

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 626 637**

51 Int. Cl.:

G01N 27/30 (2006.01)

C12Q 1/00 (2006.01)

G01N 33/487 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.01.2009 PCT/GB2009/000110**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.07.2009 WO09090392**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.01.2009 E 09701641 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.04.2017 EP 2245445**

54 Título: **Método de fabricación de lotes de tiras de ensayo que tienen una característica de calibración predeterminada**

30 Prioridad:

18.01.2008 US 22218 P

15.02.2008 US 29301 P

07.04.2008 US 43080 P

07.04.2008 US 43086 P

07.05.2008 US 51285 P

10.06.2008 US 60353 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.07.2017

73 Titular/es:

LIFESCAN SCOTLAND LIMITED (100.0%)

Beechwood Park North

Inverness IV2 3ED, GB

72 Inventor/es:

MACFIE, GAVIN;

MARSHALL, ROBERT;

ALVAREZ-ICAZA, MANUEL;

DELANEY, KEVIN;

DUFFUS, KEITH;

JARVIS, TIM;

LAMACKA, MARTIN;

PHIPPEN, NICK y

RUSSELL, ROBERT

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 626 637 T3

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

Método de fabricación de lotes de tiras de ensayo que tienen una característica de calibración predeterminada**Descripción**

5

REFERENCIA CRUZADA

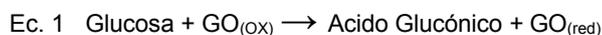
Esta solicitud se refiere a las siguientes solicitudes de patentes relacionadas: solicitud de patente de Estados Unidos con n.º de serie 61/022218 [número de expediente del mandatario DDI5156USPSP], titulada "un método de fabricación de lotes de tiras de ensayo que tienen una característica de calibración predeterminada" presentada el 18 de enero de 2008; y la solicitud de patente de Estados Unidos con n.º de serie 61/029301 [número de expediente del mandatario DDI5159USPSP], titulada "un método de preparación de lotes de tiras de ensayo que tienen una respuesta a señal con una variabilidad reducida" presentada el 15 de febrero de 2008; solicitud de patente de Estados Unidos con n.º de serie 61/043080 [número de expediente del mandatario DDI5165USPSP], titulada "Método y sistema de fabricación de lotes de tiras de ensayo que tienen una característica de calibración predeterminada" presentada el 7 de abril de 2008, solicitud de patente de Estados Unidos con n.º de serie 61/043086 [número de expediente del mandatario DDI5166USPSP], titulada "Tiras de ensayo que tienen una variabilidad baja en serigrafía de patrones de electrodos con métodos del mismo" presentada el 7 de abril de 2008, solicitud de patente de Estados Unidos con n.º de serie 61/051285 [número de expediente del mandatario DDI5167USPSP], titulada "Método y sistema de fabricación de lotes de tiras de ensayo que tienen una característica de calibración predeterminada" presentada el 7 de mayo de 2008, solicitud de patente de Estados Unidos con n.º de serie 61/060353 [número de expediente del mandatario DDI5156USPSP1], titulada "Método y sistema de fabricación de lotes de tiras de ensayo que tienen una característica de calibración predeterminada", presentada el 10 de junio de 2008.

25

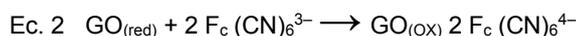
ANTECEDENTES

Las tiras de ensayo de glucosa electroquímicas, tales como las usadas en el kit de análisis de sangre entera OneTouch® Ultra®, que está disponible en LifeScan, Inc., están diseñadas para medir la concentración de glucosa en una muestra de sangre de pacientes con diabetes. La medición de la glucosa se puede basar en la oxidación específica de la glucosa por la enzima glucosa oxidasa (GO). Las reacciones que pueden tener lugar en una tira de ensayo de glucosa se resumen a continuación en las ecuaciones 1 y 2.

30



35



Como se muestra en la Ecuación 1, la glucosa se oxida a ácido glucónico por acción de la forma oxidada de la glucosa oxidasa ($\text{GO}_{(\text{ox})}$). Se debe señalar que $\text{GO}_{(\text{ox})}$ también puede denominarse "enzima oxidada". Durante la reacción de la Ecuación 1, la enzima oxidada $\text{GO}_{(\text{ox})}$ se convierte en su estado reducido, que se representa como $\text{GO}_{(\text{red})}$ (es decir, "enzima reducida"). A continuación, la enzima reducida $\text{GO}_{(\text{red})}$ se vuelve a oxidar de nuevo a $\text{GO}_{(\text{ox})}$ mediante reacción con $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$ (denominado mediador oxidado o ferricianuro) como se muestra en la ecuación 2. Durante la regeneración de $\text{GO}_{(\text{red})}$ de nuevo a su estado oxidado $\text{GO}_{(\text{ox})}$, $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$ se reduce a $\text{Fe}(\text{CN})_6^{4-}$ (denominado mediador reducido o ferrocianuro).

40

45

Quando las reacciones expuestas anteriormente se realizan con un voltaje de ensayo aplicado entre dos electrodos, se puede crear una corriente de ensayo por la reoxidación electroquímica del mediador reducido en la superficie del electrodo. De esta manera, como en un entorno ideal, la cantidad de ferricianuro creada durante la reacción química descrita anteriormente es directamente proporcional a la cantidad de glucosa en la muestra situada entre los electrodos, la corriente de ensayo generada sería proporcional al contenido de glucosa de la muestra. Un mediador, tal como el ferricianuro, es un compuesto que acepta electrones de una enzima tal como la glucosa oxidasa y después dona los electrones a un electrodo. A medida que se incrementa la concentración de glucosa en la muestra, la cantidad de mediador reducido que se forma también se incrementa, por tanto, hay una relación directa entre la corriente de ensayo resultante de la reoxidación del mediador reducido y la concentración de glucosa. En particular, la transferencia de electrones a través de la interfase eléctrica da lugar a un flujo de corriente de ensayo (2 moles de electrones por cada mol de glucosa que se oxida). La corriente de ensayo que resulta de la introducción de glucosa se puede denominar, por tanto, corriente de glucosa.

55

60

Debido a que puede ser muy importante conocer la concentración de glucosa en la sangre, particularmente para las personas con diabetes, se han desarrollado sistemas de medición que usan los principios expuestos anteriormente para permitir a una persona normal recoger una muestra y comprobar su sangre para determinar la concentración de glucosa en cualquier momento dado. La corriente de glucosa generada se monitoriza por los sistemas de medición y se convierte en una lectura de la concentración de glucosa usando un algoritmo que relaciona la

corriente de ensayo con una concentración de glucosa por medio de una fórmula matemática sencilla. En general, los sistemas de medición funcionan en conjunto con una tira de ensayo desechable que incluye una cámara de recepción de la muestra y al menos dos electrodos colocados en la cámara de recepción de muestra además de la enzima (por ejemplo, glucosa oxidasa) y el mediador (por ejemplo, ferricianuro). Durante el uso, el usuario se pincha un dedo u otro sitio conveniente para inducir el sangrado e introduce una muestra de sangre en la cámara de recepción de la muestra, iniciándose de esta manera la reacción química expresada anteriormente.

En términos electroquímicos, la función del medidor es doble. Primero, proporciona un voltaje polarizante (aproximadamente de 0,4 V en el caso de One Touch® Ultra®) que polariza la interfase eléctrica y permite el flujo de corriente en la superficie de carbono del electrodo de trabajo. Segundo, mide la corriente que fluye en el circuito externo entre el ánodo (electrodo de trabajo) y el cátodo (electrodo de referencia). Por lo tanto, puede considerarse que el medidor de ensayo es un sistema electroquímico simple que funciona en modo de dos electrodos aunque, en la práctica, puede usarse un tercero o incluso un cuarto electrodo para facilitar la medición de la glucosa y/o llevar a cabo otras funciones del medidor del ensayo.

Como es sabido, se puede realizar una prueba de glucosa con la tira de ensayo para determinar una concentración de glucosa en sangre usando información de calibración de lotes, tales como los valores de la pendiente y la intersección del lote determinados a partir de la fabricación de un lote de tiras en particular. A continuación, cuando un usuario realiza una prueba de glucosa usando un lote de tiras en particular, la información sobre la pendiente del lote y la intersección del lote debe introducirse en un medidor de ensayo. En un escenario, un usuario puede seleccionar un código de calibración en un medidor de ensayo usando un botón, donde el código de calibración corresponde a la pendiente del lote y a la intersección del lote de la tira de ensayo. En otro escenario, un usuario puede introducir un chip de ordenador en el medidor de ensayo, donde el chip de ordenador tiene la correspondiente pendiente y la intersección del lote de la tira de ensayo. En ambos escenarios, un usuario debe recordar introducir la información de calibración correcta. Si un usuario olvida tener en cuenta un cambio en los factores de calibración al usar un nuevo lote de tiras de ensayo, existe la posibilidad de que pueda producirse un resultado de análisis impreciso.

Se puede encontrar más información en: Publicación de PCR con n.º de serie WO2004/040287 [Número de expediente del mandatario DDI5019PCT], titulada "Empalme/ausencia de empalme del sustrato en un proceso para la fabricación de sensores electroquímicos" presentada el 30 de octubre de 2003; publicación de PCT con n.º de serie WO2004/040948 [Número de expediente del mandatario DDI5020PCT], titulada "Aparato y método para controlar el registro de etapas de impresión en un proceso continuo para la fabricación de sensores electroquímicos" presentada el 30 de octubre de 2003; publicación de PCT con n.º de serie WO2004/040005 [Número de expediente del mandatario DDI5021PCT], titulada "Estaciones de enfriamiento para su utilización en un proceso Web para la fabricación de sensores electroquímicos" presentada el 30 de octubre de 2003; publicación de PCT con n.º de serie WO2004/039600 [Número de expediente del mandatario DDI5022PCT] titulada "Humidificación de la huella enzimática en un proceso continuo para la fabricación de sensores electroquímicos" presentada el 30 de octubre de 2003; publicación de PCT con n.º de serie WO2004/040290 [Número de expediente del mandatario DDI5023PCT] titulada "Impresión de pantalla plana móvil para su uso en un proceso Web para la fabricación de sensores electroquímicos" presentada el 30 de octubre de 2003; publicación de PCT con n.º de serie WO2004/040285 [Número de expediente del mandatario DDI5024PCT] titulada "Preacondicionamiento de un sustrato en un proceso continuo para la fabricación de sensores electroquímicos" presentada el 30 de octubre de 2003; publicación de PCT con n.º de serie WO2004/039897 [Número de expediente del mandatario DDI5025PCT] titulada "Secado rápido de tinta en un proceso continuo para la fabricación de sensores electroquímicos" presentada el 30 de octubre de 2003; y publicación de PCT con n.º de serie WO2001/73109 [Número de expediente del mandatario DDI0010PCT] titulada "Proceso continuo para la fabricación de sensores electroquímicos desechables" presentada el 28 de marzo de 2001.

En la solicitud de patente de Estados Unidos n.º US2008/0066305 presentada el 30 de octubre de 2007 y publicada el 20 de marzo de 2008 se describe un sensor, se ajusta la calibración y un método de fabricar un sensor. En la solicitud de patente de Estados Unidos n.º de serie US2007/0045126 se presenta el 4 de febrero de 2005 describe especies oxidadas como referencia interna para biosensores y un método de uso.

SUMARIO DE LA DIVULGACIÓN

Los solicitantes han descubierto diversas realizaciones de una técnica en la que pueden prepararse lotes de tiras de ensayo que no requieren que un usuario introduzca ninguna información de calibración antes de realizar una medición de ensayo. En particular, los solicitantes han descubierto que, en un proceso de fabricación de tiras de ensayo generalmente bien controlado, se puede producir un alto porcentaje de lotes de tiras de ensayo que tienen una pendiente del lote y una intersección del lote relativamente constantes.

Normalmente, para cada lote se establece una intersección y pendiente del lote. Si la intersección y la pendiente del lote establecidos para un lote entran dentro de los intervalos de la pendiente y la intersección del lote asociados con un código de calibración particular, dicho código de calibración e información de calibración asociadas pueden asignarse a ese lote. La información de calibración asociada asignada al lote incluye, típicamente, la información

típica de la pendiente y la intersección del lote para ese código de calibración que se puede usar en lugar de la pendiente y la intersección del lote establecidas.

5 Proporcionar a un usuario tiras de ensayo que tienen sustancialmente los mismos valores de pendiente e intersección del lote obviará la necesidad de que un usuario introduzca información del código de calibración en el medidor de ensayo. Como resultado, el riesgo de obtener una concentración de glucosa imprecisa se reducirá porque un usuario ya no tiene que recordar introducir la información del código de calibración correcta cuando se analiza desde un nuevo lote de tiras de ensayo.

10 En una realización, las tiras de ensayo del proceso tienen valores de la pendiente de lote y la intersección del lote que entran dentro de intervalos objetivo predeterminados para la pendiente del lote y la intersección del lote, por ejemplo, dentro de intervalos objetivo predeterminados para la pendiente del lote y la intersección del lote para un código de calibración predeterminado.

15 En otra realización, las tiras de ensayo del proceso tienen una pendiente del lote y una intersección del lote que es sustancialmente la misma que la pendiente del lote objetivo predeterminada y la intersección del lote objetivo predeterminada.

20 En un aspecto, se proporciona un método de fabricación de una pluralidad de tiras de ensayo, tal como se define en las reivindicaciones.

25 El método de fabricación de una pluralidad de tiras de ensayo se consigue mediante: fabricación de una primera pluralidad de tiras de ensayo, comprendiendo cada tira de ensayo un electrodo de trabajo recubierto con una formulación de reactivo que tiene una primera densidad; calibración de la primera pluralidad de tiras de ensayo para determinar una primera pendiente; cálculo de una segunda densidad basada en la primera pendiente y una pendiente objetivo; fabricación de una segunda pluralidad de tiras de ensayo, comprendiendo cada tira de ensayo un electrodo de trabajo recubierto con una formulación de reactivo que tiene la segunda densidad.

30 En aún otra realización de ejemplo, la etapa de ajustar la densidad mediante mezcla o, de otro modo, como se describe en el presente documento, se puede llevar a cabo antes del uso. Además, en una realización de ejemplo, la adición del mediador y una enzima puede tener lugar inmediatamente (por ejemplo, en un plazo de 24 horas o, preferentemente, en un plazo de 12 horas o, más preferentemente, en un plazo de aproximadamente 4 a 6 horas) de uso anticipado de la formulación de reactivo. Por lo tanto, los solicitantes han apreciado que los ingredientes activos primarios (mediador y enzima) tienen poco impacto sobre la densidad, lo que permite la separación en el tiempo de la etapa de ajustar la densidad y la etapa de adición de ingredientes. Dado que la vida útil de la formulación del reactivo se limita una vez que se añaden los ingredientes activos, esta capacidad para llevar a cabo la mitad del proceso de fabricación de la formulación del reactivo con antelación representa un beneficio para la organización del proceso de fabricación.

40 En un aspecto adicional, los solicitantes han descubierto diversas realizaciones de una técnica en la que se pueden preparar lotes de tiras de ensayo que tienen una respuesta de señal con una variabilidad reducida. En particular, los solicitantes han descubierto que se puede producir un porcentaje alto de lotes de tiras de ensayo que tienen pendientes del lote relativamente constantes controlando diversos parámetros relacionados con el proceso de serigrafía, parámetros y componentes para los electrodos de carbono sobre el sustrato de la tira de ensayo. La reducción de la variabilidad en las pendientes del lote reducirá el número de códigos de calibración necesarios para caracterizar los lotes de tiras de ensayo.

50 Estas y otras realizaciones, características y ventajas resultarán evidentes para los expertos en la materia cuando se toman con referencia a la siguiente descripción más detallada de la invención junto con los dibujos adjuntos, que se describen brevemente en primer lugar.

55 En un primer aspecto no reivindicado, se proporciona un método para fabricar una pluralidad de tiras de ensayo, comprendiendo el método: ajustar un área de electrodo de trabajo para dar salida a una pendiente del lote que entra dentro de un intervalo de la pendiente del lote objetivo predeterminada; y/o ajustar una cantidad de mediador en una tinta reactiva, para emitir una intersección del lote que se encuentre dentro de una intersección del lote objetivo predeterminada.

60 En un aspecto adicional no reivindicado, se proporciona un método para fabricar una pluralidad de tiras de ensayo, comprendiendo el método: ajustar un área de electrodo de trabajo para dar salida a una pendiente del lote que es sustancialmente igual a un valor de la pendiente del lote objetivo predeterminada; y/o ajustar una cantidad de mediador en una tinta reactiva, para emitir una intersección del lote que sea sustancialmente igual a un valor de la intersección del lote objetivo predeterminada.

65 En cualquier aspecto de la invención, se proporciona una realización de ejemplo en el que la pendiente del lote objetivo es un valor de la pendiente del lote objetivo o un intervalo de valores de la pendiente del lote objetivo. En cualquier aspecto de la invención, se proporciona una realización de ejemplo en el que la intersección del lote

objetivo es un valor de la intersección del lote objetivo o un intervalo de valores de la intersección del lote objetivo.

En cualquier aspecto de la invención, la tira de ensayo comprende una pluralidad de capas y ajustar el área del electrodo de trabajo comprende el ajuste de proceso de una capa de la pluralidad de capas.

5 En cualquier aspecto de la invención se proporciona una realización de ejemplo, en la que la etapa de ajuste comprende añadir una cantidad predeterminada de mediador a una tinta reactiva.

10 En cualquier aspecto de la invención se proporciona una realización de ejemplo, en la que la etapa de ajuste comprende ajustar un mediador reducido.

15 En cualquier aspecto de la invención, una realización de ejemplo comprende: añadir una cantidad de mediador reducido a una pluralidad de lotes de tiras de ensayo de modo que la pluralidad de intercepciones del lote tenga una variación de menos de aproximadamente +/- 15 %.

En cualquier aspecto de la invención, una realización de ejemplo comprende: calcular un área del electrodo de trabajo que hace que la pendiente del lote sea sustancialmente igual a una pendiente del lote objetivo predeterminada.

20 En cualquier aspecto de la invención, una realización de ejemplo comprende transferir una tinta aislante sobre una capa conductora para formar un electrodo de trabajo que tiene el área del electrodo de trabajo calculada.

25 En cualquier aspecto de la invención, una realización de ejemplo comprende calcular una cantidad de mediador reducido que hace que el intersección del lote sea sustancialmente igual a una intersección del lote objetivo predeterminada.

En cualquier aspecto de la invención, una realización de ejemplo comprende transferir la tinta de reactivo sobre el electrodo de trabajo, incluyendo la tinta del reactivo la cantidad calculada de mediador reducido.

30 En cualquier aspecto de la invención, un ejemplo de realización comprende: fabricar una primera pluralidad de tiras de ensayo, comprendiendo cada tira de ensayo un electrodo de trabajo que tiene una primera área; calibrar la primera pluralidad de tiras de ensayo para determinar una primera pendiente y una primera intersección; calcular una segunda área basada en la primera pendiente y una pendiente objetivo predeterminada; fabricar una segunda pluralidad de tiras de ensayo, comprendiendo cada tira de ensayo un electrodo de trabajo que tiene la segunda área calculada.

35 En cualquier aspecto de la invención, un ejemplo de realización comprende: calibrar una segunda pluralidad de tiras de ensayo para determinar una segunda pendiente y una segunda intersección en la que la segunda pendiente es sustancialmente igual a la pendiente objetivo predeterminada y la segunda intersección es sustancialmente igual a la Intersección objetivo predeterminada.

40 En cualquier aspecto de la invención, se proporciona una realización de ejemplo, en la que un lote de tiras de ensayo tiene una pendiente objetivo y una intersección objetivo, comprendiendo además el método: preparar una primera pluralidad de lotes de tiras de ensayo durante un periodo de tiempo; calibrar la primera pluralidad de lotes de tiras de ensayo para determinar una pendiente del lote y una intersección del lote para cada lote de tiras de ensayo; calcular una primera área del electrodo de trabajo basada en la pendiente objetivo y una pendiente del lote previa, la pendiente del lote previa obtenida de un lote de tiras de ensayo previamente realizado; y/o calcular una primera cantidad añadida de mediador reducido basada en la intersección objetivo, una impureza del mediador reducido en porcentaje y una intersección de fondo; preparar una primera tinta del reactivo que incluye la primera cantidad añadida de mediador reducido; preparar una segunda pluralidad de tiras de ensayo con el primer área de electrodo de trabajo calculada y la primera tinta de reactivo; calibrar la segunda pluralidad de tiras de ensayo para determinar una segunda pendiente del lote y una segunda intersección del lote.

45 En cualquier aspecto de la invención, se proporciona una realización de ejemplo, en la que si la segunda pendiente del lote y/o la segunda intersección del lote son sustancialmente iguales a la pendiente objetivo y/o la intersección objetivo, preparar una tercera pluralidad de lotes de tiras de ensayo utilizando el primer área del electrodo de trabajo calculada y/o la primera tinta de reactivo.

50 En cualquier aspecto de la invención, se proporciona una realización de ejemplo en la que si la segunda pendiente del lote no es sustancialmente igual a la pendiente objetivo, después calcular una segunda área del electrodo de trabajo basada en una diferencia entre la segunda pendiente del lote y la pendiente objetivo y, después, preparar una cuarta pluralidad de tiras de ensayo para incluir la segunda área del electrodo de trabajo calculada.

55 En cualquier aspecto de la invención, un ejemplo de realización comprende: si la segunda intersección del lote no es sustancialmente igual a la intersección objetivo, calcular después una segunda cantidad añadida de mediador reducido basada en una intersección objetivo, el porcentaje de la impureza del mediador reducido y una intersección

de fondo y, después, preparar una cuarta pluralidad de tiras de ensayo para incluir la segunda área del electrodo de trabajo calculada.

5 En cualquier aspecto de la invención, un ejemplo de realización comprende: calcular una cantidad añadida de mediador reducido basada en una intersección objetivo, una impureza del mediador reducido en porcentaje y una intersección de fondo; y añadir la cantidad de mediador reducido a la tinta del reactivo.

10 En cualquier aspecto de la invención se proporciona una realización de ejemplo, en la que la etapa de cálculo comprende determinar la cantidad añadida de mediador reducido basada en el intersección objetivo, el porcentaje de impureza del mediador reducido, la intersección de fondo y una constante.

15 En cualquier aspecto de la invención, una realización de ejemplo comprende añadir una cantidad de mediador reducido determinada calculando una diferencia entre la intersección objetivo y la intersección de fondo, dividiendo por una constante y, después, restando la cantidad de impureza del mediador reducido.

En cualquier aspecto de la invención, se proporciona una realización de ejemplo, en la que la cantidad añadida de mediador reducido F_{add} se define, generalmente, mediante una relación de

$$F_{ad} = \frac{B_{objetivo} - B_0}{K_{int}} - F_{imp}$$

20 en la que $B_{objetivo}$ es la intersección objetivo, B_0 es la intersección de fondo, K_{int} es una constante y F_{imp} es una cantidad de mediador reducido asociado con el mediador oxidado como impureza.

25 En cualquier aspecto de la invención, se proporciona una realización de ejemplo, en la que la cantidad añadida de mediador se ajusta para tener en cuenta el área del electrodo de trabajo ajustada.

En cualquier aspecto de la invención, se proporciona una realización de ejemplo, en la que la intersección de fondo y/o la constante se ajustan para tener en cuenta el área del electrodo de trabajo ajustada.

30 En cualquier aspecto de la invención se proporciona una realización de ejemplo, en la que el mediador añadido comprende ferrocianuro o ferrocianuro potásico.

35 En cualquier aspecto de la invención, se proporciona una realización de ejemplo, en la que la segunda área de electrodo de trabajo se calcula con la diferencia entre la primera pendiente y la pendiente objetivo predeterminada por un valor que se correlaciona con un cambio en el área por pendiente unitaria.

40 En cualquier aspecto de la invención, una realización de ejemplo comprende la cantidad de impureza del mediador reducido comprende una cantidad generalmente igual a una cantidad de mediador oxidado en la tinta reactiva multiplicada por el porcentaje de impureza del mediador reducido.

En cualquier aspecto de la invención, se proporciona una realización de ejemplo, en la que la intersección de fondo comprende un promedio basado en una pluralidad de intercepciones del lote de los lotes de las tiras de ensayo previamente realizados.

45 En cualquier aspecto de la invención, una realización de ejemplo comprende si la segunda intersección del lote no es sustancialmente igual a la intersección objetivo, calcular después una segunda cantidad de mediador reducido basada en una diferencia entre la segunda intersección del lote y una intersección objetivo y, después, preparar la cuarta pluralidad de tiras de ensayo para incluir una segunda tinta reactiva que tiene la segunda cantidad añadida de mediador.

50 En cualquier aspecto de la invención se proporciona una realización de ejemplo, en la que una o ambas palancas de ajuste de un electrodo de trabajo y ajuste de una cantidad de mediador se preajustan para un ciclo de pasadas, un ciclo de pasada(s) que comprenden al menos dos pasadas.

55 En cualquier aspecto de la invención, se proporciona una realización de ejemplo, en la que el mediador reducido en una tinta reactiva no es mayor que 0,2 % en peso de la tinta reactiva.

60 En cualquier aspecto de la invención, una realización de ejemplo comprende un mediador reducido y un mediador oxidado, en la que el mediador reducido no es mayor que aproximadamente 0,8 % en peso de una suma del mediador reducido y el mediador oxidado.

En cualquier aspecto de la invención se proporciona una realización de ejemplo, en la que el mediador reducido no

es mayor que aproximadamente 0,6 % en peso de una suma del mediador reducido y del mediador oxidado.

En cualquier aspecto de la invención, se proporciona una realización de ejemplo, en la que el área del electrodo de trabajo se ajusta modificando una anchura del electrodo de trabajo.

5 En cualquier aspecto de la invención, se proporciona una realización de ejemplo, en la que la anchura del electrodo de trabajo es de aproximadamente 0,6 mm a aproximadamente 0,8 mm.

10 En cualquier aspecto de la invención, se proporciona una realización de ejemplo, en la que el área del electrodo de trabajo es de aproximadamente 0,44 mm² a aproximadamente 0,68 mm² o de aproximadamente 0,48 mm² a aproximadamente 0,64 mm².

15 En cualquier aspecto de la invención se proporciona una realización de ejemplo, en la que se proporcionan al menos un primer y un segundo electrodos de trabajo y ambos tienen una anchura de aproximadamente 0,55 mm a aproximadamente 0,85 mm, o de aproximadamente 0,6 mm a aproximadamente 0,8 mm.

En cualquier aspecto de la invención, se proporciona una realización de ejemplo, en la que la intersección objetivo es mayor que la primera intersección.

20 En cualquier aspecto de la invención, un ejemplo de realización comprende: aplicar una capa aislante que tiene una abertura aproximadamente rectangular o aproximadamente cuadrada en el electrodo de trabajo de la segunda pluralidad de tiras de ensayo para formar la segunda área calculada.

25 En cualquier aspecto de la invención, un ejemplo de realización comprende: ajustar una anchura de la forma en incrementos de aproximadamente 25 micrómetros; determinar dos incrementos que proporcionan los dos valores de área más cercanos a la segunda área calculada; y seleccionar el incremento que da una área mayor de la segunda área calculada.

30 En cualquier aspecto de la invención, un ejemplo de realización comprende: ajustar una anchura de la forma en incrementos de aproximadamente 25 micrómetros; determinar dos incrementos que proporcionan los dos valores de área más cercanos a la segunda área calculada; y seleccionar el incremento que da una área más pequeña de la segunda área calculada.

35 En cualquier aspecto de la invención, se proporciona una realización de ejemplo, en la que la pluralidad de lotes de tira de ensayo comprende de aproximadamente 10 lotes a aproximadamente 100 lotes.

En cualquier aspecto de la invención se proporciona una realización de ejemplo, en la que se determina una variación de 15 % o menos en intersecciones del lote calibrando aproximadamente 500 a aproximadamente 600 o más tiras de ensayo.

40 En un primer aspecto, se proporciona un método para preparar una formulación de tinta reactiva para su uso en un método tal que comprende: a) preparar tinta reactiva; c) si la tinta reactiva no tiene una densidad por encima de un umbral objetivo o dentro de un intervalo objetivo, ajustando la densidad de la tinta reactiva.

45 En cualquier aspecto de la invención, una realización de ejemplo comprende ajustar la densidad de la tinta reactiva mediante: mezclar la tinta reactiva o un componente de la tinta reactiva, durante un periodo de tiempo; y/o añadir un agente de control reológico a la tinta reactiva o a un componente de la tinta reactiva; y/o someter la tinta reactiva, o un componente de la tinta reactiva, a una presión reducida.

50 En cualquier aspecto de la invención se proporciona una realización de ejemplo, en la que si la densidad no es mayor que un umbral, o dentro de un intervalo objetivo, continuar ajustando la densidad de modo que la densidad sea aproximadamente igual o mayor que el umbral, o dentro de un intervalo objetivo.

55 En cualquier aspecto de la invención, un ejemplo de realización comprende: i) mezclar una solución que incluye un agente de control reológico durante un periodo de tiempo predeterminado; ii) medir una densidad de la solución; iii) si la densidad no es mayor que un umbral o dentro de un intervalo objetivo, continuar mezclando la formulación de reactivo durante una cantidad de tiempo predeterminada adicional de tal manera que la densidad sea aproximadamente igual o mayor que el umbral o dentro de un intervalo objetivo.

60 En cualquier aspecto de la invención se proporciona una realización de ejemplo, en la que la etapa de mezclado comprende mezclar una solución que incluye un agente de control reológico, un mediador y una enzima durante una cantidad de tiempo predeterminada.

65 En un primer aspecto, se proporciona un método para fabricar una pluralidad de tiras de ensayo, comprendiendo el método: fabricación de una primera pluralidad de tiras de ensayo, comprendiendo cada tira de ensayo un electrodo de trabajo recubierto con una formulación de reactivo que tiene una primera densidad; calibración de la primera

pluralidad de tiras de ensayo para determinar una primera pendiente; cálculo de una segunda densidad basada en la primera pendiente y una pendiente objetivo; fabricación de una segunda pluralidad de tiras de ensayo, comprendiendo cada tira de ensayo un electrodo de trabajo recubierto con una formulación de reactivo que tiene una segunda densidad.

5 En cualquier aspecto de la invención, una realización de ejemplo comprende preparar una primera solución de una densidad dada de antemano, preparar una segunda solución que comprende la primera solución y una enzima y mediador antes de su uso.

10 En cualquier aspecto de la invención se proporciona una realización de ejemplo, en la que la segunda solución se prepara entre 1 a 24, 1 a 12, 1 a 6, 2 a 6 o 2 a 4 horas antes de su uso.

15 En cualquier aspecto de la invención, una realización de ejemplo comprende la densidad que es aproximadamente igual o mayor que un umbral o dentro de un intervalo objetivo, mezclar un mediador y una enzima con la primera solución para formar la formulación de reactivo.

20 En cualquier aspecto de la invención, un ejemplo de realización comprende: ajustar una densidad de la suspensión coloidal a una densidad objetivo; añadir un mediador y una enzima a la suspensión coloidal para formar una formulación de reactivo; disponer la formulación de reactivo sobre un electrodo de trabajo para cada tira de ensayo de la pluralidad de tiras de ensayo; calibrar la pluralidad de tiras de ensayo para determinar una pendiente del lote; y emitir una pendiente del lote que es sustancialmente igual a una pendiente del lote objetivo.

25 En cualquier aspecto de la invención, un ejemplo de realización comprende: fabricar una primera pluralidad de tiras de ensayo, comprendiendo cada tira de ensayo un electrodo de trabajo recubierto con la formulación de reactivo que tiene una primera densidad; calibración de la primera pluralidad de tiras de ensayo para determinar una primera pendiente; calcular una segunda densidad basada en la primera pendiente y una pendiente objetivo; fabricación de una segunda pluralidad de tiras de ensayo, comprendiendo cada tira de ensayo un electrodo de trabajo recubierto con una formulación de reactivo que tiene una segunda densidad.

30 En cualquier aspecto de la invención, se proporciona una realización de ejemplo, en la que el ajuste comprende cambiar una duración de un tiempo de mezcla y/o añadir una cantidad adicional de agente de control reológico.

35 En cualquier aspecto de la invención, se proporciona una realización de ejemplo, en la que la densidad objetivo se calcula restando una segunda constante de una pendiente del lote objetivo y, después, dividiendo por una tercera constante.

En cualquier aspecto de la invención, se proporciona una realización de ejemplo, en la que la densidad ρ objetivo se calcula mediante una ecuación definida por

40
$$\rho = \frac{M_{\text{cal}} - k_2}{k_3},$$

donde ρ es la densidad objetivo, M_{cal} Es la pendiente del lote objetivo, k_2 es una segunda constante, y k_3 es una tercera constante.

45 En cualquier aspecto de la invención se proporciona una realización de ejemplo, en la que el agente de control reológico comprende hidroxietilcelulosa y/o sílice que tiene grupos hidrófilos e hidrófobos.

50 En cualquier aspecto de la invención se proporciona una realización de ejemplo, en la que la cantidad predeterminada de tiempo de mezclado es de aproximadamente 3 a 30 minutos y/o es de aproximadamente 4 minutos o es de aproximadamente 16 minutos.

55 En cualquier aspecto de la invención, se proporciona una realización de ejemplo, en la que la densidad objetivo tiene un umbral de aproximadamente 0,87 gramos por cm^3 o el intervalo de densidad objetivo es cualquier valor de aproximadamente 0,7 gramos por cm^3 a aproximadamente 1,1 gramos por cm^3 o es cualquier valor de aproximadamente 0,92 gramos por cm^3 a aproximadamente 0,96 gramos por cm^3 o es cualquier valor de aproximadamente 1 gramo por cm^3 a aproximadamente 1,25 gramos por cm^3 , o es cualquier valor dentro de un intervalo de aproximadamente $1,00 + o -$ aproximadamente 0,015 gramos por cm^3 , o dentro de un intervalo de $+ o -$ aproximadamente 0,015 gramos por cm^3 o menos de un valor de densidad objetivo, tal como cualquier valor entre aproximadamente 0,7 y 1,25 gramos por cm^3 .

60 En cualquier aspecto de la invención se proporciona una realización de ejemplo, en la que la etapa de mezclado se realiza con un propelente a aproximadamente 3.000 rotaciones por minuto.

En cualquier aspecto de la invención, se proporciona una realización de ejemplo, en la que la pendiente del lote

objetivo M_{cal} es cualquier valor de aproximadamente 16 nanoamperios por miligramos por decilitro a aproximadamente 30 nanoamperios por miligramo por decilitro y/o en la que la segunda constante k_2 es cualquier valor de aproximadamente 7 nanoamperios por miligramo por decilitro a aproximadamente 10 nanoamperios por miligramo por decilitro y/o en la que la tercera constante k_3 es cualquier valor de aproximadamente 10 nanoamperios por miligramo por decilitro por gramos por cm^3 a aproximadamente 12 nanoamperios por miligramo por decilitro por gramos por cm^3 .

En un primer aspecto no reivindicado se proporciona un método para fabricar una pluralidad de tiras de ensayo de acuerdo con cualquier reivindicación precedente o un método de impresión serigráfica de una tinta conductora sobre un sustrato para formar una tira de ensayo, comprendiendo el método: i) dispensar la tinta conductora sobre una pantalla metálica y/o dispensar la tinta conductora sobre una pantalla, estando la pantalla hecha de un material que se deforma irreversiblemente cuando se somete a presiones mayores de 4 bares mediante una rasqueta; li) localizar el sustrato cerca de la pantalla; lii) transferir la tinta conductora sobre el sustrato con una rasqueta.

En cualquier aspecto de la invención, una realización de ejemplo comprende la impresión serigráfica de una tinta conductora sobre un sustrato para formar una tira de ensayo con una rasqueta que tiene una dureza mayor que 55 en la Escala de dureza Shore A.

En cualquier aspecto de la invención, una realización de ejemplo comprende dispensar una tinta conductora sobre una pantalla metálica.

En cualquier aspecto de la invención, se proporciona una realización de ejemplo, en la que la rasqueta comprende un material que tiene una dureza en el intervalo de aproximadamente 60 a aproximadamente 75 escala de dureza Shore A.

En cualquier aspecto de la invención, se proporciona una realización de ejemplo, en la que la rasqueta comprende un material que tiene una dureza de aproximadamente 65 de escala de dureza Shore A o de aproximadamente 75 de escala de dureza Shore A.

En cualquier aspecto de la invención, se proporciona una realización de ejemplo, en la que la rasqueta comprende poliuretano.

En cualquier aspecto de la invención, se proporciona una realización de ejemplo, en la que la transferencia de la tinta conductora comprende aplicar la rasqueta a la pantalla con una presión, siendo la presión mayor que aproximadamente 4 bares o mayor que 270 N por metro de longitud de la rasqueta, por ejemplo, para una cuchilla de rasqueta de espesor de aproximadamente 8 mm.

En cualquier aspecto de la invención se proporciona una realización de ejemplo, en la que la transferencia de la tinta conductora comprende aplicar la rasqueta con una presión, siendo la presión mayor que aproximadamente 5 bares.

En cualquier aspecto de la invención, se proporciona una realización de ejemplo, en la que la rasqueta comprende un material con una baja absorción de disolventes contenidos en la tinta conductora.

En cualquier aspecto de la invención se proporciona una realización de ejemplo, en la que la rasqueta comprende un material que absorbe los disolventes contenidos en el conductor a una velocidad menor que aproximadamente 2 % en una hora o a una velocidad menor de aproximadamente 8 % en 21 horas.

En cualquier aspecto de la invención, se proporciona una realización de ejemplo, en la que la rasqueta comprende un material que no absorbe ningún material de carbono.

En cualquier aspecto de la invención, se proporciona una realización de ejemplo, en la que el sustrato y un bastidor de la pantalla se mantienen a una distancia fija durante la transferencia de la tinta conductora, estando la distancia fija comprendida entre aproximadamente 0,6 milímetros y aproximadamente 0,75 milímetros.

En cualquier aspecto de la invención, se proporciona una realización de ejemplo, en la que la distancia fija es de aproximadamente 0,7 milímetros.

En cualquier aspecto de la invención se proporciona una realización de ejemplo, en la que la pantalla está acoplada a un bastidor con una tensión de pantalla que varía de aproximadamente 20 N/cm a aproximadamente 30 N/cm.

En cualquier aspecto de la invención, se proporciona una realización de ejemplo, en la que el material de la pantalla no se deforma irreversiblemente cuando está en contacto con disolventes en una tinta de carbono.

En cualquier aspecto de la invención, se proporciona una realización de ejemplo, en la que la malla de la pantalla metálica comprende una pluralidad de alambres de acero inoxidable, teniendo cada alambre un diámetro de aproximadamente 0,03 milímetros entretejido con un ángulo de malla de aproximadamente 45 grados para formar

una malla con un recuento de malla de 125 por centímetro con abertura de malla de 50 micrómetros, área abierta de aproximadamente 39 % y un grosor de malla de aproximadamente 47 micrómetros.

5 En cualquier aspecto de la invención se proporciona una realización de ejemplo, en la que la longitud (Y2) o un electrodo de trabajo comprende aproximadamente 0,84 milímetros y/o el intervalo predeterminado entre dos o más electrodos de trabajo comprende aproximadamente 150 micrómetros.

10 En cualquier aspecto de la invención, se proporciona una realización de ejemplo en la que, o en un primer aspecto, se proporciona una tira de ensayo o una tira de ensayo de analito comprende lo siguiente: un sustrato; y una tinta de carbono dispuesta sobre el sustrato por una rasqueta a través de una pantalla metálica para definir pistas del electrodo de carbono con cada pista del electrodo de carbono de manera que cualquier variación de una longitud (Y2) de la pista del electrodo de carbono medida a lo largo de una línea virtual sustancialmente perpendicular al eje (L1 o L2) entre dos bordes laterales (15A o 15B) de una pista del electrodo de carbono en una tira comparada con una longitud de una pista del electrodo de carbono en otras tiras de la muestra predeterminada de tiras de ensayo es inferior a aproximadamente 3,5 % o menos que aproximadamente 2,5 %.

15 En cualquier aspecto de la invención, se proporciona una realización de ejemplo, en la que la pista del electrodo de carbono es un electrodo de trabajo de carbono.

20 En cualquier aspecto de la invención, se proporciona una realización de ejemplo, en la que cualquier espacio entre dos pistas de electrodos de carbono no varía más de aproximadamente 30 % de un espacio predeterminado.

25 En cualquier aspecto de la invención, una realización de ejemplo comprende una disposición tal que cualquier variación en una longitud de la pista de electrodos de carbono medida a lo largo de una línea virtual perpendicular a un eje entre dos bordes laterales de una pista de electrodo de carbono en una tira es menor que aproximadamente 3,5 % o menos de aproximadamente 2,5 % a partir de una longitud predeterminada.

30 En cualquier aspecto de la invención, se proporciona una realización de ejemplo en la que, o en un primer aspecto, se proporciona un dispositivo de serigrafía para imprimir imágenes sobre un sustrato, que comprende: una malla de pantalla metálica que tiene una máscara de imagen de un patrón de electrodo formado sobre la misma; tinta de carbón dispuesta sobre la malla, teniendo la tinta una viscosidad de aproximadamente 10.000 centistokes por segundo a aproximadamente 40.000 centistokes por segundo; una rasqueta para forzar la tinta de carbono a través de la malla de pantalla mediante la aplicación de presión a la rasqueta.

