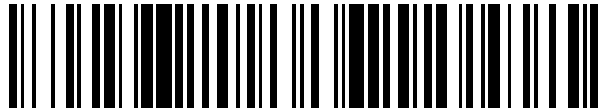


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 672 726**

51 Int. Cl.:

**G01N 27/327** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.05.2012 PCT/GB2012/051192**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.12.2012 WO12164271**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.05.2012 E 12729694 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.05.2018 EP 2715330**

54 Título: **Corrección de compensación pico para tira de ensayo de analito**

30 Prioridad:

**27.05.2011 US 201161491008 P**

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

**15.06.2018**

73 Titular/es:

**LIFESCAN SCOTLAND LIMITED (100.0%)  
Beechwood Park North  
Inverness IV2 3ED, GB**

72 Inventor/es:

**MCILRATH, JOANNE**

74 Agente/Representante:

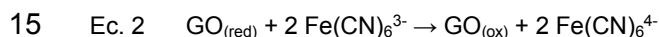
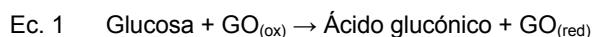
**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

**ES 2 672 726 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).

**Corrección de compensación pico para tira de ensayo de analito****Descripción****5 Antecedentes**

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



20 Como se ilustra en la Ec. 1, la glucosa se oxida a ácido glucónico mediante la forma oxidada de glucosa oxidada ( $\text{GO}_{(\text{ox})}$ ). Debería señalarse que  $\text{GO}_{(\text{ox})}$  puede también referirse como "enzima oxidada". Durante la reacción en la Ecuación 1, la enzima oxidada  $\text{GO}_{(\text{ox})}$  se convierte a su estado reducido, que está indicado como  $\text{GO}_{(\text{red})}$  (esto es, "enzima reducida"). Después, la forma reducida  $\text{GO}_{(\text{red})}$  se vuelve a oxidar a  $\text{GO}_{(\text{ox})}$  mediante la reacción con  $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$  (referido aquí como mediador oxidado o ferricianuro) como se ilustra en la Ecuación 2. Durante la re-regeneración de  $\text{GO}_{(\text{red})}$  de vuelta a su estado oxidado  $\text{GO}_{(\text{ox})}$ ,  $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$  se reduce a  $\text{Fe}(\text{CN})_6^{4-}$  (referido aquí como mediador reducido o ferrocianuro).

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

40 Debido a que puede ser muy importante conocer la concentración de glucosa en sangre, particularmente en personas con diabetes, se han desarrollado medidores de prueba que usan los principios expuestos anteriormente para hacer posible que una persona media pueda muestrear y analizar su sangre para determinar su concentración de glucosa en un momento dado. La corriente de glucosa generada se detecta mediante un medidor de prueba y se convierte en una lectura de concentración de glucosa que usa un algoritmo que relaciona la corriente de prueba con una concentración de glucosa por medio de una fórmula matemática simple. Un medidor de prueba y un método para procesar una corriente de prueba para una medición de analito se desvelan en EP1775787A2. Además, WO01/67099 desvela una tira de ensayo que incluye dos electrodos de trabajo. US6525549 B1 desvela una medición de glucosa, donde el pico de una corriente transitoria se usa como un punto cero para la medición de tiempo de la reacción electroquímica.

50 En general, los medidores de prueba funcionan junto a una tira de ensayo desechable que puede incluir una cámara receptora de muestra y al menos dos electrodos dispuestos dentro de la cámara receptora de muestra además de la enzima (por ejemplo, glucosa oxidasa) y el mediador (por ejemplo, ferricianuro). En uso, el usuario picha su dedo u otro sitio conveniente para inducir sangrado e introduce una muestra de sangre en la cámara receptora de muestra, iniciando así la reacción química expuesta anteriormente.

**55 Resumen de la invención**

Los solicitantes han descubierto varias realizaciones de la técnica para permitir una mejor precisión en la medición de un analito, principalmente, al medir un valor de corriente en una compensación temporal de un pico o máximo de la corriente transitoria generada por una reacción electroquímica del analito. En particular, un aspecto de la invención incluye un método para determinar la concentración de analito en fluido fisiológico. El método comprende las etapas de:  
 proporcionar un reactivo dispuesto entre dos electrodos de trabajo;  
 depositar un fluido fisiológico en el reactivo;  
 aplicar un potencial eléctrico a los electrodos de trabajo para transformar un analito en el fluido fisiológico en una forma diferente y generar una corriente transitoria desde cada uno de los electrodos;

determinar un pico en la corriente transitoria para cada uno de los electrodos de trabajo;  
 medir un valor de corriente de la corriente transitoria en una primera compensación temporal predeterminada desde el pico de la corriente transitoria del primer electrodo de trabajo y medir un valor de la corriente transitoria en una  
 5 segunda compensación temporal predeterminada desde el pico de la corriente transitoria del segundo electrodo de trabajo, donde la segunda compensación de tiempo es diferente de la primera compensación de tiempo;  
 y calcular la concentración de analito a partir de los valores de corriente medidos de los electrodos de trabajo en la etapa de medición. En una implementación adicional de este método, cada una de las compensaciones temporales predeterminadas comprende aproximadamente 3,3 segundos para uno de los electrodos y 2,5 segundos para el otro electrodo; el valor de corriente medido desde uno de los electrodos se suma al valor de corriente medida del otro electrodo; o el analito comprende glucosa y el fluido fisiológico comprende sangre.

En otro aspecto, se proporciona un sistema de medición de glucosa para medir una concentración de analito en fluido fisiológico de un usuario. El sistema incluye una tira de ensayo y un medidor de analito. La tira de ensayo incluye un primer electrodo de trabajo, un segundo electrodo de trabajo y una capa reactiva que tiene un medidor en un área de prueba dispuesta próxima al primer y segundo electrodo de trabajo. Los electrodos están conectados a las correspondientes almohadillas de contacto. El medidor de analito tiene un microprocesador y un circuito de prueba en conexión con una puerto de tira de ensayo que se conecta eléctricamente con las almohadillas de contacto de la tira de ensayo para que, cuando la tira de ensayo se inserte en el puerto de tira de ensayo con el fluido fisiológico depositado en el área de prueba, el medidor se configure para aplicar un potencial de voltaje durante una duración y mida un valor de corriente de una corriente transitoria para cada electrodo de trabajo, usándose la corriente para calcular la concentración de analito, donde el medidor está configurado para medir el valor de corriente de la corriente transitoria para el primer electrodo de trabajo en una primera duración predeterminada después de un pico de la corriente transitoria para el primer electrodo de trabajo y para medir el valor de corriente de la corriente transitoria para el segundo electrodo de trabajo en una segunda duración predeterminada después de un pico de la corriente transitoria para el segundo electrodo de trabajo, donde la segunda duración predeterminada es diferente de la primera duración predeterminada. En una implementación adicional del sistema, cada una de las duraciones predeterminadas comprende aproximadamente 3,3 segundos para uno de los electrodos y aproximadamente 2,5 segundos para el otro electrodo; el valor de corriente medida de uno de los electrodos se suma al valor de corriente medida del otro electrodo; el analito comprende glucosa y el fluido fisiológico comprende sangre.

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

### Breve descripción de los dibujos

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

La Figura 1 ilustra un sistema de medición de analito.

