

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 660 987**

51 Int. Cl.:

G01N 27/327 (2006.01)

G01N 33/49 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.08.2014 PCT/EP2014/068318**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.03.2015 WO15028578**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.08.2014 E 14757923 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.01.2018 EP 3039414**

54 Título: **Método y sistema para determinar señales de medición errónea durante una secuencia de medición de prueba**

30 Prioridad:
29.08.2013 US 201314013516

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.03.2018

73 Titular/es:
**LIFESCAN SCOTLAND LIMITED (100.0%)
Beechwood Business Park North Inverness
Inverness-Shire IV2 3ED, GB**

72 Inventor/es:
MALECHA, MICHAEL

74 Agente/Representante:
IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

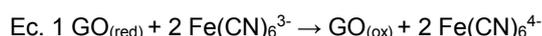
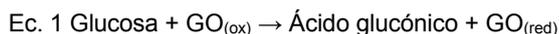
ES 2 660 987 T3

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

DESCRIPCIÓN

Método y sistema para determinar señales de medición errónea durante una secuencia de medición de prueba**Antecedentes**

5 Las tiras reactivas electroquímicas de glucosa, como aquellas usadas en el kit de pruebas de sangre total OneTouch®Ultra®, que está disponible en LifeScan, están diseñadas para medir la concentración de glucosa en una muestra de sangre de pacientes con diabetes. La medición de glucosa puede basarse en la oxidación selectiva de glucosa por la enzima glucosa oxidasa (GO). Las reacciones que pueden ocurrir en una tira reactiva de glucosa se resumen más abajo en las Ecuaciones 1 y 2:



15 Como se ilustra en la Ecuación 1, la glucosa se oxida para dar ácido glucónico por la forma oxidada de glucosa oxidasa ($\text{GO}_{(\text{ox})}$). Debería señalarse que $\text{GO}_{(\text{ox})}$ también puede ser referido como una “enzima oxidada”. Durante la reacción en la Ecuación 1, la enzima oxidada $\text{GO}_{(\text{ox})}$ se convierte en su estado reducido, que puede expresarse como $\text{GO}_{(\text{red})}$ (esto es, “enzima reducida”). Después, la enzima reducida $\text{GO}_{(\text{red})}$ se vuelve a oxidar y vuelve a $\text{GO}_{(\text{ox})}$ mediante la reacción con $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$ (referido como el mediador oxidado o ferrocianuro) como se ilustra en la Ecuación 2. Durante la regeneración de $\text{GO}_{(\text{red})}$ de vuelta a su estado oxidado $\text{GO}_{(\text{ox})}$, $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$ se reduce hasta $\text{Fe}(\text{CN})_6^{4-}$ (referido como mediador reducido o ferrocianuro).

25 Cuando las reacciones expuestas anteriormente se realizan con un voltaje de prueba aplicado entre dos electrodos, la señal de salida de prueba puede crearse mediante la re-oxidación electroquímica del mediador reducido en la superficie del electrodo. Así, ya que en un ambiente ideal la cantidad de ferrocianuro creado durante la reacción química descrita anteriormente es directamente proporcional a la cantidad de glucosa en la muestra situada entre los electrodos, la señal de salida generada será proporcional al contenido de glucosa de la muestra. Un mediador, como ferrocianuro, es un compuesto que acepta electrones a partir de una enzima como glucosa oxidasa y después dona los electrones a un electrodo. Cuando la concentraciones de glucosa en la muestra aumenta, la cantidad de mediador reducido formado también aumenta; así, hay una relación directa entre la señal de salida de prueba, que resulta de la re-oxidación del mediador reducido, y la concentración de glucosa. En particular, la transferencia de electrones a lo largo de la interfaz eléctrica da como resultado un flujo de una señal de salida (2 moles de electrones para cada mol de glucosa que se oxida). La señal de salida de prueba que resulta de la introducción de glucosa puede, por lo tanto, referirse como señal de salida de glucosa.

40 Debido a que puede ser muy importante conocer la concentración de glucosa en sangre, particularmente en personas con diabetes, se han desarrollado medidores de prueba que usan los principios expuestos anteriormente para permitir que una persona mida su sangre para determinar su concentración de glucosa en un momento dado. El medidor de prueba detecta la señal de salida de glucosa generada y la convierte en una lectura de concentración de glucosa usando un algoritmo que relaciona la señal de salida de prueba con una concentración de glucosa por medio de una simple fórmula matemática. En general, los medidores de pruebas funcionan junto con una tira reactiva desechable que puede incluir una cámara receptora de muestra y al menos dos electrodos dispuestos dentro de la cámara receptora de muestra además de la enzima (por ejemplo, glucosa oxidasa) y el mediador (por ejemplo, ferrocianuro). En uso, el usuario pincha su dedo u otro sitio conveniente para inducir sangrado e introduce una muestra de sangre en la cámara receptora de sangre, comenzando así la reacción química expuesta anteriormente.

50 WO2012/153535 desvela la realización de mediciones en intervalos específicos en diferentes periodos de medición y calcula diferencias entre ciertos valores. Se calcula un primer conjunto de diferencias sustrayendo valores tomados en el segundo periodo de medición de valores correspondientes tomados en el primer periodo de medición. Se calcula un segundo conjunto de diferencias sustrayendo valores del primer conjunto de diferencias de cada uno. Al comparar el segundo conjunto de diferencias con los valores umbrales, se determina si ha ocurrido un error durante la medición, por ejemplo, un “error de movimiento de reactivo” o “error de exposición”.

Resumen de la divulgación

60 En un aspecto, los solicitantes han concebido un sistema para medición de glucosa que incluye al menos un biosensor y un medidor. El biosensor tiene una pluralidad de electrodos que incluyen al menos dos electrodos con un reactivo dispuesto en los mismos. El medidor incluye un microcontrolador acoplado a una fuente de potencia, memoria y la pluralidad de electrodos del biosensor. En este sistema, el microcontrolador está configurado para impulsar una señal a al menos dos electrodos cuando una muestra de fluido con una glucosa se deposita próxima a al menos dos electrodos para comenzar una secuencia de medición de prueba durante una reacción electroquímica de la glucosa en la muestra de fluido con el reactivo; medir una señal de salida de al menos un electrodo durante la

reacción electroquímica en una serie de intervalos de tiempo para obtener una magnitud de la señal de salida para cada intervalo de tiempo (i); determinar un diferencial de salida como una diferencia en las respectivas magnitudes de la señal de salida durante al menos dos intervalos consecutivos de tiempo dentro de una ventana de tiempo predeterminado durante la secuencia de medición de prueba; si el diferencial de salida es mayor que un umbral predeterminado, entonces se incrementa un valor índice como igual a la suma del valor previo del índice y el diferencial de salida, y si el índice es mayor o igual a un valor índice predeterminado, entonces se anuncia un error o se calcula de otra manera el valor de glucosa a partir de la señal de salida y se anuncia el valor de glucosa.

En otro aspecto más, el solicitante proporciona un método para determinar un valor de glucosa a partir de una muestra de fluido con un sistema. El sistema incluye un biosensor que tiene al menos dos electrodos y un reactivo dispuesto en los mismos y un medidor de glucosa que tiene un microcontrolador configurado para conectar con el biosensor y con una memoria y una fuente de potencia. El método puede conseguirse: iniciando un comienzo de una secuencia de medición de prueba después de la deposición de una muestra de fluido próxima al menos a dos electrodos del biosensor; aplicando una señal de entrada a la muestra de fluido para provocar una transformación de glucosa a un subproducto enzimático; midiendo la señal de salida transitoria de la muestra de fluido sobre una ventana de tiempo predeterminado desde el inicio de la secuencia de prueba, incluyendo la medición el muestreo de una señal de salida desde al menos un electrodo durante la reacción electroquímica durante una serie de intervalos de tiempo para obtener una magnitud de la señal de salida para cada intervalo de tiempo; determinando un diferencial de salida como una diferencia en las respectivas magnitudes de la señal de salida durante al menos dos intervalos consecutivos de tiempo dentro de una ventana de tiempo predeterminado durante la secuencia de medición de prueba; si el diferencial de salida es mayor que cero, entonces se fija un valor índice igual a la suma del valor previo del índice y del diferencial de salida. Si de otra manera el índice es mayor que un valor índice predeterminado, entonces se anuncia un error, y se calcula de otra manera un valor de glucosa de la muestra de fluido y se anuncia el valor de glucosa.

En cuando a estos aspectos, las siguientes características también pueden utilizarse en varias combinaciones con estos aspectos previamente desvelados: la ventana de tiempo predeterminado comprende desde aproximadamente 1 segundo después de un inicio de una secuencia de prueba a aproximadamente 8 segundos después del inicio de la secuencia de prueba; el valor de índice predeterminado comprende aproximadamente 2 microamperios y el umbral predeterminado comprende aproximadamente 0,5 microamperios; la ventana de tiempo predeterminado comprende desde aproximadamente 2 segundos después del inicio de una secuencia de prueba a aproximadamente 8 segundos después del inicio de la secuencia de prueba; el valor del índice predeterminado comprende aproximadamente 5 y el umbral predeterminado comprende aproximadamente 150; el cálculo del valor de glucosa comprende medir una magnitud de la señal de salida próxima a un intervalo de tiempo predeterminado desde el inicio de la secuencia de prueba y utilizar una ecuación de la forma:

Estas y otras realizaciones, características y ventajas serán aparente para aquellos expertos en la técnica cuando se tome como referencia la siguiente descripción más detallada de las realizaciones ejemplares de la invención junto con los dibujos acompañantes que se describen primero brevemente.

Breve descripción de los dibujos

Los dibujos acompañantes, que aquí se incorporan y constituyen parte de esta especificación, ilustran realizaciones preferentes en el presente de la invención y, junto con la descripción general dada anteriormente y la descripción detallada dada más abajo, sirven para explicar características de la invención (donde los mismos números representan los mismos elementos), donde:

La Figura 1A ilustra un sistema preferente para medición de glucosa en sangre.

La Figura 1B ilustra los varios componentes dispuestos en el medidor de la Figura 1A.

La Figura 1C ilustra una vista en perspectiva de una tira reactiva montada adecuada para su uso en el sistema y métodos aquí desvelados;

La Figura 1D ilustra una vista en despiece en perspectiva de una tira reactiva no montada adecuada para su uso en el sistema y métodos aquí desvelados;

La Figura 1E ilustra una vista aumentada en perspectiva de una parte proximal de la tira reactiva adecuada para su uso en el sistema y métodos aquí desvelados;

La Figura 2 ilustra una vista inferior en planta de una realización de una tira reactiva aquí desvelada;

La Figura 3 ilustra una vista lateral en planta de a tira reactiva de la Figura 2;

La Figura 4A ilustra una vista superior en planta de la tira reactiva de la Figura 3;

La Figura 4B ilustra una vista lateral parcial de una parte proximal de la tira reactiva de la Figura 4A;

La Figura 5 ilustra un esquema simplificado que muestra un medidor de prueba que interactúa eléctricamente con partes de una tira reactiva aquí desvelada;

La Figura 6A muestra un ejemplo de una forma de onda potencial tri-pulso aplicada por el medidor de prueba de la Figura 5 al electrodo de trabajo y contador durante intervalos de tiempo prescritos;

La Figura 6B muestra una señal de salida transitoria generada por CT que prueba una muestra de fluido;

La Figura 7A ilustra salidas de señal transitoria que pueden ser erróneas y por lo tanto inadecuadas para el ensayo de analitos.

La Figura 7B ilustra una comparación entre señales transitorias normales y erróneas;

La Figura 7C ilustra la gran preferencia para una medición de glucosa en 100 mg/dL.

5 La Figura 8 ilustra un diagrama lógico en las técnicas concebidas por los inventores para detectar el error durante un proceso de medición de glucosa.

Modos de realizar la invención

10 La siguiente descripción detallada debería leerse con referencia a los dibujos, donde los mismos elementos en diferentes dibujos están idénticamente numerados. Los dibujos, que no son necesariamente a escala, representan realizaciones seleccionadas y no pretenden limitar el alcance de la invención. La descripción detallada ilustra a modo de ejemplo, y no a modo de limitación, los principios de la invención. La descripción posibilitará
15 claramente a un experto en la técnica a usar la invención, y describe varias realizaciones, adaptaciones, variaciones, alternativas y usos de la invención, incluyendo lo que se cree que en el presente es el mejor modo de realizar la invención.