35 En un primer aspecto no reivindicado, se proporciona un método para realizar una medición de analito, comprendiendo el método: insertar una tira de ensayo en un medidor de ensayo, el medidor de ensayo configurado para no recibir una entrada de calibración, la tira de ensayo fabricada conforme a un método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente que tiene un área de trabajo de enzima calculada y/o una cantidad añadida de mediador reducido en la capa de reactivo en el electrodo de trabajo; medir una concentración de analito tras la aplicación de una muestra de sangre a una entrada de la tira de ensayo.

40 En cualquier aspecto de la invención, una realización de ejemplo comprende: insertar una tira de ensayo en un medidor de ensayo, el medidor de ensayo configurado para operar usando una entrada de calibración predeterminada, teniendo la tira de ensayo un área de electrodo de trabajo calculada expuesta a una muestra de sangre y una cantidad añadida de mediador reducido a la capa de reactivo sobre el área de electrodo de trabajo calculada de manera que la tira de ensayo se calibra a la entrada de calibración predeterminada; medir una concentración de analito tras la aplicación de una muestra de sangre a una entrada de la tira de ensayo.

45 En cualquier aspecto de la invención, una realización de ejemplo comprende: un medidor de ensayo que incluye un conector del puerto de la tira, un procesador y una memoria en la que el procesador está acoplado a la memoria y una tira de ensayo fabricada de acuerdo con un método de cualquier reivindicación precedente que comprende un sustrato; una capa conductora dispuesta sobre el sustrato; y una capa de reactivo dispuesta sobre la capa conductora, incluyendo la capa de reactivo una cantidad de mediador reducido de manera que una pluralidad de intersecciones del lote tiene una variación de menos de aproximadamente +/- 15 %.

50 En cualquier aspecto de la invención, una realización de ejemplo comprende una pantalla y en la que el procesador está acoplado a la pantalla.

55 En cualquier aspecto de la invención, se proporciona una realización de ejemplo, en la que la entrada de calibración comprende información de calibración.

60 En cualquier aspecto de la invención, se proporciona una realización de ejemplo, en la que el sustrato comprende un polímero seleccionado de un grupo que consiste esencialmente en poliéster, tereftalato de polietileno y combinaciones de los mismos.

65 En cualquier aspecto de la invención, se proporciona una realización de ejemplo, en la que se proporciona un

sustrato que comprende un polímero en forma de rollo que tiene un espesor de aproximadamente 350 micrómetros por aproximadamente 370 milímetros de ancho y aproximadamente 660 metros de longitud.

5 En cualquier aspecto de la invención, se proporciona una realización de ejemplo, en la que el sustrato de la tira de ensayo comprende una configuración generalmente plana que tiene un espesor de aproximadamente 0,35 milímetros, una anchura de aproximadamente 5,5 milímetros y una longitud de aproximadamente 27,5 milímetros.

En cualquier aspecto de la invención, se proporciona una realización de ejemplo, en la tinta conductora comprende tinta de carbono.

10 En cualquier aspecto de la invención, se proporciona una realización de ejemplo, en la que el reactivo comprende enzima glucosa oxidasa.

15 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Las figuras adjuntas, que se incorporan en el presente documento y constituyen una parte de esta memoria descriptiva, ilustran realizaciones de la invención preferidas actualmente y, junto con la descripción general proporcionada anteriormente y la descripción detallada que se proporciona más adelante, sirven para explicar las características de la invención (en las que números similares representan elementos similares), en las que:

- 20 La figura 1 es un diagrama esquemático que representa ocho secciones de un proceso de impresión en lámina.
 La figura 2A es un diagrama esquemático que representa las secciones primera y segunda del proceso de impresión en red.
 La figura 2B es un diagrama esquemático que representa las secciones tercera, cuarta y quinta del proceso de impresión en red.
 25 La figura 2C es un diagrama esquemático que representa las secciones sexta y séptima del proceso de impresión en red.
 La figura 3A es un diagrama esquemático que representa un ciclo de inundación.
 La figura 3B es un diagrama esquemático que representa un ciclo de impresión.
 30 La figura 4A es una vista en perspectiva de una rasqueta.
 La figura 4B es una vista desde arriba de una pantalla que tiene un patrón artístico.
 La figura 4C es una vista desde arriba ampliada de la pantalla.
 La figura 5 es un diagrama esquemático que representa 2 ángulos diferentes de la rasqueta.
 La figura 6A es un diagrama esquemático que representa 2 posiciones diferentes de la rasqueta.
 35 La figura 6B es un diagrama esquemático que representa distancia de enclavamiento de la pantalla.
 La figura 6C ilustra un marco de ejemplo para sujetar la pantalla de malla en relación con la ilustración en la malla.
 La figura 7A es un ejemplo de una hoja de sensor con una primera y una segunda guías de vista de la red; primera, segunda, tercera y cuarta marcas de registro Y, y marcas de registro X.
 40 La figura 7B es una vista en despiece ordenado de una fila dentro de una hoja de sensor con una marca de registro de carbono X.
 La figura 7C es una vista en despiece ordenado de una fila dentro de una hoja de sensor con una marca de registro de aislamiento X sobre el recubrimiento de una marca de registro de carbono X.
 La figura 8A ilustra una vista en perspectiva en despiece ordenado de ejemplo de una tira de ensayo sin montar.
 45 La figura 8B ilustra una vista en planta desde arriba de ejemplo de las capas individuales de la tira de ensayo de la figura 8A.
 La figura 8B ilustra una vista en planta desde arriba de ejemplo de una parte proximal de una capa conductora de la tira de ensayo de la figura 8A.
 La figura 8D ilustra una vista en planta desde arriba de ejemplo de una parte distal de la capa conductora de la tira de ensayo de la figura 8A.
 50 La figura 8E ilustra una vista en planta desde arriba simplificada de ejemplo de la parte distal de la capa conductora y una capa aislante de acuerdo con la tira de ensayo de la figura 8A.
 La figura 8F ilustra una vista en planta desde arriba simplificada de ejemplo de la parte distal de la capa conductora, la capa aislante y una capa de enzima de acuerdo con la tira de ensayo de la figura 8A.
 55 La figura 9 ilustra una vista en planta desde arriba simplificada de ejemplo de la parte distal de la capa conductora y una capa aislante de acuerdo con la tira de ensayo de la figura 8A.
 La figura 10 ilustra la variación en la longitud promedio (Y2) de un electrodo de trabajo, medida en la proximidad de la abertura de aislamiento de la figura 9 durante una pasada de impresión de pantalla de 8 rodillos de sustrato y la variación en la pendiente del lote (es decir, por rodillo) durante la misma pasada.
 60 La figura 11 ilustra la variación en la longitud promedio del electrodo de trabajo, en la que los primeros ocho rodillos de sustratos se sometieron a impresión serigráfica utilizando una pantalla de poliéster estándar y en la que se utilizó una pantalla nueva de poliéster después del rodillo 8 y la variación en la pendiente del lote durante la misma pasada.
 La figura 12 ilustra que el uso de una pantalla metálica asegura que la variación en la longitud promedio del electrodo de trabajo sobre una pasada de impresión serigráfica de diez rodillos es inferior al 2,5 % desde una anchura deseada. También se muestra la variación de la pendiente durante la misma pasada.
 65

La figura 13 ilustra que apareció un problema potencial con el uso de la pantalla metálico debido a que se produjo un defecto de imagen que provocó la disminución del hueco entre dos electrodos de trabajo, es decir, una "reducción del hueco" entre los electrodos de trabajo.

La figura 14 ilustra diversos cambios en la reducción del hueco cuando se utilizaron diferentes técnicas.

5 La figura 15 ilustra que el hueco promedio entre las pistas de electrodos a través de una serie de 16.000 tarjetas serigrafiadas. El hueco promedio no se reduce cuando la presión aplicada a la rasqueta era mayor que 4 bares o mayor que aproximadamente 270 Newtons de fuerza por metro de longitud de la rasqueta para una rasqueta de una anchura dada tal como de aproximadamente 8 mm o menos. Es decir, cada vez que se utilizó una presión de rasqueta inferior a 4 bares, se disminuyó el hueco (es decir, reducción del hueco) y siempre que se utilizó una mayor presión de la rasqueta, el hueco no disminuyó.

10 La figura 16 ilustra datos de un experimento que confirma que la presión más alta de la rasqueta y un material de la rasqueta más duro permitieron que el hueco promedio se agrupara alrededor de un hueco predeterminado de aproximadamente 150 micrómetros.

15 La figura 17 ilustra que la variación de grosor de los electrodos de carbono impresos con una pantalla de poliéster era comparable a los electrodos de carbono impresos con una pantalla de acero inoxidable.

Las figuras 18A-18H son fotomicrografías para ilustrar la calidad de impresión de las muestras en diversos experimentos.

20 La figura 19 ilustra los datos recogidos en una pasada de 7 rodillos que muestra una reducción mínima en el hueco mínimo entre el electrodo de trabajo 1 y el electrodo de trabajo 2 con las técnicas y componentes descritos el presente documento.

La figura 20 ilustra que las variaciones en la longitud Y2 del electrodo de trabajo 1, el electrodo de trabajo 2 y la anchura de la abertura de aislamiento utilizando los parámetros de operación de la pantalla metálico y la rasqueta descritos en el presente documento eran muy bajas en una pasada de 7 rodillos.

25 La figura 21 es un gráfico de ejemplo que ilustra el efecto de la anchura del electrodo de trabajo (en el presente documento equivalente a la anchura X3 de la abertura de aislamiento) sobre una pendiente del lote de un lote de tiras de ensayo.

La figura 22 es un gráfico de ejemplo que ilustra el efecto de la anchura del electrodo de trabajo (en el presente documento equivalente a la anchura X3 de la abertura de aislamiento) sobre una intersección del lote de un lote de tiras de ensayo.

30 La Figura 23A es un gráfico de ejemplo que ilustra el efecto del mediador reducido añadido en la intersección del lote.

La figura 23B es un gráfico de ejemplo que ilustra el efecto del mediador reducido total (añadido y de las impurezas) sobre la intersección extrapolando de nuevo al mediador reducido cero para dar una intersección basal B_0 para un área del electrodo de trabajo dada (en el presente documento para una longitud fija Y2 y una anchura de aislamiento X3 de 700 micrómetros).

35 La Figura 23C es un gráfico de dispersión que muestra la intersección basal para 300 lotes durante 4 ciclos. Cada punto representa 1 pasada de 7 u 8 rodillos. La anchura de la ventana de aislamiento y el ferrocianuro añadido variaron entre lotes.

La Figura 24 es un gráfico de ejemplo que ilustra que la adición de mediador reducido no tiene esencialmente ningún efecto sobre la pendiente del lote.

40 La figura 25 es un gráfico de ejemplo que ilustra el efecto de una densidad de una primera solución en una pendiente del lote.

Las figuras 26A y 26B son gráficos de ejemplo que ilustran el efecto del tiempo de mezclado sobre una densidad de la primera solución en la que se prepararon varias primeras soluciones que contenían diferentes lotes de sílice con grupos hidrófilos e hidrófobos. La figura 26A muestra sílice Cabosil. La figura 26B muestra sílice Wacker.

45 La figura 27A es un diagrama de flujo de ejemplo que muestra un método para fabricar una pluralidad de lotes de tiras de ensayo.

La figura 27B es un diagrama de flujo de ejemplo que muestra un método alternativo para fabricar una pluralidad de lotes de tiras de ensayo.

La figura 28 es una vista en planta de ejemplo de una realización de un medidor de ensayo.

La figura 29 es un diagrama de bloque de ejemplar que ilustra los componentes internos principales del medidor de ensayo.

55 Las figuras 30 y 31 son gráficos de ejemplo que ilustran una pluralidad de valores reales de la pendiente y la intersección del lote para lotes de tiras de ensayo que se fabricaron usando un intervalo de anchuras del electrodo y una cantidad fija de mediador reducido añadido (rombos), los valores de intersección y de la pendiente del lote predichos que corresponden a la fabricación de lotes de tiras de ensayo (cuadrados) y un valor real de la pendiente y la intersección del lote para un lote de tira de ensayo de referencia (triángulos).

60 La figura 32 muestra la cantidad de ferrocianuro añadido necesaria para alcanzar una intersección objetivo en función de la carga de impurezas de ferrocianuro para varias anchuras del electrodo de trabajo (equivalente a la anchura de la abertura de aislamiento X3).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE REALIZACIONES ILUSTRATIVAS

65 La siguiente descripción detallada se leerá con referencia a las figuras, en las que elementos similares en dibujos diferentes se enumeran de forma idéntica. Las figuras, que no necesariamente están a escala, representan

realizaciones seleccionadas y no se pretende limitar el alcance de la invención. La descripción detallada ilustra a modo de ejemplo, pero no sin limitaciones, los principios de la invención. La presente descripción permitirá claramente que el experto en la técnica realice y use la invención, y describirá varias realizaciones, adaptaciones, variaciones, alternativas y usos de la invención, incluido el que actualmente se cree que es el mejor modo de llevar a cabo la invención.

Como se usa en el presente documento, los términos "aproximadamente" o "alrededor de" para cualquier valor o intervalo numérico indican una tolerancia de la dimensión adecuada que permite que la parte, o conjunto de componentes, funcionen para el fin previsto como se describe en el presente documento. Además, como se usa en el presente documento, los términos "paciente", "huésped" y "sujeto" se refieren a cualquier sujeto humano o animal y no se pretende que limiten los sistemas o procedimientos al uso humano, aunque el uso de la invención sujeto en un paciente humano representa una realización preferida.

En lo sucesivo, un "rollo" de sustrato es una pieza continua de sustrato que puede cortarse y empalmarse con otro "rollo" de sustrato para formar una lámina continua de sustrato que puede separarse posteriormente en tarjetas y de nuevo en tiras de ensayo. Un conjunto de tiras de ensayo de un rollo puede denominarse "lote". Las condiciones, tales como los ajustes y/o consumibles, tales como tinta, se pueden variar durante el proceso de impresión en lámina, normalmente entre "pasadas" o entre "rollos" en una sola "pasada". Una "pasada" es una operación continua del proceso de impresión en lámina hasta su finalización, independientemente del número de "rollos" dentro de la "pasada". De hecho, típicamente una "pasada" puede tener entre 1 y 16 "rollos", más típicamente entre 1 y 10 y, más típicamente, entre 6 y 8.

La figura 1 es un diagrama esquemático que representa ocho secciones del proceso de impresión en lámina. La sección 1 es una unidad de desenrollamiento 101. La sección 2 es una estación de acondicionamiento 102. La sección 3 es una estación de impresión de carbono 103. La sección 4 es una estación de impresión de aislamiento 104. La sección 5 es una primera estación de impresión enzimática 105. La sección 6 es una segunda estación de impresión enzimática 106. La sección 7 es una unidad de rebobinado 107. La sección 8 es un punzón 108. Los expertos en la materia comprenderán que, si bien la siguiente descripción se refiere a un procedimiento y aparato relativos a estas ocho secciones, el proceso de la invención se puede incorporar en mayor o menor número de secciones. Por ejemplo, mientras se utilizan cuatro estaciones de impresión en esta realización, se podrían usar una o más estaciones de impresión sin apartarse del alcance de la invención. En una realización, hay un mínimo de dos estaciones de impresión para imprimir una capa de electrodo y una capa de reactivo.

En una realización, la sección 1 se puede implementar usando una unidad de desenrollamiento 101 del material de sustrato, tal como, por ejemplo, un Martin Unwinder/Automatic Splice, que está disponible en Martin Automatic Inc. en Rockford, IL. Las secciones 2, 3, 4, 5 y 6 pueden implementarse utilizando una impresora Kammann modificada, que se puede obtener en Werner Kammann Maschinefabrik GmbH, número de modelo 4,61,35, en Bünde, Alemania. La unidad de acondicionamiento 102 se puede usar para acondicionar el sustrato 242 antes de la impresión y las secciones 3, 4, 5 y 6 se pueden usar para serigrafar tinta de carbono, aislamiento, primera enzima y segunda enzima sobre un sustrato. La sección 7 puede incluir la unidad de rebobinado 107, tal como, por ejemplo, un Martin Rewinder, que está disponible en Martin Automatic Inc. en Rockford, IL. Los rollos de sustrato se pueden cortar y empalmar juntos en la unidad de desenrollamiento 101 o la unidad de rebobinado 107 usando cinta de empalme tal como, por ejemplo, cinta de papel de dorso plano para empalme PS-1 de Intertape Polymer Group. La sección 8 puede incluir un punzón 108, tal como, por ejemplo, un punzón Preco que está disponible en Preco Press, en Lenexa, Kansas como número de modelo 2024-P-40T XYT CCD CE. Aunque se mencionan modelos específicos de aparatos, estas piezas de aparato pueden variarse, reemplazarse, omitirse por completo sin apartarse del alcance de la invención, como comprenderán los expertos en la materia.

Las figuras 2A, 2B y 2C son diagramas esquemáticos que ilustran el recorrido de un sustrato 242 a medida que pasa a través de las secciones 1 a 8 de un proceso de impresión de lámina. En una realización, el material usado para el sustrato 242 está, preferentemente, en forma de rollo de un material de poliéster (nombre comercial Melinex ST328), que está fabricado por DuPont Teijin. El sustrato 242 se suministra en un rollo de material, que puede tener, por ejemplo, nominalmente 350 micrómetros de grosor por 370 milímetros de anchura y aproximadamente 660 metros de longitud. Se ha hallado que estas dimensiones de grosor y anchura son particularmente adecuadas para la producción de sensores electroquímicos por impresión serigráfica sobre una lámina de sustrato. Esto se debe al requisito de que el material sea sólido para impresión, pero manipulable a través del aparato y de anchura suficiente para acomodar una cantidad adecuada de sensores para hacer el proceso comercialmente viable. El sustrato 242 puede incluir un recubrimiento acrílico aplicado a uno o ambos lados para mejorar la adhesión de la tinta. El poliéster es un material preferido porque se comporta satisfactoriamente a las temperaturas elevadas y las tensiones utilizadas durante el proceso de lámina descrito en el presente documento. Aunque el poliéster y, de hecho, Melinex, pueden ser materiales preferidos en una realización, los expertos en la materia pueden contemplar el uso de otros materiales a partir de la descripción proporcionada en el presente documento. En efecto, entre otras cosas, pueden utilizarse variaciones en el espesor, la anchura y la longitud, del material en la anchura o longitud más grande que ofrece capacidad adicional para la producción de sensores y una variación en el espesor del material en algunas circunstancias que ayuda al acondicionamiento o registro durante la impresión.

La figura 2A es un diagrama esquemático que representa la sección 1 y la sección 2 de un proceso de impresión de lámina. La sección 1 es una unidad de desenrollamiento 101 que puede incluir un primer árbol de desenrollamiento 200, un segundo árbol de desenrollamiento 201, una primera unidad de empalme 202 y un primer acumulador 203. Obsérvese que un árbol también puede denominarse mandril. La sección 2 es una estación de

5 preacondicionamiento 102 que puede incluir una primera unidad de limpieza 204, una segunda unidad de empalme 205 que típicamente no se utiliza, un rodillo de línea de contacto de entrada 206, una segunda unidad de limpieza 207, una célula de carga 208, un primer rodillo de impresión 209, un primer rodillo de accionamiento 210 y una primera zona de secado 211.

10 La unidad de desenrollamiento 101 puede ser, por ejemplo, un dispositivo Martin Unwinder/Automatic Splice, que se utiliza para facilitar el movimiento continuo del sustrato 242 en la estación de preacondicionamiento 102 bajo una tensión de aproximadamente 80N. El primer árbol de desenrollamiento 200 sujeta un rollo de material de sustrato 242 y alimenta continuamente el sustrato 242 a la estación de preacondicionamiento 102 de la sección 2. El

15 segundo árbol de desenrollamiento 201 sujeta un rollo de sustrato de reserva 242, que puede empalmarse automáticamente al extremo del rollo de sustrato 242 del primer árbol de desenrollamiento 200 que asegura un suministro semicontinuo de sustrato 242. Este proceso se repite desde el primer árbol de desenrollamiento 200 al segundo árbol de desenrollamiento 201. Un acumulador de material del sustrato 203 almacena una longitud predeterminada del sustrato 242 y dispensa el sustrato almacenado 242 en la estación de preacondicionamiento

20 102 de la sección 2, mientras tiene lugar la operación de empalme en la primera unidad de empalme 202 (tiempo durante el cual tanto el primer árbol de desenrollamiento 200 como el segundo árbol de desenrollado 201 son estacionarios). El empalme creado puede ser un empalme a tope con una longitud de la cinta de empalme a cada lado del material en la junta. Con el fin de garantizar la calidad, pueden desecharse aproximadamente 10 metros de sustrato impreso a ambos lados del empalme. El primer árbol de desenrollamiento 200 y el segundo árbol de desenrollamiento 201 pueden incluir guías de borde de lámina (no mostradas) que guían el sustrato 242 hacia la

25 primera unidad de empalme 202. Las guías de borde de lámina están configuradas para evitar que el sustrato 242 vaya de un lado a otro cuando se alimenta a la primera unidad de empalme 202.

Generalmente, la máquina de las realizaciones descritas en el presente documento está configurada para producir entre 2 y 10, y más habitualmente, 6 rollos de sustrato en cualquier momento. Para las estaciones de impresión

30 conectadas a un suministro continuo de tinta, el número de rollos que se usan no suele ser un problema. Sin embargo, para las dos estaciones de impresión de enzima, a las que se suministra una cantidad limitada de tinta, el número de rollos que se usan puede ser un parámetro de entrada importante. De hecho, el número de rollos a usar puede determinar la cantidad de tinta colocada en la pantalla antes del inicio del proceso de impresión. Por ejemplo, para una pasada de 6 rollos, se colocan 6 (o más bien más de 6) rollos de tinta de enzima sobre la pantalla antes

35 del inicio de la impresión en cada una de las secciones 5 y 6. Así, la tinta de enzima se tiene que mantener preparada para impresión durante toda la pasada de impresión con el fin de asegurar una impresión coherente de enzima a lo largo de toda la duración de la pasada de impresión. Se ha colocado una pared alrededor de la pantalla en las estaciones de impresión de enzima para asegurar que se pueda añadir una cantidad suficiente de tinta de enzima a la pantalla sin tener que llenar completamente la pantalla durante una pasada y también reducir el riesgo

40 de que la tinta de enzima rebose de la pantalla y sobre el sustrato de lámina que corre por debajo.

En un escenario, antes de entrar en la estación de impresión de carbono 103, el sustrato 242 se puede exponer a un proceso de estabilización por calor, calentando el sustrato hasta 185 °C sin ponerlo bajo tensión significativa para intentar asegurar que el sustrato 242 experimente mínima distorsión dimensional durante el proceso de impresión de

45 lámina donde puede haber temperaturas de entre 140 y 160 °C a tensiones de hasta 165 N. Generalmente, la tensión usada para fabricar las tiras de ensayo ha sido mínima, pero suficiente para pasar la lámina por el calentador. Sin embargo, se ha hallado que, a pesar de este proceso de estabilización por calor, se pueden producir variaciones en el registro desde una etapa de impresión a otra etapa de impresión, produciendo un fallo del sensor. Por tanto, se ha introducido una etapa de preacondicionamiento inmediatamente antes de imprimir, que también

50 incluye la aplicación de una cantidad significativa de tensión. Como se explicará más adelante en el presente documento, en la etapa de preacondicionamiento (sección 1), el sustrato se calienta a una temperatura (típicamente 160 °C) superior a cualquier temperatura que haya durante las etapas de impresión posteriores. Una cantidad significativa de tensión puede ser de aproximadamente 165 N durante la etapa de preacondicionamiento. De hecho, en esta realización, la combinación de temperatura elevada y puesta bajo tensión ha reducido en gran medida las

55 variaciones del registro de impresión y ha mejorado el rendimiento del producto resultante.

En una realización ilustrada en la figura 2A, la sección 2 es la estación de preacondicionamiento 102. El proceso de preacondicionamiento puede producirse antes de que se imprima cualquier imagen sobre el sustrato. El sustrato 242 se preacondiciona para reducir la cantidad de expansión y estiramiento dentro de las secciones posteriores del

60 proceso de lámina y, también, para contribuir al registro del sustrato 242 a través de las secciones 3 a 6. La estación de preacondicionamiento 101 puede calentar el sustrato 242 a una temperatura, que no se supera en las etapas de impresión posteriores. Por ejemplo, el sustrato 242 se puede calentar hasta aproximadamente 160 °C en la zona de preacondicionamiento 211, que se ilustra en la figura 2A. Generalmente, esto tiene lugar bajo una tensión de entre 150 y 180N, más típicamente alrededor de 165N. Sin embargo, en otra realización, la estación de preacondicionamiento 102 puede calentar el sustrato 242 a una temperatura suficiente para quitar el estiramiento irreversible del sustrato 242, de nuevo opcionalmente mientras esté bajo tensión, como se ha descrito

65

anteriormente.

El sustrato 242 puede mantenerse bajo una tensión de aproximadamente 165 N durante todo el proceso con el fin de mantener el registro de las cuatro capas a imprimir (típicamente, la tolerancia del registro de impresión es de aproximadamente 300 micrómetros). El sustrato 242 también se somete a varias temperaturas de 140 °C o menos con el fin de secar las tintas impresas durante cada etapa de impresión. Debido a esta tensión y temperatura, puede haber tendencia a que el sustrato 242, que no se trata mediante el proceso de preacondicionamiento, se estire o expanda durante el proceso de impresión y, en consecuencia, caiga fuera de la tolerancia del registro. De hecho, la variación del tamaño de imagen de una etapa de impresión a otra y de una pasada de impresión a otra, así como dentro de la pasada de impresión propiamente dicha era impredecible cuando se usó un sustrato no preacondicionado.

En una realización, la estación de preacondicionamiento 102 también incluye elementos adicionales, que realizan funciones que facilitan la operación apropiada de un proceso de fabricación de lámina. En la unidad de preacondicionamiento 102, hay dos unidades de limpieza de lámina, una primera unidad de limpieza 204 y una segunda unidad de limpieza 207 que limpian los lados superior e inferior del sustrato 242. La primera unidad de limpieza 204 y la segunda unidad de limpieza 207 pueden usar rodillos recubiertos con adhesivo pegajoso para quitar partículas del sustrato 242 antes de cualquier etapa de impresión. La primera unidad de limpieza 204 puede ser, por ejemplo, un limpiador que se puede obtener comercialmente en KSM Web Cleaners, modelo número WASP400, de Glasgow, Reino Unido. La segunda unidad de limpieza 207, por ejemplo, un limpiador que se puede obtener comercialmente en Teknek. La estación de preacondicionamiento 102 puede incluir además un rodillo de línea de contacto de entrada 206 y una célula de carga 208. El rodillo de línea de contacto de entrada 206 se puede usar para controlar la tensión del sustrato 242 (específicamente la tensión entre el rodillo de línea de contacto de entrada 206 y un rodillo de línea de contacto de salida 238). El rodillo de línea de contacto de entrada 206 puede estar conectado mediante un sistema de control (no representado) a la célula de carga 208. El sustrato 242 se saca de la segunda estación de impresión de enzima 106 en la sección 6 a una velocidad constante mediante un rodillo de línea de contacto de salida 238 (véase la figura 2C). La célula de carga 208 en la sección 2 mide la tensión del sustrato 242 cuando pasa por el proceso de lámina. El rodillo de línea de contacto de entrada 206 puede ajustar la velocidad con el fin de controlar la tensión en un punto de referencia predeterminado. Una tensión típica del sustrato en un proceso de fabricación de lámina puede variar de aproximadamente 150N a 180N, preferentemente varía de aproximadamente 160N a aproximadamente 170N y, más preferentemente, es de aproximadamente 165N.

La figura 2B es un diagrama esquemático que representa la sección 3, la sección 4 y la sección 5 de un proceso de impresión de lámina. La sección 3 es la estación de impresión de carbono 103. Antes de imprimir, se puede usar un sistema de limpieza (disponible en Meech), que limpia el lado superior (lado de impresión) y lado inferior del sustrato usando un sistema de vacío y cepillo. La estación superior de cepillo y vacío 251 y la estación inferior de cepillo y vacío 250 están desviadas una de otra, como se ilustra en la figura 2B. La estación superior de cepillo y vacío 250 puede contactar con el sustrato inmediatamente antes del rodillo enfriado 212 y el acumulador 213 y es el punto accesible más próximo antes de la impresión de carbono. La estación inferior de cepillo y vacío 251 puede contactar con el sustrato inmediatamente después de que el sustrato salga de la unidad de preacondicionamiento 102. La estación de impresión de carbono 103 incluye un primer rodillo enfriado 212, un segundo acumulador 213, un segundo rodillo de impresión 214, un primer sensor de visión 215, un segundo rodillo de accionamiento 216, una primera zona de secado 217 y un segundo rodillo enfriado 218. En la figura 2B, la sección 4 es una estación de impresión de aislamiento 104. La estación de impresión de aislamiento 104 puede incluir un tercer rodillo enfriado 219, un tercer acumulador 220, un tercer rodillo de impresión 221, un segundo sensor de visión 222, un primer sistema de registro Y (no mostrado) en la posición 237A, un tercer rodillo de accionamiento 223 y una segunda zona de secado 224. En la figura 2B, la sección 5 es la estación de impresión de primera enzima 105. La estación de impresión de primera enzima 105 incluye un cuarto rodillo enfriado 225, un cuarto acumulador 226, un cuarto rodillo de impresión 227, un tercer sensor de visión 228, un segundo sistema de registro Y en 237B (no mostrado), un cuarto rodillo de accionamiento 229 y una tercera zona de secado 230.

En un proceso de acuerdo con una realización, la sección 3 del proceso de fabricación de lámina es donde tiene lugar la impresión de carbono. Naturalmente, como apreciarán los expertos en la materia, el número y el tipo de procesos de impresión se pueden variar sin apartarse del alcance de la invención. Por ejemplo, se puede proporcionar dos impresiones de carbono o se puede usar una o más impresiones con carbono con partículas metálicas, tinta de plata/cloruro de plata o tintas basadas en oro o paladio o cualquier combinación de las mismas en una o más etapas de impresión para proporcionar una capa de electrodo en los sensores electroquímicos. Las capas de aislamiento y reactivo también se pueden variar en su composición, orden de deposición, grosor de la deposición y disposición, así como en otros parámetros evidentes para los expertos en la materia de las realizaciones descritas en el presente documento. En la sección 3, el material gráfico de carbono para los sensores electroquímicos fabricados según la presente invención se puede imprimir utilizando serigrafía. Los componentes básicos de la estación de impresión de carbono 103 se ilustran en las figuras 3A y 3B. En particular, una estación de impresión adecuada de acuerdo con una realización incluye una pantalla 301, un rodillo de impresión inferior 303, un rodillo de impresión 600, una cuchilla de inundación 603, un soporte de rasqueta 605 y una rasqueta 606. En la estación de impresión de carbono 103, el rodillo de impresión 600 es el segundo rodillo de impresión 214. La pantalla 301 es, generalmente, de construcción plana e incluye típicamente una malla dispuesta para proporcionar

un negativo del material gráfico deseado. Se aplica tinta de carbono a la malla y se empuja a través de ella durante la impresión. En esta etapa, la pantalla plana se puede deformar ligeramente con respecto a una forma plana por el peso de la tinta (esto es especialmente verdadero para las etapas de impresión de enzima en las que toda la tinta que se va a usar durante toda la pasada de impresión se deposita generalmente en la pantalla al inicio de la pasada de impresión) y la presión de la rasqueta empuja la tinta a través de la plantilla de la malla.

En un proceso del ciclo de inundación, la pantalla 301 se carga con tinta 604 moviendo la rasqueta 606, la cuchilla de inundación 603, el rodillo de impresión 600 y el rodillo de impresión inferior 303, en la primera dirección 608 que corresponde al movimiento del sustrato de lámina 242. La pantalla 301 se mueve en una segunda dirección 607 opuesta a la primera dirección 608 del sustrato 242 durante el ciclo de inundación, donde se carga la tinta 604 sobre la pantalla 301. Como se usa en el presente documento, los términos "rasqueta" y "cuchilla" se usan de forma intercambiable para indicar el material en contacto con la tinta y la pantalla de la malla.

En un proceso posterior del ciclo de impresión como se ilustra en la figura 3B, la rasqueta 606 transfiere tinta 604 a través de la pantalla 301 y sobre el sustrato 242. Durante el ciclo de impresión, la rasqueta 606, la cuchilla de inundación 603, el rodillo de impresión 600, y el rodillo de impresión inferior 303 se mueven en la segunda dirección 607 que es contraria al movimiento del sustrato de lámina 242. La pantalla 301 se mueve en la primera dirección 608 que corresponde al movimiento del sustrato de lámina 242 durante el ciclo de impresión en el que la tinta 604 es empujada a través de la pantalla 301 y depositada sobre el sustrato 242. Por tanto, durante el ciclo de impresión, la pantalla 301 se mueve en la misma dirección que el sustrato de lámina a la misma, o casi la misma, velocidad que el sustrato. La pantalla 301 es sustancialmente plana cuando está en reposo, aunque durante el uso es empujada por la rasqueta 606 hacia la lámina, distorsionándose ligeramente cuando esto sucede y volviendo sustancialmente a su forma original una vez que se retira la rasqueta 606. A continuación, la pantalla 301 se mueve en la dirección opuesta al sustrato a medida que se recarga con tinta 604 lista para el siguiente ciclo de impresión. Cuando se carga la tinta sobre la pantalla 301, el peso de la tinta siempre puede curvar de este modo ligeramente la pantalla. La pantalla 301 está en un ángulo a la dirección de avance 608 de la lámina cuando sale de la estación de impresión. Esta disposición (siendo el ángulo típicamente de aproximadamente 10 a 30 grados y, más específicamente, de aproximadamente 15 grados) mejora la liberación de tinta desde la pantalla sobre el sustrato, mejorando la definición y la reproducibilidad de la impresión. El ángulo de la pantalla con respecto al sustrato, el ángulo de la rasqueta, la distancia de la pantalla a la rasqueta, la posición de la rasqueta al rodillo de impresión, la distancia de salto, las velocidades relativas del sustrato y la pantalla y la presión de la rasqueta se pueden usar para controlar y optimizar la definición y la coherencia de la impresión resultante a través de una tarjeta. Una realización de un mecanismo de impresión serigráfica se describe con más detalle en la patente de Estados Unidos 4.245.554 concedida.

En una realización particular, en la estación de impresión de carbono 103, la tinta en cuestión es una tinta de carbono. Un ejemplo de una tinta de carbono adecuada se expone más adelante en el presente documento. En esta realización de la presente invención, la pantalla 301 se inunda con tinta 604 antes de usar la rasqueta 606 para transferir la tinta 604 a través de la pantalla y sobre el sustrato 242. El material gráfico de carbono impreso depositado sobre el sustrato 242 se seca después usando, por ejemplo, aire caliente a 140 °C dirigido sobre la superficie impresa del sustrato usando cuatro bancos de secado separados dentro de la primera zona de secado 217, que se ilustra con más detalle en la figura 2B.

Las tintas adecuadas para su uso en la estación de impresión de carbono incluyen, aunque sin limitación, tintas imprimibles conductoras a base de carbono partículas metálicas, plata/cloruro de plata, oro y paladio. En una realización, antes del proceso de impresión de carbono e inmediatamente después del secado, se pasa el sustrato 242 sobre un primer rodillo enfriado 212 que está diseñado para enfriar rápidamente el sustrato 242 a una temperatura predeterminada, típicamente temperatura ambiente (aproximadamente 18-21 °C y, típicamente, 19,5 °C +/- 0,5 °C). En una realización del proceso de fabricación de lámina de acuerdo con una realización, la superficie del primer rodillo enfriado 212 es aproximadamente 18 °C. El primer rodillo enfriado 212 puede ser enfriado a una temperatura apropiada usando, por ejemplo, agua enfriada en fábrica a aproximadamente 7 °C. La temperatura del rodillo se puede controlar controlando la tasa de flujo y/o la temperatura del agua enfriada en fábrica. Después de depositar los patrones de carbono impresos en el proceso de impresión, el sustrato 242 se pasa sobre un segundo rodillo enfriado 218. Reducir la temperatura del sustrato 242 y mantener la temperatura del sustrato 242 es beneficioso porque las temperaturas más frías reducen la probabilidad de que la tinta se seque sobre las pantallas durante la impresión y cree bloques en la malla. El uso de rodillos enfriados en un proceso de fabricación de lámina de acuerdo con una realización también es beneficioso porque reduce la cantidad de estiramiento en el sustrato 242, reduciendo los problemas de registro y la necesidad de modificar el proceso en el momento para compensar tales problemas.

En una realización, la temperatura de los rodillos enfriados se controla dinámicamente mediante un bucle de realimentación que mide la temperatura del rodillo enfriado y controla el flujo/temperatura del agua. Los expertos en la materia pueden utilizar otros métodos de enfriamiento de los rodillos a partir de las realizaciones descritas en el presente documento, por ejemplo, unidades de refrigeración alimentados eléctricamente.

En un proceso de acuerdo con una realización, la sección 4 del proceso de fabricación de lámina es donde tiene

lugar la impresión de aislamiento. En la sección 4, el material gráfico aislante para los sensores electroquímicos se imprime utilizando serigrafía con una pantalla generalmente plana. Los componentes básicos de la estación de impresión de carbono 104 se ilustran en las figuras 3A y 3B. En particular, una estación de impresión adecuada de acuerdo con una realización incluye una pantalla 301, un rodillo de impresión inferior 303, un rodillo de impresión 5 600, una cuchilla de inundación 603, un soporte de rasqueta 605 y una rasqueta 606. En la estación de impresión de aislamiento 104, el rodillo de impresión 600 es el tercer rodillo de impresión 221.

En un proceso del ciclo de inundación, la pantalla 301 se carga con tinta 604 moviendo la rasqueta 606, la cuchilla de inundación 603, el rodillo de impresión 600, y el rodillo de impresión inferior 303, en la primera dirección 608 que 10 corresponde al movimiento del sustrato de lámina 242. La pantalla 301 es movida en la segunda dirección 607 opuesta a la primera dirección 608 del sustrato 242 durante el ciclo de inundación donde se carga tinta 604 sobre la pantalla 301.

En un proceso posterior del ciclo de impresión como se ilustra en la figura 3B, la rasqueta 606 transfiere tinta 604 a 15 través de la pantalla 301 y sobre el sustrato 242. Durante el ciclo de impresión, la rasqueta 606, la cuchilla de inundación 603, el rodillo de impresión 600, y el rodillo de impresión inferior 303 se mueven en la segunda dirección 607 que es contraria al movimiento del sustrato de lámina 242. La pantalla 301 se mueve en la primera dirección 608 que corresponde al movimiento del sustrato de lámina 242 durante el ciclo de impresión en el que la tinta 604 es empujada a través de la pantalla 301 y depositada sobre el sustrato 242. Una realización del mecanismo de 20 serigrafía se describe con mayor detalle en la patente de Estados Unidos concedida 4.245.554.

Como se usan en el presente documento, los términos "rasqueta" y "cuchilla" se usan de forma intercambiable para 25 indicar tanto el soporte del material de rasqueta como el material de rasqueta en contacto con la tinta o el material de rasqueta en contacto con la tinta.

En impresión con pantalla plana móvil, durante la impresión, una pantalla generalmente plana tiene un componente 30 de su movimiento que está en la misma dirección y a aproximadamente la misma velocidad que el sustrato. Generalmente, en cada una de las estaciones de impresión, la pantalla sustancialmente plana está en un ángulo agudo al sustrato cuando la pantalla y el sustrato se alejan de una posición de impresión. La variación de la velocidad relativa del sustrato y la pantalla varía el tamaño de la imagen impresa en la dirección de avance del sustrato, es decir, la dirección X.

La pantalla de plantilla usada en cada una de las estaciones de impresión consiste, típicamente, en una malla de 35 acero o poliéster deformable elásticamente estirada y unida a un bastidor rígido, tal como el mostrado en el presente documento en la figura 6C. Una realización usa una pantalla de poliéster suministrada por DEK Machiner y, Weymouth, Reino Unido. La malla está recubierta con un recubrimiento sensible a UV y junto con una película positiva, la pantalla se expone a una fuente de luz UV, se revela y se seca de modo que el recubrimiento se seque sobre la pantalla para formar un negativo de la imagen gráfica deseada. Con la ayuda de una rasqueta se pasa la tinta a través de las zonas abiertas de la plantilla y sobre el sustrato (dando una imagen positiva formada por la tinta 40 sobre el sustrato). El bastidor proporciona un medio de montar la malla y de resistir las fuerzas ejercidas por la malla estirada con mínima distorsión y las fuerzas adicionales producidas durante la impresión.

En una realización particular, en la estación de impresión de aislamiento 104, la tinta en cuestión es una tinta de 45 aislamiento. Un ejemplo de una tinta de aislamiento adecuada se expone más adelante en el presente documento. En esta realización de la presente invención, la pantalla 301 se inunda con tinta 604 antes de usar la rasqueta 606 para transferir la tinta 604 a través de la pantalla y sobre el sustrato 242. El material gráfico de aislamiento impreso depositado sobre el sustrato 242 se seca después usando, por ejemplo, aire caliente a 140 °C dirigido sobre la superficie impresa del sustrato usando cuatro bancos de secado separados dentro de la segunda zona de secado 224, que se ilustra con más detalle en la figura 2B. Un ejemplo de una tinta adecuada para su uso en la estación de 50 impresión de aislamiento en un proceso de fabricación de lámina de acuerdo con una realización es Ercon E6110-116 Jet Black Insulayer Ink, que se puede adquirir en Ercon, Inc. En una realización, el material gráfico de aislamiento se registra el material gráfico de carbono en la dirección X (a lo largo de la máquina) y la dirección Y (a través de la máquina) usando las técnicas descritas en el presente documento. Se pueden usar otros tipos de tinta de aislamiento, como entenderán los expertos en la materia a partir de la descripción del presente documento.