La Figura 2 ilustra en forma esquemática simplificada los componentes del medidor 200.

La Figura 3A ilustra la tira de ensayo 100 del sistema de la Figura 1.

La Figura 3B ilustra una tira de ensayo alternativa 100' para el sistema de la Figura 1.

La Figura 4A ilustra un gráfico de tiempo sobre el potencial aplicado a la tira de ensayo de la Figura 1.

La Figura 4B ilustra un gráfico de tiempo sobre la corriente de salida de la tira de ensayo de la Figura 1.

La Figura 5A es un diagrama de flujo de etapas y decisiones ejemplares para el método ejemplar implementado en el microcontrolador del medidor 200.

La Figura 5B ilustra un gráfico de tiempo sobre la corriente de salida y el valor de corriente medido de la compensación para la tira de ensayo de la Figura 1 con la lógica de la Figura 5A.

La Figura 6 es una gráfica que muestra el coeficiente de variación de la medición de corriente conocida en comparación con la técnica descubierta por el solicitante.

### Modos de realizar la invención

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

Como aquí se usan, los términos “alrededor de” y “aproximadamente” para cualquier valor numérico o rango indican una tolerancia dimensional adecuada que permite que parte o todos los componentes funcionen para su fin planeado y aquí descrito. Además, como aquí se usan, los términos “paciente”, “huésped” y “sujeto” se refieren a cualquier sujeto humano o animal y no pretenden limitar los sistemas o métodos a uso humano, aunque el uso de la invención objeto en un paciente humano representa una realización preferente.

La Figura 1 ilustra un medidor de prueba, para analizar niveles de glucosa en la sangre de un individuo con una tira de ensayo producido mediante los métodos y técnicas aquí ilustradas y descritas. El medidor de prueba 200 puede incluir entradas de interfaz de usuario (206, 210, 214), que pueden tener forma de botones, para la entrada de datos, navegación de menús, y ejecución de comandos. Los datos pueden incluir valores representativos de concentración de analito y/o información que se relaciona con el estilo de vida diario de un individuo. La información que se relaciona con el estilo de vida diario del individuo puede incluir ingesta de comida, uso de medicación, la existencia de chequeos médicos, condición de salud general y niveles de ejercicio de un individuo. El medidor de prueba 200 también puede incluir una pantalla 204 que puede usarse para presentar niveles medidos de glucosa y para facilitar la entrada de información relacionada con el estilo de vida.

El medidor de prueba 200 puede incluir una primera entrada de interfaz de usuario 206, una segunda entrada de interfaz de usuario 210 y una tercera entrada de interfaz de usuario 214. Las entradas de interfaz de usuario 206, 210 y 214 facilitan la entrada y análisis de datos almacenados en el dispositivo de análisis, permitiendo al usuario navegar a través de la interfaz de usuario mostrada en la pantalla 214. Las entradas de interfaz de usuario 206, 210 y 214 incluyen una primera marca 208, una segunda marca 212 y una tercera marca 216, que ayudan a correlacionar las entradas de la interfaz de usuario con los caracteres en la pantalla 204.

El medidor de prueba 200 puede encenderse insertando una tira de ensayo 100 en un conector de puerto de tira 220, presionando y manteniendo brevemente la primera entrada de interfaz de usuario 206, o mediante la detección de tráfico de datos en un puerto de datos 218. El medidor de prueba 200 puede apagarse retirando la tira de ensayo 100, presionando y manteniendo brevemente al primera entrada de interfaz de usuario 206, navegando y seleccionando la opción de medidor apagado de una pantalla con un menú principal, o presionando cualquier botón durante un tiempo predeterminado. La pantalla 104 puede incluir opcionalmente una luz trasera.

El medidor de prueba 200 puede estar configurado para no recibir una entrada de calibración, por ejemplo, desde una fuente externa, cuando se cambia de un primer lote de tira de ensayo a un segundo lote de tira de ensayo. Así, el medidor se configura para no recibir una entrada de calibración desde fuentes externas, como una interfaz de usuario (como las entradas 206, 210, 214), una tira de ensayo insertada, una clave con código separada o una tira código, puerto de datos 218. Tal entrada de calibración no es necesaria cuando los lotes de tiras de ensayo tienen una característica de calibración sustancialmente uniforme. La entrada de calibración puede ser un conjunto de valores asignados a un lote particular de tira de ensayo. Por ejemplo, la entrada de calibración puede incluir un valor de inclinación de lote o un valor de intercepción de lote para un lote particular de tira de ensayo. La entrada de calibraciones, como los valores de inclinación de lote e intercepción de lote, pueden prefijarse en el medidor como se describirá más abajo.

En referencia a la Figura 2, se muestra un diseño interno ejemplar del medidor de prueba 200. El medidor de prueba 200 incluye un procesador, que puede ser un microcontrolador RISC 32-bit. El procesador 300 se selecciona preferentemente de la familia MSP 430 de microcontroladores con potencia ultra-baja fabricados por Texas Instruments of Dallas, Texas. El procesador pueden estar conectado bi-direccionalmente por medio de puerto I/O 314 a una memoria 302, que puede ser una EEPROM. El puerto de datos 218, las entradas de interfaz de usuario 206, 210 y 214 y un controlador para la pantalla 320 también se conectan al procesador 300 por medio de puertos I/O 214. El puerto de datos 218 puede conectarse al procesador 300, permitiendo así la transferencia de datos entre la memoria 302 y un dispositivo externo, como un ordenador personal. Las entradas de interfaz de usuario 206, 210 y 214 están directamente conectadas a un procesador 300. El procesador 300 controla la pantalla 204 a través del controlador de pantalla 320. La memoria 302 puede pre-cargarse con información de calibración, como los valores de inclinación de lote o de intercepción de lote, duran la producción del medidor de prueba 200. Puede accederse a esta información de calibración precargada y usarse con el procesador 300 después de recibir una señal adecuada (como una corriente) desde la tira por medio del conector de puerto de tira 220 para calcular un nivel correspondiente de analito (como concentración de glucosa en sangre) usando la señal y la información de calibración sin recibir la entrada de calibración de ninguna fuente externa.

El medidor de prueba 200 puede incluir un Circuito Integrado de Aplicación Específica (CIAE) 304, para proporcionar circuitos integrados usados en mediciones de nivel de glucosa en sangre que se ha aplicado a una tira de ensayo 100 insertada en un conector de puerto de tira 220. Los voltajes análogos pueden pasar a y desde CIAE 304 a modo de una interfaz análoga 306. La señales análogas de la interfaz análoga 306 pueden convertirse en señales digitales mediante un conversor A/D 316. El procesador 300 incluye además un núcleo 308, una ROM 310 (que contiene un código de ordenador), una RAM 312, y un reloj 318. El procesador 300 puede estar configurado (o programado) para deshabilitar todas las entradas de interfaz de usuario excepto una única señal después de mostrar un valor de analito en la unidad de pantalla como, por ejemplo, durante un periodo de tiempo después de una medición de analito, o para ignorar cualquier entrada de todas las entradas de interfaz de usuario excepto una única señal después de mostrar un valor de analito en la unidad de pantalla.