20 Como aquí se usan, los términos “alrededor de” o “aproximadamente” para cualquier valor numérico o rango indican una tolerancia dimensional adecuada que permite que parte o todos los componentes funcionan para su fin previsto como aquí se describe. Más específicamente, “alrededor de” o “aproximadamente” pueden referirse al rango de valores $\pm 10\%$ del valor indicado, por ejemplo, “aproximadamente 90%” puede referirse al rango de valores de 81% a 99%. Además, como aquí se usan, los términos “paciente”, “huésped”, “usuario” y “sujeto” pueden referirse a cualquier humano o animal sujeto y no pretenden limitarse a sistemas o métodos para uso humano, aunque el uso de la invención objeto en un paciente humano representa una realización preferente. Como aquí se usa, “señal oscilante” incluye señales de voltaje o señales de corriente que, respectivamente, cambian la polaridad o la dirección alterna de corriente o que son multi-direccionales. Aquí también usada, la expresión “señal eléctrica” o “señal” pretende incluir señal de corriente directa, señal alternativa o cualquier señal dentro del espectro electromagnético. Los términos “procesador”, “microprocesador” o “microcontrolador” pretenden tener el mismo significado y pretenden usarse intercambiamente.
25

30 La Figura 1A ilustra un sistema de gestión de diabetes que incluye un medidor 100 y un biosensor en forma de una tira reactiva de glucosa 62. Hay que señalar que el medidor (unidad medidora) puede ser referido como una unidad de medición y gestión de analito, un medidor de glucosa, un medidor y un dispositivo para medición de analito. En una realización, la unidad medidora puede combinarse con un dispositivo de administración de insulina, un dispositivo adicional para pruebas de analitos y un dispositivo de administración de fármacos. La unidad medidora puede estar conectada a un ordenador remoto o un servidor remoto por medio de un cable o una tecnología inalámbrica adecuada como, por ejemplo, GSM, CDMA, BlueTooth, WiFi y similares.
35

40 En referencia de nuevo a la Figura 1A, el medidor de glucosa o la unidad medidora 100 puede incluir una caja 11, botones de interfaz de usuario (16, 18 y 20), un monitor 14 y una abertura de puerto de tira 23. Los botones de interfaz de usuario (16, 18 y 20) pueden estar configurados para permitir la entrada de datos, navegación de menús y ejecución de comandos. Los botones de interfaz de usuario 18 pueden tener la forma de un conmutador de dos direcciones. Los datos pueden incluir valores representativos de concentración de analito y/o información que se relaciona con el estilo de vida diaria de un individuo. La información que se relaciona con el estilo de vida diaria puede incluir la ingesta de comida, uso de medicación, frecuencia de revisiones de salud y condición de salud general y niveles de ejercicio de un individuo. Los componentes electrónicos del medidor 100 pueden estar dispuestos en una placa base 34 que están dentro de la caja 11.
45

50 La Figura 1B ilustra (en una forma esquemática simplificada) los componentes electrónicos dispuestos sobre una superficie superior de la placa base 34. Sobre la superficie superior, los componentes electrónicos incluyen un conector de puerto de tira 22, un circuito amplificador operacional 35, un microcontrolador 38, un conector de monitor 14A, una memoria no volátil 40, un reloj 42 y un módulo inalámbrico 46. Sobre la superficie superior, los componentes electrónicos pueden incluir un conector de batería (no mostrado) y un puerto de datos 13. El microcontrolador 38 está eléctricamente conectado al conector de puerto de tira 22, al circuito amplificador operacional 35, al primer módulo inalámbrico 46, al monitor 14, a la memoria no volátil 40, al reloj 42, batería, puerto de datos 13 y a los botones de interfaz de usuario (16, 18 y 20).
55

60 El circuito amplificador operacional 35 puede incluir dos o más amplificadores operacionales configurados para proporcionar una parte de la función de potencióstato y la función de medición de señal. La función de potencióstato puede referirse a la aplicación de un voltaje de prueba entre al menos dos electrodos de una tira reactiva. La función de corriente puede referirse a la medición de una señal resultante del voltaje de prueba aplicado. La medición de señal puede realizarse con una conversor de corriente a voltaje. El microcontrolador 38 puede tener forma de un microprocesador de señal mixta (PSM) como, por ejemplo, Texas Instrument MSP 430. El TI-MSP 430 puede estar configurado para realizar una parte de la función de potencióstato y la función de medición de señal. Además, el MSP 430 puede también incluir una memoria volátil y una memoria no volátil. En otra realización,
65

muchos de los componentes electrónicos pueden estar integrados en el microcontrolador en forma de un circuito integrado de aplicación específica (CIAE).

5 El conector de puerto de tira 22 puede estar configurado para formar una conexión eléctrica con la tira reactiva. El conector de monitor 14A puede estar configurado para unirse al monitor 14. El monitor 13 puede tener forma de un monitor de cristal líquido para presentar los niveles medidos de glucosa y para facilitar la entrada de información relacionada con el estilo de vida. El monitor 14 puede incluir opcionalmente una luz trasera. El puerto de datos 13 puede aceptar un conector adecuado unido a un cable conector, permitiendo así que el medidor de glucosa 100 pueda unirse a un dispositivo externo como un ordenador personal. El puerto de datos 13 puede ser cualquier 10 puerto que permita la transmisión de datos como, por ejemplo, un puerto en serie, USB o un puerto paralelo. El reloj 42 puede estar configurado para mantener la hora actual relacionada con la región geográfica donde el usuario está situado y también para medir tiempo. La unidad medidora puede estar configurada para conectarse eléctricamente con un suministro de potencia como, por ejemplo, una batería.

15 Las Figs. 1C-1E , 2, 3 y 4B muestran varias vistas de una tira reactiva ejemplar 62 adecuada para su uso con los métodos y sistemas aquí descritos. En una realización ejemplar, se proporciona una tira reactiva 62 que incluye un cuerpo alargado que se extiende desde un extremo distal 80 a un extremo proximal 82, y que tiene bordes laterales 56, 58, como se ilustra en la Fig. 1C. Como se muestra en la Fig. 1D, la tira reactiva 62 incluye una primera capa de electrodo, una segunda capa de electrodo y un separador 60 entre la dos capas de electrodo 64 y 66. La 20 primera capa de electrodo puede incluir un primer electrodo 66, una primera vía de electrodo 76 y una primera almohadilla de contacto 67, donde la primera vía de conexión 76 conecta eléctricamente el primer electrodo 66 con la primera almohadilla de contacto 67, como se muestra en las FIGS. 1D y 4B. Similarmente, la segunda capa de electrodo puede incluir un segundo electrodo 64, una segunda vía de conexión 78 y una segunda almohadilla de contacto 63, donde la segunda vía de conexión 78 conecta eléctricamente el segundo electrodo 64 con la segunda 25 almohadilla de contacto 63, como se muestra en las FIGS. 1D, 2 y 4B. Hay que señalar que el segundo electrodo 64 es una parte de la segunda capa de electrodo que está sobre la capa de reactivo 72, como lo indica la FIG. 4B. como aquí se usan, los términos "capa de electrodo" y "electrodo" se usan intercambiamente para referirse al área general que abarca un electrodo una localización específica para el electrodo. También, el reactivo incluye encima y otros materiales tales como aglutinantes y otros materiales que permiten que el reactivo funcione para su 30 función prevista en un biosensor.

Como se muestra, la cámara receptora de la muestra 61 está definida por el primer electrodo 66, el segundo electrodo 64 y el separador 60 cerca del extremo distal 80 de la tira reactiva 62, como se muestra en la FIG. 1C. El primer electrodo 66 y el segundo electrodo 64 pueden definir la parte inferior y superior de la cámara 35 receptora de muestra 61, respectivamente, como se ilustra en la FIG. 4B. Un área cortada 68 del separador 60 puede definir las paredes laterales de la cámara receptora de muestra 61, como se ilustra en la FIG. 1D. En un aspecto, la cámara receptora de muestra 61 puede incluir puertos 70 que proporcionan una entrada y/o ventilación de muestra, como se muestra en las FIGS. 1C a 1E. Por ejemplo, uno de los puertos puede permitir que una muestra de fluido entre y otro puerto puede permitir la salida de aire.

40 En una realización ejemplar, la cámara receptora de muestra 61 (o célula de prueba o cámara de prueba) puede tener un volumen pequeño. Por ejemplo, la cámara 61 puede tener un volumen en el rango de desde aproximadamente 0,1 microlitros a aproximadamente 5 microlitros, desde aproximadamente 0,2 microlitros a aproximadamente 3 microlitros, o preferentemente desde aproximadamente 0,3 microlitros a aproximadamente 1 45 microlitro. Para proporcionar el volumen de muestra pequeña, el corte 68 puede tener un área en el rango de desde aproximadamente 0,01 cm² a aproximadamente 0,2 cm², desde aproximadamente 0,02 cm² a aproximadamente 0,15 cm², o preferentemente desde aproximadamente 0,03 cm² a aproximadamente 0,08 cm². Además, el primer electrodo 66 y el segundo electrodo 64 pueden estar separados en el rango de aproximadamente 1 micrón a aproximadamente 500 micrones, preferentemente entre aproximadamente 100 micrones y aproximadamente 400 50 micrones, y más preferentemente entre aproximadamente 40 micrones y aproximadamente 200 micrones. La separación relativamente pequeña de los electrodos puede también permitir que ocurra el ciclo de redox, donde el mediador oxidado generado en el primer electrodo 66, puede difundirse al segundo electrodo 64 para reducirse, y posteriormente difundirse de vuelta al primer electrodo 66 para volver a oxidarse. Aquellos expertos en la técnica apreciarán que varios volúmenes, áreas y/o separaciones de electrodos están dentro del espíritu y alcance de la 55 presente divulgación.

En una realización, la primera capa de electrodo y la segunda capa de electrodo pueden ser un material conductor formado por materiales tales como oro, paladio, carbono, plata, platino, óxido de estaño, iridio, indio o combinaciones de los mismos (por ejemplo, óxido de estaño dopado con indio). Además, los electrodos pueden 60 formarse disponiendo un material conductor en una lámina aislante (no mostrada) mediante un proceso de chisporroteo, enchapado sin electrodo o estampado serigráfico. En una realización ejemplar, la primera capa de electrodo y la segunda capa de electrodo pueden estar hecha de paladio chisporroteado y oro chisporroteado, respectivamente. Los materiales adecuados que pueden emplearse como separador 60 incluyen una variedad de materiales aislantes, como, por ejemplo, plásticos (por ejemplo, PET, PETG, poliimida, policarbonato, poliestireno), 65 silicona, cerámica, vidrio, adhesivos y combinaciones de los mismos. En una realización, el separador 60 puede tener forma de adhesivo de doble cara cubierto en ambos lados con una lámina de poliestireno donde el adhesivo

puede ser sensible a la presión o activarse con calor. Los solicitantes señalan que varios otros materiales para la primera capa de electrodo, la segunda capa de electrodo y/o el separador 60 están dentro del espíritu y alcance de la presente divulgación.

5 Bien el primer electrodo 66 o el segundo electrodo 64 pueden realizar la función de un electrodo de trabajo dependiendo de la magnitud y/o polaridad del voltaje de prueba aplicado. El electrodo de trabajo puede medir una señal limitadora de prueba que es proporcional a la concentración mediadora reducida. Por ejemplo, si la especie limitadora de señal es un mediador reducido (por ejemplo, ferrocianuro), entonces puede oxidarse en el primer electrodo 66 siempre y cuando el voltaje sea suficientemente mayor que el potencial del mediador redox con respecto al segundo electrodo 64. En tal situación, el primer electrodo 66 realiza la función del electrodo de trabajo y el segundo electrodo 64 realiza la función de electrodo contador/referencia. Los solicitantes señalan que se puede hacer referencia a un electrodo contador/referencia simplemente como un electrodo referencia o un electrodo contador. Una oxidación limitadora ocurre cuando todo el mediador reducido se ha agotado en la superficie del electrodo de trabajo de tal manera que la corriente de oxidación medida sea proporcional al flujo de mediador reducido que se dispersa desde la solución al por mayor hacia la superficie del electrodo de trabajo. Los términos "solución al por mayor" se refieren a una parte de la solución que está suficientemente alejada del electrodo de trabajo donde el mediador reducido no está situado dentro de una zona de disminución. Debería señalarse que a menos que se establezca lo contrario para la tira reactiva 62, todos los potenciales aplicados por el medidor de prueba 100 se establecerán a partir de ahora con respecto al segundo electrodo 64.

10
15
20
25 Similarmente, si el voltaje de prueba es suficientemente inferior al potencial mediador de redox, entonces el mediador reducido puede oxidarse en el segundo electrodo 64 como una corriente limitadora. En tal situación, el segundo electrodo 64 realiza la función del electrodo de trabajo y el primer electrodo 66 realiza la función del electrodo contador/referencia.