Se pueden usar capas diferentes o diferentes órdenes de capas para proporcionar un orden de capas diferente y, 55 por lo tanto, una construcción diferente en los sensores electroquímicos producidos. En una realización, antes del proceso de impresión de aislamiento e inmediatamente después del secado, se pasa el sustrato 242, incluidos los patrones de carbono y de aislamiento impresos, sobre el tercer rodillo enfriado 219 que está diseñado para enfriar rápidamente el sustrato 242 a una temperatura predeterminada, típicamente temperatura ambiente 60 (aproximadamente 17-21 °C y, típicamente, 19,5 °C +/- 0,5 °C). En una realización del proceso de fabricación de lámina, la temperatura de la superficie del tercer rodillo enfriado es de aproximadamente 18 °C. El tercer rodillo enfriado 219 puede enfriarse hasta una temperatura apropiada usando, por ejemplo, agua enfriada en fábrica a aproximadamente 7 °C. Reducir la temperatura del sustrato 242 y mantener la temperatura del sustrato 242 es 65 beneficioso porque las temperaturas más frías reducen la probabilidad de que la tinta se seque en las pantallas y creen bloques en la malla. El uso de rodillos enfriados en un proceso de fabricación de lámina de acuerdo con una

realización también es beneficioso porque reduce la cantidad de estiramiento en el sustrato 242, reduciendo los problemas de registro y la necesidad de modificar el proceso en el momento para compensar tales problemas.

5 En un proceso de acuerdo con una realización, la sección 5 de la lámina es donde tiene lugar la impresión de primera enzima. En la sección 5, el material gráfico de tinta de enzima para los sensores electroquímicos se imprime utilizando serigrafía y una pantalla móvil generalmente plana como la descrita anteriormente en el presente documento. Los componentes básicos de la estación de impresión de primera enzima 105 se ilustran en las figuras 3A y 3B. En particular, una estación de impresión adecuada de acuerdo con una realización incluye una pantalla 301, un rodillo de impresión inferior 303, un rodillo de impresión 600, una cuchilla de inundación 603, un soporte de rasqueta 605 y una rasqueta 606. En la estación de impresión de primera enzima 105, el rodillo de impresión 600 es el cuarto rodillo de impresión 227.

15 En un proceso del ciclo de inundación, la pantalla 301 se carga con tinta 604 moviendo la rasqueta 606, la cuchilla de inundación 603, el rodillo de impresión 600, y el rodillo de impresión inferior 303, en la primera dirección 608 que corresponde al movimiento del sustrato de lámina 242. La pantalla 301 es movida en la segunda dirección 607 opuesta a la primera dirección 608 del sustrato 242 durante el ciclo de inundación donde se carga tinta 604 sobre la pantalla 301.

20 En un proceso posterior del ciclo de impresión como se ilustra en la figura 3B, la rasqueta 606 transfiere tinta 604 a través de la pantalla 301 y sobre el sustrato 242. Durante el ciclo de impresión, la rasqueta 606, la cuchilla de inundación 603, el rodillo de impresión 600, y el rodillo de impresión inferior 303 se mueven en la segunda dirección 607 que es contraria al movimiento del sustrato de lámina 242. La pantalla 301 se mueve en la primera dirección 608 que corresponde al movimiento del sustrato de lámina 242 durante el ciclo de impresión en el que la tinta 604 es empujada a través de la pantalla 301 y depositada sobre el sustrato 242. Una realización del mecanismo de serigrafía se describe con mayor detalle en la patente de Estados Unidos concedida 4.245.554.

25 En una realización particular, en la estación de impresión de primera enzima 105, la tinta en cuestión es una tinta de enzima. Un ejemplo de una tinta de enzima adecuada se expone más adelante en el presente documento. En esta realización de la presente invención, la pantalla 301 se inunda con tinta 604 antes de usar la rasqueta 606 para transferir la tinta 604 a través de la pantalla y sobre el sustrato 242. El material gráfico de carbono impreso depositado sobre el sustrato 242 se seca después usando, por ejemplo, aire caliente a 50 °C dirigido sobre la superficie impresa del sustrato usando dos bancos de secado separados dentro de la tercera zona de secado 230, que se ilustra con más detalle en la figura 2B.

35 En una realización, después del proceso de impresión de primera enzima e inmediatamente después del secado, se pasa el sustrato 242, incluidos los patrones de carbono y de aislamiento impresos, sobre el cuarto rodillo enfriado 225 que está diseñado para enfriar rápidamente el sustrato 242 a una temperatura predeterminada, típicamente temperatura ambiente (aproximadamente 17-21 °C y, típicamente, 19,5 °C +/- 0,5 °C). En una realización del proceso de fabricación de lámina, la temperatura de la superficie del cuarto rodillo enfriado 225 es de aproximadamente 18 °C. El cuarto rodillo enfriado 225 puede enfriarse hasta una temperatura apropiada usando, por ejemplo, agua enfriada en fábrica a aproximadamente 7 °C. Reducir la temperatura del sustrato 242 y mantener la temperatura del sustrato 242 es beneficioso porque las temperaturas más frías reducen la probabilidad de que la tinta se seque en las pantallas y creen bloques en la malla. El uso de rodillos enfriados en un proceso de fabricación de lámina de acuerdo con una realización también es beneficioso porque reduce la cantidad de estiramiento en el sustrato 242, reduciendo los problemas de registro y la necesidad de modificar el proceso en el momento para compensar tales problemas. Adicionalmente, debido al alto contenido de agua de la tinta de enzima y el flujo de aire debido al movimiento de la pantalla, es crucial asegurar que la tinta de enzima no se seque en la pantalla. El flujo relativo de aire encontrado por la pantalla móvil seca la tinta en la pantalla de manera que normalmente no se observa en impresoras de lecho plano (tales como las impresoras de lecho plano Thieme), dado que la pantalla propiamente dicha no se mueve dentro de la máquina, a diferencia de las diversas realizaciones descritas en el presente documento. Además de que el rodillo enfriado lo alivia asegurando que el sustrato se enfríe a aproximadamente 18 °C antes de llegar a la etapa de serigrafía de enzima, la pantalla cargada con tinta de enzima se humidifica durante la impresión. En una realización, la humidificación es sustancialmente continua. Puede haber humidificación superior, inferior y/o lateral y, de hecho, se pueden llevar a cabo las tres. Una disposición de tubos proporciona una corriente sustancialmente constante de aire humidificado encima, debajo y a los lados sobre la pantalla, respectivamente, asegurando que el contenido de agua de la tinta se mantenga a un nivel constante. La cantidad y disposición de la humidificación (típicamente, los tubos de transporte del aire humidificado) dependerán, entre otras cosas, de la cantidad de humidificación requerida, el contenido de agua de la tinta, la humedad y la temperatura del aire circundante, la temperatura del sustrato cuando se aproxima a la estación de impresión de enzima, la temperatura del rodillo de impresión, el tamaño de la pantalla y la exposición de la pantalla al aire circundante (no humidificado). En una realización un tubo que tiene uno o más filas de agujeros libera aire humidificado a través de todo el lado inferior de la pantalla durante una pasada de la pantalla hacia atrás y hacia delante. Los tubos (no representados) encima y al lado del operador de la máquina liberan flujos de aire humidificado.

65 Típicamente toda la tinta de enzima requerida para dicha pasada de impresión se coloca en la pantalla al inicio o

antes del inicio de la pasada de impresión. Alternativamente, la tinta de enzima también puede suministrarse de una manera continua desde un depósito. Dado que la tinta de enzima está compuesta por una gran parte de agua (típicamente entre 55 y 65 % en peso, más típicamente aproximadamente un 60 % en peso), la tinta es propensa a secarse a lo largo de toda la duración de la pasada. Este riesgo puede ser aliviado proporcionando humidificación
 5 alrededor de la pantalla cargada con tinta de enzima. Como alternativa, o más típicamente, además, el sustrato se puede enfriar antes de encontrar la estación de impresión de enzima (o, de hecho, cualquier estación de impresión) mediante el uso de rodillos enfriados como se describe en el presente documento. Típicamente la temperatura del sustrato se controla de manera tal que sea menor o igual a la temperatura del recinto. Sin embargo, la temperatura del sustrato se mantiene por encima del punto de rocío para la atmósfera en el recinto. Si el recinto está a un 60 %
 10 de humedad, el punto de rocío puede ser de 15 °C.

Si la temperatura del sustrato disminuye por debajo de esta, se puede producir condensación sobre el sustrato, poniendo potencialmente en peligro cualquier pasada de impresión posterior, especialmente cualquier pasada de impresión posterior con tinta soluble en agua, tal como tinta de enzima. Por tanto, el control de la temperatura del sustrato, por ejemplo entre los límites de temperatura ambiente y el punto de rocío, puede ser importante para una
 15 pasada de impresión con éxito. El control de la temperatura y/o el tiempo que pasa sobre los rodillos enfriados 212, 219, 225, y 231 es importante para controlar la temperatura del sustrato. Se puede utilizar un bucle de control de realimentación para medir la temperatura del sustrato, por ejemplo con relación a la temperatura ambiente y/o el punto de rocío (dada la humedad ambiente) para controlar la temperatura de los rodillos enfriados y la temperatura del sustrato cuando sale del rodillo y se aproxima a la estación de impresión siguiente.

La figura 2C es un diagrama esquemático que ilustra la sección 6 y la sección 7 de un proceso de impresión de lámina de acuerdo con una realización. En la figura 2C, la sección 6 es la estación de impresión de segunda enzima 106. La estación de impresión de segunda enzima 106 incluye un quinto rodillo enfriado 231, un quinto acumulador 232, un quinto rodillo de impresión 233, un cuarto sensor de visión 234, un quinto rodillo de accionamiento 235, una quinta zona de secado 236, un sistema de registro Y 237 y un rodillo de línea de contacto de salida 238. En la realización de la invención ilustrada en la figura 2C, la sección 7 es la unidad de rebobinado 107.
 25

La unidad de rebobinado 107 incluye un mecanismo de dirección 239, un primer árbol de rebobinado 240 y un segundo árbol de rebobinado 241. En un proceso de acuerdo con una realización de la presente invención, la sección 6 del proceso de fabricación de lámina es donde tiene lugar la impresión de segunda enzima. En la sección 6, el material gráfico de tinta de enzima para los sensores electroquímicos fabricados de acuerdo con la presente invención se imprime utilizando serigrafía. La finalidad de aplicar 2 recubrimientos de la tinta de enzima es asegurar la cobertura completa de los electrodos de carbono y, de este modo, que los electrodos sean sustancialmente
 30 uniformes y libres de vacíos. Los componentes básicos de la estación de impresión de segunda enzima 106 se ilustran en las figuras 3A y 3B. En particular, una estación de impresión adecuada de acuerdo con la presente invención incluye una pantalla 301, un rodillo de impresión inferior 303, un rodillo de impresión 600, una cuchilla de inundación 603, un soporte de rasqueta 605 y una rasqueta 606. En la estación de impresión de primera enzima 106, el rodillo de impresión 600 es el quinto rodillo de impresión 233.

En un proceso posterior del ciclo de impresión como se ilustra en la figura 3B, la rasqueta 606 transfiere tinta 604 a través de la pantalla 301 y sobre el sustrato 242. Durante el ciclo de impresión, la rasqueta 606, la cuchilla de inundación 603, el rodillo de impresión 600, y el rodillo de impresión inferior 303 se mueven en la segunda dirección 607 que es contraria al movimiento del sustrato de lámina 242. La pantalla 301 se mueve en la primera dirección 608 que corresponde al movimiento del sustrato de lámina 242 durante el ciclo de impresión en el que la tinta 604 es empujada a través de la pantalla 301 y depositada sobre el sustrato 242. Una realización del mecanismo de serigrafía se describe con mayor detalle en la patente de Estados Unidos concedida 4.245.554.
 40

En particular, en la estación de impresión de segunda enzima 106, la tinta en cuestión es una tinta de enzima. En esta realización de la presente invención, la pantalla 301 se inunda con tinta 604 antes de usar la rasqueta 606 para transferir la tinta 604 a través de la pantalla y sobre el sustrato 242. El material gráfico de enzima impreso depositado sobre el sustrato 242 se seca después usando, por ejemplo, aire caliente a 50 °C dirigido sobre la superficie impresa del sustrato usando dos bancos de secado separados dentro de una cuarta zona de secado 236, que se ilustra con más detalle en la figura 2C. Un ejemplo de tinta adecuada para su uso en la estación de impresión de segunda enzima 106 es la misma que la tinta de enzima usada en la estación de impresión de primera enzima, que se describe en la tabla de la página 21 del documento WO 2004/040285.
 50

La estación de impresión de segunda enzima 106 puede incluir un rodillo de línea de contacto de salida 238, un sistema de inspección 237 para inspeccionar el registro, un tercer sistema de registro Y en 237C (no mostrado) y una estación de código de barras (no mostrada). El rodillo de línea de contacto de salida 238 ayuda a controlar la tensión del sustrato 242 (específicamente la tensión entre el rodillo de línea de contacto de entrada 206 y el rodillo de línea de contacto de salida 238). El sustrato 242 se saca de la estación de impresión de segunda enzima 106 a una velocidad constante por el rodillo de línea de contacto de salida 238. El sistema de registro Y (no mostrado) en las posiciones 237A, 237B y 237C controla el registro Y (es decir, a través de la lámina) de cada ciclo de impresión durante la impresión utilizando las primeras marcas de registro Y 2101, segundas marcas de registro Y 2102, terceras marcas de registro Y 2103, cuartas marcas de registro Y 2104 que se ilustran en la figura 7A. En una
 60

realización de la invención, las primeras marcas de registro Y 2101, las segundas marcas de registro Y 2102, las terceras marcas de registro Y 2103 y las cuartas marcas de registro Y 2104 pueden corresponder, respectivamente, al registro Y de la estación de impresión de carbono 103, la estación de impresión de aislamiento 104, la estación de impresión de primera enzima 105 y la estación de impresión de segunda enzima 106. Cada marca de registro Y
 5 incluye 2 triángulos que están yuxtapuestos en una orientación que se aproxima a un rectángulo. En una realización, el sistema de registro Y situado en las posiciones 237A, 237B y 237C puede implementarse mediante un Eltromat DGC650 de Eltromat GmbH, de Leopoldshöhe, Alemania.

Los problemas de registro en la dimensión Y (que se puede alterar durante la impresión mediante el sistema de registro (no mostrado) que está situada en 237A, 237B y 237C y/o inspeccionada por el sistema de inspección 237 después de terminar todas las etapas de impresión) pueden atribuirse a variaciones en la tensión de la lámina o distorsiones no uniformes del sustrato 242. En una realización de la invención, la estación de código de barras incluye los siguientes componentes comercialmente disponibles: impresora de código de barras (modelo número A400 de Domino UK Ltd., de Cambridge, Reino Unido), sistema transversal de código de barras (Scottish Robotic Systems, de Perthshire, Escocia) y lector de código de barras (RVSI Acuity CiMatrix, de Canton, MA). La estación de código de barras (no mostrada) etiqueta cada fila de la lámina sensora 2106 con un código de barras bidimensional. Esto proporciona a cada fila de sensores un código identificador único, identificación del número de partida/lote, el número de lámina sensora y el número de fila. La estación de código de barras también lee el código de barras inmediatamente después de imprimir para verificar que el código de barras se ha impreso adecuadamente y proporciona un indicador visual a los operadores de máquina. El código de barras y la información de proceso de las secciones 2 a 6 se almacenan en una base de datos y usan más tarde para identificar y posteriormente rechazar/aceptar tarjetas para un proceso futuro. La unidad de rebobinado 107 consiste en, por ejemplo, un sistema de rebobinado automático Martin, que se muestra en la sección 7 en forma esquemática en la figura 2C.

La figura 5 es un diagrama esquemático que ilustra 2 ángulos diferentes de rasqueta, que incluye un sustrato 242, un rodillo de impresión 600 y una rasqueta 606. El ángulo de la rasqueta 800 se puede variar para optimizar la definición de la zona de impresión. En una realización, el ángulo de la rasqueta puede ser 15 +/-5 y, preferentemente, +/-1 a 2 grados. Obsérvese que el punto de contacto de la rasqueta 606 con el rodillo de impresión 600 es el mismo para cada ángulo de rasqueta 800.

La figura 6A es un diagrama esquemático que ilustra 2 posiciones diferentes de la rasqueta, que incluye el sustrato 242, un rodillo de impresión 600, un rodillo de impresión inferior 303, una rasqueta 606, una primera posición de rasqueta 900 y una segunda posición de rasqueta 901. La posición de rasqueta es la posición de la rasqueta con relación al centro del rodillo de impresión 600. La posición de rasqueta puede tener un efecto principal sobre el grosor de la tinta impresa. La posición de la rasqueta se puede variar para optimizar la definición de la zona de impresión.

La figura 6B es un diagrama esquemático que representa una distancia de salto de pantalla (1000), que incluye el sustrato 242, rodillo de impresión 600, rodillo de impresión inferior 303 y pantalla 301. En una realización, la distancia de salto de pantalla (1000) es la distancia más próxima entre la pantalla 301 y el sustrato 242. En una realización preferida de la presente invención, el valor de salto de pantalla (1000) puede ser aproximadamente 0,7 mm. Si el valor de salto de pantalla (1000) se fija demasiado alto, la rasqueta 606 no puede desviar suficientemente la pantalla 301 para transferir tinta 604 sobre el sustrato 242 con suficiente definición de impresión. Si el valor de salto de pantalla (1000) se fija demasiado bajo, la pantalla 301 manchará la tinta 604 de un ciclo de impresión anterior, produciendo una definición de impresión insuficiente. En la figura 6C se muestra una pantalla de plantilla y una malla de ejemplo.

La figura 7A es un ejemplo de una lámina sensora con una primera guía de visión 2100 y una segunda guía de visión 2002; primeras marcas de registro Y 2101, segundas marcas de registro Y 2102, terceras marcas de registro Y 2103, y cuartas marcas de registro Y 2104; y marcas de registro X 2105. Obsérvese que las marcas de registro X 2105 incluyen la marca de registro X de carbono 2107 y la marca de registro X de aislamiento 2108. La figura 7B es una vista en despiece ordenado de una fila dentro de la lámina sensora 2106 con una marca de registro X de carbono 2107 y una segunda guía de visión 2002. La figura 7C es una vista en despiece ordenado de una fila dentro de la lámina sensora 2106 con una marca de registro X de aislamiento 2108 y una segunda guía de visión 2002. La marca X de aislamiento 2108 recubre totalmente la marca de registro X de carbono 2107 como se ilustra en la figura 7C y, al hacerlo, proporciona un punto de disparo (borde izquierdo, por ejemplo, de la marca 2108) con anterioridad al de la marca de carbono original 2107. Esto significa que las capas posteriores se imprimen en relación a la segunda capa impresa (en este caso, la capa de aislamiento) en lugar de la capa de carbono. Esto puede ser útil, por ejemplo, en el caso de que las dimensiones de material gráfico de pantalla segundo y posteriores sean más largas en la dirección X (a lo largo de la lámina) que la dimensión del material gráfico de la primera pantalla en la dirección X.

Como se ilustra en las figuras 1 y 2, al final del proceso, el sustrato 242, incluyendo los sensores impresos encima es rebobinado por la unidad de rebobinado 107 y, posteriormente, es alimentado al punzón 108, que puede ser, por ejemplo, un punzón Preco situado dentro de un entorno de humedad baja. El punzón Preco es un punzón CCDX, Y, Zeta, Floating Bolster. El sistema de registro del punzón Preco usa un sistema de visión CCD para mirar a "Puntos

Preco" que se imprimen en la estación de impresión de carbono, estos permiten que el punzón se ajuste a la impresión de carbono y permiten que el punzón "perfore" las tarjetas del cuadrado. La salida del punzón 108 es un conjunto de tarjetas perforadas como las ilustradas en la figura 7A. Las tarjetas perforadas son expulsadas del punzón 108 sobre una cinta transportadora, esta cinta transportadora transporta las tarjetas por debajo de un lector de código de barras que lee dos de los códigos de barras en cada tarjeta para identificar si la tarjeta es aceptada o rechazada en relación a la base de datos de lámina. Se puede llevar a cabo extracción automática o manual de las tarjetas rechazadas. Las tarjetas se apilan después una encima de otra como preparación para la etapa de fabricación siguiente.

10 En la estación de impresión de carbono 103, la estación de impresión de aislamiento 104, la estación de impresión de primera enzima 105 y la estación de impresión de segunda enzima 106 tienen un medio para inspeccionar visualmente el registro inmediatamente después de la etapa de proceso de impresión usando el primer sensor de visión 215, el segundo sensor de visión 222, el tercer sensor de visión 228, el cuarto sensor de visión 234, respectivamente.

15 Para cada sección en el proceso de impresión de lámina de fabricación, secciones 3, 4, 5 y 6, hay sistemas de cámara de observación de lámina situados inmediatamente después de la etapa de proceso de impresión, como se ilustra en las figuras 2B y 2C.

20 Las guías de impresión se ilustran indicadas en la figura 7A. Para la alineación de impresión de carbono, la segunda guía de visión 2100 se usa para indicar la posición de impresión de carbono en relación al borde del sustrato 242 a medida que se extiende a través de la estación de impresión de carbono 103. Hay una línea de entrada y una línea de salida como se ilustra en la figura 7A. La impresión de carbono se ajusta hasta que las líneas indican que la impresión cuadra en el borde del sustrato. El registro de las capas impresas individualmente es necesaria en la dirección X (a lo largo de la longitud de la máquina) y la dirección Y (a través de la anchura de la máquina), véase la figura 7A. El registro en la dirección X se controla mediante el sistema de registro interno de la máquina. Esto utiliza las zonas impresas indicadas en las figuras 7A, B y C. En el ciclo de impresión de carbono se imprime una marca de registro X de carbono 2107 en esta zona. El ciclo de impresión de aislamiento corresponde a la impresión de carbono usando sensores que usan la marca de registro X de carbono 2107 para poder ajustar la pantalla de aislamiento con el fin de imprimir la tinta de aislamiento en la posición correcta. La marca de registro X de carbono 2107 usada para esta finalidad se imprime después con la marca de registro X de aislamiento 2108 y se utiliza de la misma manera para el registro correcto de la capa de primera enzima 2000 y la capa de segunda enzima 2001 con la impresión de aislamiento. El registro en la dirección Y es controlada por el sistema de registro Y (no mostrado) situado en las posiciones 237A, 237B y 237C, que en una realización de la invención puede ser un sistema de registro Eltromat, modelo número DGC650 de Leopoldshöhe, Alemania. Esto utiliza las zonas impresas 2101 a 2104 indicadas en la figura 7A. En cada ciclo de impresión, carbono, aislamiento, enzima 1 y enzima 2, estas marcas se imprimen para que la impresión posterior se registre mediante sensores, en la dirección Y. La base de datos de lámina registra información de proceso durante la impresión. La información registrada en la base de datos puede ser enviada de nuevo a cada tarjeta individual mediante un código de barras, en una realización se usa un código de barras 2D.

45 En una realización, la salida del proceso de fabricación de lámina son tarjetas impresas con material gráfico que incluye carbono, aislamiento y dos capas de enzima idénticas impresas en registro una con otra para formar tiras, cada una de las cuales contiene un sensor electroquímico y electrodos de contacto asociados para detectar glucosa en una muestra de sangre. Las tiras se usan para el autocontrol de la glucosa en sangre junto con un medidor. Pueden considerarse usos alternativos para tales tiras dentro del alcance de la invención, tales como la detección de cetonas, glucosa, colesterol, fructosamina y otros analitos o indicadores en cualquier fluido corporal o derivado, tal como sangre, fluido intersticial, plasma, orina, etc. Se utilizan producciones de varios diseños de tiras. Actualmente, la lámina está diseñada para producir tiras "One Touch Ultra" para su uso en el medidor One Touch Ultra que se puede obtener de LifeScan, Inc. Una muestra en diagrama esquemático de la imagen producida se encuentra en la figura 7A. Esto ilustra una tarjeta impresa completa, que contiene 10 "Filas" de 50 "Tiras". Hay un total de 500 "Tiras" por tarjeta. También se indican las orientaciones de impresión. Imprimiendo las filas 0 a 9 (cada una de 50 tiras) en paralelo a la dirección de impresión, el proceso se puede extender fácilmente a la inclusión de una etapa de corte que separe una fila de otra. Además, esto significa que las filas defectuosas resultantes de la variación transversal de la lámina en la calidad de impresión (perpendicular a la dirección de la impresión) se pueden identificar fácilmente. A cada fila se le asigna un número (identificado por un código de barras) y, por lo tanto, filas específicas de hojas específicas en la lámina pueden identificarse después con referencia a la base de datos y eliminar sin necesidad de rechazar la hoja completa. Esto incrementa el rendimiento de producto utilizable del proceso y hace más eficiente todo el proceso.

60 La pantalla sustancialmente plana móvil va bien con los tipos de tinta (combinaciones de sólido/líquido) usados en la impresión de sensores electroquímicos. El uso de una pantalla plana móvil puede permitir un mejor control de la definición de impresión y la deposición de las capas de tinta necesarias en sensores electroquímicos más gruesas de lo que puede permitir el rotograbado o la impresión serigráfica con cilindro. En el mercado se pueden obtener fácilmente diversos tipos de pantalla (con diferente malla, diámetro de hilo en la malla, separación de hilos, grosor, número de malla) para hacer frente a los diferentes requisitos de los diferentes tipos de tinta en el proceso de

impresión continua de lámina (carbono, aislamiento, enzima).

A causa de la disposición de la pantalla plana, el rodillo de impresión, el sustrato y una rasqueta que empuja la pantalla hacia el sustrato, se pueden manipular diversos parámetros (ángulo de la pantalla al sustrato, ángulo de la rasqueta, posición de la pantalla con respecto a la rasqueta, posición de la rasqueta con respecto al rodillo de impresión, distancia de salto, velocidades relativas del sustrato, la pantalla y la rasqueta etc.) con el fin de optimizar el proceso de impresión para sensores electroquímicos.

Para resumir (figuras 3-6), se proporciona un dispositivo de impresión serigráfica 103 para transferir o imprimir imágenes desde una máscara de pantalla sobre un sustrato 242 con tinta de carbono 604. El dispositivo 103 incluye rodillos 303 y 600, la malla de pantalla metálica 301, la tinta de carbono 604 y una rasqueta 606. Los rodillos 303 y 600 están configurados para soportar y transportar el sustrato 242, mientras que la malla de la pantalla tiene una máscara de imagen de pistas de electrodo formada sobre la misma, estando la malla de la pantalla en contacto con el sustrato cerca del rodillo. La tinta de carbono se dispensa sobre la malla 301 antes de ser forzada a través de la pantalla 301 por la rasqueta 606. La tinta de carbono puede incluir una mezcla de negro de carbón y grafito con una viscosidad de aproximadamente 10.000 centistokes por segundo a aproximadamente 40.000 centistokes por segundo. La tinta de carbono que tiene características físicas variables se puede adquirir en DuPont UK LTD, localizada en Wedgwood Way, Stevenage, Hertfordshire, Inglaterra, LRH LTD localizada en Monmouth House, Mamhilad Park, Pontypool, Reino Unido o Fujifilm-Sericol UK LTD, Pysons Road, Broadstairs, Reino Unido.

La cuchilla de rasqueta 606, mostrada en el presente documento en la figura 4A, incluye un material adecuado que tiene una característica de dureza Shore A mayor que 55. La cuchilla 606 está montada sobre un soporte 605. La cuchilla tiene dos partes, una parte inferior más ancha 606-1 y una parte superior sustancialmente plana 606-2, una sección superior de la cual encaja en un rebaje en el soporte 605. La porción inferior más ancha 606-1 es, típicamente, de aproximadamente 6-10 mm de anchura y, más típicamente, aproximadamente 8 mm de anchura \pm 0,6 mm. La porción plana superior es, típicamente, de aproximadamente 1,7 mm de anchura. La cuchilla 606 está configurada en una configuración generalmente plana para forzar la tinta de carbono 604 a través de la malla de la pantalla 301 mediante la aplicación de presión a la rasqueta 606 mayor que 4 bares de presión (hasta el límite de máquina o dentro de un intervalo mayor de 4 bares a aproximadamente 6,5 bares o entre aproximadamente 4 y aproximadamente 6 bares), donde 1 bar es aproximadamente igual a 14,5 libras por pulgada cuadrada aplicadas sobre la cuchilla de la rasqueta de ejemplo. La máquina incluye en el presente documento la pantalla, el bastidor, la rasqueta y el aparato mecánico para aplicar presión a la pantalla con la rasqueta. En una realización de ejemplo, se utiliza una presión de más de 270 N por metro de longitud de rasqueta, para una rasqueta de anchura de aproximadamente 8 mm. La presión se aplica a la cuchilla de la rasqueta de aproximadamente 370 mm de longitud. En otras palabras, la fuerza aplicada a la cuchilla de la rasqueta es superior a 270 Newtons por metro. La cuchilla 606 hace que la tinta 604 fluya a través de la pantalla de la malla 301 (figura 4C) para formar una imagen de las pistas de electrodo sobre el sustrato 242, por ejemplo, la figura 9, de manera que cualquier variación en una longitud Y2-12 o Y2-14 de las pistas de electrodo de trabajo de carbono 12 y 14, medida a lo largo de una línea virtual perpendicular a un eje longitudinal L1 o L2 entre dos bordes laterales 12E1 y 12E2 o 14E1 y 14E2 de una pista de electrodo de carbono 12 o 14 respectivamente en una tira es menor que aproximadamente 3,5 % o menos de aproximadamente 2,5 % a partir de una longitud predeterminada y que cualquier hueco mínimo G entre dos pistas de electrodo de trabajo 12 y 14 no varía en más de aproximadamente 30 % desde un hueco predeterminado. En las realizaciones preferidas, la longitud predeterminada es de aproximadamente 0,80, 0,82, 0,84 o 0,86 milímetros y el hueco predeterminado es de aproximadamente 150, 200, 250 o 300 micrómetros. Obsérvese que los valores dados son de ejemplo porque pueden usarse valores mientras el cambio de valores no varíe más que los respectivos cambios porcentuales.

Haciendo referencia a las figuras 4B y 4C, puede verse una imagen de los electrodos de carbono 10, 12 y 14 en una parte de la pantalla de la malla de pantalla 301. En particular, las áreas oscuras D bloquean el flujo de tinta de carbono a través de la malla, mientras que las áreas claras 10L, 12L y 14L permiten que la tinta de carbono fluya a través de la misma formando pistas de electrodos 10, 12 y 14 de un material conductor de carbono. En la figura 4C se muestra una porción cercana de la pantalla de malla metálica 301, que muestra, en una realización, alambres individuales de, preferentemente, 0,03 mm de diámetro entretejidos a un ángulo de malla de aproximadamente 45 grados para proporcionar un recuento de malla de 125 por centímetros con una abertura de malla de aproximadamente 50 micrómetros para un zona abierta de aproximadamente 39 % y un grosor de malla de aproximadamente 47 micrómetros. En virtud de los componentes y sistemas descritos e ilustrados en el presente documento para la fabricación de sensores electroquímicos, la lámina se expande o se estira a medida que se calienta y se pone bajo tensión durante el proceso. Las estaciones de impresión (por ejemplo, carbono, aislamiento, dos enzimas) van seguidas típicamente de una estación de secado. Para secar eficientemente las tintas, las estaciones de secado operan a temperaturas bastante altas (50-140 grados centígrados). Además, para contribuir al registro de la lámina a través de cada estación de impresión, la lámina se coloca bajo tensión.

El sustrato se tiene que mantener bajo tensión para controlar el registro dentro del proceso, como resultado, siempre que el sustrato se caliente, por ejemplo, para secar las tintas después de la impresión, el sustrato se estirará de forma impredecible, produciendo una variación en el tamaño de imagen en impresiones posteriores. El tamaño de la imagen impresa en cada estación de impresión viene determinado por varios factores (tamaño de la plantilla,

viscosidad de la tinta, velocidad relativa de la lámina y plantilla/pantalla y estiramiento del sustrato en ese punto (tanto estiramiento reversible como irreversible), etc. Se halló que difería la variación del tamaño de imagen (entre las diferentes etapas de impresión) cuando se observaba al final del proceso.

- 5 Era impredecible y más alta de lo esperado, lo que reduce de forma significativa la producción. Si la discordancia entre tamaños de imagen entre capas es superior a 300 micrómetros a lo largo de la lámina (dirección x), el producto no funcionará. Se pensó que la excesiva variación del tamaño de imagen se debía a estiramiento excesivo e impredecible (debido a calentamiento y tensión) y encogimiento del sustrato de lámina.
- 10 El problema del estiramiento y la tensión no produce los mismos problemas en impresión de lecho plano. Para resolver el problema en el proceso de lámina, se intentó un sustrato previamente encogido. El sustrato se calentó a aproximadamente 185 grados centígrados antes de su uso en el proceso de lámina. Sin embargo, la variación del tamaño de imagen seguía siendo un problema y dio lugar a una producción reducida. La propuesta actual para el proceso de lámina es el uso de temperaturas altas en un primer secador o más bien preacondicionado a una temperatura suficientemente alta de modo que, en un ejemplo, se quita sustancialmente el estiramiento irreversible del sustrato, antes de imprimir una imagen en el sustrato.

20 En una primera estación de procesado en la máquina de lámina, un banco secador calienta el sustrato hasta 160 grados centígrados. Las temperaturas que encuentra el sustrato más tarde en el proceso, no exceden típicamente de 140 grados. En la figura 2A el primer banco calentador que encuentra el sustrato no impreso es una chapa caliente. Esta puede ser una chapa recubierta de Teflon, que eleva y contacta con el sustrato durante el movimiento de la lámina. El calor entra en la cara trasera del sustrato. Este funciona actualmente a un punto establecido de 160 °C con una especificación de +/- 4 °C. El punto establecido a 160 °C proporcionó estadísticamente el mejor control dimensional. La media calculada es 161 °C. En el banco 2, se introduce aire caliente en la cara delantera del sustrato en un punto establecido de 160 °C con una especificación de +/- 4 °C. La media calculada es 161,3 °C. En el banco 3 se introduce aire caliente en la cara delantera del sustrato en un punto establecido de 160 °C con una especificación de +/- 4 °C. La media calculada es 161,2 °C. En el banco 4 se introduce aire caliente en la cara delantera del sustrato en un punto establecido de 160 °C con una especificación de +/- 4 °C. La media calculada es 160,1 °C.

30 Como resultado de la tensión de la lámina y el calor introducido en el secador, el sustrato de lámina se estira aproximadamente 0,7 mm por repetición de la imagen. Esta fue una de las razones principales para utilizar la estación 1 como una unidad de preacondicionamiento para estabilizar el sustrato antes de las estaciones de impresión posteriores. El uso de la estación 1 para preacondicionar el sustrato mejora la estabilidad de la longitud de la fila de carbono y aislamiento, dado que gran parte del estiramiento del material se ha retirado del sustrato antes de la impresión.

40 En una realización, se usan temperaturas altas en un primer secador a una temperatura suficientemente alta de modo que el estiramiento irreversible se elimine sustancialmente del sustrato antes de que se imprima cualquier imagen sobre el sustrato (es decir, antes de que el sustrato llegue a alguna estación de impresión). En una primera estación de procesado, un banco secador calienta el sustrato a una primera temperatura que es sustancialmente más alta que cualquier temperatura que se encontrará el sustrato durante el proceso de impresión. Por ejemplo, si la temperatura más alta que se encontrará el sustrato durante el proceso de impresión es de 140 grados centígrados, la primera temperatura puede ser del orden de aproximadamente 160 grados centígrados.

45 Como resultado de la tensión de la lámina y el calor introducido en el secador, el sustrato de lámina se preacondiciona, reduciendo de este modo estiramiento en las etapas posteriores del proceso en un proceso continuo de fabricación.

50 La Figura 8A es una vista en perspectiva, en despiece ordenado, de una tira de ensayo 100, que puede incluir siete capas dispuestas sobre un sustrato 5. La figura 8B es una vista en planta desde arriba de ejemplo de las capas individuales de la figura 8A. Las siete capas dispuestas sobre el sustrato 5 pueden ser una capa conductora 50 (que también se puede denominar capa de electrodo 50), una capa de aislamiento 16, dos capas de reactivo superpuestas 22a y 22b, una capa adhesiva 60, una capa hidrófila 70 y una capa superior 80. La tira de ensayo 100 puede fabricarse en una serie de etapas en las que la capa conductora 50, la capa de aislamiento 16, las capas de reactivo 22, la capa de adhesivo 60 se depositan secuencialmente sobre el sustrato 5 utilizando, por ejemplo, un proceso de serigrafía. La capa hidrófila 70 y la capa superior 80 pueden disponerse a partir de un material en rollo y laminarse sobre el sustrato 5 como un laminado integrado o como capas separadas. La tira de ensayo 100 tiene una parte distal 3 y una porción proximal 4 como se muestra en la figura 8^a.

60 La tira de ensayo 100 puede incluir una cámara receptora de muestras 92 a través de la cual puede extraerse una muestra de sangre. La cámara receptora de muestras 92 puede incluir una entrada en un extremo proximal y una salida en los bordes laterales de la tira de ensayo 100, como se ilustra en la figura 8A. Se puede aplicar una muestra de sangre 94 a la entrada para llenar una cámara receptora de muestras 92, de manera que se puede medir la glucosa. Los bordes laterales de una primera almohadilla adhesiva 24 y una segunda almohadilla adhesiva 26 situadas adyacentes a la capa reactiva 22 definen cada una una pared de la cámara receptora de muestras 92,

como se ilustra en la figura 8^a. Una parte inferior o "suelo" de la cámara receptora de muestras 92 puede incluir una parte del sustrato 5, la capa conductora 50 y la capa aislante 16, como se ilustra en las figuras 8A y 8B. Una parte superior o "techo" de la cámara receptora de muestras 92 puede incluir una parte hidrófila distal 32, como se ilustra en las figuras 8A y 8B.

5 Para la tira de ensayo 100, como se ilustra en las figuras 8A y 8B, el sustrato 5 puede utilizarse como base para ayudar a soportar las capas aplicadas posteriormente. El sustrato 5 puede estar en forma de una hoja de poliéster, tal como un material de tetraetilato de polietileno (PET) (Hostaphan PET suministrado por Mitsubishi). El sustrato 5 puede estar en un formato de rollo, nominalmente de 350 micrómetros de grosor por 370 milímetros de anchura y aproximadamente 60 metros de longitud.

10 Se requiere una capa conductora para formar electrodos que se puedan usar para la medición electroquímica de la glucosa. La capa conductora 50 puede estar hecha de una tinta de carbono que se imprime mediante serigrafía sobre el sustrato 5. En un proceso de serigrafía, la tinta de carbono se carga sobre una pantalla y luego se transfiere a través de la pantalla usando una rasqueta. La tinta de carbono impresa se puede secar usando aire caliente a aproximadamente 140 °C. La tinta de carbono puede incluir resina VAGH, negro de carbono, grafito (KS 15) y uno o más disolventes para la mezcla de resina, carbono y grafito. Más particularmente, la tinta de carbono puede incorporar una relación de negro de carbono: resina VAGH de aproximadamente 2,90:1 y una relación de grafito: negro de carbono de aproximadamente 2,62: en la tinta de carbono.

20 Para la tira de ensayo 100, como se ilustra en las figuras 8A, 8B y 8C, la capa conductora 50 puede incluir un electrodo de referencia 10, un primer electrodo de trabajo 12, un segundo electrodo de trabajo 14, una primera almohadilla de contacto 13, una segunda almohadilla de contacto 15, una almohadilla de contacto referencia 11, una primera pista de electrodo de trabajo 8, una segunda pista de electrodo de trabajo 9, una pista de electrodo de referencia 7 y una barra de detección de la tira 17. La capa conductora puede formarse a partir de tinta de carbono. La primera almohadilla de contacto 13, la segunda almohadilla de contacto 15 y la almohadilla de contacto de referencia 11 pueden adaptarse para conectarse eléctricamente a un medidor de ensayo. La primera pista de electrodo de trabajo 8 proporciona una vía eléctricamente continua desde el primer electrodo de trabajo 12 hasta la primera almohadilla de contacto 13. De manera similar, la segunda pista de electrodos de trabajo 9 proporciona una vía eléctricamente continua desde el segundo electrodo de trabajo 14 a la segunda almohadilla de contacto 15. De manera similar, la pista de electrodo de referencia 7 proporciona una vía eléctricamente continua desde el electrodo de referencia 10 hasta la almohadilla de contacto de referencia 11. La barra de detección de la tira 17 está conectada eléctricamente a la almohadilla de contacto de referencia 11. Un medidor de ensayo puede detectar que la tira de ensayo 100 se ha insertado correctamente midiendo una continuidad entre la almohadilla de contacto de referencia 11 y la barra de detección de la tira 17, como se ilustra en las figuras 8A, 8B y 8C.

