

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 670 702**

51 Int. Cl.:

C12Q 1/54 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.12.2013 PCT/US2013/076588**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.06.2014 WO14100423**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2013 E 13865493 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.03.2018 EP 2935615**

54 Título: **Procedimiento para mejorar la exactitud de una medición y dispositivos y sistemas relacionados con el mismo**

30 Prioridad:

21.12.2012 US 201261745457 P

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

31.05.2018

73 Titular/es:

**ABBOTT DIABETES CARE, INC. (100.0%)
1360 South Loop Road
Alameda, CA 94502, US**

72 Inventor/es:

TONKS, SIMON

74 Agente/Representante:

ILLESCAS TABOADA, Manuel

ES 2 670 702 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

Procedimiento para mejorar la exactitud de una medición y dispositivos y sistemas relacionados con el mismo

INTRODUCCIÓN

5 Los sensores de analito se usan de forma rutinaria para comprobar los niveles de analitos de interés en los líquidos corporales de sujetos. Cada vez más personas y sus médicos dependen de los niveles de un analito medido por sensores de analito para gestionar el nivel de un analito en el cuerpo. Por ejemplo, los sensores de glucosa se usan de forma rutinaria en y por pacientes diagnosticados con diabetes para comprobar la concentración de glucosa en un líquido corporal, tal como la sangre completa.

10 La creciente demanda de sensores de analito para detectar y medir analitos en líquidos corporales ha dado lugar a un mayor interés en dispositivos para medir y comprobar analitos de interés con rapidez y exactitud.

Hellman, R., "Glycemic variability in the use of point-of-care glucose meters", 135 Diabetes Spectrum, vol. 25 n.º 3, (20120101), páginas 135-140, divulga dificultades en el uso y análisis de los resultados de los glucómetros de diagnóstico inmediato y ofrece orientación sobre cuándo no se deberían usar estos dispositivos.

15 El documento US 2012/0234700 A1 (Nipro Diagnostic, Inc) divulga un procedimiento para determinar la concentración de un analito que incluye aplicar una excitación de potencial a una muestra de líquido que contiene un analito y determinar si una curva de disminución de corriente asociada con la muestra de líquido ha entrado en una fase de reducción del analito.

SUMARIO

20 La presente divulgación se refiere a un procedimiento para calcular el hematocrito de una muestra de sangre completa como se define en la reivindicación 1.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

25 En el presente documento se proporciona una descripción detallada de diversos modos de realización de la presente divulgación con referencia a los dibujos adjuntos, que se describen brevemente a continuación. Los dibujos son ilustrativos y no están necesariamente dibujados a escala. Los dibujos ilustran diversos modos de realización de la presente divulgación y pueden ilustrar uno o más modos de realización o ejemplos de la presente divulgación en su totalidad o en parte. Un número de referencia, letra y/o símbolo que se usa en un dibujo para referirse a un elemento particular se puede usar en otro dibujo para referirse a un elemento similar.

Las **fig. 1A** y **1B** representan modos de realización alternativos de un sensor de analito.

La **fig. 2** ilustra la configuración de los electrodos en un sensor de analito.

30 La **fig. 3** muestra un esquema de un ejemplo de sensor de analito.

La **fig. 4** muestra las corrientes medidas en el electrodo de trabajo y el electrodo de disparo.

La **fig. 5** muestra una medición de hematocrito mejorada.

La **fig. 6** muestra un modo de realización de un sensor de analito para su uso en los procedimientos divulgados en el presente documento.

35 Las **fig. 7A-7C** muestran un modo de realización de un sensor de analito para su uso en los procedimientos divulgados en el presente documento.

La **fig. 8** muestra un modo de realización de un sensor de analito para su uso en los procedimientos divulgados en el presente documento.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

40 Antes de describir los modos de realización de la presente divulgación, se debe entender que la presente invención no se limita a los modos de realización particulares descritos, ya que, por supuesto, éstos pueden variar. También se debe entender que la terminología usada en el presente documento tiene como finalidad describir modos de realización particulares solamente, y no se pretende que sea limitante, dado que el alcance de los modos de realización de la invención estará representado por las reivindicaciones adjuntas.

45 Cuando se proporciona un intervalo de valores, se entiende que cada valor intermedio, hasta la décima parte de la unidad del límite inferior, a menos que el contexto indique claramente lo contrario, entre los límites superior e inferior de ese intervalo, también se divulga específicamente. Cada intervalo más pequeño entre cualquier valor establecido o valor intermedio en un intervalo establecido y cualquier otro valor establecido o intermedio en ese intervalo establecido se engloba dentro de la invención. Los límites superior e inferior de estos intervalos más

pequeños se pueden incluir o excluir de forma independiente en el intervalo, y cada intervalo en el que cualquiera, ninguno o ambos límites se incluyen en los intervalos más pequeños también se engloba dentro de la invención, sujeto a cualquier límite específicamente excluido en el intervalo establecido. Cuando el intervalo establecido incluye uno o ambos límites, los intervalos que excluyen cualquiera o ambos de esos límites incluidos también están incluidos en la invención.

En la descripción de la invención en el presente documento, se entenderá que una palabra que aparece en singular engloba a su equivalente en plural, y una palabra que aparece en plural engloba a su equivalente en singular, a menos que se entienda o se establezca implícita o explícitamente lo contrario. Simplemente a modo de ejemplo, la referencia a "un" o "el" "analito" engloba un único analito, así como una combinación y/o mezcla de dos o más analitos diferentes, la referencia a "un" o "el" "valor de concentración" engloba un único valor de concentración, así como dos o más valores de concentración, y similares, a menos que se entienda o se establezca implícita o explícitamente lo contrario. Además, se entenderá que, para cualquier propiedad dada descrita en el presente documento, cualquiera de los posibles candidatos o alternativas enumerados para esa propiedad, en general se pueden usar individualmente o en combinación entre sí, a menos que se entienda o se establezca implícita o explícitamente lo contrario. Adicionalmente, se entenderá que cualquier lista de dichos candidatos o alternativas, es simplemente ilustrativa, no limitante, a menos que se entienda o se establezca implícita o explícitamente lo contrario.

A continuación, se describen diversos términos para facilitar la comprensión de la invención. Se entenderá que una descripción correspondiente de estos diversos términos se aplica a las variaciones o formas lingüísticas o gramaticales correspondientes de estos diversos términos. También se entenderá que la invención no se limita a la terminología usada en el presente documento, o a las descripciones de la misma, para la descripción de modos de realización particulares. Simplemente a modo de ejemplo, la invención no se limita a analitos, líquidos corporales o tisulares, sangre o sangre capilar, o construcciones o usos de sensores particulares, a menos que se entienda o se establezca implícita o explícitamente lo contrario, ya que éstos pueden variar.

Las publicaciones analizadas en el presente documento se proporcionan exclusivamente para su divulgación antes de la fecha de presentación de la solicitud. No hay nada en el presente documento que se deba interpretar como una admisión de que los modos de realización de la invención no están facultados para anteceder a dicha publicación en virtud de una invención anterior. Además, las fechas de publicación proporcionadas pueden ser diferentes de las fechas de publicación reales, lo que puede ser necesario confirmar de forma independiente.

Procedimiento para mejorar la exactitud de una medición

Los modos de realización descritos en el presente documento se refieren a un procedimiento para mejorar la exactitud en la medición de una propiedad de la muestra. En general, el procedimiento implica la obtención de tres o más mediciones independientes de la propiedad de la muestra y la comparación de las mediciones independientes para determinar si las mediciones concuerdan. En determinados casos, una de las mediciones se puede identificar como un valor atípico en comparación con las otras mediciones. En consecuencia, las otras mediciones que concuerdan entre sí se pueden usar para medir la propiedad de la muestra al tiempo que se excluye el valor atípico. Como tal, la propiedad de la muestra se puede determinar con exactitud. En general, la combinación de dos o más valores similares de la propiedad de la muestra al tiempo que se excluye cualquier valor atípico da como resultado una medición mejorada donde la calidad de la medición se mejora disminuyendo el ruido para la propiedad y aumentando la proporción de señal con respecto a ruido para la propiedad.

Cuando todas las mediciones independientes de la propiedad de la muestra concuerdan, se pueden usar todas las mediciones para derivar una única medición de la propiedad de la muestra. Como tal, la propiedad de la muestra se puede determinar con exactitud.

Como se usa en el presente documento, las mediciones independientes de una propiedad de la muestra se refieren a mediciones realizadas usando diferentes procedimientos, en lugar de realizar una pluralidad de la misma medición. A continuación, se describen en detalle diferentes procedimientos para medir una propiedad de la muestra.

En determinados casos, las mediciones independientes pueden proporcionar mediciones de la propiedad en los que las mediciones no son directamente comparables y necesitan una etapa de derivación para convertir la medición en un valor de la propiedad, por ejemplo, la concentración de la propiedad, que luego se puede comparar para determinar una medición exacta de la propiedad. Por ejemplo, tal como se describe en detalle en el presente documento, la propiedad puede ser hematocrito que se puede medir mediante procedimientos independientes que producen mediciones de hematocrito que se derivan para producir valores de hematocrito, que luego se pueden comparar para determinar si los valores de hematocrito concuerdan.

En determinados casos, la propiedad de la muestra puede ser hematocrito y el procedimiento puede incluir la determinación de hematocrito de la muestra. Tal como se usa en el presente documento, el hematocrito se refiere al porcentaje en volumen de eritrocitos en sangre. El hematocrito también se puede denominar volumen de células empaquetadas o fracción en volumen de eritrocitos. El hematocrito de una muestra se puede medir

mediante tres procedimientos independientes. Por ejemplo, se puede realizar una primera medición de hematocrito en la muestra midiendo la viscosidad de la muestra; se puede realizar una segunda medición de hematocrito en la muestra midiendo una caída de potencial a través de la muestra; y se puede realizar una tercera medición de hematocrito en la muestra midiendo el nivel de hemoglobina en la muestra. La primera, segunda y tercera mediciones entonces se pueden usar para determinar un primer hematocrito, un segundo hematocrito y un tercer hematocrito, respectivamente, de la muestra. Los tres valores de hematocrito entonces se pueden comparar para determinar si hay un valor atípico. Si uno de los tres valores de hematocrito es un valor atípico, entonces se puede determinar un único valor de hematocrito basado en los otros dos valores de hematocrito. Si los tres valores de hematocrito concuerdan, se puede determinar un único valor de hematocrito basado en los tres valores de hematocrito.

Tal como se usa en el presente documento, la determinación de un único valor a partir de dos o más valores puede implicar promediar los valores. El valor promedio puede ser un promedio simple obtenido sumando los valores y dividiendo por el número de valores o el valor promedio puede ser un promedio ponderado, donde uno de los valores tiene una mayor ponderación que otros valores al calcular el valor promedio. En determinados casos, los valores que tienen una mayor ponderación se pueden seleccionar basados en los límites inferior y superior preestablecidos de hematocrito. Por ejemplo, cuando una de las mediciones de hematocrito es inferior a un umbral bajo de hematocrito, esa baja medición de hematocrito puede tener una menor ponderación o en algunos ejemplos, no se incluye en los cálculos. En otros casos, la determinación de un único valor a partir de tres o más valores puede implicar el cálculo de un valor mediano para los tres o más valores. En otros modos de realización, la señal más fiable puede tener una mayor ponderación. Por ejemplo, una de las señales puede ser más fiable que las otras ya que se obtiene mediante una medición que tiene una precisión mayor que las mediciones usadas para obtener las otras señales.

Tal como se usa en el presente documento, los valores o niveles o concentraciones concuerdan o se consideran similares cuando difieren entre sí en menos de un 20 %, o menos de un 10 %, o menos de un 5 %, o menos de un 1 %, o menos de un 0,5 %, o menos.

Tal como se usa en el presente documento, el término "valor atípico" usado en el contexto de un valor de una propiedad de una muestra, se refiere a un valor (por ejemplo, nivel o concentración) que es significativamente diferente de i) otros dos (o más) valores (por ejemplo, niveles o concentraciones para la propiedad de la muestra que se obtuvieron mediante un procedimiento diferente); ii) un valor promedio obtenido a partir del promedio de los valores de la propiedad de la muestra obtenidos mediante los diferentes procedimientos de medición; iii) un valor de referencia, el valor de referencia puede ser un valor obtenido a través de trabajo de caracterización o un valor de consenso de la propiedad de la muestra. Tal como se usa en el presente documento, la frase "significativamente diferente" se refiere a una diferencia de un 20 % o más, tal como un valor que es diferente de otro valor en más de un 20 %, tal como, más de un 25 %, o más de un 30 %, o más de un 35 %, o más de un 40 %, o más de un 45 %, o más de un 50 %, o más de un 55 %, o más de un 60 %, o más. Cualquier procedimiento aceptado en la técnica para identificar un valor atípico se puede usar en los procedimientos descritos en el presente documento. Como tal, se puede(n) identificar un(os) valor(es) atípico(s) usando la prueba de la Q de Dixon, la prueba de Grubbs, otras pruebas de valores atípicos adecuadas y/o calculando la diferencia a partir de un valor mediano. La ausencia de detección de un(os) valor(es) atípico(s) indica que los valores concuerdan.

En determinados modos de realización, el procedimiento puede incluir la determinación del hematocrito de una muestra usando una tira reactiva. El procedimiento para determinar el hematocrito de una muestra usando una tira reactiva incluye poner en contacto la muestra con la tira reactiva que incluye un primer electrodo, un segundo electrodo y un tercer electrodo. Después del contacto, obtener una primera medición determinando el tiempo de llenado de la muestra midiendo el tiempo transcurrido entre la detección de una señal entre el primer electrodo y el segundo electrodo y otra señal entre el primer electrodo y el tercer electrodo, en la que el tiempo de llenado está relacionado con el hematocrito de la muestra; obtener la segunda medición midiendo una primera señal en el segundo electrodo después de que la cámara de muestra se llena sustancialmente con la muestra, en la que la primera señal está relacionada con el hematocrito de la muestra; y obtener la tercera medición midiendo una segunda señal en el tercer electrodo, en la que la segunda señal está relacionada con el hematocrito de la muestra. En determinados modos de realización, el primer, segundo y tercer electrodos pueden estar en el orden en el que la muestra, que llena la cámara de muestra, se pone en contacto con los electrodos. En determinados modos de realización, los electrodos están dispuestos en una cámara de muestra de la tira reactiva de manera que la muestra se pone en contacto con el primer electrodo antes de ponerse en contacto con el segundo electrodo y se pone en contacto con el segundo electrodo antes de ponerse en contacto con el tercer electrodo, donde los electrodos pueden estar dispuestos sobre la misma superficie de la tira reactiva o uno de los electrodos puede estar en una configuración opuesta a los otros dos electrodos. En determinados modos de realización, los electrodos están dispuestos en una cámara de muestra de la tira reactiva de manera que la muestra se pone en contacto con el primer y segundo electrodos antes de ponerse en contacto con el tercer electrodo.