30 Inicialmente, un análisis puede incluir introducir una cantidad de una muestra de fluido en una cámara receptora de muestra 61 por medio de un puerto 70. En un aspecto, el puerto 70 y/o la cámara receptora de muestra 61 pueden estar configurados para que la acción capilar provoque que la muestra de fluido llene la cámara receptora de muestra 61. El primer electrodo 66 y/o el segundo electrodo 64 pueden estar cubierto con un reactivo hidrofílico para promover la capilaridad de la cámara receptora de muestra 61. Por ejemplo, reactivos derivados de tiol que tienen una fracción hidrofílico tal como ácido sulfónico 2-mercaptoetanol pueden estar cubiertos en el primer electrodo y/o el segundo electrodo.

35 En el análisis de la tira 62 más arriba, la capa de reactivo 72 puede incluir glucosa deshidrogenasa (GDH) basada en el co-factor PQQ y ferricianuro. En otra realización, la enzima GDH basada en co-factor PQQ puede sustituirse por el reactivo GDH basado en el co-factor FAD. Cuando sangre o una solución control se dosifica en una cámara receptora de muestra 61, la glucosa se oxida por $\text{GDH}_{(\text{ox})}$ y el proceso convierte $\text{GDH}_{(\text{ox})}$ en $\text{GDH}_{(\text{red})}$, como se muestra en la transformación química T. 1 más abajo. Hay que señalar que $\text{GDH}_{(\text{ox})}$ se refiere al estado oxidado de GDH, y $\text{GDH}_{(\text{red})}$ se refiere al estado reducido de GDH.



45 Después, $\text{GDH}_{(\text{red})}$ se regenera de vuelta a su estado oxidado activo por ferricianuro (esto es, el mediador oxidado o $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$) como se muestra en la transformación química T. 2 más abajo. En el proceso de regeneración de $\text{GDH}_{(\text{ox})}$, se genera ferrocianuro (esto es, mediador reducido de $\text{Fe}(\text{CN})_6^{4-}$) a partir de la reacción como se muestra en la T. 2:



55 La FIG. 5 proporciona un esquema simplificado que muestra un medidor de prueba 100 que interactúa con una primera almohadilla de contacto 67a, 67b, y una segunda almohadilla de contacto 63. La segunda almohadilla de contacto 63 puede usarse para establecer una conexión eléctrica con el medidor de prueba a través de una muesca en forma de U 65, como se ilustra en la FIG. 1D. En una realización, el medidor de prueba 100 puede incluir un segundo conector de electrodo 101, y primeros conectores de electrodo (102a, 102b), una unidad de voltaje de prueba 106, una unidad de medición de señal 107, un procesador 212, una unidad de memoria 210 y un monitor visual 202, como se muestra en la FIG. 5. La primera almohadilla de contacto 67 puede incluir dos puntas indicadas por 67a y 67b. En una realización ejemplar, los primeros conectores de electrodo 102^a y 102b conectan por separado con las puntas 67a y 67b, respectivamente. El segundo conector de electrodo 101 puede conectar con la segunda almohadilla de contacto 63. El medidor de prueba 100 puede medir la resistencia o continuidad eléctrica entre las puntas 67a y 67b para determinar si la tira reactiva 62 está eléctricamente conectada con el medidor de prueba 100.

60
65 En una realización, el medidor de prueba 100 puede aplicar un voltaje de prueba y/o una señal entre la primera almohadilla de contacto 67 y la segunda almohadilla de contacto 63. Una vez que el medidor de prueba 100 reconoce que la tira reactiva 62 se ha insertado, el medidor de prueba 100 se enciende e inicia el modo de detección de fluido. En una realización, el modo de detección de fluido provoca que el medidor de prueba 100 aplique una

señal constante de aproximadamente 1 microamperios entre el primer electrodo 66 y el segundo electrodo 64. Debido a que la tira reactiva 62 está inicialmente seca, el medidor de prueba 100 mide un voltaje relativamente alto. Cuando la muestra de fluido llena el vacío entre el primer electrodo 66 y el segundo electrodo 64 durante el proceso de dosificación, el medidor de prueba 100 medirá un descenso en el voltaje medido que es inferior a un umbral predeterminado provocando que el medidor de prueba 100 inicie automáticamente la prueba de glucosa.

En una realización, el medidor de prueba 100 puede realizar una prueba de glucosa aplicando una pluralidad de voltajes de prueba durante intervalos prescritos, como se muestra en la FIG. 6A. La pluralidad de voltajes de prueba pueden incluir un primer voltaje de prueba E1 para un primer intervalo de tiempo t_1 , un segundo voltaje de prueba E2 para un segundo intervalo de tiempo t_2 y un tercer voltaje de prueba E3 para un tercer intervalo de tiempo t_3 . El tercer voltaje E3 puede ser diferente en la magnitud de la fuerza electromotora, en polaridad, o combinaciones de ambos con respecto al segundo voltaje de prueba E2 pero opuesto en polaridad. Un intervalo de tiempo de prueba de glucosa T_G representa una cantidad de tiempo para realizar la prueba de glucosa (pero no necesariamente todos los cálculos asociados con la prueba de glucosa). El intervalo de tiempo de prueba de glucosa T_G puede estar en el rango entre aproximadamente 1 segundo y aproximadamente 5 segundos. Además, como se ilustra en la FIG. 6A, el segundo voltaje de prueba E2 puede incluir un componente de voltaje de prueba constante (DC) y un componente de voltaje de prueba alternante superimpuesto (AC), o alternativamente oscilante. El componente de voltaje de prueba alternante superimpuesto u oscilante puede aplicarse durante un intervalo de tiempo indicado por t_{cap} .

La pluralidad de valores de señal de prueba medidas durante cualquiera de los intervalos de tiempo puede realizarse en una frecuencia que oscila entre aproximadamente 1 medición por microsegundo a aproximadamente una medición por 100 milisegundos. Mientras se describe una realización que usa tres voltajes de prueba en forma de serie, la prueba de glucosa puede incluir diferentes números de circuito abierto y de voltajes de prueba. Por ejemplo, como una realización alternativa, la prueba de glucosa podría incluir un circuito abierto durante un primer intervalo de tiempo, un segundo voltaje de prueba durante un segundo intervalo de tiempo y un tercer voltaje de prueba durante un tercer intervalo de tiempo. Debería señalarse que la referencia a “primero”, “segundo” y “tercero” se eligen por conveniencia y no reflejan necesariamente el orden en el que los voltajes se aplican. Por ejemplo, una realización puede tener una forma de onda potencial donde el tercer voltaje puede aplicarse antes de la aplicación del primer o segundo voltaje de prueba.

Una vez que se ha iniciado el ensayo de glucosa, el medidor de prueba 100 puede aplicar un primer voltaje de prueba E1 (por ejemplo, aproximadamente 20 mV en la FIG. 6A) durante un primer intervalo de tiempo t_1 (por ejemplo, 1 segundo en la FIG. 6A). El primer intervalo de tiempo t_1 puede oscilar entre aproximadamente 0,1 segundos y aproximadamente 3 segundos y preferentemente entre aproximadamente 0,2 segundos y aproximadamente 2 segundos, y más preferentemente entre aproximadamente 0,3 segundos y aproximadamente 1 segundo.

El primer intervalo de tiempo t_1 puede ser suficientemente largo como para que la cámara receptora de muestra 61 pueda llenarse con la muestra y también para que la capa de reactivo 72 pueda al menos disolverse parcialmente. En un aspecto, el primer voltaje de prueba E1 puede ser un valor relativamente cercano al potencial redox del mediador para que una cantidad relativamente pequeña de una señal de reducción u oxidación se mida. La FIG. 6B muestra que se observa una cantidad relativamente pequeña de señal durante el primer intervalo de tiempo t_1 en comparación con el segundo y tercer intervalo t_2 y t_3 . Por ejemplo, cuando se usan ferricianuro y/o ferrocianuro como mediador, el primer voltaje E1 en la FIG. 6A puede estar en el rango de desde aproximadamente 1 mV a aproximadamente 100 mV, preferentemente en el rango desde aproximadamente 5 mV a aproximadamente 50 mV, y más preferentemente en el rango desde aproximadamente 10 mV a aproximadamente 30 mV. Aunque los voltajes aplicados se dan como valores positivos en las realizaciones preferentes, los mismos voltajes en el dominio negativo podrían también utilizarse para conseguir el fin previsto de la invención reivindicada.

Después de aplicar el primer voltaje de prueba E1, el medidor de prueba 100 aplica un segundo voltaje de prueba E2 entre el primer electrodo 66 y el segundo electrodo 64 (por ejemplo, aproximadamente 300 mV en la FIG. 6A), durante un segundo intervalo de tiempo t_2 (por ejemplo, aproximadamente 3 segundos en la FIG. 6A). El segundo voltaje de prueba E2 puede ser un valor suficientemente negativo del potencial redox mediador como para que se mida una señal de oxidación limitativa en el segundo electrodo 64. Por ejemplo, cuando se usa ferricianuro y/o ferrocianuro como el mediador, el segundo voltaje de prueba E2 puede estar en el rango de desde aproximadamente cero mV a aproximadamente 600 mV, preferentemente en el rango de desde aproximadamente 100 mV a aproximadamente 600 mV, y más preferentemente es aproximadamente 300 mV.

El segundo intervalo de tiempo t_2 debería ser suficientemente largo como para que la velocidad de generación de mediador reducido (por ejemplo, ferrocianuro) pueda controlarse en base a la magnitud de una corriente de oxidación limitativa. El mediador reducido se genera mediante reacciones enzimáticas con la capa de reactivo 72. Durante el segundo intervalo de tiempo t_2 , una cantidad limitativa de mediador reducido se oxida en el segundo electrodo 64 y una cantidad no limitativa de mediador oxidado se reduce en el primer electrodo 66 para formar un gradiente de concentración entre el primer electrodo 66 y el segundo electrodo 64.

En una realización ejemplar, el segundo intervalo de tiempo t_2 debería ser suficientemente largo como para una cantidad suficiente de ferricianuro pueda generarse o difundirse en el segundo electrodo 64. Una cantidad suficiente de ferricianuro es necesaria en el segundo electrodo 64 para que pueda medirse una corriente limitativa para oxidar ferrocianuro en el primer electrodo 66 durante el tercer voltaje de prueba E3. El segundo intervalo de tiempo t_2 puede ser inferior a 60 segundos, y preferentemente puede estar en el rango desde aproximadamente 1 segundo a aproximadamente 10 segundos, y más preferentemente en el rango desde aproximadamente 2 segundos a aproximadamente 5 segundos desde el inicio. De la misma manera, el intervalo de tiempo indicado como t_{cap} en la FIG. 6A puede también durante un rango de tiempos, pero en una realización ejemplar tiene una duración de aproximadamente 20 milisegundos. En una realización ejemplar, el componente de voltaje de prueba alterna superimpuesto se aplica después de aproximadamente 0,3 segundos a aproximadamente 0,4 segundos después de la aplicación del segundo voltaje de prueba E2, e induce una onda seno que tiene una frecuencia de aproximadamente 109 Hz con una amplitud de aproximadamente +/-50 mV.

La FIG. 6B muestra un pico relativamente pequeño i_{pb} después del inicio del segundo intervalo de tiempo t_2 seguido de un aumento gradual de un valor absoluto de una corriente de oxidación durante el segundo intervalo de tiempo t_2 . El pico pequeño i_{pb} ocurre debido a un agotamiento inicial de mediador reducido después de una transición desde el primer voltaje E1 al segundo voltaje E2, aquí referenciado como línea de transición TL. Después, hay un descenso gradual absoluto en la corriente de oxidación después de que se haya provocado un pico pequeño i_{pb} por la generación de ferrocianuro por la capa de reactivo 72, que después se dispersa al segundo electrodo 64.

Después de aplicar el segundo voltaje de prueba E2, el medidor de prueba 100 aplica un tercer voltaje E3 entre el primer electrodo 66 y el segundo electrodo 64 (por ejemplo, aproximadamente -300 mV en la FIG. 6A) durante un tercer intervalo de tiempo t_3 (por ejemplo, 1 segundo en la FIG. 6A). El tercer voltaje de prueba E3 puede ser un valor suficientemente positivo del potencial redox mediador como para que se mida una corriente de oxidación limitativa en el primer electrodo 66. Por ejemplo, cuando se usa ferricianuro y/o ferrocianuro como el mediador, el tercer voltaje de prueba o señal E3 puede estar en el rango de desde aproximadamente cero mV a aproximadamente -600 mV, preferentemente en el rango desde aproximadamente -100 mV a aproximadamente -600 mV, y más preferentemente aproximadamente -300 mV.