35 La Figura 8D ilustra una parte de ejemplo de la capa conductora 50 en la porción proximal 4 de la tira de ensayo 100. En la dirección X, el electrodo de referencia 10 está separado de cada uno del primer electrodo de trabajo 12 y del segundo electrodo de trabajo 14 por una distancia de hueco X1, como se ilustra en la figura 8D. Además, el primer electrodo de trabajo 12 está separado del segundo electrodo de trabajo 14 por la distancia de hueco X11 en la dirección X, como se ilustra en la figura 8D. Las distancias de hueco X1 y X11 pueden ser de aproximadamente 300 micrómetros y pueden o no ser iguales. En la dirección Y, el electrodo de referencia 10 está separado del primer electrodo de trabajo 12 por una distancia de hueco Y1, como se ilustra en la figura 8D. Además, el primer electrodo de trabajo 12 está separado del segundo electrodo de trabajo 14 por la distancia de hueco Y11 en la dirección Y, como se ilustra en la figura 8D. Las distancias de hueco Y1 e Y11 pueden ser de aproximadamente 100-300 micrómetros, o, más preferentemente, de 125-200 micrómetros o, más preferentemente, de aproximadamente 180 micrómetros y pueden o no ser las mismas. Típicamente, la dimensión nominal del hueco, Y11 (denominada en realizaciones posteriores hueco G) sobre la malla puede ser de aproximadamente 200 micrómetros, mientras que la dimensión de impresión real es de aproximadamente 150 micrómetros. Los expertos en la materia apreciarán que la separación del electrodo de referencia del primer electrodo de trabajo y la separación de los electrodos de trabajo entre sí (en la dirección Y) pueden ser sustancialmente las mismas (por ejemplo, Y1 = Y11), aunque esto no necesariamente sea el caso. El primer electrodo de trabajo 12 y el segundo electrodo de trabajo 14 pueden tener cada uno una longitud Y2 que es de aproximadamente 0,8 milímetros, como se ilustra en la figura 8D. Típicamente, la longitud de los electrodos de trabajo será sustancialmente la misma aunque esto no necesariamente será el caso (por ejemplo, Y2 para el electrodo 12 = Y2 para el electrodo 14). El electrodo de referencia 10 puede tener una longitud Y3 que es de aproximadamente 1,6 milímetros, como se ilustra en la figura 8D.

40 Las distancias de hueco X1 y/o X11 se pueden diseñar para que sean suficientemente grandes para reducir la probabilidad de manchar el material conductor que provoca el puenteo de electrodos. Cabe destacar que el aumento de las distancias de hueco X1 y/o X11 no aumenta el volumen de la cámara receptora de muestras 92 de la tira de ensayo 100. En una realización, las distancias de hueco Y1 y/o Y11 pueden diseñarse para que sean más pequeñas que las distancias de hueco X1 y/o X11. Esto puede ser beneficioso ya que las distancias de hueco Y1 y/o Y11 mayores aumentarían el volumen de la cámara receptora de muestras y, por tanto, el volumen de fluido corporal requerido.

65 Como se ilustra en las figuras 8E, 8F y 9, la capa de aislamiento 16 puede incluir una abertura, tal como una

abertura rectangular 18 que expone una parte del electrodo de referencia 10, el primer electrodo de trabajo 12 y el segundo electrodo de trabajo 14, para definir un área de trabajo de enzima del primer y segundo electrodos de trabajo que pueden ser humedecidos mediante la exposición a una muestra líquida, por ejemplo, mediante la abertura de aislamiento 18. El área de trabajo de la enzima, dependiendo de la entrada de calibración deseada, puede o no tener la cantidad calculada de mediador reducido como se describe el presente documento. La longitud Y2-12 para el primer electrodo de trabajo 12 y la longitud Y2-14 del segundo electrodo de trabajo 14 se determinan, preferentemente, a partir de esta zona de trabajo. La anchura de la abertura rectangular 18 es X3. Otras formas de abertura se contemplan dentro del alcance de la invención, tales como cuadrado, romboidal, triangular, circular, ovoide, poligonal, etc. La determinación del área de electrodo de trabajo es relativamente simple en la presente realización de ejemplo que es (X3 x Y2-12) o (X3 x Y2-14).

Un hueco entre un borde periférico inferior del primer electrodo de trabajo 12 está separado por una distancia G del borde periférico superior del segundo electrodo de trabajo 14 (etiquetado Y11 en la figura 8D). Además de definir un área de electrodo, la capa de aislamiento 16 impide que una muestra de líquido toque las pistas de electrodo 7, 8 y 9. Se cree que es importante definir con precisión el área funcional de un electrodo de trabajo porque la magnitud de la corriente de ensayo es directamente proporcional al área efectiva del electrodo. Como ejemplo, la capa de aislamiento puede ser tinta Ercon E6110-116 Jet Black Insulayer™, que puede adquirirse en Ercon, Inc (Waltham, Massachusetts).

La tira de ensayo 100 es típicamente alargada y, en esta realización de ejemplo, es sustancialmente rectangular y plana. Se prevén otros tamaños y formas de las tiras de ensayo, tales como circular, cuadrada, no plana, etc. Por simplicidad, en este caso de una tira de ensayo alargada, a las dimensiones a lo largo de la tira de ensayo se hace referencia como longitudes y a las dimensiones a lo largo de la tira de ensayo se denominan anchuras. Esto no pretende ser limitante, excepto cuando el contexto dicte lo contrario. Además, como ya se ha indicado, una tira de ensayo puede ser de cualquier forma y, aunque típicamente se adaptará para un solo uso (en otras palabras, desechable), tal como para el autocontrol de la glucosa en sangre (SMBG), también se pueden prever tiras de ensayo continuas dentro del contexto de la presente invención para el uso continuo doble, múltiple o verdadero.

La capa de reactivo 22 está dispuesta sobre una parte de la capa conductora 50, el sustrato 5 y la capa de aislamiento 16, como se ilustra en las figuras 8A y 8B. La capa de reactivo 22 puede incluir sustancias químicas, tales como una enzima y un mediador oxidado que reaccionan con glucosa. Un ejemplo de una enzima puede ser glucosa oxidasa y un ejemplo de mediador puede ser ferricianuro. En una realización, la capa de reactivo 22 puede incluir glucosa oxidasa (Biozyme Laboratories), citrato trisódico, ácido cítrico, alcohol polivinílico (Sigma Aldrich), hidroxietilcelulosa (Natrosol 250 G), ferricianuro de potasio, DC 1500 (Antifoam BDH/Merck Ltd), Cabosil TS 610 (Cabot Corp., Billerica, Massachusetts, 01821-7001, EE.UU.), polivinilacetato de polivinilpirrolidona (PVP-VA S-630, ISP Company Ltd) y agua analar (BDH/Merck Ltd). Cabosil TS-610 es sílice pirógena de superficie tratada que tiene grupos hidrófilos e hidrófobos. Se cree que una alternativa a Cabosil es una sílice similar que tiene el nombre comercial de Wacker HDK15 (comercialmente disponible en Wacker Chemie AG, 81737 Munich, Alemania).

Ejemplos de enzimas adecuadas para su uso pueden incluir glucosa oxidasa o glucosa deshidrogenasa. Más específicamente, la glucosa deshidrogenasa puede tener un cofactor de pirroloquinolina quinona (abreviado como PQQ o puede referirse a su nombre común que es metoxatina) o un cofactor de dinucleótido de flavina adenina (abreviado como FAD). Ejemplos de mediadores oxidados adecuados para su uso pueden incluir ferricianuro o tricloruro de hexamina de rutenio ($[Ru^{III}(NH_3)_6]Cl_3$) y también se puede denominar simplemente hexamina de rutenio). Puede generarse una cantidad proporcional de mediador reducido, a través de las reacciones que implican la enzima, el mediador y el sustrato, que después mide electroquímicamente para calcular una concentración de glucosa.

La capa de reactivo 22 puede formarse a partir de tinta de reactivo, que está dispuesta sobre una capa conductora 50, típicamente también superpuesta a la capa de aislamiento 16 y secada. Obsérvese que la tinta de reactivo también puede denominarse formulación de tinta de enzima o de reactivo. La tinta reactiva contiene típicamente un líquido, tal como un tampón, para dispersar y/o disolver los materiales usados para la detección electroquímica de un analito, tal como glucosa. En una realización, dos capas de reactivo sucesivas 22a y 22b pueden serigrafarse sobre la capa conductora 50, típicamente también solapando ligeramente la capa de aislamiento 16. La tinta reactiva se puede cargar en una pantalla hasta que se inunde. A continuación, se puede usar una rasqueta para transferir la tinta reactiva a través de la pantalla y sobre la capa conductora 50. Después de la deposición, la tinta reactiva se puede secar usando aire caliente a aproximadamente 50 °C.

El área de la capa de reactivo 22 puede ser suficientemente grande como para cubrir todo el área de la abertura rectangular 18, es decir, el área de trabajo de la enzima. La capa de reactivo 22 puede tener una anchura y una longitud que sean suficientemente grandes como para que al menos representen el área de electrodo más grande que se puede usar en la tira de ensayo 100. La anchura de la capa de reactivo 22 puede ser de aproximadamente 2 milímetros, que es más del doble de la anchura X3 más grande de la abertura rectangular 18. La anchura X3 se ilustra en la figura 9 y se tratará más adelante.

Con referencia ahora a la figura 9, los electrodos de trabajo 12 y 14 tienen bordes laterales 15A cubiertos (en una

tira completa) por la capa de aislamiento 16. Las áreas expuestas de los electrodos de trabajo 12 y 14 tienen bordes laterales 15B. Se pueden definir dos ejes L1 y L2 con respecto a los bordes laterales 15A o 15B. En el caso de electrodos de trabajo cuadrados o rectangulares, los bordes laterales 15A y 15B son sustancialmente paralelos. Las longitudes Y2-12 e Y2-14 de los electrodos de trabajo 12 y 14, respectivamente, se pueden definir como la longitud de cada electrodo de trabajo en una dirección sustancialmente perpendicular a los ejes L1 y L2. En el caso de una tira de llenado final, la dirección de la sangre puede fluir desde el borde 12E1 hasta el borde 12E2 y luego hacia el borde 14E1 y el borde 14E2 de los electrodos de trabajo 12 y 14. La anchura de abertura de aislamiento X3 es, en esta realización de ejemplo, la distancia entre los bordes laterales 15B de las áreas expuestas de los electrodos de trabajo 12 y 14 en la dirección de los ejes L1 y L2.

Para la tira de ensayo 100, la capa adhesiva 60 puede incluir una primera almohadilla adhesiva 24, una segunda almohadilla adhesiva 26 y una tercera almohadilla adhesiva 28, como se ilustra en las figuras 8A a 8F y 9. La capa adhesiva 60 puede depositarse sobre la tira de ensayo 100 después de la deposición de la capa de reactivo 22. La primera almohadilla adhesiva 24 y la segunda almohadilla adhesiva 26 pueden alinearse para que estén inmediatamente adyacentes, toquen o se solapen parcialmente con la capa de reactivo 22. La capa adhesiva 60 puede incluir un adhesivo sensible a la presión de copolímero acrílico basado en agua que está disponible comercialmente en Tape Specialties LTD, que se encuentra en Tring, Herts, Reino Unido (parte n.º A6435). La capa adhesiva 60 está dispuesta sobre una parte de la capa de aislamiento 16, la capa conductora 50 y el sustrato 5. La capa adhesiva 60 une la capa hidrófila 70 a la tira de ensayo 100.

La capa hidrófila 70 puede incluir una parte hidrófila distal 32 y una parte hidrófila proximal 34, como se ilustra en las figuras 8A y 8B. La capa hidrófila 70 puede ser un poliéster que tiene una superficie hidrófila, tal como un recubrimiento antiniebla, que está disponible comercialmente en 3M.

La capa final que se va a añadir a la tira de ensayo 100 es la capa superior 80, como se ilustra en las figuras 8A y 8B. La capa superior 80 puede incluir una parte transparente 36 y una parte opaca 38, como se ilustra en las figuras 8A y 8B. La capa superior 80 está dispuesta sobre la capa hidrófila 70 y adherida a ella. La capa superior 80 puede ser un poliéster que tiene un recubrimiento adhesivo en un lado. Cabe destacar que la parte transparente 36 se solapa sustancialmente con la parte hidrófila distal 32, lo que permite al usuario confirmar visualmente que la cámara receptora de muestras 92 puede estar suficientemente llena. La parte opaca 38 ayuda al usuario a observar un alto grado de contraste entre un fluido coloreado tal como, por ejemplo, sangre dentro de la cámara de recepción de muestras 92 y la parte opaca 38.

Antes de pasar a realizaciones detalladas de diversos aspectos adicionales de la invención, es adecuada una breve descripción de la calibración. Un gran número de tiras de ensayo (típicamente un rollo de cartas o lote de una pasada, singularizada, perforada o cortada en tiras de ensayo) se calibra del siguiente modo. Normalmente, se seleccionan aproximadamente 1500 tiras al azar del lote o partida. El fluido corporal de los donantes se incrementa a varios niveles de analito, típicamente seis concentraciones de glucosa. Típicamente, la sangre de 12 donantes diferentes se agrega a cada uno de los seis niveles. A ocho tiras se aplica sangre de donantes idénticos y niveles idénticos de modo que se realizan un total de $12 \times 6 \times 8 = 576$ ensayos para ese lote. Estos se comparan con el nivel real del analito (por ejemplo, la concentración de glucosa en sangre) midiéndolos utilizando un analizador de laboratorio estándar, tal como Yellow Springs Instrument (YSI). Un gráfico de la concentración de glucosa medida se representa en función de la concentración real de glucosa (o la corriente medida frente a la corriente YSI), y una fórmula $y = mx + c$ mínimos cuadrados ajustados al gráfico para dar un valor para la pendiente del lote m y la intersección c del lote para el resto de las tiras del lote o partida.

Ahora que se ha descrito la tira de ensayo 100, a continuación se ilustrará una realización para preparar tiras de ensayo que tienen un valor de la pendiente objetivo predeterminada y de la intersección objetivo predeterminada que puede incluir el uso de al menos una y , preferentemente, dos variables. La primera variable es el ajuste de un área de electrodo de trabajo de manera que el lote de tira de ensayo tenga una pendiente del lote sustancialmente igual a la pendiente del lote objetivo predeterminada. La segunda variable es la adición de una cantidad predeterminada de mediador reducido a la tinta reactiva de manera que el lote de tira de ensayo tenga una intersección del lote sustancialmente igual a la intersección del lote objetivo predeterminada. Por lo tanto, utilizando el siguiente método de ajuste del área de electrodo de trabajo y/o adición del mediador reducido a la tinta reactiva, se puede preparar un lote de tira de ensayo que tiene la pendiente y la intersección del lote objetivo predeterminada.

En una realización, el área del electrodo de trabajo se puede ajustar variando el área de la abertura rectangular 18, que puede variar desde aproximadamente $0,48 \text{ mm}^2$ a aproximadamente $0,64 \text{ mm}^2$. Como alternativa, la anchura X3 de la abertura rectangular 18 para definir la anchura del electrodo de trabajo se puede variar para variar de aproximadamente $0,6 \text{ mm}$ a aproximadamente $0,8 \text{ mm}$. El ajuste del área del electrodo de trabajo cambia proporcionalmente la pendiente del lote y la intersección del lote porque la magnitud de la corriente de ensayo medida es directamente proporcional al área del electrodo de trabajo. El cambio proporcional en la corriente de ensayo resultante de un cambio en el área del electrodo de trabajo se atribuye tanto a las trayectorias farádicas como a las de capacitancia.

Una corriente farádica es una corriente atribuida a la oxidación del mediador reducido, mientras que una corriente de

capacitancia se atribuye a la acumulación de carga en el electrodo. Un aumento en el área del electrodo de trabajo hace que la corriente farádica aumente proporcionalmente, lo que a su vez hace que la pendiente del lote aumente proporcionalmente porque un mediador más reducido puede ser oxidado con un área de electrodo mayor por unidad de concentración de glucosa. La figura 21 confirma que la pendiente del lote M_{cal} aumentó proporcionalmente con una anchura creciente X3 de la abertura rectangular 18 de la capa de aislamiento 16. Debido a que la anchura X3 es proporcional al área del electrodo, la relación proporcional entre la pendiente del lote M_{cal} y área del electrodo A_{Elec} puede definirse por la Ecuación 3. En la Ecuación 3 y las siguientes ecuaciones y discusión, el término " A_{Elec} " y la frase "área de electrodo" puede incluir el área del o los electrodos de trabajo cubiertos con reactivo y expuestos a un fluido de ensayo tal como sangre. Cuando se proporcionan dos o más electrodos de trabajo, el término A_{Elec} puede ser, en una realización de ejemplo, el área total del electrodo de trabajo de la tira que incluye las contribuciones de cada electrodo de trabajo y la siguiente descripción debe leerse en consecuencia.

$$Ec.3 \quad M_{cal} = m_{pendiente} \times A_{elec}$$

El término $m_{pendiente}$ es una sensibilidad a la glucosa por unidad de área para una capa de reactivo dada, que es un valor proporcional a la velocidad de generación del mediador reducido en respuesta a una concentración de glucosa. La sensibilidad a la glucosa por unidad de área $m_{pendiente}$ puede calcularse como una pendiente basada en una pluralidad de pendientes de lotes medidas en una pluralidad de áreas de electrodo. Los factores que pueden influir en la sensibilidad a la glucosa incluyen el grosor de la capa de reactivo, la actividad enzimática, la cantidad de mediador oxidado, la distribución de los componentes de la capa de reactivo y la tasa de intercambio de electrones interfaciales. En ciertas condiciones, los componentes de la formulación de reactivo preferida, tales como ferricianuro, sílice pirógena de superficie tratada (tal como Cabosil TS 610 o Wacker H15), PVP-VA S-630 y glucosa oxidasa pueden secarse como una capa heterogénea que puede afectar a la velocidad de generación de ferrocianuro. La velocidad de intercambio de electrones interfaciales se refiere a la capacidad de un electrodo de carbono para oxidar rápidamente el ferrocianuro a una energía de activación particular. Cuando se usa la Ecuación 3, se supone que todas las capas de reactivo impresas en los lotes de electrodos utilizan los mismos materiales y tendrán las mismas características de rendimiento (es decir, sensibilidad a la glucosa) con respecto a la generación de mediador reducido en respuesta a glucosa. Por lo tanto, los inventores han apreciado que la Ecuación 3 se hace particularmente útil cuando un proceso de fabricación se controla suficientemente bien de modo que otros factores sean relativamente estables, lo que permite producir resultados reproducibles cuando se ajusta el área. Por ejemplo, se puede usar un lote de carbono común y/o de reactivo común y/o se puede mantener relativamente constante una densidad de tinta reactiva. Estos aspectos se analizarán con más detalle a continuación. La sensibilidad a la glucosa por unidad de área puede oscilar entre aproximadamente 15 nA/mg/dl/mm² a aproximadamente 45 nA/mg/dl/mm². En una realización, la sensibilidad a la glucosa por unidad de área es de aproximadamente 25 nA/mg/dl/mm².

Un aumento en el área de electrodo de trabajo también hace que la corriente de capacitancia aumente proporcionalmente. Debe observarse que la corriente de capacitancia se descompone rápidamente con el tiempo y, por lo tanto, una medida de la corriente de aproximadamente 5 segundos debería tener una corriente de capacitancia relativamente pequeña cuando se compara con la magnitud de la corriente farádica. La figura 22 confirma que la intersección del lote B_{cal} aumentaba proporcionalmente con una anchura creciente X3 de la abertura rectangular 18. Los solicitantes han apreciado que, debido a que la anchura X3 es proporcional al área del electrodo, la relación proporcional entre la intersección del lote B_{cal} y el área del electrodo A_{Elec} puede definirse mediante la Ecuación 4.

$$Ec. 4 \quad B_{cal} = k_1 \times C \times A_{elec}$$

El término k_1 es una constante que tiene unidades de mm nA/mol, C es una densidad molar de mediador reducido en unidades de mol/mm³ en una capa de reactivo en un lote de tiras, y A_{elec} es el área del electrodo en unidades de mm² del electrodo de trabajo en un lote de tiras. De este modo, la densidad molar del mediador reducido en la capa de reactivo y el área del electrodo de trabajo en la tira contribuyen directamente a la intersección. La magnitud del término k_1 depende de un flujo fraccionario de mediador reducido que se puede oxidar en la superficie del electrodo y también del coeficiente de difusión del mediador reducido inicialmente almacenado en la capa enzimática. La magnitud del término C es la cantidad de mediador reducido por unidad de volumen en la capa de reactivo en un lote de tiras antes de añadir la glucosa. En un caso, C se puede usar para dar cuenta de la densidad molar del mediador reducido que está presente como impureza en la capa de reactivo. Un término agregado $k_1 \times C$ puede calcularse como una pendiente basada en una pluralidad de intersecciones de lotes medidas en una pluralidad de áreas de electrodo. El término agregado $k_1 \times C$ puede oscilar entre aproximadamente 100 nA/mm² y aproximadamente 1000 nA/mm², y, preferentemente, oscila entre aproximadamente 400 nA/mm² y aproximadamente 1000 nA/mm².

Se puede añadir mediador reducido a la tinta reactiva para aumentar la intersección del lote. El mediador reducido puede estar en forma de ferrocianuro, ferroceno y sus derivados, hidroquinona, hexamina de rutenio, complejos de osmio bipyridilo. Cuando el mediador reducido en la tinta reactiva es ferricianuro de potasio, el mediador reducido puede ser menor que aproximadamente 0,2 % (en peso) de la tinta reactiva. Como alternativa, un porcentaje del ferricianuro de potasio puede ser menor que aproximadamente 0,8 % (en peso) de la cantidad total de mediador presente en la tinta reactiva. La cantidad total de mediador presente en la capa de reactivo puede ser el peso

combinado de ferrocianuro de potasio y ferricianuro de potasio juntos. Basándose en un porcentaje estequiométrico, la tinta reactiva puede ser inferior a aproximadamente 0,5 % (en porcentaje molar) de ferrocianuro con respecto a la cantidad molar total de mediador presente en la tinta reactiva.

- 5 Como se indica en la ecuación 4, la intersección del lote B_{cal} es directamente proporcional a la densidad molar del mediador reducido C en la capa de reactivo. Por lo tanto, la intersección del lote B_{cal} puede aumentarse reforzando la capa de reactivo con un mediador más reducido. La Figura 23A muestra que la intersección del lote aumentaba de manera lineal con una cantidad creciente de ferrocianuro añadido. Para explicar la fuente del mediador reducido, la ecuación 4 puede modificarse para que sea más específica, como se muestra en la ecuación 5.

10

$$\text{Ec. 5} \quad B_{cal} = k_1 \times A_{elec} \times C_{mat} + k_1 \times A_{elec} \times C_{add}$$

El término C_{mat} representa la densidad molar del mediador reducido presente en la capa de reactivo que se atribuye a las impurezas en el mediador oxidado de las impurezas presentes en el material fuente original del mediador oxidado y de las impurezas debidas al posterior procesamiento. El término C_{add} representa la densidad molar del mediador reducido presente en la capa de reactivo atribuida a la adición del mediador reducido. La pendiente de la línea de la figura 23A corresponde al término agregado $k_1 \times A_{elec}$, que puede determinarse basándose en una pluralidad de intersecciones del lote medidas con un intervalo de cantidades añadidas de mediador reducido. Cabe destacar que el término agregado $k_1 \times A_{elec} \times C_{mat}$ es un valor representativo de la contribución de las impurezas a la intersección inicial del lote en el que no se agregó mediador reducido. La densidad molar del mediador reducido, C_{mat} , debido a impurezas, se puede dividir adicionalmente en una contribución del mediador reducido presente como impureza en el material fuente original usado para formar la tinta reactiva, C_{imp} , (por ejemplo, el mediador reducido, tal como ferrocianuro, presente en el material mediador oxidado tal como ferricianuro) y una contribución variable debido a las impurezas formadas durante el procesamiento a partir de la variación en el proceso, C_{var} , etc., como se describirá con más detalle a continuación. Por tanto, la intersección real también puede incluir una contribución de otra intersección de fondo, B_0 , del mediador reducido contenido en C_{var} , que puede variar aleatoriamente en torno a un valor base y que es independiente de la presencia de mediador reducido como una impureza en el material original. Los solicitantes han apreciado que la intersección de fondo, B_0 es también una función del área del electrodo de trabajo.

15

La figura 23B muestra las intercepciones del lote B_{cal} obtenidas a partir de una pluralidad de lotes de tiras de ensayo fabricadas usando un lote de material común, en el presente documento un lote 28 de ferricianuro común en función de la carga total de ferrocianuro. La carga total de ferrocianuro incluye ferrocianuro presente como una impureza en el lote de ferricianuro C_{imp} , ferrocianuro añadido, C_{add} , y el ferrocianuro desarrollado como resultado del procesamiento, C_{var} . Los puntos son un promedio de 69 lotes con 0,2 g añadidos, 61 lotes con 1,2 g añadidos y 52 lotes con 3,3 g añadidos. Cuando sea aplicable, la intersección del lote se ha normalizado para la anchura de la ventana de aislamiento antes del promedio.

20

Como se muestra en la figura 23B, un término agregado $k_1 \times A_{elec}$ puede calcularse como una pendiente basada en una pluralidad de cantidades de mediador reducido por unidad de volumen. El peso de la tinta es directamente proporcional al volumen unitario de tinta, véanse las unidades en el eje x de la figura 23B. En la figura 23B, el electrodo era de área fija con una longitud fija Y_2 y una anchura fija $X_3 = 700$ micrómetros. La extrapolación del gráfico a cero en el eje x (cero mediador reducido y cero impurezas añadidas) permite determinar una intersección basal, B_0 , para un área dada (o anchura de la ventana de aislamiento, suponiendo un área de electrodo fijo). Aquí, la intersección basal B_0 es 258 nA. Por tanto, la intersección basal B_0 representa la intersección desarrollada debido a las cantidades variables de ferrocianuro proporcionadas en la tinta durante el procesamiento, dando como resultado una densidad molar variable de impurezas del mediador reducido de esta fuente en la capa de reactivo C_{var} como se ha descrito anteriormente.

25

La adición de mediador reducido provoca un sesgo constante en la corriente de ensayo que no depende de la concentración de glucosa. Por lo tanto, una cantidad adicional de mediador reducido proporciona un desplazamiento relativamente constante que no aumenta con el aumento de la concentración de glucosa. La Figura 24 confirma que la pendiente del lote no se vio afectada esencialmente por una cantidad creciente de mediador reducido añadido.

30

Ahora que se han descrito dos variables para ajustar la pendiente del lote y la intersección del lote, se describirá cómo determinar el área del electrodo y/o la cantidad de mediador reducido a utilizar en un lote de tiras de ensayo posterior para proporcionar un porcentaje relativamente alto de lotes de tiras de ensayo que caen dentro de intervalos de la pendiente y la intersección objetivo predeterminadas o que tienen valores de la pendiente y de la intersección objetivo predeterminadas. En una realización, un intervalo de la pendiente objetivo predeterminada puede ser de aproximadamente 18 nA/mg/dl a aproximadamente 21 nA/mg/dl, o un valor de la pendiente objetivo predeterminada puede entrar dentro de ese intervalo, y un intervalo de la intersección objetivo predeterminada puede ser de aproximadamente 430 nA a aproximadamente 510 nA, o un valor de la intersección objetivo predeterminada puede entrar dentro de ese intervalo. En una realización preferida, una pendiente objetivo predeterminada puede ser de aproximadamente 20,25 nA/mg/dl y una intersección objetivo predeterminada puede ser de aproximadamente 436 nA, 487 nA o 505 nA. Sin embargo, en ciertas circunstancias, es posible que un lote de tira de ensayo ocasional tenga una pendiente del lote y una intersección del lote que sea diferente de los valores

35

40

45

50

55

60

65

objetivo predeterminados. Para tal situación en la que se produce el lote de tiras de ensayo que no está dentro de la especificación deseada, se deben tomar medidas para asegurar que el siguiente lote de tiras de ensayo tenga un valor de la pendiente y de la intersección del lote suficientemente próximo a los valores objetivo predeterminados.

5 Por ejemplo, se puede fabricar un primer lote de tiras de ensayo en el que cada tira de ensayo tiene un electrodo de trabajo que tiene una primera área. Obsérvese que en el presente documento solo se describe un electrodo de trabajo con fines de simplicidad y esto no debe interpretarse como una limitación exclusiva. Se pueden proporcionar uno o más de uno o más electrodos de trabajo y adaptar adecuadamente el (los) método(s) adaptado(s), como se prevé en la presente divulgación. A continuación, el primer lote de tiras de ensayo puede calibrarse para dar una
10 primera pendiente del lote y un primer valor de intersección del lote. Si por alguna razón, la primera pendiente del lote es sustancialmente diferente a la pendiente del lote objetivo predeterminada, se pueden tomar medidas para ajustar el proceso de fabricación antes de comenzar a hacer un segundo lote de tiras de ensayo.

15 En una realización, se puede calcular una segunda área basada en la primera pendiente del lote y el valor de la pendiente objetivo predeterminada. Más específicamente, la segunda área se puede calcular sobre la base de la diferencia entre la primera pendiente del lote y el valor de la pendiente objetivo predeterminada. Todavía más concretamente, la segunda área puede calcularse en base a la diferencia entre la pendiente objetivo predeterminada M_{objetivo} y el valor de la primera pendiente del lote M_{cal} dividido por un valor de sensibilidad a la glucosa por unidad de área $m_{\text{pendiente}}$, como se muestra en la ecuación 6.

$$20 \quad \text{Ec. 6} \quad \Delta A_{\text{elec}} = (M_{\text{objetivo}} - M_{\text{cal}})/m_{\text{pendiente}}$$

El término ΔA_{elec} representa el cambio en el área del electrodo.

25 EJEMPLO 1

Se calibró un primer lote de tiras de ensayo para tener una pendiente del lote de aproximadamente 18 nA/mg/dl y una intersección del lote de aproximadamente 320 nA, como se ilustra mediante un triángulo en las figuras 30 y 31.
30 El primer lote de tiras de ensayo tenía una anchura de electrodo X3, definida por la anchura de la abertura de aislamiento, de aproximadamente 0,7 mm y sin ferrocianuro añadido a la capa de reactivo. A continuación, se prepararon siete lotes de tiras de ensayo, en los que cada lote de tiras de ensayo tenía una anchura de electrodo X3 diferente. Las anchuras de electrodo X3 empleadas fueron 0,56, 0,62, 0,66, 0,70 y 0,84 mm. Cada uno de los siete lotes de tiras de ensayo tenía aproximadamente un gramo de ferrocianuro añadido a la tinta reactiva (en una cantidad nominal de 6 kg (por ejemplo, 6,004, 6,017, 6,024, 6,027, 6,034 o 6,037 kg) de tinta que contiene 1,4 kg nominales (por ejemplo, 1,365, 1,375, 1,385 o 1,395 kg) de ferricianuro). Se determinó una pendiente del lote y una intersección del lote por medio de una calibración con muestras de sangre que tenían una concentración de glucosa conocida. Los valores reales de la pendiente del lote y la intersección del lote para los lotes de tiras de ensayo que tienen un intervalo de anchuras de electrodo se ilustran mediante rombos en las figuras 30 y 31. Además, se calculó
40 una pendiente del lote y una intersección de lote declaradas utilizando las Ecuaciones 5 y 6, como se ilustra mediante cuadrados en las figuras 30 y 31. En ambas figuras 30 y 31, la pendiente del lote y la intersección del lote predichas estaban relativamente cerca de los valores estimados de pendiente del lote y de intersección del lote.

45 Por lo tanto, en un aspecto de la invención en esta realización de ejemplo, los inventores han apreciado que definir una anchura de un electrodo de trabajo mediante una abertura en una capa de aislamiento permite un ajuste fácil de la anchura del electrodo de trabajo ajustando la abertura en la capa de aislamiento.

Como alternativa (a la ecuación 6), la segunda área puede calcularse multiplicando la pendiente objetivo predeterminada por la primera área y luego dividiendo por la pendiente del lote, como se muestra en la Ecuación 7.

$$50 \quad \text{Ec. 7} \quad A_{\text{elec2}} = A_{\text{elec1}} \times (M_{\text{objetivo}}/M_{\text{cal}})$$

Los términos A_{elec1} y A_{elec2} representan la primera y segunda áreas de trabajo, respectivamente, de los electrodos de trabajo. Normalmente, A_{elec1} representará el área de trabajo promedio del electrodo de trabajo para el primer lote.
55 Por ejemplo solamente, esta dimensión, como de hecho para cualquier otra dimensión descrita en el presente documento, se puede determinar midiendo el área de trabajo del electrodo de trabajo para un número de tiras, por ejemplo, 10 tiras en cada una de un número de tarjetas, por ejemplo, 10 cartas a lo largo de cada rollo de una pasada y tomando un promedio. En una realización ejemplar, como se describirá más adelante en el presente documento, se puede usar una primera pendiente promedio del lote basándose en el promedio de una pluralidad de primeras pendientes del lote. Por ejemplo, esto puede determinarse midiendo la pendiente para 10 tiras en cada una de 10 tarjetas en cada rollo de una pasada y tomando un promedio.

65 En la siguiente descripción y en otras partes se hará referencia a los valores de pendiente e intersección objetivo para simplificar. Debe entenderse que, en la siguiente discusión, en la que se hace referencia a los valores de pendiente o intersección objetivo, cada uno puede ser un valor con una barra de error asociada o un intervalo de valores, con una barra de error asociada con cada extremo del mismo.

Una vez que se calcula la segunda área, se puede fabricar un segundo lote de tiras de ensayo en el que cada tira de ensayo puede incluir un electrodo de trabajo que tiene la segunda área calculada. A continuación, el segundo lote de tiras de ensayo puede calibrarse para dar una segunda pendiente del lote y una segunda intersección del lote, que es sustancialmente igual a los valores de la pendiente objetivo predeterminada y de la intersección objetivo predeterminada.

En ciertas circunstancias en las que un primer lote de tiras de ensayo tiene una primera intersección del lote B_1 que es sustancialmente menor que la intersección objetivo predeterminada, el ajuste del área del electrodo de trabajo puede no ser suficiente para dar un lote de tiras de ensayo que tiene el valor de la intersección objetivo predeterminada. Por ejemplo, se puede calcular una estimación de la intersección del lote original prevista B_1^* que se ajusta para el uso de la segunda área A_{elec2} utilizando la ecuación 8. Obsérvese que la Ecuación 8 puede usarse para determinar si el ajuste del área sola hace que B_1^* sea sustancialmente equivalente a la intersección objetivo predeterminada. Si esto se produce, puede no ser necesaria ninguna otra acción (aparte de ajustar desde A_{elec1} a A_{elec2} , por ejemplo cambiando la abertura de aislamiento X3).

$$\text{Ec. 8} \quad B_1^* = B_1 \times [A_{elec2}/A_{elec1}]$$

Por tanto, B_1^* es la estimación de la intersección del lote prevista, si el área de trabajo del electrodo se cambia de A_{elec1} a A_{elec2} . Si B_1^* Es significativamente menor que la intersección del lote objetivo predeterminada, se pueden tomar medidas para aumentar la intersección del lote pronosticada.

La abertura rectangular 18 puede prepararse mediante el proceso de serigrafía. Una pantalla que tiene la geometría apropiada debe seleccionarse antes de poder filtrar la capa de aislamiento de impresión 16 con el área de electrodo ajustada. El proceso de serigrafía tiene una resolución limitada basada en el tamaño de las aberturas de la pantalla. De este modo, en una realización, la anchura X3 se puede cambiar en incrementos de aproximadamente 25 micrómetros o más cuando se usa un proceso de serigrafía. En muchas situaciones, la segunda área calculada no corresponderá exactamente con un área proporcionada por una de las pantallas que tienen valores de área pequeños que aumentan basándose en una anchura de electrodo cambiante de 25 micrómetros. Cuando no hay una coincidencia exacta, habrá dos incrementos en el tamaño de la pantalla que proporcionan los valores de área más cercanos a la segunda área calculada. En una realización, el incremento que da una área mayor puede seleccionarse porque el área mayor proporcionará una corriente de ensayo más grande. En general, una corriente de ensayo mayor tiene una mejor relación señal-ruido y puede ser más precisa en presencia de interferencias endógenas. Sin embargo, en otra realización, el incremento que da una área más pequeña se puede seleccionar porque el área más pequeña hace que la intersección del lote sea menor. En general, se pueden preferir intersecciones más pequeñas porque la intersección del lote se puede aumentar mediante la adición de un mediador reducido.

En un aspecto adicional, una solución para incrementar la intersección del lote es añadir una cantidad predeterminada de mediador reducido a la capa de reactivo. Por ejemplo, si se fabrica un primer lote de tiras de ensayo que tiene una primera pendiente del lote y un primer valor de intersección del lote que es sustancialmente diferente de la pendiente objetivo predeterminada y el valor de la intersección objetivo predeterminada, se puede preparar un segundo lote de tiras de ensayo que utilice una segunda área calculada con una cantidad añadida de mediador reducido.

Anteriormente en esta divulgación, se ha discutido la cantidad de mediador en relación con la densidad molar del mediador reducido existente en la capa reactiva ($C_{mat} = C_{imp} + C_{var}$, debido a impurezas y C_{add} debido a un mediador reducido añadido a propósito).

La discusión siguiente relacionará la densidad molar del mediador reducido en la capa reactiva seca, con la cantidad de mediador que se requiere añadir durante la fabricación (por ejemplo, a una cantidad predefinida de tinta reactiva) para permitir que se consiga una densidad molar deseada en la capa de reactivo seco en un lote de tiras de ensayo.

En una realización, la segunda área se puede calcular sobre la base de una pendiente objetivo y una pendiente del lote previa, como se ha descrito anteriormente usando las Ecuaciones 6 o 7. El lote de tiras de ensayo realizado previamente puede calibrarse para proporcionar la pendiente del lote anterior. En una realización, el lote de tiras de ensayo realizado previamente puede ser uno que se hizo más recientemente o por lo menos contemporáneamente en el tiempo con el lote de tiras de ensayo que está a punto de fabricarse.

Como alternativa o además de ajustar el área de trabajo de un electrodo, se puede calcular una cantidad añadida de mediador reducido basándose en los siguientes factores: (1) intersección objetivo, (2) un porcentaje de impureza del mediador reducida y (3) una Intersección de fondo. En una realización de ejemplo, la cantidad añadida de mediador reducido puede calcularse sin tener en cuenta factores (2) un porcentaje de impureza del mediador reducido, es decir, suponiendo una impureza cero y/o un factor (3) una intersección de fondo cero B_0 .

Haciendo referencia ahora a la figura 23C, esta muestra las intersecciones basales B_0 para 300 lotes durante 4

ciclos. Cada ciclo representa un número de pasadas para las cuales el lote de carbono es el mismo. Cada punto representa una pasada de 7 u 8 rollos (aproximadamente). El eje X muestra el número de lote secuencial. El eje Y muestra la intersección basal B_0 en nA. Los rombos representan el ciclo 11 en el que la anchura de la abertura de aislamiento X3 se estableció en 725 mm y F_{add} se fijó de modo que fuera de 1,2 g por lote de tinta. Los cuadrados representan el ciclo 12 en el que X3 era 750 micrómetros y F_{add} de 0,9 g y, después, 1,2 g por lote de tinta. Los círculos representan el ciclo 14 en el que X3 era 725 micrómetros y F_{add} de 1,2 g por lote de tinta. Cada punto representa un lote que comprende una pasada de 7 u 8 rollos para la cual se ha deducido una intersección basal B_0 ajustando la intersección del lote a un área de electrodo de trabajo estándar, restando la cantidad de ferrocianuro añadido y la cantidad de ferrocianuro presente como una impureza en el lote de material de ferricianuro (establecido mediante medición). Las intersecciones basales, B_0 , varían ampliamente y aparentemente de forma aleatoria entre aproximadamente 225 nA y justo por debajo de 400 nA. Sin embargo, la distribución de las intersecciones basales se centra en aproximadamente 300 nA.

La ecuación 5 puede reescribirse como

$$Ec. 5A \quad B_{cal} = k_1 \times A_{elec} \times (C_{imp} + C_{add} + C_{var})$$

Por razones prácticas, es más conveniente trabajar con gramos de ferrocianuro en un lote de tinta reactiva que en la densidad molar, C, de ferrocianuro en la capa de reactivo en una tira final. Estas cantidades están relacionadas. Los inventores han apreciado que la cantidad de agua añadida a los componentes de tinta reactiva para permitir la formación de un líquido adecuado para la impresión, se retira después en su totalidad y, por tanto, puede ignorarse. Como un aparte, las etapas de procesamiento que implican agua pueden contribuir a C_{var} , aunque esto puede tenerse en cuenta de otra manera utilizando datos históricos para estimar la correspondiente intersección basal B_0 asociada y restando esto como se describe en otra parte del presente documento. Por lo tanto, la densidad molar del mediador reducido en la capa reactiva seca, C, está relacionada con la cantidad, F del mediador reducido (en el presente documento, ferrocianuro) en el lote de tinta reactiva mediante la relación:

$$Ec. 5B \quad C_l = K_{tinta} F$$

en la que C es la densidad molar en moles/mm³, F es la cantidad de ferrocianuro en gramos por lote de tinta y K_{tinta} es una constante que relaciona los gramos por lote de tinta con la densidad molar en una tira final en moles/mm³. A continuación, la ecuación 5 puede reescribirse como

$$Ec. 5C \quad B_{objetivo} = k_2 A_{elec} F_{imp} + k_2 A_{elec} F_{add} + k_2 A_{elec} F_{var}$$

en la que $k_2 = k_1 \times K_{ink}$, $B_{objetivo}$ es la intersección del lote objetivo y F_{imp} es las impurezas presentes en el material componente ferricianuro en gramos por lote de tinta. El término $k_2 A_{elec} F_{var}$ representa la intersección basal, B_0 es decir, la contribución a la intersección debido a la transformación variable a ferrocianuro, a partir del abundante ferricianuro, durante el procesamiento. De este modo, la ecuación 5C puede reordenarse de la siguiente manera

$$Ec. 5D \quad B_{objetivo} - B_0 = k_2 A_{elec} (F_{imp} + F_{add})$$

Ya se ha demostrado que B_0 puede derivarse de datos históricos (para un pequeño número de lotes anteriores en relación con la figura 23B, o un número mayor en la figura 23C). F_{imp} Puede medirse como se describe en otra parte del presente documento.