La Figura 3A es una vista en perspectiva en despiece ejemplar de una tira de ensayo 100, que puede incluir siete capas dispuestas sobre un sustrato 5. La siete capas dispuestas sobre un sustrato 5 pueden ser una capa conductora 50 (que también puede referirse como una capa electrodo 50), una capa de aislamiento 16, dos capas superpuestas de reactivo 22a y 22b, una capa adhesiva 60 que incluye partes adhesivas 24, 26 y 28, una capa hidrofílica 70 y una capa superior 80. La tira de ensayo 100 puede fabricarse en una serie de etapas donde la capa conductora 50, la capa de aislamiento 16, las capas reactivas 22, la capa adhesiva 60 se depositan secuencialmente sobre el sustrato 5 usando, por ejemplo, un proceso de serigrafía. La capa hidrofílica 70 y la capa superior 80 pueden disponerse de un papel en rodillo y laminarse en el sustrato 5 en un laminado integrado o en capas separadas. La tira de ensayo 100 tiene una parte distal 3 y una parte proximal 4 como se muestra en la Figura 3A.

La tira de ensayo puede incluir una cámara receptora de muestra 92 a través de la cual la muestra de sangre puede sacarse. La cámara receptora de muestra 92 puede incluir una entrada en un extremo proximal y una salida en los bordes laterales de la tira de ensayo 100, como se ilustra en la Figura 3A. Una muestra de sangre 94 puede aplicarse a la entrada para llenar la cámara receptora de muestra 92 para que pueda medirse la glucosa. Los bordes laterales de una primera almohadilla adhesiva 24 y una segunda almohadilla adhesiva 26 situadas adyacentes a la capa reactiva 22 definen una pared de la cámara receptora de muestra 92, como se ilustra en la Figura 3A. Una parte inferior o "suelo" de la cámara receptora de muestra 92 puede incluir una parte de sustrato 5, una capa conductora 50 y una capa de aislamiento 16, como se ilustra en la Figura 3A. Una parte superior o "techo" de la cámara receptora de muestra 92 puede incluir una parte hidrofílica distal 32, como se ilustra en la Figura 3A.

Para la tira de ensayo 100, como se ilustra en la Figura 3A, el sustrato 5 puede usarse como una base para ayudar a sujetar posteriormente las capas aplicadas. El sustrato 5 puede tener forma de lámina de poliéster como material de tereftalato de polietileno (PET) (Hostaphan PET suministrado por Mitsubishi). El sustrato 5 puede tener formato de rollo, teóricamente 350 micrones de grosor por 370 milímetros de anchura y aproximadamente 60 metros de longitud.

Se requiere una capa conductora para formar electrodos que pueda usarse para la medición electroquímica de glucosa. La capa conductora 50 puede estar hecha de una tinta de carbono que se serigrafía en el sustrato 5. En un proceso de serigrafado, la tinta de carbono se carga en una pantalla y después se transfiere a través de la pantalla usando una escobilla. La tinta de carbono impresa puede secarse usando aire caliente a aproximadamente 140°C. La tinta de carbono puede incluir resina VAGH, negro de carbón, grafito (KS15) y uno o más disolventes para la resina, carbono y mezcla de grafito. Más particularmente, la tinta de carbono puede incluir una proporción de negro de carbón:resina VAGH de aproximadaemtn 2,90:1 y una proporción de grafito:negro de carbón de aproximadamente 2,62:1 en la tinta de carbono.

Para la tira de ensayo 100, como se ilustra en la Figura 3A, la capa conductora 50 incluye un electrodo de referencia 10, un primer electrodo de trabajo 12, un segundo electrodo de trabajo 14, una primera almohadilla de contacto 13, una segunda almohadilla de contacto 15, una almohadilla de contacto de referencia 11, una trayectoria de primer electrodo de trabajo 8, una trayectoria de segundo electrodo de trabajo 9, una trayectoria de electrodo de referencia 7 y una barra de detección de tira 17. La capa conductora puede formarse con tinta de carbono. La primera almohadilla de contacto 13, la segunda almohadilla de contacto 15, y la almohadilla de contacto de referencia 11 están adaptadas para conectarse eléctricamente a un medidor de ensayo. La trayectoria del primer electrodo de trabajo 8 proporciona una vía eléctricamente continua desde el primer electrodo de trabajo 12 a la primera almohadilla de contacto 13. Similarmente, la trayectoria del segundo electrodo de trabajo 9 proporciona una vía eléctricamente continua desde el segundo electrodo de trabajo 14 a la segunda almohadilla de contacto 15. Similarmente, la trayectoria del electrodo de referencia 7 proporciona una vía eléctricamente continua desde el electrodo de referencia 10 a la a almohadilla de contacto de referencia 11. La barra de detección de tira 17 está eléctricamente conectada con la almohadilla de contacto de referencia 11. Un medidor de prueba puede detectar que la tira de ensayo 100 se ha insertado adecuadamente midiendo una continuidad entre la almohadilla de contacto de referencia 11 y la barra de detección de tira 17, como se ilustra en la Figura 3A. Una versión alternativa de la tira de ensayo 100 se muestra en la Figura 2B como tira 1001. En esta versión, la capa superior 38', una capa de película hidrofílica 34' y un separador 29 se han combinado juntos para formar un montaje integrado para montar el sustrato 5 con la capa reactiva 22' dispuesta próxima a la capa de aislamiento 16'.

La Figura 4A es una gráfica ejemplar de un voltaje de prueba aplicado a la tira de ensayo 100. Antes de aplicar una muestra de fluido a la tira de ensayo 100, el medidor de prueba 200 están en un modo de detección de fluido donde se aplica un primer voltaje de prueba de aproximadamente 400 milivoltios entre el primer electrodo de trabajo 12 y el electrodo de referencia 10. Un segundo voltaje de prueba de aproximadamente 400 milivoltios se aplica preferentemente simultáneamente entre el segundo electrodo de trabajo 14 y el electrodo de referencia 10. Alternativamente, el segundo voltaje de prueba puede también aplicarse contemporáneamente de tal manera que un intervalo de tiempo de la aplicación del primer voltaje de prueba se solape con un intervalo de tiempo en la aplicación del segundo voltaje de prueba. El medidor de prueba puede estar en un modo de detección de fluido durante el intervalo de tiempo de detección de fluido  $t_{DF}$  antes de la detección de fluido fisiológico en el tiempo de inicio en cero. En el modo de detección de fluido, el medidor de prueba 200 determina cuándo se aplica un fluido a la tira de ensayo 100 de manera que el fluido moje el segundo electrodo de trabajo 14 y el electrodo de referencia 10. Una vez que el medidor de prueba 100 reconoce que el fluido fisiológico se ha aplicado debido a, por ejemplo, un aumento suficiente en la corriente de prueba medida en el segundo electrodo de trabajo 14, el medidor de prueba 200 asigna un segundo marcador cero en el tiempo cero "0" e inicia el intervalo de tiempo de prueba  $T_1$ . Después de la finalización del intervalo de tiempo de prueba  $T_1$ , el voltaje de prueba se retira. Por simplicidad, la Figura 4A solamente muestra el primer voltaje de prueba aplicado a la tira de ensayo 100.

De aquí en adelante, una descripción de cómo se determina la concentración de glucosa a partir de corrientes transitorias conocidas (esto es, la respuesta de corriente eléctrica medida en nanoamperios como una función de tiempo) que se miden cuando los voltajes en la Figura 4A se aplican a la tira de ensayo conocida 100.

