultante se mide a continuación para el primer intervalo de tiempo T_1 , como se muestra en el paso 2004. Después del primer intervalo de tiempo T_1 , se aplica el segundo voltaje de prueba V_2 para un segundo intervalo de tiempo T_2 , como se muestra en el paso 2006. La corriente de prueba resultante se mide entonces para el segundo intervalo de tiempo T_2 , como se muestra en el paso 2008. Después de que el segundo intervalo de tiempo T_2 , se aplica el tercer voltaje de prueba V_3 durante un tercer intervalo de tiempo T_3 , como se muestra en el paso 2010. La corriente de prueba resultante se mide a continuación por el tercer intervalo de tiempo T_3 , como se muestra en el paso 2012.

Ahora que los valores de corriente de prueba se han recogido por un medidor de prueba, una concentración inicial de glucosa G_1 se puede calcular, como se muestra en el paso 2014. La concentración inicial de glucosa G_1 se puede calcular utilizando la Ecuación 1 o la Ecuación 3. a continuación, un nivel hematocrito H puede calcularse, como se muestra en el paso 2016.

El nivel de hematocrito puede estimarse utilizando los valores actuales de las pruebas adquiridas durante el intervalo de tiempo de prueba de glucosa T_6 . Alternativamente, el nivel de hematocrito H puede ser estimado utilizando los valores actuales de prueba adquiridos durante el segundo intervalo de tiempo T_2 y el tercer intervalo de tiempo T_3 en una realización, el nivel de hematocrito H puede estimarse utilizando una ecuación de hematocrito basada en la concentración de glucosa inicial G_1 y el segundo valor de corriente de prueba i_2 . Una ecuación de hematocrito ejemplar se muestra en la Ecuación 4.

$$\text{Ec. 4} \quad H = K_5 \ln(|i_2|) + K_6 \ln(G_1) + K_7$$

El término H es el nivel de hematocrito, i_2 es al menos un valor de la corriente durante el segundo intervalo de tiempo, K_5 es quinta constante, K_6 es sexta constante, y K_7 es séptima constante. En una realización, K_5 , K_6 , K_7 y puede ser -76, 56, y, 250, respectivamente. FIG. 9 muestra que los niveles de hematocrito estimados utilizando la Ecuación 4 tiene una correlación aproximadamente lineal con los niveles de hematocrito reales medidos con un método de referencia.

Una vez que el nivel de hematocrito H se ha calculado en el paso 2016, se compara con un nivel de hematocrito H_L predeterminado inferior, como se muestra en el paso 2018. El nivel de hematocrito H_L predeterminado inferior puede ser de aproximadamente 30%. Si el nivel de hematocrito H es menor que el nivel de hematocrito H_L predeterminado inferior, entonces la concentración inicial de glucosa G_1 se compara con una concentración de glucosa predeterminada superior G_u , como se muestra en el paso 2020. La concentración de glucosa predeterminada superior G_u puede ser de aproximadamente 300 mg/dL. Si el nivel de hematocrito H no es menor que el nivel de hematocrito H_L inferior predeterminado, entonces el nivel de hematocrito H se compara con un nivel de hematocrito H_u predeterminado superior, como se muestra en el paso 2022. El nivel de hematocrito H_u predeterminado superior puede ser de aproximadamente 50%. Si el nivel de hematocrito H es mayor que H_u , entonces la concentración inicial de glucosa G_1 se compara con una concentración de glucosa predeterminada inferior G_L , como se muestra en el paso 2028. La concentración de glucosa G_L predeterminada inferior puede ser de aproximadamente 100 mg/dL. Los pasos 2018 y 2022 indican que el método 2000 producirá la concentración de glucosa G_1 inicial, como se muestra en el paso 2034, si el nivel de hematocrito H no es menor que H_L y no es mayor que H_u .

Una primera función se puede utilizar para calcular un valor de Corrección $Corr$, como se muestra en el paso 2024, si H es de menos de H_L y si la concentración inicial de glucosa G_1 es inferior a la superior

concentración de glucosa predeterminada superior G_u . La primera función puede estar en la forma de la Ecuación 5.

$$\text{Ec.5} \quad Corr = K_1(H_L - H) G_1$$

El término K_1 es una primera constante y H_L es el nivel de hematocrito inferior predeterminado. En una realización, K_1 y H_L puede ser -0,004 y aproximadamente 30%, respectivamente.-

Sin embargo, si H es inferior a H_L y si la concentración inicial de glucosa G_1 no es menos que la concentración de glucosa predeterminada superior G_u , a continuación, la segunda función puede ser utilizada para calcular el valor de Corrección de $Corr$, como se muestra en el paso 2026. La segunda función puede estar en la forma de la ecuación 6.

$$\text{Ec. 6} \quad Corr = K_2(H_L - H) (G_{max} G_1)$$

El término K_2 es una segunda constante y G_{max} es una concentración de glucosa máxima predeterminada. En una realización, K_2 y G_{max} pueden ser -0,004 y aproximadamente 600 mg/dL, respectivamente. El valor de corrección $Corr$ para las ecuaciones 5 y 6 puede restringirse a una gama de aproximadamente 5 a aproximadamente cero. Por lo tanto, si $Corr$ es inferior a -5, entonces $Corr$ se establece en -5 y si $Corr$ es mayor que cero entonces $Corr$ se establece en cero.

Una tercera función se puede utilizar para calcular un valor de corrección $Corr$, como se muestra en el paso 2030, si H es mayor que H_u y si la concentración inicial de glucosa G_1 es inferior a una concentración de glucosa predeterminada inferior G_L . La tercera función puede estar en la forma de la ecuación 7.

$$\text{Ec. 7} \quad Corr = 0$$

Sin embargo, si **H** es mayor que **H_U** y si la concentración inicial de glucosa **G₁** no es menos de la concentración de glucosa **G_L** inferior predeterminada, entonces la cuarta función puede utilizarse para calcular el valor de corrección **Corr**, como se muestra en un paso 2032. La cuarta función puede estar en la forma de la ecuación 8.

$$\text{Ec. 8} \quad \text{Corr} = K_4(H - H_U)(G_1 - G_L)$$

El término **K₄** es una cuarta constante, que puede ser aproximadamente 0,011. El valor de corrección **Corr** para la ecuación 8 puede estar restringido a un intervalo de aproximadamente cero a aproximadamente seis. Por lo tanto, si **Corr** es menor que cero, entonces **Corr** se pone a cero y si **Corr** es mayor que seis entonces **Corr** se establece en seis.

Después de calcular **Corr** con la primera función en el paso 2024, la primera concentración de glucosa se compara con 100 mg/dL en el paso 2036. Si la primera concentración de glucosa es menor que 100 mg/dl, entonces la segunda concentración de glucosa **G₂** se calcula utilizando una primera ecuación de corrección, como se muestra en la etapa 2038. Obsérvese que 100 mg/dL representa un umbral de glucosa y no debe interpretarse como un número limitante. En una realización, el umbral de glucosa puede variar de aproximadamente 70 mg/dL a aproximadamente 100 mg/dL. La primera ecuación de corrección puede estar en la forma de la Ecuación 9.

$$\text{Ec.9} \quad G_2 = G_1 + \text{Corr.}$$

Si la concentración inicial de glucosa **G₁** no es inferior a 100 mg/dL basado en el paso 2036, entonces la concentración de glucosa corregida **G₂** se calcula utilizando una segunda ecuación de corrección, como se muestra en el paso 2040. La segunda ecuación de corrección puede estar en la forma de Ecuación 10.

$$G_2 = G_1 \left(1 + \frac{\text{Corr}}{100} \right)$$

Ec.10

Después de la concentración de glucosa corregida **G₂** se calcula ya sea en la etapa 2038 o la etapa 2040, que se emite como una lectura de glucosa en el paso 2042. Después de calcular **Corr** en el paso 2026, el paso 2030, o el paso 2032, la concentración de glucosa corregida **G₂** puede calcularse utilizando la Ecuación 10, como se muestra en el paso 2040. Cuando **Corr** es igual a cero (en cuanto a la tercera función), la concentración de glucosa corregida **G₂** es igual a la concentración de glucosa inicial **G₁**, que luego puede ser emitida como una lectura de glucosa en el paso 2042.

El método 2000 para el cálculo de las concentraciones exactas de glucosa en muestras de sangre que tienen niveles de hematocrito extremos se verificó usando sangre de varios donantes. La FIG. 10 muestra un gráfico de polarización para una pluralidad de tiras de prueba que se ensayaron con muestras de sangre que tienen una amplia gama de niveles de hematocrito y la concentración de glucosa. Más específicamente, la FIG. 10 muestra el efecto de muestras de sangre entera que tienen una amplia gama de hematocrito en la exactitud y precisión del nuevo sistema de prueba. Como se muestra, el sesgo de la respuesta del sensor con respecto al instrumento YSI 2700 (Yellow Springs Instruments, Yellow Springs, Ohio) se representa frente a la concentración de glucosa en plasma. Los datos se obtuvieron con 3 lotes de sensores y 4 donantes de sangre. El hematocrito se ajustó a 20% (cuadrados), 37-45% (círculos) o 60% (triángulos) antes de añadir glucosa a las muestras. Estos datos sugieren que la célula de capa fina y el enfoque de triple pulso para la medición electroquímica ofrece la oportunidad para mejorar el rendimiento analítico con sistemas de prueba de glucosa en sangre. Así, el uso del valor de corrección **Corr**, el cual depende del nivel de hematocrito **H** y la concentración de glucosa inicial **G₁**, permite la determinación de una concentración de glucosa corregida **G₂** más precisa incluso si la muestra de sangre tiene un nivel de hematocrito extremo.

Identificación de errores de sistema:

Varios ejemplos de un método para la identificación de errores de sistema, que pueden incluir los errores de usuario cuando se realiza una prueba, los errores del medidor de prueba, y las tiras reactivas defectuosas, también se proporcionan. Por ejemplo, la FIG. 11 es un diagrama de flujo que representa un ejemplo de un método 1000 de la identificación de errores del sistema en la realización de una medición de analito. Como se muestra, un usuario puede iniciar una prueba mediante la aplicación de una muestra a una tira de prueba, como se muestra en el paso 1002. Después de que la muestra se ha dosificado, el medidor de prueba aplica un primer voltaje de prueba **V₁** para un primer intervalo de tiempo **T₁**, como se muestra en el paso 1004a. Una corriente de prueba resultante se mide entonces, para el primer intervalo de tiempo **T₁**, como se muestra en el paso 1005a. Durante el primer intervalo de tiempo **T₁**, el medidor de prueba realiza una comprobación de dosis doble 1006a, y una comprobación de corriente máxima 1012a. Si cualquiera de la comprobación de doble dosis 1006a o la comprobación de corriente máxima 1012a falla, entonces el medidor de prueba mostrará un mensaje de error, como se muestra en el paso 1028. Si tanto la comprobación de dosis doble 1006a como la comprobación de corriente máxima 1012a pasan, el medidor

de prueba puede aplicar un segundo voltaje de prueba V_2 durante un segundo intervalo de tiempo T_2 , como se muestra en el paso 1004b.

Una corriente de prueba resultante se mide para el segundo intervalo de tiempo T_2 , como se muestra en el paso 1005b. Durante la aplicación del segundo voltaje de prueba V_2 , el medidor de prueba realiza una comprobación de dosis doble 1006b, una comprobación de corriente máxima 1012b, y una comprobación de corriente mínima 1014b. Si una de las comprobaciones 1006b, 1012b, o 1014b fallan, entonces el medidor de prueba mostrará un mensaje de error, como se muestra en el paso 1028. Si todas las comprobaciones, 1006b, 1012b y 1014b pasan, entonces el medidor de prueba se aplicará un tercer voltaje de prueba V_3 , como se muestra en el paso 1004c.

Una corriente de prueba resultante se mide por el tercer intervalo de tiempo T_3 , como se muestra en el paso 1005c. Durante la aplicación del tercer voltaje de prueba V_3 . El medidor de prueba realiza una comprobación de dosis doble 1006c, una comprobación de corriente máxima 1012c, una comprobación de corriente mínima 1014c, una comprobación de alta resistencia 1022c, y una comprobación de fugas de muestra 1024c. Si todas las comprobaciones 1006c, 1012c, 1014c, 1022c, y 1024c pasan, entonces el medidor de prueba mostrará una concentración de glucosa, como se muestra en el paso 1026. Si uno de los controles 1006c, 1012c, 1014c, 1022c, y 1024c falla, a continuación, el medidor de prueba mostrará un mensaje de error, como se muestra en el paso 1028.