En determinados modos de realización, el procedimiento incluye usar el tiempo de llenado, la primera señal y la segunda señal para obtener un primer, segundo y tercer valores de hematocrito de la muestra. Los tres valores

de hematocrito se pueden comparar para determinar si hay un valor atípico. Si está presente un valor atípico, entonces se pueden usar los otros dos valores de hematocrito para determinar un hematocrito de la muestra. Si los tres valores de hematocrito son similares, entonces se pueden usar los tres valores para determinar un hematocrito de la muestra.

5 En determinados casos, el procedimiento de determinación de hematocrito puede incluir la medición de una señal relacionada con el analito para la cual el hematocrito es una interferencia, en dos puntos en el tiempo, donde el grado de interferencia varía con el tiempo. El hematocrito se puede determinar usando la sensibilidad a hematocrito en dos puntos de tiempo de medición diferentes y teniendo calibraciones para el analito en estas dos mediciones. Por lo tanto, se puede obtener una cuarta medición de hematocrito de una muestra y usarse para
10 determinar un único nivel más exacto de hematocrito usando los cuatro valores de hematocrito medidos de forma independiente.

En otros aspectos de la invención, se proporciona un procedimiento para usar un sensor de analito, el procedimiento incluye poner en contacto una muestra que comprende un analito con un sensor de analito que incluye una cámara de muestra que incluye un electrodo de referencia/contraelectrodo, un electrodo de trabajo y electrodo de disparo; una enzima sensible al analito y un mediador de oxidorreducción; determinar el tiempo de llenado de la muestra midiendo el tiempo transcurrido entre la detección de una señal entre el electrodo de referencia/contraelectrodo y el electrodo de trabajo y otra señal entre el electrodo de referencia/contraelectrodo y el electrodo de disparo o entre el electrodo de trabajo y el electrodo de disparo, en el que el tiempo de llenado está relacionado con el hematocrito de la muestra; medir una primera señal en el electrodo de trabajo después
15 de que la cámara de muestra se llene sustancialmente con la muestra, en la que la primera señal es sustancialmente independiente de la concentración de analito y está relacionada con el hematocrito de la muestra; medir una señal relacionada con el analito en el electrodo de trabajo después de medir la primera señal; medir una segunda señal en el electrodo de disparo después de medir la señal relacionada con el analito, en la que la segunda señal está relacionada con el hematocrito de la muestra; y determinar la concentración del analito.
20
25

En determinados modos de realización, el procedimiento incluye usar el tiempo de llenado, la primera señal y la segunda señal para obtener un primer, segundo y tercer valores de hematocrito de la muestra.

El procedimiento puede incluir además el uso de dos o tres del primer, segundo y tercer valores de hematocrito para obtener un único valor de hematocrito para la muestra. En determinados casos, que dos o tres de los valores de hematocrito se usen para obtener un único valor de hematocrito depende de que uno de los valores de hematocrito se identifique como un valor atípico. Si uno de los valores se identifica como un valor atípico tras la comparación con los otros dos valores o un valor de referencia, o un valor promedio, entonces los otros dos valores se usan para determinar un único valor. Si los tres valores concuerdan, entonces los tres se usan para
30 determinar un único valor.

35 En determinados modos de realización, la determinación de la concentración del analito incluye corregir la concentración del analito de acuerdo con el único valor de hematocrito. En determinados modos de realización, cuando ninguno de los valores de hematocrito concuerda y no se puede determinar un único valor de hematocrito, la determinación de la concentración del analito no incluye la corrección de la concentración del analito.

40 En determinados modos de realización, el área de superficie del primer, segundo y tercer electrodos está claramente definida. Como tal, en determinados modos de realización, los sensores en general tienen un primer, segundo y tercer electrodos con un área de superficie establecida que se mantiene constante entre diferentes sensores.

45 En determinados modos de realización, la primera señal relacionada con el hematocrito medida en el segundo electrodo, tal como un electrodo de trabajo, puede estar influida por el área de superficie del electrodo. En determinados modos de realización, la segunda señal relacionada con el hematocrito medida en el tercer electrodo, tal como un electrodo de disparo, puede estar influida por el área de superficie del electrodo. Por lo tanto, el área de superficie del segundo y tercer electrodos se puede mantener constante entre los diferentes sensores que se usan en el procedimiento de medición de hematocrito.

50 En otros modos de realización, el área de superficie de los electrodos no se puede mantener constante, pero el área de superficie se conoce y usa para normalizar la señal medida con respecto a la señal que se mediría a partir de un área de superficie establecida.

55 En determinados casos, puede que ninguno de los valores de hematocrito concuerde. En dicho escenario, la concentración de analito no se puede ajustar o se puede pedir al usuario que repita la prueba usando otra tira reactiva. En el presente modo de realización, la determinación de la concentración del analito no incluye la corrección de la concentración de analito usando el valor de hematocrito.

Los términos "sensor", "biosensor" o "tira reactiva" se usan indistintamente.

En determinados casos, el procedimiento puede implicar la inserción del sensor en un medidor, en el que la inserción del sensor da como resultado que se encienda el medidor. El sensor puede incluir un primer, segundo y un tercer electrodo como se ilustra en las fig. 1A y 1B, 2 y 6-8. Por ejemplo, como se muestra en el sensor 10 de la fig. 1A, el primer electrodo 11 puede estar lo más cercano del sitio de aplicación de muestra 1, seguido por el segundo electrodo 12 y el tercer electrodo 13. El sensor de la fig. 1A se representa con un primer sustrato sobre el cual están dispuestos los electrodos y que además tiene una capa aislante, con un recorte para la cámara de muestra, dispuesto sobre los electrodos, el recorte expone los electrodos en la cámara de muestra al tiempo que cubre otras porciones de los electrodos. En consecuencia, dentro de la cámara de muestra, los electrodos están dispuestos de manera que una muestra aplicada en la punta del sensor en el sitio de aplicación 1, se pone en contacto en primer lugar con el primer electrodo 11, a continuación con el segundo electrodo 12 y después con el tercer electrodo 13. Las porciones de trazo conductor de los electrodos que conectan los electrodos con un medidor están cubiertas por la capa aislante. Estos sensores pueden tener una capa adicional, tal como un segundo sustrato dispuesto sobre la capa aislante. El recorte en la capa aislante y el primer y segundo sustratos definen la cámara de muestra.

En otros modos de realización, el primer electrodo puede estar sobre un primer sustrato del sensor, mientras que el segundo y/o el tercer electrodo pueden estar sobre un segundo sustrato del sensor, donde la disposición del electrodo con respecto al sitio de aplicación de muestra puede ser como se describió anteriormente.

En otros modos de realización, el sensor puede ser como el que se muestra en la fig. 1B. En la fig. 1B, el sensor 20 incluye un primer electrodo 21 sobre un primer sustrato 25; un segundo electrodo 22 y 23, y un tercer electrodo 24 sobre un segundo sustrato 26. En el sensor montado, el primer electrodo tiene una orientación frente a los electrodos 22, 23 y 24. En el sensor de la fig. 1B, la muestra se puede llenar desde cualquier entrada lateral 2 o 3. Una capa separadora 10 y 10' en combinación con los dos sustratos 25 y 26 definen la cámara de muestra. El sensor en la fig. 1B incluye dos entradas laterales 2 y 3, cualquiera de las cuales se puede usar para llenar el sensor con una muestra. En estos modos de realización, la muestra se puede poner en contacto con el primer (21) y segundo (22) electrodos simultáneamente y antes de que la muestra se ponga en contacto con el tercer electrodo 24, cuando la muestra entra por la entrada 2. En otros modos de realización, la muestra entra por la entrada 3 y se pone en contacto con los electrodos 21 y 23 simultáneamente antes de ponerse en contacto con el electrodo 22.

Después de la inserción del sensor y de la activación del medidor, se puede aplicar una muestra al sensor en el sitio de aplicación de muestra. Se puede determinar la presencia de la muestra en la cámara de muestra detectando una señal entre el primer electrodo y el segundo. Se puede determinar el llenado sustancial de la cámara de muestra por la muestra detectando una señal entre el primer electrodo y el tercer electrodo. Por ejemplo, se puede determinar la presencia de la muestra en la cámara de muestra del sensor 10 detectando una señal entre el primer electrodo (11) y el segundo (12). Se puede determinar el llenado sustancial de la cámara de muestra por la muestra detectando una señal entre el primer electrodo 11 y el tercer electrodo 13 o el segundo electrodo 12 y el tercer electrodo 13. Se puede usar la diferencia de tiempo entre la detección de la señal entre el primer electrodo y en el segundo y la detección de una señal entre el primer electrodo y el tercer electrodo o el segundo electrodo y el tercer electrodo para determinar el tiempo de llenado de la muestra. En general, el tiempo de llenado de la muestra está relacionado con la viscosidad de la muestra, que a su vez está relacionada con el hematocrito de la muestra, cuanto mayor sea el hematocrito, mayor será el tiempo de llenado. En determinados modos de realización, se puede aplicar una señal entre el primer y segundo electrodos durante todo el tiempo entre la activación del medidor y la detección de una respuesta en el segundo electrodo y se puede aplicar una señal entre el primer y tercer electrodos durante todo el tiempo entre la activación del medidor y la detección de una respuesta en el tercer electrodo. En otros modos de realización, se puede aplicar una señal entre el primer y segundo electrodos durante todo el tiempo entre la activación del medidor y la detección de una respuesta en el segundo electrodo y se puede aplicar una señal entre el primer y tercer electrodos después de la detección de una respuesta en el segundo electrodo. En determinados casos, se puede terminar la señal aplicada entre el primer y segundo electrodos después de que se detecte una respuesta en el segundo electrodo.

En determinados casos, se puede comparar el tiempo de llenado con un intervalo de tiempo de llenado especificado, para determinar si el tiempo de llenado está dentro del intervalo especificado. Si el tiempo de llenado está dentro del intervalo especificado, entonces el ensayo puede avanzar a la siguiente etapa. Si el tiempo de llenado es inferior o superior al intervalo especificado, se puede generar una señal de error. A continuación, se puede pedir al usuario que repita la etapa de aplicación de muestra, usando la misma tira o una tira diferente. El intervalo especificado para el tiempo de llenado puede depender de la tira reactiva usada, el volumen de la muestra o la temperatura ambiente. En determinados modos de realización, el intervalo especificado para el tiempo de llenado puede ser de 0,2 a 5 segundos (s), por ejemplo, de 0,3 a 4 s, o de 0,5 a 3 s, o de 0,5 a 1 s.

La detección del llenado sustancial de la cámara de muestra por la muestra puede ser seguida midiendo una primera respuesta en el segundo electrodo. Esta respuesta puede ser sustancialmente dependiente del hematocrito de la muestra. Se puede determinar esta respuesta después de aplicar una señal entre el primer y segundo electrodos. La señal aplicada al primer y segundo electrodos puede ser similar a la señal aplicada al primer y segundo electrodos mientras que se llena la cámara de muestra con la muestra o podría ser superior o

inferior a la señal aplicada al primer y segundo electrodos mientras que se llena la cámara de muestra. En determinados casos, se pueden desconectar el primer y segundo electrodos después de que la cámara de muestra se haya llenado y luego volver a conectarse para aplicar una señal entre el primer y segundo electrodos.

5 La primera respuesta medida en el segundo electrodo puede ser medida realizando mediciones a una frecuencia de muestreo alta inmediatamente después del llenado de la cámara de muestra o de la reaplicación de una señal al primer y segundo electrodos. En este momento, es decir, a menos de 0,1 s, o menos de 0,05, o menos de 0,025, o menos de 0,01, o menos de 1 milisegundo, o menos de 1 microsegundo, o menos después del llenado de la cámara de muestra o de la aplicación de una señal entre el primer y el segundo electrodos después de que se haya determinado que la cámara de muestra está sustancialmente llena con la muestra, la señal en el
10 segundo electrodo está relacionada en gran medida con el hematocrito de la muestra. En determinados casos, la señal medida en el segundo electrodo puede ser un promedio de dos o más señales medidas en el segundo electrodo, por ejemplo, la señal puede ser un promedio de tres señales medidas durante un margen de muestreo de 60 microsegundos, o 50 microsegundos, o 40 microsegundos, o 30 microsegundos, o 20 microsegundos, o 10 microsegundos.

15 La señal medida en el segundo electrodo está relacionada con el hematocrito de la muestra. En general, cuanto menor sea la señal, mayor será el hematocrito. En determinados casos, la señal medida en el segundo electrodo puede ser la corriente. En determinados casos, la corriente puede ser corriente de carga. La corriente de carga puede ser en gran medida una corriente de carga no faradaica. Una corriente en gran medida no faradaica puede incluir un componente faradaico menor.

20 Después de la medición de una respuesta en el segundo electrodo, se puede aplicar una señal entre el primer y tercer electrodo y medirse una respuesta en el tercer electrodo. En general, esta respuesta está relacionada con el hematocrito de la muestra. En general, cuanto mayor sea el hematocrito, menor será la señal medida en el tercer electrodo. En determinados casos, la respuesta puede ser la corriente medida en el tercer electrodo debido a tasas de difusión atenuadas y/o a una caída de potencial de manera que se reduce el voltaje aplicado
25 en el electrodo.

En determinados casos, el procedimiento de determinación de hematocrito puede incluir la medición de la señal relacionada con el analito, por ejemplo, la señal relacionada con la glucosa, en dos puntos de tiempo diferentes después de poner en contacto la muestra con la tira reactiva. Una primera determinación de concentración de analito medida en un primer tiempo difiere de una segunda concentración de analito medida en un segundo
30 tiempo basada en hematocrito debido a una diferencia en la sensibilidad al hematocrito en los dos tiempos de medición diferentes. Se puede usar la diferencia en la primera y segunda señales relacionadas con el analito para calcular el hematocrito. Por lo tanto, se puede obtener una cuarta medición de hematocrito de una muestra y usarse para determinar un único nivel más exacto de hematocrito usando los cuatro valores de hematocrito medidos de forma independiente.

35 El tiempo de llenado, la primera respuesta, la segunda respuesta y la señal de analito integrada en dos puntos de tiempo proporcionan cuatro medidas independientes de hematocrito de la muestra. Estas tres o cuatro medidas independientes se pueden usar entonces para derivar tres o cuatro valores de hematocrito medidos de forma independiente de la muestra. Los tres o cuatro valores de hematocrito medidos de forma independiente de la muestra se pueden comparar para determinar si está(n) presente(s) valor(es) atípico(s). Los valores que concuerdan se pueden combinar para producir un único valor al tiempo que se excluye cualquier valor atípico.
40

En determinados casos, la cámara de muestra puede incluir reactivos para detectar el nivel de un analito de interés presente en la cámara de muestra. Por ejemplo, una enzima que reacciona con el analito para generar una señal dependiente de la concentración de analito puede estar presente en la cámara de muestra, por ejemplo, dispuesta sobre el segundo electrodo. En estos casos, se puede medir una respuesta dependiente de analito en uno de los electrodos, por ejemplo, el segundo electrodo. La respuesta dependiente de analito se
45 puede usar para determinar la concentración de analito.