Por tanto, en una realización preferida, la cantidad añadida de mediador reducido se puede determinar calculando una diferencia entre la intersección objetivo y la intersección de fondo, dividiendo por una constante y, después, restando la cantidad de impureza del mediador reducido. Este es un enfoque muy práctico desde el punto de vista de fabricación porque proporciona la cantidad de mediador reducido para añadir a un lote de tinta, en lugar de una densidad molar de mediador reducido requerida en una capa de reactivo seca en un lote de tiras.

La cantidad añadida de mediador no depende necesariamente de la primera intersección del lote B_1 . Sorprendentemente, se ha demostrado que este método proporciona una pluralidad de valores de la intersección del lote de baja variación de aproximadamente $\pm 15\%$. Por tanto, todavía en una realización más preferida, la cantidad añadida de mediador reducido F_{add} se define generalmente por la ecuación 9^a.

$$Eq. 9 \quad F_{add} = \frac{B_{t\text{objet}} - B_0}{K_{int}} - F_{imp}$$

Los términos $B_{objetivo}$ representa la intersección objetivo, B_0 representa la intersección de fondo, $K_{int}=k_2 A_{elec}$ representa una constante para convertir la corriente en una cantidad de mediador reducido, y F_{imp} representa una cantidad de mediador reducido asociado con el mediador oxidado como una impureza. Los términos F_{add} and F_{imp} pueden estar en unidades de gramo de ferrocianuro en un lote de tinta reactiva. La cantidad total de mediador reducido en un lote de tinta reactiva puede incluir tanto F_{add} como F_{imp} .

La constante K_{int} puede ser una constante derivada empíricamente que convierte el contenido total de ferrocianuro en la tinta reactiva en un cambio en la intersección del lote. Por ejemplo, K_{int} puede ser de aproximadamente 65,5 nA gramos de ferrocianuro para lotes de tiras de ensayo que tienen una anchura de electrodo de trabajo de aproximadamente 700 micrómetros. La constante K_{int} debe normalizarse a la anchura del electrodo que se está utilizando para el siguiente lote de tiras de ensayo que está a punto de realizarse. Por ejemplo, el siguiente lote de tiras de ensayo podría hacerse con un electrodo que tiene una anchura de aproximadamente 725 micrómetros (con una longitud del electrodo inalterada). En tal caso, K_{int} puede multiplicarse por una relación de 725/700 para dar un K_{int} normalizado para un lote de tiras de ensayo que tiene una anchura de electrodo de aproximadamente 725 micrómetros.

Un método alternativo para determinar la cantidad adicional apropiada de mediador reducido, tal como ferrocianuro, es usar el gráfico de la figura 32 basado en los mismos principios que la ecuación 9. En el presente documento se representan la cantidad añadida de ferrocianuro requerida en gramos por lote de tinta frente a la cantidad de ferrocianuro presente como una impureza en ferricianuro para un número de diferentes áreas de electrodo de trabajo. Típicamente, un lote de tinta de nominalmente 6 kg que tiene nominalmente 1,4 kg de ferricianuro presente. Midiendo la cantidad de impureza de ferrocianuro en el ferricianuro se puede identificar una posición sobre el eje x. Una vez que se selecciona una anchura de la abertura de aislamiento (basada en la pendiente objetivo), se puede identificar una de las líneas de la figura 32 y se puede identificar una cantidad de ferrocianuro añadida al objetivo en gramos por lote de tinta. En el presente documento se supone que los electrodos de trabajo tienen la misma longitud Y_2 y solo la anchura de la abertura de aislamiento, X_3 se ajusta para variar el área. En el presente documento, la intersección objetivo es 487 nA. Otras intersecciones objetivo que incluyen, pero no se limitan a, 436 nA o 505 nA, también se contemplan dentro del alcance de la presente invención. Como un aparte, la figura 32 también muestra el intervalo previsto del nivel de impurezas de ferrocianuro basado en la especificación de los fabricantes, Q y el intervalo real de impurezas de ferrocianuro para la materia prima utilizada (derivada de las mediciones).

La cantidad de mediador reducido asociada como una impureza del mediador oxidado F_{imp} es proporcional al porcentaje de impureza del mediador reducido. Por ejemplo, el ferrocianuro es un mediador reducido y puede asociarse como una impureza en un mediador oxidado, tal como ferricianuro. El ferricianuro es un ejemplo de un mediador oxidado que se puede usar en tinta reactiva. Dependiendo de la fuente, la calidad y las condiciones de almacenamiento de un lote de reactivo de ferricianuro, puede haber una cantidad de ferrocianuro presente en el lote de reactivo de ferricianuro como una impureza. Cabe destacar que la cantidad de mediador reducido presente como impureza es igual al porcentaje de impureza del mediador reducido por la cantidad de mediador oxidado en el lote de tinta reactiva. El porcentaje de impureza de ferrocianuro puede medirse usando una amplia variedad de técnicas analíticas, tales como, por ejemplo, espectrofotometría de UV-Visible o titulaciones redox. Se pueden encontrar técnicas analíticas apropiadas para determinar la impureza de ferrocianuro en "Normas AnalaR para productos químicos de laboratorio "(BDH, 1984, ISBN 0-950043 9-4-X).

La intersección de fondo B_0 representa el agregado de varios factores distintos de la cantidad de mediador reducido añadido F_{add} y la cantidad de mediador reducido como una impureza F_{imp} . Factores que contribuyen a la intersección de fondo además de la del mediador reducido añadido F_{add} y la cantidad de mediador reducido como una impureza F_{imp} , incluyen, por ejemplo, el mediador reducido que se puede generar durante el proceso de mezcla de tinta reactiva, el tiempo de almacenamiento entre la preparación de tinta reactiva y el proceso de impresión, el proceso de impresión de tinta reactiva y el proceso de secado de tinta reactiva, así como el área del electrodo de trabajo. Además de la generación de mediador reducido durante las etapas de procesamiento, otros factores que pueden afectar a la intersección de fondo B_0 , son el grosor de capa de enzima reactiva y la presencia de especies oxidables presentes en la sangre durante el proceso de calibración de la tira de ensayo. En general, una capa de reactivo más gruesa tendrá en total más mediador reducido que una capa de reactivo más delgada, que tendrá menos mediador reducido. Las especies oxidables presentes en la sangre (por ejemplo, ascorbato, urato y paracetamol) se pueden oxidar directamente en el electrodo de trabajo o indirectamente. La oxidación indirecta se produce cuando la especie oxidable reduce el mediador oxidado a un mediador reducido, que después puede oxidarse en el electrodo de trabajo.

Como se trata en el presente documento, hay un gran número de factores que pueden afectar a la magnitud de la intersección basal de fondo B_0 . Por lo tanto, debe utilizarse un número suficientemente grande de lotes de tiras de ensayo, que son representativos de los factores mencionados anteriormente, al calcular la intersección de fondo B_0 . En una realización, se pueden promediar aproximadamente 200 o más lotes de tiras de ensayo cuando se calcula la intersección de fondo B_0 , por ejemplo, utilizando datos tales como los mostrados en la figura 32. Los aproximadamente 200 o más lotes de tiras de ensayo deben fabricarse durante un periodo de tiempo adecuado en el que el proceso de fabricación sea relativamente estable. Los valores de la intersección del lote que pueden designarse como valores atípicos utilizando técnicas estadísticas y/o pueden atribuirse a una variación de causa especial deben excluirse del cálculo de la intersección de fondo B_0 . Cuando se promedian los valores de la intersección del lote para calcular una intersección del lote de fondo B_0 que puede ser representativa de la señal de fondo general, cada valor de la intersección del lote debe normalizarse para tener en cuenta las contribuciones debidas al área del electrodo de trabajo, la cantidad añadida de mediador reducido y el porcentaje de impureza del mediador reducido que puede variar para cada lote de tiras de ensayo. También se pueden usar cantidades aún

mayores de datos históricos, tales como los que se ven en la figura 23C.

El valor de intersección del lote puede normalizarse para el área del electrodo mediante multiplicación por una relación de áreas de electrodo. Por ejemplo, si se obtiene la intersección del lote para un lote de tiras de ensayo que tiene un electrodo de trabajo de 725 micrómetros de anchura y la intersección del lote necesita normalizarse para un electrodo de trabajo de 700 micrómetros de anchura (suponiendo que ambos electrodos tienen la misma longitud), la intersección del lote se debe multiplicar por una relación 700/725.

El valor de la intersección del lote también puede normalizarse para la cantidad añadida de mediador reducido restando la contribución de la cantidad añadida de mediador reducido a partir de la intersección del lote. Por ejemplo, si se obtiene la intersección del lote para un lote de tiras de ensayo que tenía 0,2 gramos de ferrocianuro añadido, se multiplicaron 0,2 gramos por K_{int} , que, en este caso, es 65,5 nA/gramo de ferrocianuro, para dar 13,1 nA. Por lo tanto, para normalizar la intersección del lote para el efecto de la cantidad añadida de mediador reducido, debe restarse 13,1 nA de la intersección del lote.

El valor de la intersección del lote también puede normalizarse para el porcentaje de impureza del mediador reducido del lote de tiras de ensayo restando la contribución de la impureza a la magnitud de la intersección del lote. Por ejemplo, se puede obtener una intersección del lote para un lote de tiras de ensayo que tiene un porcentaje de impureza del mediador reducido del 0,1 %. Como primera etapa, el porcentaje de impureza del mediador reducido puede convertirse en una cantidad de impureza del mediador reducido. La tinta reactiva se puede preparar con aproximadamente 1385 gramos de ferrocianuro y, por lo tanto, tendría aproximadamente 1,385 gramos de ferrocianuro si el porcentaje de impureza del mediador reducido es aproximadamente 0,1 %. A continuación, los aproximadamente 1,385 gramos de ferrocianuro pueden multiplicarse por K_{int} , que, en este caso, es de aproximadamente 65,5 nA/gramo de ferrocianuro, para dar aproximadamente 90,7 nA. Por lo tanto, para normalizar la intersección del lote para el efecto de la impureza del de mediador reducido, debe restarse aproximadamente 90,7 nA de la intersección del lote.

Ahora que se ha descrito un método para calcular la cantidad añadida de mediador reducido usando la Ecuación 9A, se puede preparar una segunda capa de reactivo (en el presente documento "segundo" se refiere a un segundo lote de tiras de ensayo) que incluye la cantidad calculada de mediador reducido, una cantidad predeterminada de mediador oxidado y una cantidad predeterminada de enzima. El segundo lote de tiras de ensayo puede fabricarse después con la segunda capa de reactivo y cada tira de ensayo incluye un electrodo de trabajo que tiene la segunda área calculada. Después de la calibración, el segundo lote de tiras de ensayo resultante tendrá una pendiente del lote y una intersección del lote que está cerca, y en algunos casos sustancialmente igual, a la pendiente objetivo predeterminada y los valores de intersección objetivo predeterminada. Sorprendentemente, el uso de la intersección objetivo, el porcentaje de impureza del mediador reducida y la intersección basal de fondo B_0 para calcular la cantidad añadida de mediador reducido hizo que la pluralidad resultante de valores de la intersección del lote tuviera una variación baja de aproximadamente 15 % o aproximadamente +/- 70 nA (para una intersección objetivo de aproximadamente 490 nA). En una realización, se pueden requerir aproximadamente 10 lotes a aproximadamente 100 lotes para verificar la variación baja de la intersección del lote. Para cada lote, pueden ser necesarias aproximadamente 600 tiras de ensayo para realizar un proceso de calibración para determinar la intersección del lote. Debe tenerse en cuenta que la adición de mediador reducido es eficaz para aumentar la intersección del lote al valor objetivo predeterminado, pero no es adecuado para disminuir la intersección del lote.

A continuación se describirá un ejemplo de los cálculos incluidos para determinar la cantidad de ferrocianuro añadido necesaria para preparar una tinta reactiva para el lote de tiras de ensayo que tiene una intersección objetivo $B_{objetivo}$ de aproximadamente 487 nA y una pendiente objetivo $M_{objetivo}$ de aproximadamente 18,4 nA/mg/dl. Utilizando la ecuación 6 o 7, se encontró que un área de electrodo calculada tenía una anchura de aproximadamente 700 micrómetros. Para esta tinta reactiva, se usó un lote de ferrocianuro de potasio que tenía un porcentaje de impureza de ferrocianuro de aproximadamente 0,105 % en peso. Asimismo, el lote de tinta reactiva incluía aproximadamente 1385 gramos de ferrocianuro de potasio. Por lo tanto, la cantidad de impureza de ferrocianuro asociada con el lote de ferrocianuro es $F_{imp} = 0,105 \% \text{ en peso} \times 1385 \text{ g de ferrocianuro} = \text{aproximadamente } 1,45 \text{ g de ferrocianuro}$. Se recogieron aproximadamente 244 valores de intersección del lote durante un periodo de tiempo en el que los lotes de tiras de ensayo incluyeron un intervalo de áreas de electrodos y un intervalo de cantidades añadidas de ferrocianuro. Una intersección de fondo resultante B_0 de aproximadamente 298 nA se determinó promediando todos los valores de la intersección del lote juntos y normalizando para una anchura de electrodo de aproximadamente 700 micrómetros. Como se ha mencionado anteriormente, el valor derivado empíricamente de K_{int} es de aproximadamente 65,5 nA/gramos de ferrocianuro basados en una anchura de electrodo de aproximadamente 700 micrómetros. Dado que $B_{objetivo}$, B_0 , K_{int} y F_{imp} se han definido cuantitativamente, F_{add} puede calcularse usando la ecuación 9^a.

$$F_{add} = \frac{B_{objetivo} - B_0}{K_{int}} - F_{imp} = \frac{487 - 298}{65,5} - 1,45 \cong 1,43 \text{ gramos}$$

De este modo, se deben mezclar aproximadamente 1,43 gramos de ferrocianuro con la tinta reactiva en un lote de tinta reactiva antes de imprimir sobre el electrodo de trabajo.

Ejemplo 2

5 Sin embargo, si usando las ecuaciones 6 o 7 se determinara que se requería una anchura de electrodo distinta de aproximadamente 700 micrómetros, sería necesario normalizar la intersección de fondo B_0 y la constante derivada empíricamente K_{int} a otra anchura del electrodo. El siguiente ejemplo describe cómo calcular F_{add} si la anchura del electrodo fuera de aproximadamente 725 micrómetros. Las ecuaciones 10 y 11 muestran cómo normalizar B_0 y K_{int} para tener en cuenta una anchura de electrodo de aproximadamente 725 micrómetros.

$$Ec. 10 \quad B_0(725) = 298 \text{ nA} * (725/700) = \text{aproximadamente } 309 \text{ nA}$$

15 Ec. 11 $K_{int} = 65,5 \text{ nA/g por tinta} * (725/700) = \text{aproximadamente } 67,8 \text{ nA/gramo de ferrocianuro}$

Utilizando los valores normalizados de B_0 y K_{int} para tener en cuenta una anchura de electrodo de 725 micrómetros, F_{add} puede calcularse usando la Ecuación 9ª.

$$F_{add} = \frac{B_{objetivo} - B_0}{K_{int}} - F_{imp} = \frac{487 - 309}{67,8} - 1,45 \cong 1,17 \text{ g}$$

20 De este modo, se pueden mezclar aproximadamente 1,17 gramos de ferrocianuro con la tinta reactiva cuando se hacen lotes de tiras de ensayo que tienen una anchura de electrodo de aproximadamente 725 micrómetros. En una realización de ejemplo, se pueden añadir desde 1 gramo a 9 gramos de ferrocianuro a un lote nominal de 6 kg de tinta reactiva que contiene una cantidad nominal de 1,4 kg de ferrocianuro.

Ahora que se ha descrito un método para fabricar una pluralidad de tiras de ensayo, a continuación se describirá un proceso de realimentación para realizar una pluralidad de lotes de tiras de ensayo con un área de electrodo ajustada y/o una cantidad añadida de mediador reducido de modo que la probabilidad se reduzca para fabricar un gran número de lotes de tiras de ensayo con una pendiente del lote o una intersección del lote lo suficientemente lejos de los valores objetivo.

35 Las figuras 27A y 27B muestran un diagrama de flujo de los métodos 2700 y 2701 para fabricar una pluralidad de lotes de tiras de ensayo. En una realización, el método 2701 incluye inicialmente dos recorridos que pueden realizarse en paralelo para determinar el área de electrodo y la cantidad de mediador reducido añadido. En una realización con dos palancas, estos pueden realizarse también en serie (método 2700, figura 27A). En el método 2700 para determinar el área de electrodo, el método incluye cribar previamente un lote de tiras de ensayo relativamente pequeño para proporcionar una pendiente del lote previa (etapa 2704) y ajustar la palanca para el primer área de electrodo realizando un cálculo usando la pendiente del lote previa (etapa 2708). Para determinar la cantidad de mediador reducido añadido, el método incluye medir el porcentaje de impureza de ferrocianuro en el lote de materia prima (etapa 2702), estimar la intersección de fondo de una primera pluralidad contemporánea de lotes de tiras de ensayo (etapa 2703) y ajustar la palanca para la intersección calculando una primera cantidad de mediador reducido añadido (etapa 2709). La etapa 2709 utiliza el nivel de impurezas, la intersección basal de fondo B_0 y el área del electrodo de trabajo seleccionada (desde la etapa 2708) para ajustar la palanca para la intersección usando la ecuación 9A. Por lo tanto, en la etapa 2709, la intersección basal B_0 se ajusta utilizando la nueva área de electrodo de trabajo, típicamente ajustando para una nueva anchura de la ventana de aislamiento desde la etapa 2708. También, en la etapa 2709, la constante K_{int} (véase la ecuación 9A) se ajusta usando el área del electrodo de trabajo, típicamente la anchura de la ventana de apertura de aislamiento. Asimismo, en la etapa 2709, se selecciona una intersección objetivo $B_{objetivo}$ y se usan B_0 , K_{int} and $B_{objetivo}$ para calcular la cantidad de mediador reducido a añadir (F_{add}).

Ahora que se han fijado los factores o palancas que afectan a la intersección y a la pendiente, se puede realizar una pasada de verificación (etapa 2710). Se puede preparar una segunda pluralidad de lotes de tiras de ensayo durante la pasada de verificación para verificar que los ajustes de la palanca proporcionan pendientes del lote e intercepciones del lote sustancialmente iguales a los valores objetivo. Debe tenerse en cuenta que el lote de preselección puede incluir aproximadamente 150.000 tiras de ensayo y que la pasada verificación puede incluir aproximadamente 7.000.000 tiras de ensayo. La segunda pluralidad de tiras de ensayo puede calibrarse para proporcionar una pluralidad de segundas pendientes del lote y una pluralidad de segundas intercepciones del lote.

60 Los ajustes de la palanca se pueden confirmar (etapa 2712) determinando si las segundas pendientes del lote y las segundas intercepciones del lote son sustancialmente iguales a los valores objetivo. Si las segundas pendientes del lote y las segundas intercepciones del lote son sustancialmente iguales a los valores objetivo, los métodos

avanzarán y se prepararán lotes de producción a gran escala (etapa 2714). Una tercera pluralidad de lotes de tiras de ensayo puede prepararse durante los lotes de producción a gran escala usando el primer área de electrodo de trabajo calculada y la primera cantidad añadida de mediador reducido.

5 Sin embargo, si la segunda pendiente del lote no es sustancialmente igual a la pendiente objetivo, se puede calcular una segunda área de electrodo de trabajo en base a una diferencia entre la segunda pendiente del lote y la pendiente objetivo. Si la segunda intersección del lote no es sustancialmente igual a la intersección objetivo, se puede calcular una segunda cantidad añadida de mediador reducido basada o bien en una diferencia entre la segunda intersección del lote y la intersección objetivo usando la ecuación 8 o recalculando la cantidad de ferrocianuro a añadir usando la Ecuación 9A, o la figura 33, usando la segunda área de electrodo de trabajo (etapa 2711). La segunda área de electrodo de trabajo calculada y/o la segunda cantidad añadida de mediador reducido se pueden implementar en las etapas 2708, 2709, 2710 para preparar una cuarta serie de lotes de tiras de ensayo para verificar que los ajustes de palanca modificados proporcionan pendientes del lote e intersecciones del lote sustancialmente iguales a los valores objetivo. Esto puede repetirse según sea necesario. La selección de una intersección objetivo alta puede ser útil para asegurar que casi siempre haya la capacidad de cambiar la intersección hacia el objetivo agregando mediador reducido.

10 - El método 2701 (Figura 27B) es similar al método 2700 (figura 27A) excepto que la palanca para la intersección 2706 se ajusta sin referencia a la palanca para la pendiente 2708. Otra alternativa es utilizar un método basado en la ecuación 8 para dirigir una intersección en lugar de una basada en una intersección basal de fondo, B_0 , y un nivel de impureza medido (por ejemplo según la Ecuación 9A).

25 En una realización, se puede llevar a cabo un proceso previo de selección de tiras de ensayo para reducir el número de tiras de ensayo que podrían desperdiciarse si la pendiente del lote y la intersección del lote no son sustancialmente iguales a los valores objetivo. Un subconjunto de una tira de ensayo puede prepararse durante la pasada de verificación y los lotes de producción a gran escala que están en forma de una tarjeta o un rollo. Una vez que se ha hecho el subconjunto, una fracción de ellos puede convertirse en tiras de ensayo completamente ensambladas y después calibradas, para confirmar que los ajustes de la palanca son correctos. Típicamente, esto tiene lugar después de la pasada de verificación de la etapa 2710. Sin embargo, este enfoque podría utilizarse 30 alternativamente o adicionalmente en la etapa del lote preestablecida 2704 o en la etapa 2714 de carga de producción. Si los ajustes de la palanca son correctos, los subconjuntos restantes se pueden convertir en tiras de ensayo completamente ensambladas. Si los ajustes de palanca no son correctos, los subconjuntos restantes pueden desecharse y un nuevo lote de subconjuntos puede hacerse con los ajustes de palanca modificados.

35 En una realización, el subconjunto puede estar en forma de una tarjeta de tira de pre-ensayo. La tarjeta de tira pre-ensayo puede incluir un sustrato recubierto con la capa conductora, la capa de aislamiento y la capa reactiva, pero no incluye la capa adhesiva, la capa hidrófila y la capa superior. Un formato de lámina o rollo del subconjunto puede cortarse en tarjetas que tienen una pluralidad de tiras de ensayo tales como, por ejemplo, aproximadamente 500 tiras de ensayo. Por ejemplo, 7,000,000 de tiras de ensayo hechas durante la pasada e verificación se pueden hacer 40 primero en forma de tarjetas de tira de pre-ensayo. A continuación, se puede convertir un pequeño muestreo de una pluralidad de tarjetas de tiras de ensayo en aproximadamente 600 tiras de ensayo completamente ensambladas aplicando la capa adhesiva, la capa hidrófila y la capa superior y, después, cortando las tarjetas en tiras de ensayo individuales. Se puede realizar un proceso de calibración con una pluralidad (típicamente 600) de tiras de ensayo para determinar si la pendiente del lote y la intersección del lote son sustancialmente iguales a los valores objetivo. 45 Si la pendiente del lote y la intersección del lote son sustancialmente iguales a los valores objetivo, las tarjetas de tiras de pre-ensayo restantes se pueden convertir en tiras de ensayo completamente ensambladas. Si la pendiente del lote y la intersección del lote no son sustancialmente iguales a los valores objetivo, las tarjetas de tiras de pre-ensayo restantes se pueden desechar. Descartar las tarjetas de tiras de pre-ensayo que no tienen una pendiente del lote y una intersección del lote sustancialmente igual a los valores objetivo ahorra tiempo y material porque se evitan 50 varias etapas, tales como laminar la capa adhesiva, la capa hidrófila y la capa superior, y la singularización en tiras de ensayo.

55 En una realización alternativa, en lugar de descartar las tarjetas de tiras de pre-ensayo que no tienen una pendiente del lote y una intersección del lote sustancialmente iguales a los valores objetivo, las tarjetas de tiras de pre-ensayo pueden ser completamente ensambladas para su uso con medidores de ensayo que requieren la introducción de un código de calibración. Los lotes de tiras de ensayo que tienen una pendiente del lote y una intersección del lote sustancialmente iguales a los valores objetivo, se pueden usar con medidores de ensayo que no requieren la introducción de un código de calibración.

60 Debe tenerse en cuenta que los lotes de producción a gran escala pueden incluir aproximadamente 100.000.000 o más tiras de ensayo, que es sustancialmente más que las aproximadamente 7.000.000 tiras de ensayo utilizadas en la pasada de verificación. Por lo tanto, es deseable utilizar la pasada de verificación para confirmar que los ajustes de la palanca proporcionan los valores de la pendiente objetivo y de la intersección de objetivo antes de avanzar con los lotes de producción a gran escala. En resumen, el uso de un proceso de realimentación en los métodos 2700 y 65 2701 que implica la confirmación de los ajustes de palanca reduce la probabilidad de crear una gran cantidad de tiras de ensayo que no tienen pendientes del lote e intersecciones del lote que son sustancialmente iguales a los

valores objetivo.

Otros factores, que incluyen, aunque sin limitaciones, ejemplos, tales como un lote de tinta conductora (por ejemplo carbono), un lote de mediador oxidado, la densidad de tinta enzimática, el tiempo de mezclado, el proceso de mezclado, el tiempo de permanencia, la dureza de la rasqueta, la presión de la rasqueta, el preacondicionamiento del sustrato, el tipo de malla, la capacidad de deformación de la malla, la longitud del electrodo de trabajo, la separación del electrodo de trabajo y la distancia de enclavamiento, que afectan a la pendiente y/o la intersección, pueden ajustarse como parte del proceso, tal como se ilustra y describe en el presente documento. Como alternativa, estos pueden controlarse de manera que sean suficientemente idénticos durante cada pasada de tal manera que estos no afecten significativamente a la pendiente y/o a la intersección, lo que permite el ajuste de las palancas para la pendiente y la intersección según se requiera. En una realización de ejemplo se puede usar un lote de tinta conductora común (por ejemplo, carbono) y/o la densidad de la tinta enzimática controlada, por ejemplo, por el método descrito en el presente documento. Esto permite que las palancas se utilicen más eficazmente para dirigir una pendiente y/o intersección deseadas. Típicamente, la palanca para la pendiente se fija antes de la palanca para la intersección. Esto se debe a que cuando el área se ajusta para afectar a la pendiente, también afecta a la intersección mientras que la adición de mediador reducido en un lote de tinta solo afecta a la pendiente no a la intersección.

En un aspecto adicional, a continuación se ilustran realizaciones para preparar formulaciones de reactivos que tienen una densidad objetivo. En una realización para preparar la formulación de reactivo, se puede preparar una primera solución que incluye al menos un agente de control reológico. A continuación, la primera solución puede complementarse con un mediador y una enzima para formar la formulación de reactivo o la tinta enzimática.

Un agente de control reológico es un material que generalmente aumenta la viscosidad de la formulación de reactivo y/o modifica las propiedades de flujo de la formulación de reactivo. Las propiedades reológicas de la formulación de reactivo pueden influir en el grosor de una capa de reactivo impresa cuando se utiliza el proceso de impresión serigráfica u otra técnica de deposición tal como, por ejemplo, una impresión sin contacto, por ejemplo, impresión por chorro de tinta. Además, las propiedades reológicas de la formulación de reactivo pueden influir en la morfología de la capa de reactivo seca tal como, por ejemplo, la porosidad de la capa de reactivo seca.

EJEMPLO 3

La primera solución se puede preparar mezclando juntos una solución de polímero tamponada con sílice que tiene grupos hidrófilos e hidrófobos. Más específicamente, se pueden mezclar aproximadamente 675 gramos de Cabosil TS-610 (sílice pirógena de superficie tratada que tiene grupos hidrófilos e hidrófobos) o sílice Wacker H15 con aproximadamente 9000 gramos de solución de polímero tamponada. La solución de polímero tamponada contiene un % en peso de los siguientes ingredientes de aproximadamente 0,46 % de antiespumante DC 1500, aproximadamente 0,91 % de PVP-VA S-630, aproximadamente 0,83 % de ácido cítrico, aproximadamente 2,74 % de citrato trisódico, aproximadamente 0,91 % de PVP-VA S-630, aproximadamente 4,62 % de Natrosol 250 G y aproximadamente 89,52 % de agua. El Cabosil TS-610 puede dispersarse en la solución de polímero tamponada usando un mezclador Dispermat durante aproximadamente 16 minutos de tiempo de mezcla a aproximadamente 3.000 rotaciones por minuto. Obsérvese que las diversas realizaciones descritas en el presente documento no se limitan a la mezcla utilizando una cuchilla impulsora y que pueden usarse otras formas de mezcla, tales como homogeneización, dispersión y mezcla para combinar componentes de la formulación de reactivo. Por ejemplo, se puede usar mezcla por ultrasonidos o ultrasónica como una alternativa a la técnica de mezcla descrita en el presente documento.

Los solicitantes han descubierto que la densidad de la primera solución puede tener una gran cantidad de variación. La primera solución podría mostrar una variación de valores de densidad que oscilan entre aproximadamente 0,8 g/cm³ a aproximadamente 0,95 g/cm³. Se cree que la causa de la variación en la densidad es una variable en el contenido de aire en la dispersión que contiene sílice y en la solución de polímero tamponada. Además, se encontró que la densidad de la primera solución tenía un efecto sobre la corriente de respuesta de la tira de ensayo cuando se mide un analito. La figura 25 es un gráfico de ejemplo que ilustra el efecto de la primera solución en una pendiente del lote. Debe observarse que la densidad de la formulación de reactivo es similar en magnitud a la primera solución. La densidad de la primera solución se prepara sin enzima y mediador, de modo que se reduce el tiempo de mezcla con la enzima y el mediador. En general, la enzima y el mediador son químicamente menos estables cuando se mezclan. La gráfica de la Figura 25 muestra que existe una relación lineal entre la pendiente del lote y la densidad de la formulación del reactivo, que se puede describir cuantitativamente en la Ecuación 12.

$$\text{Ec. 12 } \rho = \frac{M_{\text{cal}} - k_2}{k_3}$$

El término ρ es la densidad objetivo, M_{cal} es la pendiente del lote, k_2 es una segunda constante, y k_3 es una tercera

constante. Obsérvese que el término ρ está en unidades de peso por unidad de volumen, a diferencia de la densidad molar C , a la que se hace referencia en otra parte de esta divulgación, que está en moles por unidad de volumen. La densidad dirigida de la primera solución puede oscilar entre aproximadamente 0,7 gramos por cm^3 y aproximadamente 1,1 gramos por cm^3 , y, preferentemente, oscila entre aproximadamente 0,92 gramos por cm^3 y aproximadamente 0,96 gramos por cm^3 o, más preferentemente, dentro de un intervalo de aproximadamente 1,00 + o - aproximadamente 0,015 gramos por cm^3 o menos, o, más preferentemente, dentro de un intervalo de +/- 0,015 gramos por cm^3 o menos de un valor de densidad objetivo, tal como cualquier valor entre aproximadamente 0,7 gramos por cm^3 y 1,1 gramos por cm^3 . La pendiente del lote puede oscilar entre aproximadamente 16 nanoamperios por miligramo por decilitros y aproximadamente 30 nanoamperios por miligramo por decilitros. La segunda constante k_2 puede oscilar entre aproximadamente 7 nanoamperios por miligramo por decilitros y aproximadamente 10 nanoamperios por miligramo por decilitros. La tercera constante k_3 puede oscilar entre aproximadamente 10 nanoamperios/miligramo/decilitros/gramos/ cm^3 y aproximadamente 12 nanoamperios por miligramo por decilitros/gramos/ cm^3 .

15 EJEMPLO 4

La Figura 26 es un gráfico de ejemplo que ilustra el efecto del tiempo de mezclado sobre una densidad de la primera solución en la que se prepararon varias primeras soluciones que contenían diferentes lotes de Cabosil TS-610. Durante un periodo de tiempo de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 30 minutos, la primera solución muestra un aumento aproximadamente lineal en la densidad con el tiempo de mezclado. La Figura 26B es un gráfico de ejemplo que ilustra el efecto del tiempo de mezclado sobre una densidad de un lote de una primera solución preparada usando un grado alternativo de sílice pirógena de superficie tratada (Wacker H15). Los triángulos ilustran la densidad media, los círculos la densidad mínima y los cuadrados la densidad máxima en gramos por cm^3 . Los valores propuestos para las unidades de especificación superior e inferior se muestran como líneas horizontales.

Como experimento, se preparó una pluralidad de primeras soluciones usando un tiempo de mezcla fijo de aproximadamente 16 minutos. Cuando se utiliza un tiempo de mezcla fijo, la primera solución tenía una densidad de cualquier valor desde aproximadamente 0,83 gramos/ cm^3 a aproximadamente 0,95 gramos/ cm^3 . En otro experimento, se prepararon una pluralidad de primeras soluciones usando un tiempo de mezcla variable de manera que la primera solución pudiera alcanzar una densidad objetivo de cualquier valor de aproximadamente 0,92 gramos/ cm^3 a aproximadamente 0,96 gramos/ cm^3 . Cuando se utiliza un tiempo de mezcla variable, el tiempo de mezcla es cualquier duración de aproximadamente 4 minutos a aproximadamente 30 minutos o, más preferentemente, de aproximadamente de 16 minutos a aproximadamente 30 minutos. Por lo tanto, el uso de un tiempo de mezcla variable puede reducir sustancialmente la variabilidad resultante en la densidad de la primera solución.

En una realización, un método de fabricación de una formulación de reactivo incluye mezclar una primera solución que contiene un componente reológico adecuado durante una cantidad de tiempo predeterminada. El agente de control reológico puede incluir una sílice que tiene grupos hidrófilos e hidrófobos, hidroxietilcelulosa, o una combinación de los mismos. La etapa de mezclado se puede realizar con un propulsor de aproximadamente 3000 rotaciones por minuto. La cantidad predeterminada de tiempo para mezclar puede ser de aproximadamente 16 minutos. El proceso de mezcla puede hacer que los componentes reológicos se hidraten con agua para modificar la viscosidad y las propiedades de fluido de la primera solución.

A continuación, se puede extraer una alícuota de la primera solución para medir su densidad. La densidad se puede medir con un aparato Cole Parmer 11,5 ml de Grease Pycnometer (Cole Parmer Instrument Co. Ltd). Esencialmente, se puede retirar un volumen fijo de la primera solución y después se pesa para determinar la masa, lo que permite calcular la densidad. Si la densidad no es mayor que un umbral, la primera solución puede mezclarse durante otro período de tiempo suficiente para aumentar la densidad para que sea aproximadamente igual o mayor que el umbral. El umbral puede ser aproximadamente 0,87 gramos/ cm^3 . Una mezcla adicional de la primera solución puede contribuir además al equilibrado de los componentes reológicos con agua. Además, la mezcla puede hacer que el aire atrapado sea retirado de la primera solución, haciendo que la densidad aumente. La cantidad predeterminada de tiempo para la mezcla adicional puede ser de aproximadamente 4 minutos. Cabe destacar que la densidad de la primera solución no cambia en un grado significativo cuando se almacena en un estado inactivo. Por lo tanto, en ausencia de mezcla, la densidad de la primera solución es un valor relativamente constante durante un período de tiempo prolongado tal como, por ejemplo, aproximadamente una semana. Cuando la densidad es aproximadamente igual o mayor que el umbral, se puede mezclar un mediador y una enzima con la primera solución para formar la formulación de reactivo.

En una realización alternativa, la etapa de mezcla puede incluir someter la primera solución a una presión reducida para facilitar el proceso de mezcla y eliminar el aire.

En otra realización, un método de fabricación de una pluralidad de tiras de ensayo puede incluir el ajuste de una densidad de una suspensión coloidal a una densidad objetivo. La densidad objetivo puede calcularse en función de la pendiente del lote objetivo. Por ejemplo, la Ecuación 12 y las constantes asociadas pueden usarse para calcular

la densidad objetivo. La densidad se puede ajustar cambiando la duración de un tiempo de mezclado. Por ejemplo, la duración del tiempo de mezclado puede oscilar entre aproximadamente 10 minutos y aproximadamente 30 minutos. Como alternativa, la densidad puede ajustarse añadiendo una cantidad añadida de un agente de control reológico adecuado tal como, por ejemplo, una sílice que tiene grupos hidrófilos e hidrófobos. La suspensión coloidal puede ser dispersión de agentes de control reológico en un tampón.

La densidad objetivo puede ser de cualquier valor de aproximadamente 0,7 gramos por cm^3 a aproximadamente 1,1 gramos por cm^3 y, preferentemente, de aproximadamente 0,92 gramos por cm^3 a aproximadamente 0,96 gramos por cm^3 . A continuación, se puede añadir un mediador y una enzima a la suspensión coloidal para formar una formulación de reactivo. La formulación de reactivo puede disponerse después sobre un electrodo de trabajo para cada tira de ensayo de la pluralidad de tiras de ensayo mediante una técnica de deposición adecuada, como se ha descrito anteriormente. Las tiras de ensayo se pueden calibrar usando una pluralidad de muestras que tienen una concentración de glucosa conocida para determinar una pendiente del lote. Como resultado del ajuste de la densidad de la suspensión coloidal, la pendiente del lote resultante es sustancialmente igual a una pendiente del lote objetivo. Este método de ajustar o controlar la densidad para que sea constante puede usarse además de o como alternativa a otros métodos de ajuste de la pendiente del lote descritos e ilustrados en el presente documento.

En otra realización, se puede obtener un método de fabricación de una formulación de reactivo obteniendo una densidad que tiene un intervalo objetivo en lugar de ser mayor o igual que un valor umbral. En este método, la densidad está limitada por un límite inferior y un límite superior para la densidad. Este método incluye mezclar una solución que contiene un agente de control reológico durante una cantidad predeterminada de tiempo. A continuación, se mide la densidad de la solución. Si la densidad no está dentro de un intervalo objetivo, la solución se mezcla adicionalmente durante un periodo de tiempo predeterminado de tal manera que la densidad esté dentro del intervalo objetivo. Cuando la densidad está dentro del intervalo objetivo, un mediador y una enzima pueden mezclarse después con la solución para formar la formulación del reactivo. Por ejemplo, el intervalo de densidad objetivo puede ser de cualquier valor de aproximadamente 0,7 gramos por cm^3 a aproximadamente 1,1 gramos por cm^3 y, preferentemente, de aproximadamente 0,92 gramos por cm^3 a aproximadamente 0,96 gramos por cm^3 .

En una realización de ejemplo, se puede realizar una primera solución a una densidad objetivo, como se describe en el presente documento y se aparta hasta que se necesite. Inmediatamente antes del uso, por ejemplo, de aproximadamente 4 a aproximadamente 6 horas antes del uso (o incluso hasta 12 o 24 horas antes del uso), se puede añadir un mediador y una enzima para completar la preparación de la formulación de reactivo lista para su uso.

En un aspecto adicional, en ciertas circunstancias, se puede observar una variación de de un lote a otro de tiras de ensayo cuando se hace un gran número de tiras de ensayo, tales como una pasada de uno o más rollos de sustrato. Al realizar estas pasadas, cada paso de la rasqueta sobre la pantalla de malla produce un grupo de aproximadamente 500 imágenes para proporcionar una "tarjeta" de tiras de ensayo y cada rollo de sustrato se puede utilizar para imprimir de 1800 a 2000 tarjetas o aproximadamente un millón de imágenes de los electrodos para formar aproximadamente la misma cantidad de tiras de ensayo. Los solicitantes han observado que, durante la fabricación de una tira de ensayo corriente con el mismo lote de tinta de carbono y tinta de enzima (es decir, una pasada de fabricación de 6-10 rollos de sustrato), una longitud de cada electrodo de trabajo puede cambiar más del número de veces que la imagen se ha transferido al sustrato. Como se muestra en la figura 10, la longitud promedio del primer electrodo de trabajo o Y2-12 cambia a lo largo del tramo de pasadas de impresión de serigráfica ocho rollos de 0,835 milímetros a aproximadamente 0,815 mm. Este cambio en la longitud promedio Y2 también se refleja en el cambio de la respuesta de la pendiente y también en la intersección de las tiras de ensayo resultantes, lo que da lugar a un cambio en la calibración de las tiras de ensayo resultantes. También se han observado variaciones similares en la longitud media del segundo electrodo de trabajo Y2-14 que corresponden a las variaciones en Y2-12.