En la Figura 4A, el primer y segundo voltaje aplicados a la tira de ensayo 100 son generalmente desde +100 milivoltios a aproximadamente +600 milivoltios. En una realización donde los electrodos incluyen tinta de carbono y el mediador es ferricianuro, el voltaje de prueba es aproximadamente +400 milivoltios. Otras combinaciones de mediador y material de electrodo requerirán diferentes voltajes de prueba. La duración de los voltajes de prueba es generalmente desde aproximadamente 2 a aproximadamente 4 segundos después de un periodo de reacción y típicamente aproximadamente 3 segundos después de un periodo de reacción. Típicamente,  $T_1$  se mide en relación con el tiempo  $t_0$ . Cuando el voltaje 400 se mantiene en la Figura 4A durante la duración de  $T_1$ , la corriente transitoria 402 para el primer electrodo de trabajo se genera comenzando en el tiempo cero e igualmente la corriente transitoria 404 para el segundo electrodo de trabajo también se genera con respecto al tiempo cero. Las corrientes transitorias crecen hasta un pico próximo al tiempo pico  $T_p$  en cuyo momento la corriente cae hasta aproximadamente 5 segundos después del tiempo cero. En el punto 406, los valores de corriente para cada uno de los electrodos de trabajo se miden y añaden. Desde el conocimiento de la compensación e inclinación del código de calibración para la tira de ensayo particular 100, puede calcularse la concentración de glucosa. "Intercepción" e "inclinación" son los valores obtenidos midiendo los datos de calibración desde un lote de tiras de ensayo. Típicamente, se seleccionan alrededor de 1500 tiras al azar del lote. El fluido corporal de donantes se clava en varios niveles de analitos, típicamente seis concentraciones diferentes de glucosa. Típicamente, la sangre de 12 donantes diferentes se clava a cada uno de los seis niveles. Se da sangre a ocho tiras de donantes y niveles idénticos para que un total de  $12 \times 6 \times 8 = 576$  pruebas se realicen para ese lote. Éstas se comparan con el nivel real de analito (por ejemplo, concentración de glucosa en sangre) midiéndolas usando un analito estándar de laboratorio como Yellow Springs Instrument (YSI). Se representa un gráfico de concentración de glucosa medida contra concentración de glucosa real (o corriente medida contra corriente YSI) y un fórmula  $y = mx+c$  menos cuadrados ajustada al gráfico para dar un valor para inclinación de lote  $m$  e intercepción de lote  $c$  para el resto de las tiras del lote.

Como un ejemplo de un cálculo de analito (por ejemplo, glucosa) para tira 100 (Fig. 3A) se asume en la Fig. 4B que el valor de corriente muestreado en 406 para el primer electrodo de trabajo es 1600 nanoamperios mientras el valor de corriente en 406 para el segundo electrodo de trabajo es 1300 nanoamperios y para el código de calibración de la tira de ensayo la Intercepción es 500 nanoamperios y la Inclinación es 18 nanoamperio/mg/dL. La concentración de glucosa  $G$  puede después determinarse a partir de la Ecuación 3 de la siguiente manera:

Ec. 3

$$G = [(I_{et1} + I_{et2}) - \text{Intercepción}] / \text{Inclinación}$$

Donde

$I_{et1}$  es la corriente medida para el primer electrodo de trabajo al final de  $T_1$ ;

$I_{et2}$  es la corriente medida para el segundo electrodo de trabajo al final de  $T_1$ ;

Inclinación es el valor obtenido de la prueba de calibración de un lote de tira de ensayo de la que esta tira particular viene;

Intercepción es el valor obtenido de la prueba de calibración de un lote de tira de ensayo de la que esta tira particular viene;

De la Ec. 3

$$G = [(1600 + 1300) - 500] / 18 \text{ y por lo tanto } G = 133,33 \text{ nanoamperio} \approx 133 \text{ mg/dL.}$$

Se observa que pueden proporcionarse ciertas compensaciones al valor de corriente  $I_{et1}$  e  $I_{et2}$  para representar los error o retraso de tiempo en el circuito eléctrico del medidor 200. La compensación de temperatura también puede utilizarse para asegurar que los resultados se calibren con una temperatura referencial como por ejemplo temperatura ambiente de aproximadamente 20 grados Celsius.

5 El solicitante ha descubierto que para las muestras de sangre que tienen altos hematocritos y alta glucosa, se necesita una técnica nueva con el fin de mantener un nivel similar o mejor de precisión para la técnica conocida en la Figura 4B. En lugar de medir el valor de corriente (de los voltajes aplicados de la Figura 4A), al final de la duración T1 (como en la Figura 4B), el valor de corriente para cada electrodo de trabajo se mide con una compensación específica de duración desde el pico de la corriente transitoria.

10 Específicamente, un método 500 de acuerdo con una realización de la presente invención está representado en un diagrama en la Figura 5A, que se describirá junto con la Figura 5B. En el método 500, una tira de ensayo 100' (Fig. 3B) se inserta en el medidor 200, que enciende el medidor en la etapa 504. El medidor 200 proporciona después un voltaje como el mostrado en la Figura 4A para permitir la deposición de fluido en la tira de ensayo. Después de la deposición del fluido fisiológico del usuario en el área de prueba o cámara de prueba de la tira de ensayo 100', se proporciona un breve retraso para permitir la detección de un tamaño suficiente de muestra. Una vez que el medidor ha decidido que el tamaño de muestra es suficiente, se marca tiempo cero cuando las corrientes transitorias comienzan a reducirse sobre un cierto valor para iniciar la transformación física del analito a una forma física diferente mediante interacción con el reactivo en la etapa 508. En la etapa 510, se controlan las corrientes transitorias de los respectivos electrodos de trabajo. En la etapa 502 se proporciona una consulta para determinar si se ha alcanzado un máximo para cada corriente transitoria. Si es cierto, la lógica fluye a la etapa 514 que inicia un temporizador para medir la compensación temporal desde el máximo o "pico" en cada una de las corrientes transitorias. En la etapa 516 se proporciona una consulta para determinar si el temporizador TIEMPO ha alcanzado la compensación temporal para cada uno de los electrodos de trabajo; en otras palabras, si  $TIEMPO=Tpred1$  o  $TIEMPO=Tpred2$ . Si la consulta en 516 es cierta, el valor de corriente en el punto de tiempo donde la compensación temporal se alcanzó se mide para su uso en el cálculo de valor de glucosa en la etapa 520 (usando la Ec. 3 anterior). En la Figura 5B, para la corriente transitoria 402' del primer electrodo de trabajo, se mide una compensación de duración  $Tpred1$  desde un pico 408 de la corriente transitoria 402' en cuyo punto 412 en el tiempo se mide la corriente para el primer electrodo de trabajo. Similarmente, se mide una compensación de duración  $Tpred2$  desde el pico 410 de la corriente transitoria 404' en cuyo punto 414 en el tiempo se mide la corriente para el segundo electrodo de trabajo. Los valores de corriente medidos en 412 y 414 se usan en la Ec. 3 junto con los datos especificados de calibración para proporcionar la concentración de glucosa de la muestra de fluido fisiológico. En las realizaciones preferentes,  $Tpred1$  puede tener una duración de aproximadamente 3,3 segundos y  $Tpred2$  puede tener una duración de aproximadamente 2,5 segundos.