En determinados casos, la señal aplicada a los electrodos puede ser voltaje o corriente. En determinados modos de realización, la señal o respuesta detectada en un electrodo puede ser voltaje, corriente, resistencia o conductividad.

50 En determinados casos, los valores derivados de las tres o más mediciones pueden no concordar entre sí. En dicho caso, el procedimiento puede comprender, además, indicar un error o no ajustar la concentración de analito basada en los valores relacionados con el hematocrito.

En determinados casos, el procedimiento también puede incluir medir la temperatura ambiente. En determinados casos, la temperatura ambiente puede estar dentro de un límite específico. Si la temperatura ambiente está dentro del límite especificado, entonces se usa la compensación de temperatura al calcular la propiedad de una muestra y/o la concentración de un analito en la muestra. En determinados casos, la temperatura ambiente puede estar fuera del límite de temperatura especificado. Si la temperatura ambiente está fuera del límite de temperatura especificado, se informa de un error. En determinados casos, la temperatura ambiente se puede
55

- medir mediante un dispositivo de medición en el que se inserta la tira reactiva por medio de un instrumento de medición de temperatura, tal como, un termómetro, un termistor, un pirómetro, un termopar y similares. La temperatura se puede medir antes de aplicar una muestra a la tira reactiva. En determinados casos, la temperatura se puede medir después de aplicar una muestra a la tira reactiva. En determinados modos de realización, la propiedad de la muestra puede ser hematocrito. En determinados casos, el analito puede ser glucosa. En determinados casos, la compensación de temperatura puede incluir la aplicación de un algoritmo al valor medido para la propiedad y un analito. En determinados casos, el algoritmo puede incluir un factor de compensación de temperatura que se puede usar para calcular un valor compensado por temperatura. El factor de compensación de temperatura puede ser un número predeterminado.
- 5
- 10 Los sustratos y/o la capa aislante o la capa separadora de los sensores usados en los procedimientos divulgados en el presente documento pueden estar hechos de un polímero flexible, tal como un poliéster (por ejemplo, Mylar™ y tereftalato de polietileno (PET)), polietileno, policarbonato, polipropileno, nailon, cloruro de polivinilo (PVC), poliuretanos, poliéteres, poliamidas, poliimidias o copolímeros de estos termoplásticos, tales como PETG (tereftalato de polietileno modificado con glicol).
- 15 En otros modos de realización, los sensores se fabrican usando un sustrato relativamente rígido, por ejemplo, para proporcionar soporte estructural frente a la flexión o rotura. Los ejemplos de materiales rígidos que se pueden usar como sustrato incluyen vidrio, cerámicas poco conductoras, tales como óxido de aluminio y dióxido de silicio.
- 20 Los electrodos se pueden fabricar de cualquier material conductor tal como metales puros o aleaciones, u otros materiales conductores. Ejemplos incluyen aluminio, carbono (tal como grafito), cobalto, cobre, galio, oro, indio, iridio, hierro, plomo, magnesio, mercurio (como amalgama), níquel, niobio, osmio, paladio, platino, renio, rodio, selenio, silicio (tal como silicio policristalino altamente dopado), plata, tántalo, estaño, titanio, tungsteno, uranio, vanadio, cinc, circonio, mezclas de los mismos, y aleaciones o compuestos metálicos de estos elementos. En determinados modos de realización, el material conductor incluye carbono, oro, platino, paladio, iridio o
- 25 aleaciones de estos metales, ya que dichos metales nobles y sus aleaciones no son reactivos en los sistemas biológicos. En determinados casos, el electrodo de referencia o el electrodo de referencia/contraelectrodo puede ser un electrodo de plata/cloruro de plata.
- 30 Los electrodos (y/u otras características) se pueden aplicar o procesar de otro modo usando cualquier tecnología adecuada, por ejemplo, deposición química de vapor (CVD), deposición física de vapor, pulverización catódica, pulverización reactiva, impresión, recubrimiento, ablación (por ejemplo, ablación con láser), pintura, recubrimiento por inmersión, grabado y similares.
- 35 En determinados modos de realización, el espesor de la capa separadora puede ser constante en todo momento, y puede ser de al menos aproximadamente 0,01 mm (10 μm) y no superior a aproximadamente 1 mm o aproximadamente 0,5 mm. Por ejemplo, el espesor puede estar entre aproximadamente 0,02 mm (20 μm) y aproximadamente 0,2 mm (200 μm). En un determinado modo de realización, el espesor es de aproximadamente 0,05 mm (50 μm) y de aproximadamente 0,1 mm (100 μm) en otro modo de realización.
- 40 La cámara de muestra tiene un volumen suficiente para recibir una muestra de líquido biológico en la misma. En algunos modos de realización, la cámara de muestra tiene un volumen que típicamente es no más de aproximadamente 1 μL, por ejemplo, no más de aproximadamente 0,5 μL, y también, por ejemplo, no más de aproximadamente 0,3 μL, 0,25 μL o 0,1 μL.
- 45 La capa de detección puede incluir depositada como una solución acuosa de una enzima específica de un analito y un mediador de oxidorreducción. La capa de detección puede ser serigrafiada, revestida por ranura, depositada usando un chorro de tinta, por ejemplo. La capa de detección se puede disponer en la cámara de muestra sobre el electrodo de trabajo y/o el electrodo de referencia y/o el contraelectrodo.
- 50 Una capa de malla puede recubrir los electrodos. Esta capa de malla puede proteger la capa de detección del daño físico. La capa de malla también puede facilitar la humidificación de los electrodos reduciendo la tensión superficial de la muestra, lo que permite que se distribuya uniformemente sobre los electrodos. La capa de malla también puede facilitar el llenado de la cámara de muestra absorbiendo la muestra hacia la cámara de muestra. La capa de malla puede estar hecha de un polímero.
- 55 En determinados modos de realización, el sensor puede no incluir una capa de malla que pueda filtrar los glóbulos sanguíneos, tales como eritrocitos. En determinados modos de realización, el sensor no incluye una capa, tal como una membrana, que pueda filtrar los glóbulos sanguíneos de una muestra.
- En determinados modos de realización, el procedimiento para medir una propiedad de una muestra no incluye la aplicación de corriente alterna (CA) a los electrodos del sensor. Como tal, en determinados modos de realización, una señal medida en un electrodo no es una señal de CA.
- Las tiras reactivas de analito para su uso con la invención pueden ser de cualquier tipo, tamaño o forma conocidas por los expertos en la técnica; por ejemplo, tiras reactivas FREESTYLE® y FREESTYLE LITE™, así

como tiras reactivas PRECISION™ comercializadas por ABBOTT DIABETES CARE Inc., tiras reactivas ACCU-CHEK Aviva, tiras reactivas ACCU-CHEK Aviva Plus, tiras reactivas CONTOUR®, tiras reactivas BREEZE® 2, tiras reactivas OneTouch®, tiras reactivas OneTouch® Ultra®. Además de los modos de realización divulgados específicamente en el presente documento, los reactivos y procedimientos de la presente divulgación se pueden configurar para trabajar con una amplia variedad de tiras reactivas de analito, por ejemplo, las divulgadas en la solicitud de patente de EE. UU. n.º 11/461.725, presentada el 1 de agosto de 2006; la publicación de solicitud de patente de EE. UU. n.º 2007/0095661; la publicación de solicitud de patente de EE. UU. n.º 2006/0091006; la publicación de solicitud de patente de EE. UU. n.º 2006/0025662; la publicación de solicitud de patente de EE. UU. n.º 2008/0267823; la publicación de solicitud de patente de EE. UU. n.º 2007/0108048; la publicación de solicitud de patente de EE. UU. n.º 2008/0102441; la publicación de solicitud de patente de EE. UU. n.º 2008/0066305; la publicación de solicitud de patente de EE. UU. n.º 2007/0199818; la publicación de solicitud de patente de EE. UU. n.º 2008/0148873; la publicación de solicitud de patente de EE. UU. n.º 2007/0068807; la solicitud de patente de EE. UU. n.º 12/102.374, presentada el 14 de abril de 2008 y la publicación de solicitud de patente de EE. UU. n.º 2009/0095625; la patente de EE. UU. n.º 6.616.819; la patente de EE. UU. n.º 6.143.164; la patente de EE. UU. n.º 6.592.745; la patente de EE. UU. n.º 6.071.391 y la patente de EE. UU. n.º 6.893.545; la publicación de solicitud de patente de EE. UU. n.º US 2007/0272563; la patente de EE. UU. n.º US 5.628.890; US 6.764.581; y US 7.311.812, por ejemplo, las divulgaciones de cada una de las cuales se incorporan por referencia en el presente documento en su totalidad.

Los sensores de analito que se divulgan en estas publicaciones de solicitud de patente y patentes se incorporan cada una en el presente documento por referencia en su totalidad.

Los términos "electrodo de trabajo", "contraelectrodo", "electrodo de referencia" y "contraelectrodo/electrodo de referencia" se usan en el presente documento para referirse a una porción o porciones de un trazo conductor que están configuradas para funcionar como un electrodo de trabajo, contraelectrodo, electrodo de referencia o un contraelectrodo/electrodo de referencia respectivamente. En otras palabras, un electrodo de trabajo es la porción de un trazo conductor que funciona como un electrodo de trabajo como se describe en el presente documento, por ejemplo, la porción de un trazo conductor que está expuesta a un entorno que contiene el analito o analitos que se van a medir y no cubierta por una capa aislante (tal como una capa separadora, una cinta o una cubierta), y que, en algunos casos, se ha modificado con una o más capas de detección como se describe en el presente documento. De manera similar, un electrodo de referencia es la porción de un trazo conductor que funciona como un electrodo de referencia como se describe en el presente documento, por ejemplo, la porción de un trazo conductor que está expuesta a un entorno que contiene el analito o analitos que se van a medir y no cubierta por una capa aislante, y que, en algunos casos, incluye una capa conductora secundaria, por ejemplo, una capa de Ag/AgCl. Un contraelectrodo es la porción de un trazo conductor que está configurada para funcionar como un contraelectrodo como se describe en el presente documento, por ejemplo, la porción de un trazo conductor que está expuesta a un entorno que contiene el analito o analitos que se van a medir y no cubierta por una capa aislante. Como se indicó anteriormente, en algunos modos de realización, una porción de un trazo conductor puede funcionar como cualquiera o ambos de contraelectrodo y electrodo de referencia.

Las dimensiones del sensor de analito pueden variar. En determinados modos de realización, la longitud total del sensor de analito puede ser no menos de aproximadamente 10 mm y no superior a aproximadamente 50 mm. Por ejemplo, la longitud puede estar entre aproximadamente 30 y 45 mm; por ejemplo, aproximadamente de 30 a 40 mm. Se entiende, sin embargo, que se podrían fabricar tiras sensoras más cortas y más largas. En determinados modos de realización, el ancho total de la tira sensora puede ser no menos de aproximadamente 3 mm y no superior a aproximadamente 15 mm. Por ejemplo, el ancho puede estar entre aproximadamente 4 y 10 mm, aproximadamente de 5 a 8 mm, o aproximadamente de 5 a 6 mm. En un ejemplo particular, la tira sensora tiene una longitud de aproximadamente 32 mm y un ancho de aproximadamente 6 mm. En otro ejemplo particular, la tira sensora tiene una longitud de aproximadamente 40 mm y un ancho de aproximadamente 5 mm. En aún otro ejemplo particular, la tira sensora tiene una longitud de aproximadamente 34 mm y un ancho de aproximadamente 5 mm.

Ejemplos representativos de enzimas específicas de analito que pueden estar presentes en la cámara de muestra de los sensores de analito en una capa de detección incluyen glucosa deshidrogenasa, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, glucosa oxidasa, colesterol oxidasa, lactato oxidasa, β -hidroxibutirato deshidrogenasa, alcohol deshidrogenasa, lactato deshidrogenasa, formaldehído deshidrogenasa, malato deshidrogenasa y 3-hidroxiesteroide deshidrogenasa. Por ejemplo, se puede usar una enzima, que incluye una glucosa oxidasa, glucosa deshidrogenasa (por ejemplo, glucosa deshidrogenasa dependiente de pirroloquinolina quinona (PQQ), glucosa deshidrogenasa dependiente de dinucleótido de flavina y adenina (FAD) o glucosa deshidrogenasa dependiente de dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD)), cuando el analito de interés es glucosa. Se puede usar una lactato oxidasa o lactato deshidrogenasa cuando el analito de interés es lactato. Se puede usar la lacasa cuando el analito de interés es oxígeno o cuando se genera o consume oxígeno en respuesta a una reacción del analito.

Ejemplos representativos de mediadores de oxidorreducción que pueden estar presentes en la cámara de muestra del sensor de analito, por ejemplo, en una capa de detección, incluyen especies oxidorreductoras organometálicas tales como metalocenos que incluyen ferroceno o especies oxidorreductoras inorgánicas tales

como hexacianoferrato (III), hexamina de rutenio, etc. Agentes de transferencia de electrones adecuados adicionales utilizables como mediadores de oxidorreducción en los sensores de la presente invención son complejos de metales de transición de osmio con uno o más ligandos, teniendo cada ligando un heterociclo que contiene nitrógeno tal como 2,2'-bipiridina, 1,10-fenantrolina, 1-metilo 2-piridil biimidazol o derivados de los mismos. Los agentes de transferencia de electrones también pueden tener uno o más ligandos enlazados de manera covalente en un polímero, teniendo cada ligando al menos un heterociclo que contiene nitrógeno, tal como piridina, imidazol o derivados de los mismos. Un ejemplo de un agente de transferencia de electrones incluye (a) un polímero o copolímero que tiene grupos funcionales piridina o imidazol y (b) cationes de osmio formando un complejo con dos ligandos, conteniendo cada ligando 2,2'-bipiridina, 1,10-fenantrolina o derivados de los mismos, no siendo los dos ligandos necesariamente los mismos. Algunos derivados de la 2,2'-bipiridina para la formación de complejos con el catión osmio incluyen, pero no se limitan a, 4,4'-dimetil-2,2'-bipiridina y mono-, di- y polialcoxi-2,2'-bipiridinas, incluyendo 4,4'-dimetoxi-2,2'-bipiridina. Derivados de 1,10-fenantrolina para la formación de complejos con el catión osmio incluyen, pero no se limitan a, 4,7-dimetil-1,10-fenantrolina y mono-, di- y polialcoxi-1,10-fenantrolinas, tales como 4,7-dimetoxi-1,10-fenantrolina. Polímeros para la formación de complejos con el catión osmio incluyen, pero no se limitan a, polímeros y copolímeros de poli(1-vinilimidazol) (denominado "PVI") y poli(4-vinilpiridina) (denominada "PVP"). Sustituyentes de copolímero adecuados de poli(1-vinilimidazol) incluyen acrilonitrilo, acrilamida y N-vinilimidazol sustituido o cuaternizado, por ejemplo, los agentes de transferencia de electrones con osmio en complejo con un polímero o copolímero de poli(1-vinilimidazol). Los modos de realización pueden emplear agentes de transferencia de electrones que tienen un potencial de oxidorreducción que varía de desde aproximadamente -200 mV a aproximadamente +200 mV frente al electrodo de calomelano estándar (SCE).