El tercer intervalo de tiempo t_3 puede ser suficientemente largo como para controlar la difusión del mediador reducido (por ejemplo, ferrocianuro) cerca del primer electrodo 66 en base a la magnitud de la corriente de oxidación. Durante el tercer intervalo de tiempo t_3 , una cantidad limitativa de mediador reducido se oxida en el primer electrodo 66 y una cantidad no limitativa de mediador oxidado se reduce en el segundo electrodo 64. El tercer intervalo de tiempo t_3 puede oscilar entre aproximadamente 0,1 segundos y aproximadamente 5 segundos desde el inicio y preferentemente entre aproximadamente 0,3 segundos y aproximadamente 3 segundos, y más preferentemente entre aproximadamente 0,5 segundos y aproximadamente 2 segundos.

La FIG. 6B muestra un pico relativamente grande i_{pc} en el inicio del tercer intervalo tiempo t_3 seguido de un descenso a un valor de señal en estado estacionario i_{ss} . En una realización, el segundo voltaje de prueba o señal E2 puede tener una primera polaridad y el tercer voltaje de prueba o señal E3 puede tener una segunda polaridad que es opuesta a la primera polaridad. En otra realización, el segundo voltaje de prueba o señal E2 puede ser suficientemente negativo del potencial redox mediador y el tercer voltaje de prueba E3 puede ser suficientemente positivo del potencial redox mediador. El tercer voltaje de prueba o señal E3 puede aplicarse inmediatamente después del segundo voltaje de prueba o señal E2. Sin embargo, un experto en la técnica apreciará que la magnitud y polaridad del segundo y tercer voltaje de prueba o señales puede elegirse dependiendo de la manera en la que se determine la concentración de analito.

Una concentración de glucosa en sangre puede determinarse en base a los valores de señal de prueba. Una primera concentración de glucosa G_1 puede calcularse usando un algoritmo de glucosa como se muestra en la Ecuación 1:

$$Ec. 1 \quad G_1 = \left(\frac{i_2}{i_3} \right)^p (A|i_1| - z)$$

Donde

i_1 es un primer valor de señal de prueba de salida,

i_2 es un segundo valor de señal de prueba de salida,

i_3 es un tercer valor de señal de prueba de salida, y

los términos A, p y z pueden ser constantes de calibración empíricamente derivadas

Todos los valores de señal de salida de prueba (por ejemplo, i_1 , i_2 e i_3) en la Ecuación 1 usan el valor absoluto de la corriente. El primer valor de señal de prueba i_1 y el segundo valor de señal de prueba i_2 pueden definirse individualmente por una media o suma de uno o más valores de señal de prueba predeterminados que ocurren durante el tercer intervalo de tiempo t_3 . El término i_2 es un segundo valor de señal que se basa en un cuarto valor de señal, i_4 , un quinto valor de señal i_5 y un sexto valor de señal i_6 , que pueden medirse todos durante un

tercer intervalo de tiempo. El tercer valor de señal i_3 puede definirse por una media o suma de uno o más valores de señal de prueba predeterminados que ocurren durante el segundo intervalo de tiempo t_2 . Un experto en la técnica apreciará que los nombres “primero”, “segundo” y “tercero” se eligen por conveniencia y no reflejan necesariamente el orden en el que los valores de la señal se calcula. Una derivación de Ec. 1 puede encontrarse en la patente de Estados Unidos N° 7749371, patentada el 6 de julio, 2010, que se presentó el 30 de septiembre de 2005 y titulada: “Método y aparato para análisis electroquímico rápido”, que por lo tanto aquí se incorpora como referencia en su totalidad en esta solicitud.

Ahora en referencia a las Figuras 6A y 6B, la señal pico (Fig. 6B) observada después del inicio (esto es, línea de transición T_L) del segundo intervalo de tiempo potencial de prueba t_2 (Fig. 6A) puede indicarse como i_{pb} , y la señal pico mostrada al inicio del tercer intervalo de tiempo potencial de prueba t_3 (Fig. 6A) puede indicarse como i_{pc} . La Ecuación 2 describe la relación entre la primera señal transitoria CT y la segunda señal transitoria CT cuando una tira reactiva 62 se prueba con una muestra que contiene un interferente y “no” glucosa.

$$\text{Ec. 2 } i_{pc} - 2i_{pb} = -i_{ss}$$

Debido a que típicamente hay “no” glucosa en la muestra durante el primer periodo de tiempo t_1 , se cree que la capa de reactivo 72 no genera una cantidad sustancial de mediador reducido. Por lo tanto, las señales transitorias reflejarán no solamente la oxidación de interferentes. En el régimen temprano de la escala de tiempo de alrededor de 1,0 segundos, se asume que la capa de reactivo 72 no genera una cantidad significativa de mediador reducido debido a la reacción de glucosa. Además, se asume que el mediador reducido que se genera se quedará en su mayor parte cerca del primer electrodo 66, donde la capa de reactivo 72 se depositó inicialmente, y no se dispersará significativamente al segundo electrodo 64. Por lo tanto, la magnitud de i_{pb} se atribuye predominantemente a la oxidación interferente en el segundo electrodo 64 que es una corriente interferente directa.

En una duración después de que se haya proporcionado el tercer voltaje E3 a la tira (por ejemplo, aproximadamente 300 mV) de alrededor de 4,1 segundos, la capa de reactivo 72 genera una cantidad significativa de mediador reducido en el primer electrodo 66 en presencia de glucosa debido a la reacción de glucosa. También puede generarse una cantidad significativa de mediador reducido debido a una posible oxidación de un interferente con el mediador oxidado. Como se ha mencionado anteriormente, el interferente que reduce el mediador contribuye a una señal que puede ser referida como una corriente indirecta. Además, los interferentes también pueden oxidarse directamente en el primer electrodo 66 que puede referirse como una corriente directa. Para la situación en la que el mediador puede oxidarse en el electrodo de trabajo, puede asumirse que la suma de la oxidación directa y la oxidación indirecta es aproximadamente igual a una corriente de oxidación directa que se habría medido si “no” hubiera mediador oxidado dispuesto en el electrodo de trabajo. En resumen, la magnitud del i_{pb} se atribuye a la oxidación interferente indirecta y directa, y la reacción de glucosa en uno del primer electrodo 66 o el segundo electrodo 64. Debido a que se ha determinado que i_{pb} se controla principalmente por interferentes, i_{pc} puede usarse con i_{pb} para determinar un factor de corrección. Por ejemplo, como se muestra más abajo i_{pb} puede usarse con i_{pc} en una función matemática para determinar una señal corregida $i_{2(Corr)}$ que es proporcional a la glucosa y menos sensible a interferentes:

$$\text{Ec. 3 } i_{2(CORR)} = i_2 \left[\frac{i_{pc} - 2i_{pb} + i_{ss}}{i_{pc} + i_{ss}} \right]$$

La Ec. 3 se derivó empíricamente para calcular una señal $i_{2(Corr)}$ que es proporcional a glucosa y tiene una fracción relativa de señal retirada que se atribuye a interferentes. El término i_{ss} se añadió al numerador y al denominador para permitir que el numerador se aproxime a cero cuando “no” hay glucosa presente. La determinación de la señal en estado estacionario i_{ss} después de la aplicación del segundo potencial eléctrico se detalla en la solicitud de patente co-pendiente N° 11/278341, que se incorpora como referencia en esta solicitud. Algunos ejemplos de métodos para calcular i_{ss} pueden encontrarse en las patentes de Estados Unidos N° 5.942.102 y N° 6.413.410, cada uno aquí incorporado como referencia en su totalidad.

Ahora en referencia de vuelta a la Ecuación 1, la Ecuación 3 puede representarse en términos de i_1 , i_3 e i_2 en base a las mediciones de señal i_4 , i_5 , i_6 e i_7 como en la Ecuación 4:

$$\text{Ec. 4 } i_2 = i_4 \left\{ \frac{i_5 - Fi_7 + Bi_6}{i_5 + Bi_6} \right\}$$

Donde, como antes, i_2 es un segundo valor de señal que se basa en un cuarto valor de señal i_4 , un quinto valor de señal i_5 y un sexto valor de señal i_6 en que se miden durante un tercer intervalo de tiempo t_3 , e i_7 que en una

realización es un séptimo valor de señal medido en un primer intervalo de tiempo t_1 , y B y F son constantes empíricamente derivadas. La ventana de tiempo para cada medición de señal se analiza más abajo.

5 Esta técnica para explicar la presencia de interferentes en un analito puede además mejorarse para explicar los efectos debido a la variación en temperatura. En una realización ejemplar, i_7 puede ser el valor de señal de prueba medido en un intervalo durante un incremento del primer voltaje E1 al segundo voltaje, que por conveniencia se ha designado como aproximadamente 1,0 segundos en la prueba. Durante esta señal incrementada, se ha observado que i_7 es un cambio de corriente en un intervalo desde el incremento del primer voltaje E1 al segundo voltaje E2 en la línea de transición TL, la señal incrementada i_2 puede medirse como un punto en el tiempo dentro de un rango adecuado como el definido por una señal media cuando el primer voltaje E1 está en el proceso de incrementarse al segundo voltaje E2 (desde 0,7 segundos a cerca de 1,1 segundos desde el inicio en la Fig. 6B), pero no la señal medida una vez que el primer voltaje E2 se ha cambiado por completo al segundo voltaje E2 (después de una línea de transición TL o de aproximadamente 1,1 segundos en la Fig. 6B). En la realización preferente y para facilitar el proceso computacional, los solicitantes han seleccionado la señal incrementada i_7 en como la señal de prueba medida en un tiempo de prueba igual a aproximadamente 1,1 segundos en la señal transitoria provocada por el cambio en los voltajes de E1 a E2, pero debería estar claro que la señal incrementada i_7 puede variar dependiendo de la configuración particular de la tira reactiva relevante.

20 La Ecuación 4 puede modificarse para proporcionar una concentración de glucosa incluso más precisa. En lugar de usar una única media de suma de valores de señal de prueba, el término i_1 puede definirse para incluir valores de señal pico i_{pb} e i_{pc} y la señal de estado transitorio i_{ss} , como se muestra en la Ecuación 5, que es similar a la Ecuación 3:

25 Ec.5
$$i_1 = i_2 \left\{ \frac{i_{pc} - 2i_{pb} + i_{ss}}{i_{pc} + i_{ss}} \right\}$$

30 donde un cálculo de la señal en estado transitorio i_{ss} puede basarse en un modelo matemático, una extrapolación, una media en un intervalo de tiempo predeterminado, una combinación de los mismos, o cualquier número de otros modos de calcular una corriente en estado transitorio.

35 Alternativamente, i_{ss} puede calcularse multiplicando el valor de señal de prueba en aproximadamente 5 segundos desde el inicio con una constante K_8 (por ejemplo, 0,678). Así, $i_{ss} \approx i(5) K_8$. El término K_8 puede calcularse usando la Ecuación 6:

40 Ec. 6
$$i_{ss} = \frac{i(5)}{1 + 4 \exp\left(\frac{-4\pi^2 D x 0,975}{L^2}\right)}$$

45 donde el número 0,975 es aproximadamente el tiempo en segundos después de que se aplique el tercer voltaje o señal E3 que corresponde a la señal en aproximadamente 5 segundos para la realización particular de la tira 62, que, asumiendo una variación lineal durante el tiempo entre aproximadamente 0,95 segundos y 1 segundo, es la señal media entre 0,95 y 1 segundo, el término D se asume que es aproximadamente $5 \times 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{sg}$ como un coeficiente típico de difusión en sangre, y el término L se asume que es aproximadamente 0,0095 cm, que representa la altura del separador 60.

50 Volviendo de nuevo a la Ec. 3, i_{pc} puede ser el valor de señal de prueba en aproximadamente 4,1 segundos, e i_{pb} puede ser el valor de señal de prueba en aproximadamente 1,1 segundos desde el inicio, en base al voltaje de prueba o señal y a las ondas de señal de prueba en las FIGS. 6A y 6B.

55 De vuelta a la Ec. 1, i_2 puede definirse como $i_2 = \sum_{t=4,4}^5 i(t)$ e i_3 puede definirse como $i_3 = \sum_{t=1,4}^4 i(t)$.