Eventos de doble dosificación

Una dosis doble se produce cuando un usuario aplica un volumen insuficiente de sangre a una cámara de recepción de muestras y luego aplica un bolo posterior de sangre para llenar aún más la cámara de recepción de muestras. Un volumen insuficiente de sangre expresado en el yema del dedo de un usuario o un dedo inestable puede causar la aparición de un evento de doble dosificación. El sistema actualmente descrito y el método pueden configurarse para identificar tales eventos de doble llenado. Por ejemplo, la FIG. 12 muestra un transitorio de corriente de prueba, donde se produce un evento de doble dosificación durante el segundo tiempo de la prueba de intervalo T_2 provocando que se observe un pico (véase la línea sólida). Cuando no hay ningún evento de doble dosificación, el transitorio de corriente de prueba no tiene un pico (véase la línea de puntos de la FIG. 12).

Un evento de doble dosificación puede causar una prueba de glucosa para tener una lectura inexacta. Así, por lo general es deseable identificar un evento de doble dosificación y que el medidor genere un mensaje de error en lugar de generar una lectura potencialmente inexacta. Un evento de doble dosificación inicialmente provoca que la corriente de prueba medida sea de baja magnitud debido a que el área del electrodo se reduzca eficazmente cuando sólo una parte se humedezca con la muestra. Una vez que el usuario aplica la segunda dosis, un pico de corriente se producirá debido a un aumento repentino del área efectiva de los electrodos y también debido a que la turbulencia da lugar a que se transporte mediador más reducido cerca del electrodo de trabajo. Además, se generará menos ferrocianuro porque una porción de la capa de reactiva no es humedecida por la muestra durante todo el tiempo de prueba. Por lo tanto, una lectura de glucosa inexacta puede resultar si un valor de corriente de prueba utilizado en el algoritmo de la glucosa está deprimido o elevado como resultado de la de doble dosificación.

Un método de identificación de un evento de doble dosificación (1006a, 1006b, o 1006c) puede incluir la medición de una segunda corriente de prueba y una tercera corriente de prueba, donde la segunda corriente de prueba se produce antes de la tercera corriente de prueba. Una ecuación se puede usar para identificar eventos de doble dosificación en base a una diferencia entre el valor absoluto de la tercera corriente de prueba y el valor absoluto de la segunda corriente de prueba. Si la diferencia es mayor que un umbral predeterminado, el medidor de prueba puede producir un mensaje de error indicativo de un evento de doble dosificación. El método de identificación del evento de doble dosificación se puede realizar varias veces en forma de serie como los valores de corriente de prueba se recogen por el medidor de prueba. La ecuación puede ser en la forma de la ecuación 11 para calcular un valor de diferencia Z para determinar si un evento de doble dosificación se ha ocurrido.

$$\text{Ec. 11 } Z = \text{abs}(i(t+x)) - \text{abs}(i(t))$$

Los términos $i(t)$ es una segunda corriente de prueba, $i(t+x)$ es una tercera corriente de prueba, t es un tiempo para la segunda corriente de prueba, y x es un incremento de tiempo entre mediciones de corriente. Si el valor de Z es mayor que un umbral predeterminado de alrededor de 3 microamperios, a continuación, el medidor de prueba puede emitir un mensaje de error debido a un evento de doble dosificación. Los umbrales predeterminados descritos en este documento son ilustrativos para su uso con la tira de prueba 100 y con la forma de onda de voltaje de prueba de la FIG. 6 teniendo tanto el electrodo de trabajo como el electrodo de referencia un área de aproximadamente $0,042 \text{ cm}^2$ y una distancia entre los dos electrodos que van desde aproximadamente 90 micrómetros a aproximadamente 100 micrómetros. Debería ser obvio para un experto en la técnica que tales umbrales predeterminados pueden cambiar en base al diseño de tira de prueba, la forma de onda de voltaje de prueba y otros factores.

En otro ejemplo para la identificación de un evento de doble dosificación (por ejemplo, 1006a, 1006b, o 1006c), se proporciona un método que incluye la medición de una primera corriente de prueba, una segunda corriente de prueba, y una tercera corriente de prueba, donde la primera corriente de prueba se produce antes de la segunda corriente de prueba y la tercera corriente de prueba se produce después de la segunda corriente de prueba. Se proporciona una ecuación para identificar eventos de doble dosificación en base a dos veces el valor absoluto de la segunda corriente de prueba menos el valor absoluto de la primera corriente de prueba y menos el valor absoluto de la tercera corriente de prueba. La ecuación puede ser en la forma de la Ecuación 12 para calcular

un valor de suma Y para determinar si un evento de doble dosificación había ocurrido.

$$\text{Ec. 12 } Y = 2 * \text{abs}(i(t)) - \text{abs}(i(tx)) - \text{abs}(i(t+x))$$

5 Los términos $i(t)$ es una segunda corriente de prueba, $i(t-x)$ es una primera corriente de prueba, $i(t+x)$ es una tercera corriente de prueba, t es un tiempo para la segunda corriente de prueba, y x es un incremento de tiempo entre mediciones, y abs representa una función absoluta. Si el valor de suma Y es mayor que un umbral predeterminado, entonces el medidor de prueba puede emitir un mensaje de error debido a un evento de doble dosificación. El umbral predeterminado puede ser ajustado a un valor diferente para el primer intervalo de tiempo T_1 , el segundo intervalo de tiempo T_2 , y el tercer intervalo de tiempo T_3 .

10 En un ejemplo, el umbral predeterminado puede ser de aproximadamente 2 microamperios para el primer intervalo de tiempo T_1 , alrededor de 2 microamperios para el segundo intervalo de tiempo T_2 , y alrededor de 3 microamperios por el tercer intervalo de tiempo T_3 . Los umbrales predeterminados pueden ser ajustados como resultado de los diversos factores tales como, por ejemplo, el ruido en el medidor de prueba, la frecuencia de las mediciones de prueba actuales, el área de los electrodos, la distancia entre los electrodos, la probabilidad de una identificación de falso positivo de un evento de doble dosificación, y la probabilidad de una identificación negativa falsa de un evento de doble dosificación. El método de identificación del evento de doble dosificación utilizando la Ecuación 12 se puede realizar para múltiples porciones de la corriente transitoria de prueba. Cabe señalar que la Ecuación 12 puede ser más precisa que la Ecuación 11 para identificar los eventos de doble dosificación porque la primera corriente de prueba y tercera prueba de corriente proporcionan una corrección de línea de base. Cuando se utiliza la forma de onda de voltaje de prueba de la FIG. 7, la comprobación de doble dosificación se puede realizar en un período de tiempo justo después del comienzo del primer, segundo, y tercer intervalo de tiempo debido a que un pico típicamente se produce al comienzo de los intervalos de tiempo. Por ejemplo, las corrientes de prueba medidas a cero segundos a aproximadamente 0,3 segundos, aproximadamente 1,05 segundos, y aproximadamente 4,05 segundos deben excluirse de la comprobación de doble dosificación.

Comprobación de corriente máxima

30 Tal como se menciona en los pasos 1012a, 1012b, y 1012c de la FIG. 11, una comprobación de corriente máxima se puede utilizar para identificar un error medidor de prueba o un defecto de tira de prueba. Un ejemplo de un error de medidor de prueba se produce cuando se detecta la sangre después de dosificarse. Un ejemplo de una tira de prueba defectuosa se produce cuando el primer y segundo electrodo están en cortocircuito. La FIG. 13 muestra un transitorio de corriente de prueba, donde el medidor de prueba no detectó inmediatamente la dosificación de sangre en la tira de prueba (véase la línea sólida). En tal escenario, un inicio tardío va a generar una cantidad significativa de ferrocianuro antes de que el segundo voltaje V_2 de ensayo se aplica dando lugar a que se observara un valor relativamente grande de corriente de prueba. Por el contrario, cuando el medidor de prueba inicia adecuadamente la forma de onda de voltaje de prueba una vez que se aplica la sangre, los valores actuales de las pruebas para el segundo intervalo de tiempo son mucho más pequeños, como se ilustra por la línea de puntos en la FIG. 13.

40 Un evento de inicio tardío puede causar una lectura incorrecta de la glucosa. Por lo tanto, sería deseable identificar un evento de inicio tardío y luego tener la salida del medidor un mensaje de error en lugar de dar salida a una lectura inexacta. Un evento de comienzo tardío da lugar a que la corriente de prueba de medición sea de una magnitud mayor, porque hay más tiempo para que la capa de reactivo genere ferrocianuro. Por lo tanto, los valores de corriente de prueba incrementados probablemente distorsionarán la exactitud de la concentración de glucosa.

45 Además de un error de medidor de prueba, un cortocircuito entre el primer y el segundo electrodo puede dar lugar al incremento de la corriente de prueba. La magnitud de este aumento depende de la magnitud de la resistencia de derivación entre el primer y segundo electrodo. Si la resistencia de derivación es relativamente baja, un sesgo positivo relativamente grande será añadido a la corriente de prueba que causa una respuesta de la glucosa potencialmente incorrecta.

50 La comprobación de la corriente máxima (1012a, 1012b, y 1012c) puede llevarse a cabo mediante la comparación del valor absoluto de todos los valores de corriente de ensayo medidos con un umbral predeterminado y producir un mensaje de error si el valor absoluto de uno de los valores de corriente de prueba medidos es mayor que el umbral predeterminado. El umbral predeterminado se puede ajustar a un valor diferente para el primer, el segundo y el tercer intervalo de tiempo de prueba (T_1 , T_2 , y T_3). En una forma de realización, el umbral predeterminado puede ser de aproximadamente 50 microamperios para el primer intervalo de tiempo T_1 , aproximadamente 300 microamperios para el segundo intervalo de tiempo T_2 , y aproximadamente 3.000 microamperios para el tercer intervalo de tiempo T_3 .

Comprobación de corriente mínima:

60 Como se menciona en los pasos 1014b y 1014c de la FIG. 11, una comprobación de corriente mínima puede utilizarse para identificar varios problemas potenciales, tales como, por ejemplo, una salida falsa de una prueba de glucosa, un cambio de hora inadecuado por un medidor de prueba, y una eliminación prematura de tiras reactivas. Una salida falsa puede ocurrir cuando el medidor de prueba inicie una prueba de glucosa a pesar de que ninguna muestra se ha aplicado a la tira de prueba. Ejemplos de situaciones que pueden dar lugar a que un medidor de prueba inicie inadvertidamente una prueba son un evento de descarga electrostática (ESD) o un corto temporal

entre el primer y el segundo electrodo. Tales eventos pueden dar lugar a que se observe una corriente relativamente grande durante al menos un período corto de tiempo que inicia una prueba a pesar de que no se ha introducido ninguna muestra líquida en la tira de prueba.

Una iniciación inadvertida de una prueba de glucosa puede dar lugar a que un medidor de prueba produzca una baja concentración de glucosa a pesar de que todavía no se ha aplicado ninguna muestra a la tira de prueba. Por lo tanto, sería deseable identificar una iniciación involuntaria de una prueba de glucosa de manera que el medidor de prueba no da salida a una lectura de glucosa falsamente baja. En su lugar, el medidor de prueba debe proporcionar un mensaje de error que indica al usuario que vuelva a introducir la misma tira de prueba o insertar una nueva tira de prueba para la realización de la prueba de nuevo.

Un error de cambio de tiempo por el medidor de prueba puede ocurrir cuando el tercer voltaje de prueba V_3 se aplica de modo temprano o tardío. Una aplicación inicial del tercer voltaje de prueba V_3 debe dar lugar a que el valor de corriente de prueba al final del segundo intervalo de tiempo T_2 sea un valor relativamente grande de corriente con una polaridad positiva en lugar de un valor relativamente pequeño de corriente con una polaridad negativa. Una aplicación tardía del tercer voltaje de prueba V_3 debe hacer que el valor corriente de prueba en el comienzo del tercer intervalo de tiempo sea un valor relativamente pequeño de corriente con una polaridad negativa en lugar de un valor relativamente grande de corriente con una polaridad positiva. Tanto para la aplicación temprana como la tardía del tercer voltaje de prueba V_3 , existe la posibilidad de causar un resultado de glucosa inexacto. Por lo tanto, sería deseable identificar un error de cambio de tiempo por el medidor de prueba utilizando la comprobación de corriente mínima de manera que no se produzca una lectura inexacta de la glucosa.

