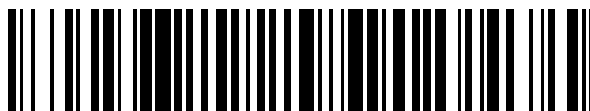


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 700 861**

51 Int. Cl.:

**G01N 27/327** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.07.2009 PCT/US2009/050244**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.01.2010 WO10006253**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.07.2009 E 09790276 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.09.2018 EP 2310843**

54 Título: **Sistemas y métodos que incluyen ciclos de trabajo amperométricos y voltamétricos**

30 Prioridad:

**10.07.2008 US 79616**

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

**19.02.2019**

73 Titular/es:

**ASCENSIA DIABETES CARE HOLDINGS AG  
(100.0%)  
Peter-Merian Strasse 90  
4052 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**WU, HUAN-PING**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 700 861 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

Sistemas y métodos que incluyen ciclos de trabajo amperométricos y voltamétricos.

## Antecedentes

5 Los sistemas de biosensores proveen un análisis de un fluido biológico como, por ejemplo, sangre total, suero, plasma, orina, saliva, líquido intersticial o intracelular. Normalmente, los sistemas de biosensores tienen un dispositivo de medición que analiza una muestra mediante el contacto con una tira de sensor. La muestra es, normalmente, en forma de líquido y, además de ser un fluido biológico, puede ser el derivado de un fluido biológico como, por ejemplo, un extracto, una dilución, un filtrado o un precipitado reconstituido. En análisis llevado a cabo por el sistema determina la presencia y/o concentración de uno o más analitos como, por ejemplo, alcohol, glucosa, 10 ácido úrico, lactato, colesterol, bilirrubina, ácidos grasos libres, triglicéridos, proteínas, cetonas, fenilalanina o enzimas, en el fluido biológico. El análisis puede ser útil en el diagnóstico y tratamiento de alteraciones fisiológicas. Por ejemplo, una persona diabética puede usar un sistema de biosensor para determinar el nivel de glucosa en sangre total para ajustes en la dieta y/o medicación.

15 Los sistemas de biosensor pueden diseñarse para analizar uno o más analitos en la misma o diferentes muestras y pueden usar diferentes volúmenes de muestra. Algunos sistemas pueden analizar una sola gota de la sangre total como, por ejemplo, 0,25-15 microlitros ( $\mu\text{L}$ ) de volumen. Los sistemas de biosensor pueden implementarse mediante el uso de dispositivos de medición de sobremesa, portátiles y similares. Los dispositivos de medición portátiles pueden ser portables y permitir la identificación y/o cuantificación de uno o más analitos en una muestra. Ejemplos de dispositivos de medición portátiles incluyen los medidores Breeze II® y Contour® de Bayer HealthCare Diabetes Care en Tarrytown, Nueva York, mientras que ejemplos de dispositivos de medición de sobremesa incluyen la Estación de Trabajo Electroquímica disponible de CH Instruments en Austin, Texas. Los sistemas que proveen 20 tiempos de análisis más cortos, mientras proporcionan la exactitud y/o precisión deseadas, proveen un beneficio sustancial al usuario.

25 En los sistemas de biosensores electroquímicos, la concentración de analitos se determina a partir de una señal eléctrica generada por una oxidación/reducción o reacción redox de una especie medible. La especie medible puede ser analito ionizado o una especie ionizada con capacidad de respuesta al analito cuando una señal de entrada se aplica a la muestra. La señal de entrada puede aplicarse como un solo impulso o en múltiples impulsos, secuencias o ciclos. Una oxidorreductasa como, por ejemplo, una enzima o especie similar, puede añadirse a la muestra para mejorar la transferencia de electrones de una primera especie a una segunda especie durante la reacción redox. La enzima o especie similar puede reaccionar con un solo analito y, por consiguiente, proveer especificidad a una 30 porción de la señal de salida generada. Ejemplos de algunas oxidorreductasas específicas y analitos correspondientes se proporcionan más abajo en la Tabla I.

| Oxidorreductasa   | Analito             |
|---|---------------------|
| Glucosa deshidrogenasa  | $\beta$ -glucosa    |
| Glucosa oxidasa   | $\beta$ -glucosa    |
| Colesterol esterasa; colesterol oxidasa                           | Colesterol          |
| Lipoproteína lipasa; glicerol quinasa; glicerol-3-fosfato oxidasa | Triglicéridos       |
| Lactato oxidasa; lactato deshidrogenasa; diaforasa                | Lactato             |
| Piruvato oxidasa  | Piruvato            |
| Alcohol oxidasa   | Alcohol             |
| Bilirrubina oxidasa   | Bilirrubina         |
| Urato   | Ácido úrico         |
| Glutatión reductasa   | NAD(P)H             |
| Monóxido de carbono oxidorreductasa                               | Monóxido de carbono |

Tabla I

Un mediador puede usarse para mantener el estado de oxidación de la enzima. Al mantener el estado de oxidación de la enzima, el mediador se ioniza y puede servir como una especie medible con capacidad de respuesta al analito. La Tabla II de más abajo provee algunas combinaciones convencionales de enzimas y mediadores para su uso con analitos específicos.

5

| Analito     | Enzima                 | Mediador       |
|-------------|------------------------|----------------|
| Glucosa     | Glucosa oxidasa        | Ferricianuro   |
| Glucosa     | Glucosa deshidrogenasa | Ferricianuro   |
| Colesterol  | Colesterol oxidasa     | Ferricianuro   |
| Lactato     | Lactato oxidasa        | Ferricianuro   |
| Ácido úrico | Urato                  | Ferricianuro   |
| Alcohol     | Alcohol oxidasa        | Fenilendiamina |

Tabla II

El mediador puede ser un mediador de transferencia de un electrón o un mediador de transferencia de múltiples electrones. Los mediadores de transferencia de un electrón son grupos químicos que pueden asumir un electrón adicional durante las condiciones de la reacción electroquímica. Los mediadores de transferencias de un electrón incluyen compuestos como, por ejemplo, 1,1'-dimetil ferroceno, ferrocianuro y ferricianuro, y rutenio(III) y rutenio(II) hexaamina. Los mediadores de transferencia de múltiples electrones son grupos químicos que pueden asumir más de un electrón durante las condiciones de la reacción. Los mediadores de transferencias de múltiples electrones incluyen dos mediadores de transferencia de electrones como, por ejemplo, las quinonas e hidroquinonas orgánicas, incluida la fenantrolina quinona; derivados de fenotiazina y fenoxazina; 3-(fenilamina)-3H-fenoxazinas; fenotiazinas; y 7-hidroxi-9,9-dimetil-9H-acridina-2-uno y sus derivados. Dos mediadores de transferencia de electrones también incluyen las moléculas orgánicas electroactivas descritas en las Patentes de Estados Unidos Nos. 5,393,615; 5,498,542; y 5,520,786.

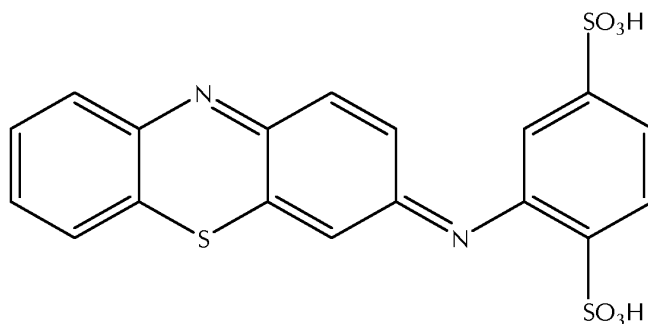
10

15

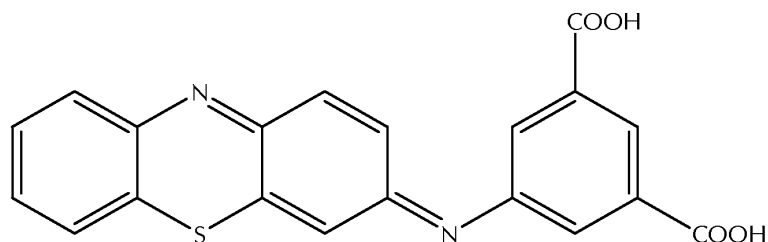
Dos mediadores de transferencia de electrones incluyen 3-fenilimina-3H-fenotiazinas (PIPT) y 3-fenilimina-3H-fenoxazinas (PIPO). Dos mediadores de dos electrones también incluyen el ácido carboxílico o sal como, por ejemplo, sales de amonio, de derivados de fenotiazina. Dos mediadores de electrones además incluyen (E)-2-(3H-fenotiazina-3-ylideneamina)benzeno-1,4-ácido disulfónico (Estructura I), (E)-5-(3H-fenotiazina-3-ylideneamina)ácido isoftálico (Estructura II), amonio (E)-3-(3H-fenotiazina-3-ylideneamina)-5-carboxibenzoato (Estructura III) y combinaciones de ellos. Las fórmulas estructurales de dichos mediadores se presentan más abajo. Mientras solo se muestra la forma di-ácido del mediador de la Estructura I, se incluyen sales de metal mono- y di-alcalino del ácido. La sal sódica del ácido puede usarse para el mediador de la Estructura I. Las sales de metal alcalino del mediador de la Estructura II también pueden usarse.

20

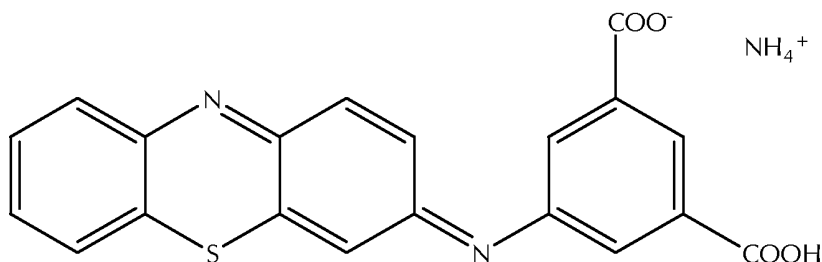
25



Estructura I



Estructura II



Estructura III

- 5 Dos mediadores de electrones pueden tener potenciales redox que son al menos 100 mV más bajos, más preferiblemente al menos 150 mV más bajos, que el ferricianuro. Otros dos mediadores de electrones pueden usarse.

Los sistemas de biosensores electroquímicos normalmente incluyen un dispositivo de medición que tiene contactos eléctricos que se conectan con conductores eléctricos en la tira de sensor. La tira de sensor puede adaptarse para su uso fuera, en contacto con, dentro o parcialmente dentro de un organismo viviente. Cuando se usa fuera de un organismo viviente, una muestra del fluido biológico puede introducirse en un depósito de muestras de la tira de sensor. La tira de sensor puede colocarse en el dispositivo de medición antes, después o durante la introducción de la muestra para el análisis. Cuando está en contacto con el organismo viviente, la tira de sensor puede fijarse a la piel donde una comunicación fluida se establece entre el organismo y la tira. Cuando está dentro o parcialmente dentro de un organismo viviente, la tira de sensor puede sumergirse continuamente en el fluido o el fluido puede introducirse de forma intermitente en la tira para el análisis. La tira de sensor puede incluir un depósito que aísla, de forma parcial, un volumen del fluido o puede abrirse al fluido. Cuando está en contacto con, parcialmente dentro de o dentro de un organismo viviente, el dispositivo de medición puede comunicarse con la tira de sensor mediante el uso de cables o de forma inalámbrica como, por ejemplo, por técnicas de comunicación por RF, basadas en la luz, magnética u otras.

Los conductores de la tira de sensor pueden fabricarse con materiales conductores como, por ejemplo, metales sólidos, pastas de metales, carbón conductor, pastas de carbón conductoras, polímeros conductores y similares. Los conductores eléctricos normalmente se conectan a electrodos de trabajo, contra electrodos, electrodos de referencia y/u otros electrodos que se extienden hacia un depósito de muestras. Uno o más conductores eléctricos pueden también extenderse hacia el depósito de muestras para proveer una funcionalidad no provista por los electrodos.

El dispositivo de medición aplica una señal de entrada a los conductores eléctricos de la tira de sensor. Los conductores eléctricos transmiten la señal de entrada a través de los electrodos hacia la muestra. La reacción redox de la especie medible genera una señal de salida eléctrica en respuesta a la señal de entrada. La señal de salida eléctrica de la tira puede ser una corriente (generada por amperometría o voltametría), un potencial (generado por potenciometría/galvanometría) o una carga acumulada (generada por coulombimetría). El dispositivo de medición puede tener la capacidad de procesamiento para medir y correlacionar la señal de salida con la presencia y/o concentración de uno o más analitos en el fluido biológico. La capacidad de procesamiento puede estar en comunicación con el dispositivo de medición, pero separada. La comunicación puede establecerse mediante el uso de cables o de forma inalámbrica como, por ejemplo, por comunicación de RF, basada en la luz, magnética u otra.

- 35 En la coulombimetría, la concentración de analitos se cuantifica mediante la oxidación exhaustiva del analito dentro de un pequeño volumen y la integración de la corriente con el tiempo de oxidación para producir la carga eléctrica que representa la concentración de analitos. Por consiguiente, la coulombimetría captura la cantidad total de analitos dentro de la tira de sensor. Un aspecto importante de la coulombimetría es que, hacia el fin de la curva de integración

de carga vs. tiempo, la velocidad a la cual la carga cambia con el tiempo se convierte en sustancialmente constante para producir una condición estable. Dicha porción estable de la curva coulométrica forma una región de corriente relativamente plana y, por consiguiente, permite la determinación de la corriente correspondiente. Sin embargo, el método coulométrico requiere la completa conversión de todo el volumen de analitos para alcanzar la condición estable a menos que la verdadera corriente estable se calcule a partir de la salida no estable. Como resultado, el presente método puede consumir mucho tiempo o ser menos exacto debido a la estimación. El volumen de la muestra de la tira de sensor también debe controlarse para proveer resultados exactos, lo cual puede ser difícil con un dispositivo de producción masiva.

Otro método electroquímico que se ha usado para cuantificar analitos en fluidos biológicos es la amperometría. En la amperometría, la corriente se mide a un potencial sustancialmente constante (tensión) como una función del tiempo dado que un potencial sustancialmente constante se aplica a lo largo de los electrodos de trabajo y contra electrodos de la tira de sensor. La corriente de salida medida se usa para cuantificar los analitos en la muestra. La amperometría mide la velocidad a la cual la especie electroquímicamente activa como, por ejemplo, el analito o mediador, se oxida o reduce cerca del electrodo de trabajo. Muchas variaciones del método amperométrico para biosensores se han descrito, por ejemplo, en las Patentes de Estados Unidos Nos. 5,620,579; 5,653,863; 6,153,069; y 6,413,411.

La voltametría es otro método electroquímico que puede usarse para cuantificar analitos en fluidos biológicos. La voltametría difiere de la amperometría en que el potencial de la señal de entrada aplicado a lo largo de los electrodos de trabajo y contra electrodos de la tira cambia continuamente con el tiempo. La corriente se mide como una función del cambio en el potencial de la señal de entrada y/o tiempo. Información adicional sobre la voltametría puede encontrarse en el documento "*Electrochemical Methods: Fundamentals and Applications*" de A.J. Bard y L.R. Faulkner, 1980.

Múltiples métodos para aplicar la señal de entrada a la tira, a los que comúnmente se hace referencia como métodos de los impulsos, secuencias o ciclos, se han usado para abordar las inexactitudes en la concentración de analitos determinada. Por ejemplo, en la Patente de Estados Unidos No. 4,897,162 la señal de entrada incluye una aplicación continua de potenciales de tensión creciente y decreciente que se combinan para proporcionar una onda con forma triangular. Además, el documento WO 2004/053476 y los documentos de Patentes de Estados Unidos 2003/0178322 y 2003/0113933 describen señales de entrada que incluyen la aplicación continua de potenciales de tensión creciente y decreciente que también cambian la polaridad.

Las desintegraciones electroquímicas pueden correlacionarse con la concentración de analitos en la muestra mediante la expresión de la desintegración con una ecuación que describe una línea que relaciona la corriente con el tiempo por la función logaritmo natural ( $\ln$ ), por ejemplo. Por consiguiente, la corriente de salida puede expresarse como una función de tiempo con un coeficiente exponencial, donde coeficientes exponenciales negativos indican un proceso de desintegración. Después de la reducción inicial en la salida de corriente, la velocidad de reducción puede permanecer relativamente constante y, por consiguiente, convertirse en estable, o continuar fluctuando.