Por brevedad, la discusión siguiente se limitará a un electrodo de trabajo, pero debe entenderse que la discusión es igualmente aplicable al segundo electrodo de trabajo o a una pluralidad de electrodos. La longitud promedio Y2 del primer electrodo de trabajo de una pluralidad de muestras de tira se puede obtener marcando cinco tarjetas diferentes del mismo rollo de sustrato y midiendo la longitud Y2 para aproximadamente 150 imágenes de cada tarjeta. Es decir, para cada rollo, se miden aproximadamente 750 tiras. A continuación, se añade la longitud promedio Y2 para cada tarjeta al número de tarjetas muestreadas y se determina una longitud promedio Y2 final para ese rollo de sustrato en particular. Los rollos posteriores se miden después usando los mismos procedimientos y se representa la longitud promedio Y2 como se muestra en la figura 10.

EJEMPLO 5

Con el fin de determinar si el cambio en la longitud Y2 se debió al uso de una pantalla de poliéster estándar, se llevó a cabo un experimento. La Figura 10 muestra un gráfico de una pasada de 10 rollos, en el que se puede ver que la longitud promedio Y2 disminuye de manera constante en la magnitud comenzando desde el rodillo 1 al rollo 8 con la pantalla de poliéster estándar. Posteriormente, la pantalla de poliéster se reemplazó con una nueva pantalla de poliéster después del octavo rollo. Se puede ver que la longitud promedio Y2 vuelve inmediatamente a su valor inicial de aproximadamente 0,837 mm. La pantalla recién instalada se cambió de nuevo a la pantalla de poliéster

utilizada anteriormente para el décimo rollo. Aunque la longitud promedio Y2 no volvió a su valor en el octavo rollo, la longitud promedio Y2 mostró una disminución inmediata para el décimo rollo, que tendían a dar credibilidad a la hipótesis de los solicitantes de que el cambio en la longitud promedio estaba de alguna manera relacionado con la pantalla de malla de poliéster. Al determinar la longitud promedio, se obtuvieron muestras de un total de 5250 tiras de 7.000.000 posibles tiras para los experimentos.

Los solicitantes han descubierto que reemplazando la pantalla de poliéster con una pantalla metálica que tiene diferentes parámetros, los solicitantes podían aliviar sustancialmente esta reducción en la longitud promedio Y2-12 e Y2-14 durante un ciclo de fabricación de 7-10 rollos. La Tabla I es una lista de las diferencias entre la pantalla de poliéster existente y la pantalla metálica.

TABLA I

PARÁMETROS	Pantalla existente	Nueva Pantalla
Material	Poliéster	Metálica - por ejemplo, acero inoxidable
Recuento de malla por cm	95	125
Recuento de malla por pulgada	240	325
Diámetro del hilo (alambre) (mm)	0,048	0,030
Área abierta (%)	22,5	39
Grosor medio (µm)	81 ± 4	47 ± 2

Mediante la selección particular de los parámetros físicos de la nueva pantalla por parte de los solicitantes, los solicitantes pudieron controlar esta tendencia de cada una de las pistas de carbono a disminuir en anchura durante un período de fabricación inferior al 2,5 % y en muchos casos al 1 % o menos. Por ejemplo, como se muestra en la Figura 12, en una pasada de 10 rollos, la longitud promedio Y2 se limitó a un intervalo de 5,9 micrómetros desde la longitud preferida de aproximadamente 0,84 mm, como se indica mediante la línea conectada por el símbolo de triángulo sólido "▲". Uno de los beneficios sorprendentes de controlar la disminución de la longitud de la pista de carbono fue que el cambio de la pendiente, tal como se muestreó para 7500 tiras de ensayo completadas durante la totalidad de la pasada de 10 rollos (o 10 millones de tiras) se limitó a un único código de calibración, como se muestra en la línea conectada por el símbolo cuadrado sólido "■". De este modo, este método de control de la intersección y/o de la pendiente del lote proporcionando una pantalla metálica, tal como una pantalla de acero inoxidable, se puede utilizar además, o como alternativa, a cualquier otro método de ajuste de la pendiente de lote y/o intersección descritas e ilustradas en el presente documento. Aunque las realizaciones preferidas incluyen una pantalla metálica, tal como, por ejemplo, una pantalla de acero inoxidable de acero inoxidable 304, pueden utilizarse otros tipos de acero inoxidable, tales como, por ejemplo, el tipo 316, 316L, 409, 411 o 416. Como alternativa, también se pueden utilizar otros materiales que no se deformen irreversiblemente bajo la presión de la rasqueta. Además, aunque se utiliza la longitud preferida de aproximadamente 0,84 mm, se puede utilizar cualquier longitud para uno o más electrodos de trabajo (incluso diferentes longitudes para cada uno) junto con los diversos aspectos de la presente invención para mitigar la tendencia de la longitud durante una pasada de impresión serigráfica a reducirse.

Sin embargo, las tiras de ensayo resultantes impresas con las pantallas metálicas comenzaron a mostrar un defecto de impresión anómalo, ilustrado en el presente documento en la microfotografía de la figura 13, como se indica mediante la flecha hacia un hueco G estrechado entre los dos electrodos de trabajo. Además, el defecto de impresión tendía a aparecer en las porciones del sustrato cerca del final de la carrera de impresión por la rasqueta sobre el sustrato. Este hueco estrechado reduce de este modo el hueco deseado de aproximadamente 150 micrómetros a un valor mucho menos deseable. El defecto de impresión era un motivo de preocupación debido a que tal hueco estrechado puede provocar la formación de un puente entre electrodos de carbono hacia una tira de ensayo no funcional.

EJEMPLO 6

Se realizaron varios experimentos para determinar la fuente del defecto de impresión. Como se muestra en la figura 14, una reducción promedio del hueco, indicada como un porcentaje de la reducción del hueco restando el hueco medido real del hueco deseado de aproximadamente 150 micrómetros y dividiendo el resultado por el hueco deseado (es decir, $((150 - \text{hueco real})/150 \times 100)$) se muestra sobre un intervalo de tarjetas en el que cada tarjeta se

genera por una carrera de impresión de la rasqueta sobre el sustrato. Desde el punto de vista de la fabricación, la reducción del hueco no debe estar por encima del 10 % para asegurar que el puente del hueco no se pueda producir. Como se muestra en la Figura 14, con el ajuste estándar usando la rasqueta existente y la presión de 4 bares, el hueco mínimo entre los electrodos fue sustancial, comenzando en 30 %, y se hizo más cercano, como lo demuestra el aumento en la reducción del hueco en porcentaje desde el 30 % a aproximadamente el 45 % sobre el número de tarjetas impresas. La limpieza de la pantalla metálica no ayudó, ya que la reducción del hueco se encontraba principalmente en el rango de 20 % a 65 %. Se observó que estas tiras de ensayo con el defecto de impresión se hicieron con la rasqueta existente que funcionaba a una presión de aproximadamente 4 bares y usualmente no era mayor que este límite. Se sabía que una presión de la rasqueta demasiado alta, por ejemplo, de más de 4 bares, resulta en las siguientes cuestiones: (1) la rasqueta se puede doblar y cambiar el ángulo de la rasqueta; (2) hacer que la máscara o la plantilla se rompan prematuramente; (3) estirar la malla, dando como resultado un aumento del tamaño de la imagen; (4) desgastar la rasqueta prematuramente mientras que también cambia el ángulo de la rasqueta en la punta de la rasqueta; (5) aumentar el flujo de tinta debido al desgaste prematuro de la punta de la rasqueta. Como era de esperar, el aumento de la presión sobre la rasqueta existente no resolvió este defecto de impresión, como se puede observar en el intercalo tarjetas de 9000 a 12.000 en la Figura 14.

Sorprendentemente, sin embargo, se ha descubierto que mediante la sustitución de la rasqueta existente con diferentes parámetros físicos y junto con una presión de la rasqueta más alta que el valor aceptado de 4 bares, los solicitantes fueron capaces de eliminar significativamente y, en la mayoría de los casos, este defecto de impresión. En particular, se sustituyó la rasqueta existente por una nueva rasqueta con diferentes parámetros físicos, que se exponen a continuación en la Tabla II.

TABLA II

Parámetro	Especificación de ensayo	Unidades	Rasqueta actual	Rasqueta nueva
Tipo de material de la cuchilla	N/A	N/A	Poliuretano Plei-Tech 22	Poliuretano Vulkollan 18/40
Dureza Shore A/D	DIN 53505	ShA	55	65
Tensión a una deformación del 100 %	DIN 53504	MPA	N/A	2,5
Tensión a una deformación del 300 %	DIN 53504	MPA	N/A	4
Resistencia a la tracción	DIN 53504	MPA	18	34
Elongación a la rotura	DIN 53504	%	800	520
Resistencia a la propagación del desgarro	DIN 53515	KN/m	11	15

EJEMPLO 7

Específicamente, los solicitantes pudieron establecer que con el uso de la nueva rasqueta en combinación con una mayor presión de la rasqueta para la pantalla metálica, se puede controlar la magnitud del hueco promedio. Por ejemplo, como se muestra en la figura 15, la presión de la rasqueta se varió a través de una pasada de aproximadamente 16.000 pasadas de las rasquetas. Cuando la presión aplicada a la rasqueta se mantuvo a 4 bares, la reducción del hueco fue de aproximadamente 30 % (tarjeta 1000 a 2000), sin embargo, cuando la presión aumentó a 5 bares (tarjeta 3000 a 6000) se puede ver una tendencia definitiva en la que la reducción del hueco se redujo al mínimo de aproximadamente el 20 % a menos del 10 %. La presión de la rasqueta se redujo a menos de 3 bares para determinar el efecto sobre la reducción del hueco, que mostró un salto inmediato a aproximadamente 30 % y más, lo cual no era deseable. Una vez que se aplicó de nuevo la presión más alta de la rasqueta de 5 bares, se puede observar una disminución definitiva en la reducción de hueco de la tarjeta 9000 a 140000. Es decir, a la presión más alta, la tendencia del hueco a reducirse (es decir, reducción del hueco) es menor en comparación con cuando se usó una presión de rasqueta inferior. Por lo tanto, un intervalo presión preferido es superior a aproximadamente 4 bares hasta el límite del equipo. Otro intervalo preferido está por encima de aproximadamente 4 bares a aproximadamente 7 bares. Otro intervalo preferido está por encima de aproximadamente 4 bares a menos de aproximadamente 6,5 bares.

Experimentos posteriores confirmaron este sorprendente fenómeno identificado por los solicitantes.

EJEMPLO 8

En los experimentos, se fabricó un total de 16.000 tarjetas con 8 lotes diferentes o la división de las tarjetas en la cantidad de 2000 tarjetas por división. Se utilizaron dos rasquetas nuevas: una a una dureza Shore A de 65 y otra a una dureza Shore A de 75. Los resultados de los experimentos se correlacionaron con el hueco promedio, la presión y la dureza, mostrados en el presente documento en la Figura 16. Los puntos de datos 16A indicaron que para la rasqueta de dureza Shore A 65 con una presión de 5 bares, el hueco se redujo sustancialmente desde el hueco de diseño previsto de aproximadamente 150 micrómetros con el hueco promedio distribuido ampliamente de aproximadamente 140 a aproximadamente 110, lo cual es indeseable. Por otra parte, cuando la presión para la rasqueta se aumentó a 6 bares, la mejora fue espectacular con los huecos promedio de las tarjetas impresas que se agrupan cerca del hueco diseño en torno a 145 micrómetros. El aumento de la dureza de la rasqueta a 5 bares muestra una ligera mejora con el agrupamiento de los puntos de datos 16C cerca del hueco de diseño de 150 micrómetros. El aumento adicional de la presión a 6 bares mostró una vez más mejoras con el agrupamiento de los puntos de datos 16D cerca del hueco de diseño, de nuevo alrededor de 150 micrómetros.

15 EJEMPLO 9

Para asegurar que la minimización del hueco mejorada a través de una mayor presión de la rasqueta no fue a expensas del grosor del carbono depositado sobre el sustrato, se midió el grosor medio de la tinta depositada para cada una de las 8 divisiones de la tarjeta 16.000 y se representó y comparó con datos para la pantalla de poliéster existente a la presión estándar de aproximadamente 4 bares. Como se muestra en la Figura 17, los datos para la pantalla metálica, en este caso una pantalla de acero inoxidable, indicaron que el grosor de la tinta depositada estaba bien dentro del intervalo previsto de 8-16 micrómetros.

En una realización, la cuchilla de rasqueta 606 puede estar hecha de un material que no absorbe apreciablemente los disolventes contenidos dentro de la tinta conductora. Si se pudiera absorber más cantidad apreciable de disolventes en la rasqueta, se cree que podría haber una disminución en la dureza de la rasqueta durante el proceso de impresión. Se cree que un cambio dependiente del tiempo en la dureza de la rasqueta podría causar una variación indeseable en la calidad de la impresión. Se podrían realizar experimentos para determinar si la dureza de la rasqueta disminuía después de su exposición a tinta conductora durante aproximadamente 1 a 21 horas. En general, se cree que la dureza de la rasqueta es más estable a la exposición de la tinta conductora cuando se utiliza una rasqueta de dureza Shore A 65 (PoliuretanoVulkollan 18/40) en lugar de una rasqueta de dureza Shore A 55 (PoliuretanoPlei-Tech 22).

35 EJEMPLO 10

Se han realizado experimentos para medir una ganancia de peso en la rasqueta causada por la absorción de disolventes en la tinta conductora. La rasqueta de dureza Shore A 55 (PoliuretanoPlei-Tech 22) muestra una ganancia de peso de aproximadamente 3 % durante un período de una hora y una ganancia de peso de aproximadamente 13 % durante un periodo de 21 horas. La rasqueta de dureza Shore A 65 (PoliuretanoVulkollan 18/40) muestra una ganancia de peso de aproximadamente 2 % durante un período de una hora y una ganancia de peso de aproximadamente 8 % durante un periodo de 21 horas. Por lo tanto, la rasqueta de dureza Shore A 65 (Poliuretano Vulkollan 18/40) absorbe los disolventes de la tinta conductora a una velocidad menor y en una cantidad apreciable inferior a la de la rasqueta de dureza Shore A 55 (PoliuretanoPlei-Tech 22). En una realización de ejemplo pueden realizarse experimentos para identificar un material para su uso en una rasqueta que tiene una ganancia de peso de menos de aproximadamente 10 % durante 24 horas.

La inspección visual de las imágenes indicó definiciones de impresión satisfactorias con solo dos casos de defectos. Los solicitantes consideraron que la calidad o la definición de la impresión era muy buena para la rasqueta de escala Shore A 65 en las Figuras 18A-18D, mientras que la definición de la impresión se consideró excelente con la rasqueta de escala Shore A 75 a 5 o 6 bares en las Figuras 18E- 18H. Si bien es difícil ver en las reproducciones de las Figuras 18A a 18H, el borde de definición de las zonas de carbono es claramente mejor en las Figuras 18E a 18H que en 18A a 18D cuando se observa en el original a simple vista. La definición del borde puede determinarse mediante la variación en la distancia promedio del hueco, como se indica en la Figura 16.

55 EJEMPLO 11

Se llevaron a cabo experimentos adicionales para confirmar adicionalmente la viabilidad de la técnica de impresión recién descubierta y sus componentes. En estos experimentos, los sustratos se imprimieron con tinta de carbono utilizando las nuevas técnicas y se fabricaron hasta completarse en lugar de solamente a la etapa de tinta de carbono. Específicamente, se utilizó una pasada de 7 rollos con los últimos rollos de tarjetas, 1, 3 y 7 impresos en carbono solamente, dando como resultado 15.700 tiras completadas para calibración.

Como se muestra en la Figura 19, los datos recogidos de la impresión de solo carbono de los rollos 1, 3 y 7 muestran que el hueco promedio estaba entre 140 y 145 micrómetros o una reducción del hueco que oscila entre aproximadamente 7 % y aproximadamente 3 %. Como se ve en la Figura 20, para las longitudes Y2-12, Y2-14 y anchura X3 de la abertura de aislamiento, el intervalo de la variación fue de aproximadamente 6 micrómetros para la

pasada de 7 rollos.

La Tabla III indica que el código de calibración de las tiras de ensayo producidas en esta serie de experimentos pasó con 6 de cada 7 rollos dentro de un único código de calibración, código 38. Cada código de calibración corresponde a una pendiente e intersección determinadas.

Tabla III

Resultados de la ensayo de calibración para los lotes impresos en la pasada de verificación 7 rollos

Lote	Precisión dentro del lote	Código cal. asignado	Estado del lote
—058	1,66	38	PASA
—059	1,53	38	PASA
—060	2,13	33	PASA
—061	1,69	38	PASA
—062	1,86	38	PASA
—064	1,78	38	PASA
—065	1,87	38	PASA

La Tabla IV indica que el porcentaje de tiras dentro del intervalo era muy alto, con 6 lotes dentro del 100 % y uno al 99 %.

TABLA IV

Resultados del ajuste del intervalo para los lotes impresos en la pasada de verificación 7 rollos

Lote	Código de calibración	Nivel de la solución control	Porcentaje dentro del intervalo	Resultado final
—058	38	Medio	100	Pasa
—059	38	Medio	100	Pasa
—060	33	Medio	99	Pasa
—061	38	Medio	100	Pasa
—062	38	Medio	100	Pasa
—064	38	Medio	100	Pasa
—065	38	Medio	100	Pasa

EJEMPLO 12

Otro experimento se llevó a cabo para determinar el efecto de la distancia de enclavamiento y la posición del rollo sobre la deposición de tinta de carbono, tal como durante una puesta en marcha manual y las variaciones de presión de la rasqueta. La distancia de enclavamiento se define como la distancia entre la superficie del sustrato y la superficie de la pantalla de malla. Si el ajuste está demasiado alto para una determinada presión de la rasqueta, la rasqueta tendrá dificultades para desviar la pantalla y los extremos externos del gráfico se perderán (a menudo en cada 2ª impresión). Si el ajuste se fija demasiado bajo, puede haber manchas de la impresión anterior (esto también depende de la carga de la tinta y la longitud del trazo de impresión de la rasqueta). A medida que aumenta la altura de la presión, el tamaño de la desviación de la pantalla también aumenta y, como resultado directo, la impresión aumenta marginalmente tanto a través como hacia abajo de la pantalla. La Tabla V indicó que mientras los códigos de calibración de los diversos lotes ya no estaban concentrados en un solo código, la calibración se extendió dentro de uno de dos códigos de calibración dependiendo de los parámetros de posición de la rasqueta, enclavamiento y presión.

TABLA V

Lote	Posición de la rasqueta (mm)	Enclavamiento (mm)	Presión de la rasqueta (bares)	Tamaño de la división	Precisión dentro del lote	Código de cal. asignado	Estado del lote	Porcentaje dentro del intervalo
—718	1,2	0,65	5,0	500 tarjetas	1,75	33	PASA	100
—721	1,2	0,65	6,0	500 tarjetas	1,83	33	PASA	100
—722	1,6	0,65	5,0	500 tarjetas	2,24	33	PASA	99
—723	1,6	0,65	6,0	500 tarjetas	1,93	38	PASA	100
—724	1,4	0,70	5,5	500 tarjetas	1,91	33	PASA	100
—725	1,2	0,75	5,0	500 tarjetas	1,84	33	PASA	100
—726	1,2	0,75	6,0	500 tarjetas	1,98	33	PASA	100
—727	1,6	0,75	5,0	500 tarjetas	2,15	38	PASA	99
—341	1,6	0,75	6,0	500 tarjetas	1,86	38	PASA	100

5 Las Figuras 19 y 20, junto con las Tablas III, IV y V, confirmaron la viabilidad de las nuevas técnicas y componentes en el control de la variación de las pistas de electrodos de carbono, técnicas y componentes que se cree que conducen a un control más estricto del código de calibración para la tiras de ensayo.

10 La Figura 28 ilustra un medidor de ensayo 2800 para analizar los niveles de glucosa en la sangre de un individuo con una tira de ensayo producida mediante los métodos y técnicas ilustrados y descritos en el presente documento. El medidor de ensayo 2800 puede incluir entradas de interfaz de usuario (2806, 2808, 2810), que pueden ser en forma de botones, para introducción de datos, navegación de menús y ejecución de órdenes. Los datos pueden incluir valores representativos de la concentración del analito y/o información relacionada con el estilo de vida cotidiano de un individuo. La información, que está relacionada con el estilo de vida cotidiano, puede incluir la ingesta de alimentos, el uso de medicamentos, la aparición de chequeos de salud, el estado general de salud y los niveles de ejercicio de un individuo. El medidor de ensayo 2800 puede incluir también una pantalla 2804 que puede utilizarse para informar sobre los niveles de glucosa medidos y para facilitar la entrada de información relacionada con el estilo de vida.

20 El medidor de ensayo 2800 puede incluir una primera entrada de interfaz de usuario 2806, una segunda entrada de interfaz de usuario 2808 y una tercera entrada de interfaz de usuario 2810. Las entradas de interfaz de usuario 2806, 2808 y 2810 facilitan la entrada y el análisis de datos almacenados en el dispositivo de ensayo, permitiendo al usuario navegar a través de la interfaz de usuario mostrada en la pantalla 2804. Las entradas de la interfaz de usuario 2806, 2808 y 2810 incluyen una primera marca 2807, una segunda marca 2809 y una tercera marca 2811 que ayudan a correlacionar las entradas de la interfaz de usuario con los caracteres en la pantalla 2804.

30 El medidor de ensayo 2800 se puede encender insertando una tira de ensayo 100 en un conector de puerto de la tira 2812, presionando y manteniendo brevemente la primera entrada de interfaz de usuario 2806 o mediante la detección de tráfico de datos a través de un puerto de datos 2813. El medidor de ensayo 2800 se puede desconectar retirando la tira de ensayo 100, presionando y manteniendo brevemente la primera entrada de interfaz de usuario 2806, navegando y seleccionando una opción de apagado desde la pantalla del menú principal o sin pulsar ningún botón durante un tiempo predeterminado. La pantalla 104 puede incluir, opcionalmente, una luz de fondo.

En una realización, el medidor de ensayo 2800 puede configurarse para que no reciba una entrada de calibración, por ejemplo, de cualquier fuente externa, al conmutar desde un primer lote de tiras de ensayo a un segundo lote de tiras de ensayo. Por lo tanto, en una realización de ejemplo, el medidor está configurado para no recibir una entrada de calibración de fuentes externas, tal como una interfaz de usuario (tales como entradas 2806, 2808, 2810), una tira de ensayo insertada, una clave de código separada o una tira de código, un puerto de datos 2813. Dicha entrada de calibración no es necesaria cuando todos los lotes de tiras de ensayo tienen una característica de calibración sustancialmente uniforme. La entrada de calibración puede ser un conjunto de valores asignados a un lote de tiras de ensayo determinado. Por ejemplo, la entrada de calibración puede incluir una pendiente del lote y un valor de intersección del lote para un lote de tiras de ensayo particular. La entrada de calibración, tal como los valores de la pendiente y la intersección del lote, puede preajustarse dentro del medidor como se describirá a continuación.

Haciendo referencia a la figura 29, se muestra una disposición interna de ejemplo del medidor de ensayo 2800. El medidor de ensayo 2800 puede incluir un procesador 2900, que, en algunas realizaciones descritas e ilustradas en el presente documento, es un microcontrolador RISC de 32 bits. En las realizaciones preferidas descritas e ilustradas en el presente documento, el procesador 2900 se selecciona, preferentemente, de la familia MSP 430 de microcontroladores de energía ultrabaja fabricados por Texas Instruments de Dallas, Texas. El procesador puede estar conectado bidireccionalmente a través de las entradas de E/S 2914 a una memoria 2902, que en algunas realizaciones descritas e ilustradas en el presente documento es una EEPROM. También conectados al procesador 2900 a través de los puertos de E/S 214 están el puerto de datos 2813, las entradas de interfaz de usuario 2806, 2808 y 2810 y un controlador de pantalla 2936. El puerto de datos 2813 puede conectarse al procesador 2900, permitiendo de este modo la transferencia de datos entre la memoria 2902 y un dispositivo externo, tal como un ordenador personal. Las entradas de interfaz de usuario 2806, 2808 y 2810 están conectadas directamente al procesador 2900. El procesador 2900 controla la pantalla 2804 a través del controlador de pantalla 2936. La memoria 2902 puede cargarse previamente con información de calibración, tal como los valores de la pendiente del lote y de la intersección del lote, durante la producción del medidor de ensayo 2800. Se puede acceder a esta información de calibración precargada y usarla a través del procesador 2900 al recibir una señal adecuada (tal como corriente) de la tira a través del conector del puerto de la tira 2812 para calcular un nivel de analito correspondiente (tal como la concentración de glucosa en sangre) usando la señal y la información de calibración sin recibir la entrada de calibración de ninguna fuente externa.

En las realizaciones descritas e ilustradas en el presente documento, el medidor de ensayo 2800 puede incluir un Circuito Integrado Específico de Aplicación (ASIC) 2904, para proporcionar circuitería electrónica usada en mediciones del nivel de glucosa en sangre que se ha aplicado a una tira de ensayo 100 insertada en el conector 2812 del puerto de la tira. Los voltajes analógicos pueden pasar hacia y desde el ASIC 2904 a través de una interfaz analógica 2905. Las señales analógicas de la interfaz analógica 2905 pueden convertirse en señales digitales mediante un convertidor A/D 2916. El procesador 2900 incluye además un núcleo 2908, una ROM 2910 (que contiene el código de ordenador), una RAM 2912 y un reloj 2918. En una realización, el procesador 2900 está configurado (o programado) para inhabilitar todas las entradas de la interfaz de usuario, excepto para una única entrada sobre una visualización de un valor de analito por la unidad de visualización tal como, por ejemplo, durante un período de tiempo después de la medición de un analito. En una realización alternativa, el procesador 2900 está configurado (o programado) para ignorar cualquier entrada procedente de todas las entradas de la interfaz de usuario, excepto para una única entrada sobre la visualización del valor de un analito por la unidad de visualización.

Aunque la invención se ha descrito en términos de variaciones particulares y figuras ilustrativas, los expertos en la materia reconocerán que la invención no está limitada a las variaciones o figuras descritas.

50

55

60

65

Reivindicaciones

1. Un método de fabricación de una pluralidad de tiras de ensayo, comprendiendo el método:

5 fabricar una primera pluralidad de tiras de ensayo, comprendiendo cada tira de ensayo un electrodo de trabajo recubierto con una formulación de reactivo que tiene una primera densidad;
 calibrar la primera pluralidad de tiras de ensayo para determinar una primera pendiente;
 calcular una segunda densidad basada en la primera pendiente y una pendiente objetivo;
 10 fabricar una segunda pluralidad de tiras de ensayo, comprendiendo cada tira de ensayo un electrodo de trabajo recubierto con una formulación de reactivo que tiene una segunda densidad.

2. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende preparar una formulación de reactivo para su uso en un método tal, que comprende:

15 a) preparar una tinta reactiva;
 b) si la tinta reactiva no tiene una densidad por encima de un umbral objetivo o dentro de un intervalo objetivo, ajustando la densidad de la tinta reactiva.

3. Un método de acuerdo con la reivindicación 2, que comprende: ajustar la densidad de la tinta reactiva mezclando la tinta reactiva, o un componente de la tinta reactiva, durante un período de tiempo;
 20 y/o
 añadir un agente de control reológico a la tinta reactiva, o a un componente de la tinta reactiva; y/o
 someter la tinta reactiva, o un componente de la tinta reactiva, a una presión reducida.

4. Un método de acuerdo con la reivindicación 2 o 3, en la que si la densidad no es mayor que un umbral, o dentro de un intervalo objetivo, continuar ajustando la densidad de modo que la densidad sea aproximadamente igual o mayor que el umbral, o dentro de un intervalo objetivo.

5. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, que comprende:

30 i) mezclar una solución que incluye un agente de control reológico durante un periodo predeterminado de tiempo;
 ii) medir una densidad de la solución;
 iii) si la densidad no es mayor que un umbral, o dentro de un intervalo objetivo, continuar mezclando la formulación de reactivo durante una cantidad de tiempo predeterminada adicional de tal manera que la densidad sea aproximadamente igual o mayor que el umbral o dentro de un intervalo objetivo.
 35

6. Un método de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la etapa de mezclado comprende mezclar una solución que incluye un agente de control reológico, un mediador y una enzima durante un tiempo predeterminado.

40 7. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende preparar una primera solución de una densidad dada por adelantado y preparar una segunda solución que comprende la primera solución y una enzima y un mediador antes de su uso.

45 8. Un método de acuerdo con la reivindicación 7, en el que la segunda solución se prepara entre de 1 a 24, de 1 a 12, de 1 a 6, de 2 a 6 o de 2 a 4 horas antes de su uso.

9. Un método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, que comprende además la densidad que es aproximadamente igual o mayor que un umbral o dentro de un intervalo objetivo, mezclar un mediador y una enzima con la primera solución para formar la formulación de reactivo.

50 10. Un método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, que comprende:
 ajustar una densidad de una suspensión coloidal a una densidad objetivo;
 añadir un mediador y una enzima a la suspensión coloidal para formar una formulación de reactivo;
 disponer la formulación de reactivo sobre un electrodo de trabajo para cada tira de ensayo de la pluralidad de tiras de ensayo;
 55 calibrar la pluralidad de tiras de ensayo para determinar una pendiente del lote; y
 producir una pendiente de lote que es sustancialmente igual a una pendiente del lote objetivo.

60 11. Un método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que el ajuste comprende cambiar una duración de un tiempo de mezcla y/o añadir una cantidad adicional de agente de control reológico.

12. Un método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que la densidad objetivo se calcula restando una segunda constante de una pendiente del lote objetivo y, después, dividiendo por una tercera constante.

65 13. Un método de acuerdo con la reivindicación 12, en el que la densidad objetivo p se calcula mediante una

ecuación definida por

$$\rho = \frac{M_{\text{cal}} - k_2}{k_3},$$

5 donde ρ es la densidad objetivo, M_{cal} es la pendiente del lote objetivo, k_2 es una segunda constante, y k_3 es una tercera constante.

10 **14.** Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 13, en el que el agente de control reológico comprende hidroxietilcelulosa y/o una sílice que tiene grupos hidrófilos e hidrófobos.

15. Un método de acuerdo con la reivindicación 5 ó 6, en el que la cantidad predeterminada de tiempo de mezcla es de aproximadamente 3 a 30 minutos y/o es de aproximadamente 4 minutos o es de aproximadamente 16 minutos.

15 **16.** Un método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente en el que la densidad objetivo tiene un umbral de aproximadamente 0,87 gramos por cm^3 o el intervalo de densidad objetivo es cualquier valor de aproximadamente 0,7 gramos por cm^3 a aproximadamente 1,1 gramos por cm^3 o es cualquier valor desde aproximadamente 0,92 gramos por cm^3 a aproximadamente 0,96 gramos por cm^3 o es cualquier valor desde aproximadamente 1 gramo por cm^3 a aproximadamente 1,25 gramos por cm^3 o es cualquier valor de aproximadamente 1,00 gramos por cm^3 dentro de un límite de +/- 0,015 gramos por cm^3 .

20 **17.** Un método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que la etapa de mezclado se realiza con un propelente a aproximadamente 3.000 rotaciones por minuto.

25 **18.** Un método de acuerdo con la reivindicación 13, en el que la pendiente del lote objetivo M_{cal} es cualquier valor de aproximadamente 16 nanoamperios por miligramos por decilitro a aproximadamente 30 nanoamperios por miligramo por decilitro y/o en la que la segunda constante k_2 es cualquier valor de aproximadamente 7 nanoamperios por miligramo por decilitro a aproximadamente 10 nanoamperios por miligramo por decilitro y/o en la que la tercera constante k_3 es cualquier valor de aproximadamente 10 nanoamperios por miligramo por decilitro por gramos por cm^3 a aproximadamente 12 nanoamperios por miligramo por decilitro por gramos por cm^3 .

30

35

40

45

50

55

60

65

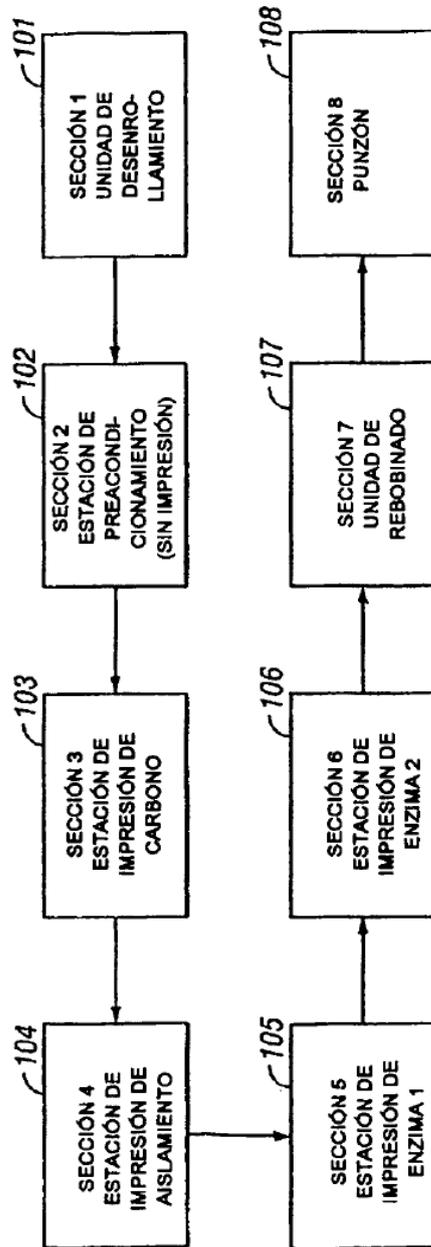


FIG. 1

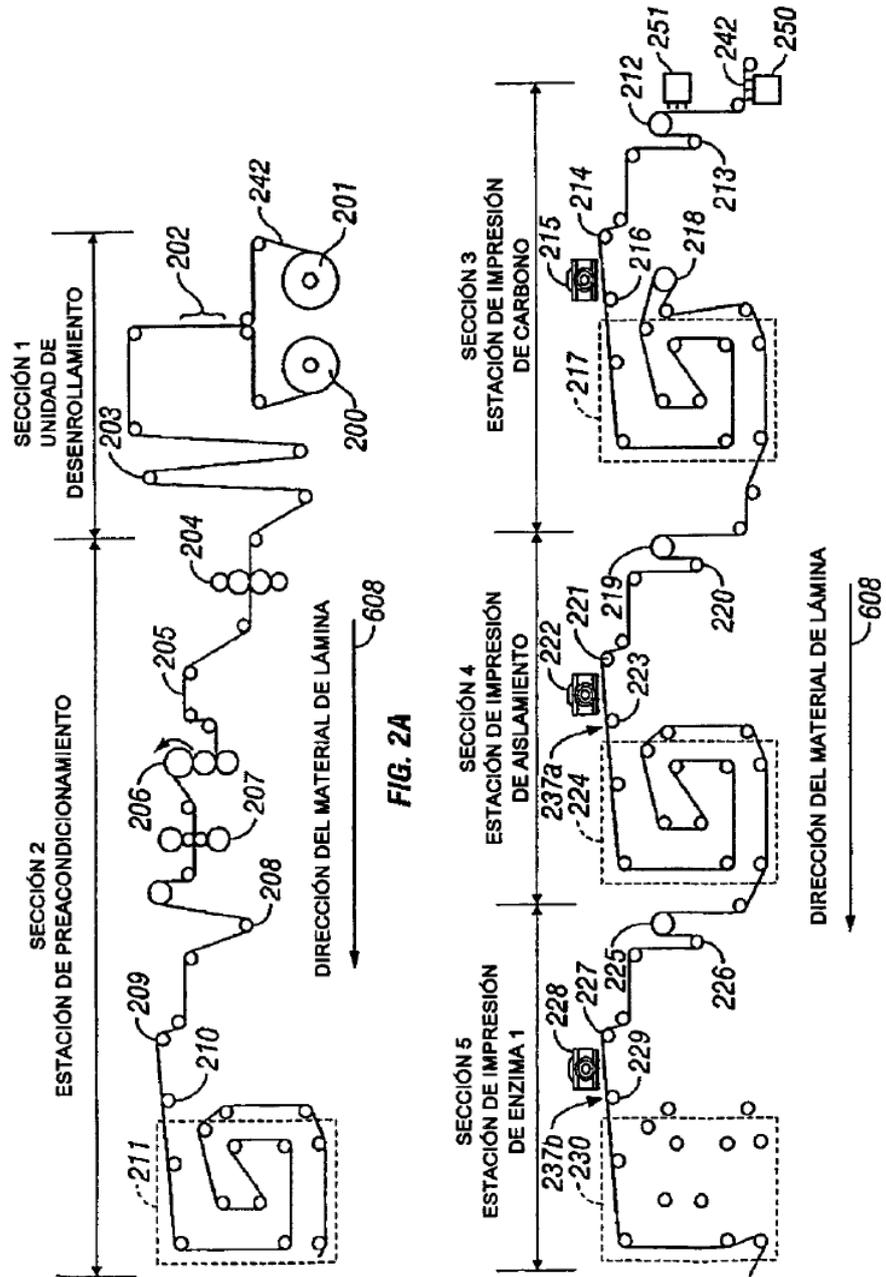


FIG. 2A

FIG. 2B

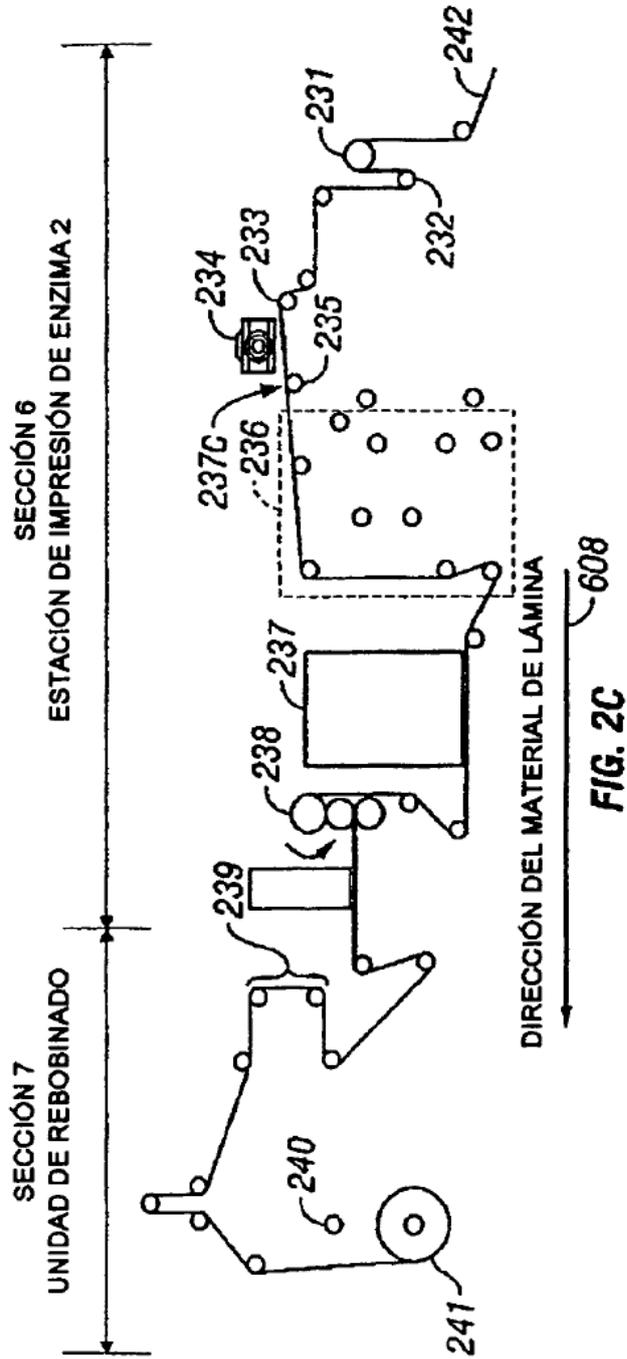


FIG. 2C

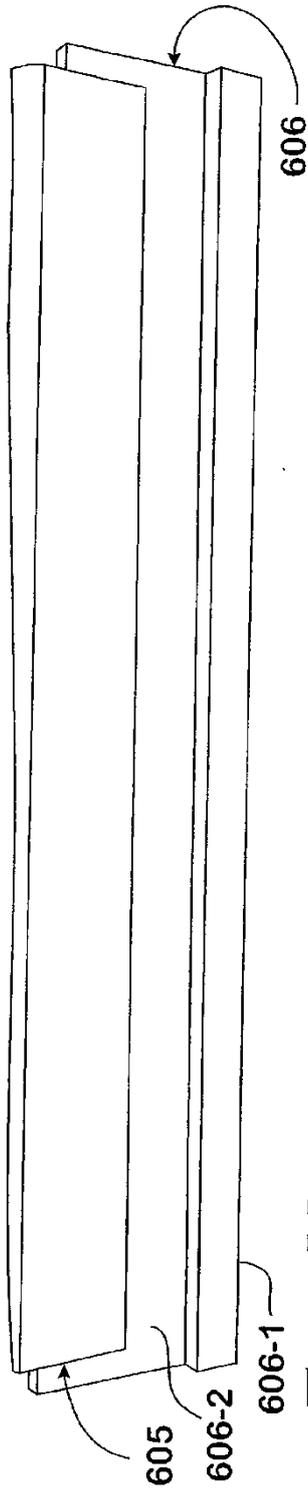
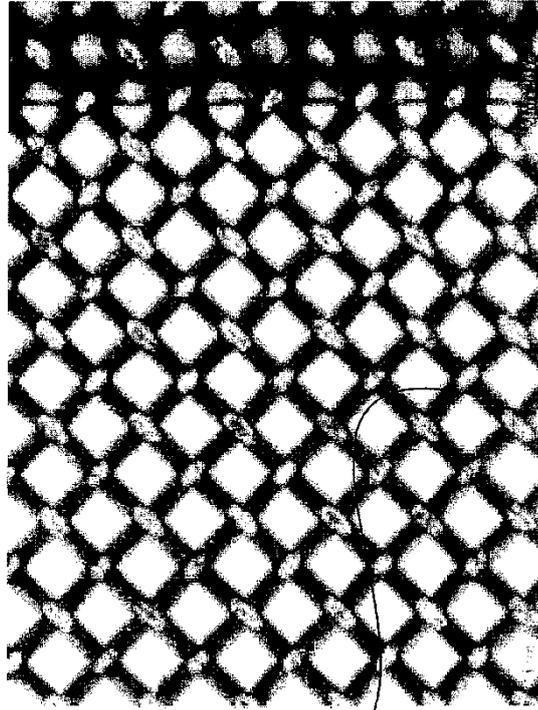