Una eliminación prematura de una tira de prueba del medidor de prueba antes del final de una prueba de glucosa también puede dar lugar a que se produzca una lectura inexacta de glucosa. Una eliminación de la tira de prueba haría que la corriente de prueba cambiara a un valor próximo a cero que puede causar una producción incorrecta de glucosa. De acuerdo con ello, también sería deseable identificar una eliminación de tira prematura utilizando una comprobación de corriente mínima para que un mensaje de error se pueda proporcionar en lugar de mostrar una lectura inexacta de la glucosa.

La comprobación de corriente mínima se puede realizar comparando el valor absoluto de todos los valores de corriente de prueba medidos durante el segundo y tercer intervalo de tiempo (T_2 y T_3) con un umbral predeterminado y emitir un mensaje de error si el valor absoluto de uno de los valores de corriente de prueba medidos es menor que un umbral predeterminado. El umbral predeterminado puede ajustarse a un valor diferente para el segundo y el tercer intervalo de tiempo de prueba. Sin embargo, en un ejemplo, el umbral predeterminado puede ser de aproximadamente 1 microamperio para el primer intervalo de tiempo T_1 y el segundo intervalo de tiempo T_2 . Obsérvese que la comprobación de corriente mínima no se realizó para el primer intervalo de tiempo debido a que los valores de corriente de prueba son relativamente pequeños debido a que el primer voltaje de prueba está cerca en magnitud al potencial redox del mediador.

Vía de alta resistencia:

Tal como se contempla en el paso 1022c de la FIG. 11, una vía de alta resistencia puede ser detectada en una tira de prueba que puede resultar en una lectura de glucosa inexacta. Una vía de alta resistencia se puede producir en una tira reactiva que tiene un rasguño aislante o una superficie de electrodo ensuciada. Para la situación en la que las capas de electrodo están hechas de una película de oro obtenida por pulverización catódica o película de paladio obtenida por pulverización catódica, rasguño puede ocurrir fácilmente durante la manipulación y la fabricación de la tira de prueba. Por ejemplo, un rasguño que se extiende desde un borde lateral 56 al otro borde lateral 58 en la primera capa de electrodo 66 puede causar un aumento de la resistencia entre los primeros adaptadores de contacto 67 y 30 del primer electrodo 66. Películas de metal por pulverización catódica tienden a ser muy delgadas (por ejemplo, aproximadamente 10 nm a aproximadamente 50 nm) haciéndolas propensas a los rasguños durante el manejo y la fabricación de la tira de prueba. Además, las películas de metal pulverizadas pueden ser ensuciadas por la exposición a compuestos volátiles tales como, por ejemplo, hidrocarburos. Esta exposición hace que una película aislante se forme en la superficie del electrodo, lo que aumenta la resistencia. Otro escenario que puede causar una vía de alta resistencia es cuando la película de metal pulverizada es demasiado delgada (por ejemplo, menos de aproximadamente 10 nm). Sin embargo, otro escenario que puede causar una vía de alta resistencia es cuando los conectores de medidor de prueba no forman un contacto suficientemente conductor para las almohadillas de contacto de la tira de prueba. Por ejemplo, la presencia de sangre seca en los conectores de medidor de prueba puede evitar el contacto suficientemente conductor para las almohadillas de contacto de la tira de prueba.

La FIG. 14 muestra dos transitorios de corriente de prueba durante un tercer intervalo de tiempo T_3 para una tira de prueba que tiene una vía de alta resistencia (cuadrados) y una vía de baja resistencia (triángulos). Una resistencia suficientemente alta R que se encuentra entre el electrodo y la almohadilla de contacto del electrodo puede atenuar sustancialmente la magnitud del voltaje de prueba aplicado eficazmente V_{eff} , que a su vez puede atenuar la magnitud de la corriente de prueba resultante. El voltaje de prueba eficaz V_{eff} puede describirse por la Ecuación 13.

$$\text{Ec. 13 } V_{\text{eff}} = V - i(t)R$$

V_{eff} será la más atenuada en el inicio del tercer intervalo de tiempo T_3 , donde la corriente de prueba en general, tendrá la más alta magnitud. La combinación de una resistencia de vía relativamente grande R y una corriente de prueba relativamente grande al comienzo del tercer intervalo de tiempo T_3 puede causar una atenuación

significativa en el voltaje de prueba aplicado. A su vez, esto podría causar una atenuación de la corriente de prueba que resulta en el comienzo del tercer intervalo de tiempo T_3 , como se ilustra en la FIG. 14 en $t = 4,05$ segundos. Dicha atenuación en la corriente de pico inmediatamente en aproximadamente 4,05 segundos puede dar lugar a que la concentración de glucosa calculada sea inexacta. Para evitar una atenuación significativa del voltaje de prueba aplicado, la resistencia de vía R debe ser un valor relativamente pequeño (*es decir*, baja resistencia de vía). En una realización, una vía de baja resistencia puede ser representada por una capa de electrodo que tiene una resistividad de menos de aproximadamente 12 ohmios por cuadrado y una alta resistencia de vía puede ser representada por una capa de electrodo que tiene una resistividad de más de aproximadamente 40 ohmios por cuadrado.

Una determinación de si una tira de prueba tiene una alta resistencia de vía puede utilizar una ecuación basada en una primera corriente de prueba i_1 y una segunda corriente de prueba i_2 que se producen durante el tercer intervalo de tiempo T_3 . La primera corriente de prueba i_1 se puede medir en aproximadamente un comienzo del tercer intervalo de tiempo T_3 (por ejemplo, aproximadamente 4,05 segundos) donde la magnitud está en un máximo o cerca del máximo. La segunda prueba de corriente i_2 se puede medir en alrededor de un extremo del tercer intervalo de tiempo T_3 (por ejemplo, aproximadamente 5 segundos) donde la magnitud está en el mínimo o cerca del mínimo.

La ecuación para la identificación de una alta resistencia de vía puede estar en la forma de la Ecuación 14.

$$R_1 = \frac{i_1}{i_1 - i_2}$$

Ec. 14

Si la primera relación R_1 es mayor que un umbral predeterminado, entonces el medidor de prueba puede producir un mensaje de error debido a la tira de prueba que tiene una vía de alta resistencia. El umbral predeterminado puede ser de aproximadamente 1,2. Es significativo que la primera corriente de prueba i_1 es cerca de un valor de corriente máxima, ya que es la más sensible a las variaciones de resistencia de acuerdo con la Ec. 13. Si una primera corriente de prueba i_1 se mide en un tiempo que estaba más cerca del valor de corriente mínima, entonces la ecuación 14 sería menos sensible para determinar si una vía de alta resistencia estaba presente. Es ventajoso tener relativamente baja variación en la primera relación R_1 al examinar las tiras de prueba de baja resistencia. La variación relativamente baja disminuye la probabilidad de identificar erróneamente una tira de prueba de vía de alta resistencia. Como se determina y se describe en el presente documento, la variación de los valores R_1 de primera relación para las tiras de prueba que tienen una vía de baja resistencia es aproximadamente cuatro veces menor cuando un primer valor de corriente de prueba i_1 se definió como un valor de corriente inmediatamente después de la aplicación del tercer voltaje de prueba V_3 , en lugar de ser una suma de los valores actuales durante el tercer intervalo de tiempo T_3 . Cuando hay una alta variación en los valores R_1 de primera relación para tiras de prueba de baja resistencia, la probabilidad de identificar erróneamente una vía de alta resistencia se aumenta.

FIG. 15 es un diagrama que muestra una pluralidad de valores R_1 calculada con la Ecuación 14 para dos lotes de tiras de prueba donde un lote cuenta con una vía de alta resistencia y el otro lote tiene una baja vía de resistencia. Un lote de la tira de prueba se fabricó a propósito con una vía de alta resistencia mediante el uso de electrodos de paladio que se expusieron a una atmósfera que contiene hidrocarburos durante varias semanas. El segundo lote de tiras de prueba se fabrica sin ensuciar a propósito la superficie del electrodo. Para evitar el ensuciamiento, un rollo de paladio recubierto pulverizado se revistió con MESA antes del revestimiento con la capa de reactivo. Todas las tiras de prueba de baja resistencia, que no se ensuciaban, tenían valores R_1 de menos de aproximadamente 1,1 lo que indica que la Ecuación 14 podría identificar las tiras de prueba de baja resistencia de vía. Del mismo modo, esencialmente todas las tiras de prueba de alta resistencia, que se ensuciaban a propósito, tenía valores R_1 mayores que aproximadamente 1,1 lo que indica que la Ecuación 14 podría identificar las tiras de prueba de alta resistencia de vía.

Fuga

Como se mencionó anteriormente en el paso 1024c en la FIG. 11, una fuga puede ser detectada en una tira de prueba cuando el espaciador 60 no forma un sello impermeable a los líquidos suficientemente fuertes con la primera capa de electrodo 66. Una fuga se produce cuando el líquido se filtra entre el separador 60 y el primer electrodo 66 y/o el segundo electrodo 64. FIG. 4B muestra una capa de reactivo 72 que es inmediatamente adyacente a las paredes del espaciador 60. Sin embargo, en otra realización (no mostrada), donde es más probable que se produzca la fuga, la capa de reactivo 72 puede tener un área mayor que el área de corte 68 que hace que una porción de la capa de reactivo 72 esté entre el separador 60 y la primera capa de electrodo 66. Bajo ciertas circunstancias, la interposición de una porción de la capa de reactivo 72 entre el separador 60 y la primera capa de electrodo 66 puede evitar la formación de un sello impermeable a los líquidos. Como resultado, una fuga puede ocurrir que crea una zona efectivamente mayor en el primer electrodo 66, el cual a su vez puede causar una lectura incorrecta de la glucosa. Una asimetría en la zona entre el primer electrodo 66 y el segundo electrodo 64 puede distorsionar el transitorio de corriente de prueba donde aparece un bulto adicional durante el tercer intervalo de tiempo T_3 , como se ilustra en la FIG. 16.

FIG. 16 muestra transitorios de corriente de prueba durante un tercer intervalo de tiempo T_3 para tres tipos diferentes de lotes de tiras de prueba, donde el lote de tiras de prueba 1 (cuadrados) tiene una fuga de líquido entre el espaciador y el primer electrodo. El lote de tira de prueba 1 fue construido usando un ajuste de secador que no

secó suficientemente la capa de reactivo y también se estratificó con una configuración de presión que no era suficiente para formar un sello impermeable a los líquidos a los electrodos. Normalmente, la capa de reactivo está suficientemente seca de modo que una porción adhesiva del espaciador 60 puede mezclarse con la capa de reactivo y todavía forma un sello impermeable a los líquidos a la primera capa de electrodo 66. Además, la presión suficiente se debe aplicar de manera que el la porción adhesiva del espaciador 60 puede formar el sello impermeable a los líquidos a la primera capa de electrodo 66. El lote de tiras de prueba 2 se preparó de manera similar al lote de tiras de prueba 1 excepto que se almacenaron a aproximadamente 37°Celsius durante aproximadamente dos semanas. El almacenamiento del lote de tira de prueba 2 causó la unión adhesiva para recocer, creando un sello impermeable a los líquidos a los electrodos. El lote de tiras de prueba 3 se construyó usando un ajuste de secadora que era suficiente para secar la capa de reactivo y también se estratificó con una configuración suficiente para formar un sello impermeable a los líquidos de presión. Ambos lotes de tiras de prueba 2 y 3 (triángulos y círculos, respectivamente) muestran una desintegración más rápida en la magnitud de corriente de prueba con el tiempo en comparación con la tira de prueba 1 (cuadrados), como se ilustra en la FIG. 16.