El rendimiento de la medición de un sistema de biosensor se define en términos de exactitud y/o precisión. Los aumentos en la exactitud y/o precisión proveen un aumento en el rendimiento de la medición para el sistema de biosensor. La exactitud puede expresarse en términos de sesgo de la lectura de analitos del sensor en comparación con una lectura de analitos de referencia, con valores de sesgo más grandes que representan menos exactitud, mientras que la precisión puede expresarse en términos de la dispersión o varianza entre múltiples lecturas de analitos en relación con una media. El sesgo es la diferencia entre un valor determinado a partir del biosensor y el valor de referencia aceptado y puede expresarse en términos de "sesgo absoluto" o "sesgo relativo". El sesgo absoluto puede expresarse en las unidades de la medición como, por ejemplo, mg/dl, mientras que el sesgo relativo puede expresarse como un porcentaje del valor de sesgo absoluto por sobre el valor de referencia. Los valores de referencia pueden obtenerse con un instrumento de referencia como, por ejemplo, el YSI 2300 STAT PLUS™ disponible de YSI Inc., Yellow Springs, Ohio.

Muchos sistemas de biosensores incluyen uno o más métodos para corregir el error y, por consiguiente, el sesgo, asociado a un análisis. Los valores de concentración obtenidos de un análisis con un error pueden ser inexactos. La capacidad de corregir dichos análisis inexactos puede aumentar la exactitud y/o precisión de los valores de concentración obtenidos. Un sistema de corrección de errores puede compensar uno o más errores como, por ejemplo, el error que surge cuando la concentración de especie medible no se correlaciona con la concentración de analitos. Por ejemplo, cuando un sistema de biosensor determina la concentración de un mediador reducido generado en respuesta a la oxidación de un analito, cualquier mediador reducido no generado por oxidación del analito llevará a que el sistema indique que más analitos están presentes en la muestra de lo que es correcto debido al fondo de mediador. Por consiguiente, el "fondo de mediador" es el sesgo introducido en la concentración de analitos medida atribuible a especies medibles sin capacidad de respuesta a la concentración de analitos subyacente.

Las inexactitudes en la medición también pueden surgir cuando la señal de salida no se correlaciona con la concentración de especie medible de la muestra. Por ejemplo, cuando un sistema de biosensor determina la concentración de una especie medible a partir de corrientes de señal de salida, las corrientes de salida sin

capacidad de respuesta a la especie medible llevarán a que el sistema indique que más analitos están presentes en la muestra de lo que es correcto debido a la corriente interferente. Por consiguiente, el "sesgo interferente" es el sesgo introducido en la concentración de analitos medida atribuible a interferentes que producen corrientes de salida sin capacidad de respuesta a la concentración de analitos subyacente.

5 Como puede verse a partir de la descripción de más arriba, hay una necesidad permanente de que los sistemas de sensores electroquímicos tengan un rendimiento de la medición mejorado, en especial aquellos que pueden proveer una determinación cada vez más exacta y/o precisa de una concentración biológica de analitos. Los sistemas, dispositivos y métodos de la presente invención superan al menos una de las desventajas asociadas a sistemas convencionales como, por ejemplo, aquellas descritas en los documentos WO2007/040913 y WO2007/013915.

10 Compendio

La invención define un método según la reivindicación 1 y un dispositivo de medición según la reivindicación 11 para medir un analito en una muestra mediante la aplicación a la muestra de una señal de entrada que comprende un primer ciclo de trabajo que incluye una excitación amperométrica o un acíclico y una primera relajación y un segundo ciclo de trabajo que incluye una excitación voltamétrica y una segunda relajación.

15 Breve descripción de los dibujos

La invención puede comprenderse mejor con referencia a los siguientes dibujos y descripción. Los componentes en las figuras no son necesariamente a escala, en su lugar, se emplea énfasis al ilustrar los principios de la invención.

20 La Figura 1 representa un método analítico electroquímico para determinar la presencia y/o concentración de un analito en una muestra donde la señal de entrada se ajusta en respuesta a las corrientes de salida de un barrido voltamétrico.

La Figura 2 representa la aplicación de una señal de entrada.

Las Figuras 3A-3D representan señales de entrada amperométricas con compuerta donde múltiples ciclos de trabajo se han aplicado a la tira de sensor después de la introducción de la muestra.

25 Las Figuras 4A-4D representan señales de entrada voltamétricas con compuerta donde el potencial varía con el tiempo.

La Figura 4E compara barridos cíclicos y acíclicos.

La Figura 4F representa barridos acíclicos adicionales que tienen diferentes potenciales iniciales, de inversión y final.

La Figura 5A ilustra un barrido cíclico de un sistema de sensor.

30 La Figura 5B compara un barrido cíclico con un barrido acíclico, donde la excitación hacia adelante del barrido acíclico ha comenzado cerca del potencial formal  $E^{\circ}$  para el par redox.

La Figura 5C muestra un barrido acíclico, donde el barrido inverso finaliza antes del pico de corriente inversa.

La Figura 5D muestra un barrido cíclico con un barrido acíclico superpuesto en la región DLC.

La Figura 5E ilustra las corrientes de salida de un barrido acíclico de los barridos acíclicos ACV-3 y ACV-4 de la Figura 4F.

35 La Figura 5F compara corrientes de salida de barridos cíclicos y acíclicos.

La Figura 6A es un gráfico del semiintegral correspondiente al voltamograma cíclico de la Figura 5A.

La Figura 6B presenta el semiintegral de los datos de corriente de salida correspondientes al barrido acíclico de la Figura 5C.

La Figura 6C presenta los semiintegrales de los barridos cíclicos y acíclicos de la Figura 5B.

40 La Figura 6D muestra el semiintegral y valores de corriente registrados para el barrido acíclico de la Figura 5D.

Las Figuras 7A-7C representan señales de entrada que incluyen ciclos de trabajo amperométricos y voltamétricos.

La Figura 8A representa una señal de entrada que tiene un total de cinco ciclos de trabajo, donde un primer impulso es una excitación amperométrica escalonada y los siguientes cuatro impulsos combinan excitaciones amperométricas y barridos voltamétricos en un solo impulso multiexcitación.

La Figura 8B representa una señal de entrada que tiene un total de ocho ciclos de trabajo, donde un primer impulso y un segundo impulso son excitaciones amperométricas y los siguientes seis impulsos combinan barridos voltamétricos y excitaciones amperométricas en un solo impulso multiexcitación.

La Figura 9A representa una señal de entrada que tiene un total de ocho ciclos de trabajo.

- 5 La Figura 9B traza las corrientes de salida como una función de tiempo obtenida cuando un dispositivo de medición ha aplicado la señal de entrada de la Figura 9A a tiras de sensor que incluyen plasma, alrededor de 55 mg/dl de glucosa como el analito, y 0, alrededor de 4 mg/dl, o alrededor de 12 mg/dl de ácido úrico como un interferente.

La Figura 9C y Figura 9D trazan las corrientes de salida versus el potencial para barridos lineales y acíclicos.

- 10 En la Figura 9E, el análisis de la Figura 9B se ha repetido con una muestra de plasma que incluye alrededor de 110 mg/dl de glucosa, ácido úrico como naturalmente ocurre en el plasma, y alrededor de 8 mg/dl de acetaminofeno, como un interferente adicional.

La Figura 10A representa una señal de entrada que tiene un total de ocho ciclos de trabajo.

- 15 La Figura 10B traza las corrientes de salida como una función de tiempo obtenida cuando un dispositivo de medición ha aplicado la señal de entrada de la Figura 10A a tiras de sensor que incluyen plasma, alrededor de 55 mg/dl o alrededor de 111 mg/dl de glucosa como el analito, y ningún ácido úrico adicional.

La Figura 10C y Figura 10D trazan las corrientes de salida versus el potencial para barridos lineales y acíclicos.

La Figura 10E traza las corrientes de salida como una función de tiempo obtenida cuando un dispositivo de medición ha aplicado la señal de entrada de la Figura 10A a tiras de sensor que incluyen plasma, alrededor de 445 mg/dl o alrededor de 670 mg/dl de glucosa como el analito, y ningún ácido úrico adicional.

- 20 La Figura 10F y Figura 10G trazan las corrientes de salida versus el potencial para barridos lineales y acíclicos.

La Figura 11A traza las corrientes de salida como una función de tiempo obtenida cuando un dispositivo de medición ha aplicado la señal de entrada de la Figura 9A a tiras de sensor que incluyen plasma, alrededor de 111 mg/dl de glucosa como el analito, y 8 mg/dl de acetaminofeno u 8 mg/dl de acetaminofeno en combinación con 40 mg/dl de dopamina como interferentes.

- 25 La Figura 11B provee expansiones de las corrientes de salida registradas a partir de los barridos acíclicos de los ciclos de trabajo 6 y 8 y de la excitación amperométrica del ciclo de trabajo 7 de la Figura 11A.

La Figura 11C provee una expansión de las corrientes de salida del barrido lineal del tercer ciclo de trabajo de la Figura 11A.

- 30 La Figura 11D traza las corrientes de salida versus el potencial del barrido acíclico del ciclo de trabajo 8 para las tres muestras.

La Figura 12A representa una señal de entrada que tiene un total de ocho ciclos de trabajo, donde los ciclos de trabajo 1, 2, 4, 5 y 7 tienen excitaciones amperométricas, el ciclo de trabajo 3 tiene un barrido lineal y los ciclos de trabajo 6 y 8 tienen barridos acíclicos.

- 35 La Figura 12B traza las corrientes de salida como una función de tiempo obtenida cuando un dispositivo de medición ha aplicado la señal de entrada de la Figura 12A a tiras de sensor que incluyen plasma, alrededor de 66 mg/dl de glucosa como el analito, y ningún interferente adicional o alrededor de 12 mg/dl de dopamina.

La Figura 12C provee expansiones de las corrientes de salida registradas a partir de los barridos acíclicos de los ciclos de trabajo 6 y 8 y de la excitación amperométrica del ciclo de trabajo 7.

- 40 La Figura 12D y Figura 12E trazan las corrientes de salida versus el potencial de los barridos acíclicos de los ciclos de trabajo 6 y 8 para dos muestras.

La Figura 12F traza la respuesta a la dosis de la corriente como una función de las concentraciones de glucosa determinada para cada muestra a partir de una sola corriente de salida.

La Figura 12G traza la respuesta a la dosis de la corriente como una función de las concentraciones de glucosa determinada para cada muestra mediante el promedio de las corrientes de salida.

- 45 La Figura 13 ilustra una representación esquemática de un sistema de biosensor que determina una concentración de analitos en una muestra.

Descripción detallada

- Un sistema de sensor analítico electroquímico determina la concentración de un analito en una muestra como, por ejemplo, la concentración de glucosa en sangre total. El sistema incluye un dispositivo que aplica una señal de entrada que incluye un ciclo de trabajo amperométrico y al menos uno voltamétrico para la muestra. La señal de entrada puede no tener un ciclo de trabajo amperométrico cuando al menos un ciclo de trabajo de un barrido acíclico se aplica a la muestra. Cada ciclo de trabajo incluye una excitación y una relajación. Las excitaciones pueden ser amperométricas o voltamétricas. El sistema ajusta porciones amperométricas y/o voltamétricas de la señal de entrada en respuesta a corrientes de salida obtenidas de porciones voltamétricas de la señal de entrada. El sistema puede ajustar la señal de entrada para reducir corrientes de salida con capacidad de respuesta a interferentes mientras reduce la no linealidad de la corriente de salida y, por consiguiente, aumenta el rendimiento de la medición.
- El sistema puede identificar la presencia y/o identidad de una o más especies ionizables en la muestra en respuesta a corrientes de salida obtenidas de uno o más barridos voltamétricos. El sistema puede identificar la presencia y/o identidad de una o más especies ionizables en la muestra en respuesta a corrientes de salida obtenidas de uno o más barridos lineales. El sistema puede identificar la presencia y/o identidad de una o más especies ionizables en la muestra en respuesta a corrientes de salida obtenidas de la excitación hacia adelante de uno o más barridos acíclicos. El sistema puede usar derivados y/o relaciones u otros métodos para determinar la presencia y/o el potencial de oxidación de una o más especies ionizables en la muestra a partir de corrientes de salida con capacidad de respuesta a barridos voltamétricos. El sistema puede seleccionar una excitación amperométrica y/o potencial de barrido acíclico según relaciones determinadas a partir de valores de corriente obtenidos de barridos acíclicos.
- Mediante el ajuste del potencial de una o más excitaciones amperométricas y/o uno o más barridos acíclicos en respuesta a corrientes de salida obtenidas de barridos voltamétricos, las corrientes de salida con capacidad de respuesta a uno o más interferentes pueden reducirse. Las corrientes de salida obtenidas de los barridos voltamétricos pueden también usarse para ajustar el potencial de una o más excitaciones amperométricas y/o uno o más barridos acíclicos para reducir la no linealidad de las corrientes de salida con capacidad de respuesta a una o más especies ionizables. En relación con un sistema convencional que funciona a un solo potencial relativamente alto para reducir la posibilidad de respuesta no lineal, el sistema puede ajustar el potencial de una o más excitaciones para reducir la no linealidad de las corrientes de salida mientras reduce corrientes de salida con capacidad de respuesta a interferentes.
- Las corrientes de salida obtenidas de los barridos voltamétricos pueden también usarse para ajustar el potencial de una o más excitaciones amperométricas y/o uno o más barridos acíclicos para reducir la concentración de analitos y además ajustarse para determinar la concentración de interferentes. Por consiguiente, mediante el ajuste del potencial de la señal de entrada, el sistema puede determinar la concentración de una o más especies ionizables en la muestra e informar o usar los valores determinados para corregir valores de concentración informados. Mediante el ajuste de la velocidad de barrido de uno o más barridos lineales o acíclicos en respuesta a corrientes de salida obtenidas de barridos lineales o acíclicos, los potenciales redox de dos o más especies ionizables pueden definirse mejor.
- El sistema puede comparar las corrientes de salida de una o más excitaciones amperométricas para determinar la concentración de analitos, interferentes u otras especies ionizables en la muestra. El sistema puede determinar la concentración de analitos, interferentes u otras especies ionizables de la muestra a partir de corrientes de salida obtenidas de uno o más barridos acíclicos. El sistema puede promediar las corrientes de salida de un barrido acíclico para determinar la concentración de analitos, interferentes u otras especies ionizables de la muestra. El sistema puede aplicar uno o más tratamientos de datos, incluidos aquellos basados en semiintegración, derivados y semiderivados para analizar los datos.
- Los ciclos de trabajo amperométricos requieren, de manera ventajosa, electrónica y métodos más simples de implementar, pero pueden proveer desintegraciones transitorias muy cortas con anchos de impulsos cortos. Por ejemplo, el promedio de valores de corrientes registrados durante la desintegración de una señal de entrada amperométrica con ancho de impulso corto puede reducir el rendimiento de la medición del sistema debido a la variabilidad en las corrientes de salida. Por el contrario, los barridos voltamétricos, ya sean lineales o acíclicos, pueden proveer corrientes de salida en un rango de potencial finito que son relativamente constantes. La relativa constancia de las señales de salida voltamétricas puede mejorarse cuando la señal de entrada voltamétrica se encuentra dentro de la región de corriente de difusión limitada (DLC, por sus siglas en inglés) de la especie medible que se excita. Mientras la constancia de los valores de la corriente mejora, las mediciones se vuelven más fáciles y las técnicas de manipulación de datos como, por ejemplo, el promedio de las señales, pueden proveer aumentos en el rendimiento de la medición del sistema.
- La Figura 1 representa un análisis electroquímico 100 para determinar la presencia y/o concentración de un analito en una muestra. En la introducción de la muestra 110, la muestra se introduce en el biosensor. En la reacción redox 120, una porción del analito en la muestra experimenta una reacción redox. En la transferencia de electrones 130, los electrones se transfieren, de manera opcional, del analito a un mediador. De esta manera, la concentración de mediador ionizado en la muestra adquiere capacidad de respuesta a la concentración del analito en la muestra. En la aplicación de la señal de entrada 140, una señal de entrada que incluye ciclos de trabajo amperométricos y voltamétricos se aplica a la muestra. En el análisis de la corriente de salida voltamétrica 150, las corrientes de salida



con capacidad de respuesta a al menos un barrido voltamétrico se analizan para determinar la presencia y/o identidad de una o más especies ionizables contributivas. En el ajuste de la señal de entrada 160, la señal de entrada se ajusta en respuesta a las corrientes de salida del al menos un barrido voltamétrico. En la determinación de la muestra 170, la presencia y/o concentración de una o más especies ionizables contributivas en la muestra como, por ejemplo, el analito, se determina a partir de una o más señales de salida. En la transmisión de la concentración de la muestra 180, la concentración de especies ionizables determinada puede mostrarse, almacenarse, procesarse más y similares.