Ejemplos adicionales incluyen los descritos en las patentes de EE. UU. n.ºs 6.736.957, 7.501.053 y 7.754.093.

En determinados modos de realización de la presente divulgación, el presente procedimiento da como resultado una exactitud mejorada de la medición de una propiedad de una muestra que cualquier medición individual sola. Por ejemplo, hacer tres o más mediciones independientes de hematocrito, comparar los valores obtenidos por las mediciones independientes y combinar los valores que concuerdan excluyendo cualquier valor atípico puede dar como resultado una mejor correlación entre el hematocrito determinado por un sensor y un hematocrito de referencia. La figura 5 representa una medición de hematocrito mejorada obtenida haciendo tres mediciones independientes de hematocrito. En la figura 5, panel superior, se representan los valores de hematocrito medidos usando la corriente de carga interfacial, el tiempo de llenado y la corriente de disparo, tal como se explica en el presente documento. Estas estimaciones de hematocrito (eje Y) se trazan frente a un hematocrito de referencia (eje X). La aplicación de lógica que incluye comparar los valores obtenidos por las mediciones independientes y combinar los valores que concuerdan excluyendo cualquier valor atípico da como resultado valores de hematocrito mejorados que están más cercanos al hematocrito de referencia (figura 5, panel inferior).

Además, el uso del hematocrito combinado o la concentración de otro interferente para corregir la concentración de un analito medido por un sensor puede aumentar la exactitud de la medición. En determinados casos, el uso del hematocrito o la concentración de otro interferente medida por el presente procedimiento para corregir las concentraciones de analito determinadas por la señal detectada desde el sensor de analito da como resultado la determinación de la concentración de analito que está dentro de un 20 % del valor de referencia o dentro de un 10 % del valor de referencia, o dentro de un 5 % del valor de referencia del valor de referencia.

En algunos casos, el uso del hematocrito o la concentración de otro interferente medida por el presente procedimiento para corregir la concentración de analito determinada por la señal detectada desde el sensor de analito da como resultado la determinación de una concentración de analito que está dentro de la zona A del análisis de cuadrícula de errores de Clarke. Por ejemplo, el uso del hematocrito o la concentración de otro interferente medida por el presente procedimiento para corregir las concentraciones de analito determinadas por la señal detectada desde el sensor de analito da como resultado la determinación de una concentración de analito que está dentro de la zona A del análisis de cuadrícula de errores de Clarke para un 75 % o más de los sensores de analito, para un 80 % o más, o un 90 % o más, incluyendo un 95 % o más de los sensores de analito. En determinados casos, el uso del hematocrito, o la concentración de otro interferente medida por el presente procedimiento para corregir las concentraciones de analito determinadas por la señal detectada desde el sensor de analito da como resultado la determinación de una concentración de analito que está dentro de la zona A o la zona B del análisis de cuadrícula de errores de Clarke. Por ejemplo, el uso del hematocrito o, la concentración de otro interferente medida por el presente procedimiento para calibrar las concentraciones de analito determinadas por la señal detectada desde el sensor de analito da como resultado la determinación de una concentración de analito que está dentro de la zona A o la zona B del análisis de cuadrícula de errores de Clarke para un 75 % o más de los sensores de analito, para un 80 % o más, o un 90 % o más, incluyendo un 95 % o más de los sensores de analito. Se puede encontrar más información con respecto al análisis de cuadrícula de errores de Clarke en Clarke, W. L. *et al.* "Evaluating Clinical Accuracy of Systems for Self-Monitoring of Blood Glucose" *Diabetes Care*, vol. 10, n.º 5, 1987: 622-628.

60

Medidor y sistema para mejorar la exactitud de una medición

También se describe un medidor para mejorar la exactitud de una medición. En determinados aspectos, el medidor puede incluir una memoria, un procesador y una pantalla. La memoria puede estar operativamente acoplada al procesador, en donde la memoria incluye instrucciones almacenadas en la misma que van a ser ejecutadas por el procesador.

En determinados casos, las instrucciones pueden incluir instrucciones para obtener una primera medición de la propiedad de una muestra aplicada a un sensor de analito insertado en el medidor; instrucciones para obtener una segunda medición de la propiedad; instrucciones para obtener una tercera medición de la propiedad; instrucciones para derivar un primer valor, un segundo valor y un tercer valor de la propiedad usando la primera, segunda y tercera mediciones, respectivamente; instrucciones para comparar el primer, segundo y tercer valores para determinar si uno de los valores es un valor atípico en comparación con los otros dos valores. En determinados casos, cuando dos del primer, segundo y tercer valores concuerdan, las instrucciones pueden incluir instrucciones para proporcionar un único valor de la propiedad basado en dos del primer, segundo y tercer valores que concuerdan.

También se divulga en el presente documento un sistema para mejorar la exactitud de una medición. El sistema puede incluir un medidor tal como se describe en el presente documento y un sensor. El sensor puede ser un sensor tal como se describe en el presente documento, por ejemplo, un sensor como se representa en las fig. 1, 2, 6, 7 u 8. En determinados casos, el sensor puede incluir un primer electrodo, un segundo electrodo y un tercer electrodo. En determinados casos, la propiedad puede ser el hematocrito y las instrucciones para obtener la primera medición incluyen determinar el tiempo de llenado de la muestra midiendo el tiempo transcurrido entre la detección de una señal entre el primer electrodo y el segundo electrodo y otra señal entre el primer electrodo y el tercer electrodo; las instrucciones para obtener la segunda medición incluyen medir una primera señal en el segundo electrodo después de que la cámara de muestra se llena sustancialmente con la muestra; y las instrucciones para obtener la tercera medición incluyen medir una segunda señal en el tercer electrodo.

En determinados casos, el sensor puede incluir una enzima sensible a un analito y un mediador de oxidorreducción, el medidor puede además incluir instrucciones para medir una señal relacionada con el analito en el segundo electrodo después de medir la primera señal e instrucciones para determinar la concentración del analito usando la señal relacionada con el analito.

En determinados casos, las instrucciones para determinar la concentración del analito usando la señal relacionada con el analito pueden incluir la corrección de la señal relacionada con el analito usando la medición de hematocrito de la muestra.

La primera y segunda señales pueden ser tal como se divulgan en el presente documento, tales como, seleccionadas del grupo que consiste en voltaje, corriente, resistencia, capacitancia, carga, conductividad o una combinación de los mismas. En determinados modos de realización, la primera y segunda señales son una corriente. En determinados modos de realización, la primera señal se mide en el segundo electrodo y la segunda señal es una corriente medida en el tercer electrodo, donde la primera y segunda señales son una corriente.

También se divulga en el presente documento un sistema que incluye un medidor y un sensor de analito; incluyendo el sensor de analito una cámara de muestra que comprende un primer electrodo, un segundo electrodo y un tercer electrodo; una enzima sensible al analito y un mediador de oxidorreducción; incluyendo el medidor una memoria, un procesador y una pantalla, la memoria operativamente acoplada al procesador, en donde la memoria comprende instrucciones almacenadas en la misma que van a ser ejecutadas por el procesador, incluyendo las instrucciones: instrucciones para determinar el tiempo de llenado midiendo el tiempo transcurrido entre la detección de una señal entre el primer electrodo y el segundo electrodo y otra señal entre el primer electrodo y el tercer electrodo, en donde el tiempo de llenado está relacionado con el hematocrito de la muestra; instrucciones para medir una primera señal en el segundo electrodo después de que la cámara de muestra está sustancialmente llena con la muestra, en donde la primera señal es sustancialmente independiente de la concentración de analito y está relacionada con el hematocrito de la muestra; instrucciones para medir una señal relacionada con el analito en el segundo electrodo después de medir la primera señal; instrucciones para medir una segunda señal en el tercer electrodo después de medir la señal relacionada con el analito, en donde la segunda señal está relacionada con el hematocrito de la muestra; instrucciones para determinar la concentración del analito.

En determinados casos, el medidor incluye instrucciones para derivar un primer, segundo y tercer valores de hematocrito de la muestra usando el tiempo de llenado, la primera señal y la segunda señal. El medidor incluye instrucciones para comparar el primer, segundo y tercer valores de hematocrito de la muestra. El medidor incluye instrucciones para calcular un único valor de hematocrito basado en el primer, segundo y tercer valores de hematocrito cuando el primer, segundo y tercer valores de hematocrito de la muestra concuerdan. El medidor incluye instrucciones para calcular un único valor de hematocrito basado en dos del primer, segundo y tercer valores de hematocrito cuando solamente los dos del primer, segundo y tercer valores de hematocrito

concuerdan. El medidor incluye instrucciones para calibrar la concentración del analito de acuerdo con el único valor de hematocrito.

5 En determinados casos, el medidor puede mostrar información relacionada con el análisis de una muestra al usuario. Por ejemplo, el medidor puede mostrar el hematocrito medido, la concentración de analito medida, un mensaje de error, instrucciones para volver a realizar el análisis de muestra insertando una tira reactiva no usada, o similares.

En determinados casos, el medidor puede incluir una interfaz para recibir información de un usuario. En determinados casos, la interfaz puede transmitir la información introducida en la memoria, que a su vez puede usar la información en el procedimiento para mejorar la exactitud de la medición.

10 Sensor de analito y hematocrito combinados

15 En otro aspecto, se proporciona otro dispositivo y procedimiento para determinar el hematocrito de una muestra. El dispositivo incluye un sensor de analito con compartimentos distintos para la medición de analito y la medición de la viscosidad. El sensor de analito comprende un primer sustrato; un segundo sustrato; una primera cámara de muestra localizada entre el primer y segundo sustratos, comprendiendo la primera cámara de muestra un primer electrodo, un segundo electrodo y un tercer electrodo; una segunda cámara de muestra localizada entre el primer y segundo sustratos, comprendiendo la segunda cámara de muestra un electrodo de trabajo y un electrodo de referencia/contraelectrodo, en el que la primera cámara de muestra es más pequeña que la segunda cámara de muestra.

20 En determinados modos de realización, el sensor de analito comprende además una tercera cámara de muestra que comprende tres electrodos, en el que la tercera cámara de muestra es más grande que la primera cámara de muestra y más pequeña que la segunda cámara de muestra.

En determinados modos de realización, la primera y segunda cámaras de muestra se llenan desde una abertura común en el sensor de analito.

25 En determinados modos de realización, la primera cámara está localizada corriente abajo de la segunda cámara o viceversa.

30 Además, la presente divulgación incluye un procedimiento de uso del sensor de analito que comprende compartimentos distintos para la medición de analito y la medición de la viscosidad. En determinados modos de realización, el procedimiento comprende poner en contacto una muestra con el sensor de analito 300 (fig. 3), comprendiendo el sensor de analito un primer sustrato; un segundo sustrato; una primera cámara de muestra 301 localizada entre el primer y segundo sustratos, comprendiendo la primera cámara de muestra un primer electrodo 303, un segundo electrodo 304 y un tercer electrodo 305; una segunda cámara de muestra 302 localizada entre el primer y segundo sustratos, comprendiendo la segunda cámara de muestra un electrodo de trabajo 307 y un electrodo de referencia/contraelectrodo 306 y un electrodo de disparo 308, en donde la primera cámara de muestra 301 es más pequeña que la segunda cámara de muestra 302; detectar una primera señal entre el primer electrodo y el segundo electrodo para determinar que la primera cámara de muestra se comienza a llenar con la muestra; detectar una segunda señal entre el primer electrodo (o el segundo electrodo) y el tercer electrodo para determinar que la primera cámara de muestra está sustancialmente llena con la muestra; determinar el tiempo transcurrido entre la detección de la primera y segunda señales; correlacionar el tiempo con una propiedad de la muestra.

40 En determinados casos, la propiedad de la muestra es el hematocrito y el tiempo requerido para llenar ("tiempo de llenado") la primera cámara de muestra está correlacionado directamente con el hematocrito de la muestra. En determinados modos de realización, el procedimiento incluye además, usar el tiempo de llenado para determinar el hematocrito de la muestra.

45 En determinados casos, el sensor usado en el procedimiento comprende además una tercera cámara de muestra que comprende tres electrodos, en donde la tercera cámara de muestra es más grande que la primera cámara de muestra y más pequeña que la segunda cámara de muestra y el procedimiento comprende determinar el tiempo de llenado de la tercera cámara de muestra y determinar el hematocrito de la muestra.

Procedimiento para determinar el hematocrito

50 El hematocrito puede variar entre individuos. El hematocrito es normalmente de aproximadamente un 45 % para los hombres y un 40 % para las mujeres. El hematocrito puede ser de aproximadamente un 20 % para individuos con anemia o de un 60 % en recién nacidos. En general, una variación de un uno por ciento en el hematocrito puede dar como resultado una variación de aproximadamente un uno por ciento en la determinación de la concentración de glucosa. Los procedimientos descritos en el presente documento reducen la variación en la concentración de glucosa u otro analito, medida usando un sensor de analito, debido a las diferencias en el hematocrito. En determinados casos, la variación se reduce calibrando, tal como, corrigiendo la concentración de analito usando el hematocrito de la muestra.

En determinados modos de realización, el tiempo de llenado se puede usar para determinar el hematocrito de la muestra correlacionando el tiempo de llenado con valores de hematocrito conocidos a una temperatura de referencia. Por ejemplo, se puede programar un dispositivo conectado al sensor o al dispositivo de medición (por ejemplo, un medidor) para calcular los valores de hematocrito a partir de los tiempos de llenado a una temperatura particular. En determinados modos de realización, se puede usar un algoritmo para calcular el hematocrito basado en el tiempo de llenado y la temperatura ambiente. El hematocrito y la temperatura afectan la viscosidad de una muestra. Cuanto mayor sea el hematocrito, más viscosa será la muestra y mayor será el tiempo de llenado, mientras que cuanto mayor sea la temperatura, menos viscosa será la muestra y más corto será el tiempo de llenado. En determinados modos de realización, se puede usar la corriente de carga interfacial máxima (I_c) medida en el electrodo de trabajo para determinar el hematocrito de la muestra correlacionando la corriente con valores de hematocrito conocidos. La corriente de carga interfacial máxima depende de la resistencia de la muestra, donde la resistencia depende del hematocrito de la muestra. En general, cuanto mayor sea el hematocrito de la muestra, mayor será la resistencia de la muestra, y menor será la I_c . Un dispositivo conectado al sensor o al dispositivo de medición (por ejemplo, un medidor) puede almacenar valores de hematocrito de varias muestras (medidas por un dispositivo preciso) y la I_c de las muestras, proporcionando así una relación de I_c con respecto al valor de hematocrito. En determinados modos de realización, se puede usar un algoritmo para calcular el hematocrito basado en la corriente de carga interfacial máxima y la temperatura ambiente.