Una determinación de si fugas de tira de prueba se pueden realizar utilizando una ecuación basada en una primera corriente de prueba, una segunda corriente de prueba, una tercera corriente de prueba, y una cuarta corriente de prueba que se producen durante el tercer intervalo de tiempo de la prueba. Un primer logaritmo de una segunda relación se puede calcular sobre la base de una primera corriente de prueba i_1 y una segunda corriente de prueba i_2 . Un segundo logaritmo de una tercera relación se puede calcular en base a una tercera corriente de prueba i_3 y cuarta corriente de prueba i_4 . Una ecuación se puede utilizar para calcular una cuarta relación R_4 basada en el primer logaritmo y el segundo logaritmo. Si la cuarta relación de R_4 es inferior a una relación predeterminada, entonces el medidor de prueba producirá un mensaje de error debido a la fuga. El umbral predeterminado puede variar de aproximadamente 0,95 a aproximadamente 1. La ecuación para la identificación de fuga puede estar en la forma de la ecuación 15.

$$R_4 = \frac{\log\left(\frac{i_1}{i_2}\right)}{\log\left(\frac{i_3}{i_4}\right)}$$

Ec. 15

En un ejemplo, la primera corriente de prueba i_1 y la segunda corriente de prueba i_2 puede ser de aproximadamente los dos valores de corriente más grandes que se producen durante el tercer intervalo de tiempo T_3 . La cuarta corriente de prueba i_4 puede ser un valor de corriente más pequeño que se produce durante el tercer intervalo de tiempo T_3 . La tercera corriente de prueba i_3 se puede seleccionar en un tercer tiempo de prueba de modo que una diferencia entre el cuarto tiempo de prueba y un tercer tiempo de prueba es mayor que una diferencia entre un segundo tiempo de prueba y un primer tiempo de prueba. En un ejemplo ilustrativo, la primera corriente de prueba, la segunda corriente de prueba, la tercera corriente de prueba, y la cuarta corriente de prueba se pueden medir en aproximadamente 4,1 segundos, aproximadamente 4,2 segundos, aproximadamente 4,5 segundos, y aproximadamente 5 segundos, respectivamente.

FIG. 17 es un diagrama que muestra una pluralidad de valores de R_4 calculados con la Ecuación 15 para los tres lotes de tiras de prueba descritos para la FIG. 16. Por consiguiente, el lote de tira de prueba 1 tiene valores de cuarta relación de menos de uno y los dos lotes de tiras de prueba 2 y 3 tienen valores de cuarta relación R_4 mayores de uno que indica que la Ecuación 15 puede identificar con éxito las fugas de la tira.

En un ejemplo alternativo, una determinación de si una tira de prueba tiene una fuga se puede realizar utilizando una ecuación basada en los tres valores de corriente de prueba en lugar de utilizar cuatro valores de corriente de prueba como se muestra en la Ecuación 15. Los tres valores de corriente de prueba pueden incluir una primera corriente de prueba i_1 , una tercera corriente de prueba i_3 , y una cuarta corriente de prueba i_4 que ocurren durante el tercer intervalo de tiempo de prueba T_3 . Un tercer logaritmo de una quinta relación puede calcularse en base a la primera corriente de prueba i_1 y la tercera corriente de prueba i_3 . Un segundo logaritmo de tercera relación se puede calcular sobre la base de la tercera corriente de prueba i_3 y la cuarta corriente de prueba i_4 . Una ecuación puede utilizarse para calcular una sexta relación R_6 basada en el tercer logaritmo y el segundo logaritmo. Si R_6 es inferior a una relación predeterminada, luego el medidor de prueba emitirá un mensaje de error debido a las fugas. La ecuación para la fuga de identificación puede estar en la forma de la Ecuación 16.

$$R_5 = \frac{\log\left(\frac{i_1}{i_3}\right)}{\log\left(\frac{i_3}{i_4}\right)}$$

Ec. 16

Un experto en la técnica apreciará otras características y ventajas de la presente descripción en base a las

formas de realización descritas anteriormente. De acuerdo con ello, la presente descripción no se ha de limitar por lo que se ha mostrado y descrito particularmente, excepto como se ha indicado por las reivindicaciones adjuntas.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un método de cálculo de una concentración de analito de una muestra, que comprende: introducir una muestra a una célula electroquímica que incluye un primer electrodo y un segundo electrodo;

aplicar un primer voltaje de prueba V_1 para un primer intervalo de tiempo T_1 entre el primer electrodo y el segundo electrodo suficiente para oxidar al menos parcialmente un mediador reducido en el segundo electrodo;

aplicar un segundo voltaje de prueba V_2 para un segundo intervalo de tiempo T_2 entre el primer electrodo y el segundo electrodo suficiente para oxidar al menos parcialmente el mediador reducido en el primer electrodo;

calcular una concentración de analito inicial de la muestra basado en valores de corriente de prueba determinados durante el primer intervalo de tiempo T_1 y el segundo intervalo de tiempo T_2 ;

calcular una fuente de error de la muestra; y

calcular una concentración de analito corregida en base a la concentración de analito inicial y la fuente de error,

donde el analito es glucosa y la fuente de error es un nivel de hematocrito H de la muestra, de tal manera que la concentración de glucosa corregida G_2 se basa en la concentración de glucosa inicial G_1 y el nivel de hematocrito H , y en el que un valor de corrección $Corr$ se calcula con una función dependiente de un nivel de hematocrito H en comparación con un nivel de hematocrito predeterminado inferior o superior H_L o H_U y la concentración de glucosa inicial G_1 en comparación con una concentración de glucosa superior o inferior predeterminada G_U o G_L , y la concentración de glucosa corregida G_2 se calcula basándose en la concentración de glucosa inicial G_1 , el nivel de hematocrito H , y el valor de corrección $Corr$.

2. El método de la reivindicación 1, en el que la etapa de cálculo de la concentración de glucosa corregida comprende:

calcular un valor de corrección $Corr$ con una función, la función utilizada si el nivel de hematocrito H es menor que un nivel de hematocrito inferior predeterminado H_L y si la concentración inicial de glucosa G_1 es menor que una concentración de glucosa predeterminada superior G_U ; y

calcular la concentración de glucosa corregida G_2 basada en la concentración de glucosa inicial G_1 , el nivel de hematocrito H , y el valor de corrección $Corr$,

donde la función es una ecuación, siendo la ecuación

$$Corr = K_1 (H_L - H) G_1$$

donde $Corr$ es el valor de corrección, K_1 es una primera constante, H_L es el nivel de hematocrito predeterminado más bajo, H es el nivel de hematocrito, y G_1 es la concentración de glucosa inicial.

3. El método de la reivindicación 2, en el que la concentración de glucosa corregida G_2 se determina por la ecuación $G_2 = G_1 + Corr$ si la concentración inicial de glucosa G_1 es menor que un umbral de glucosa.

4. El método de la reivindicación 2, en el que la concentración de glucosa corregida G_2 se determina por la ecuación

$$G_2 = G_1 \left(1 + \frac{Corr}{100} \right)$$

si la concentración inicial de glucosa G_1 es mayor que un umbral de glucosa.

5. El método de la reivindicación 1, en el que la etapa de cálculo de la concentración de glucosa corregida comprende:

calcular un valor de corrección $Corr$ con una función, la función utilizada si el nivel de hematocrito H es menor que un nivel de hematocrito inferior H_1 predeterminado y si la concentración inicial de glucosa G_1 es mayor que la concentración de glucosa predeterminada superior G_U ; y

calcular la concentración de glucosa corregida G_2 en base a la concentración de glucosa inicial G_1 , el nivel de hematocrito H , y el valor de corrección $Corr$,

donde la segunda función es una ecuación, siendo la ecuación

$$Corr = K_2 (H_L - H) (G_{max} G_1)$$

donde $Corr$ es el valor de corrección, K_2 es una segunda constante, H_L es el nivel de hematocrito más bajo predeterminado, H es el nivel de hematocrito, G_{max} es una concentración de glucosa máxima predeterminada, y G_1 es la concentración inicial de glucosa.

6. El método de la reivindicación 1, en el que la concentración de glucosa corregida G_2 se determina para ser sustancialmente igual a la concentración inicial de glucosa G_1 si el nivel de hematocrito H es mayor que un nivel de

hematocrito H_U predeterminado superior y si la primera concentración de glucosa G_1 es inferior a una concentración de glucosa inferior predeterminada G_L .

7. El método de la reivindicación 1, en el que el cálculo de la concentración de glucosa corregida comprende:

calcular un valor de corrección $Corr$ con una función adicional, utilizándose esta función adicional si el nivel de hematocrito H es mayor que un nivel de hematocrito predeterminado superior H_U y si la concentración inicial de glucosa G_1 es mayor que la concentración de glucosa inferior predeterminada G_L ; y calcular la concentración de glucosa corregida G_2 en base a la concentración de glucosa inicial G_1 , el nivel de hematocrito H , y el valor de corrección $Corr$, donde la función adicional es una ecuación, siendo la ecuación

$$Corr = K_4 (H - H_U) (G_1 - G_L)$$

donde $Corr$ es el valor de corrección, K_4 es una cuarta constante, H es el nivel de hematocrito, H_U es el nivel de hematocrito predeterminado superior, G_1 es la concentración de glucosa inicial, G_L es la concentración de glucosa predeterminada inferior.

8. El método de la reivindicación 1, en el que el nivel de hematocrito H se basa en valores de corriente de prueba determinados durante el primer intervalo de tiempo T_1 y el segundo intervalo de tiempo T_2 .

9. El método de la reivindicación 1, en el que el nivel de hematocrito H se calcula utilizando una ecuación de hematocrito, siendo la ecuación de hematocrito

$$H = K_5 \ln(i_2) + K_6 \ln(G_1) + K_7$$

donde H es el nivel de hematocrito, K_5 es una quinta constante, i_2 es al menos un valor de corriente durante el segundo intervalo de tiempo, K_6 es una sexta constante, G_1 es la concentración de glucosa inicial y K_7 es la séptima constante.

10. El método de la reivindicación 1, en el que se aplica el segundo voltaje de prueba V_2 inmediatamente después del primer voltaje de prueba V_1 .

11. El método de la reivindicación 1, en el que el primer voltaje de prueba V_1 tiene una primera polaridad y el segundo voltaje de prueba V_2 tiene una segunda polaridad, siendo la primera polaridad opuesta en signo opuesto a la segunda polaridad.

12. El método de la reivindicación 1, en el que el primer voltaje de prueba V_1 varía de aproximadamente -100 mV a aproximadamente -600 mV con respecto al segundo electrodo.

13. El método de la reivindicación 1, en el que el segundo voltaje de prueba V_2 varía de aproximadamente +100 mV a aproximadamente +600 mV con respecto al segundo electrodo.

14. El método de la reivindicación 1, en el que el primer electrodo y el segundo electrodo tienen una disposición de cara opuesta.

15. El método de la reivindicación 1, en el que una capa de reactivo se dispone sobre el primer electrodo.

16. El método de la reivindicación 1, que comprende además:

aplicar un tercer voltaje de prueba V_3 para un tercer intervalo de tiempo T_3 entre el primer electrodo y el segundo electrodo, donde la magnitud absoluta de la corriente de prueba resultante es sustancialmente menor que la magnitud absoluta de la corriente de prueba resultante para el segundo voltaje de prueba V_2 , el tercer voltaje de prueba V_3 que se aplica antes del primer voltaje de prueba V_1 .

17. Un sistema para determinar una concentración de analito, que comprende:

una célula electroquímica que tiene al menos dos electrodos, estando dimensionados y configurados para recibir una muestra;

un medidor de prueba (100) configurado para generar un voltaje predeterminado entre el primer electrodo (66) y el segundo electrodo (64) para una cantidad predeterminada de tiempo, y configurada adicionalmente para medir valores actuales resultantes de la muestra durante el tiempo predeterminado, y configurada para determinar una concentración inicial de analito; y

un procesador (212), incluido en el medidor de prueba, para recibir un conjunto de datos del medidor, incluyendo los datos la concentración inicial de analito, al menos un voltaje aplicado, y al menos una corriente resultante, el procesador (212) configurado adicionalmente para utilizar estos datos para

determinar una concentración de analito corregida,
donde el analito es glucosa y el medidor de prueba (100) está configurado adicionalmente para calcular un nivel de hematocrito, y el procesador (212) utiliza un conjunto de ecuaciones para determinar un término de corrección en función del nivel de hematocrito calculado y la concentración de glucosa inicial en la determinación de la concentración de analito corregida, de acuerdo con el procedimiento definido en la reivindicación 1.