En la introducción de la muestra 110, la muestra se introduce en la porción de sensor del sistema como, por ejemplo, una tira de sensor. La tira de sensor incluye al menos un electrodo de trabajo y al menos un contra electrodo. Los electrodos pueden incluir una o más capas de reactivos. El electrodo de trabajo puede incluir una capa de barrera de difusión que es integral a una capa de reactivo o que es distinta de la capa de reactivo. La capa de barrera de difusión provee un espacio poroso que tiene un volumen interno donde puede residir una especie medible. Una descripción más detallada de la implementación y uso de capas de barrera de difusión puede encontrarse en el Documento de Patente de Estados Unidos 2007/0246357, titulado "*Concentration Determination in a Diffusion Barrier Layer*".

En la reacción redox 120 de la Figura 1, una porción del analito presente en la muestra se oxida o reduce químicamente o bioquímicamente como, por ejemplo, por una oxidorreductasa. Ello ocurre mientras la muestra hidrata los reactivos. Después de la oxidación o reducción, los electrones pueden transferirse, de manera opcional, entre el analito y un mediador en la transferencia de electrones 130. Por consiguiente, se forma una especie medible ionizada como, por ejemplo, a partir del analito o un mediador. Puede ser beneficioso proveer un retardo inicial, o "período de incubación", para que los reactivos reacciones con el analito.

En la aplicación de la señal de entrada 140 de la Figura 1, una señal de entrada se aplica a la muestra. Las señales de entrada son señales eléctricas como, por ejemplo, corriente o potencial, que cambian de manera significativa en amplitud o se encienden o apagan en una secuencia establecida. Por consiguiente, la señal de entrada es una secuencia de excitaciones separadas por relajaciones. El sistema puede aplicar una o más señales de entrada a la muestra, incluidas aquellas usadas para determinar la presencia y/o concentración del analito y aquellas usadas para determinar otros factores como, por ejemplo, el contenido de hematocrito de la muestra o las corrientes interferentes.

Las señales de entrada incluyen múltiples ciclos de trabajo y pueden tener uno o más intervalos entre impulsos. Un intervalo entre impulsos es la suma del ancho de impulso o excitación y el ancho de relajación que constituyen un ciclo de trabajo. Cada impulso tiene una amplitud y un ancho. La amplitud indica la intensidad del potencial, la corriente o similares de la señal de excitación. La amplitud puede ser sustancialmente constante como, por ejemplo, durante una excitación amperométrica, o variar como, por ejemplo, durante un barrido voltamétrico. El ancho del impulso es la duración de la excitación amperométrica o barrido voltamétrico. Los anchos de impulso de una señal de entrada pueden variar o ser esencialmente iguales. Cada relajación tiene un ancho de relajación, que es la duración de la relajación. Los anchos de relajación de una señal de entrada pueden variar o ser sustancialmente iguales.

Mediante el ajuste de los anchos de impulso y relajación de los ciclos de trabajo, las señales de entrada con compuerta pueden mejorar el rendimiento de la medición del sistema. Mientras no desea estar limitada por una teoría particular, la presente mejora en el rendimiento de la medición puede resultar de la extracción de la especie medible excitada en el electrodo de trabajo del interior de una capa de barrera de difusión.

Las señales de entrada preferibles incluyen al menos 3, 4, 6, 8 o 10 ciclos de trabajo aplicados durante menos de 30, 10 o 5 segundos. Más preferiblemente, al menos 3 ciclos de trabajo se aplican en 10 segundos. Las señales de entrada que incluyen al menos 4 ciclos de trabajo aplicados en menos de 7 segundos se prefieren especialmente en la actualidad. Preferiblemente, el ancho de cada impulso de excitación se selecciona, de forma independiente, de entre 0,1 y 3 segundos y, más preferiblemente, de entre 0,2 y 1,2 segundos. En la actualidad, los anchos de impulso de señal de entrada especialmente preferidos se seleccionan, de manera independiente, de entre 0,3 y 0,8 segundos. Los intervalos entre impulsos preferibles se encuentran en el rango de menos de 3, 2,5, o 1,5 segundos. En la actualidad, las señales de entrada que tienen anchos de impulso de 0,3 a 0,5 segundos e intervalos entre impulsos de 0,7 a 2 segundos se prefieren especialmente. La señal de entrada puede tener otros anchos de impulsos e intervalos.

La naturaleza repetitiva de la excitación-relajación de los ciclos de trabajo contrasta directamente con los métodos convencionales donde la tensión se aplica de manera continua a y la corriente se extrae de forma continua de la tira de sensor. Para dichos métodos convencionales, la tensión aplicada puede tener un potencial fijo o puede tener un potencial que se barre de un potencial positivo a uno negativo o de un potencial positivo o negativo a un potencial cero con respecto a un potencial de referencia. Incluso a un potencial relativo cero, dichos métodos extraen, continuamente, corriente de la tira de sensor durante el impulso de lectura, lo cual permite que la reacción electroquímica continúe a lo largo del impulso de lectura. Por consiguiente, en dichos métodos convencionales, la reacción que produce especies medibles con capacidad de respuesta a la concentración de analitos y la difusión de la especie medible al electrodo de trabajo se ven afectadas, ambas, por la corriente durante la porción de potencial

ceros del impulso de lectura. Las señales de entrada del análisis 100 son marcadamente diferentes de los métodos convencionales que usan un solo impulso de larga duración con múltiples mediciones como, por ejemplo, aquellos descritos en la Patente de Estados Unidos No. 5,243,516.

5 Cada ciclo de trabajo amperométrico incluye una excitación durante la cual las corrientes (amperaje) pueden medirse desde una tira de sensor mientras que un potencial (tensión) aplicado a la tira de sensor se mantiene sustancialmente constante con el tiempo. El potencial de la excitación amperométrica puede mantenerse dentro de  $\pm 10\%$ ,  $\pm 5\%$  o  $\pm 2\%$  con el tiempo, preferiblemente dentro de  $\pm 2\%$  con el tiempo. Cada ciclo de trabajo voltamétrico incluye un barrido lineal, cíclico o acíclico durante el cual las corrientes (amperaje) pueden medirse desde la tira de sensor mientras que un potencial (tensión) aplicado a la tira varía sustancialmente de forma lineal con el tiempo. El potencial puede mantenerse dentro de  $\pm 10\%$ ,  $\pm 5\%$  o  $\pm 2\%$  de linealidad con el tiempo, preferiblemente dentro de  $\pm 2\%$  de linealidad con el tiempo. El potencial puede variar continuamente con el tiempo durante el barrido voltamétrico. La aplicación de la señal de entrada 140 puede incluir un ciclo de trabajo amperométrico y al menos uno voltamétrico. La aplicación de la señal de entrada 140 puede no tener un ciclo de trabajo amperométrico cuando al menos un ciclo de trabajo de un barrido acíclico se aplica a la muestra.

15 En el análisis voltamétrico de la corriente de salida 150, las corrientes de salida con capacidad de respuesta a al menos un barrido voltamétrico se analizan para determinar la presencia y/o identidad de una o más especies ionizadas. Puede usarse más de un barrido voltamétrico y puede usarse más de un tipo de barrido voltamétrico. La presencia y/o identidad de una o más especies ionizables en la muestra puede identificarse en respuesta a corrientes de salida obtenidas de un barrido lineal, un barrido cíclico y/o la excitación hacia adelante de uno o más barridos acíclicos. La especie ionizada puede ser una o más especies medibles correlacionadas con uno o más analitos en la muestra o interferentes ionizados y similares. Derivados, relaciones u otros métodos pueden usarse para determinar la presencia de una o más especies ionizables en la muestra a partir de corrientes de salida con capacidad de respuesta a los barridos voltamétricos.

25 En el ajuste de la señal de entrada 160, la señal de entrada se ajusta en respuesta a las corrientes de salida del al menos un barrido voltamétrico. Las excitaciones amperométricas o barridos voltamétricos pueden ajustarse en respuesta a las corrientes de salida del al menos un barrido voltamétrico. Los ajustes pueden llevarse a cabo para reducir o eliminar corrientes interferentes de las corrientes de salida obtenidas de excitaciones amperométricas o barridos acíclicos. El ajuste puede llevarse a cabo para reducir o eliminar la respuesta no lineal de corrientes de salida obtenidas de excitaciones amperométricas o barridos acíclicos. El ajuste puede llevarse a cabo para determinar la concentración de una especie ionizable en lugar de otra. Uno o más ajustes pueden llevarse a cabo en la señal de entrada para abordar una o más de dichas cuestiones. Por consiguiente, el sistema puede funcionar a múltiples potenciales con capacidad de respuesta a la especie ionizable de una muestra específica.

30 En la determinación de la muestra 170, las señales de salida con capacidad de respuesta a la señal de entrada se analizan para determinar la presencia y/o concentración de una o más especies ionizables en la muestra. Las señales de salida pueden incluir corrientes medidas durante todas o parte de las excitaciones amperométricas y/o barridos voltamétricos. Las señales de salida también pueden o no incluir corrientes medidas durante una relajación o parte de una relajación. Las señales de salida también pueden incluir corrientes y/o potenciales monitoreados en el electrodo de trabajo durante al menos una porción de la relajación, que no se usan al determinar la concentración del analito en la muestra. Dado que más de una especie ionizable en la muestra puede ionizarse por diferentes porciones de la señal de entrada, la presencia y/o concentración de múltiples analitos, mediadores, interferentes y similares pueden determinarse. La corriente adicional, el tiempo y/u otros valores también pueden analizarse. Mientras la determinación de la muestra 170 sigue al análisis voltamétrico de la corriente de salida 150 y al ajuste de la señal de entrada 160 en la Figura 1, ello no se requiere. Una o más concentraciones de especies ionizables pueden determinarse y luego modificarse con información obtenida después del ajuste de la señal de entrada 160.

45 Una descripción más profunda de tratamientos de datos para transformar corrientes electroquímicas y las implementaciones digitales relacionadas puede encontrarse en los documentos de Bard, A.J., Faulkner, L.R., "Electrochemical Methods: Fundamentals and Applications", 1980; Oldham, K.B.; "A Signal-Independent Electroanalytical Method", *Anal. Chem.* 1972, 44, 196; Goto, M., Oldham, K.B., "Semi-integral Electroanalysis: Shapes of Neopolarograms", *Anal. Chem.* 1973, 45, 2043; Dalrymple-Alford, P., Goto, M., Oldham, K.B., "Peak Shapes in Semi-differential Electroanalysis", *Anal. Chem.* 1977, 49, 1390; Oldham, K.B., "Convolution: A General Electrochemical Procedure Implemented by a Universal Algorithm", *Anal. Chem.* 1986, 58, 2296; Pedrosa, J.M., Martin, M.T., Ruiz, J.J., Camacho, L., "Application of the Cyclic Semi-Integral Voltammetry and Cyclic Semi-Differential Voltammetry to the Determination of the Reduction Mechanism of a Ni-Porphyrin", *J. Electroanal. Chem.* 2002, 523, 160; Klicka, R., "Adsorption in Semi-Differential Voltammetry", *J. Electroanal. Chem.* 1998, 455, 253.

55 En una transmisión de concentración de la muestra 160, un dispositivo de medición puede mostrar, transmitir por cable o de forma inalámbrica, almacenar para referencia futura, procesar más y/o usar una o más de las concentraciones de especies ionizables determinadas para cálculos adicionales. Por ejemplo, el valor determinado para un analito, mediador o interferente puede modificarse con el valor determinado para otro analito, mediador o interferente para aumentar el rendimiento de la medición del sistema.

La Figura 2 representa una señal de entrada 200, como puede aplicarse en 140 de la Figura 1. En el primer impulso 210, la muestra se excita electroquímicamente con el primer impulso de la señal de entrada. En la generación de la señal de salida 220, una señal de salida se genera en respuesta a la señal de entrada. En la relajación 230, se permite que la muestra se relaje. En combinación, el impulso 210, la generación de la señal de salida 220 y la relajación 230 constituyen un ciclo de trabajo 240. En el segundo ciclo de trabajo 250, el ciclo de trabajo 240 se repite con un segundo impulso que reemplaza al primer impulso 210 de la señal de entrada 200.

En el primer impulso 210 de la Figura 2, el sistema ioniza una especie ionizable. El impulso puede ser amperométrico y, por consiguiente, tener una tensión sustancialmente constante y polaridad a lo largo de su duración. Por consiguiente, la amperometría puede determinar la concentración de un analito en una muestra mediante la medición electroquímica de la velocidad de oxidación o reducción de una especie ionizable a un potencial sustancialmente constante. Por el contrario, el impulso puede ser voltamétrico y, por consiguiente, tener un potencial que cambia o "se barre" en una manera sustancialmente lineal a través de múltiples tensiones en una polaridad sustancialmente constante. De esta manera, la voltametría puede determinar la concentración de un analito en una muestra mediante la medición de la velocidad de oxidación o reducción de la especie ionizable a un potencial que varía con respecto al tiempo.

En la generación de la señal de salida 220 de la Figura 2, el sistema genera una señal de salida en respuesta a una o más especies ionizables en la muestra y el primer impulso 210 de la señal de entrada. La señal de salida como, por ejemplo, uno o más valores de corriente, puede medirse de manera continua o intermitente y puede registrarse como una función del tiempo. Las señales de salida pueden incluir aquellas que disminuyen inicialmente, aquellas que aumentan y luego disminuyen, aquellas que alcanzan un estado estable y aquellas que son transitorias. Las corrientes estables se observan cuando el cambio de corriente con respecto al tiempo es sustancialmente constante. En lugar de corrientes estables o que disminuyen lentamente convencionales, los valores de las corrientes transitorias (que se desintegran rápidamente) pueden obtenerse a partir de señales de entrada que tienen múltiples ciclos de trabajo.

En la relajación 230, la muestra experimenta la relajación. Durante la relajación 230, la corriente se reduce a al menos la mitad del flujo de corriente en la excitación máxima o en al menos un orden de magnitud en relación con el flujo de corriente en la excitación máxima. Durante la relajación 230, el flujo de corriente puede reducirse a un estado de corriente cero, que puede proveerse mediante la apertura del circuito a través de la tira de sensor u otros medios. El circuito eléctrico puede cerrarse para proveer una excitación (estado activado) o abrirse para proveer una relajación (estado desactivado) de manera mecánica, eléctrica o por otros métodos. Un estado de corriente cero no incluye períodos cuando una señal eléctrica está presente, pero no tiene, esencialmente, amplitud.

Durante la relajación 230, un agente de ionización como, por ejemplo, una oxidorreductasa, puede reaccionar con un analito para generar especies medibles adicionales sin los efectos de un potencial eléctrico. Por ejemplo, un biosensor de glucosa que incluye glucosa oxidasa y un mediador de ferricianuro como reactivos producirán ferrocianuro adicional (mediador reducido) con capacidad de respuesta a la concentración de analitos de la muestra sin interferencia de un potencial eléctrico durante la relajación 230.

Durante el segundo ciclo de trabajo 250 de la Figura 2, el primer impulso 210 se reemplaza por un segundo impulso que, en combinación con la relajación 230, provee el segundo ciclo de trabajo 250 de la señal de entrada. El segundo ciclo de trabajo 250 puede tener intervalos y/o anchos de impulso iguales o diferentes con respecto al primer ciclo de trabajo 240. El segundo impulso puede ser amperométrico o voltamétrico. Con respecto al primer impulso 210, el segundo impulso excita una especie ionizable, que puede ser un analito ionizado, mediador o interferente, por ejemplo.

Mientras el primer y segundo impulsos pueden ser amperométricos o voltamétricos, estos son diferentes. Por consiguiente, si el primer impulso 210 es amperométrico, el segundo impulso es voltamétrico; y si el primer impulso 210 es voltamétrico, el segundo impulso es amperométrico. Uno o más impulsos amperométricos, voltamétricos u otros pueden preceder al primer impulso 210, separar el primer impulso 210 del segundo impulso y/o seguir al segundo impulso. Otras combinaciones de excitaciones amperométricas y barridos voltamétricos pueden usarse.