De forma similar, se puede usar la corriente de disparo (I_t) para determinar el hematocrito de una muestra correlacionando I_t con los valores de hematocrito de muestras con I_t conocida. En general, cuanto mayor sea el hematocrito de la muestra, mayor será la resistencia de la muestra, y menor será la I_t . En determinados casos, la corriente de disparo puede ser una corriente integrada a partir de la corriente obtenida durante un determinado período de tiempo, por ejemplo, un período de aproximadamente 3 s, o 2 s, o 1 s, o 0,5 s, o 0,2 s, o menos. En determinados modos de realización, se puede usar un algoritmo para calcular el hematocrito basado en la corriente de disparo y la temperatura ambiente.

En determinados casos, el procedimiento de determinación de hematocrito puede incluir la medición de la señal relacionada con el analito, por ejemplo, la señal relacionada con la glucosa, en dos puntos de tiempo diferentes después de poner en contacto la muestra con la tira reactiva. Una primera determinación de concentración de analito medida en un primer tiempo difiere de una segunda concentración de analito medida en un segundo tiempo basada en hematocrito debido a una diferencia en la sensibilidad al hematocrito en los dos tiempos de medición diferentes. Se puede usar la diferencia en la primera y segunda señales relacionadas con el analito para calcular el hematocrito. Por lo tanto, se puede obtener una cuarta medición de hematocrito de una muestra y usarse para determinar un único nivel más exacto de hematocrito usando los cuatro valores de hematocrito medidos de forma independiente.

En determinados casos, el procedimiento comprende además mostrar el hematocrito a un usuario. Se puede mostrar el valor de hematocrito o se puede mostrar una indicación de hematocrito normal, alto o bajo. La pantalla puede estar en el medidor en el que está insertado el sensor o en otro dispositivo de visualización conectado al medidor, tal como, un ordenador o un teléfono inteligente.

En determinados modos de realización, el lector para el sensor de analito puede incluir programación para determinar una propiedad de la muestra, tal como, hematocrito. En determinados casos, el lector, por ejemplo, un medidor puede incluir una interfaz de usuario que le permita al usuario introducir información adicional, tal como, el sexo y/o la edad del usuario; cualquier medicamento o tratamiento médico que el usuario pueda estar usando, tal como paracetamol o diálisis; dolencias, tales como, anemia. Se puede usar una o más informaciones específicas del usuario en el procedimiento para mejorar la exactitud de la medición de un analito en una muestra del usuario.

Procedimiento de cálculo de la concentración de analito con compensación por hematocrito

Se puede usar el valor de hematocrito de una muestra para ajustar la concentración de analito medida por un sensor de analito. En general, el hematocrito está inversamente relacionado con la respuesta de un sensor a un analito. En general, un hematocrito mayor da como resultado una menor respuesta específica de analito del sensor y la medición de una menor concentración y viceversa.

Como tal, la concentración de analito se puede ajustar multiplicando por un factor para generar una concentración final o una concentración compensada por hematocrito. Por ejemplo, si se determina que el hematocrito es menor que un intervalo de hematocrito o un valor de hematocrito, entonces la concentración de analito se puede disminuir en un determinado porcentaje. Si se determina que el hematocrito es mayor que un intervalo de hematocrito o un valor de hematocrito, entonces la concentración de glucosa se puede aumentar en un determinado porcentaje. Por ejemplo, por cada porcentaje de aumento en hematocrito en comparación con un hematocrito normal, la concentración de analito se puede aumentar por un factor y por cada porcentaje de disminución en hematocrito en comparación con un hematocrito normal, la concentración de analito se puede disminuir por un factor. El factor puede ser un factor de corrección que puede estar predeterminado. Por ejemplo,

un factor de corrección predeterminado se puede almacenar en un dispositivo de medición que calcula la concentración de analito. En determinados casos, el dispositivo de medición puede ser un medidor.

5 En determinados modos de realización, el intervalo de hematocrito al que un hematocrito medido como se describe en el presente documento se compara con un intervalo de referencia de desde aproximadamente un 37 % a aproximadamente un 47 %. En determinados modos de realización, el hematocrito medido como se describe en el presente documento se compara con un valor de hematocrito de referencia de aproximadamente un 37 %, o un 40 %, o un 47 %, por ejemplo, un 42 %.

10 En determinados casos, si el hematocrito está bajo o alto en comparación con una referencia, tal como, un intervalo de referencia o valor de referencia, el procedimiento comprende además aplicar un algoritmo para ajustar una medición de la concentración de analito basada en el hematocrito medido.

En determinados casos, si el hematocrito está cercano a aproximadamente un 42 % de hematocrito, entonces no se realiza corrección de la concentración de analito.

15 En determinados modos de realización, por cada porcentaje de aumento o disminución en hematocrito en comparación con un intervalo de referencia de 37 % a 47 %, tal como, un valor de referencia de un 37 %, 40 %, 42 %, 43 %, 44 % o un 45 %, la concentración del analito se disminuye o aumenta, respectivamente, por un factor de corrección.

Medición de una reacción electroquímica de superficie para determinar el hematocrito

20 En otro aspecto, se proporciona un procedimiento para determinar el hematocrito de una muestra de sangre completa. El procedimiento comprende poner en contacto un sensor de analito que comprende un electrodo de trabajo y un contraelectrodo/electrodo de referencia con la muestra de sangre completa, en el que el electrodo de trabajo comprende un compuesto electroquímicamente activo y la muestra de sangre completa comprende un reactivo que reacciona con el compuesto electroquímicamente activo, en donde el compuesto electroquímicamente activo reacciona a un potencial diferente que un analito presente en la muestra de sangre completa; medir una señal generada en el electrodo de trabajo, en el que la señal está inversamente relacionada con el hematocrito de la muestra de sangre completa; correlacionar la señal para determinar el hematocrito de la muestra de sangre completa. El hematocrito se puede usar entonces para volver a calcular la concentración de analito.

30 En determinados modos de realización, el compuesto electroquímicamente activo es plata y el reactivo es ion cloruro. En determinados modos de realización, el potencial aplicado para hacer reaccionar la plata con el ion cloruro es de 300 mV y el analito es glucosa y el potencial aplicado para medir la concentración de glucosa es de 200 mV.

Aplicación del sensor de analito

35 La propiedad de una muestra, tal como, la concentración de un analito medida usando un sensor de analito, se puede calcular mediante amperometría, coulometría, potenciometría y/o voltametría, incluyendo la voltametría de onda cuadrada.

40 Un uso común para los procedimientos de la presente invención es para la determinación de una propiedad de un líquido biológico, tal como sangre, líquido intersticial y similares, en un paciente u otro usuario. Como se indicó anteriormente, la propiedad de una muestra puede ser la concentración de un analito. Analitos que pueden ser determinados incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, glucosa, acetilcolina, amilasa, bilirrubina, colesterol, gonadotropina coriónica, hemoglobina glicosilada (HbA1c), creatina quinasa (por ejemplo, CK-MB), creatina, ADN, fructosamina, glucosa, glutamina, hormonas de crecimiento, hormonas, cetonas, cuerpos cetónicos, lactato, peróxido, antígeno prostático específico, protrombina, ARN, hormona estimulante del tiroides y troponina. En determinados casos, el sensor de analito determina la concentración de glucosa. En determinados casos, el sensor de analito puede determinar la concentración de cetona o cuerpos cetónicos.

45 Múltiples sensores de analito, tal como los descritos en el presente documento, se pueden empaquetar juntos y venderse como una unidad individual; por ejemplo, un paquete de aproximadamente 25, aproximadamente 50, o aproximadamente 100 sensores, o cualquier otra cantidad adecuada. Un kit puede incluir uno o más sensores y componentes adicionales tales como soluciones de control y/o dispositivo de punción y/o medidor, etc.

50 El sensor de analito se puede usar para proporcionar la concentración de un analito presente en una muestra de líquido corporal usando una técnica coulométrica, una técnica potenciométrica o una técnica amperométrica. En determinados modos de realización, el sensor está conectado a un amperímetro para detectar y proporcionar la concentración de un analito, por ejemplo, glucosa. Los sensores en general están configurados para su uso con un medidor eléctrico, que pueden conectarse a diversos componentes electrónicos. Como se mencionó anteriormente, el medidor puede ser un coulómetro, un potenciómetro o un amperímetro. Un medidor puede estar disponible en general en las mismas ubicaciones que los sensores, y en ocasiones se puede empaquetar junto con los sensores, por ejemplo, como un kit.

En determinados casos, el medidor u otro dispositivo de medición conectado al sensor de analito se puede usar para realizar los procedimientos descritos en el presente documento. En determinados modos de realización, el medidor o dispositivo de medición, tal como un lector manual, por ejemplo, un módulo lector conectable a un dispositivo personal, tal como un teléfono inteligente, puede comprender programación para llevar a cabo los procedimientos descritos anteriormente. En determinados casos, se puede programar el medidor para usar un algoritmo para comparar una pluralidad de mediciones de una propiedad para detectar si está presente un valor atípico.

Ejemplos de componentes electrónicos adecuados conectables al medidor incluyen un terminal de procesamiento de datos, tal como un ordenador personal (PC), un ordenador portátil tal como un portátil o un dispositivo de mano (por ejemplo, asistentes digitales personales (PDA)) y similares. Los componentes electrónicos están configurados para la comunicación de datos con el receptor a través de una conexión cableada o inalámbrica. Adicionalmente, los componentes electrónicos se pueden conectar además a una red de datos (no mostrada) para almacenar, recuperar y actualizar datos correspondientes al nivel de analito detectado (por ejemplo, el nivel de glucosa) del usuario.

Los diversos dispositivos conectados al medidor se pueden comunicar de forma inalámbrica con un dispositivo servidor, por ejemplo, usando un estándar común tal como 802.11 o protocolo de RF Bluetooth, o un protocolo de infrarrojos IrDA. El dispositivo servidor podría ser otro dispositivo portátil, tal como un asistente digital personal (PDA) o un ordenador portátil, o un dispositivo más grande tal como un ordenador de sobremesa, un instrumento, etc. En algunos modos de realización, el dispositivo servidor tiene una pantalla, tal como una pantalla de cristal líquido (LCD), así como un dispositivo de entrada, tal como botones, un teclado, ratón o pantalla táctil. Con dicha disposición, el usuario puede controlar el medidor indirectamente al interactuar con la(s) interfaz/interfaces de usuario del dispositivo servidor, que a su vez interactúa con el medidor a través de un enlace inalámbrico.

El dispositivo servidor también se puede comunicar con otro dispositivo, tal como para enviar datos desde el medidor y/o el dispositivo de servicio a un almacenamiento de datos u ordenador. Por ejemplo, el dispositivo de servicio podría enviar y/o recibir instrucciones (por ejemplo, un protocolo de bombeo de insulina) desde un ordenador del proveedor de asistencia sanitaria. Ejemplos de dichas comunicaciones incluyen datos de sincronización de PDA con un ordenador personal (PC), un teléfono móvil que se comunica a través de una red de telefonía celular con un ordenador en el otro extremo, o un instrumento electrodoméstico que se comunica con un sistema informático en un consultorio médico.

Un dispositivo de punción u otro mecanismo para obtener una muestra de líquido biológico, por ejemplo, sangre, del paciente o del usuario también puede estar disponible en general en las mismas ubicaciones que los sensores y el medidor, y en ocasiones se puede empaquetar junto con el sensor y/o medidor, por ejemplo, como un kit.

Los sensores son particularmente adecuados para su inclusión en un dispositivo integrado, es decir, un dispositivo que tiene el sensor y un segundo elemento, tal como un medidor o un dispositivo de punción, en el dispositivo. El dispositivo integrado se puede basar en proporcionar un ensayo electroquímico o un ensayo fotométrico. En algunos modos de realización, los sensores pueden estar integrados tanto con un medidor como con un dispositivo de punción. Tener múltiples elementos juntos en un dispositivo reduce la cantidad de dispositivos necesarios para obtener un nivel de analito y facilita el proceso de muestreo. Por ejemplo, los modos de realización pueden incluir una carcasa que incluye una o más de las tiras sensoras, un elemento perforador de la piel y un procesador para determinar la concentración de un analito en una muestra aplicada a la tira. puede albergar una pluralidad de sensores en un cartucho en el interior de la carcasa y, tras el accionamiento por parte de un usuario, se puede dispensar un único sensor desde el cartucho de modo que al menos una porción se extienda fuera de la carcasa para su uso.

Funcionamiento del sensor de analito

En uso, se proporciona una muestra, tal como una muestra de líquido biológico en la cámara de muestra de un sensor, donde se determina una propiedad de la muestra. El análisis se puede basar en proporcionar un ensayo electroquímico o un ensayo fotométrico. En muchos modos de realización, se determina el hematocrito y la concentración de glucosa en sangre. También en muchos modos de realización, la fuente del líquido biológico es una gota de sangre extraída de un paciente, por ejemplo, después de perforar la piel del paciente con un dispositivo de punción, que podría estar presente en un dispositivo integrado, junto con la tira sensora.

Antes de proporcionar la muestra al sensor, o incluso después de proporcionar la muestra al sensor, puede que no sea necesario que el usuario ingrese un código de calibración u otra información con respecto al funcionamiento y/o interacción del sensor con el medidor u otro equipo. El sensor puede estar configurado de modo que los resultados recibidos del análisis sean clínicamente exactos, sin que el usuario tenga que ajustar el sensor o el medidor. El sensor está físicamente configurado para proporcionar resultados exactos que son repetibles por un lote de sensores.

Después de la recepción de la muestra en el sensor, el analito en la muestra, por ejemplo, se electrooxida o electrorreduce, en el electrodo de trabajo, donde el nivel de corriente obtenido es proporcional a la concentración de analito. El sensor puede funcionar con o sin la aplicación de un potencial al electrodo de trabajo. En un modo de realización, la reacción electroquímica se produce espontáneamente y no es necesario aplicar un potencial entre el electrodo de trabajo y el contraelectrodo. En otro modo de realización, se aplica un potencial entre el electrodo de trabajo y el contraelectrodo.

Fabricación del sensor de analito

El sensor de analito o las tiras sensoras analizadas anteriormente son construcciones intercaladas o estratificadas que tienen un primer y segundo sustratos separados por una capa separadora y que incluyen opcionalmente una capa de malla en la cámara de muestra definida por el primer y segundo sustratos y la capa separadora. Dicha construcción se puede hacer combinando las diversas capas, en conjunto, de cualquier manera adecuada. Un procedimiento alternativo para fabricar tiras sensoras como se describe en el presente documento es moldear los sensores.