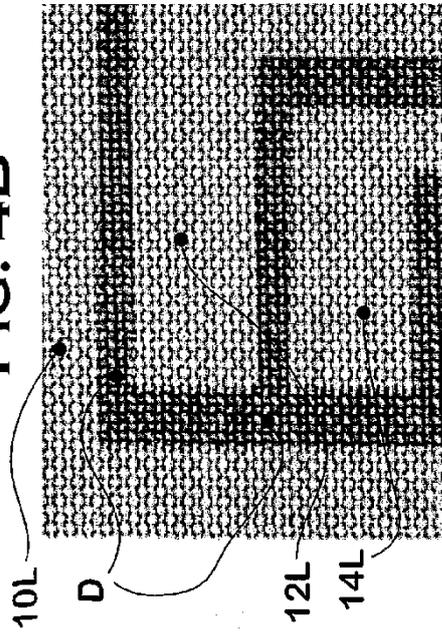
FIG. 4A

FIG. 4C



301

FIG. 4B



10L

D

12L

14L

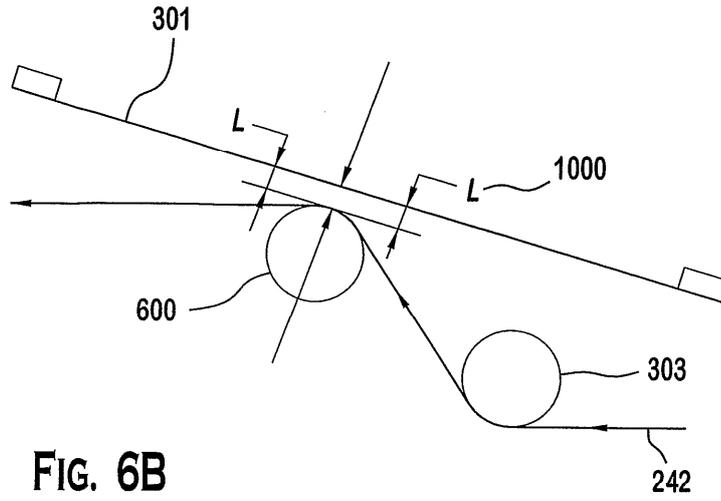


FIG. 6B

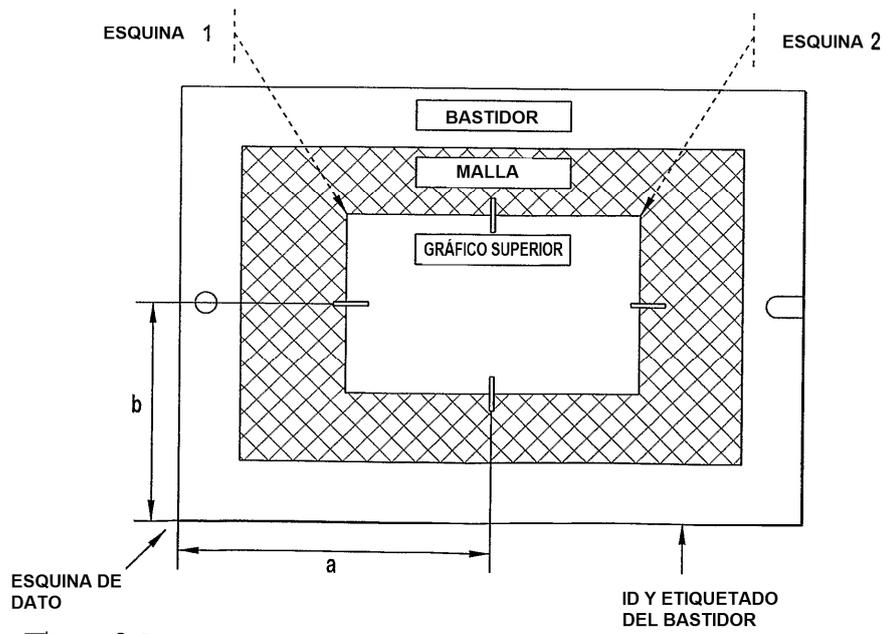


FIG. 6C

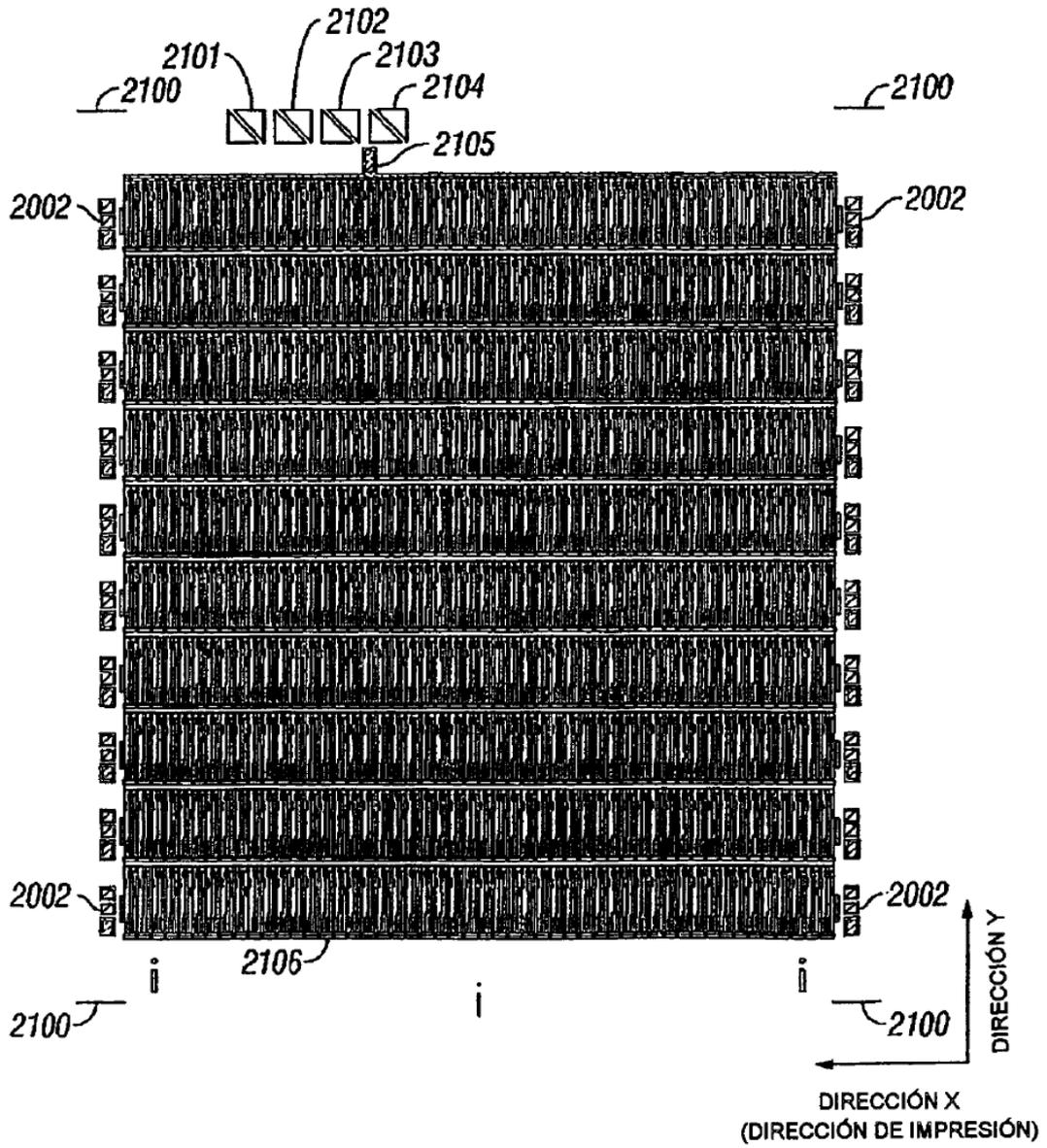


FIG. 7A

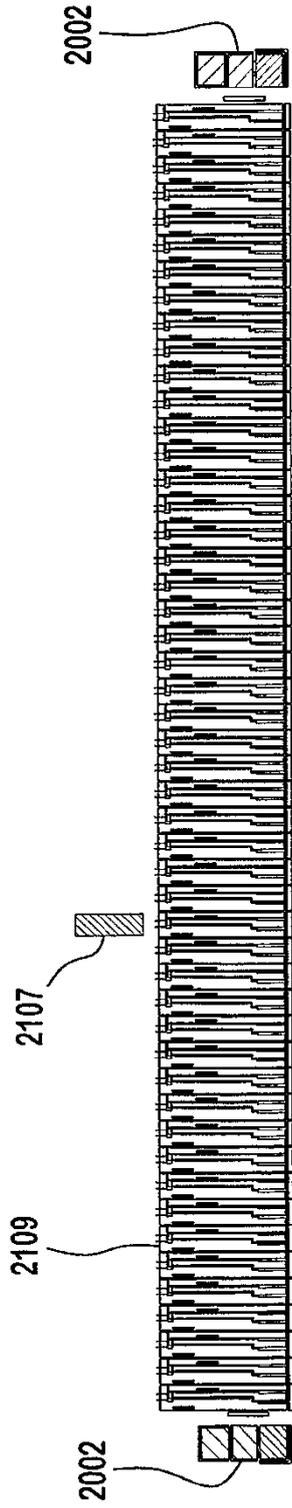


FIG. 7B

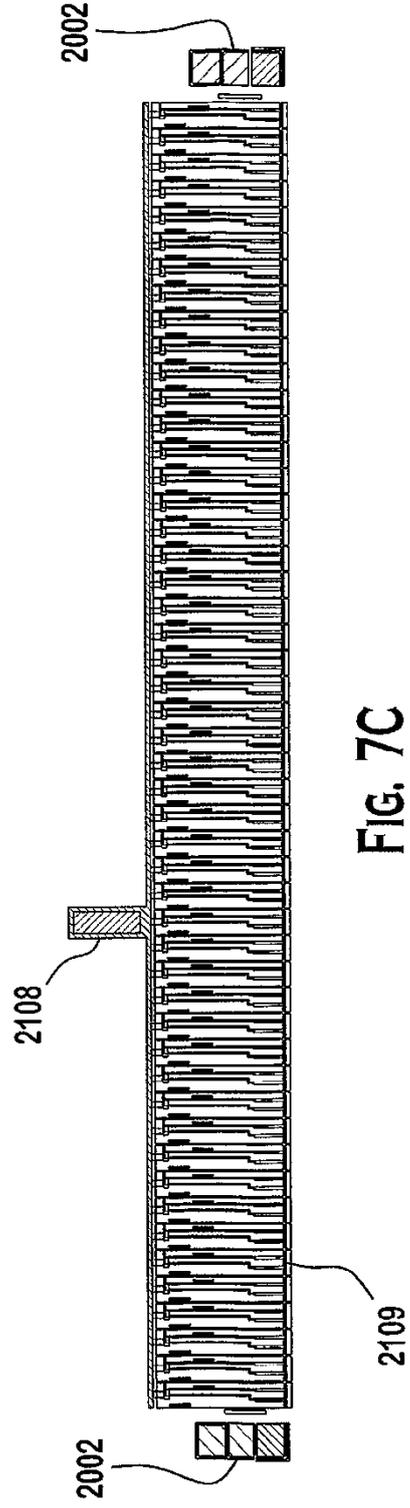


FIG. 7C

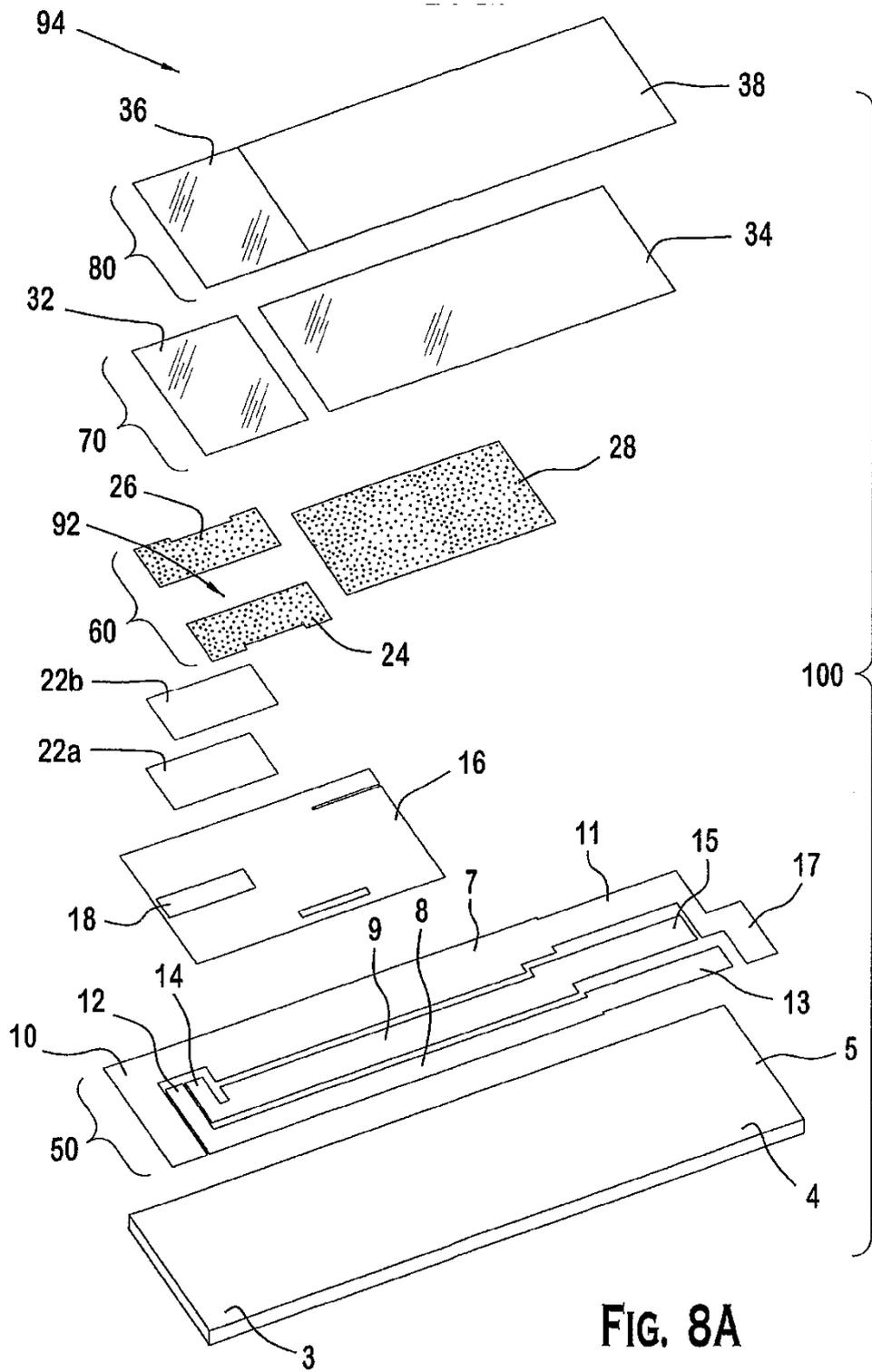


FIG. 8A

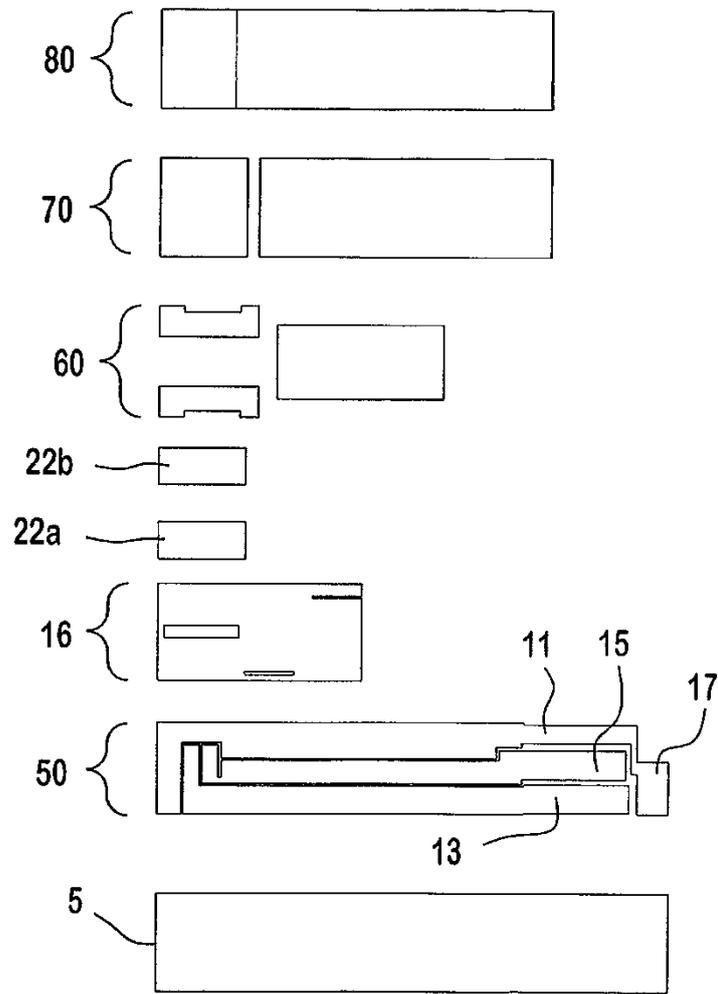


FIG. 8B

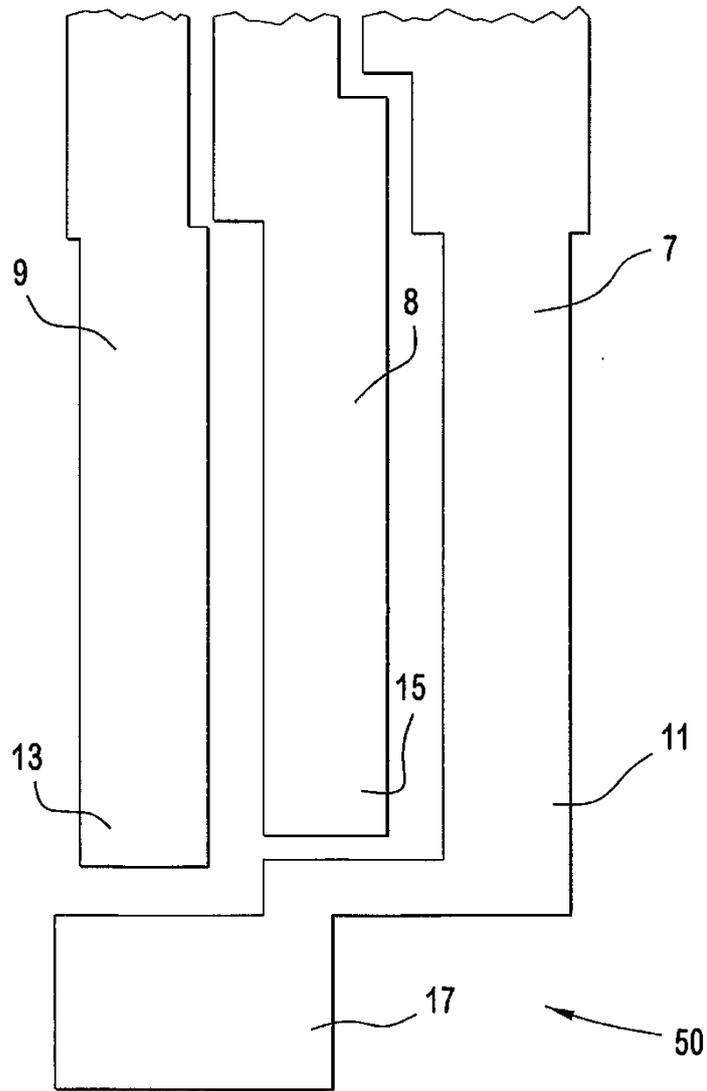


FIG. 8C

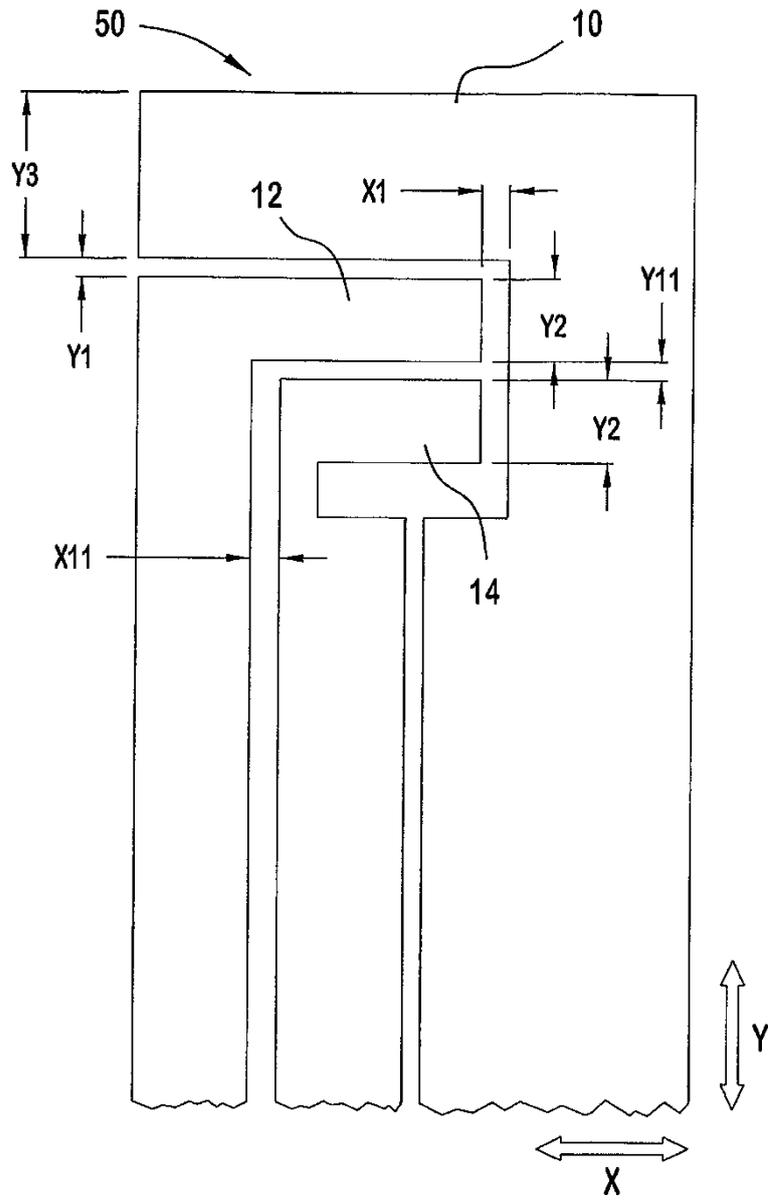


FIG. 8D

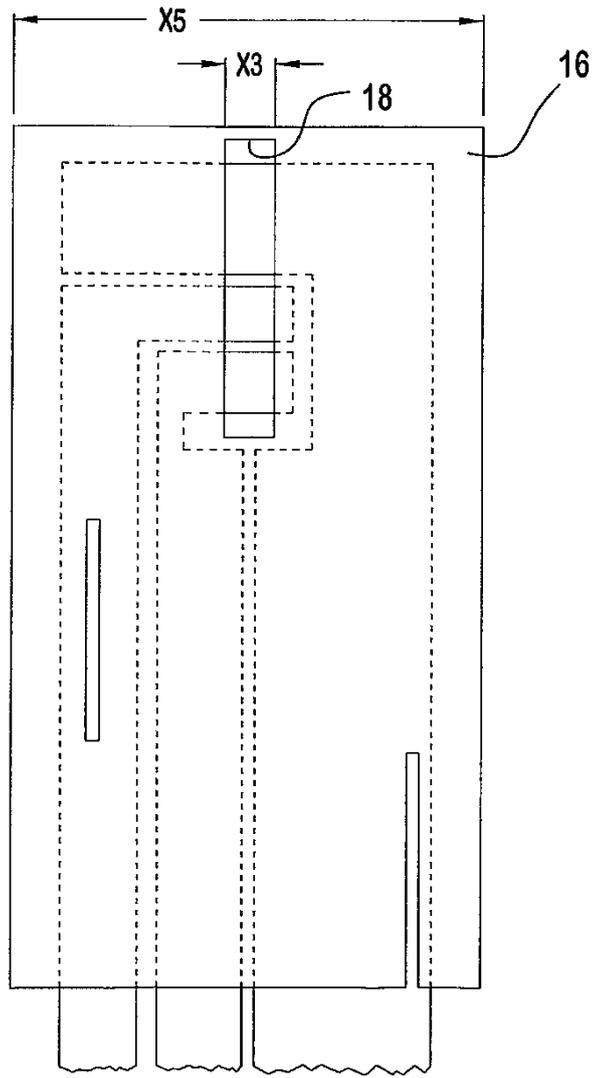


FIG. 8E

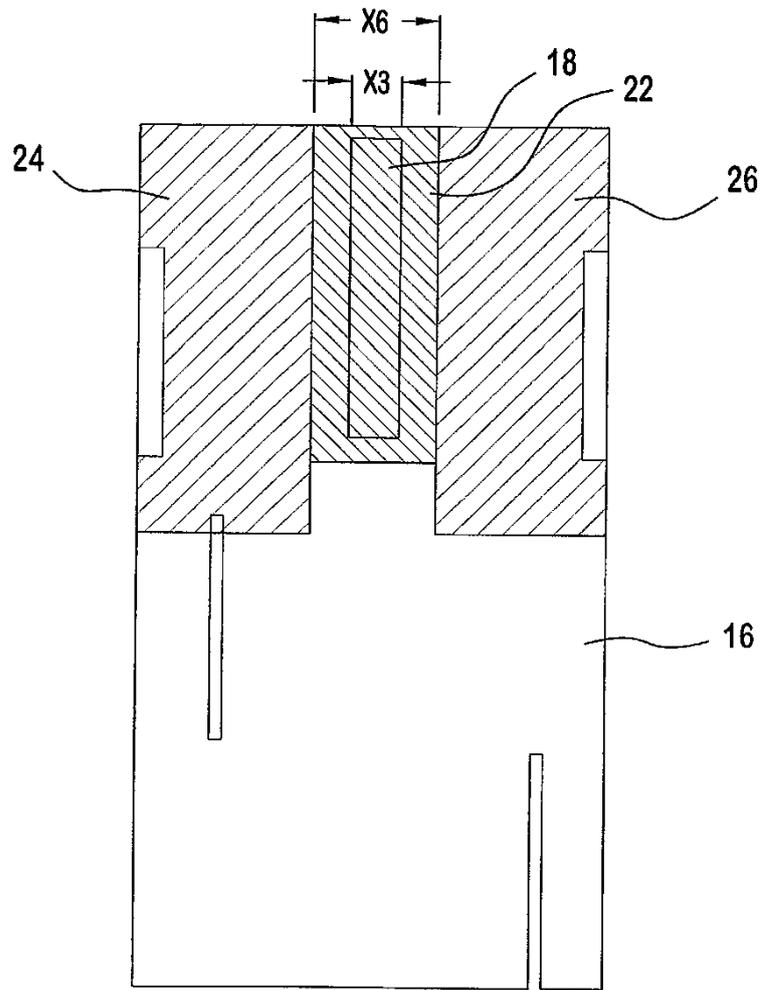


FIG. 8F

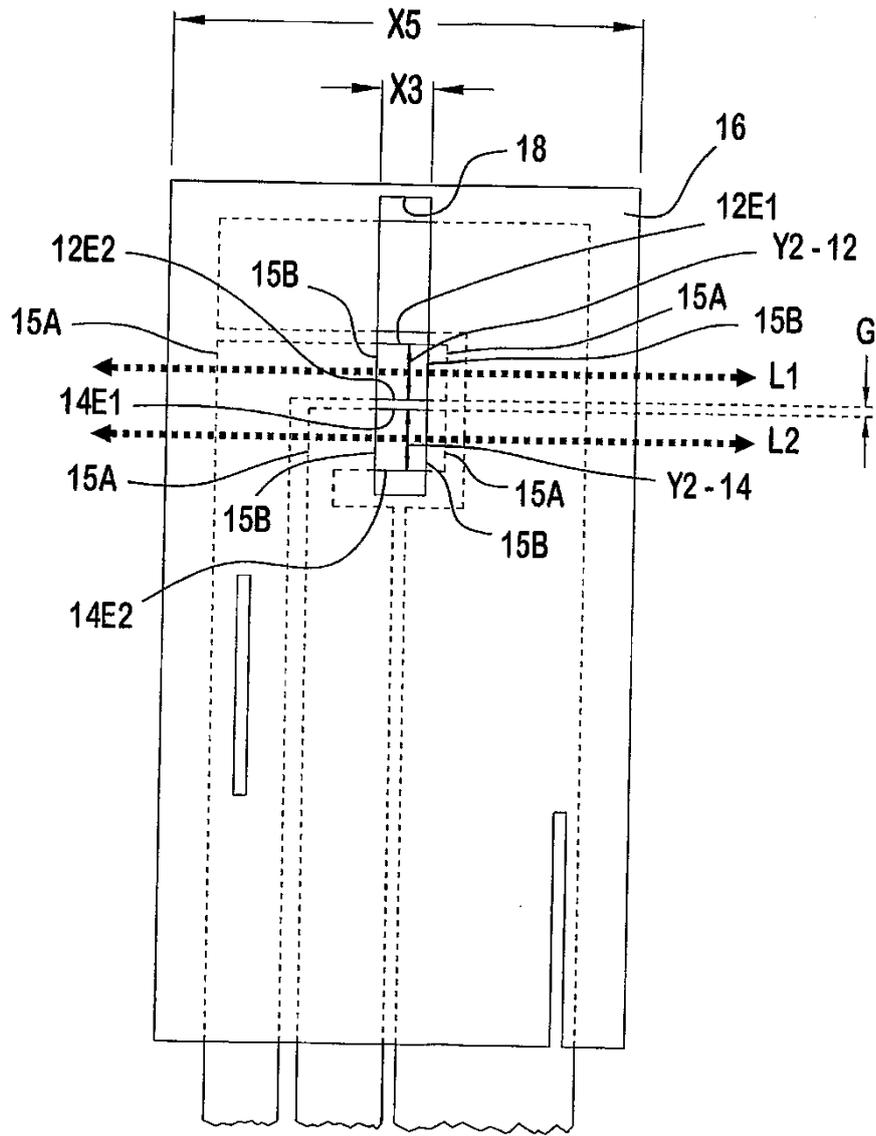


FIG. 9

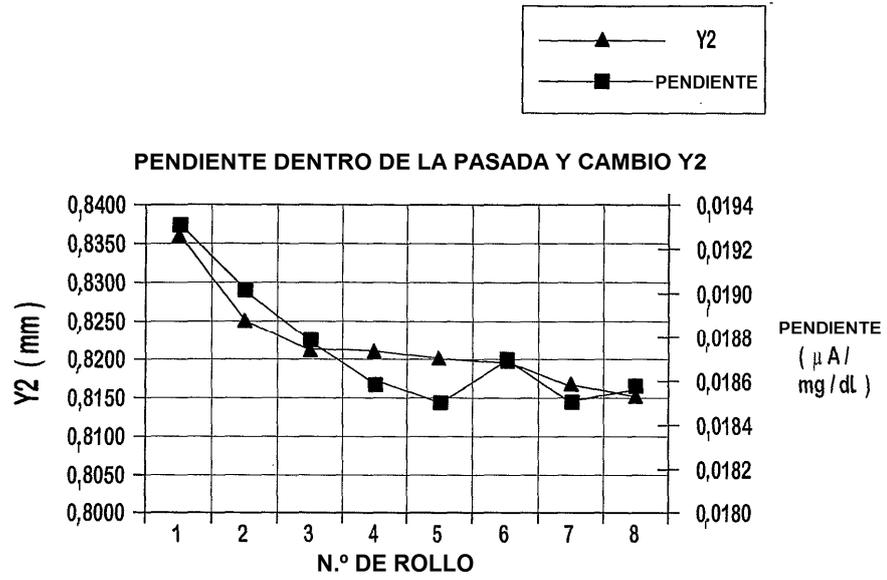


FIG. 10

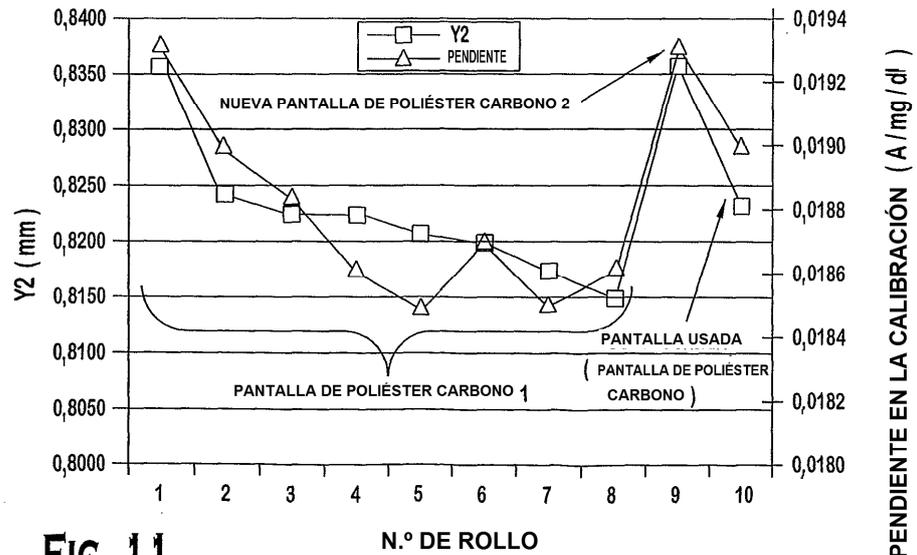


FIG. 11

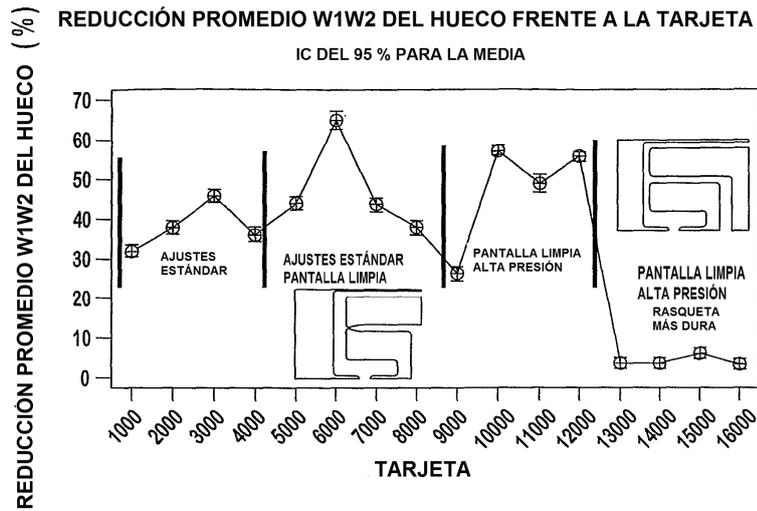


FIG. 14

REDUCCIÓN PROMEDIO W1W2 DEL HUECO FRENTE A LA TARJETA FRENTE A LA PRESIÓN DE LA RASQUETA

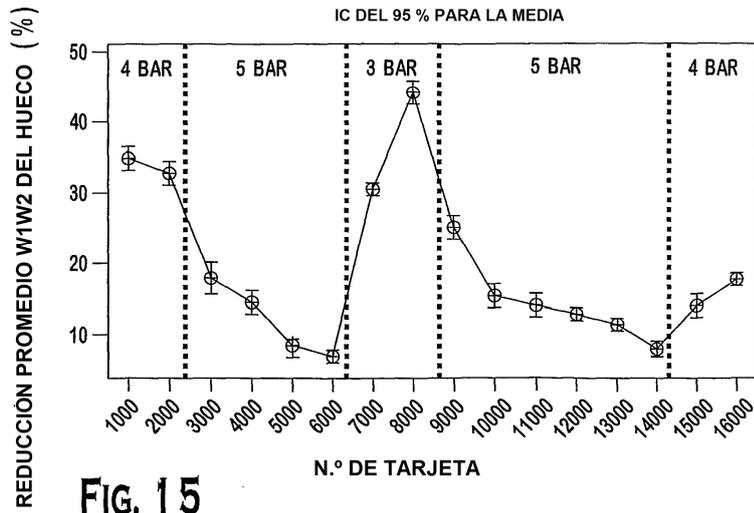


FIG. 15

HUECO PROMEDIO W1W2 frente a DUREZA DE LA RASQUETA Y PRESIÓN DE LA RASQUETA

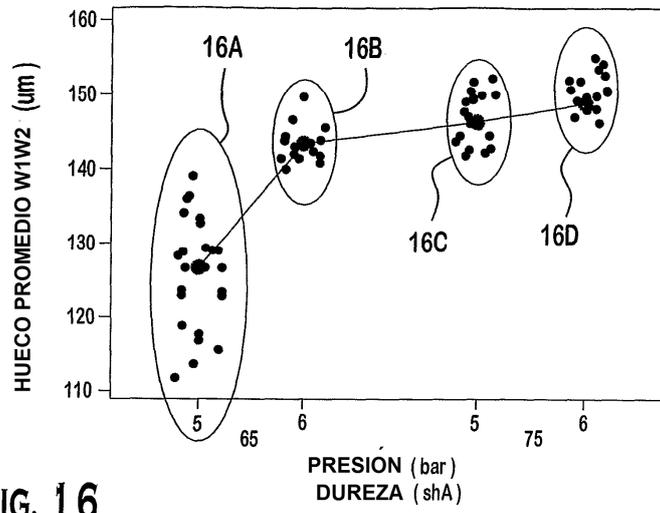


FIG. 16

GROSOR FRENTE AL TIPO DE PANTALLA DOE 1

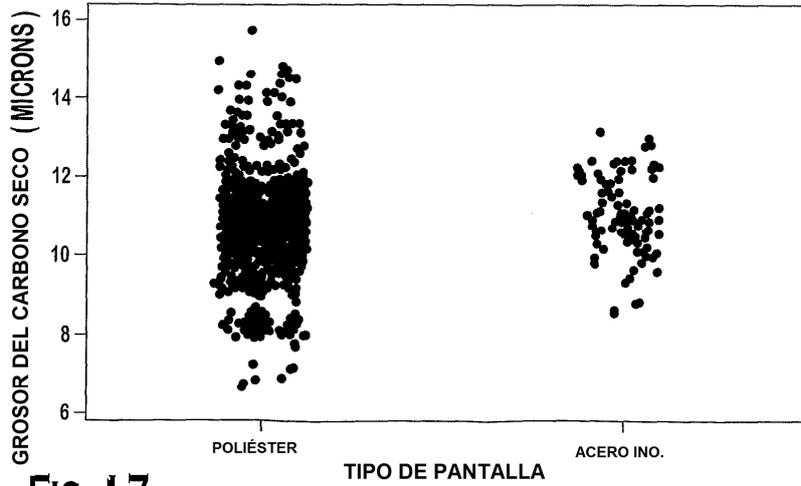
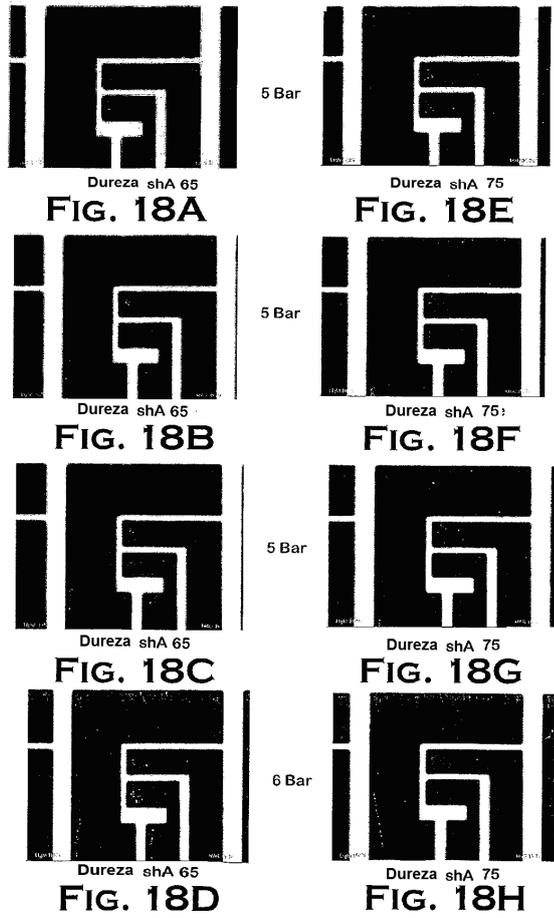