Las Figuras 3A-3D representan señales de entrada amperométricas con compuerta donde múltiples ciclos de trabajo se han aplicado a la tira de sensor después de la introducción de la muestra. En dichas representaciones, se han usado impulsos de onda cuadrada; sin embargo, otros tipos de onda compatibles con el sistema de sensor y muestra de prueba también pueden usarse. Por ejemplo, cada una de las excitaciones representadas puede incluir múltiples impulsos de duración más corta. La Figura 3A representa una señal de entrada del ciclo de trabajo 9 donde impulsos de 0,5 segundos se separan por retardos de circuito abierto de 1 segundo para proveer una intensidad redox (RI, por sus siglas en inglés) de 0,357 (5/14), donde RI es el tiempo de excitación total dividido por la suma de los retardos del tiempo de excitación total y tiempo de relajación total para una señal de entrada. Por consiguiente, en la Figura 3A, el segundo ciclo de trabajo tiene una excitación 320 y una relajación 330. Las señales de salida generadas a partir de señales de entrada amperométricas con compuerta pueden expresarse como corrientes registradas como una función de tiempo.

La señal de entrada de la Figura 3A también incluye un impulso de lectura de terminal 310 de duración más larga que incluye una tensión aumentada. La tensión aumentada de dicho impulso de lectura de terminal provee la capacidad de detectar especies con un potencial de oxidación más alto como, por ejemplo, soluciones de control. Los impulsos de lectura de terminal que tienen sustancialmente la misma tensión que los impulsos de excitación de los ciclos de trabajo como, por ejemplo, el impulso de lectura de terminal 340 de la Figura 3B, también pueden usarse. Una descripción más completa sobre impulsos de lectura de terminal puede encontrarse en el documento WO2006/110504 titulado "*Oxidizable Species as an Internal Reference in Control Solutions for Biosensors*".

La Figura 3D representa una señal de entrada amperométrica con compuerta donde un impulso inicial 360 se aplica a una tensión más alta que los siguientes cuatro impulsos. Además, los anchos de relajación varían entre el impulso inicial 360 y el segundo impulso 370, en comparación con los anchos de relajación de los restantes impulsos. A diferencia de las excitaciones amperométricas de las Figuras 3A-3C, las excitaciones amperométricas de la Figura 3D incluyen, cada una, dos porciones de una tensión sustancialmente constante para proveer un impulso amperométrico escalonado. Por consiguiente, las señales de entrada amperométricas con compuerta que tienen más de una tensión sustancialmente constante por impulso pueden usarse.

A diferencia de las excitaciones amperométricas de las Figuras 3A-3D, las Figuras 4A-4F representan ciclos de trabajo voltamétricos con compuerta donde el potencial varía con el tiempo. La Figura 4A representa barridos lineales con compuerta que incluyen un barrido hacia adelante 410, mientras que la Figura 4B representa barridos cíclicos con compuerta que incluyen el barrido hacia adelante 410 acoplado con un punto de inversión 415 y un barrido inverso 420. Un punto de inversión es el punto en un barrido cíclico o acíclico en el que el barrido hacia adelante se detiene y comienza el barrido inverso. En combinación, el barrido hacia adelante 410 y el barrido inverso 420 pueden cubrir sustancialmente el rango potencial de un mediador como, por ejemplo, ferricianuro. Las Figuras 4C y 4D representan barridos acíclicos con compuerta, donde en la Figura 4C el barrido hacia adelante comienza a una tensión diferente de donde el barrido inverso se detiene y en la Figura 4D los barridos hacia adelante e inverso ocurren sustancialmente en la región DLC de una especie de un par redox como, por ejemplo, bajo la especie ferrocianuro del par redox ferricianuro/ferrocianuro.

La Figura 4E compara barridos cíclicos y acíclicos. El barrido cíclico CV-1 comienza a un potencial inicial de -0,3 V, donde la especie reducida del par redox es dominante, aumenta a +0,6 V de potencial de punto de inversión, y regresa al potencial inicial de -0,3 V. El barrido cíclico CV-2 comienza a un potencial inicial de -0,2 V, donde la especie reducida del par redox es dominante, aumenta a +0,4 V de potencial de punto de inversión, y regresa al potencial inicial de -0,2 V.

El barrido acíclico ACV-1 comienza a un potencial inicial de 0 V, donde las especies reducida y oxidada del par redox tienen concentraciones similares, aumenta a +0,6 V de potencial de punto de inversión, y regresa al potencial inicial de 0 V. El barrido acíclico ACV-2 comienza a un potencial inicial de +0,2 V, aumenta a +0,3 V de potencial de punto de inversión, y regresa al potencial inicial de +0,2 V. Preferiblemente, los potenciales +0,2 V y +0,3 V se encuentran dentro de la región DLC del par redox. Por ejemplo, y según se determina a partir del barrido cíclico CV-1, el ferrocianuro tiene una región de meseta de aproximadamente +0,1 V a +0,6 V en comparación con el potencial redox del par redox ferricianuro/ferrocianuro. Otros potenciales iniciales, inversos y finales pueden usarse, dependiendo de múltiples factores como, por ejemplo, el perfil redox del par redox.

La Figura 4F representa barridos acíclicos adicionales que tienen diferentes potenciales inicial, inverso y final. El barrido acíclico ACV-3 comienza a un potencial inicial de -0,3 V, donde la especie reducida del par redox es dominante, aumenta a +0,6 V de potencial de punto de inversión, y regresa a un potencial de +0,1 V antes de que el barrido de potencial inverso inicie sustancialmente la reducción del par redox. El barrido acíclico ACV-4 comienza a un potencial inicial de -0,3 V, donde la especie reducida del par redox es dominante, aumenta a +0,4 V en el punto de inversión, y regresa al potencial de +0,1 V antes de que el barrido de potencial inverso inicie sustancialmente la reducción del par redox. El barrido acíclico ACV-5 comienza a un potencial inicial de 0 V, donde las especies reducida y oxidada del par redox tienen concentraciones similares, aumenta a +0,6 V en el punto de inversión, y regresa al potencial de +0,15 V antes de que el barrido de potencial inverso inicie sustancialmente la reducción del par redox. Otros potenciales iniciales, inversos y finales pueden usarse, dependiendo de múltiples factores como, por ejemplo, el perfil redox del par redox.

Durante un barrido lineal como, por ejemplo, el barrido hacia adelante 410 ilustrado en la Figura 4A, la corriente en el electrodo de trabajo se mide mientras el potencial en el electrodo de trabajo cambia linealmente con el tiempo a una velocidad constante. El rango de barrido como, por ejemplo, de -0,5 V a +0,5 V, puede cubrir los estados reducido y oxidado de un par redox de modo que ocurre una transición de un primer estado a un segundo estado. Los pares redox son dos especies conjugadas de una sustancia química que tienen diferentes números de oxidación donde la reducción de la especie que tiene el número de oxidación más alto produce la especie que tiene el número de oxidación más bajo y la oxidación de la especie con el número de oxidación más bajo produce la especie que tiene el número de oxidación más alto.

Un voltamograma (un gráfico de corriente versus tensión) puede caracterizarse por un gráfico que comienza en una corriente inicial, alcanza una corriente pico y cae a un nivel DLC inferior durante el barrido. La corriente inicial

depende sustancialmente del potencial aplicado, mientras que la DLC no. Si el barrido es suficientemente lento, la región DLC puede verse como una región de meseta en un voltamograma.

Se cree que la región DLC representa un estado donde la oxidación o reducción de la especie ionizable en la superficie conductora alcanza una velocidad máxima sustancialmente limitada por la difusión. La difusión puede limitarse por la velocidad a la cual la especie ionizable se desplaza de la muestra a la superficie conductora. De manera alternativa, cuando el electrodo de trabajo de la tira de sensor incluye una capa de barrera de difusión, la difusión puede limitarse por la velocidad a la cual la especie ionizable se desplaza de la capa de barrera de difusión a la superficie conductora.

Después de la finalización del barrido hacia adelante 410, para un barrido cíclico o acíclico como, por ejemplo, aquellos representados en las Figuras 4B y 4C-4D, respectivamente, se aplica un barrido lineal de potencial inverso 420. El barrido lineal de potencial inverso 420 puede aplicarse a sustancialmente la misma velocidad que el barrido hacia adelante 410 o a una velocidad diferente. Por consiguiente, el potencial se barre de un primer valor más bajo a un valor más alto y otra vez a un segundo valor más bajo, donde el primer y segundo valores más bajos pueden o no ser iguales para barridos cíclicos y acíclicos, respectivamente. Los barridos cíclicos, y en algunas instancias acíclicos, pueden examinar la transición de una especie redox de un estado reducido a un estado oxidado (y viceversa) en relación con el potencial aplicado o en relación con la velocidad de difusión de la especie redox con respecto a la superficie conductora.

En relación con un barrido lineal, los barridos cíclicos y acíclicos pueden proveer una mejor representación de la región DLC del barrido. Los barridos cíclicos y acíclicos también pueden ser especialmente ventajosos para cuantificar la DLC de pares redox cuasi-reversibles a velocidades de barrido rápidas. Pares redox cuasi-reversibles son pares redox donde la separación entre barridos hacia adelante e inversos del semiintegral es mayor que 30 mV a media altura de la transmisión  $s_{ss}$  para el par redox. Información adicional sobre la voltametría de barrido lineal y cíclico puede encontrarse en el documento "*Electrochemical Methods: Fundamentals and Applications*" de A.J. Bard y L.R. Faulkner, 1980.

Los electrodos pobremente activados pueden no proveer una condición DLC aceptable incluso con pares redox reversibles o cuasi-reversibles. Por consiguiente, los procedimientos de activación de electrodos como, por ejemplo, aquellos descritos en la Patente de Estados Unidos No. 5,429,735, pueden usarse para lograr la actividad de electrodos preferida.

Además del ancho de impulso, que puede ser más corto según se representa en la Figura 4D o más largo según se representa en la Figura 4B, la velocidad (mV/seg) a la cual el potencial cambia (se barre) también puede variar. Para señales de entrada con compuerta, se prefieren los barridos voltamétricos que cambian a la velocidad de al menos 176 mV/seg, con velocidades de barrido de 200 a 5.000 mV/seg siendo más preferidas, y velocidades de barrido de 500 a 1.500 mV/seg siendo especialmente preferidas en la actualidad.

Las señales de entrada con compuerta pueden tener intensidades redox (RI) variables dependiendo de los anchos de impulso y relajación del ciclo de trabajo. Las señales de salida generadas desde señales de entrada con compuerta pueden expresarse como corrientes registradas como una función de tiempo. Una descripción más detallada de señales de entrada amperométricas con compuerta puede encontrarse en el documento WO2007/013915 titulado "*Gated Amperometry*". Las señales de salida generadas desde señales de entrada voltamétricas con compuerta pueden expresarse como corrientes registradas como una función de la tensión aplicada con tiempo. Una descripción más detallada de las señales de entrada voltamétricas con compuerta puede encontrarse en el documento WO2007040913, titulado "*Gated Voltammetry*".

Cuanto más alta es la RI para una señal de entrada, menos exactitud de fondo de mediador puede introducirse en el análisis por el mediador. Las señales de entrada representadas en las Figuras 3A-3D y 4A-4C son impulsos oxidativos, diseñados para excitar (p.ej., oxidar) un mediador reducido, que es la especie medible. Por consiguiente, cuanto mayor es la corriente oxidativa aplicada a la tira de sensor en un período dado, menor es la posibilidad de que el mediador reducido por vías diferentes a la oxidación del analito contribuya a los valores de corriente registrados. En combinación, los múltiples ciclos de trabajo de la señal de entrada amperométrica y voltamétrica con compuerta pueden eliminar la necesidad de un impulso inicial para renovar el estado de oxidación del mediador. Para el ferricianuro y los dos mediadores orgánicos de electrones de Estructuras I-III, las señales de entrada pueden tener valores RI de al menos 0,01, 0,3, 0,6 o 1, con valores RI de 0,1 a 0,8, de 0,2 a 0,7 o de 0,4 a 0,6 siendo preferidos. Otros valores RI pueden usarse y otros valores RI pueden preferirse para otros mediadores o combinaciones de mediadores.

La Figura 5A presenta los datos de un barrido cíclico de 25 mV/seg de un par redox ferricianuro/ferricianuro como un voltamograma cíclico como, por ejemplo, obtenidos del barrido CV-1 de la Figura 4E. El voltamograma se caracteriza por un pico de corriente hacia adelante durante la excitación hacia adelante del barrido de -0,3 V a +0,6 V que indica oxidación de ferricianuro y un pico de corriente inversa durante el barrido de tensión inversa de +0,6 V otra vez a -0,3 V que indica reducción de ferricianuro. Los picos de corriente hacia adelante e inversa se centran alrededor del potencial formal  $E^0$  del par redox ferricianuro/ferricianuro, cuando se lo remite al contra electrodo. En

este aspecto, el potencial del contra electrodo se determina sustancialmente por el potencial de reducción de ferricianuro, la principal especie redox presente en el contra electrodo.

Mientras los potenciales donde los barridos hacia adelante e inverso comienzan (el rango de barrido) pueden seleccionarse para incluir los estados reducido y oxidado del par redox, el rango de barrido puede reducirse para acortar el tiempo de análisis. Sin embargo, el rango de barrido preferiblemente incluye la región DLC para el par redox. Por ejemplo, a una velocidad de barrido de 25 mV/seg, la concentración de las especies reducida [Red] y oxidada [Ox] del par redox reversible ferrocianuro/ferricianuro y el potencial de electrodo resultante se describen por la ecuación de Nernst como se describe a continuación en la Ecuación (1). Los pares redox reversibles son dos especies redox donde la separación entre los barridos hacia adelante e inverso del semiintegral es, como máximo, de 30 mV a media altura de la transición  $s_{i,ss}$ . Por ejemplo, en la Figura 6A, se muestran los barridos hacia adelante e inverso del semiintegral para el par redox ferricianuro/ferrocianuro además de la altura de transición  $s_{i,ss}$ . En la línea donde la línea de transición  $s_{i,ss}$  de media altura se cruza con las líneas de barrido hacia adelante e inverso, la separación entre las líneas es de 29 mV, y se establece la reversibilidad del par redox ferricianuro/ferrocianuro a la velocidad de barrido representada.

$$E = E^0 + \frac{RT}{nF} \ln \frac{[Ox]}{[Red]} \quad T = 25^\circ C \quad E^0 + \frac{0,059}{n} \log \frac{[Ox]}{[Red]} \quad n=1 \quad E^0 + 0,059 \log \frac{[Ox]}{[Red]} \quad (1)$$

En la ecuación de Nernst, R es la constante de los gases de 8,314 Joul/(mol\*K), F es la constante de Faraday de 96,5000 Coul./equiv., n es el número de equivalentes por mol, y T es la temperatura en grados Kelvin. Cuando el potencial en el electrodo de trabajo se compara con su propio potencial de redox, el potencial formal  $E^0$  se convertirá sustancialmente en cero y la ecuación colapsa a:

$$E = 0,059 \log \frac{[Ox]}{[Red]} = 0,059 \log \frac{[Fe(CN)_6^{-3}]}{[Fe(CN)_6^{-4}]} \quad (2)$$

De la ecuación (2), cuando la relación del mediador oxidado con respecto al mediador reducido cambia en 10, el potencial en el electrodo de trabajo cambia en alrededor de 60 mV. Lo inverso también es verdadero. Por consiguiente, para las relaciones de concentración de ferricianuro [Ox] con respecto a ferrocianuro [Red] de 10:1, 100:1, 1.000:1 y 10.000:1, el potencial en el electrodo de trabajo será aproximadamente de 60, 120, 180 y 240 mV lejos del potencial cero, respectivamente.

Por consiguiente, cuando la relación de ferricianuro con respecto a ferrocianuro es de ~1.000:1, un rango de barrido de -180 mV a +180 mV proveerá una oxidación sustancialmente completa de la especie reducida en el electrodo de trabajo. A 180 mV, la velocidad de oxidación se limita por cuán rápido la forma reducida del mediador puede esparcirse a la superficie conductora, y desde dicho potencial hacia adelante, existe una región DLC. Por consiguiente, si el punto de inversión se establece en ~400 mV desde el potencial cero, puede proveerse ~200 mV de región DLC.