60 La Ecuación 3 puede combinarse con las Ecuaciones 1 y 2 para producir una ecuación para determinar una concentración de glucosa más precisa que puede compensar la presencia de interferentes endógenos y/o exógenos en una muestra de sangre, como se muestra en la Ecuación 7.

65 Ec. 7
$$G_1 = \left(\frac{i_2}{i_3}\right)^p \otimes \left(A \otimes i_2 \otimes \left\{ \frac{i_{pc} - 2i_{pb} + i_{ss}}{i_{pc} + i_{ss}} \right\} - z \right)$$

donde la primera concentración de glucosa G_1 es el resultado del algoritmo de glucosa en sangre y los términos A , p y z son constantes que pueden derivarse empíricamente a partir de la fabricación de muestras de la tira reactiva.

5 La selección de los intervalos de tiempo donde i_1 , i_3 e i_2 pueden calcularse como se ha descrito en la publicación de solicitud de patente co-pendiente N° 2007/0227912 titulada "Métodos y aparatos para analizar una muestra en presencia de interferentes", y métodos para calibrar lotes de tiras se describen en la patente de Estados Unidos N° 6.780.645, ambas aquí incorporadas a modo de referencia en su totalidad en esta solicitud.

10 En la realización preferente, la concentración de glucosa G_1 de la Ecuación 7 se determina mediante la Ecuación 8 que utiliza la señal $i_{2(Corr)}$, (que es proporcional a la glucosa y tiene una fracción relativa de señal retirada que se atribuye a los interferentes):

15 Ec. 8
$$G_1 = \left(\frac{i_r}{i_l} \right)^p (A|i_{2CORR}| - zgr)$$

donde
$$i_r = \sum_{t=4,4}^{t=5} i(t);$$

20
$$i_l = \sum_{t=1,4}^{t=4} i(t);$$

25 Ec. 8.1
$$i_{2(Corr)} = \left(\frac{|i_{pc}| + B|i_{ss}| - 2|i_{pb}|}{|i_{pc}| + b|i_{ss}|} \right) i_r$$

Donde

35 i_r es una señal de salida mediada desde aproximadamente 4,4 segundos a aproximadamente 5 segundos desde el inicio;

i_l es una señal de salida medida desde aproximadamente 1,4 segundos a aproximadamente 4 segundos desde el inicio; y para la realización aquí, $i_{2(Corr)}$ de la Ecuación 8.1 puede sustituirse por la Ecuación 8.2:

40 Ec. 8.2
$$i_{2(Corr)} = \left(\frac{|i_{4.1sec s}| + B|i_{5sec s}| - C|i_{1.1sec onds}|}{|i_{4.1sec onds}| + B|i_{5sec onds}|} \right) i_r$$

45 A , B , C , p y zgr son parámetros de fabricación.

50 Para las ecuaciones aquí descritas, A es aproximadamente 0,192, B es aproximadamente 0,68, C es aproximadamente 2, p es aproximadamente 0,52 y zgr es aproximadamente 2.

55 En la búsqueda de inclinación o error en la señal transitoria para este sistema particular de analito, la presunción es que una transitoria que se deteriora demasiado rápido puede dar como resultado una inclinación demasiado baja. Como la señal absoluta está unida a la concentración de glucosa no puede ser un indicador de desencadenante de error que lleva a una inclinación baja en todas las concentraciones de glucosa dentro del rango del sistema. Por lo tanto, debe perseguirse una técnica derivativa. Tal esfuerzo, sin embargo, está normalmente unido con un accesorio en curva u otro proceso computacionalmente intensivo. Además, se cree que hay una forma específica transitoria, que siempre llevará a un resultado negativamente sesgado. Este modo presenta un deterioro transitorio superficial. Desafortunadamente, este modo no puede identificarse por una medición de señal absoluta, ya que está modulado por la propia concentración de analito (por ejemplo, glucosa).

60 La técnica que aquí se ha concebido (Fig. 8) funciona con demandas muy bajas de procesamiento ya que solamente conserva la diferencia de puntos consecutivos con una suma acumulativa. Como consecuencia, las contribuciones técnicas o efectos de la técnica incluyen la habilidad para permitir al usuario saber si la prueba de medición es defectuosa más rápido que antes. Otra contribución técnica mediante esta técnica es que previene

errores específicos en la señal para sesgar el resultado final. Esto asegura que el resultado de concentración de analito calculado por el sistema tenga más posibilidades de adherirse al estándar preciso descrito por el fabricante. Una ventaja técnica más es que este modo de error puede filtrarse de manera efectiva con muy poco esfuerzo, ya que "no" se requiere una alteración de una forma. La programación con un medidor portátil y de bajo coste es fácil sin necesidad de aumentar los recursos del proceso.

Por consiguiente, se ha configurado un microcontrolador 38 (que está acoplado a una fuente de potencia, memoria y la pluralidad de electrodo del biosensor 62) para que el microcontrolador se programe con un proceso lógico 800 (Fig. 8) para impulsar una señal, en la etapa 802, al menos a dos electrodos (por ejemplo, 10, 12, 14) cuando una muestra de fluido con una glucosa se deposita próxima a al menos dos electrodos para iniciar una secuencia de medición de prueba (Figs. 6A y 6B) para una reacción electroquímica de la glucosa en la muestra de fluido con el reactivo en el biosensor. El microcontrolador 38 mide, en la etapa 804, una señal de salida (en forma de salida de corriente $I(T)(i)$) desde al menos un electrodo durante la reacción electroquímica durante una serie de intervalos de tiempo $T(i)$ para obtener una magnitud de la señal de salida para cada intervalo de tiempo i . En la etapa 806, el microcontrolador 38 evalúa todas las señales medidas o muestreadas $I(T)(i)$ desde el inicio de la ventana de prueba T_w al final de la secuencia de prueba. La evaluación 806 comienza con una consulta en la etapa 808 para determinar si la evaluación está completa. Si la consulta 808 vuelve a "no", lo que significa que el intervalo de tiempo T para el que la señal de salida están siendo evaluada es mayor que el final de la ventana de prueba T_w (que puede ser de 2 a 15 segundos después del tiempo de inicio) entonces el controlador se mueve a la etapa 810 y calcula el valor de glucosa en la etapa 810. En la etapa 812, el controlador, dependiendo de la etapa anterior (810 u 826), anunciará el valor de glucosa o una indicación de un error en las señales de medición. Si la consulta 808 vuelve a "sí", lo que significa que el intervalo de tiempo T para el que la señal de salida está siendo evaluada es inferior al tiempo de fin de prueba, entonces el controlador incrementa el intervalo de muestreo en la etapa 814 al siguiente intervalo de tiempo en su evaluación de la señal de salida. En la etapa 816, el controlador 38 evalúa el punto de tiempo de corriente en el que la señal de salida está siendo evaluado para asegurar que el punto de tiempo de corriente están dentro de una ventana desde el tiempo de inicio al tiempo de fin. Si la consulta en la etapa 816 vuelve a "no", entonces el controlador vuelve a la etapa 808, de otra manera, si la consulta 816 vuelve a sí, lo que significa que el intervalo de tiempo para el que la señal de salida medida está siendo evaluado está dentro de la ventana, el controlador determina en la etapa 818 un diferencial de salida ΔI como la diferencia en las respectivas magnitudes de la señal de salida durante al menos dos intervalos de tiempo consecutivos i e $i+1$ dentro de una ventana de tiempo predeterminado T_w (Fig. 6B) desde el inicio al final de la secuencia de medición de prueba.

En la etapa 820, si el diferencial de salida ΔI es mayor que un valor predeterminado "b", entonces el microcontrolador 38 incrementa el índice "x" por el diferencial de salida ΔI , esto es,

$$x=x+ \Delta I. At$$

en la etapa de consulta 824, si el índice "x" es mayor o igual a una valor predeterminado "a" entonces el controlador se mueve a la etapa 826 para marcar o anunciar un error. De otra manera, si la consulta en la etapa 824 vuelve a "no" (esto es, $x < a$), entonces el sistema vuelve a la etapa 808 para determinar si el periodo de tiempo está fuera de la ventana de tiempo desde el inicio de la secuencia de prueba al final del intervalo de la secuencia de prueba. Si la consulta 808 vuelve a ser verdad o "sí", entonces el sistema calcula (descrito anteriormente) el nivel de glucosa a partir de la señal de salida en la etapa 810 y en la etapa 812 vuelve a la rutina principal y anuncia la medición de glucosa o valores como los determinados en las Ecuaciones 8 a 8.2. Asumiendo que la consulta en 824 vuelva a "no", entonces no hay error en las señales de salida de los electrodos y el sistema puede anunciar la medición de glucosa calculada en la etapa 810.

Como implementación, la técnica proporciona una contribución técnica o efecto técnico al campo en el sentido que toma el mínimo número posible de recursos del microcontrolador, solamente necesita introducir cuatro parámetros ("a", "b" junto con el tiempo de inicio de ventana "c" y tiempo final "d" de la secuencia de prueba) y una variable retenida y actualizada ("x"). Para el sistema que utiliza la tira 62, la Tabla 1 proporciona el rango de parámetros para tales sistemas en la utilización de procesos lógicos 800 de la Figura 8.

Tabla 1: Parámetros

Parámetro	Sistema
a	≈ 2 microamperios
b	≈ 0,5microamperios
c (Tiempo de inicio de ventana de T_w)	≈ 4,2 segundos desde el inicio de la secuencia de prueba
d (Tiempo de inicio de ventana de T_w)	≈ 5 segundos desde el inicio de la secuencia de prueba

5 La técnica aquí descrita es la más simple posible, lo que significa que una implementación en el medidor
 toma el mínimo número posible de recursos, solamente los parámetros que es necesario introducir ("a", "b", "c" y "d")
 y dos variables retenidas y actualizadas (esto es, "x" e "y"). El parámetro "a" describe la suma total de puntos de
 10 señal necesarios para desencadenar el error (que equivale al área de la suma). El parámetro "b" define la diferencia
 de puntos consecutivos de medición (punto de salida de señal de corriente menos el último punto) necesario para
 que el algoritmo los contabilice. Los parámetros "c" y "d" definen la ventana de tiempo donde el error ocurrirá para
 merecer un desencadenante de error (donde "c" es el tiempo de inicio, "d" es el tiempo de fin). Solamente si se
 15 satisfacen ambas condiciones (esto es, la suma de las diferencias de señal esté dentro de la ventana de tiempo
 específica T_w), se desencadena el error. Esto hace que la técnica sea expansible, lo que a su vez permite encontrar
 un equilibrio apropiado entre los positivos verdaderos (esto es, transitorios que desencadenan la trampa, y llevan a
 un resultado impreciso) y positivos falsos (esto es, resultados transitorios que desencadenan la trampa, lo que lleva
 a un resultado preciso).

20 La Figura 7A ilustra algunos de los transitorios identificados por la técnica. Dos de los 2970 transitorios
 fueron identificados como erróneos (lo que equivale al 0,067%). La Figura 7B muestra la diferencia entre los
 transitorios erróneos y los transitorios normales generados por la misma muestra grande de sangre. Cada uno de los
 errores recogidos contribuirá a un sesgo en exceso del 65% (en base al cálculo de glucosa aquí descrito), como se
 muestra en la Figura 7C. De los 2970 transitorios que aparecen en las Figuras 7A y 7B, solamente dos de las
 señales de salida transitorias son positivas verdaderas y ninguna es positiva falsa.

25 Mientras la invención se ha descrito en términos de variaciones particulares y figuras ilustrativas, aquellos
 expertos en la técnica reconocerán que la invención no se limita solamente a las variaciones o figuras descritas.
 Además, donde los métodos y etapas descritas anteriormente indican ciertos hechos que ocurren en cierto orden, se
 pretende que ciertas etapas no tengan que realizarse en el orden descrito pero en cualquier orden siempre y cuando
 las etapas permitan que las realizaciones funcionen para sus fines previstos.