5

10

15

20

25

30

35

40

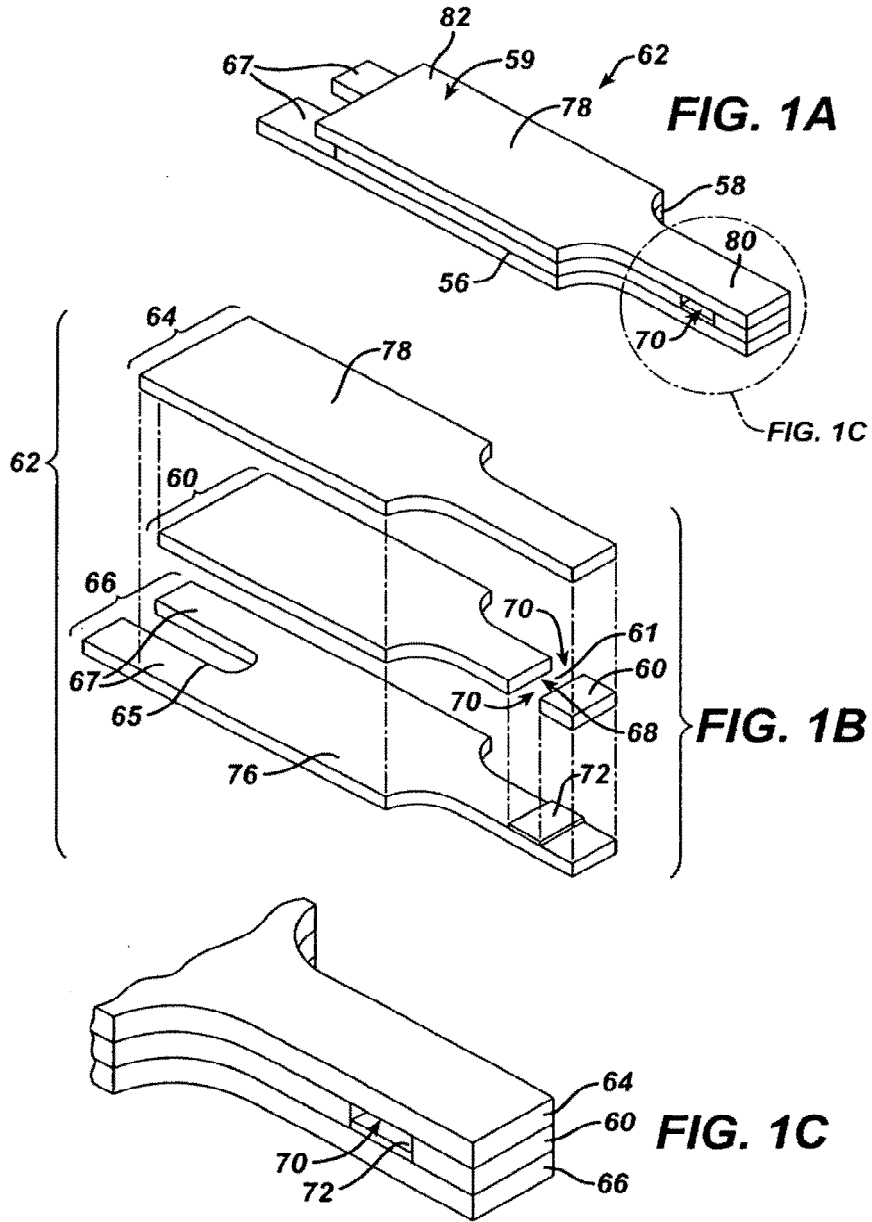
45

50

55

60

65



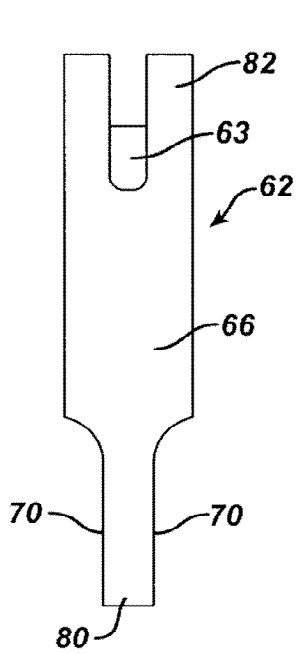


FIG. 2

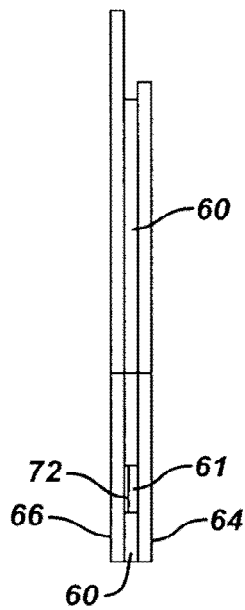


FIG. 3

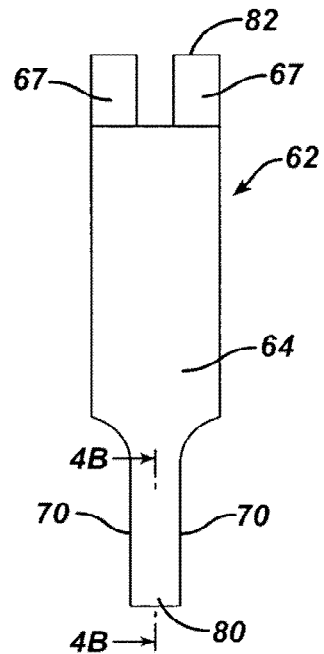


FIG. 4A

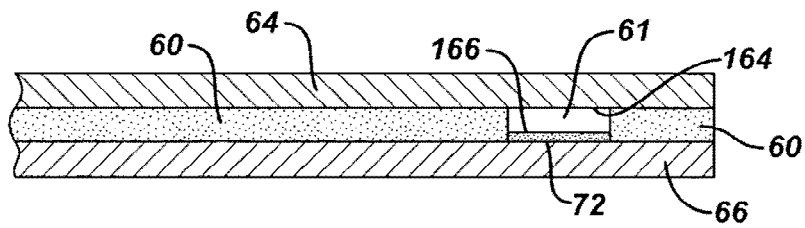
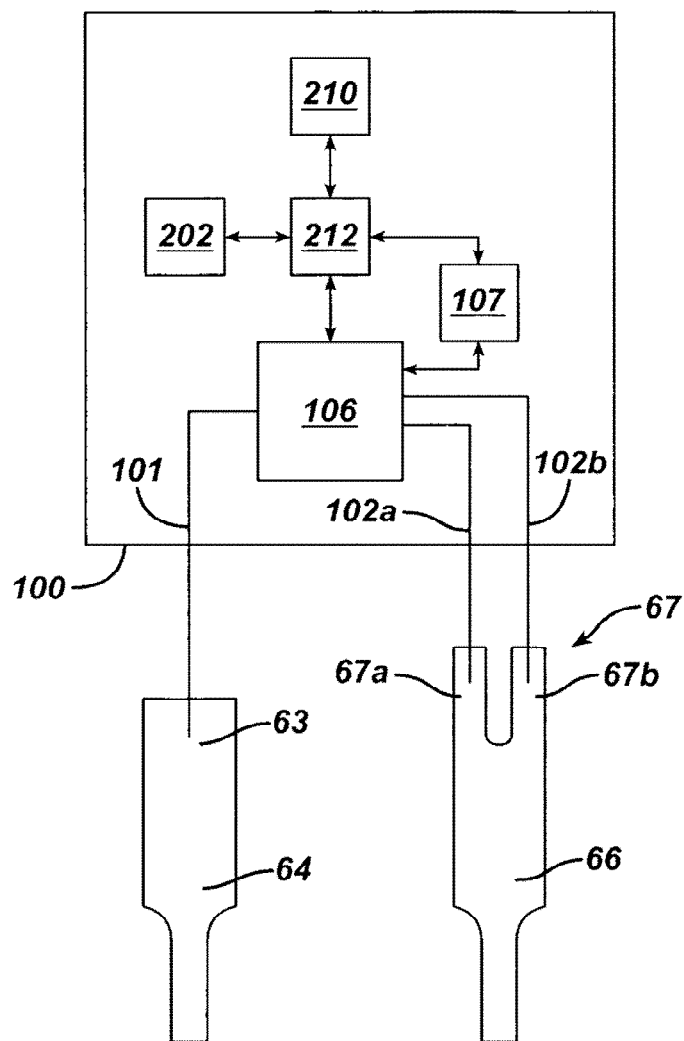