Para sistemas reversibles, puede ser preferible proveer un rango de barrido de 400 a 600 mV, por consiguiente, se llevará a cabo un barrido de 200 a 300 mV a cada lado del potencial formal  $E^0$  del par redox. Para sistemas cuasi-reversibles, puede ser preferible proveer un rango de barrido de 600 a 1.000 mV, por consiguiente, se llevará a cabo un barrido de 300 a 500 mV a cada lado del potencial formal  $E^0$  del par redox.

El rango de barrido más grande puede preferirse para sistemas cuasi-reversibles dado que la región DLC puede ser más pequeña. Además de los pares redox que son inherentemente cuasi-reversibles, los barridos rápidos pueden hacer que un par redox que es reversible a velocidades de barrido bajas muestre un comportamiento cuasi-reversible. Por consiguiente, puede ser preferible proveer un rango de barrido cuasi-reversible más grande para un par redox reversible a velocidades de barrido rápidas.

Preferiblemente, al menos 25, 50, 100, 150 o 300 mV de la región DLC se proveen por el rango de barrido seleccionado. En otro aspecto, el punto de inversión para un barrido cíclico o acíclico se selecciona de modo que se provee de 25 a 400 mV, de 50 a 350 mV, de 100 a 300 mV, o de 175 a 225 mV de región DLC. Para sistemas reversibles, el punto de inversión para un barrido cíclico o acíclico puede seleccionarse de modo que se provee de 180 a 260 mV o de 200 a 240 mV de región DLC. Para sistemas cuasi-reversibles, el punto de inversión para un barrido cíclico o acíclico puede seleccionarse de modo que se provee de 180 a 400 mV o de 200 a 260 mV de región DLC.

Una vez que el punto de inversión se haya seleccionado para proveer la región DLC deseada, la duración del barrido inverso puede seleccionarse para un barrido acíclico. Como puede en la Figura 5B, el inicio del barrido hacia adelante y la finalización del barrido inverso a aproximadamente -0,025 mV ha resultado en un barrido acíclico como, por ejemplo, se obtendría del barrido ACV-1 de la Figura 4E, que incluía más del pico de corriente hacia

adelante que del pico de corriente inversa. A partir de la comparación de la Figura 5B, mientras las corrientes pico obtenidas para los barridos cíclico (CV-1) y acíclico (ACV-1) difieren, la región DLC de los barridos era casi la misma, especialmente con respecto al barrido inverso.

5 En otro aspecto, el barrido inverso puede finalizar antes de que se alcance el pico de corriente inversa, como se representa en la Figura 5C. Cuando el barrido hacia adelante se inicia a un potencial suficientemente negativo como, por ejemplo, a -0,3 mV en la Figura 5C, hacia el medio del rango de potencial del par redox como, por ejemplo, -0,05 mV en la Figura 5C, el barrido hacia adelante incluye el rango total del potencial redox del par redox. Un barrido de este tipo se obtendrá del impulso CV-2 de la Figura 4E. Por consiguiente, al finalizar la excitación  
10 inversa a un potencial de 50 a 500 mV, de 150 a 450 mV o de 300 a 400 mV negativo del punto de inversión, por ejemplo, el pico de corriente inversa puede excluirse para el par redox ferricianuro/ferrrocianuro.

De manera similar, el barrido reverso también puede finalizar antes alcanzar el pico de corriente inversa mediante la finalización del barrido cuando la corriente de barrido inverso se desvía en valor de la DLC. Un cambio en la corriente de barrido inverso de al menos 2%, 5%, 10% o 25% puede usarse para indicar el inicio del pico de corriente de barrido inverso.

15 La Figura 5D compara un voltamograma cíclico de 1 V/seg que incluye los picos de oxidación hacia adelante e inverso del par redox con un voltamograma acíclico de 1 V/seg que excluye los picos de oxidación hacia adelante e inverso de un par redox. El barrido acíclico tenía puntos de inicio y fin de 200 mV y un punto de inversión de 300 mV, como se proveerá desde el barrido acíclico ACV-2 representado en la Figura 5D. Rangos preferibles para barridos acíclicos dentro de la región DLC del par redox ferricianuro/ferrrocianuro, que excluyen los picos de oxidación y  
20 reducción hacia adelante e inversos, son de 10 a 200 mV, más preferiblemente de 50 a 100 mV. Mientras el voltamograma cíclico que incluye el rango de barrido completo ha decaído significativamente después de alcanzar el pico de corriente, el voltamograma acíclico ha provisto una región de corriente sustancialmente plana en el rango de barrido. Dicha región de corriente puede correlacionarse directamente con la concentración de analitos de la muestra.

25 Como puede verse en la Figura 5D, los valores de corriente registrados del barrido acíclico son numéricamente más pequeños que aquellos del barrido cíclico, mientras que la corriente de fondo es más baja para el barrido acíclico. Dicha reducción beneficiosa en la corriente de fondo se ha obtenido inesperadamente sin tener que iniciar el barrido acíclico en la porción de pico de reducción del barrido cíclico. Por consiguiente, un barrido acíclico rápido y corto dentro de la región DLC de un par redox puede aumentar el rendimiento de la medición del sistema debido a una  
30 reducción en la corriente de fondo, que puede proveer un aumento en la relación sonido-fondo.

La Figura 5E muestra que la porción estable de la corriente puede ser independiente del potencial del punto de inversión. La Figura 5F compara las corrientes de salida del barrido cíclico CV-1 de la Figura 4E con las corrientes de salida del barrido acíclico ACV-5 de la Figura 4F. Las figuras muestran que corrientes estables sustancialmente similares pueden obtenerse de diferentes potenciales iniciales.

35 La Figura 6A presenta el diagrama de semiintegral del voltamograma cíclico de la Figura 5A donde la región plana que se extiende de alrededor de 0,1 V a 0,6 V define la región DLC o la meseta de la corriente. Dicha región en meseta se encuentra incorporada a las corrientes de salida voltamétricas de la Figura 5A extendida del potencial de pico hacia los potenciales altos. De manera similar, la Figura 6B presenta el diagrama de semiintegral del voltamograma acíclico de la Figura 5C, donde la excitación inversa finaliza antes del inicio del pico de corriente  
40 inversa. La Figura 6C establece que cuando se traza el semiintegral de los barridos cíclicos y acíclicos de la Figura 5B, la región DLC del barrido de retorno se ha establecido inmediatamente, lo cual ha permitido una lectura de corriente exacta en tan poco como 50 mV del punto de inversión. Además, la porción de pico del diagrama de semiintegral ha tenido capacidad de respuesta al contenido de hematocrito de la muestra y la magnitud del pico puede relacionarse cuantitativamente con el nivel de hematocrito.

45 La Figura 6D muestra los semiintegrales para los barridos cíclicos y acíclicos de 200 a 300 mV de la Figura 5D. La forma del voltamograma *si* del barrido acíclico corto difiere del voltamograma del barrido cíclico porque la región de transición oxidación-reducción está ausente en el barrido acíclico. Mediante el inicio del barrido acíclico en la región DLC, la corriente *si* de fondo se ha reducido a una velocidad más rápida en comparación con aquella observada para el voltamograma cíclico y, por consiguiente, se ha mejorado la relación señal-fondo para el barrido acíclico.  
50 Además, la corriente *si* inversa del barrido acíclico muestra una meseta que describe más exactamente la concentración de analitos de la muestra que la corriente *si* hacia adelante. De esta manera, el barrido acíclico de la región DLC ha proporcionado un aumento en la exactitud para el análisis en comparación con el barrido cíclico.

Los barridos cíclicos y acíclicos pueden proveer múltiples beneficios en relación con los barridos lineales. En un aspecto, la porción del barrido inverso del punto de inversión al punto donde el pico de corriente inversa comienza  
55 puede ser una mejor representación de los verdaderos valores DLC que la región DLC del barrido hacia adelante. La región DLC del barrido inverso puede ser una representación más exacta de la concentración de analitos para sistemas redox cuasi-reversibles o a velocidades de barrido rápidas dado que el barrido hacia adelante puede no mostrar una región DLC distinta.

- Los barridos acíclicos pueden tener múltiples ventajas por sobre los barridos cíclicos, incluidos un ancho de impulso más corto y una reducción sustancial en la cantidad de mediador electroquímicamente convertido en el estado medible. Por consiguiente, si el mediador se reduce en respuesta al analito y se oxida electroquímicamente durante la medición, la finalización del barrido inverso antes de que el mediador oxidado se reduzca electroquímicamente reduce la cantidad de mediador reducido en la muestra sin capacidad de respuesta al analito. De manera similar, el inicio del barrido hacia adelante a un potencial por encima de aquel en el cual la especie medible se reduce también puede reducir la cantidad de mediador reducido en la muestra sin capacidad de respuesta al analito. Ambos barridos acíclicos pueden permitir un tiempo de análisis más corto, un beneficio significativo para el usuario.
- Las Figuras 7A-7C representan señales de entrada que incluyen ciclos de trabajo amperométricos y voltamétricos. Las señales de entrada también pueden incluir períodos de incubación iniciales y similares. La Figura 7A representa una señal de entrada que tiene un total de siete ciclos de trabajo, donde tres de los ciclos de trabajo incluyen excitaciones amperométricas de onda cuadrada de dos amplitudes diferentes, y cuatro de los ciclos de trabajo incluyen barridos lineales. Los barridos voltamétricos se encuentran a una velocidad de barrido de 1 V/seg, y requieren alrededor de 0,7 segundos para completar el barrido de -0,3 V a +0,4 V. El ancho de impulso de los barridos voltamétricos es aproximadamente equivalente al de los barridos amperométricos, que tienen un ancho de impulso de alrededor de 1 segundo. Los barridos lineales cubren el rango de potencial de la forma sustancialmente reducida (-0,3 V) a la forma sustancialmente oxidada (+0,4 V) del par redox, suponiendo que los electrodos de trabajo y contra electrodos incluyen el mismo par. El barrido lineal finaliza en el punto final sustancialmente oxidado (+0,4 V) para el par y no se invierte.
- La Figura 7B representa una señal de entrada que tiene un total de ocho ciclos de trabajo, donde tres de los ciclos de trabajo incluyen excitaciones amperométricas de onda cuadrada de sustancialmente la misma amplitud, y los cinco ciclos de trabajo restantes incluyen barridos cíclicos, suponiendo que los electrodos de trabajo y contra electrodos incluyen el mismo mediador. Los barridos amperométrico y cíclico tienen aproximadamente la misma velocidad de barrido de 1 V/seg, y requieren alrededor de 1,4 segundos para completar el barrido de -0,3 a +0,4 V y otra vez a -0,3 V. Los barridos cíclicos cubren el rango de potencial de la forma sustancialmente reducida (-0,3 V) a la forma sustancialmente oxidada (+0,4 V) del par redox, suponiendo que los electrodos de trabajo y contra electrodos incluyen el mismo par; sin embargo, a diferencia de lo que ocurre en la Figura 7A, los barridos voltamétricos incluyen un punto de inversión en la forma sustancialmente oxidada (+0,4 V) del par y regresan a la forma sustancialmente reducida (-0,3 V).
- La Figura 7C representa una señal de entrada que tiene un total de cinco ciclos de trabajo, donde dos de los ciclos de trabajo incluyen excitaciones amperométricas de onda cuadrada de sustancialmente la misma amplitud, y los tres ciclos de trabajo restantes incluyen barridos acíclicos, suponiendo que los electrodos de trabajo y contra electrodos incluyen el mismo mediador. La señal de entrada de la Figura 7C también incluye un barrido acíclico como un impulso de lectura de terminal, dado que a la excitación no le sigue una relajación. La excitación amperométrica y los barridos acíclicos tienen aproximadamente la misma velocidad de barrido de 1 V/seg, y requieren alrededor de 0,2 segundos para completar el barrido de +0,2 V a +0,3 V y otra vez a +0,2 V. Dado que los barridos voltamétricos ocurren en la región de meseta del par redox, las corrientes son sustancialmente planas a lo largo del rango de potencial relativamente corto de 0,1 V de oxidación. Los barridos voltamétricos de este tipo proveen señales de salida que incluyen corrientes que representan especies medibles que no tienen las caídas amperométricas relativamente rápidas, pero que se han excitado durante períodos relativamente cortos. Las señales de salida de este tipo pueden preferirse para aumentar el rendimiento de la medición del sistema. Las señales de entrada que tienen estas y otras disposiciones de ciclo de trabajo pueden usarse para aumentar el rendimiento de la medición del sistema.
- La Figura 8A representa una señal de entrada que tiene un total de cinco ciclos de trabajo, donde un primer impulso 860 es una excitación amperométrica escalonada y los siguientes cuatro impulsos combinan excitaciones amperométricas y barridos voltamétricos en un solo impulso multiexcitación 870. Cada uno de los impulsos multiexcitación incluye un componente acíclico 872 y un componente de excitación amperométrica 874. Mientras los componentes de barrido acíclicos 872 se ilustran primero, estos pueden seguir a los componentes de excitación amperométrica 874. Además, más de uno de cada componente puede incluirse en el mismo impulso. Cada uno de los impulsos 860, 870 es seguido por una relajación para proveer un ciclo de trabajo. Un impulso de lectura de terminal puede usarse, el cual no es seguido por una relajación. Los anchos de impulso de los componentes de barrido acíclicos 872 y los componentes de excitación amperométrica 874 son aproximadamente iguales; sin embargo, uno puede ser más largo. La porción de barrido acíclico del impulso puede ocurrir en la región de meseta de un par redox. Las señales de salida de este tipo pueden preferirse para aumentar el rendimiento de la medición del sistema. Las señales de entrada que tienen estas y otras disposiciones de ciclo de trabajo pueden usarse para aumentar el rendimiento de la medición del sistema.
- La Figura 8B representa una señal de entrada que tiene un total de ocho ciclos de trabajo, donde un primer impulso 861 y un segundo impulso 862 son excitaciones amperométricas y los siguientes seis impulsos combinan barridos voltamétricos y excitaciones amperométricas en un solo impulso multiexcitación 870. Cada uno de los impulsos multiexcitación comienza con un componente de barrido lineal 871 y pasa a un componente de excitación amperométrica 875. Mientras los barridos lineales 871 se ilustran primero, estos pueden seguir a las excitaciones amperométricas 875. Además, más de uno de cada componente puede incluirse en el mismo impulso. Cada uno de



los impulsos 861, 862, 863 es seguido por una relajación para proveer un ciclo de trabajo. Un impulso de lectura de terminal puede usarse, el cual no es seguido por una relajación. Los anchos de impulso de los componentes de barrido lineal 871 y los componentes de excitación amperométrica 875 son aproximadamente iguales; sin embargo, uno puede ser más largo. El componente de barrido voltamétrico del impulso puede ocurrir en la región de meseta de un par redox. Las señales de salida de este tipo pueden preferirse para aumentar el rendimiento de la medición del sistema. Las señales de entrada que tienen estas y otras disposiciones de ciclo de trabajo pueden usarse para aumentar el rendimiento de la medición del sistema.

Las señales de entrada que incluyen múltiples ciclos de trabajo proveen los beneficios de tiempos de análisis rápidos y reducciones en el fondo de mediador y el efecto de hematocrito. La amperometría provee señales de salida que pueden usarse para la temperatura, defectos de materiales y compensación de sesgo. Otros métodos de compensación también pueden implementarse mediante el uso de corrientes de salida desde señales de entradas que incluyen múltiples ciclos de trabajo como, por ejemplo, aquellos que ajustan la señal de entrada en respuesta a la señal de salida, según se describe más abajo.

Por el contrario, la voltametría provee señales de salida que pueden integrarse para fortalecer la señal incluso con velocidades de barrido rápidas y, por consiguiente, proveer una señal con capacidad de respuesta a los analitos con una relación señal-ruido mejorada incluso en niveles bajos de concentración de analitos en la muestra. Otros tratamientos de datos, incluidos los semiintegrales, derivados y semiderivados, también pueden usarse de forma ventajosa para procesar señales de salida voltamétricas. Una descripción más detallada de dichos tratamientos de datos puede encontrarse en el documento WO 2007/040913. La voltametría también puede proveer datos cualitativos sobre la especie ionizable en la muestra. Tanto las salidas amperométricas como las voltamétricas pueden usarse de manera independiente para determinar una o más concentraciones de analitos. Pueden promediarse o de otra forma manipularse para aumentar el rendimiento de la medición del sistema. Las salidas amperométricas y voltamétricas para el mismo analito también pueden compararse para determinar un valor de concentración que tiene una exactitud y/o precisión mejoradas.