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un sistema medidor de glucosa que comprende:

- 5 un biosensor (62) que tiene una pluralidad de electrodos incluyendo al menos dos electrodos (64; 66) con un reactivo dispuesto sobre ellos; y un medidor (100) que incluye:
- 10 un microcontrolador (18) acoplado a una fuente de potencia, memoria (40) y la pluralidad de electrodos del biosensor (64; 66) y donde el controlador está configurado para:
- 15 impulsar una señal al menos a dos electrodos cuando una muestra de fluido que comprende glucosa se deposita próxima al menos a dos electrodos para iniciar una secuencia de medición de glucosa para una reacción electroquímica de la glucosa en la muestra de fluido con el reactivo,
- 20 medir una señal de salida desde al menos un electrodo durante la reacción electroquímica durante una serie de intervalos de tiempo para obtener una magnitud de la señal de salida para cada intervalo de tiempo;
- 25 determinar un diferencial de salida (ΔI) como una diferencia en las respectivas magnitudes de la señal de salida durante al menos dos intervalos consecutivos de tiempo dentro de una ventana de tiempo predeterminado durante la secuencia de medición de prueba;
- si el diferencial de salida (ΔI) es mayor que un umbral predeterminado, entonces se incrementa un valor índice como igual a la suma del valor previo del índice y el diferencial de salida (ΔI), y si el índice es mayor o igual a un valor índice predeterminado, entonces se anuncia un error, se calcula de otra manera el valor de glucosa a partir de la señal de salida y se anuncia el valor de glucosa.
- 30 2. El sistema de la reivindicación 1, donde la ventana de tiempo predeterminado está en el rango de desde aproximadamente 1 segundo después de un inicio de una secuencia de prueba y aproximadamente 8 segundos después del inicio de la secuencia de prueba.
- 35 3. El sistema de la reivindicación 1, donde el valor de índice predeterminado es aproximadamente 5 microamperios y el umbral predeterminado es aproximadamente 300 miliamperios.
- 40 4. El sistema de la reivindicación 1, donde la ventana de tiempo predeterminado está en el rango de desde aproximadamente 2 segundos después de un inicio de una secuencia de prueba y aproximadamente 8 segundos después del inicio de la secuencia de prueba.
5. El sistema de la reivindicación 1, donde el valor índice predeterminado es aproximadamente 5 microamperios y el umbral predeterminado es aproximadamente 150 miliamperios.
- 45 6. Un método que determina un valor de glucosa a partir de una muestra de fluido con un biosensor (62) que tiene al menos dos electrodos (64; 66) y un reactivo dispuesto sobre ellos y un medidor de glucosa (100) que tiene un microcontrolador configurado para conectarse al biosensor y a una memoria (40) y a una fuente de potencia, comprendiendo el método las etapas de:
- 50 Iniciar un comienzo de una secuencia de medición de prueba después de la deposición de una muestra de fluido próxima al menos a dos electrodos del biosensor;
- aplicar una señal de salida a la muestra de fluido para provocar una transformación de glucosa en un subproducto enzimático;
- 55 medir la señal transitoria de salida desde la muestra de fluido durante una ventana de tiempo predeterminado desde el inicio de la secuencia de prueba, incluyendo la medición el muestreo de una señal de salida desde al menos un electrodo durante la reacción electroquímica durante una serie de intervalos de tiempo para obtener una magnitud de la señal de salida para cada intervalo de tiempo;
- 60 determinar un diferencial de salida (ΔI) como una diferencia en las respectivas magnitudes de la señal de salida durante al menos dos intervalos consecutivos de tiempo dentro de la ventana de tiempo predeterminado durante la secuencia de medición de prueba;
- si el diferencial de salida (ΔI) es mayor que un umbral predeterminado (b), entonces se fija un valor índice (x) como igual a la suma de un valor previo del índice (x) y el diferencial de salida (ΔI), y si el índice es mayor que un valor índice predeterminado (a), entonces se anuncia un error, se calcula de otra manera un valor de glucosa y se anuncia el valor de glucosa.
- 65 7. El método de la reivindicación 6, donde el cálculo del valor de glucosa comprende la medición de una magnitud de la señal de salida próxima a un intervalo de tiempo predeterminado desde el inicio de la secuencia de prueba y utiliza una ecuación de la forma:

5

$$G_1 = \left(\frac{i_r}{i_i} \right)^p (A|i_{2CORR}| - zgr)$$

donde G_1 comprende un valor de medición de glucosa;

10

$$i_r = \sum_{t=4,4}^{t=5} i(t); \quad i_i = \sum_{t=1,4}^{t=4} i(t);$$

$$i_{2(Corr)} = \left(\frac{|i_{4.1sec\ s}| + B|i_{5sec\ s}| - C|i_{1.1sec\ onds}|}{|i_{4.1sec\ onds}| + B|i_{5sec\ onds}|} \right) i_r$$

i_r es una señal de salida medida desde aproximadamente 4,4 segundos a aproximadamente 5 segundos desde el inicio;

15 i_i es una señal de salida medida desde aproximadamente 1,4 segundos a aproximadamente 4 segundos desde el inicio; y

A, B, C, p y **zgr** son parámetros de fabricación.

20 **8.** El método de la reivindicación 7, donde **A** es aproximadamente 0,19, **B** es aproximadamente 0,68, **C** es aproximadamente 2, **p** es aproximadamente 0,52 y **zgr** es aproximadamente 2.

9. El método de la reivindicación 6, donde la ventana de tiempo predeterminado está en el rango desde aproximadamente 1 segundo después de un inicio de una secuencia de prueba a aproximadamente 8 segundos después del inicio de la secuencia de prueba.

25 **10.** El método de la reivindicación 6, donde el valor de índice predeterminado es aproximadamente 2 microamperios y el umbral predeterminados es aproximadamente 0,5 microamperios.

30 **11.** El método de la reivindicación 6, donde la ventana de tiempo predeterminado está en el rango desde aproximadamente 2 segundos después de un inicio de una secuencia de prueba a aproximadamente 8 segundos después del inicio de la secuencia de prueba.

35

40

45

50

55

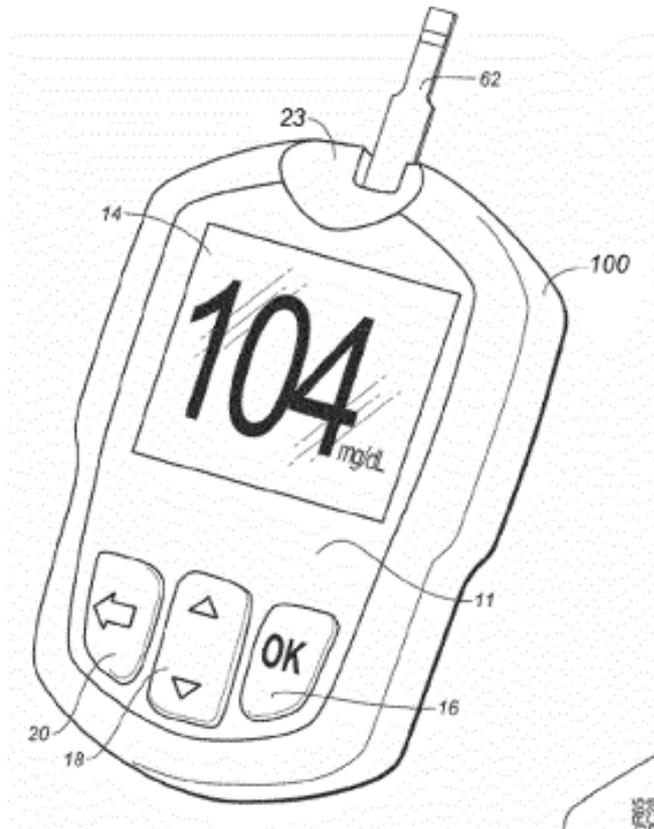


FIG. 1A

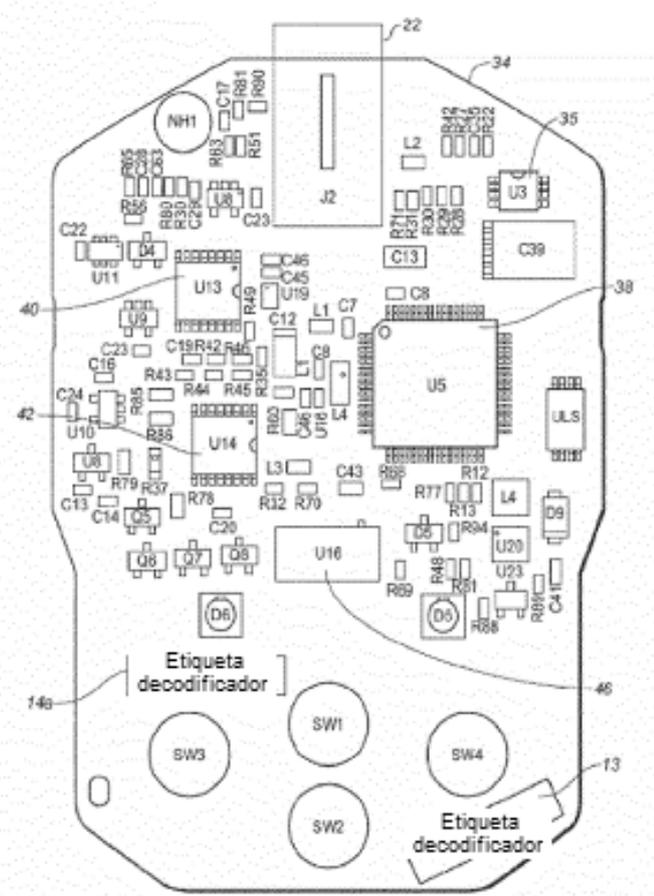
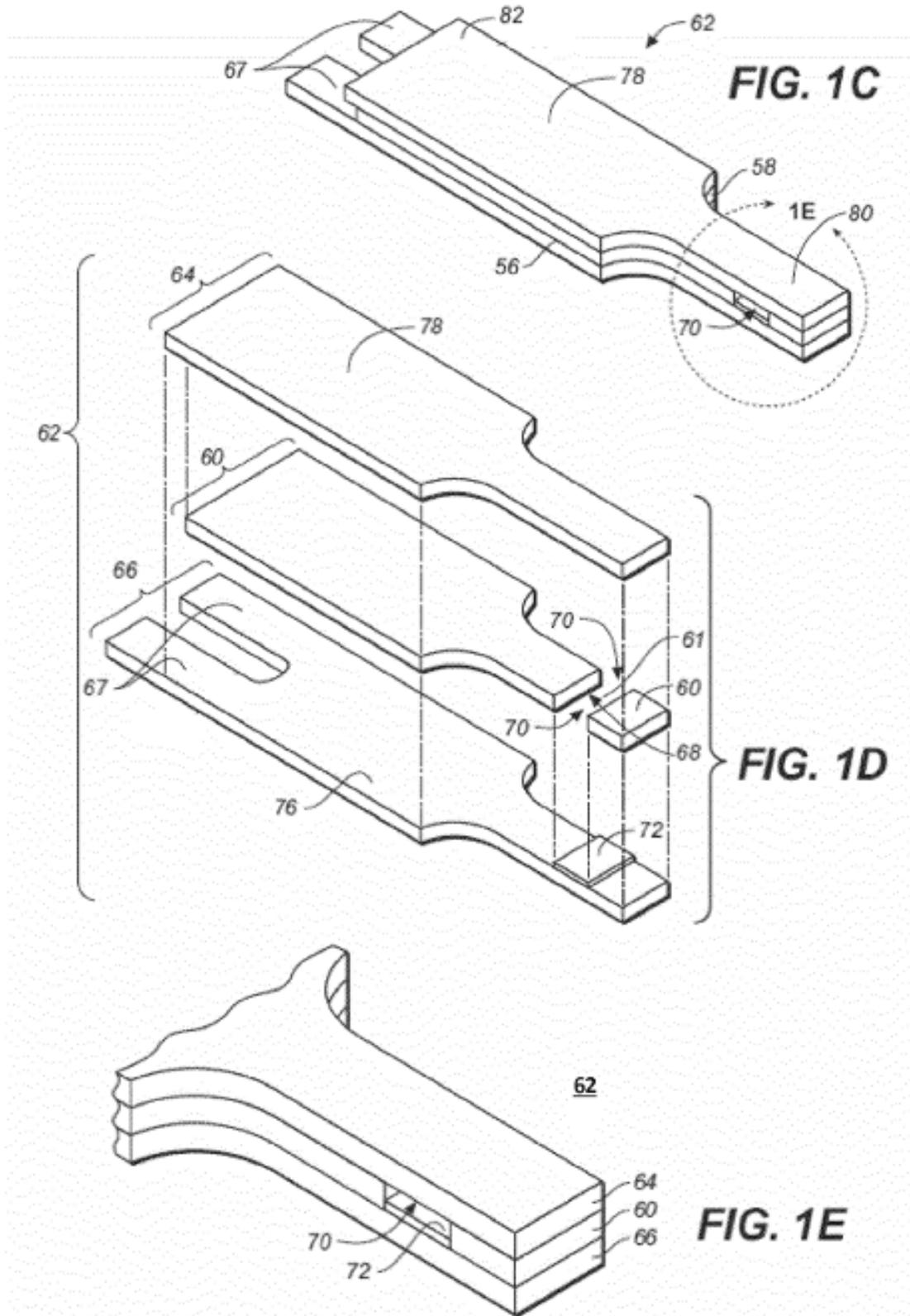
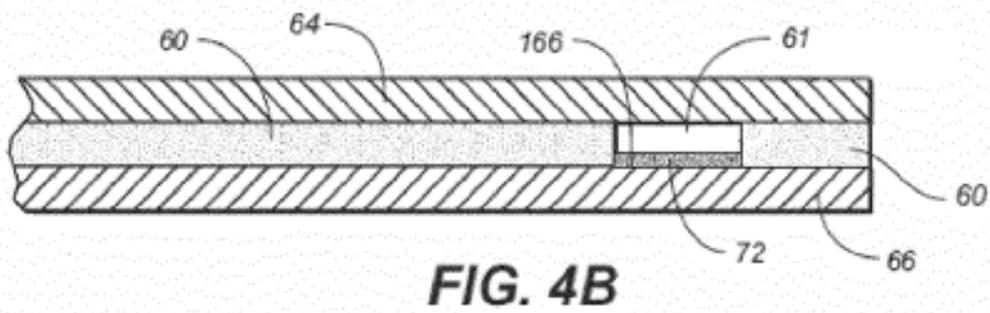
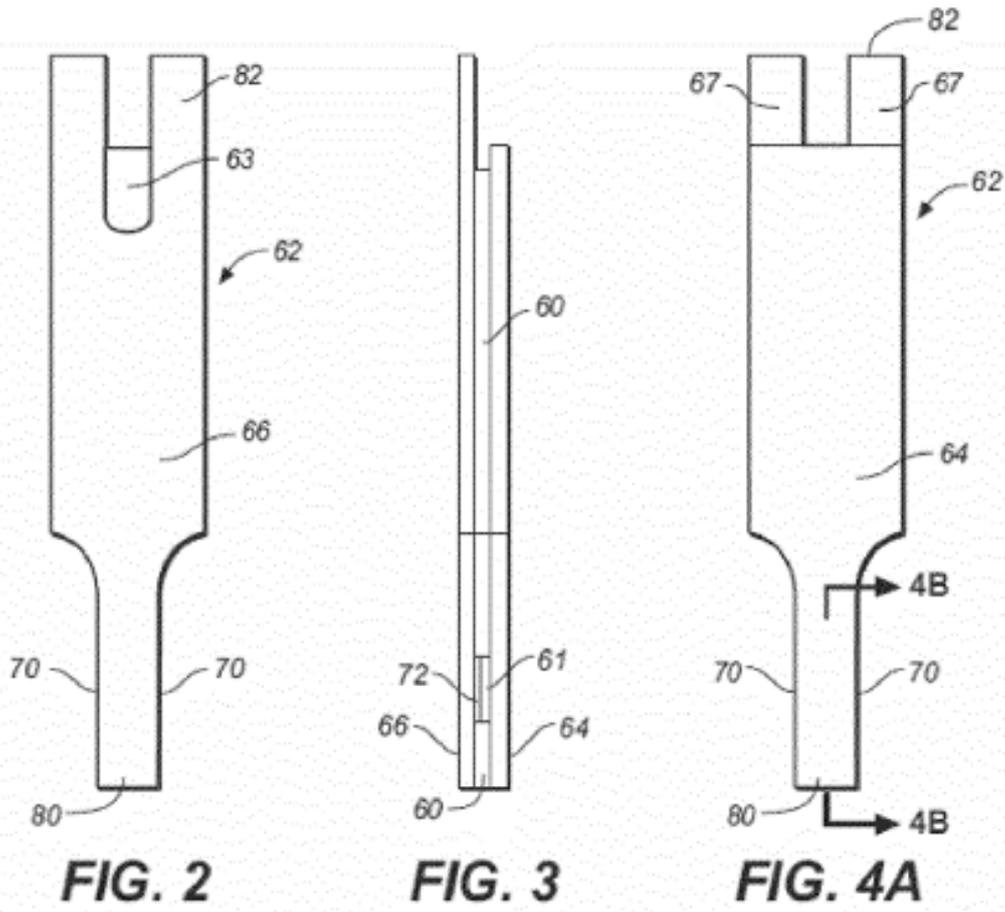