FIG. 4B

FIG. 5



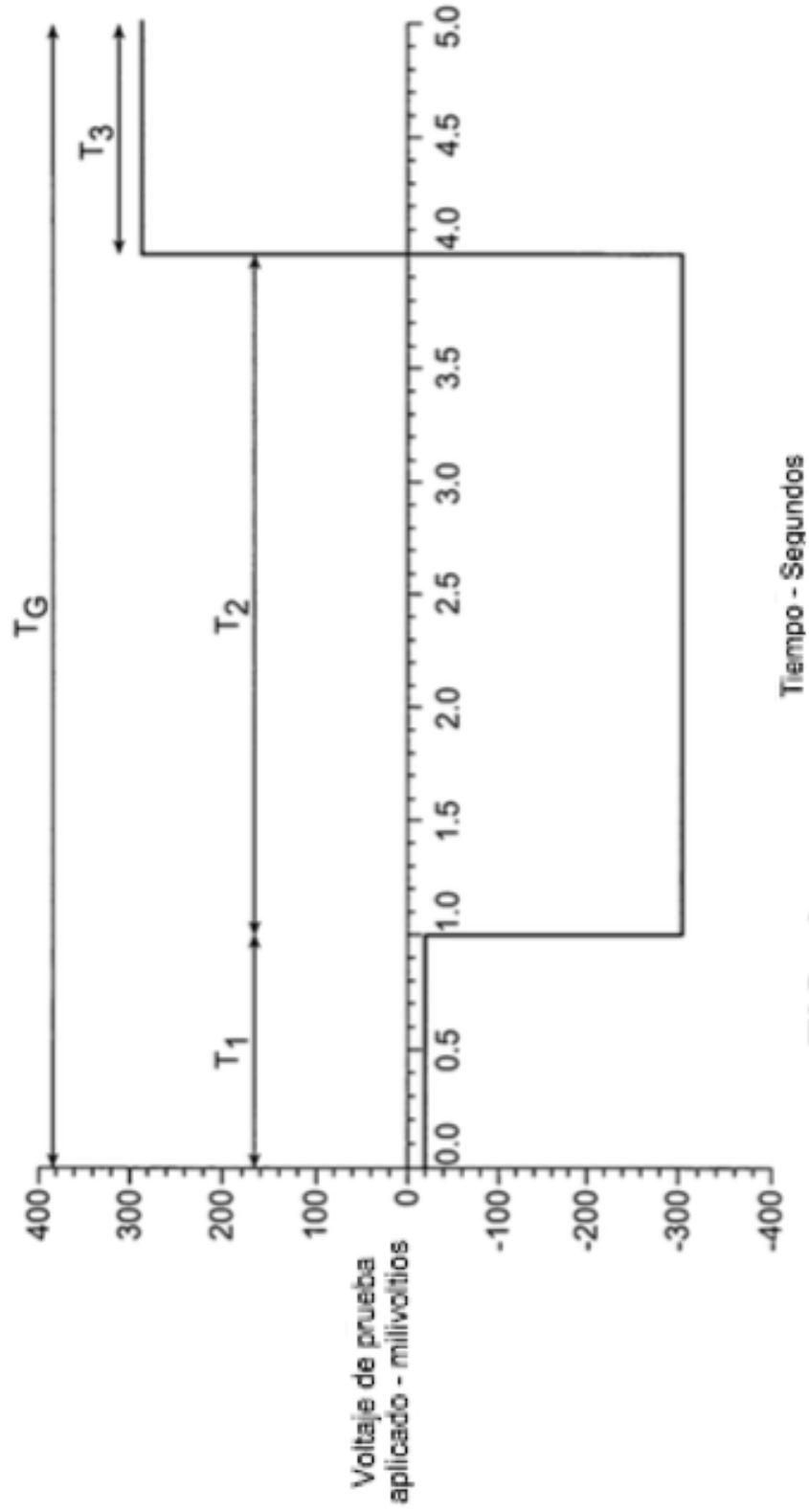


FIG. 6

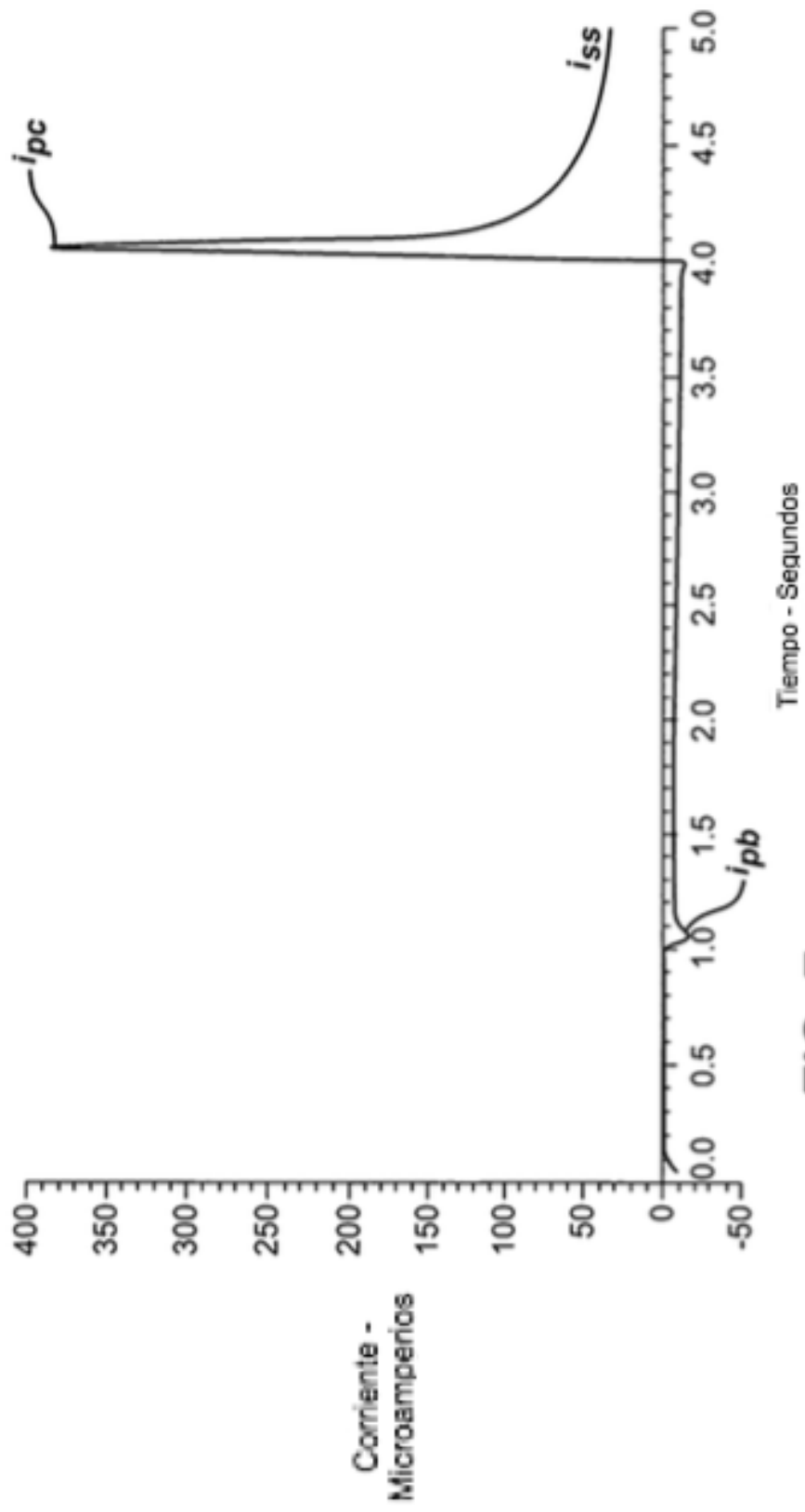
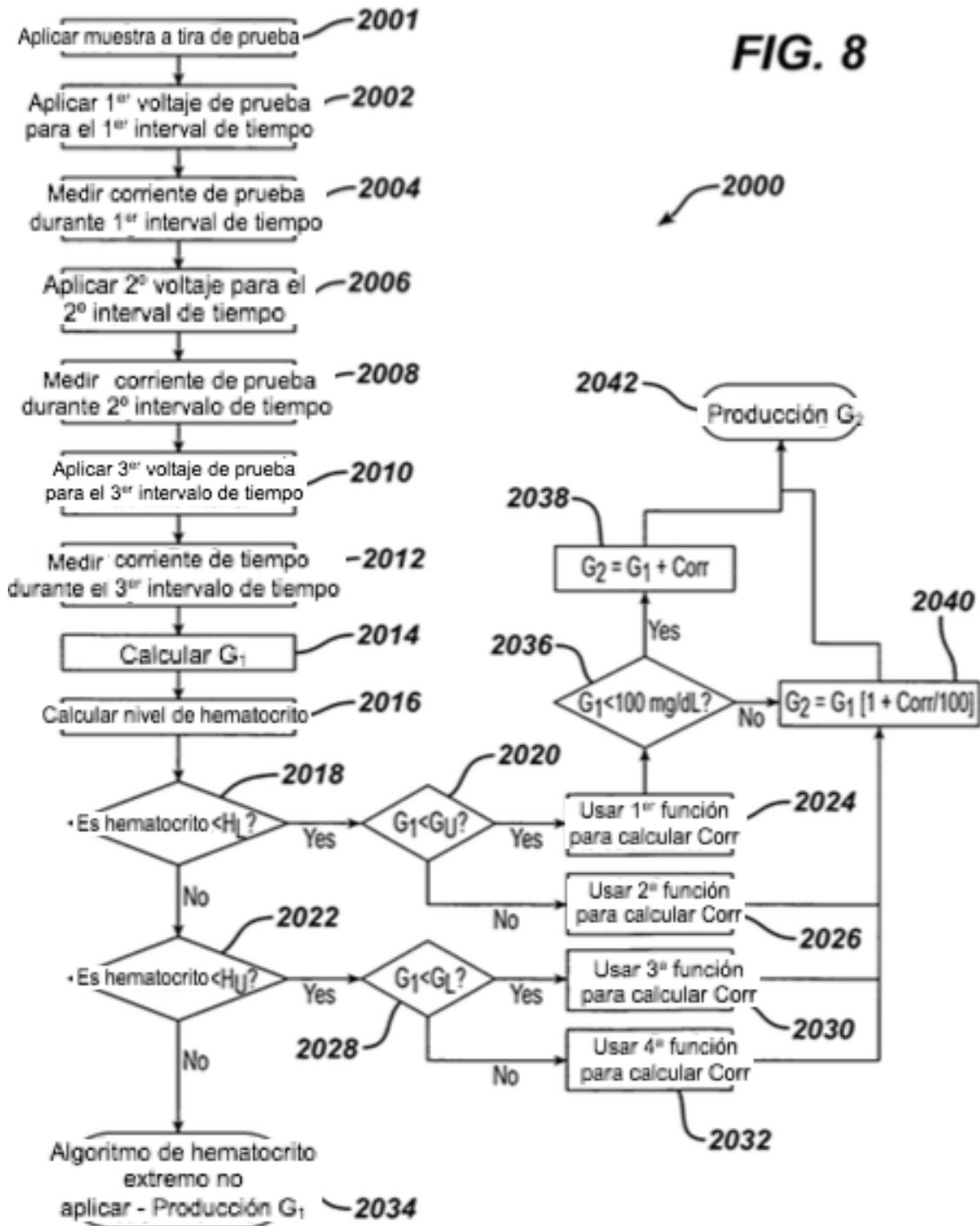
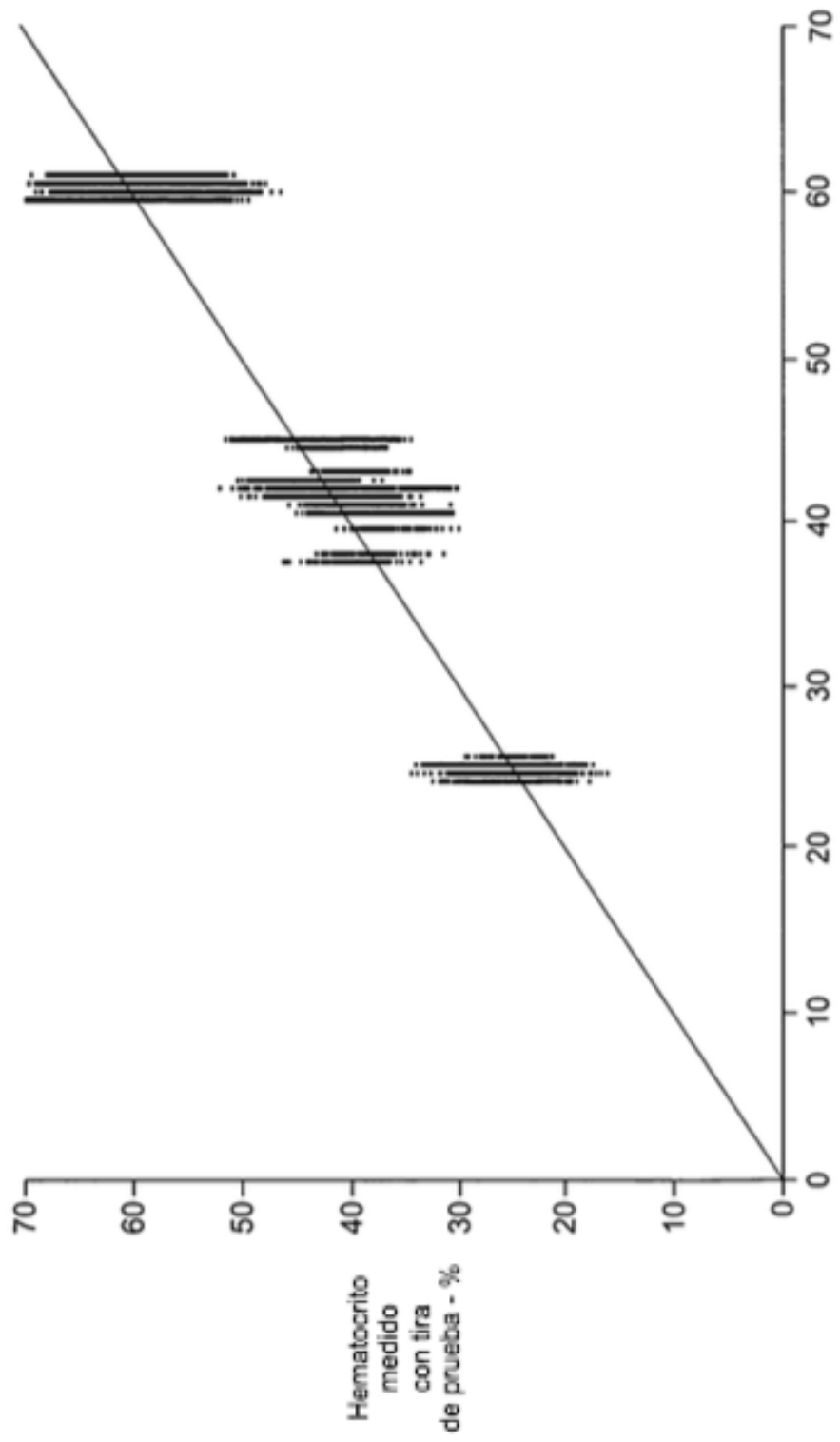