En general, el procedimiento de fabricación de tiras sensoras implica colocar un electrodo de trabajo y un electrodo de referencia y/o un contraelectrodo sobre el primer o el segundo sustratos, poniendo en contacto al menos una porción del electrodo de trabajo y/o electrodo de referencia y/o contraelectrodo con una composición de capa de detección.

Opcionalmente, proporcionar una malla en la cámara de muestra definida por el primer y segundo sustratos y la capa separadora.

Otros modos de realización y modificaciones dentro del alcance de la presente divulgación serán evidentes para los expertos en la técnica relevante. Diversas modificaciones, procedimientos, así como numerosas estructuras a las que los modos de realización de la invención pueden ser aplicables serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica a los que se dirige la invención tras la revisión de la memoria descriptiva. Se pueden haber explicado o descrito diversos aspectos y características de la invención en relación con conocimientos, creencias, teorías, suposiciones subyacentes y/o ejemplos de trabajo o proféticos, aunque se entenderá que la invención no está sujeta a ningún conocimiento, creencia, teoría, suposición subyacente y/o ejemplo de trabajo o profético particular. Aunque se pueden haber descrito en gran medida diversos aspectos y características de la invención con respecto a aplicaciones, o más específicamente, aplicaciones médicas, que implican seres humanos diabéticos, se entenderá que dichos aspectos y características también se relacionan con cualquiera de una variedad de aplicaciones que implican seres humanos no diabéticos y cualquier y todos los demás animales. Además, aunque se pueden haber descrito en gran medida diversos aspectos y características de la invención con respecto a aplicaciones que implican tiras sensoras de un único uso desechables *in vitro*, se entenderá que dichos aspectos y características también se relacionan con cualquiera de una variedad de sensores que son adecuados para su uso en conexión con el cuerpo de un animal o un ser humano, tales como los adecuados para su uso como sensores parcialmente implantados, tales como sensores transcutáneos o subcutáneos o completamente implantados en el cuerpo de un animal o un ser humano. Finalmente, aunque se han descrito los diversos aspectos y características de la invención con respecto a diversos modos de realización y ejemplos específicos en el presente documento, todos los cuales se pueden hacer o llevar a cabo convencionalmente, se entenderá que la invención está facultada para protección dentro del alcance completo de las reivindicaciones adjuntas.

Los ejemplos siguientes se proponen con el fin de proporcionar a los expertos en la técnica una divulgación y una descripción completas de cómo hacer y usar los modos de realización de la invención, y no se pretende que limiten el alcance de lo que el inventor considera como la invención ni se pretende que representen que los experimentos que figuran a continuación son todos o los únicos experimentos realizados. Se han realizado esfuerzos para garantizar la exactitud con respecto a los números usados (por ejemplo, cantidades, temperaturas, etc.), pero se deben tener en cuenta algunos errores experimentales y desviaciones. A menos que se indique lo contrario, las partes son partes en peso, el peso molecular es peso molecular promedio en peso, la temperatura está en grados centígrados y la presión es la atmosférica o es cercana a ella.

EJEMPLO 1

Compensación de hematocrito en un sensor de analito con electrodos coplanarios

Se usaron sensores de glucosa para medir la señal relacionada con la glucosa, el tiempo de llenado de la cámara de muestra y dos señales no relacionadas con la glucosa, cada uno de: tiempo de llenado y las señales no relacionadas con la glucosa eran sensibles al hematocrito de la muestra.

La fig. 2 muestra la configuración de los electrodos en el sensor de glucosa 30. El sensor incluía un contraelectrodo/electrodo de referencia de doble finalidad 31, un electrodo de trabajo 32 y un electrodo de disparo 33. Cada uno de los electrodos tenía un área bien definida que se mantuvo a través de los diferentes sensores usados en el experimento.

- El sensor de glucosa se insertó en un medidor. Se aplicó una muestra al sensor de glucosa en el sitio de aplicación de muestra 3. Se aplicó un primer potencial entre el electrodo de referencia/contraelectrodo y el electrodo de trabajo y se aplicó un segundo potencial entre el electrodo de referencia/contraelectrodo y el electrodo de disparo. Se midió una primera corriente en el electrodo de trabajo para determinar cuándo la muestra comenzaba a llenar la cámara de muestra. Después de medir la primera corriente, se midió una segunda corriente en el electrodo de disparo para determinar cuándo la cámara de muestra estaba sustancialmente llena con la muestra. La diferencia de tiempo entre la detección de la primera y segunda corrientes se usó para determinar el tiempo de llenado. Este tiempo de llenado está relacionado con el hematocrito de la muestra.
- Después de haber determinado que la cámara de muestra estaba sustancialmente llena, los electrodos de trabajo y de disparo se desconectaron brevemente y a continuación se volvieron a conectar al electrodo de referencia/contraelectrodo (a través del medidor). Se aplicó un potencial entre el electrodo de referencia/contraelectrodo y el electrodo de trabajo y se aplicó otro potencial entre el electrodo de referencia/contraelectrodo y el disparo/electrodo de disparo.
- La fig. 4 muestra las corrientes medidas en el electrodo de trabajo (panel superior) y el electrodo de disparo (panel inferior). Se midió una corriente de carga interfacial en el electrodo de trabajo inmediatamente después de la aplicación de potencial, con una frecuencia de muestreo alta. Esta corriente de carga interfacial está relacionada con el hematocrito de la muestra. Se obtuvo una corriente de disparo relacionada con el hematocrito e el electrodo de disparo. La corriente integrada de disparo (TRIGIC) se deriva de una integración de la corriente medida en el electrodo de disparo en el tiempo de ensayo indicado. El tiempo de ensayo trazado en el eje X se refiere a los puntos de tiempo en los que se miden la corriente de carga interfacial y la corriente de disparo después de la detección del llenado sustancial de la cámara de muestra por la muestra.

La corriente relacionada con la glucosa también se midió en el electrodo de trabajo. La aplicación de potencial al electrodo de trabajo se interrumpió entonces y se midió la corriente en el electrodo de disparo.

- Cada uno de: tiempo de llenado, la corriente de carga interfacial y la corriente de disparo se usaron para determinar de forma independiente el hematocrito de la muestra.

- La fig. 5 muestra la medición de hematocrito mejorada a través del promedio controlado por lógica de combinación de señales de los valores de hematocrito determinados por el tiempo de llenado, la corriente de carga interfacial y la corriente de disparo. La lógica se usó para identificar y eliminar cualquier valor de hematocrito que fuera un valor atípico en comparación con los otros dos valores de hematocrito. Fig. 5, el primer gráfico (panel superior) muestra una gráfica de hematocrito medido en función de la corriente de carga interfacial máxima (HCT_IMAX, triángulos), el tiempo de llenado (HCT_LNFT, cuadrados) y la corriente de disparo (HCT_TRIG; círculos). La fig. 5, en el segundo gráfico (panel inferior) muestra los valores de hematocrito (HCT_IMPR) obtenidos aplicando la lógica de combinación de señales a los valores de hematocrito individuales (HCT-IMAX, HCT-LNFT y HCT-TRIG). La lógica empleada se explica en la sección de descripción detallada. Abreviaturas usadas para las figuras 4 y 5: "s"-segundos; "TRIGIC"-corriente integrada de disparo; "HCT_IMAX"-corriente de carga interfacial máxima_hematocrito; "HCT_LNFT"-log natural de tiempo de llenado_hematocrito; "HCT_TRIG"-corriente integrada de disparo_hematocrito; "HCT-IMPR"-hematocrito_mejorado.

EJEMPLO 2

Compensación de hematocrito en un sensor de analito con configuración de electrodos opuestos

- Se usa un sensor de analito con electrodos en una configuración opuesta para proporcionar al menos tres mediciones de hematocrito de una muestra aplicada al sensor. Se muestra una vista en despiece de dicho sensor en la fig. 6. El sensor incluye un electrodo de trabajo 112 dispuesto sobre el sustrato 124. Los electrodos 118, 120 y 122 están dispuestos sobre el segundo sustrato 128. La capa separadora 126 (un adhesivo) separa el electrodo de trabajo 112 de los electrodos 118, 120 y 122. 118 y 122 son electrodos de disparo y 120 es un contraelectrodo/electrodo de referencia combinado de plata/cloruro de plata. Los sustratos 128, 124, en combinación con el separador 126 definen la cámara de muestra 114. La cámara de muestra 114 incluye dos entradas en los bordes laterales del sensor, las entradas están marcadas por las marcas 114a y 114b. 110 representa una muestra a medida que se llena en la cámara de muestra 114. La cámara de muestra 114 incluye el electrodo de trabajo 112. El electrodo de disparo más cercano al lado donde se ha aplicado la muestra indica cuándo la muestra ha empezado a llenar la cámara de muestra y el electrodo de disparo en el lado opuesto de la cámara de muestra indica cuándo la cámara de muestra se ha llenado con la muestra.

- El sensor 108 se inserta en un lector de sensor de analito y se aplica una muestra 110 al sensor. El lector comprueba una corriente entre los electrodos 122 y 112 y entre los electrodos 118 y 112 para determinar de qué lado se aplica la muestra y cuándo la muestra está comenzando a llenar la cámara de muestra de 114. Si el lector detecta una corriente entre los electrodos 122 y 112, determina que la muestra se aplicó en 114b. El lector comprueba la corriente entre los electrodos 112 y 118, la detección de una corriente entre 118 y 112 indica que

la muestra ha llenado la cámara de muestra. El tiempo transcurrido entre la medición de las dos corrientes es el tiempo de llenado de la muestra, que es directamente proporcional al hematocrito de la muestra.

5 El lector mide entonces una corriente de carga en el electrodo de trabajo 112 con una frecuencia de muestreo alta para obtener una corriente de carga máxima. Esta corriente de carga máxima está relacionada con el hematocrito de la muestra.

El lector también mide la corriente en los electrodos 122 y/o 118 para obtener una tercera señal relacionada con el hematocrito de la muestra.

El lector también mide una señal en el electrodo de trabajo 112 que está relacionada con la electrólisis del analito en la muestra y determina una concentración del analito.

10 El lector deriva valores de hematocrito basados en el tiempo de llenado, la corriente de carga y la corriente en los electrodos 122 y/o 118. El lector compara los valores de hematocrito para determinar si hay un valor atípico. Si no se encuentra ningún valor atípico, el lector calcula un único valor de hematocrito a partir de los valores del hematocrito. Si se identifica un único valor atípico, el lector calcula un único valor de hematocrito a partir de los valores de hematocrito que concuerdan. Si ninguno de los valores concuerdan, entonces no se calcula un único
15 valor de hematocrito.

Cuando se calcula un único valor de hematocrito, el lector ajusta la concentración de analito medida usando el valor de hematocrito.

EJEMPLO 3

Compensación de hematocrito en un sensor de analito con configuración de electrodos opuestos

20 Se usa un sensor de analito con electrodos en una configuración opuesta pero con solamente tres electrodos para proporcionar al menos tres mediciones de hematocrito de una muestra aplicada al sensor. El sensor 62 se muestra en las fig. 7A-7C. El sensor incluye un primer sustrato 79 con dos electrodos 76 y 76' dispuestos sobre el sustrato; un segundo sustrato 78 con otro electrodo 63 dispuesto sobre el mismo. Una capa separadora 60
25 separa los electrodos 76 y 76' del electrodo 63. En el extremo proximal del sensor, se localiza una cámara de muestra 61, definida por los dos sustratos y el separador 60. La cámara de muestra incluye dos entradas (70) en los bordes laterales opuestos del sensor. En el extremo distal del sensor, el sustrato 79 incluye una muesca 90 que expone el extremo distal del electrodo 63, lo que le permite conectarse a un lector de sensor de analito. El sustrato 78 es más corto que el sustrato 79, exponiendo los extremos distales de los electrodos 76 y 76' para su conexión a un lector de sensor de analito. Una capa de detección 72 está incluida en la cámara de muestra.

30 Después de que el sensor 62 se inserta en un medidor, el medidor comprueba la corriente entre los electrodos 76 y 63 y entre 76' y 63. Si la muestra se llena desde la entrada más cercana al electrodo 76 que al 76', el medidor detecta una corriente entre los electrodos 76 y 63. El medidor continúa comprobando la corriente entre los electrodos 76' y 63. Cuando el medidor detecta corriente entre los electrodos 76' y 63, la muestra ha llenado la cámara de muestra. El medidor determina el tiempo de llenado de la muestra calculando el tiempo transcurrido
35 entre la detección de corriente entre los electrodos 76 y 63 y la detección de corriente entre los electrodos 76' y 63. El medidor también determina la corriente de carga máxima en el electrodo 63. Además, el medidor mide la corriente en los electrodos 76 o 76'. Además, el medidor mide una señal relacionada con el analito.

40 El medidor deriva tres valores de hematocrito basados en el tiempo de llenado, la corriente de carga y la corriente en los electrodos 76 o 76'. El medidor compara los tres valores de hematocrito para determinar si hay un valor atípico. Si no se encuentra ningún valor atípico, el medidor calcula un único valor de hematocrito a partir de los tres valores. Si se identifica un único valor atípico, el medidor calcula un único valor de hematocrito a partir de los dos valores que concuerdan. Si ninguno de los valores concuerdan, entonces no se calcula un único valor de hematocrito.

45 Cuando se calcula un único valor de hematocrito, el medidor ajusta la concentración de analito medida usando el valor de hematocrito.

Cuando ninguno de los tres valores de hematocrito concuerdan, el medidor emite la concentración de analito sin ajustar la concentración.

EJEMPLO 4

Compensación de hematocrito en un sensor de analito con configuración de electrodos coplanarios

50 Se usa un sensor de analito con electrodos en una configuración coplanaria para proporcionar al menos tres mediciones de hematocrito de una muestra aplicada al sensor. Se muestra una vista en despiece del sensor en la fig. 8. Tres electrodos 37, 38 y 39 están presentes sobre un sustrato inferior 30. El electrodo 39 es el electrodo de disparo, el electrodo 37 es el electrodo de referencia/contraelectrodo y el electrodo 38 es el electrodo de trabajo. Una capa de detección de analito 36 está dispuesta sobre los electrodos 37 y 38. Una capa separadora

34 con un recorte 35 proporciona una trayectoria para la muestra. El sustrato superior 32 incluye una abertura 33 para ventilar aire a medida que una muestra llena la cámara de muestra definida por los sustratos superior e inferior y la capa separadora.

5 El sensor se inserta en un medidor que comprende programación para medir al menos tres señales relacionadas con el hematocrito de una muestra. La inserción del sensor activa el medidor que empieza a comprobar una señal entre los electrodos 37 y 38. Cuando el medidor detecta una corriente entre los electrodos 37 y 38, comprueba una señal entre los electrodos 37 y 39 o bien entre los electrodos 38 y 39. Cuando el medidor detecta una corriente entre los electrodos 37 y 39 o entre los electrodos 38 y 39, determina que la cámara de muestra se ha llenado. El medidor calcula el tiempo de llenado determinando el tiempo transcurrido entre la detección de corriente entre los electrodos 37 y 38 (t_1) y la detección de corriente entre los electrodos 38 y 39 (t_2) o entre 37 y 39 (t_2).