35 En virtud de los modos de la invención, se cree que la precisión de las tiras de ensayo tales como la tira 100 y 100', y por lo tanto la precisión del sistema de medición de analito también han aumentado. Específicamente, con referencia a la Fig. 6, puede verse que el coeficiente porcentual de variación ("%CV") para ambos electrodos de trabajo en ocho tiras de la tira de ensayo 100' (Fig. 3B) se ha reducido por 15% desde 4,04% a 3,4% para el primer electrodo de trabajo en se ha reducido en 31% desde 2,37% a 1,62% para el segundo electrodo de trabajo. Se observa que mientras el retraso de tiempo desde el pico puede ser aproximadamente 2,5 segundos hasta aproximadamente 3,3 segundos, otras duraciones también pueden utilizarse y su %CV puede analizarse de una manera iterativa para conseguir el %CV más bajo.

40 Mientras la invención se ha descrito en términos de variaciones particulares y figuras ilustrativas, aquellos expertos en la técnica reconocerán que la invención no se limita a las variaciones o figuras descritas.

45

50

55

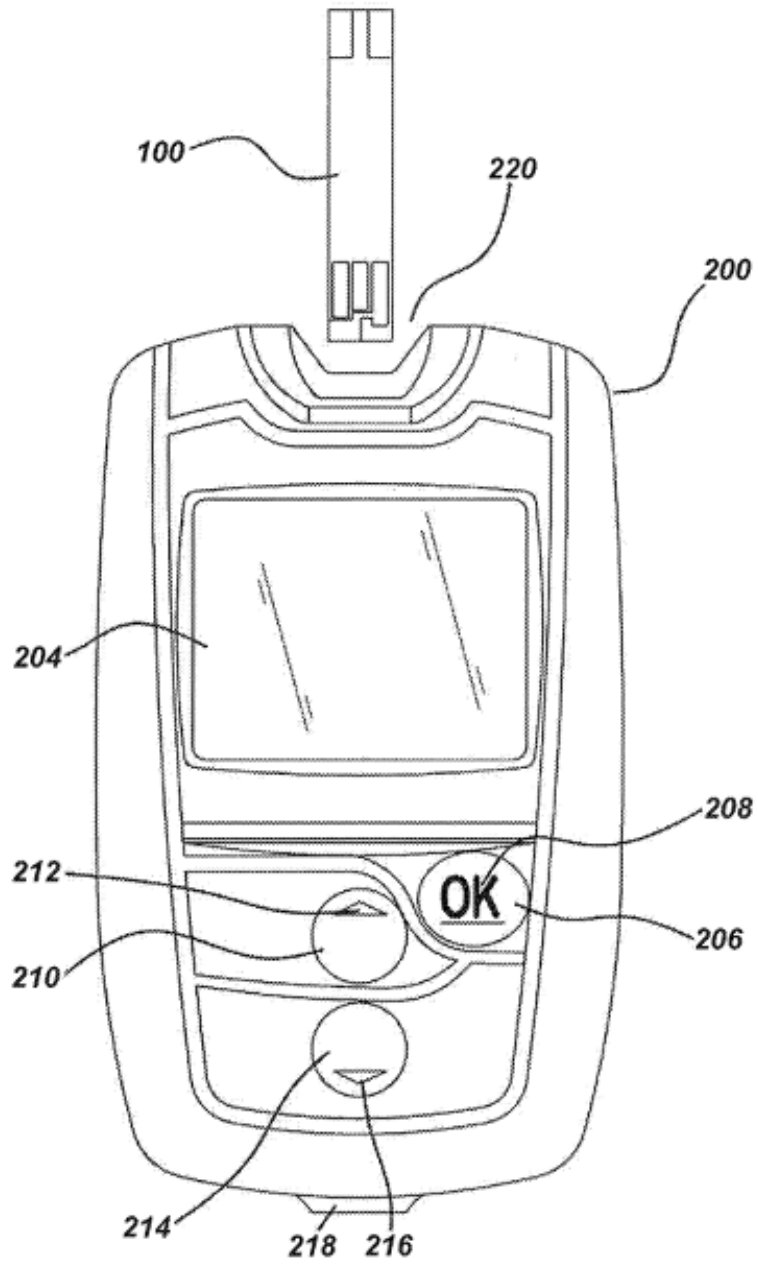
60

65

**REIVINDICACIONES**

- 5 **1.** Un método para determinar concentración de analito en fluido fisiológico, comprendiendo el método:  
proporcionar un reactivo (22) dispuesto entre un primer electrodo de trabajo (12) y un segundo electrodo de trabajo (14),  
depositar (506) un fluido fisiológico en el reactivo (22); y  
aplicar (508) un potencial eléctrico al primer electrodo de trabajo y al segundo electrodo de trabajo para transformar un analito en el fluido fisiológico en una forma diferente y generar una corriente transitoria desde cada uno del primer y segundo electrodo de trabajo (12, 14); donde el método se caracteriza por  
10 determinar (512) un pico en la corriente transitoria para cada uno del primer y segundo electrodo de trabajo (12, 14);  
medir (518) un valor de la corriente transitoria en una primera compensación temporal predeterminada desde el pico de la corriente transitoria desde el primer electrodo de trabajo (12), y medir (518) un valor de la corriente transitoria en una segunda compensación temporal predeterminada desde el pico de la corriente transitoria desde el segundo electrodo de trabajo (14), donde la segunda compensación de tiempo es diferente a la primera compensación de tiempo; y  
15 calcular (516) la concentración de analito desde los valores de corriente medidos de los electrodos de trabajo en la etapa de medición.
- 20 **2.** El método de la reivindicación 1 donde proporcionar un reactivo comprende proporcionar un sustrato (5) donde el reactivo (5) está dispuesto entre el primer y segundo electrodo de trabajo y la provocación de una transformación física de un analito comprende aplicar un potencial eléctrico al primer y segundo electrodo de trabajo (12, 14).
- 25 **3.** El método de la reivindicación 1 o reivindicación 2, donde cada una de las compensaciones temporales predeterminadas comprende aproximadamente 3,3 segundos para uno de los electrodos de trabajo y aproximadamente 2,5 segundos para el otro electrodo de trabajo.
- 4.** El método de la reivindicación 1 o reivindicación 2, donde el valor de corriente medido desde uno del primer electrodo de trabajo se suma al valor de corriente medido del segundo electrodo de trabajo.
- 30 **5.** El método de la reivindicación 1 o reivindicación 2, donde el analito comprende glucosa y el fluido fisiológico comprende sangre.
- 6.** El método de la reivindicación 5, donde la primera compensación de tiempo es mayor que la segunda compensación de tiempo en aproximadamente 25%.
- 35 **7.** Un sistema de medición de glucosa para medir una concentración de analito en fluido fisiológico de un usuario, comprendiendo el sistema:  
una tira de ensayo (100) que incluye un primer electrodo de trabajo (12), un segundo electrodo de trabajo (14) y una capa reactiva (22) que tiene un mediador en un área de prueba dispuesta próxima al primer y segundo electrodo de trabajo (12, 14), estando los electrodos conectados a las correspondientes almohadillas de contacto (13, 15); y  
un medidor de analito (200) que tiene un microprocesador y un circuito de prueba en conexión con un puerto de tira de ensayo que se conecta eléctricamente con las almohadillas de contacto de la tira de ensayo para que, cuando la tira de ensayo (100) se inserte en el puerto de tira de ensayo con el fluido fisiológico depositado en el área de prueba, el medidor (200) esté configurado para aplicar un potencial de voltaje durante una duración y medir un valor  
40 de corriente de una corriente transitoria para cada electrodo de trabajo (12, 14), y para usar el valor de corriente para calcular la concentración de analito;  
donde el sistema se caracteriza porque el medidor (200) está configurado para medir el valor de corriente de la corriente transitoria para el primer electrodo de trabajo (12) en una primera duración predeterminada después de un pico de la corriente transitoria para el primer electrodo de trabajo (12) y para medir el valor de corriente de la corriente transitoria para el segundo electrodo de trabajo (14) en una segunda duración predeterminada después de un pico de la corriente transitoria para el segundo electrodo de trabajo (14), donde la segunda duración predeterminada es diferente de la primera duración predeterminada.
- 45 **8.** El sistema de la reivindicación 7, donde la duración predeterminada comprende aproximadamente 3,3 segundos para uno de los electrodos de trabajo y aproximadamente 2,5 segundos para el otro electrodo de trabajo.
- 50 **9.** El sistema de la reivindicación 7, donde el valor de corriente medido desde el primer electrodo de trabajo se suma al valor de corriente medido del segundo electrodo de trabajo.
- 55 **10.** El sistema de la reivindicación 7, donde el analito comprende glucosa y el fluido fisiológico comprende sangre.
- 60 **11.** El sistema de la reivindicación 7, donde la primera duración predeterminada es mayor que la segunda duración predeterminada en aproximadamente 25%.