FIG. 1B





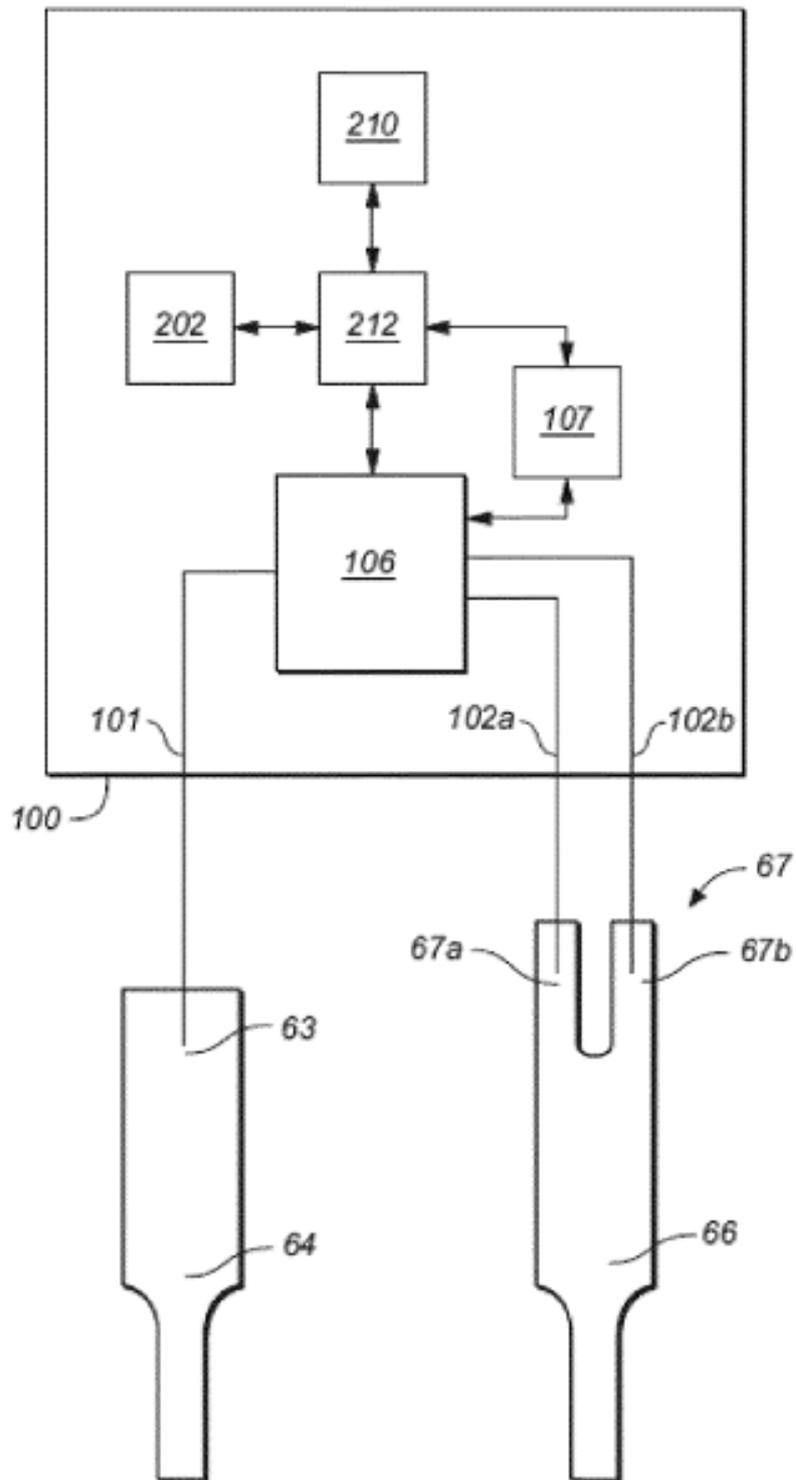


FIG. 5

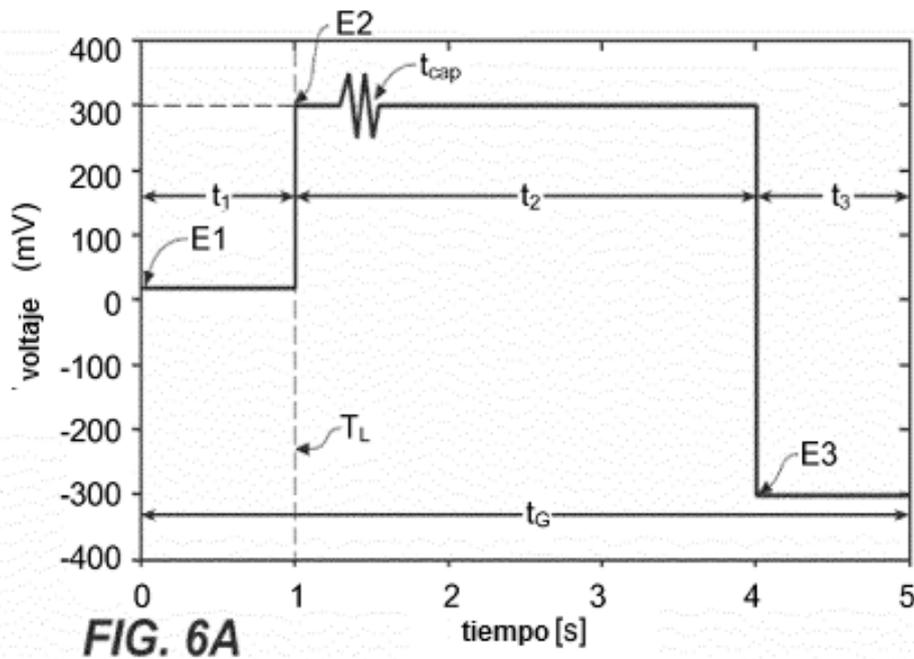


FIG. 6A

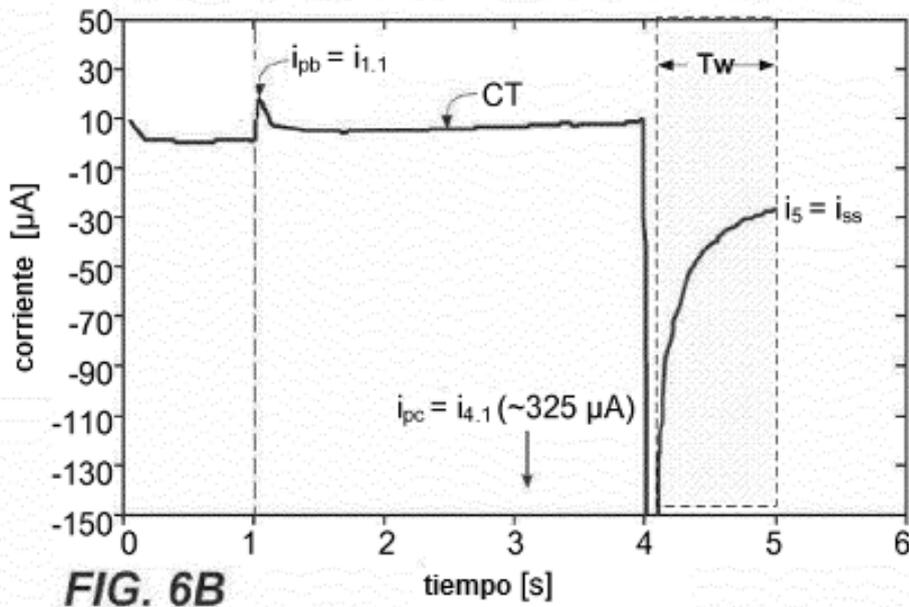
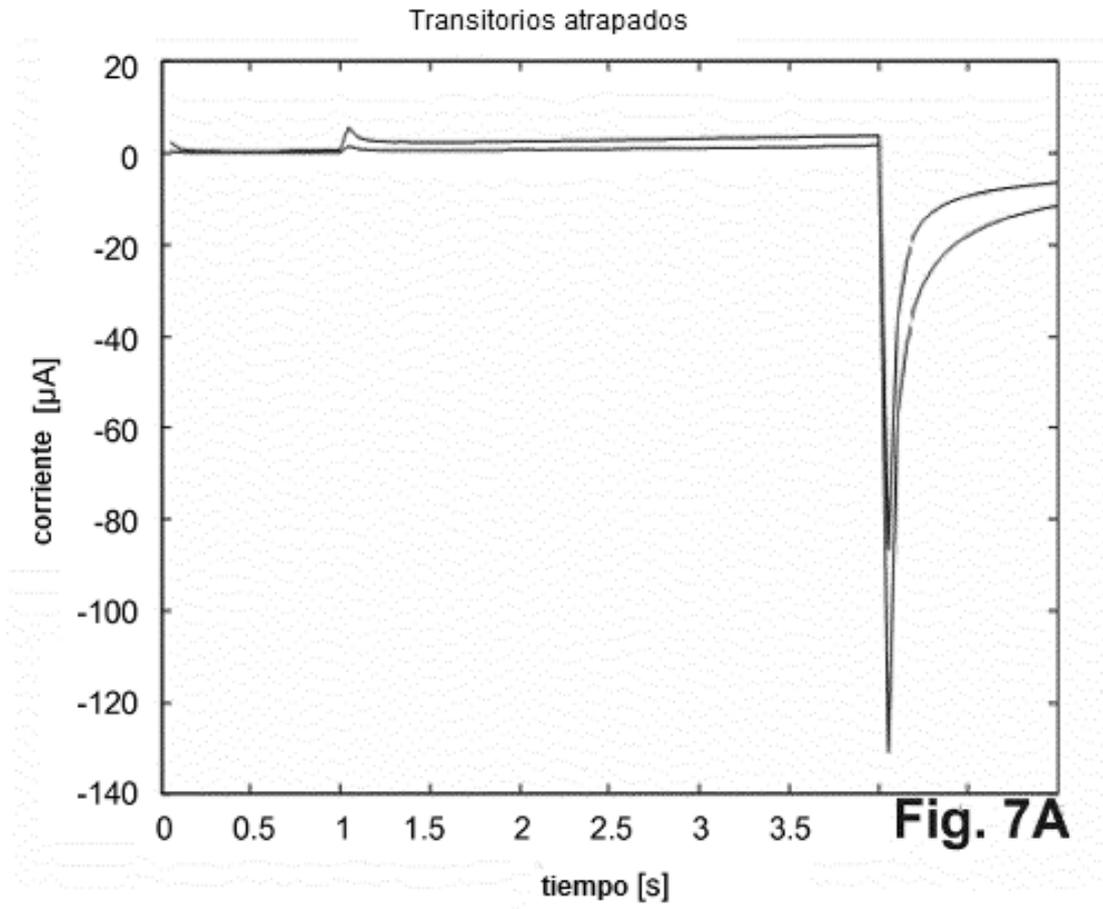