10 El medidor determina además la corriente de carga máxima en el electrodo 38. Además, el medidor mide la corriente en el electrodo 39. Además, el medidor mide una señal relacionada con el analito en el electrodo 38.

15 El medidor deriva tres valores de hematocrito basados en el tiempo de llenado, la corriente de carga y la corriente en el electrodo 39. El medidor compara los tres valores de hematocrito para determinar si hay un valor atípico. Si no se encuentra ningún valor atípico, el medidor calcula un único valor de hematocrito a partir de los tres valores. Si se identifica un único valor atípico, el medidor calcula un único valor de hematocrito a partir de los dos valores que concuerdan. Si ninguno de los valores concuerdan, entonces no se calcula un único valor de hematocrito.

20 Cuando se calcula un único valor de hematocrito, el medidor ajusta la concentración de analito medida usando el valor de hematocrito.

Cuando ninguno de los tres valores de hematocrito concuerdan, el medidor emite la concentración de analito sin ajustar la concentración.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para calcular el hematocrito de una muestra de sangre completa, comprendiendo el procedimiento:
- 5 poner en contacto la muestra con un sensor insertado en un medidor, comprendiendo el sensor una cámara de muestra que comprende un primer electrodo, un segundo electrodo y un tercer electrodo, en donde los electrodos están dispuestos de manera que la muestra se pone en contacto con el primer electrodo antes de ponerse en contacto con el tercer electrodo, en donde el medidor comprende una memoria, una pantalla y un procesador para ejecutar instrucciones almacenadas en la memoria, comprendiendo la memoria instrucciones para:
- 10 determinar el tiempo de llenado midiendo el tiempo transcurrido entre la detección de una señal entre el primer electrodo y el segundo electrodo y otra señal entre el primer electrodo y el tercer electrodo, en donde el tiempo de llenado está relacionado con el hematocrito de la muestra a través de una viscosidad de la muestra y una temperatura de referencia;
- 15 medir una primera señal en el segundo electrodo después de que la cámara de muestra se llena sustancialmente con la muestra, en donde la primera señal está relacionada con el hematocrito de la muestra;
- medir una segunda señal en el tercer electrodo, en donde la segunda señal está relacionada con el hematocrito de la muestra;
- 20 derivar, usando el procesador que ejecuta las instrucciones almacenadas en la memoria, un primer valor de hematocrito, un segundo valor de hematocrito y un tercer valor de hematocrito usando el tiempo de llenado, la primera señal y la segunda señal, respectivamente;
- comparar el primer, segundo y tercer valores de hematocrito para determinar si uno de los valores es un valor atípico; y
- 25 calcular un único valor de hematocrito basado en al menos dos del primer, segundo y tercer valores de hematocrito que concuerdan.
2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la muestra comprende un analito y en donde la cámara de muestra comprende además una enzima sensible al analito, donde el procedimiento comprende además:
- medir una señal relacionada con el analito en el segundo electrodo después de medir la primera señal;
- 30 determinar la concentración del analito; y
- corregir la concentración del analito de acuerdo con el único valor de hematocrito.
3. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que cuando el primer, segundo y tercer valores de hematocrito concuerdan, el procedimiento comprende obtener un único valor de hematocrito a partir del primer, segundo y tercer valores de hematocrito.
- 35 4. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que la primera y segunda señales se seleccionan del grupo que consiste en voltaje, corriente, resistencia, capacitancia, carga, conductividad o una combinación de los mismos.
5. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 2-4, en el que el analito es glucosa.
- 40 6. El procedimiento de la reivindicación 5, en el que la enzima comprende glucosa deshidrogenasa o glucosa oxidasa.
7. El procedimiento de la reivindicación 6, en el que la glucosa deshidrogenasa es dinucleótido de nicotinamida glucosa deshidrogenasa (NAD-GDH) o pirroloquinolina quinona glucosa deshidrogenasa (PQQ-GDH) o dinucleótido de flavina-adenina glucosa deshidrogenasa (FAD-GDH).
8. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 2-4, en el que el analito es β -hidroxibutirato.
- 45 9. El procedimiento de la reivindicación 8, en el que la enzima es hidroxibutirato deshidrogenasa.
10. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que los electrodos son coplanarios.
11. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que uno de los electrodos está en configuración opuesta con los otros dos electrodos.

12. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que los electrodos están dispuestos de manera que la muestra se pone en contacto con el segundo electrodo antes de ponerse en contacto con el tercer electrodo.
- 5 13. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en el que la primera señal es la corriente de carga interfacial máxima.
14. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en el que la segunda señal es la corriente integrada.