FIG. 7





Hematocrito medido con método de referencia - %

FIG. 9

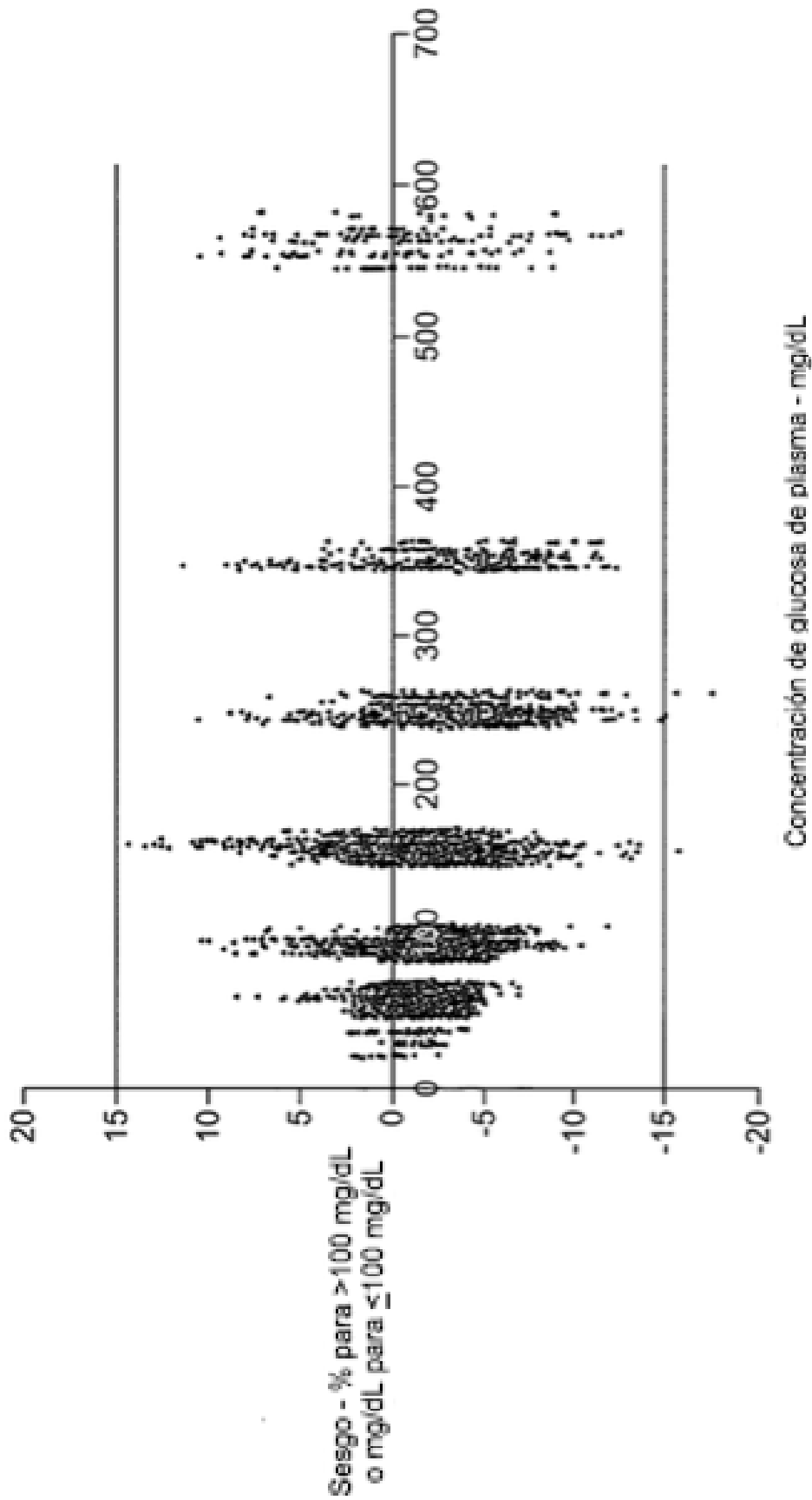


FIG. 10

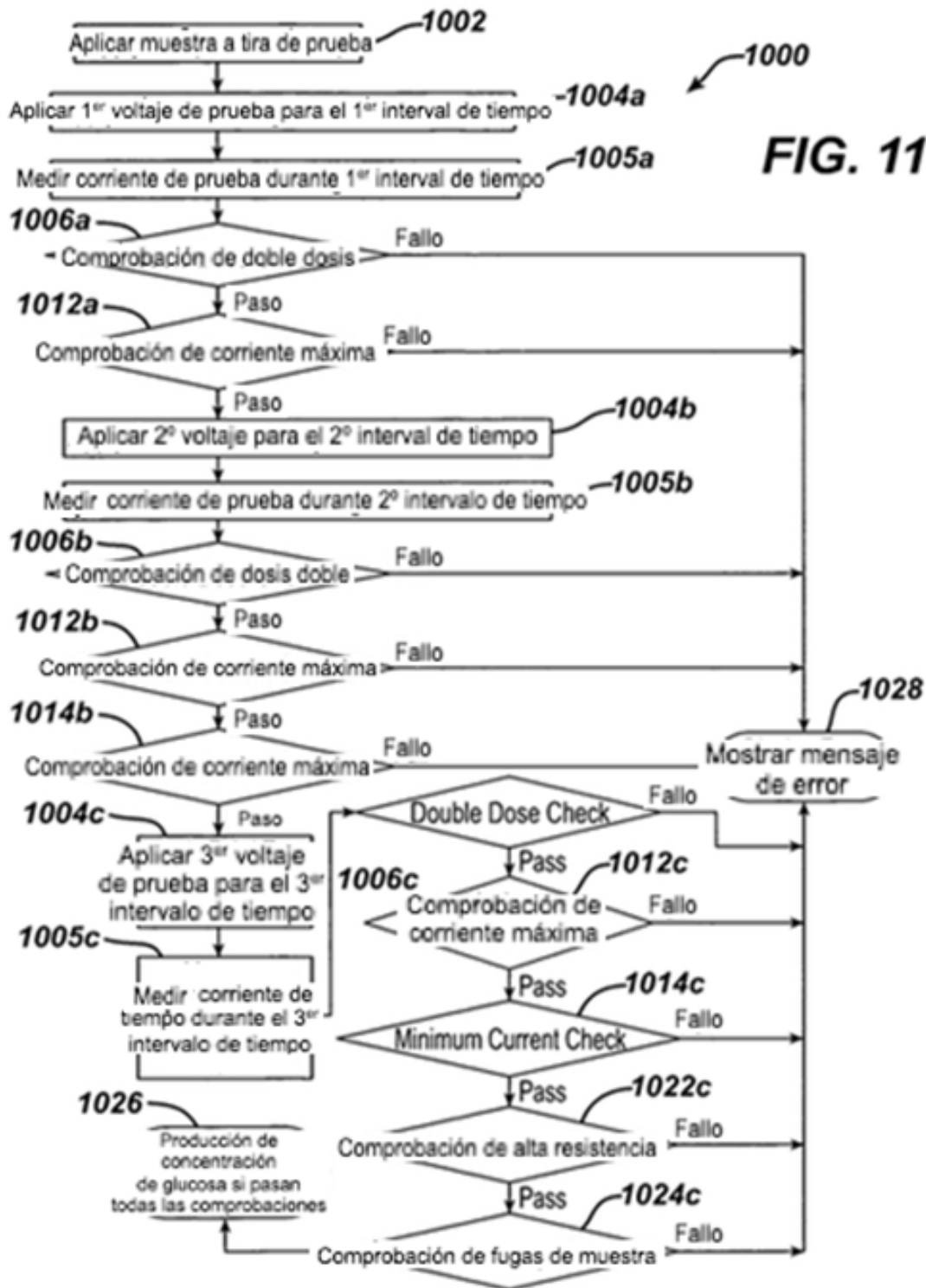


FIG. 12

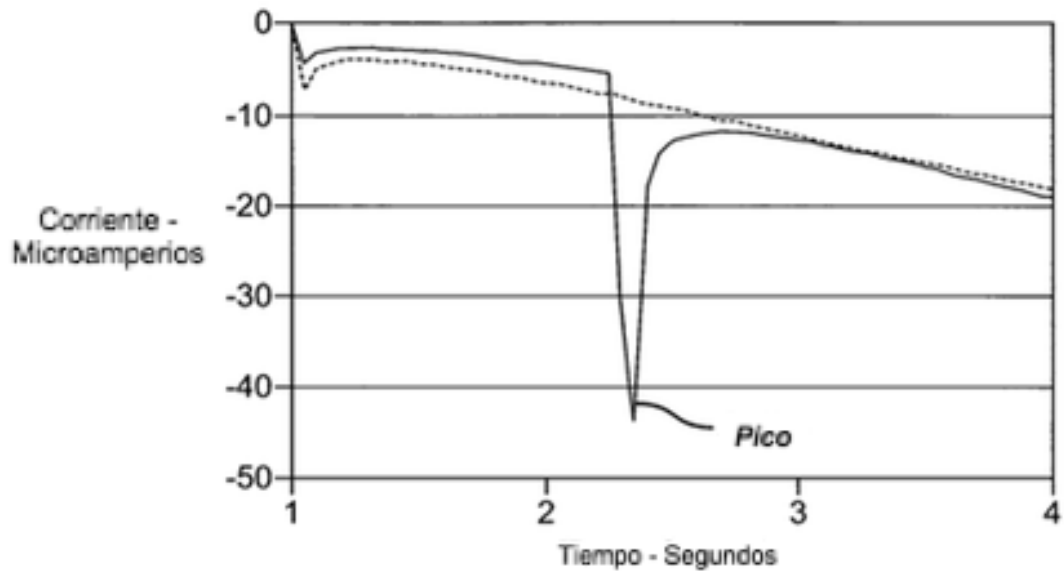
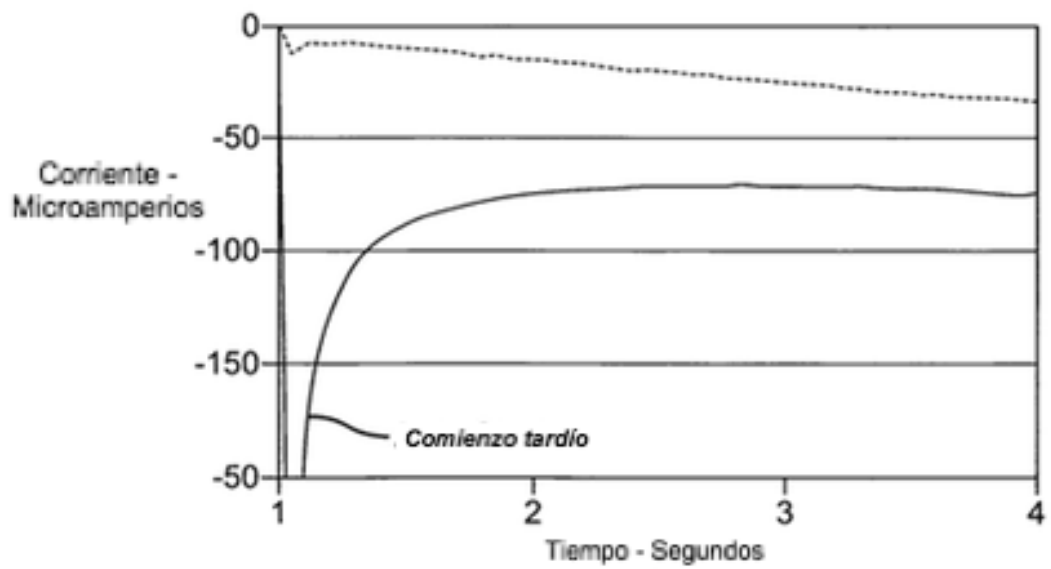