**FIG. 1**

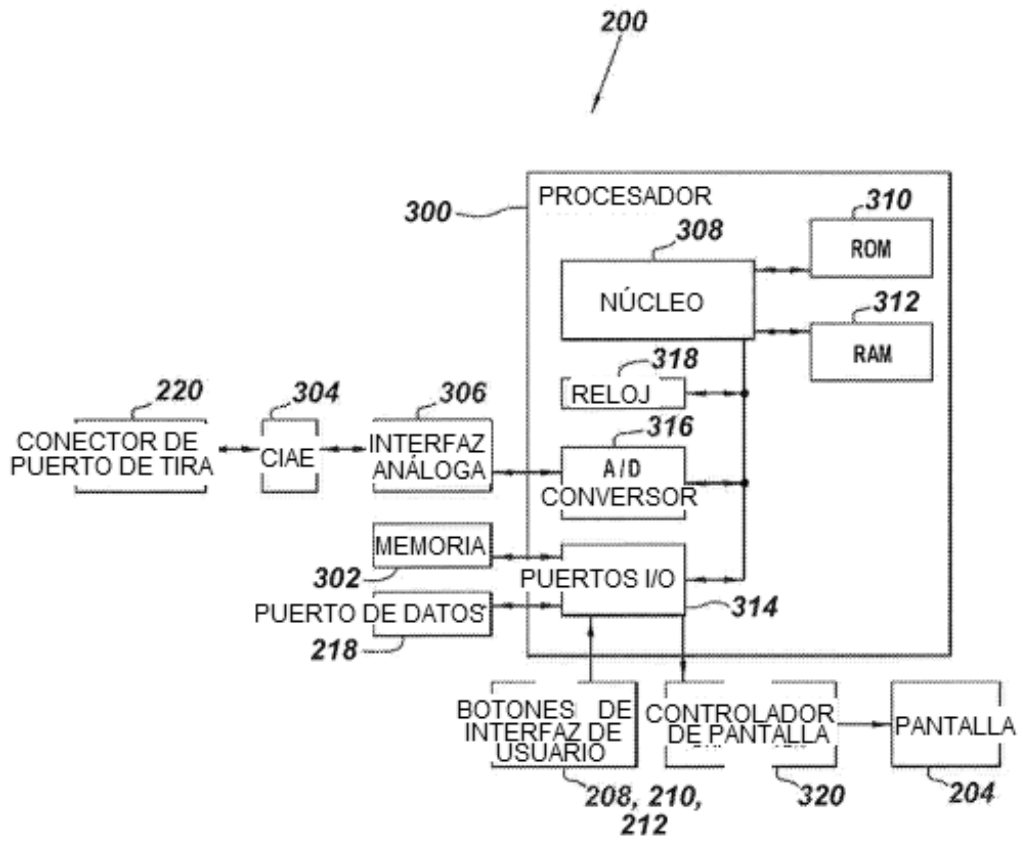
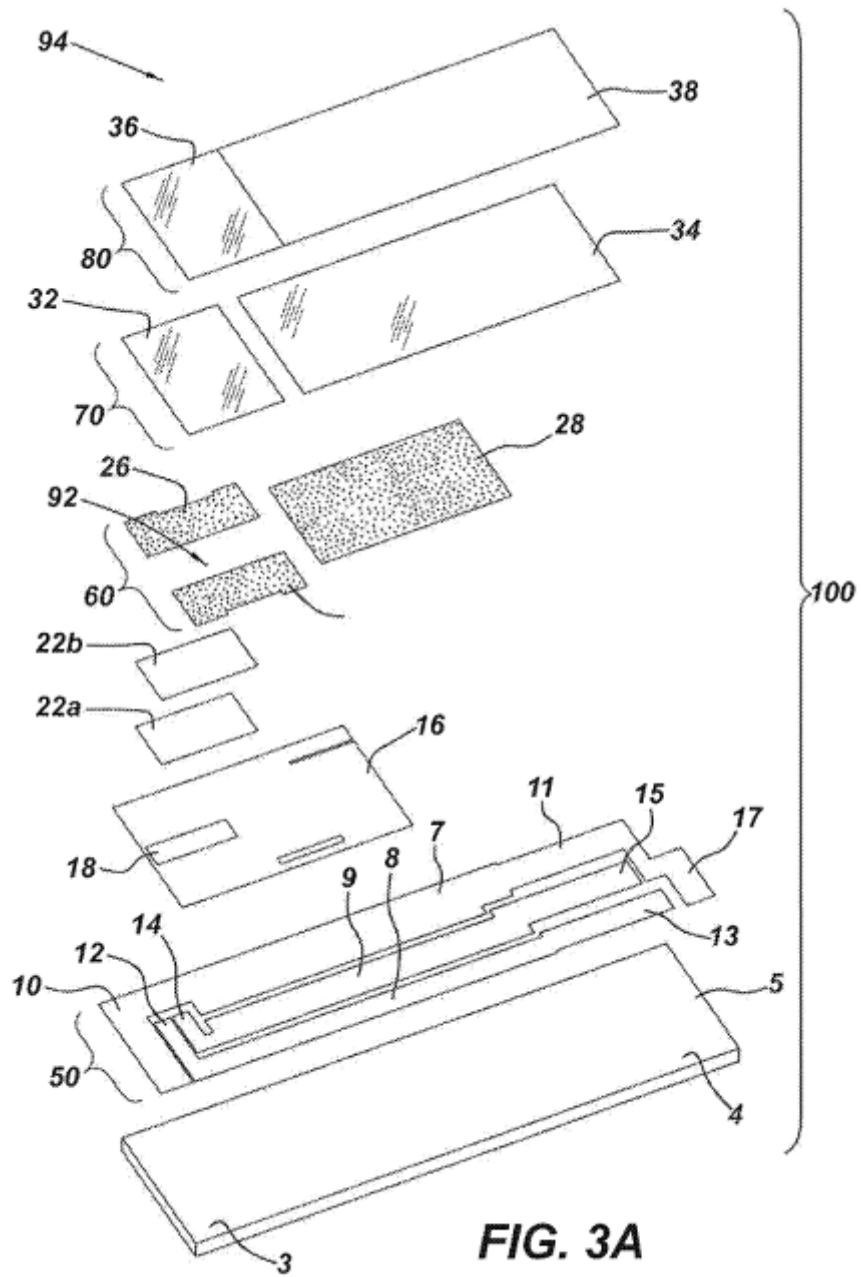