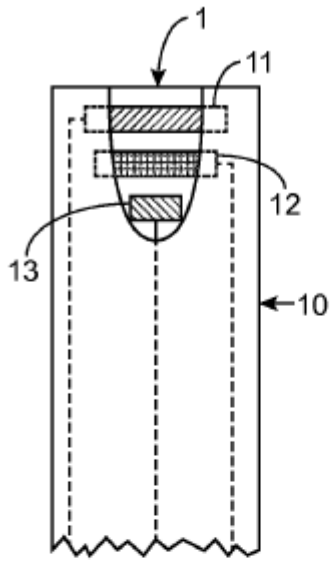


FIG. 1A

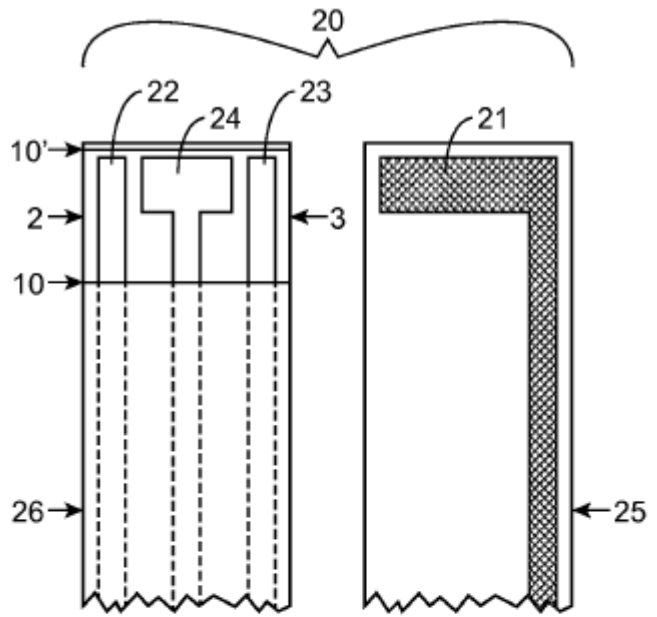


FIG. 1B

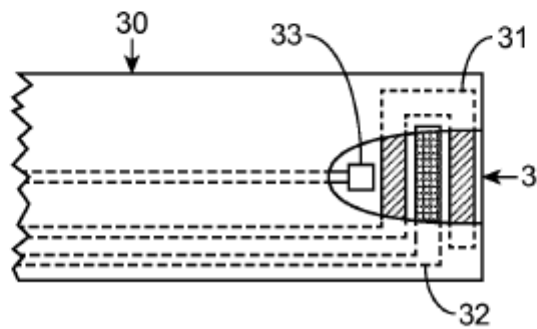


FIG. 2

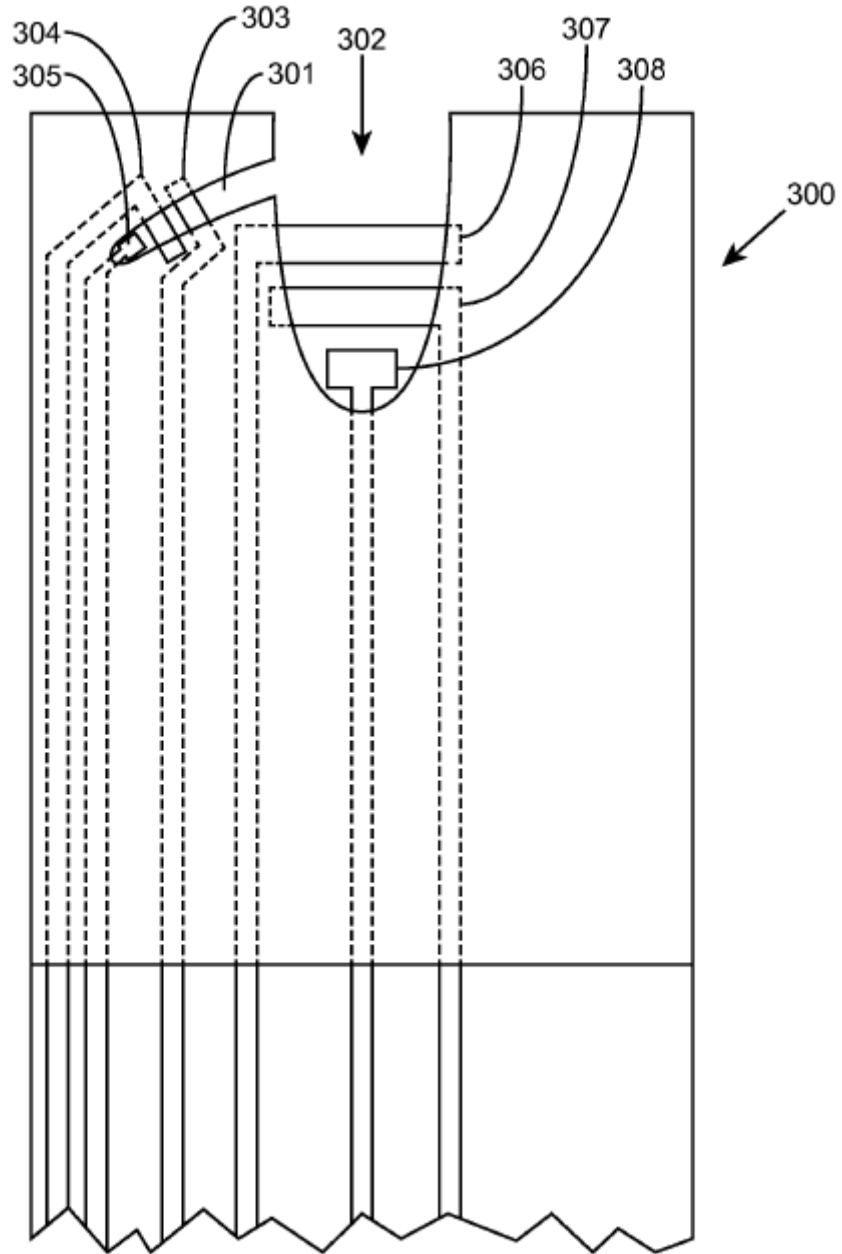


FIG. 3

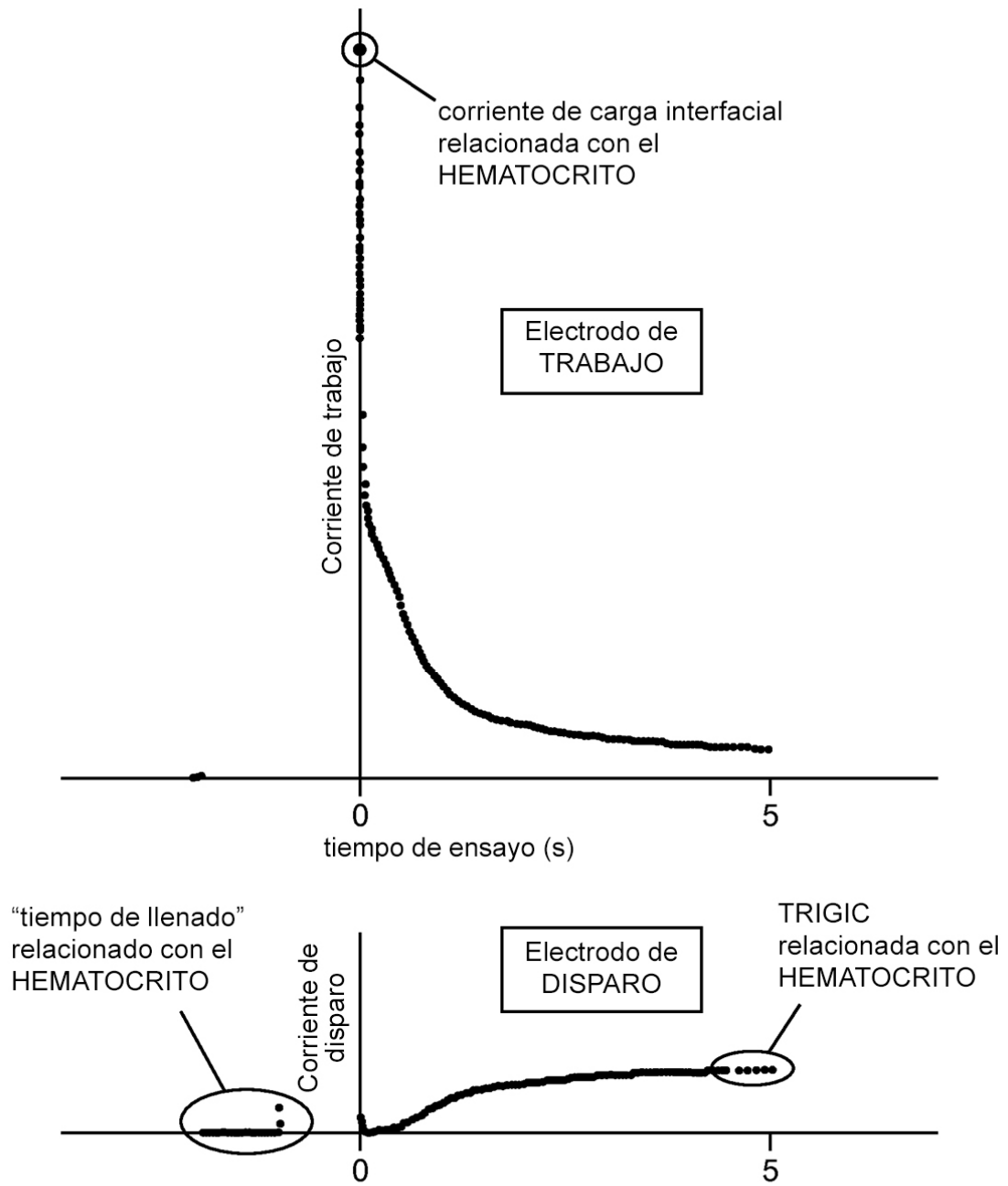


FIG. 4

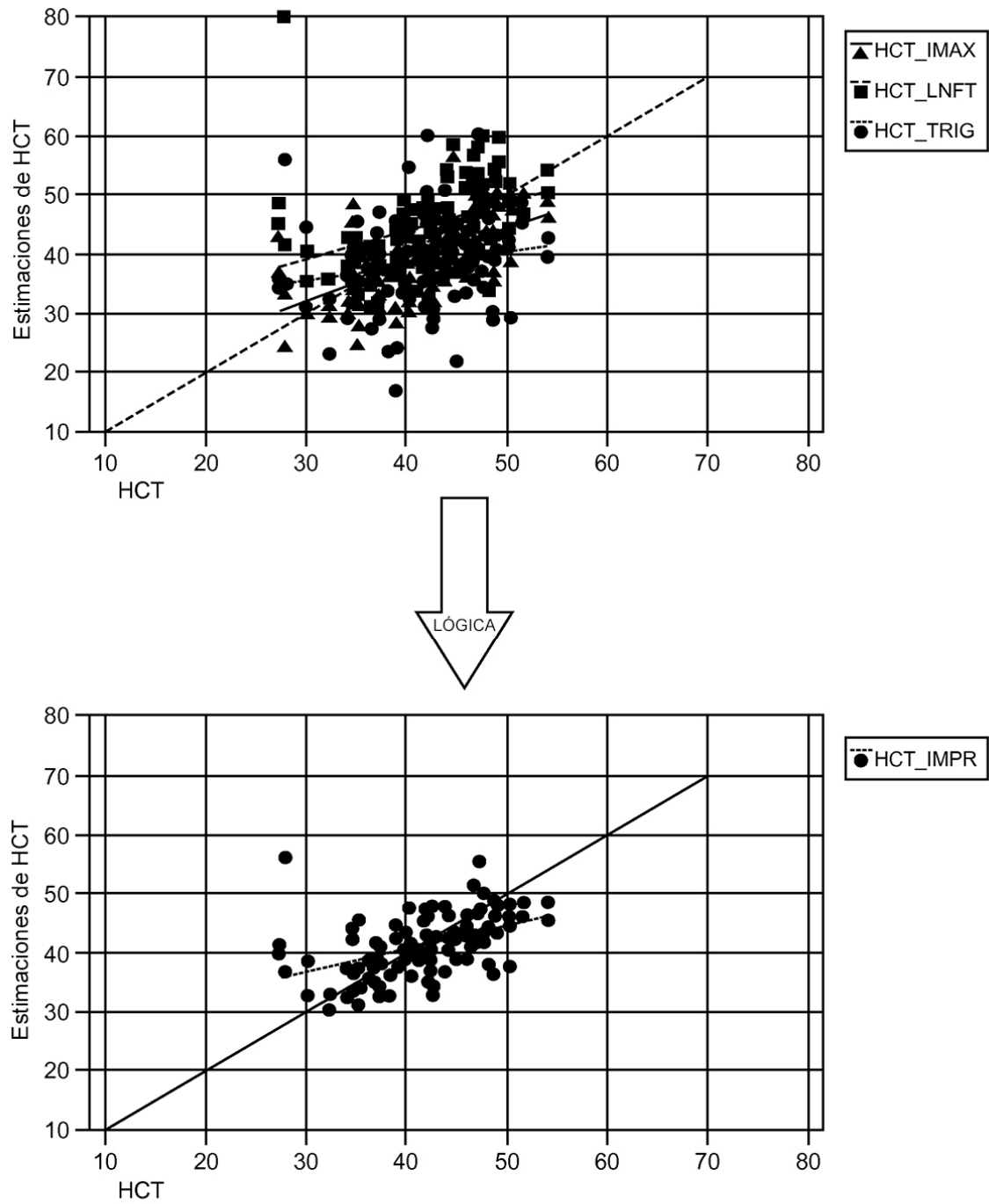


FIG. 5

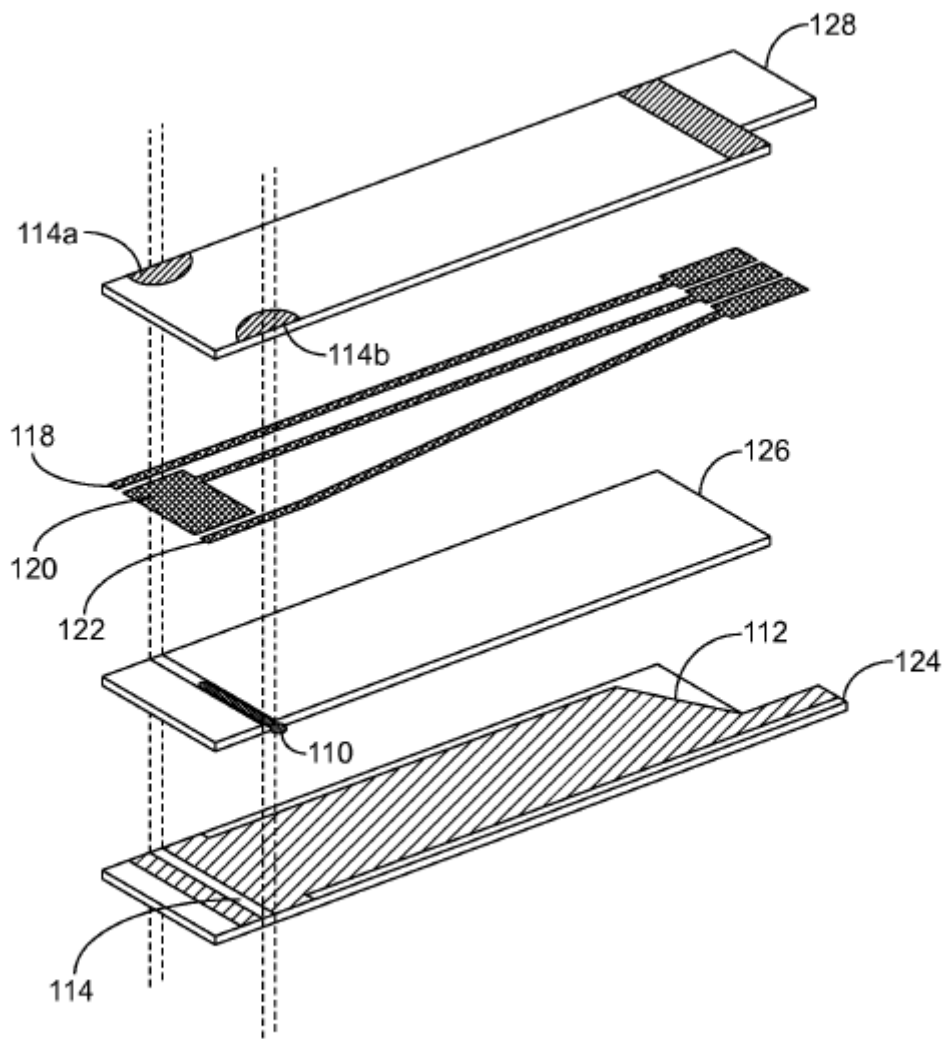


FIG. 6

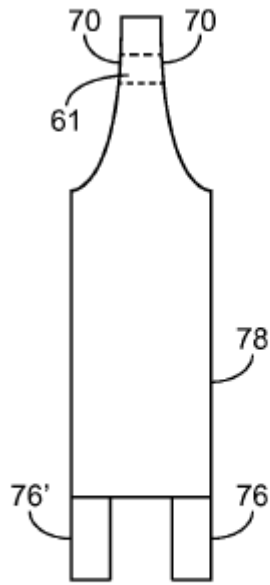


FIG. 7A

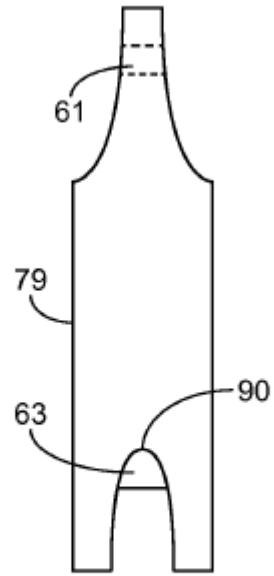


FIG. 7B

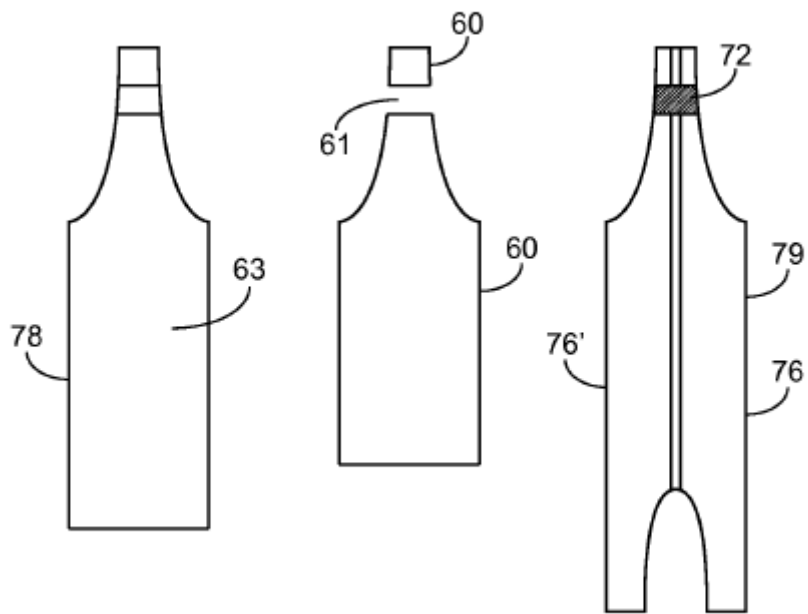


FIG. 7C

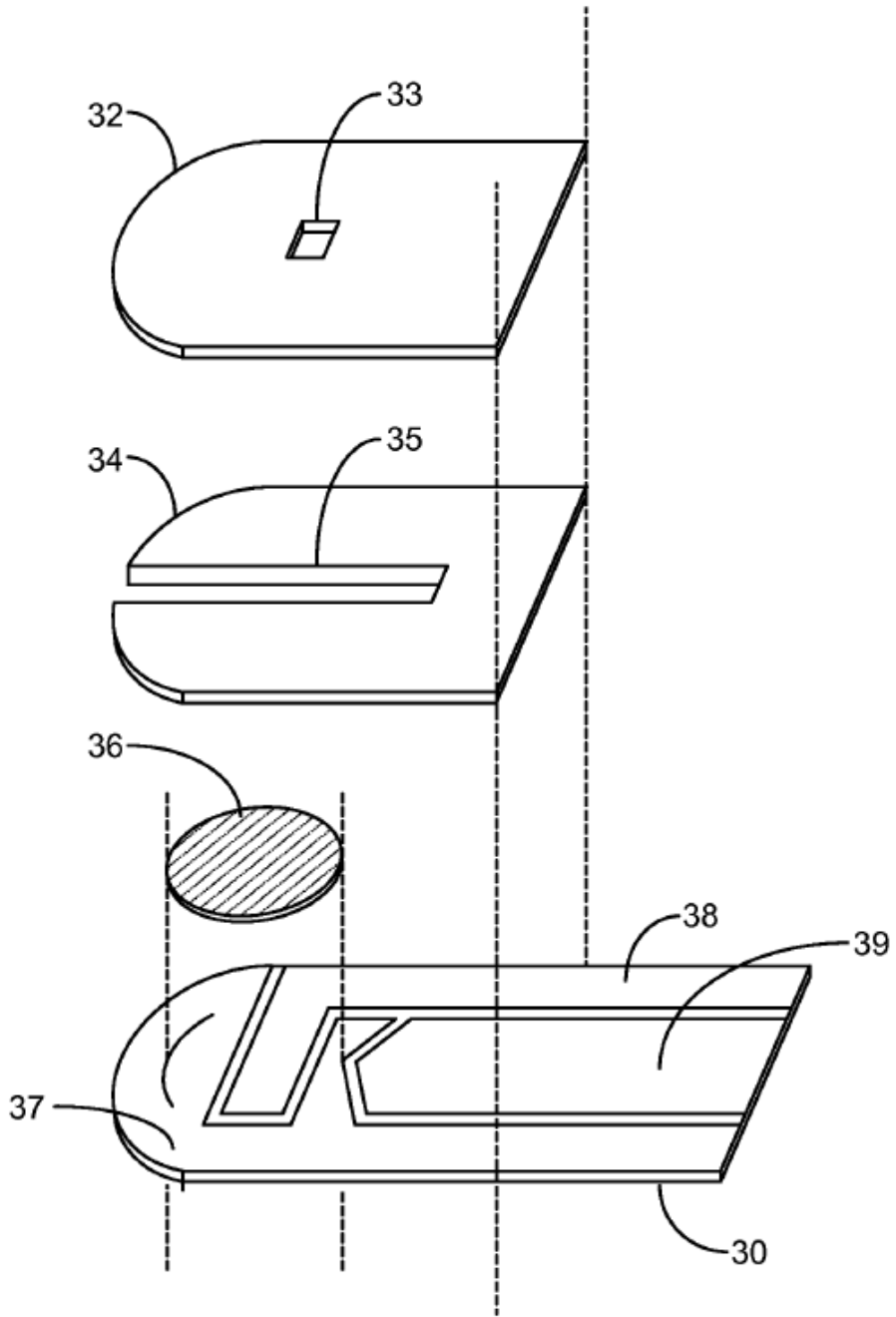


FIG. 8

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

La lista de referencias citadas por el solicitante es, únicamente, para conveniencia del lector. No forma parte del documento de patente europea. Si bien se ha tenido gran cuidado al compilar las referencias, no pueden excluirse errores u omisiones y la OEP declina toda responsabilidad a este respecto.

5 Documentos de patente citados en la descripción

- US 20120234700 A1 [0004]
- US 46172506 A [0057]
- US 20070095661 A [0057]
- US 20060091006 A [0057]
- US 20060025662 A [0057]
- US 20080267823 A [0057]
- US 20070108048 A [0057]
- US 20080102441 A [0057]
- US 20080066305 A [0057]
- US 20070199818 A [0057]
- US 20080148873 A [0057]
- US 20070068807 A [0057]
- US 10237408 A [0057]
- US 20090095625 A [0057]
- US 6616819 B [0057]
- US 6143164 A [0057]
- US 6592745 B [0057]
- US 6071391 A [0057]
- US 6893545 B [0057]
- US 20070272563 A [0057]
- US 5628890 A [0057]
- US 6764581 B [0057]
- US 7311812 B [0057]
- US 6736957 B [0063]
- US 7501053 B [0063]
- US 7754093 B [0063]

Literatura no patente citada en la descripción

- HELLMAN, R. Glycemic variability in the use of point-of-care glucose meters. *135 Diabetes Spectrum*, 01 January 2012, vol. 25 (3), 135-140 [0003]
- CLARKE, W. L. et al. Evaluating Clinical Accuracy of Systems for Self-Monitoring of Blood Glucose. *Diabetes Care*, 1987, vol. 10 (5), 622-628 [0066]