FIG. 13



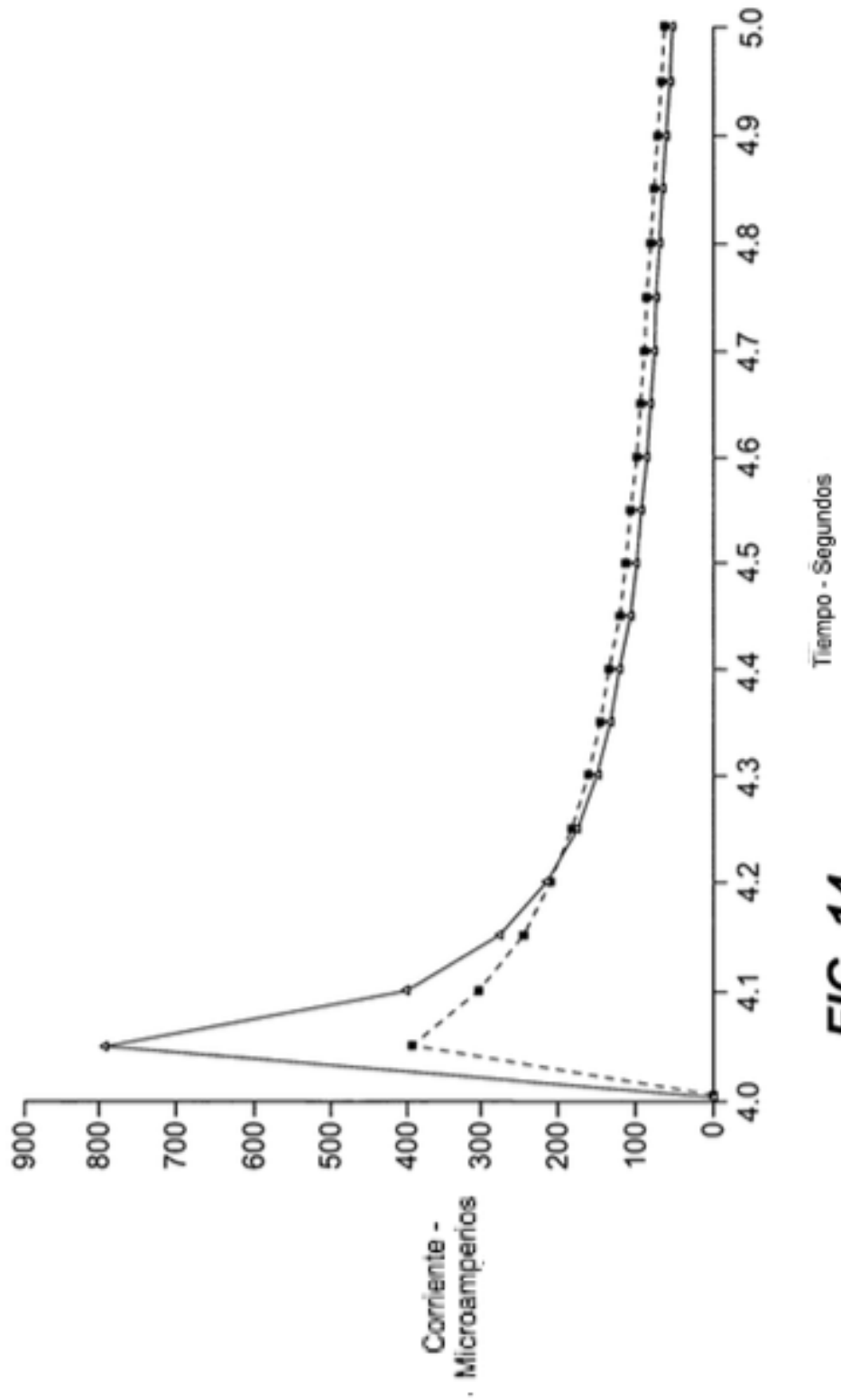


FIG. 14

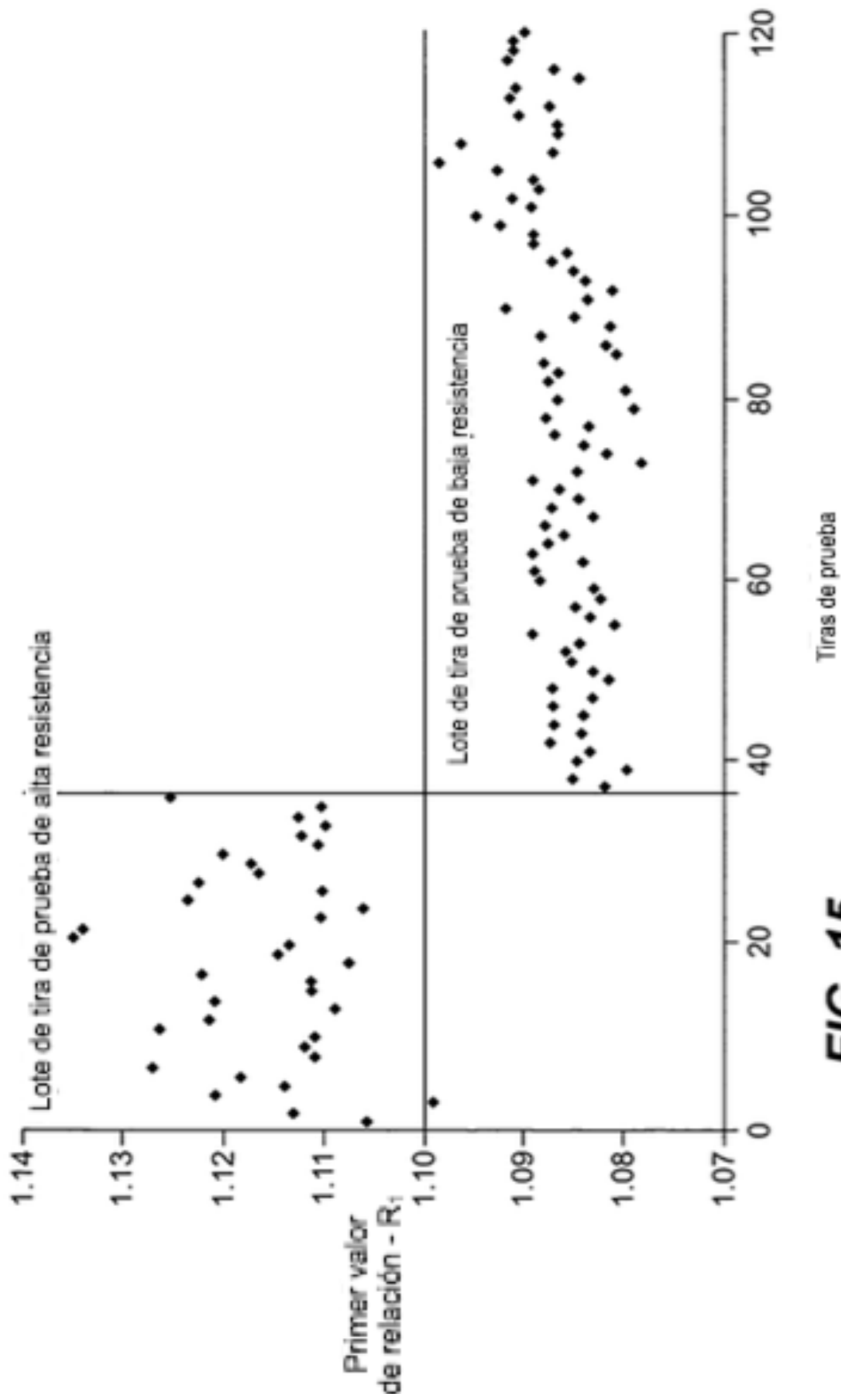


FIG. 15

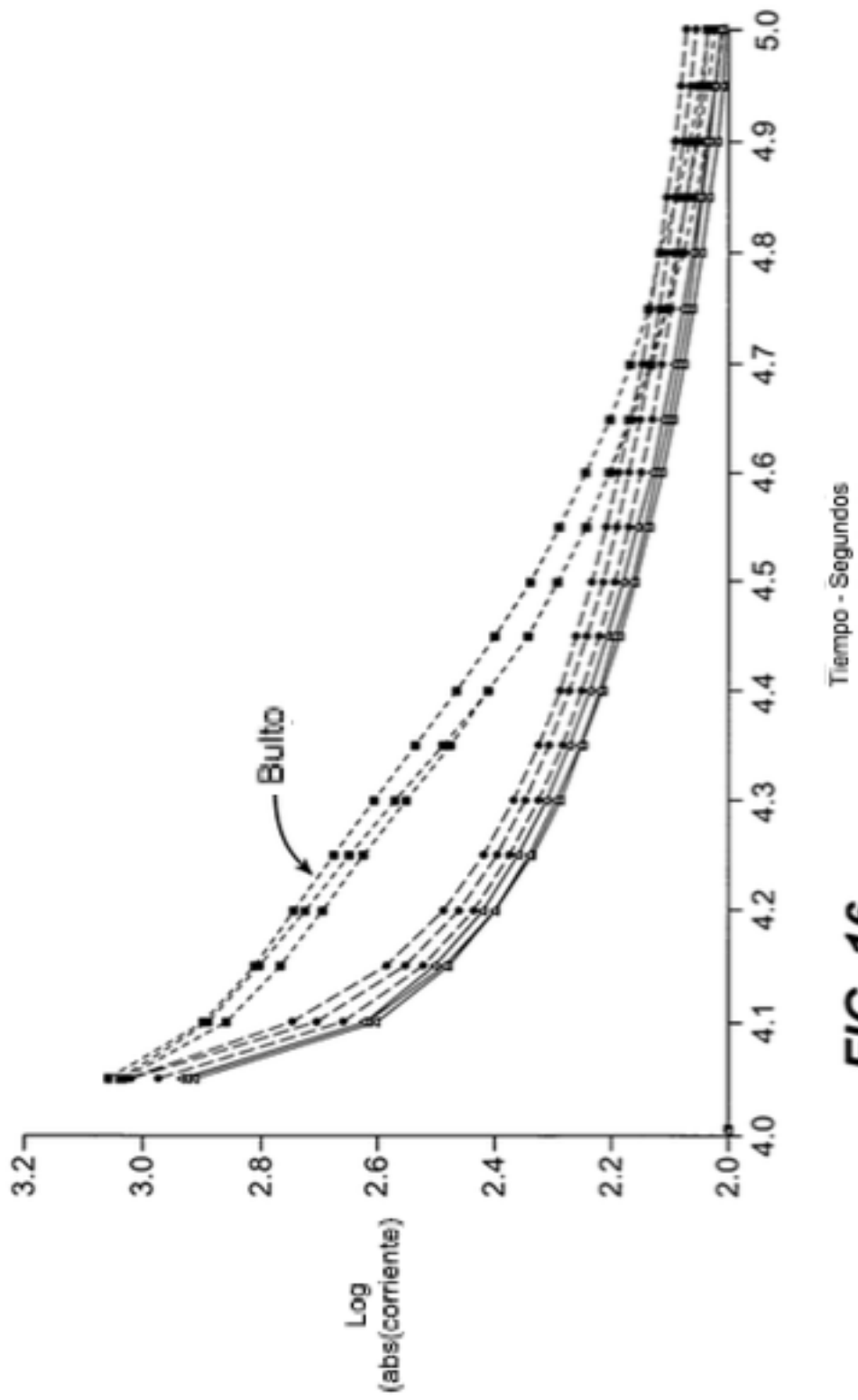


FIG. 16

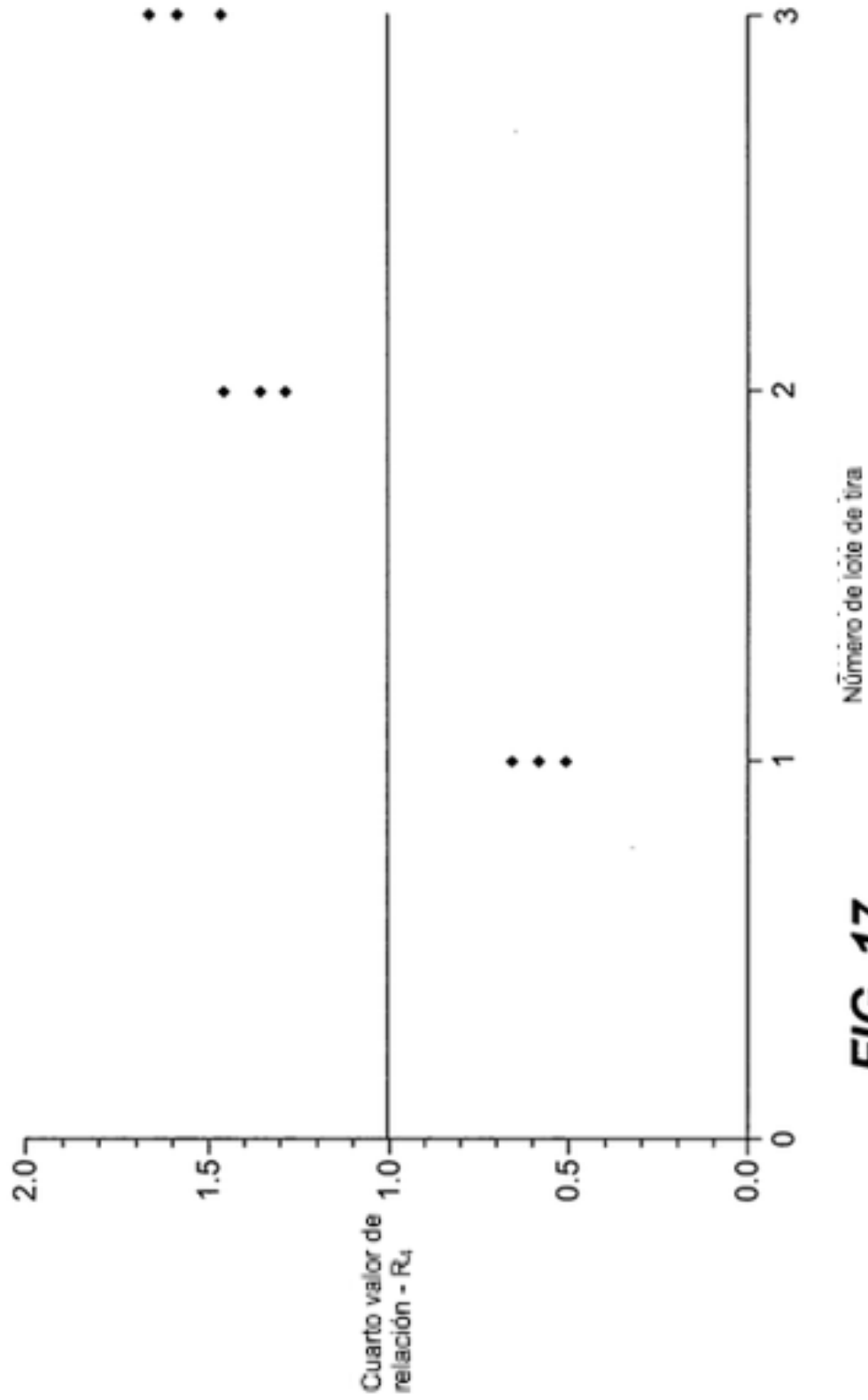


FIG. 17