La Figura 9A representa una señal de entrada que tiene un total de ocho ciclos de trabajo, donde los ciclos de trabajo 1, 2, 4, 5 y 7 tienen excitaciones amperométricas, el ciclo de trabajo 3 tiene un barrido lineal y los ciclos de trabajo 6 y 8 tienen barridos acíclicos. El número de cada ciclo de trabajo se imprime por encima de la excitación asociada en la figura. La excitación amperométrica para el ciclo de trabajo 1 se ha aplicado a una tensión de alrededor de 1 V, mientras que la excitación amperométrica para el ciclo de trabajo 2 se ha aplicado a una tensión de alrededor de 0,2 V. Las excitaciones amperométricas para los ciclos de trabajo 4, 5 y 7 se han aplicado a una tensión de alrededor de 0,25 V. La velocidad de barrido lineal ha sido de alrededor de 0,5 V/seg de 0 a alrededor de 0,7 V. La velocidad de barrido acíclico ha sido de alrededor de 1 V/seg de alrededor de 0,2 V a un punto de inversión de alrededor de 0,3 V y de regreso. Los barridos acíclicos se han aplicado a potenciales que caen dentro de la región DLC del mediador Estructura I, que tiene una región DLC de alrededor de 300 a alrededor de 500 mV. Otras señales de entrada con diferentes números y tipos de ciclos de trabajo, potenciales y velocidades de barrido pueden usarse. Por ejemplo, un barrido cíclico puede reemplazarse por el barrido lineal.

La Figura 9B traza las corrientes de salida como una función de tiempo obtenida cuando un dispositivo de medición ha aplicado la señal de entrada de la Figura 9A a tiras de sensor que incluyen plasma, alrededor de 55 mg/dl de glucosa como el analito, y 0, alrededor de 4 mg/dl, o alrededor de 12 mg/dl de ácido úrico como un interferente. Pueden usarse otros analitos e interferentes. La tira de sensor incluía electrodos de trabajo y contra electrodos, glucosa deshidrogenasa como una oxidorreductasa, y el mediador orgánico de dos electrones de Estructura I, que tiene un potencial redox de alrededor de 200 mV más bajo que el ferricianuro. Pueden usarse otros diseños de tira de sensor y reactivos.

Las tensiones de la señal de entrada en el electrodo de trabajo con respecto al contra electrodo correspondiente a las corrientes de salida se representan por líneas planas (amperométricas) o en ángulo (voltamétricas) superpuestas a la derecha o por encima de las corrientes de salida de cada ciclo de trabajo en aras de la claridad. Como se ve en las corrientes obtenidas del barrido lineal, el hombro izquierdo de las corrientes de salida del barrido lineal tiene capacidad de respuesta a la concentración de mediador de la muestra, y el hombro derecho de las corrientes de salida del barrido lineal tiene capacidad de respuesta a la concentración de ácido úrico de la muestra.

La Figura 9C y Figura 9D trazan las corrientes de salida versus el potencial para el barrido lineal del ciclo de trabajo 3 y el barrido acíclico del ciclo de trabajo 6, respectivamente. La línea vertical punteada en la Figura 9C indica el potencial de 0,25 V usado para las excitaciones amperométricas de los ciclos de trabajo 4, 5 y 7. En la Figura 9C, el pico 910 es atribuible a la oxidación del mediador y tiene capacidad de respuesta al analito, mientras que el pico 920 es atribuible a la oxidación de ácido úrico y tiene capacidad de respuesta al interferente. Las corrientes de salida muestran que un valle ocurre a alrededor de 0,3 a 0,4 V entre el pico atribuible al mediador a alrededor de 0,18 V y el pico atribuible al ácido úrico a alrededor de 0,58 V, lo cual permite al sistema determinar que al menos dos especies ionizables contributivas están presentes en la muestra. Derivados de las corrientes de salida del barrido lineal pueden usarse para determinar los picos y valles dado que los derivados de los valores de la corriente de salida serán positivos o negativos a medida que las corrientes aumentan o se reducen, respectivamente. Un método para usar derivados para determinar los picos y valles es la diferenciación secuencial de puntos de datos de inicio a fin, por ejemplo,  $x_n - x_{n-1}$ ,  $0 \ x_2 - x_1$ ,  $x_3 - x_2$ ,  $x_4 - x_3$ .... Por consiguiente, dado que los diferenciales cambian el signo de

positivo a negativo en un rango finito, un pico se indica, o un valle se indica, cuando el signo diferencial cambia de negativo a positivo. Otros mediadores e interferentes pueden proveer picos y valles diferentes. Otros métodos matemáticos pueden usarse para determinar los picos y valles en las corrientes de salida.

5 Mediante el uso de potenciales de menos de alrededor de 0,4 V para las excitaciones amperométricas o barridos acíclicos con el mediador Estructura I, los valores de corriente atribuibles al interferente de ácido úrico pueden reducirse o sustancialmente eliminarse. Por consiguiente, el sistema puede usar las corrientes de salida del barrido lineal del tercer ciclo de trabajo para ajustar el potencial de una o más excitaciones amperométricas o barridos acíclicos y, de esta manera, reducir las corrientes de salida con capacidad de respuesta a un interferente.

10 Con respecto a las corrientes obtenidas del barrido lineal de la Figura 9B, el dispositivo de medición ha aplicado las excitaciones amperométricas de los ciclos de trabajo 5 y 7 a alrededor de 0,25 V para sustancialmente excluir la interferencia de ácido úrico. Por consiguiente, el uso de una ecuación de correlación u otros medios para relacionar las corrientes de salida de los ciclos de trabajo amperométricos 5 y/o 7 con la concentración de analitos de la muestra provee un aumento en el rendimiento de la medición y una reducción en el sesgo interferente de ácido úrico en comparación con un análisis donde el potencial supera alrededor de 0,3 V. El sistema puede hacer otros ajustes a las excitaciones amperométricas o barridos acíclicos en respuesta a las corrientes de salida del barrido lineal para mejorar el rendimiento de la medición del sistema.

20 De manera alternativa, si el ácido úrico fuera el analito de interés, las corrientes de salida del barrido lineal pueden usarse para ajustar el potencial de una o más excitaciones amperométricas subsiguientes o barridos acíclicos a un potencial de alrededor de 0,6 V y, por consiguiente, obtener corrientes de salida con capacidad de respuesta al mediador y al ácido úrico. Los valores de corrientes de salida obtenidos de potenciales de menos de alrededor de 0,4 V pueden entonces restarse de los valores de corrientes de salida obtenidos a alrededor de 0,6 V para obtener los valores de corriente sustancialmente con capacidad de respuesta a la concentración de ácido úrico, mientras se excluyen los valores de corrientes de salida sustancialmente con capacidad de respuesta al mediador. Dicha comparación a través de la resta u otros métodos puede llevarse a cabo en los valores de corrientes de salida o en la concentración u otros valores determinados a partir de los valores de corrientes de salida mediante el uso de ecuaciones de correlación y similares.

25 Dado que las especies ionizables que tienen potenciales de oxidación más bajos producen corrientes de salida a potenciales más bajos y más altos, pero las especies ionizables que tienen potenciales de oxidación más altos no producen significativamente corrientes de salida a potenciales más bajos, las concentraciones de una o más especies ionizables pueden determinarse mediante resta o técnicas matemáticas relacionadas que eliminan las corrientes de salida de una o más especies de potenciales más bajos de las especies de potenciales más altos. Por consiguiente, el sistema puede determinar la concentración de una o más especies ionizables en la muestra e informar o usar los valores determinados para corregir valores de concentración informados.

30 En la Figura 9D, dado que el potencial del barrido acíclico del ciclo de trabajo 6 era de alrededor de 0,2 V a alrededor de 0,3 V y de regreso, las corrientes de salida con capacidad de respuesta al interferente de ácido úrico se han eliminado sustancialmente. Esto se ha establecido por la superposición sustancial de las corrientes de salida de los tres barridos acíclicos. Por consiguiente, las corrientes de salida de barridos acíclicos con rangos de barrido de alrededor de 0,2 V a alrededor de 0,3 V y de regreso no se han visto afectadas sustancialmente por el interferente de ácido úrico y pueden correlacionarse con la concentración del mediador y, por consiguiente, el analito, en la muestra.

35 En la Figura 9E, el análisis según se describe previamente con respecto a la Figura 9B se ha repetido con una muestra de plasma que incluye alrededor de 110 mg/dl de glucosa, ácido úrico como naturalmente ocurre en el plasma, y alrededor de 8 mg/dl de acetaminofeno, como un interferente adicional. En la Figura 9F, el detalle del barrido lineal del tercer ciclo de trabajo revela tres picos separados, 910, 920 y 930, correspondientes al mediador, ácido úrico y acetaminofeno, respectivamente. En la Figura 9G, dado que el potencial del barrido acíclico cambia de alrededor de 0,2 V a alrededor de 0,3 V y de regreso, los valores de corrientes de salida atribuibles al ácido úrico y a los interferentes de acetaminofeno se han eliminado sustancialmente. Según se describe previamente con respecto a la Figura 9D, la única especie ionizable que contribuye a las corrientes de salida se refleja por la superposición sustancial de las corrientes de salida de los dos barridos acíclicos. Por consiguiente, las corrientes de salida de barridos acíclicos con rangos de barrido de alrededor de 0,2 V a alrededor de 0,3 V y de regreso no se han visto afectadas sustancialmente por los interferentes de ácido úrico y acetaminofeno y pueden correlacionarse con la concentración del mediador y, por consiguiente, el analito, en la muestra.

40 La Figura 10A representa una señal de entrada que tiene un total de ocho ciclos de trabajo, donde los ciclos de trabajo 1, 2, 4, 5 y 7 tienen excitaciones amperométricas, el ciclo de trabajo 3 tiene un barrido lineal y los ciclos de trabajo 6 y 8 tienen barridos acíclicos. La excitación amperométrica para el ciclo de trabajo 1 se ha aplicado a una tensión de alrededor de 0,4 V, mientras que la excitación amperométrica para el ciclo de trabajo 2 se ha aplicado a una tensión de alrededor de 0,2 V. Las excitaciones amperométricas para los ciclos de trabajo 4, 5 y 7 se han aplicado a una tensión de alrededor de 0,25 V. En comparación con la Figura 9A, la velocidad de barrido del barrido lineal de la Figura 10A ha sido a una velocidad más rápida, alrededor de 1 V/seg, mientras cubre el mismo rango de barrido de 0 a alrededor de 0,7 V. Los barridos acíclicos se han aplicado a una velocidad de alrededor de 1 V/seg de

alrededor de 0,2 V a un punto de inversión de alrededor de 0,3 V y de regreso y, por consiguiente, con un ancho de impulso de alrededor de 0,1 V. Otras señales de entrada que tienen diferentes números y tipos de ciclos de trabajo, potenciales y velocidades de barrido pueden usarse. Por ejemplo, un barrido cíclico puede reemplazarse por el barrido lineal.

5 La Figura 10B traza las corrientes de salida obtenidas como una función de tiempo cuando un dispositivo de medición ha aplicado la señal de entrada de la Figura 10A a tiras de sensor que incluyen plasma, alrededor de 55 mg/dl o alrededor de 111 mg/dl de glucosa como el analito, y sin ácido úrico adicional. Pueden usarse otros analitos. La tira de sensor ha incluido electrodos de trabajo y contra electrodos, glucosa deshidrogenasa como una oxidorreductasa, y ha usado el mediador orgánico de dos electrones de Estructura I. Las tensiones de la señal de  
10 entrada en el electrodo de trabajo con respecto al contra electrodo correspondientes a las corrientes de salida se representan por líneas planas (amperométricas) o en ángulo (voltamétricas) superpuestas a la derecha o por encima de las corrientes de salida de cada ciclo de trabajo en aras de la claridad. Mientras el ácido úrico adicional no se ha añadido a las muestras, el hombro derecho de las corrientes de salida del barrido lineal establece que el ácido úrico se encuentra naturalmente en la sangre.

15 La Figura 10C y la Figura 10D trazan las corrientes de salida versus el potencial para el barrido lineal del ciclo de trabajo 3 y el barrido acíclico del ciclo de trabajo 8, respectivamente. La línea vertical punteada en la Figura 10C indica el potencial de 0,25 V usado para las excitaciones amperométricas de los ciclos de trabajo 2, 4, 5 y 7. En la Figura 10C, los picos 1010 son atribuibles a la oxidación del mediador y tienen capacidad de respuesta al analito, mientras que los picos 1020 son atribuibles a otras especies oxidables, probablemente, ácido úrico, según se describe previamente. Ambos picos de mediador 1010 alcanzan una máxima antes de 0,15 V en el electrodo de  
20 trabajo en relación con el contra electrodo. Las corrientes de salida muestran que un valle ocurre a alrededor de 0,3 a 0,4 V entre el pico atribuible al mediador a alrededor de 0,15 V y el pico atribuible al ácido úrico a alrededor de 0,6 V, lo cual, según se describe previamente, permite al sistema determinar que al menos dos especies ionizables contribuyen a las corrientes de salida y están presentes en la muestra.

25 La Figura 10D ha mostrado que el barrido acíclico del ciclo de trabajo 6 ha producido corrientes de salida que se han separado con respecto al eje X y, de esta manera, se permite que las diversas concentraciones del mediador y, por consiguiente, el analito, se determinen. Dado que las excitaciones amperométricas se han aplicado a 0,25 V, el dispositivo de medición también puede determinar la concentración de analitos de la muestra a partir de las corrientes de salida obtenidas de uno o más de los ciclos de trabajo amperométricos.

30 La Figura 10E traza las corrientes de salida obtenidas como una función de tiempo cuando un dispositivo de medición ha aplicado la señal de entrada de la Figura 10A a tiras de sensor que incluyen plasma, alrededor de 445 mg/dl o alrededor de 670 mg/dl de glucosa como el analito, y ningún ácido úrico adicional. A diferencia de la Figura 10B, la Figura 10E representa corrientes de salida no lineales de los barridos acíclicos de los ciclos de trabajo 6 y 8, dado que las corrientes de salida de las excitaciones hacia adelante de los barridos acíclicos aumentan con el  
35 potencial. El presente aumento con potencial puede verse como la porción relativamente plana, pero aún creciente, 1030 de las corrientes de salida obtenidas antes del punto de inversión de los barridos acíclicos de los ciclos de trabajo 6 y 8.

La Figura 10F y Figura 10G trazan las corrientes de salida versus el potencial para el barrido lineal del ciclo de trabajo 3 y el barrido acíclico del ciclo de trabajo 6, respectivamente. Las líneas verticales punteadas en la Figura  
40 10F y la Figura 10G indican el potencial de 0,25 V usado para las excitaciones amperométricas de los ciclos de trabajo 4, 5 y 7. A diferencia de la Figura 10C, que han proporcionado los resultados de las concentraciones de glucosa más bajas de 55 y 111 mg/dl, en la Figura 10F los picos de oxidación del mediador con capacidad de respuesta a las concentraciones de glucosa más altas de 445 y 670 mg/dl se han desplazado significativamente hacia la derecha en relación con el potencial de 0,25 V. Dado que el potencial de redox de pico observado en la  
45 Figura 10F (de alrededor de 0,28 V para la muestra de 670 mg/dl) es mayor que el potencial de las excitaciones amperométricas, las corrientes de salida obtenidas de las excitaciones amperométricas como, por ejemplo, aquellas obtenidas de los ciclos de trabajo 4 y 5 en la Figura 10E, tendrán una respuesta no lineal.

Dado que la región DLC del mediador se ha desplazado hacia un potencial más alto, el rango de 0,2 V a 0,3 V de los barridos acíclicos ocurre sustancialmente antes y/o durante el pico de oxidación del mediador. Por consiguiente, las  
50 corrientes de salida de los ciclos de trabajo 6 y 8 de barrido acíclico ocurren sustancialmente después del pico de oxidación del mediador en la Figura 10B y sustancialmente antes y/o durante el pico de oxidación del mediador en la Figura 10E. Dado que el rango de barrido acíclico de la Figura 10E no cae sustancialmente en la región DLC del mediador después del pico de oxidación que, en su lugar, cae dentro de la región de pico, las corrientes de salida obtenidas de la excitación hacia adelante de los barridos acíclicos (aumento del potencial) aumentan con el potencial  
55 de entrada creciente. Por consiguiente, las corrientes de salida obtenidas de los barridos acíclicos de los ciclos de trabajo 6 y 8 también tendrán una respuesta no lineal.