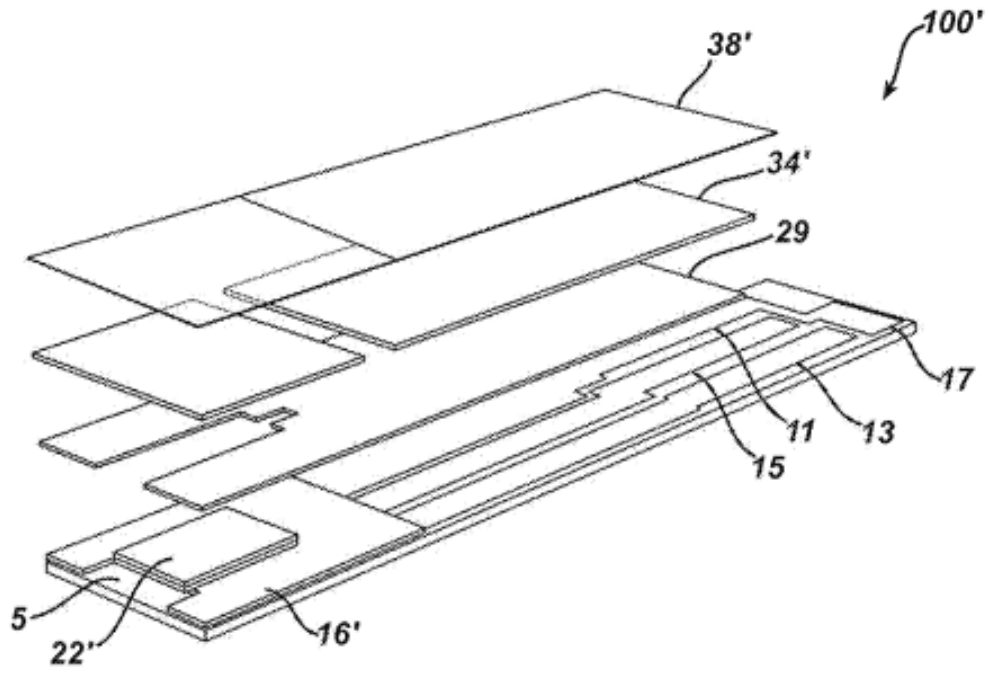
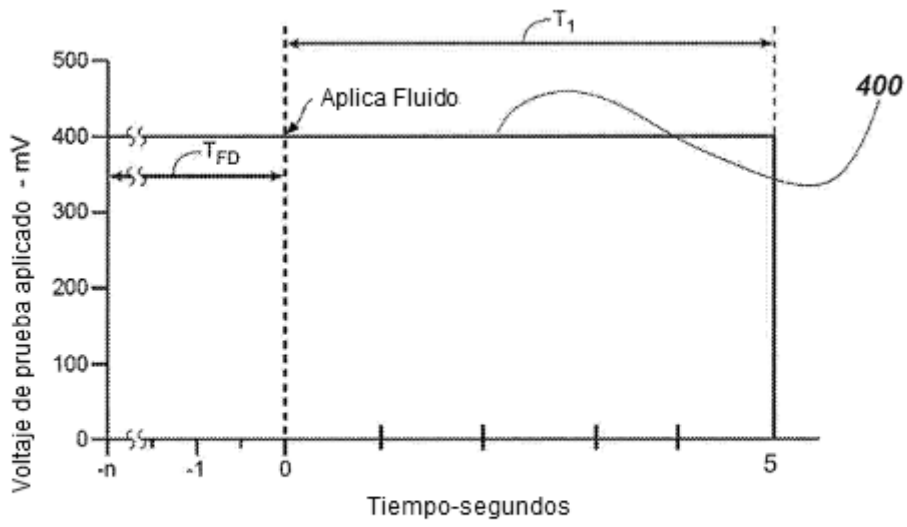