FIG. 6B



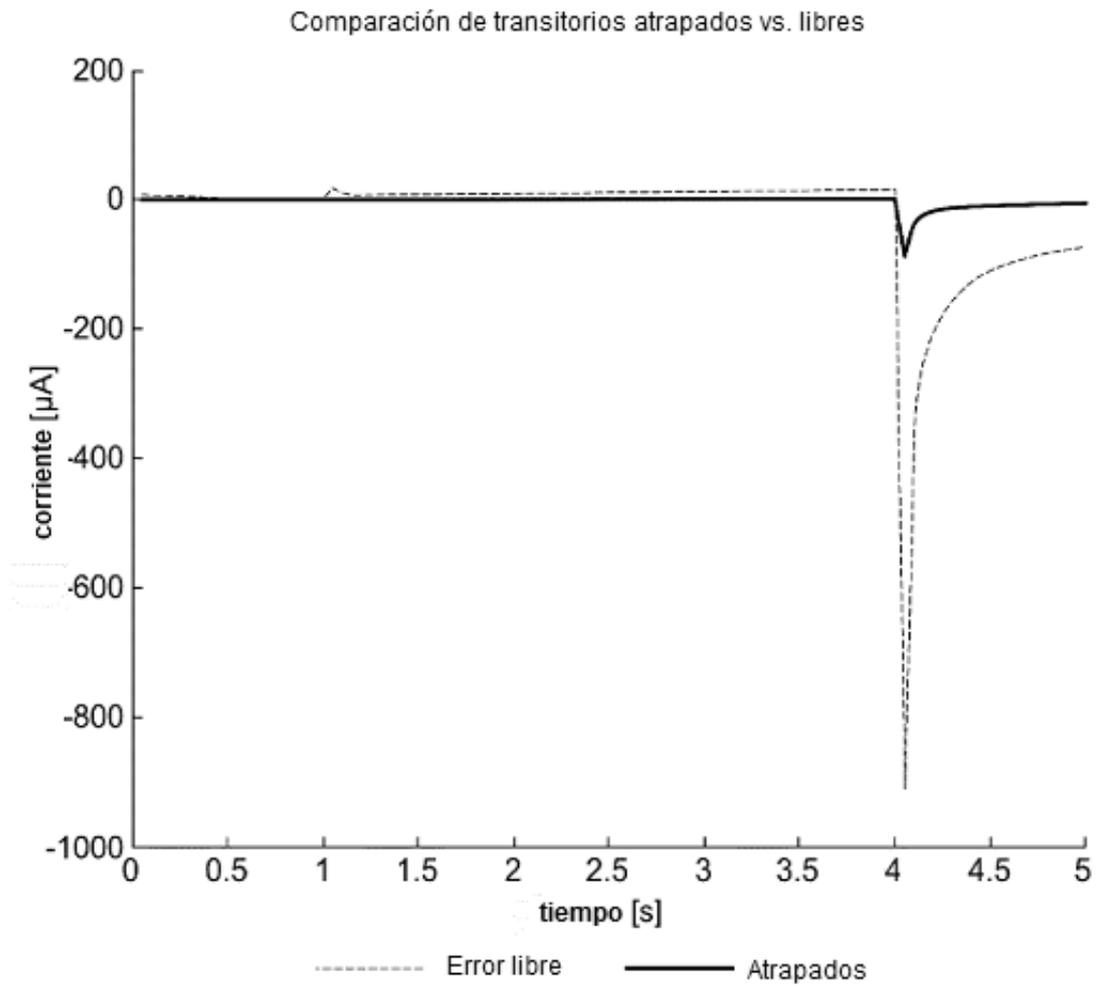


Fig. 7B

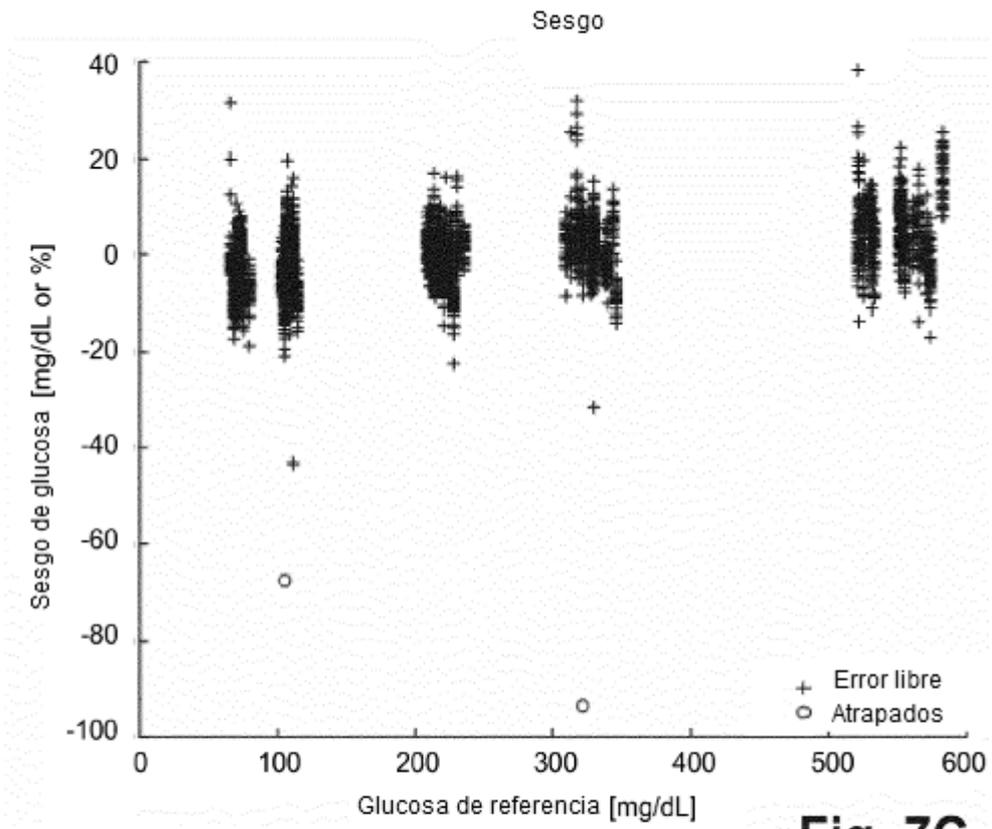


Fig. 7C

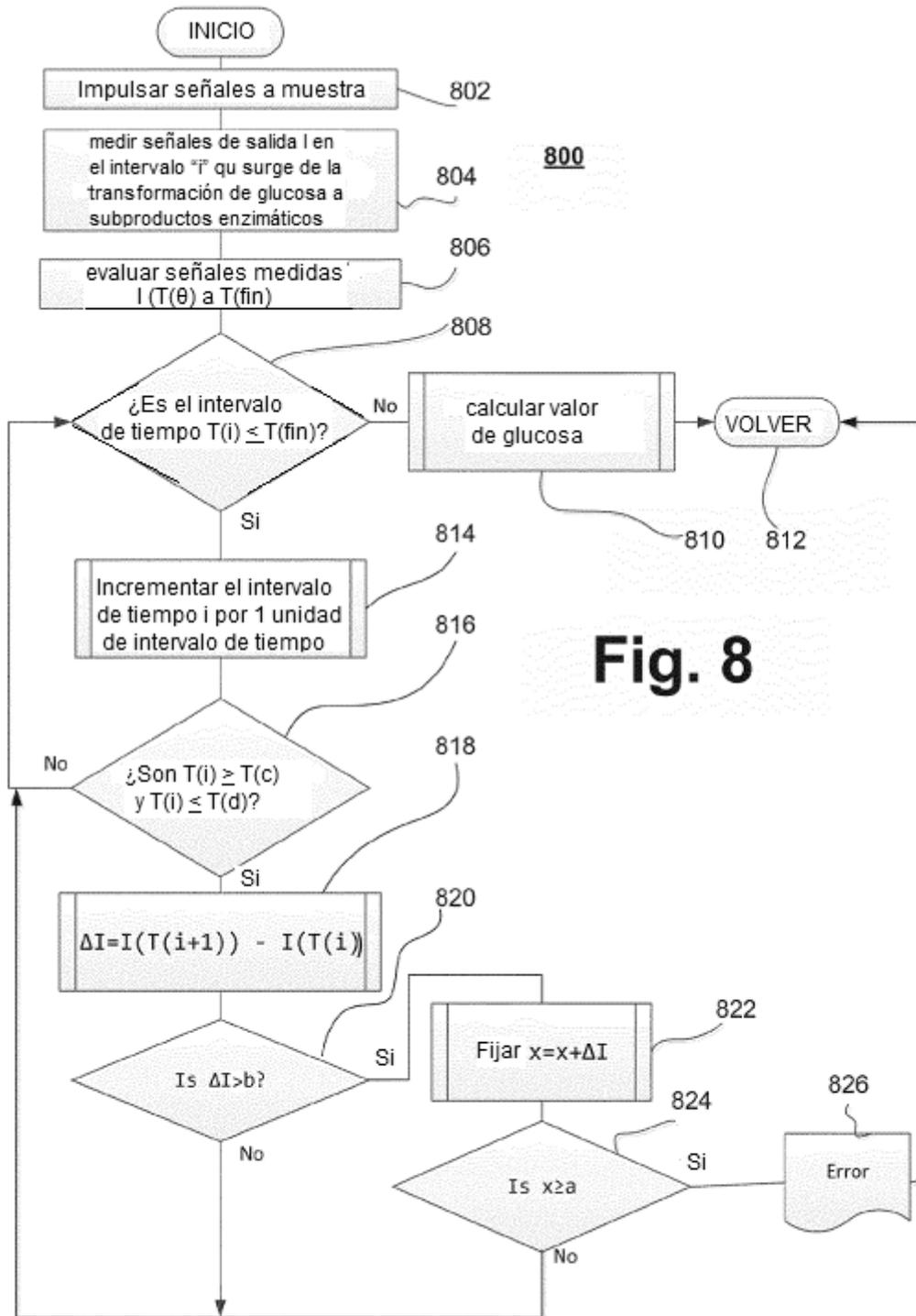


Fig. 8