El sistema puede detectar una respuesta no lineal de las pendientes de las corrientes de salida obtenidas de la excitación hacia adelante de barridos acíclicos. Una comparación de las corrientes de salida 1050 de las líneas de barrido acíclico hacia adelante de la Figura 10D y las corrientes de salida 1055 de las líneas de barrido acíclico hacia  
60 adelante de la Figura 10G, muestra que las corrientes de salida 1055 de la Figura 10G tenía una pendiente

sustancialmente positiva en relación con las corrientes de salida 1050 de la Figura 10D. Ello ha establecido que para las concentraciones de glucosa más altas 445 y 670 mg/dl, las corrientes de salida obtenidas de los barridos acíclicos no son sustancialmente de la región DLC del mediador sino que, en cambio, tienen capacidad de respuesta al potencial cambiante del barrido acíclico. Por consiguiente, la porción de barrido hacia adelante (aumento del potencial) de los barridos acíclicos puede proveer datos cualitativos similares a los obtenidos de los barridos lineales -y permitir que los barridos acíclicos provean corrientes de salida que puedan usarse para determinar la presencia de respuesta no lineal en uno o más potenciales.

Dependiendo de la seriedad de la respuesta no lineal, el sistema puede finalizar el análisis o ajustar el potencial de excitaciones amperométricas y/o barridos acíclicos en respuesta a las corrientes de salida obtenidas de uno o más barridos voltamétricos para recudir la no linealidad de las corrientes obtenidas de las excitaciones amperométricas y/o barridos acíclicos ajustados. De esta manera, el sistema puede ajustar el potencial de barridos amperométricos y/o acíclicos en la región DLC de una o más especies ionizables.

Después de determinar la corriente de oxidación pico para una o más especies ionizables, el potencial de funcionamiento para excitaciones subsiguientes puede ajustarse para que sea al menos 50 mV o al menos 100 mV más alto que el potencial en el pico de oxidación. El presente ajuste puede reducir la no linealidad de las corrientes de salida obtenidas de las excitaciones subsiguientes y aumentar el rendimiento de la medición del sistema. Por consiguiente, con respecto a las concentraciones de glucosa relativamente altas de la Figura 10E a 10G, los datos de los barridos lineales y/o acíclicos pueden usarse para aumentar el potencial de entrada de excitaciones amperométricas subsiguientes y/o el potencial inicial de barridos acíclicos subsiguientes a más de alrededor de 0,3 V para reducir la no linealidad de las corrientes de salida. Otros potenciales de entrada amperométricos pueden usarse para reducir la no linealidad de las corrientes de salida dependiendo del sistema, muestra, tira de sensor y similares.

En la Figura 9 y Figura 10 se han usado interferentes de ácido úrico y acetaminofeno que tienen potenciales de oxidación que no se superponen sustancialmente con el potencial de oxidación de los mediadores Estructura I, II o III. Por el contrario, la Figura 11A traza las corrientes de salida obtenidas como una función de tiempo cuando un dispositivo de medición ha aplicado la señal de entrada de la Figura 9A a tiras de sensor que incluyen plasma, alrededor de 111 mg/dl de glucosa como el analito, y 8 mg/dl de acetaminofeno u 8 mg/dl de acetaminofeno en combinación con 40 mg/dl de dopamina como interferentes. Pueden usarse otros analitos e interferentes. El potencial de oxidación de dopamina es ligeramente más alto que el de los mediadores Estructura I, II o III y se superpone con el potencial de oxidación del acetaminofeno. La tira de sensor ha incluido electrodos de trabajo y contra electrodos, glucosa deshidrogenasa como una oxidorreductasa, y el mediador orgánico de dos electrones de Estructura I. Otros diseños de tira de sensor y reactivos pueden usarse.

La Figura 11B provee expansiones de las corrientes de salida registradas a partir de los barridos acíclicos de los ciclos de trabajo 6 y 8 y de la excitación amperométrica del ciclo de trabajo 7. Según se describe previamente, el interferente de acetaminofeno no es sustancialmente visible en los valores de corriente registrados a partir de la excitación amperométrica del ciclo de trabajo 7 y no afecta de manera adversa el rendimiento de la medición del sistema en relación con las concentraciones de analitos determinadas a partir de dicho ciclo de trabajo amperométrico. Sin embargo, los valores de corriente registrados a partir de la excitación amperométrica del ciclo de trabajo 7 muestran una contribución 1160 relativamente pequeña de dopamina a la derecha de la caída. Por consiguiente, una concentración de glucosa determinada a partir de dicho pico para una muestra que incluye acetaminofeno no mostrará sustancialmente sesgo de interferentes debido al acetaminofeno, pero mostrará cierto sesgo de interferentes si la muestra incluye dopamina.

La Figura 11C traza las corrientes de salida versus el potencial para el barrido lineal del ciclo de trabajo 3 de la Figura 11A. La línea vertical punteada indica el potencial de 0,25 V usado para las excitaciones amperométricas de los ciclos de trabajo 4, 5 y 7. Para la muestra que incluye acetaminofeno adicional, las corrientes de salida obtenidas se superponen sustancialmente con aquellas obtenidas de la muestra de 0 adición hasta alrededor de 0,45 V -mucho más allá del potencial de 0,25 V de la excitación amperométrica del ciclo de trabajo 7. Por el contrario, para la muestra que incluye acetaminofeno adicional y dopamina, el inicio de corrientes de salida atribuibles a la dopamina se ha observado a alrededor de 0,22 V y, por consiguiente, dentro de las corrientes de salida obtenidas en el potencial de 0,25 V de la excitación amperométrica del ciclo de trabajo 7. Según se describe previamente con respecto a la Figura 11B, cierto sesgo interferente de la dopamina estará presente en una concentración de glucosa determinada de corrientes de salida obtenidas de una excitación amperométrica de 0,25 V.

La Figura 11D traza las corrientes de salida versus el potencial del barrido acíclico del ciclo de trabajo 6 para las tres muestras. Mientras las corrientes de salida de la excitación hacia adelante de los barridos acíclicos para la muestra de adición 0 y la muestra que incluye acetaminofeno adicional muestran una reducción continua, los valores de corriente de la muestra con acetaminofeno y dopamina adicionales inicialmente se reducen y luego aumentan. Por consiguiente, la excitación hacia adelante del barrido acíclico muestra la presencia de corrientes de salida con capacidad de respuesta a una segunda especie ionizable contributiva, en el presente caso, el interferente de dopamina, dentro de un rango de barrido de alrededor de 0,2 V a alrededor de 0,3 V de los valores de corriente de salida inicial hacia abajo y luego hacia arriba. El sistema puede detectar la presencia de especies ionizables

adicionales que contribuyen a las corrientes de salida dentro del rango de la excitación hacia adelante de un barrido acíclico de la inflexión en los valores de las corrientes.

Las relaciones proveen un método para determinar la presencia de una o más especies ionizables contributivas a partir de las corrientes de salida de los barridos acíclicos. Una primera relación puede determinarse a partir de los valores de corriente de salida inicial y de punto medio del barrido acíclico hacia adelante ( $R_1 = \text{corriente de salida inicial} / \text{corriente de salida de punto medio}$ ). Una segunda relación puede determinarse a partir de las corrientes de salida de punto medio y de punto de inversión del barrido acíclico hacia adelante ( $R_2 = \text{corriente de salida de punto medio} / \text{corriente de salida de punto de inversión}$ ). Si las dos relaciones son mayores que uno, entonces una especie ionizable contributiva está presente. Por el contrario, si la primera relación es mayor que uno y la segunda relación es menor que uno, al menos dos especies ionizables contributivas están presentes. Además de las relaciones, otras técnicas pueden usarse para comparar las corrientes de salida obtenidas de los ciclos de trabajo de barrido acíclico como, por ejemplo, derivados, integrales, métodos de reconocimiento de patrones y similares, para determinar si más de una especie ionizable se observa por el barrido acíclico.

En los barridos acíclicos de la Figura 11D, las corrientes de salida de la muestra que no tiene interferentes de acetaminofeno y dopamina tienen una primera relación de 1,65 (7,36/4,47  $\mu\text{A}$ ) y una segunda relación de 1,26 (4,47/3,54  $\mu\text{A}$ ). Dado que ambas relaciones son mayores que uno, se indica la presencia de una sola especie ionizable contributiva, en el presente caso el mediador. La primera y segunda relaciones para las corrientes de salida de la muestra que incluye acetaminofeno como un interferente también son ambas mayores que uno. Dado que ambas relaciones son mayores que uno, se indica la presencia de una sola especie ionizable contributiva, nuevamente, el mediador. Como se confirma en la Figura 11B y Figura 11C, el acetaminofeno adicional tiene poco, si es que tiene alguno, efecto sobre el sesgo de la concentración de analitos determinada mediante el uso de excitaciones amperométricas a un potencial de 0,25 V. Las corrientes de salida de la muestra que incluye acetaminofeno y dopamina tienen una primera relación de 1,26 (4,35/3,37  $\mu\text{A}$ ) y una segunda relación de 0,79 (3,37/4,27  $\mu\text{A}$ ). Dado que la segunda relación es menor que uno, al menos dos especies ionizables contributivas están presentes. Por consiguiente, las corrientes de salida registradas en un rango de barrido de 0,2 V a 0,3 V proveerán una concentración de glucosa que incluye un sesgo de dopamina.

Dado que el barrido acíclico establece que dos especies ionizables contributivas están presentes en el rango de barrido de 0,2 V a 0,3 V, el potencial máximo de barridos acíclicos subsiguientes puede reducirse hasta que la segunda relación aumente por encima de uno y, por consiguiente, se reduzcan las corrientes de salida con capacidad de respuesta al interferente de dopamina y al sesgo interferente presentes en la concentración de glucosa. Según se describe previamente, la linealidad de los valores de corrientes de salida puede monitorearse dado que los potenciales se reducen para seleccionar un rango de barrido acíclico o potencial de excitación amperométrica que equilibra los efectos negativos de la respuesta no lineal y sesgo interferente. Los barridos acíclicos pueden preferirse para determinar la presencia y/o potenciales de una o más especies ionizables contributivas. Las excitaciones amperométricas pueden preferirse para proveer valores de corrientes de salida con no linealidad reducida y sesgo interferente para la determinación de concentración. Dado que las excitaciones amperométricas se aplican en un solo potencial sustancialmente constante, el único valor de potencial de las excitaciones amperométricas tiene una probabilidad mayor de ser suficientemente bajo para reducir las corrientes de salida con capacidad de respuesta a interferentes mientras es lo suficientemente alto para reducir la no linealidad. Cualquier combinación de barridos lineales o acíclicos puede usarse para determinar la presencia y/o potenciales de las especies ionizables contributivas y/o la no linealidad de las corrientes de salida en un potencial o un rango de potencial.

La Figura 12A representa una señal de entrada que tiene un total de ocho ciclos de trabajo, donde los ciclos de trabajo 1, 2, 4, 5 y 7 tienen excitaciones amperométricas, el ciclo de trabajo 3 tiene un barrido lineal y los ciclos de trabajo 6 y 8 tienen barridos acíclicos. Las excitaciones amperométricas para los ciclos de trabajo 4, 5 y 7 se han aplicado a una tensión de alrededor de 0,25 V. La velocidad de barrido lineal ha sido de alrededor de 1 V/seg de 0 a alrededor de 0,7 V. El barrido acíclico del ciclo de trabajo 6 ha tenido una velocidad de barrido de alrededor de 1 V/seg de alrededor de 0,15 V a alrededor de 0,25 V y de regreso. El barrido acíclico del ciclo de trabajo 8 ha tenido una velocidad de barrido de alrededor de 1 V/seg de alrededor de 0,2 V a alrededor de 0,3 V y de regreso. Otras señales de entrada con diferentes números y tipos de ciclos de trabajo, potenciales y velocidades de barrido pueden usarse. Por ejemplo, un barrido cíclico puede reemplazarse por el barrido lineal.

La Figura 12B traza las corrientes de salida obtenidas como una función de tiempo cuando un dispositivo de medición ha aplicado la señal de entrada de la Figura 12A a tiras de sensor que incluyen plasma, alrededor de 66 mg/dl de glucosa como el analito, y ningún interferente adicional o alrededor de 12 mg/dl de dopamina. Pueden usarse otros analitos e interferentes. La tira de sensor ha incluido electrodos de trabajo y contra electrodos, glucosa deshidrogenasa como una oxidorreductasa, y el mediador orgánico de dos electrones de Estructura I. Otros diseños de tira de sensor y reactivos pueden usarse.

La Figura 12C provee expansiones de las corrientes de salida registradas a partir de los barridos acíclicos de los ciclos de trabajo 6 y 8 de la excitación amperométrica del ciclo de trabajo 7. Como se ve por los picos de dopamina 1230 (el mediador es el pico 1210), el barrido acíclico del ciclo de trabajo 6 en el potencial más bajo de 0,15 a 0,25 V incluye menos corrientes con capacidad de respuesta a la dopamina que el barrido acíclico del ciclo de trabajo 8 en

el potencial más alto de 0,2 V a 0,3 V. El potencial de 0,25 V de la excitación amperométrica del ciclo de trabajo 7 ha producido corrientes de salida que incluyen dopamina según se ve en el pico medio y, por consiguiente, se reduce la exactitud de una concentración de analitos determinada a partir de dichas corrientes de salida (un sesgo positivo de aproximadamente 15% a 20% en la concentración de glucosa determinada a partir de las corrientes de salida del barrido amperométrico se estima a partir del interferente de dopamina). Ello puede esperarse de un potencial de entrada de 0,25 V en vista de las corrientes de salida obtenidas de los barridos acíclicos.

La Figura 12D y Figura 12E trazan las corrientes de salida versus el potencial de los barridos acíclicos de los ciclos de trabajo 6 y 8 para las dos muestras. Según se describe previamente, las relaciones pueden usarse para determinar la presencia de una o más especies ionizables contributivas a partir de las corrientes de salida de los barridos acíclicos. De los barridos acíclicos de potencial más bajo de la Figura 12D, las corrientes de salida de la muestra que no tiene dopamina tienen una primera relación de 1,65 (3,6/2,2 uA) y una segunda relación de 1,22 (2,2/1,79 uA). Dado que ambas relaciones son mayores que uno, se indica la presencia de una sola especie ionizable contributiva, en el presente caso el mediador. Las corrientes de salida de la muestra que incluye dopamina tienen una primera relación de 1,63 (3,77/2,31 uA) y una segunda relación de 0,95 (2,31/2,43 uA). Dado que la segunda relación es menor que uno, se indica la presencia de una segunda especie ionizable contributiva, en el presente caso el interferente de dopamina. Sin embargo, la segunda relación de 0,95 es casi de uno, lo cual indica que para el rango de potencial de 0,15 V a 0,25 V la influencia de interferentes en el análisis es relativamente mínima. Por consiguiente, el rango de potencial de 0,15 V a 0,25 V puede seleccionarse para excitaciones amperométricas si el presente rango provee la relación más cercana a uno de los potenciales barridos.

En la Figura 12E, de los barridos de potencial de 0,2 a 0,3 V, las corrientes de salida de la muestra que no tiene dopamina tienen una primera relación de 1,99 (4,18/2,1 uA) y una segunda relación de 1,23 (2,1/1,7 uA). Dado que ambas relaciones son mayores que uno, se indica la presencia de una sola especie ionizable contributiva, en el presente caso el mediador. Las corrientes de salida de la muestra que incluye dopamina como un interferente tienen una primera relación de 1,7 (4,56/2,67 uA) y una segunda relación de 0,91 (2,67/2,95 uA). Dado que la segunda relación es menor que uno, se indica la presencia de una segunda especie ionizable contributiva, en el presente caso el interferente de dopamina. Cuando la segunda relación del barrido acíclico de potencial más alto (0,91) se compara con la segunda relación del barrido acíclico de potencial más bajo (0,95), el potencial de la excitación amperométrica puede seleccionarse del rango de barrido de potencial más bajo, dado que el potencial más bajo excluye de forma más eficaz corrientes de salida con capacidad de respuesta al interferente de dopamina.