FIG. 2

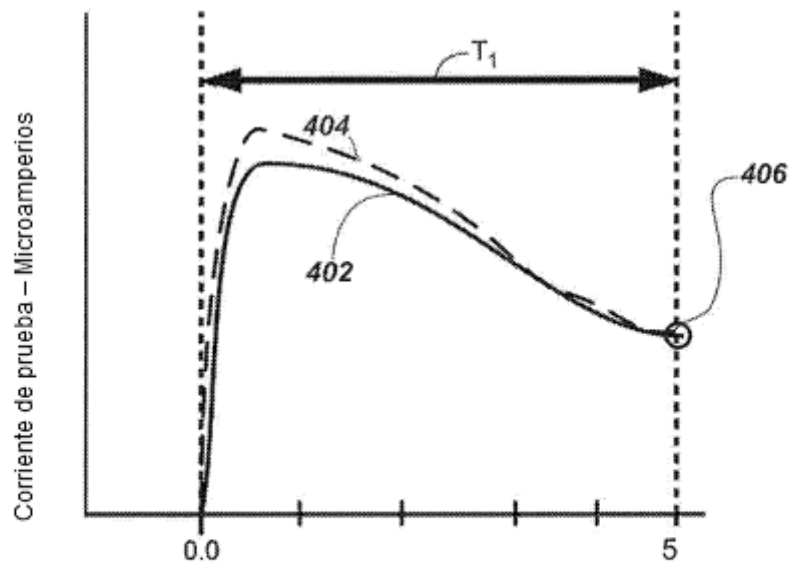




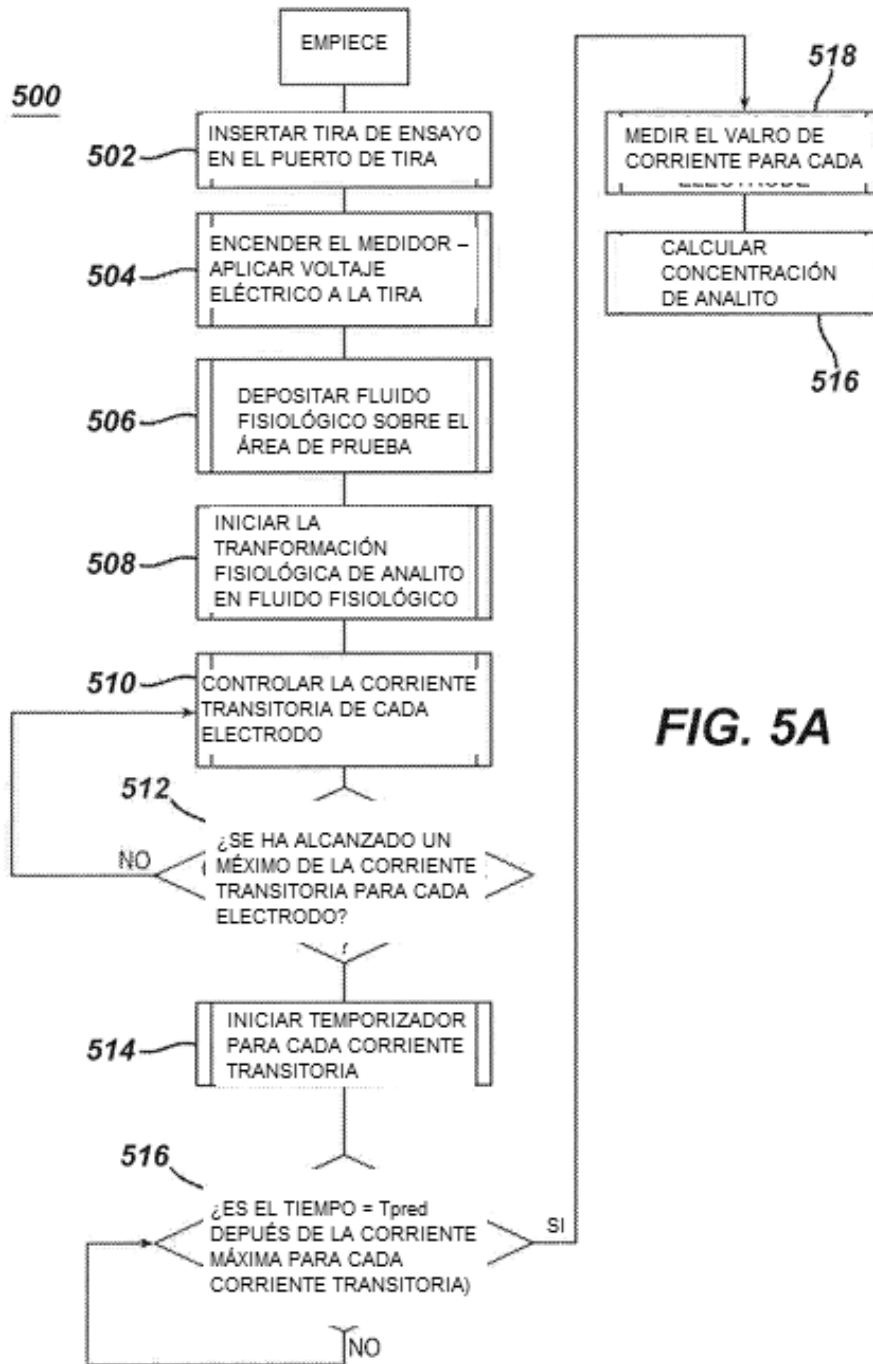
**FIG. 3B**

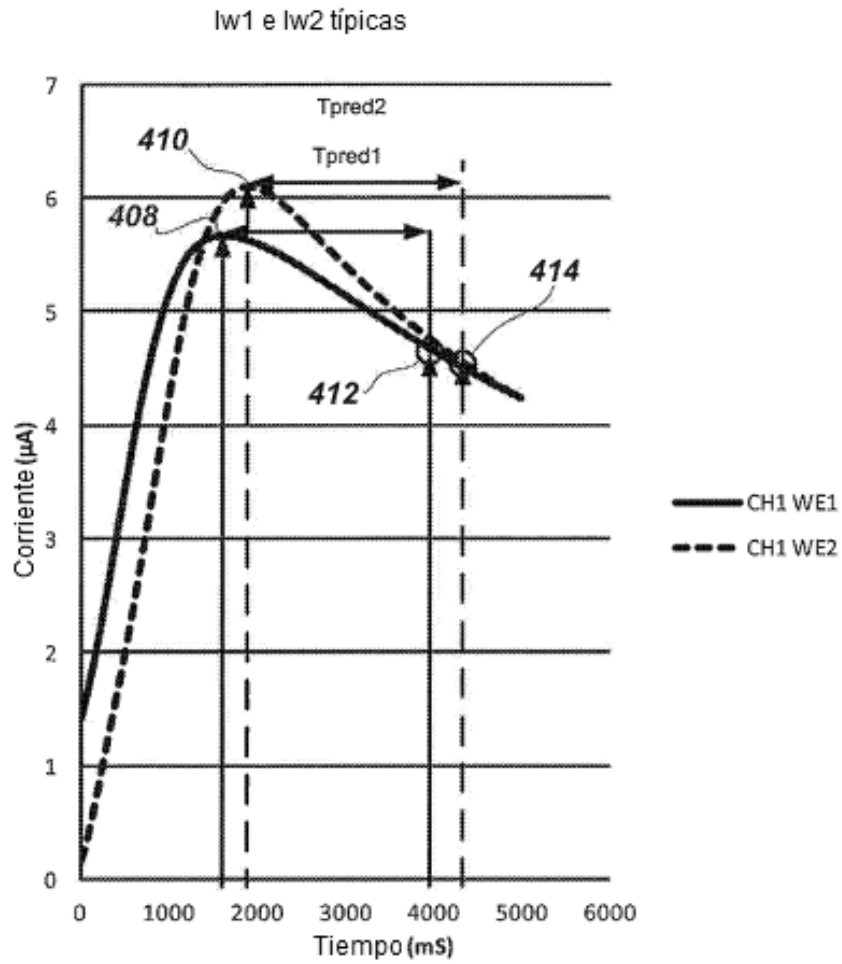


**FIG. 4A**

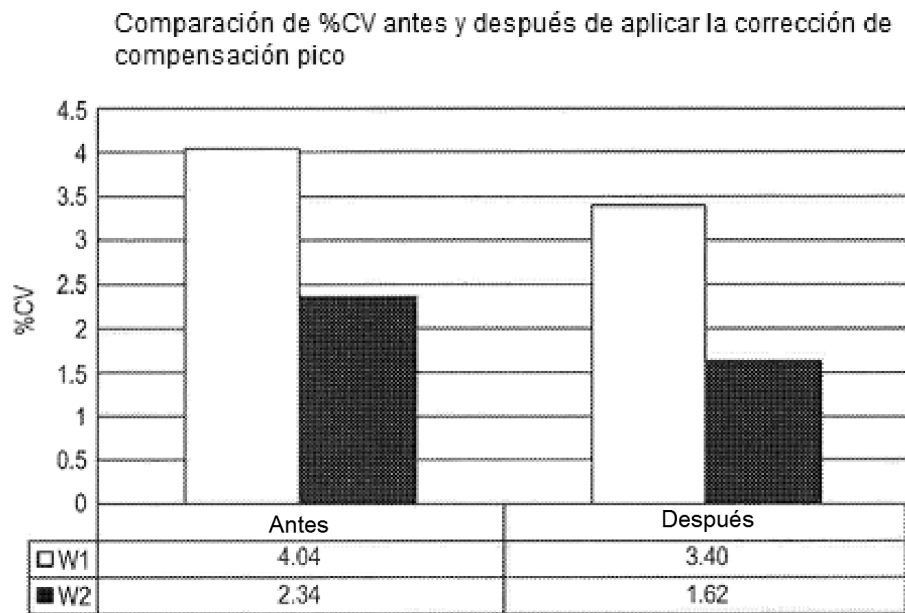


**FIG. 4B**





**FIG. 5B**



**FIG. 6**