FIG. 17



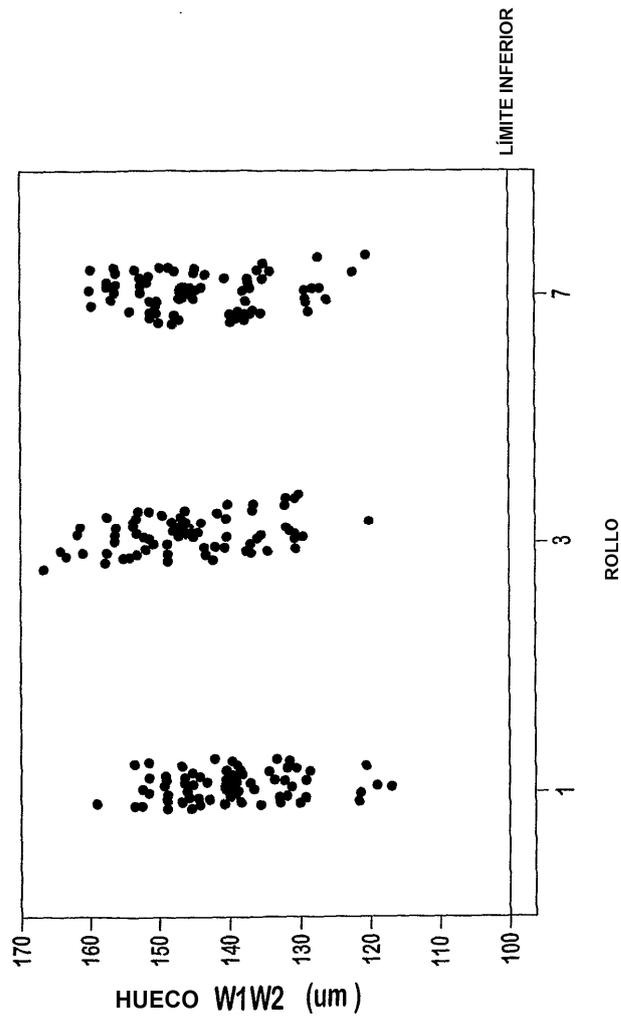


FIG. 19

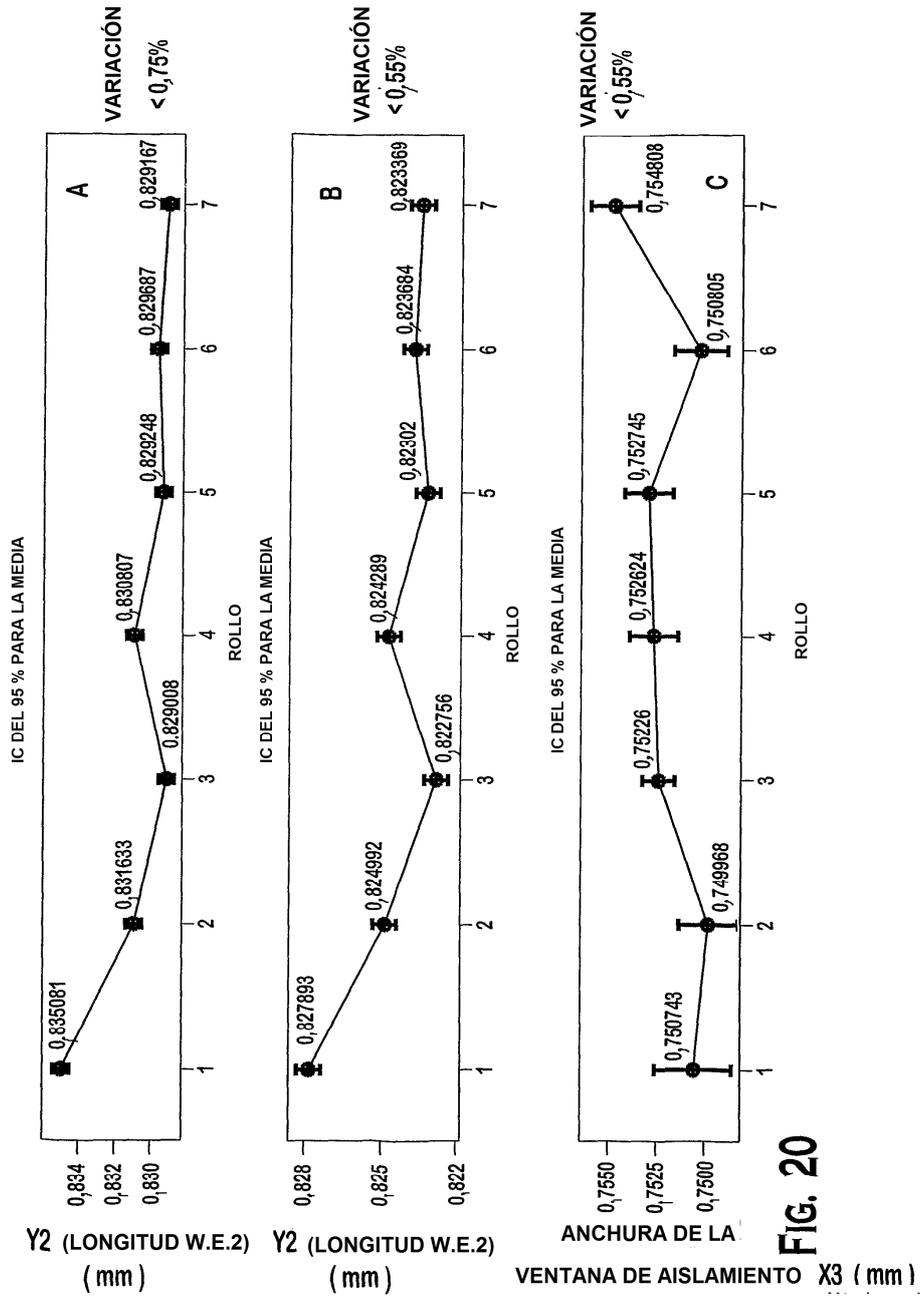


FIG. 20

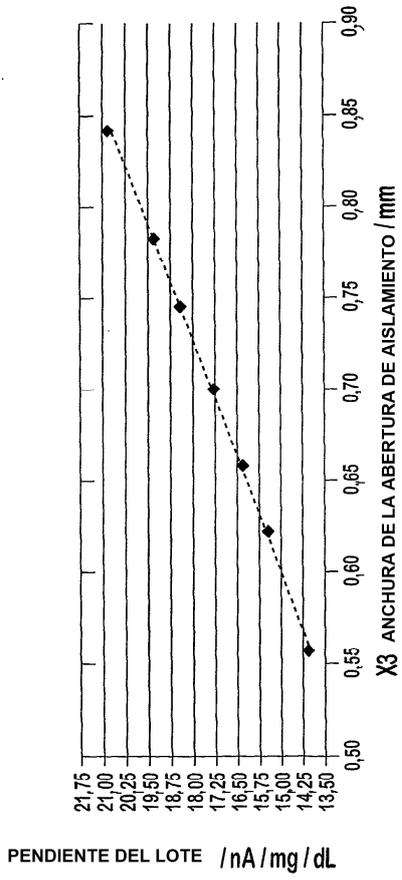


FIG. 21

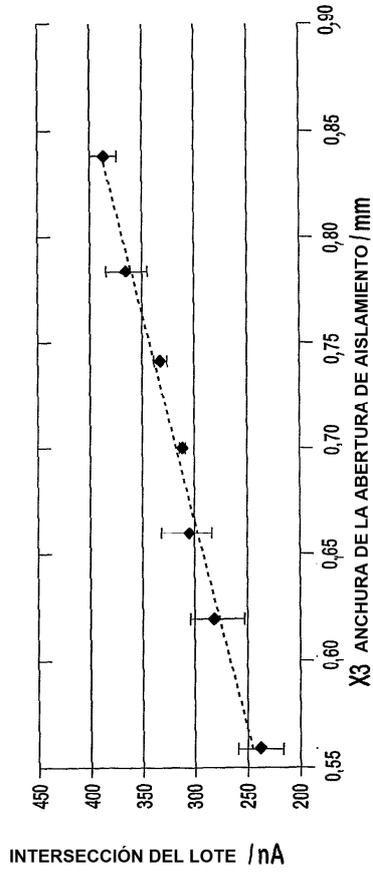


FIG. 22

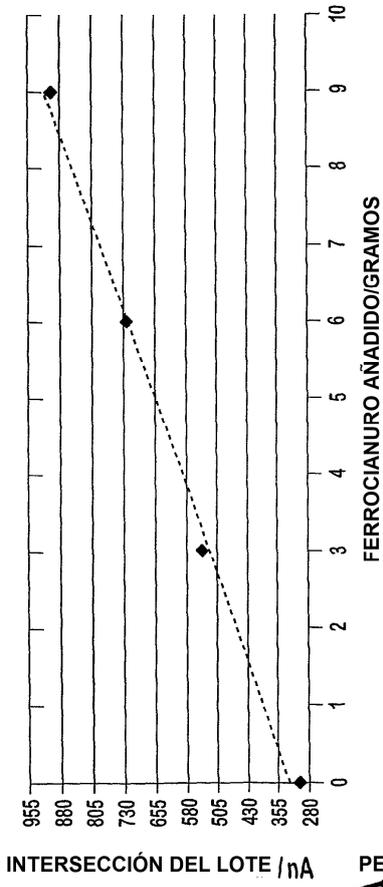


FIG. 23A

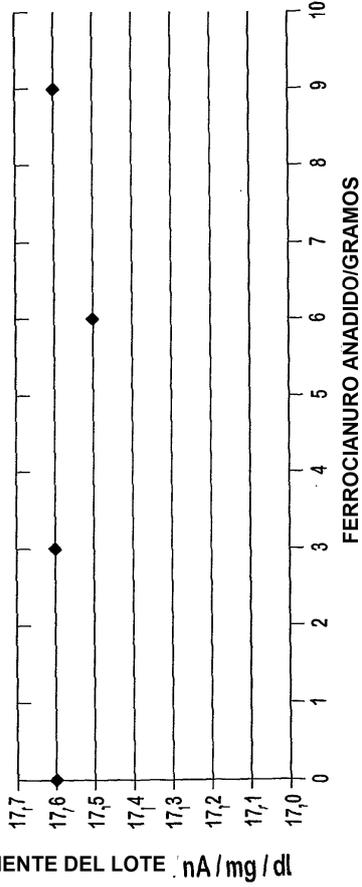


FIG. 24

INTERSECCIÓN PROMEDIO OBTENIDA EN LA CALIBRACIÓN PARA ULTRALOTES FABRICADOS USANDO EL LOTE FE FERCIANURO...128 EN FUNCIÓN DE LA CARGA TOTAL DE FERROCIANURO
 LOS PUNTOS SON EL PROMEDIO DE 69 LOTES CON 0,2 g AÑADIDOS, 61 LOTES CON 1,2 g AÑADIDOS Y 52 LOTES CON 3,3 g AÑADIDOS

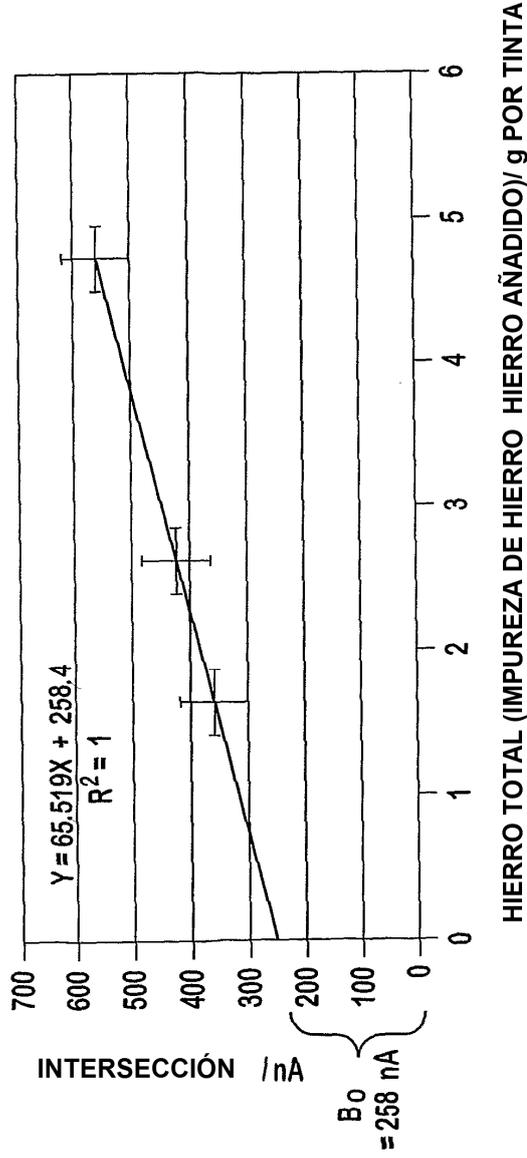


FIG. 23B

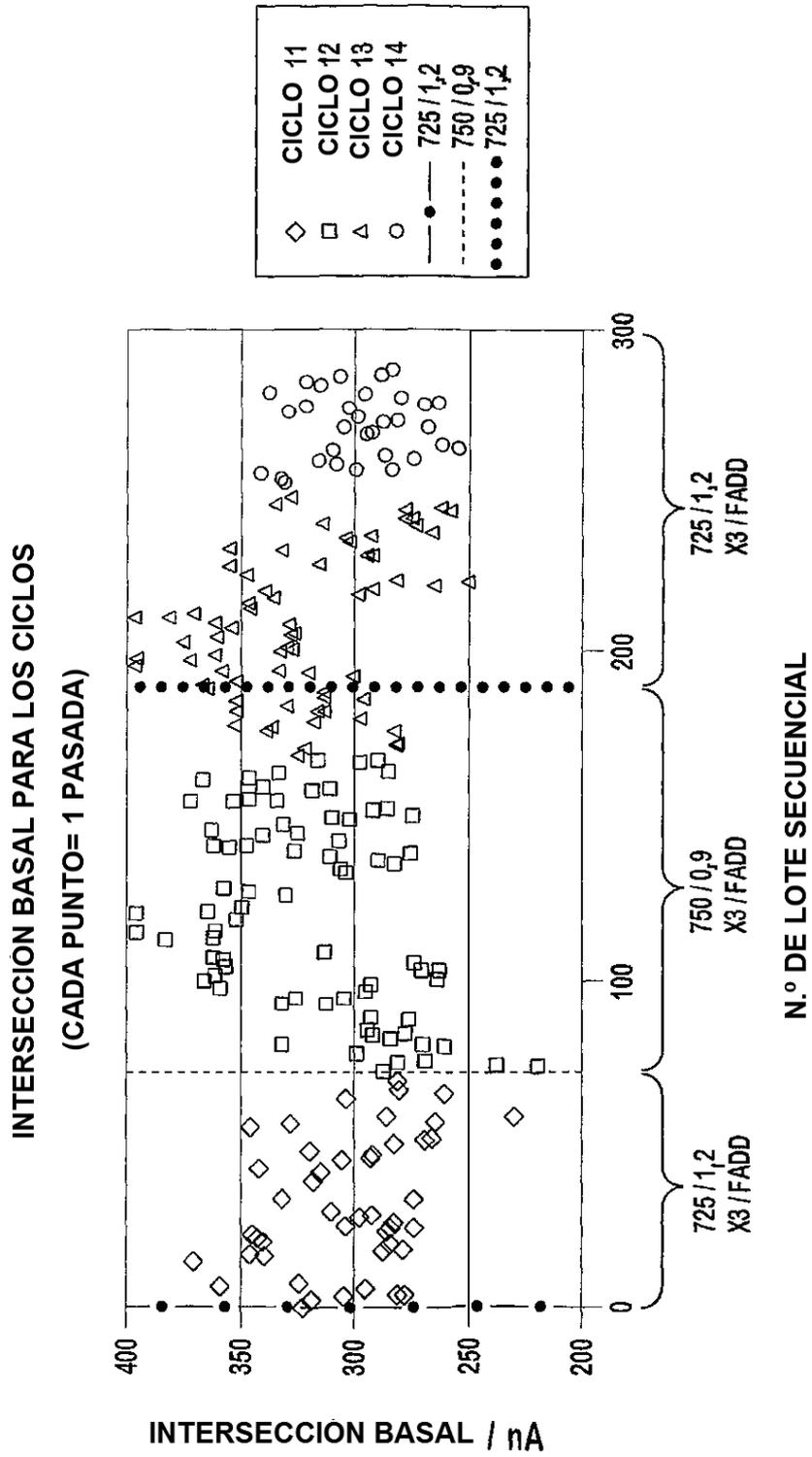


FIG. 23C

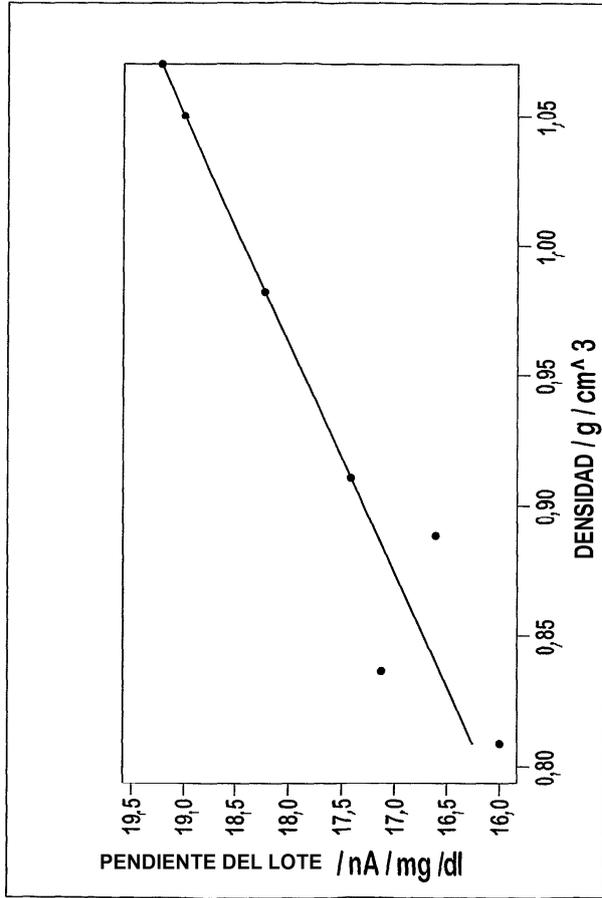


FIG. 25

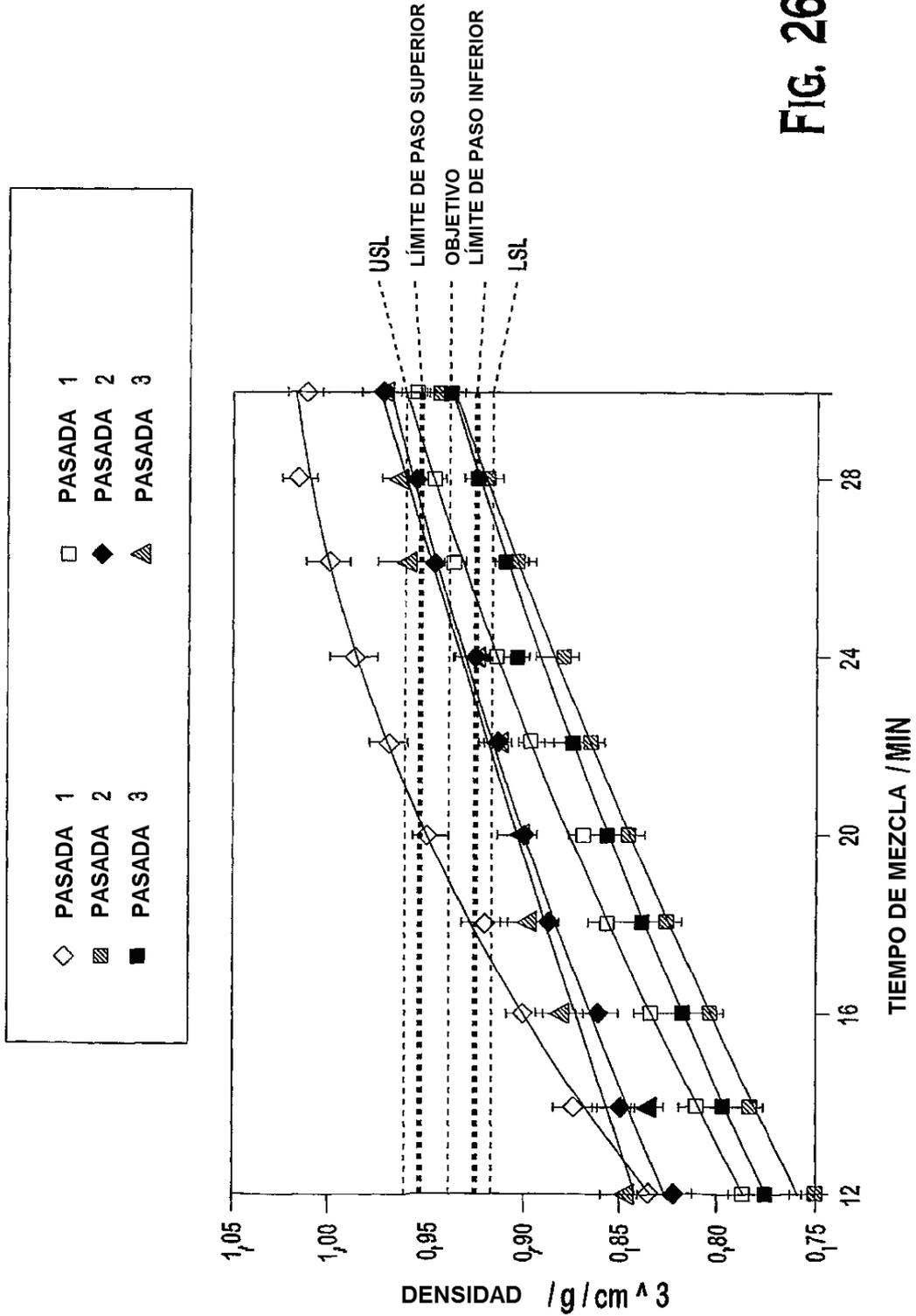


FIG. 26A

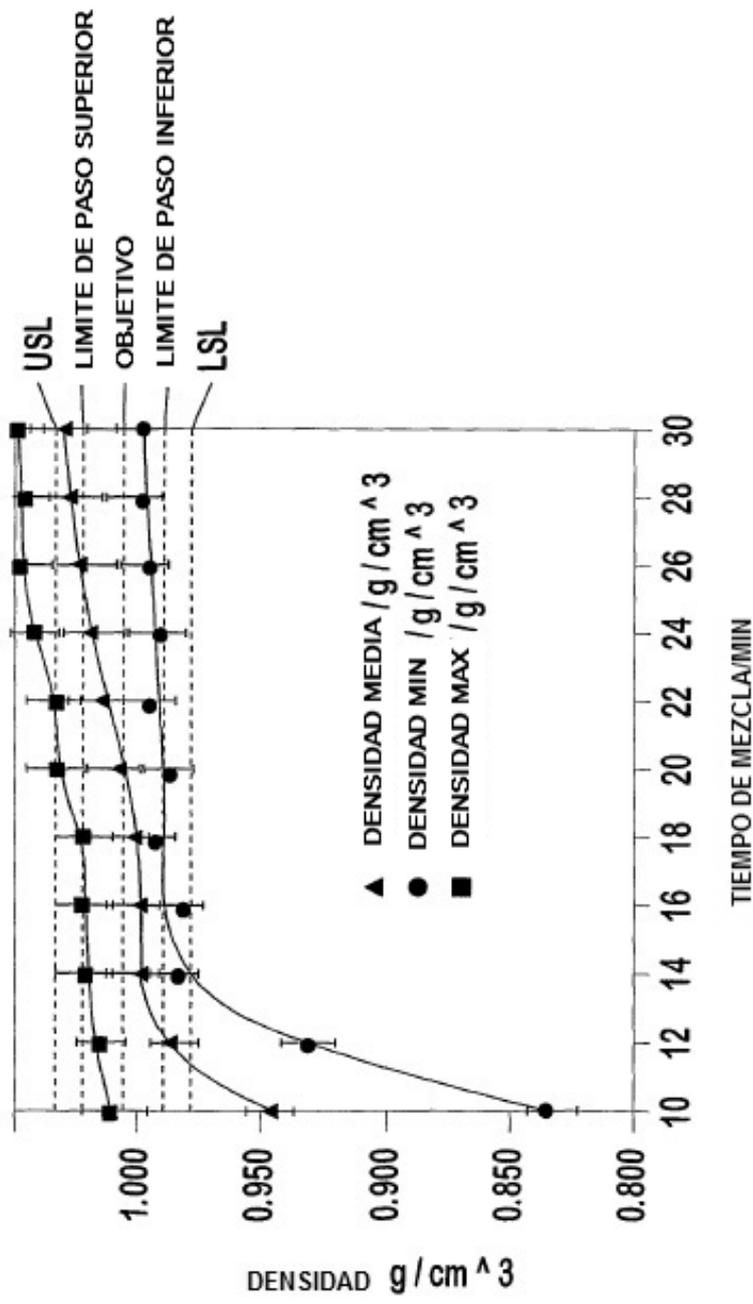


FIG. 26B

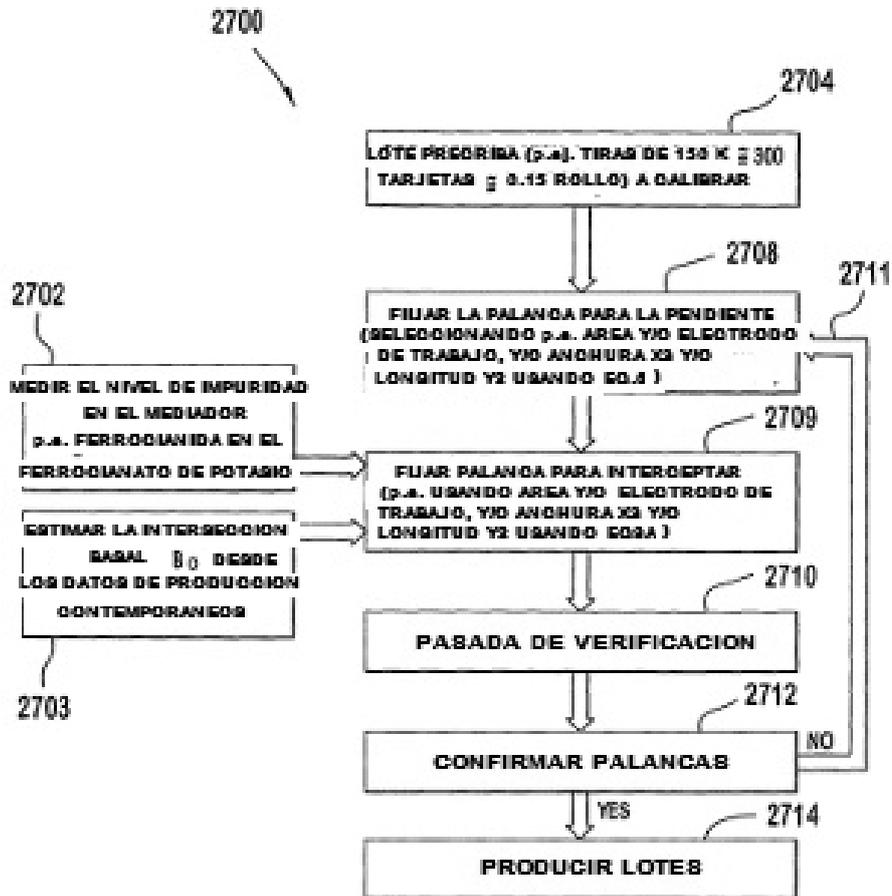


FIG. 27A

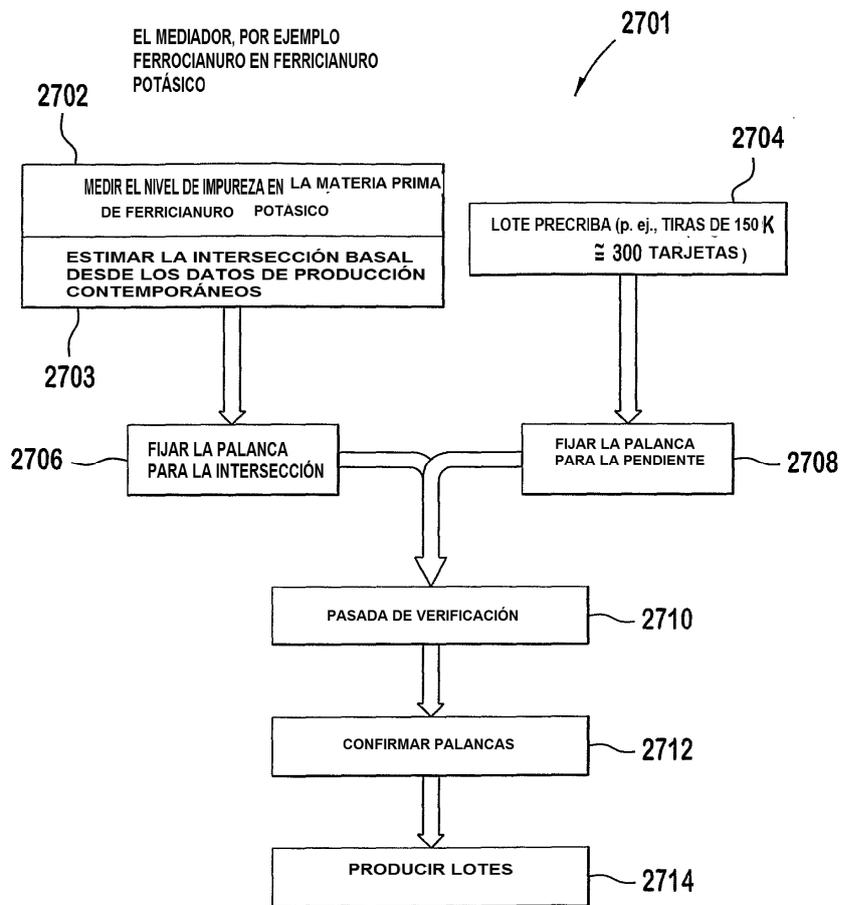


FIG. 27B

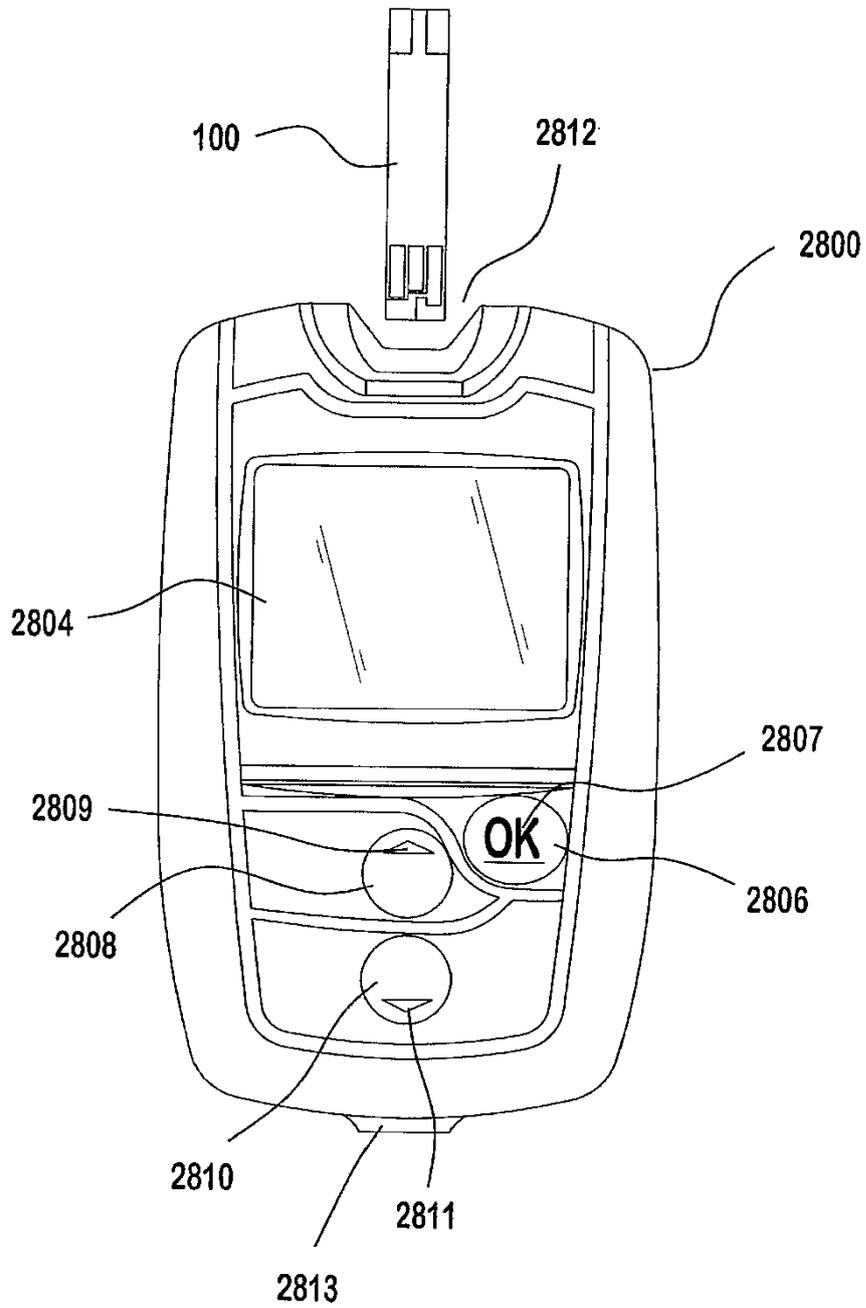


FIG. 28

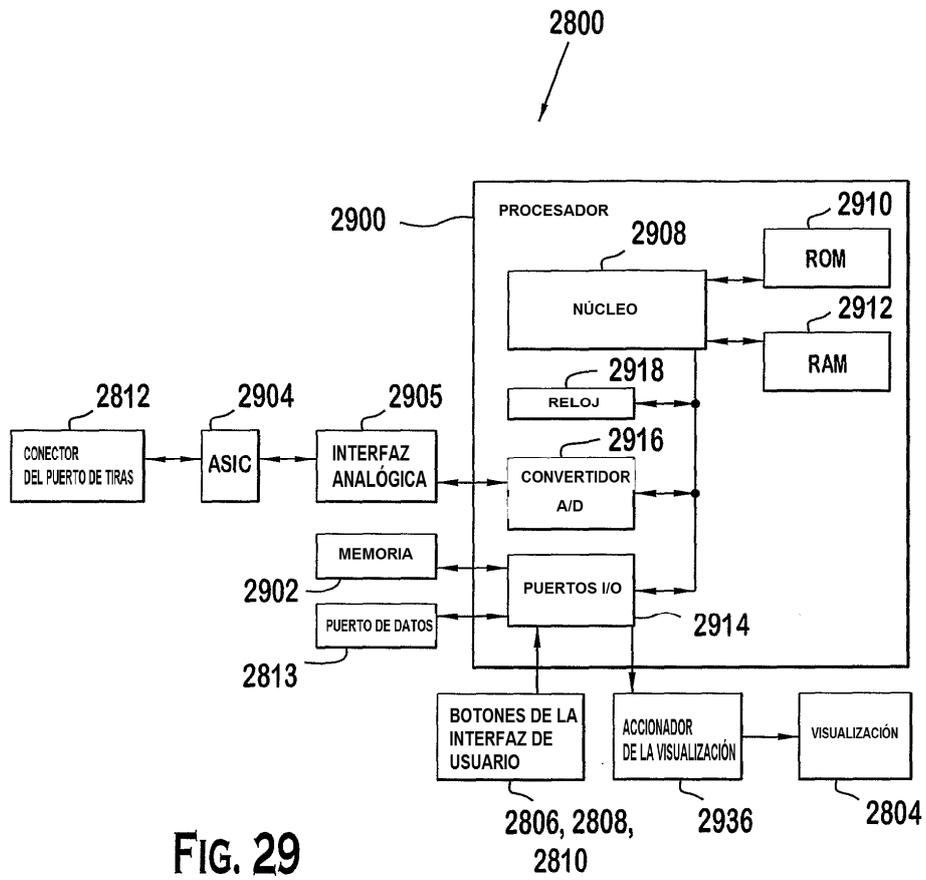


FIG. 29

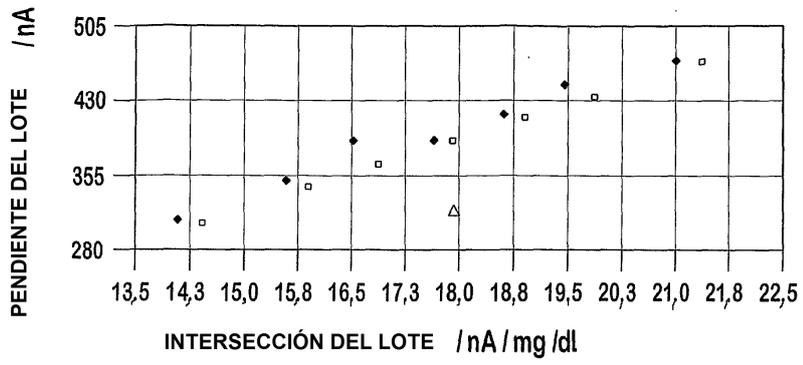


FIG. 30

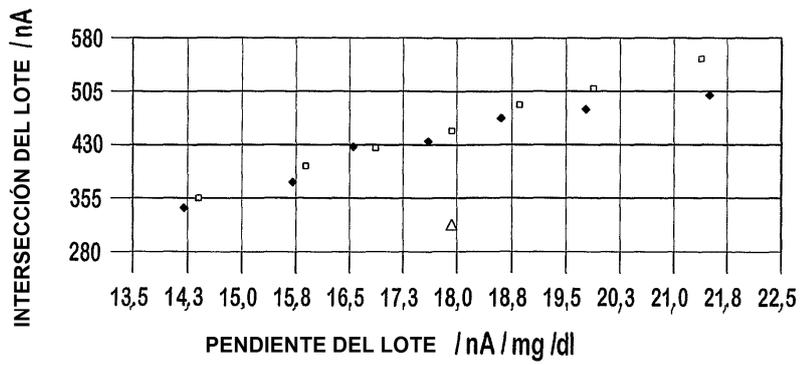


FIG. 31

INTERSECCIÓN OBJETIVO:
CANTIDAD DE FERROCIOANURO AÑADIDO REQUERIDO PARA ALCANZAR UNA INTERSECCIÓN OBJETIVO
 (p. ej., 436mA OR 487 mA) EN FUNCIÓN DE LA CARGA DE LA IMPUREZA DE FERROCIOANURO

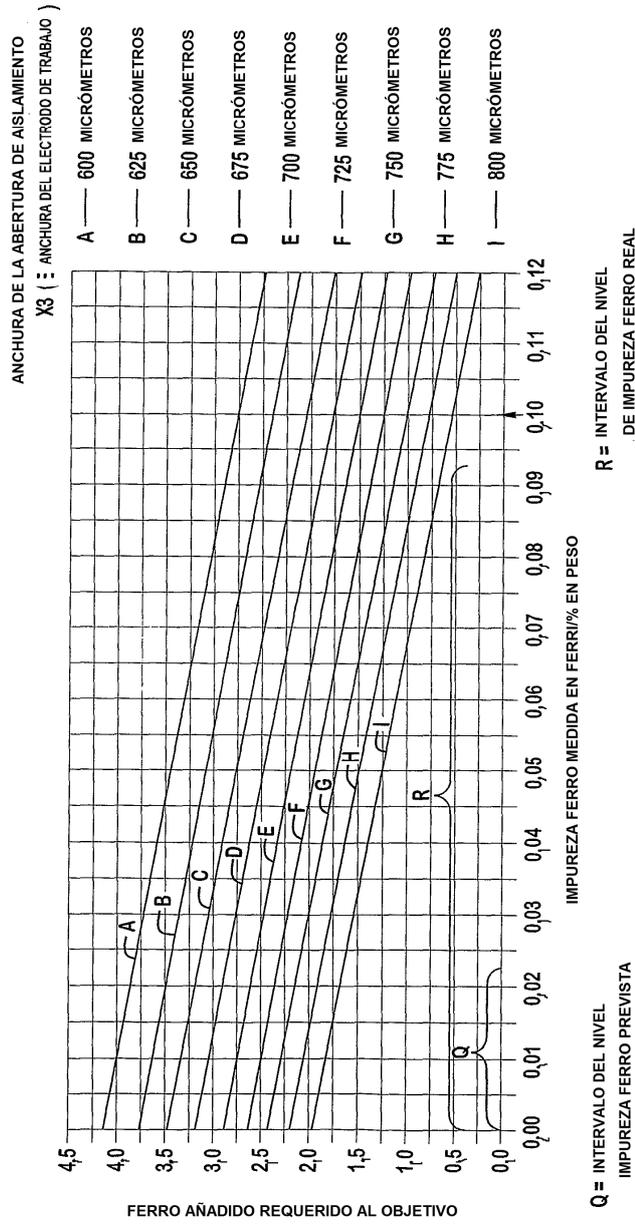


FIG. 32