La señal de entrada de la Figura 12A también se ha aplicado a muestras de sangre total que incluyen múltiples concentraciones de glucosa conocidas en niveles de hematocrito de 25%, 40% o 55% (v/v). Un instrumento de referencia YSI se ha usado para determinar la concentración de glucosa de referencia (conocida) de cada muestra. La Figura 12F traza la respuesta a la dosis de una sola corriente de salida como una función de las concentraciones de glucosa conocidas para cada muestra. La única corriente de salida se ha tomado de la excitación amperométrica del ciclo de trabajo 5. La Figura 12G traza la respuesta a la dosis de las corrientes de salida promediadas como una función de las concentraciones de glucosa conocidas para cada muestra. Las corrientes de salida promediadas se han determinado mediante el promedio de las corrientes de salida obtenidas del barrido acíclico del ciclo de trabajo 6.

Como puede verse más abajo en la Tabla I, un ligero aumento se ha observado en la  $R^2$  de los valores de concentración cuando las corrientes de salida promediadas se han comparado con la única corriente de salida. Por consiguiente, las concentraciones de glucosa determinadas a partir del promedio de las corrientes de salida del barrido acíclico han sido comparables con las concentraciones de glucosa determinadas a partir de una sola corriente de salida del barrido acíclico. Las corrientes de salida promediadas del barrido acíclico han proporcionado cierto aumento en la sensibilidad del sistema según se observa a partir del aumento en los valores de pendiente de las líneas de correlación. Aumentos en el valor numérico de la pendiente reflejan un aumento en la correlación entre las corrientes de salida y la concentración real de analitos de la muestra. Por consiguiente, las concentraciones de analitos pueden determinarse a partir de la única corriente de salida y/o de corrientes de salida combinadas a través del promedio y similares. El único o varios valores de corriente de salida promediados pueden usarse para determinar la concentración de uno o más analitos en la muestra mediante el uso de uno o más tratamientos de datos y/o ecuaciones de correlación. Mientras la anterior descripción se dirige a señales de entrada que incluyen un ciclo de trabajo amperométrico y al menos uno voltamétrico, la excitación amperométrica puede reemplazarse por un barrido acíclico a partir del cual la concentración de analitos también puede determinarse. Por consiguiente, la señal de entrada no requiere un ciclo de trabajo amperométrico. Información adicional sobre la determinación de concentraciones de analitos de señales de entrada voltamétricas con compuerta puede encontrarse en el Documento de Patente de Estados Unidos 2008/0179197, titulado "Gated Voltammetry".

|                       | 25% Hematocrito | 40% Hematocrito | 55% Hematocrito |
|-----------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Única Corriente $R^2$ | 0,9957          | 0,9966          | 0,9972          |

|                                       |        |        |        |
|---------------------------------------|--------|--------|--------|
| Pendiente de Corriente Única          | 0,0223 | 0,0191 | 0,0163 |
| Corrientes Promediadas R <sup>2</sup> | 0,9964 | 0,9957 | 0,9988 |
| Pendiente de Corrientes Promediadas   | 0,0256 | 0,0222 | 0,0195 |

Tabla 1

Mientras no se muestra en las figuras, si el sistema determina a partir de las corrientes de salida obtenidas de los barridos voltamétricos que más de una especie ionizable contributiva está presente en la muestra, el sistema puede reducir la velocidad de barrido de un barrido voltamétrico para definir mejor las corrientes de salida. Por ejemplo, si picos cercanamente espaciados están presentes en las corrientes de salida de un barrido lineal, la velocidad de barrido puede reducirse de 1 V/seg a 0,5 V/seg para aumentar la resolución de corriente de salida en el rango de potencial de interés. Pueden seleccionarse otras velocidades de barrido.

La Figura 13 ilustra una representación esquemática de un sistema de biosensor 1300 que determina una concentración de analitos en una muestra de un fluido biológico mediante el uso de una señal de entrada que incluye un ciclo de trabajo amperométrico y al menos uno voltamétrico. La señal de entrada puede no tener el ciclo de trabajo amperométrico cuando al menos un ciclo de trabajo de barrido acíclico se aplica a la muestra. El sistema de biosensor 1300 incluye un dispositivo de medición 1302 y una tira de sensor 1304, que puede implementarse en cualquier instrumento analítico, incluidos un dispositivo de sobremesa, un dispositivo portátil o portable o similares. El sistema de biosensor 1300 puede utilizarse para determinar concentraciones de analitos o interferentes, incluidos aquellos de alcohol, glucosa, ácido úrico, lactato, colesterol, bilirrubina, ácidos grasos libres, triglicéridos, proteínas, centonas, fenilalanina, enzimas, acetaminofeno, dopamina y similares. Mientras se muestra una configuración particular, el sistema de biosensor 1300 puede tener otras configuraciones, incluidas aquellas con componentes adicionales.

El dispositivo de medición 1302 y la tira de sensor 1304 pueden adaptarse para implementar un sistema de sensor electroquímico o una combinación de sistema de sensor electroquímico/óptico. Los ciclos de trabajo amperométricos y voltamétricos combinados pueden mejorar la exactitud y/o precisión del sistema de biosensor 1300 mediante la reducción de corrientes de salida obtenidas de interferentes, o pueden permitir al sistema de biosensor 1300 determinar la concentración de más de una especie ionizable. Mientras se muestra una configuración particular, el sistema de biosensor 1300 puede tener otras configuraciones, incluidas aquellas con componentes adicionales.

La tira de sensor 1304 tiene una base 1306 que forma un depósito 1308 y un canal 1310 con una abertura 1312. El depósito 1308 y el canal 1310 pueden cubrirse por una tapa con una ventilación. El depósito 1308 define un volumen parcialmente contenido. El depósito 1308 puede contener una composición que ayuda a retener una muestra de líquido como, por ejemplo, polímeros hinchables o matrices de polímeros porosos. Los reactivos pueden depositarse en el depósito 1308 y/o canal 1310. Los reactivos pueden incluir una o más enzimas, sistemas de enzimas, mediadores, aglutinantes y especies similares. La tira de sensor 1304 también puede tener una interfaz de muestra 1314 dispuesta de manera adyacente al depósito 1308. La interfaz de muestra 1314 puede rodear, de manera parcial o completa, el depósito 1308. La tira de sensor 1304 puede tener otras configuraciones. Por ejemplo, la tira de sensor 1304 puede adaptarse para uso transdérmico mediante la formación del depósito 1308 a partir de material poroso o detrás de un material poroso en el cual la muestra se mantiene.

La interfaz de muestra 1314 tiene conductores conectados a al menos un electrodo de trabajo y al menos un contra electrodo. Los electrodos pueden estar sustancialmente en el mismo plano o en más de un plano como, por ejemplo, cuando son opuestos. Los electrodos pueden disponerse sobre una superficie de la base 1306 que forma el depósito 1308. Los electrodos pueden extenderse o proyectarse hacia el depósito 1308. Una capa dieléctrica puede cubrir, parcialmente, los conductores y/o electrodos. El contra electrodo puede usarse para equilibrar el potencial en el electrodo de trabajo durante el análisis. El potencial de equilibrio puede proveerse mediante la formación del contra electrodo con un material inerte como, por ejemplo, carbono, y que incluye una especie redox soluble como, por ejemplo, ferricianuro, dentro del depósito 1308. De manera alternativa, el potencial de equilibrio puede ser un potencial de referencia que se logra mediante la formación del contra electrodo a partir de un par redox de referencia como, por ejemplo, Ag/AgCl, para proveer un contra electrodo de referencia combinado. La interfaz de muestra 1314 puede tener otros electrodos y conductores. La interfaz de muestra 1314 puede tener uno o más portales ópticos o aberturas para ver la muestra. La interfaz de muestra 1314 puede tener otros componentes y configuraciones.

El dispositivo de medición 1302 incluye circuitos eléctricos 1316 conectados a una interfaz de sensor 1318 y a una visualización 1320. Los circuitos eléctricos 1316 incluyen un procesador 1322 conectado a un generador de señal 1324 y un medio de almacenamiento 1328. El dispositivo de medición 1302 puede tener otros componentes y configuraciones.

El generador de señal 1324 provee una señal de entrada eléctrica a la interfaz de sensor 1318 en respuesta al procesador 1322. La señal de entrada eléctrica puede transmitirse por la interfaz de sensor 1318 a la interfaz de muestra 1314 para aplicar la señal de entrada eléctrica a la muestra del fluido biológico. La señal de entrada

- eléctrica puede ser un potencial o corriente y puede ser constante, variable o una combinación de ellos como, por ejemplo, cuando una señal CA se aplica con un desplazamiento de señal CD. La señal de entrada eléctrica puede aplicarse como un solo impulso o en múltiples impulsos, secuencias o ciclos. La señal de entrada eléctrica puede incluir un ciclo de trabajo amperométrico y al menos uno voltamétrico. La señal de entrada eléctrica puede no tener un ciclo de trabajo amperométrico cuando al menos un ciclo de trabajo de barrido acíclico se aplica a la muestra. La señal de entrada eléctrica puede incluir al menos tres ciclos de trabajo amperométricos y al menos dos ciclos de trabajo de barrido acíclico. El generador de señal 1324 también puede registrar una señal de salida de la interfaz de sensor como un generador-registrador.
- El medio de almacenamiento 1328 puede ser una memoria magnética, óptica o de semiconductor, otro dispositivo de almacenamiento legible por procesador o similares. El medio de almacenamiento 1328 puede ser un dispositivo de memoria fijo, un dispositivo de memoria extraíble como, por ejemplo, una tarjeta de memoria, accesible de manera remota o similares.
- El procesador 1322 implementa el análisis de analitos mediante el uso de un código de software legible por ordenador y datos almacenados en el medio de almacenamiento 1328. El procesador 1322 puede iniciar el análisis de analitos en respuesta a la presencia de la tira de sensor 1304 en la interfaz de sensor 1318, la aplicación de una muestra a la tira de sensor 1304, en respuesta a la entrada de usuario, o similares. El procesador 1322 dirige el generador de señal 1324 para proveer la señal de entrada eléctrica a la interfaz de sensor 1318.
- El procesador 1322 recibe la señal de salida de la interfaz de sensor 1318. La señal de salida se genera en respuesta a la reacción redox de la especie ionizable en la muestra. El procesador 1322 mide la señal de salida con capacidad de respuesta a los ciclos de trabajo amperométricos y/o voltamétricos de la señal de entrada generada a partir del generador de señal 1324. El procesador 1322 analiza las corrientes de salida de una o más entradas voltamétricas para determinar si uno o más interferentes están presentes en la muestra y/o si la respuesta no lineal está ocurriendo. El procesador 1322 puede entonces ordenar al generador de señal 1324 que ajuste el potencial y/o la velocidad de barrido de uno o más ciclos de trabajo amperométricos o voltamétricos.
- La señal de salida de la señal de entrada ajustada se correlaciona con la concentración de al menos una especie ionizable en la muestra mediante el uso de una o más ecuaciones de correlación en el procesador 1322. El procesador 1322 puede corregir la concentración de una especie ionizable con la concentración de otra especie ionizable. Los resultados del análisis de analitos pueden emitirse a la visualización 1320 y pueden almacenarse en el medio de almacenamiento 1328.
- Las ecuaciones de correlación entre especies ionizables y señales de salida pueden representarse de manera gráfica, matemática, una combinación de ellas, o similares. Las ecuaciones de correlación pueden representarse por una tabla de números de programa (PNA, por sus siglas en inglés), otra tabla de consulta o similares que se almacena en el medio de almacenamiento 1328. Instrucciones sobre la implementación del análisis pueden proveerse por el código de software legible por ordenador almacenado en el medio de almacenamiento 1328. El código puede ser un código de objeto o cualquier otro código que describa o controle la funcionalidad descrita en la presente memoria. Los datos del análisis pueden someterse a uno o más tratamientos de datos, incluida la determinación de velocidades de desintegración, constantes K, relaciones y similares en el procesador 1322.
- La interfaz de sensor 1318 tiene contactos que se conectan o comunican eléctricamente con los conductores en la interfaz de muestra 1314 de la tira de sensor 1304. La interfaz de sensor 1318 transmite la señal de entrada eléctrica del generador de señal 1324 a través de los contactos a los conectores en la interfaz de muestra 1314. La interfaz de sensor 1318 también transmite la señal de salida de la muestra a través de los contactos al procesador 1322 y/o generador de señal 1324.
- La visualización 1320 puede ser analógica o digital. La visualización 1320 puede ser una visualización LCD, LED, OLED, fluorescente al vacío u otra visualización adaptada para mostrar una lectura numérica. Pueden usarse otras visualizaciones. La visualización 1320 se comunica eléctricamente con el procesador 1322. La visualización 1320 puede ser independiente del dispositivo de medición 1302 como, por ejemplo, cuando está en comunicación inalámbrica con el procesador 1322. De manera alternativa, la visualización 1320 puede eliminarse del dispositivo de medición 1302 como, por ejemplo, cuando el dispositivo de medición 1302 se comunica eléctricamente con un dispositivo informático remoto, bomba de dosificación de medicación y similares.
- Durante el uso, una muestra de líquido para el análisis se transfiere al depósito formado por el depósito 1308 mediante la introducción del líquido en la abertura 1312. La muestra de líquido fluye a través del canal 1310 y llena el depósito 1308 mientras expulsa el aire previamente contenido. La muestra de líquido reacciona químicamente con los reactivos depositados en el canal 1310 y/o depósito 1308.
- Las siguientes definiciones se incluyen para proveer una comprensión clara y coherente de la memoria descriptiva.
- El término "barrido lineal" se define como una excitación voltamétrica donde la tensión varía en una sola dirección "hacia adelante" a una velocidad fija como, por ejemplo, de -0,5 V a + 0,5 V para proveer un rango de barrido de 1,0 V. El rango de barrido puede cubrir los estados reducido y oxidado de un par redox de modo que ocurre una transición de un estado al otro. Un barrido lineal puede ser continuo o puede aproximarse por una serie de cambios



incrementales en el potencial. Si los incrementos ocurren de forma muy cercana juntos en el tiempo, corresponden a un barrido lineal continuo. Por consiguiente, la aplicación de un cambio de potencial que se aproxima a un cambio lineal puede considerarse un barrido lineal.

5 El término "barrido cíclico" se define como una excitación voltamétrica que combina un barrido lineal hacia adelante y un barrido inverso lineal, donde el rango de barrido incluye los picos de oxidación y reducción de un par redox. Por ejemplo, la variación del potencial en una manera cíclica de -0,5 V a +0,5 V y otra vez a -0,5 V es un ejemplo de un barrido cíclico para el par redox ferricianuro/ferrocianuro según su uso en un sensor de glucosa, donde ambos picos de oxidación y reducción se incluyen en el rango de barrido. Los barridos hacia adelante e inverso pueden aproximarse por una serie de cambios incrementales en el potencial. Por consiguiente, la aplicación de un cambio de potencial que se aproxima a un cambio cíclico puede considerarse un barrido cíclico.

10 El término "barrido acíclico" se define en un aspecto como una excitación voltamétrica que incluye más de un pico de corriente hacia adelante e inversa que el otro pico de corriente. Por ejemplo, un barrido que incluye barridos hacia adelante e inverso lineal donde el barrido hacia adelante comienza a una tensión diferente que la que tiene lugar donde el barrido inverso se detiene como, por ejemplo, de -0,5 V a +0,5 V y otra vez a +0,25 V, es un ejemplo de un barrido acíclico. En otro ejemplo, un barrido acíclico puede comenzar y finalizar a sustancialmente la misma tensión cuando el barrido comienza, como máximo, a  $\pm 20$ ,  $\pm 10$  o  $\pm 5$  mV lejos del potencial formal  $E^{\circ}$  de un par redox. En otro aspecto, un barrido acíclico se define como una excitación voltamétrica que incluye barridos hacia adelante y lineal inverso que excluyen sustancialmente los picos de corriente de salida de oxidación y reducción de un par redox. Por ejemplo, la excitación puede comenzar, invertirse y finalizar dentro de la región DLC de un par redox y, por consiguiente, excluir los picos de corriente de salida de oxidación y reducción del par. Los barridos hacia adelante e inverso pueden aproximarse por una serie de cambios incrementales en el potencial. Por consiguiente, la aplicación de un cambio de potencial que se aproxima a un cambio acíclico puede considerarse un barrido acíclico.

15 Los términos "barrido rápido" y "velocidad de barrido rápida" se definen como un barrido donde la tensión cambia a una velocidad de al menos 176 mV/seg. Las velocidades de barrido rápidas preferibles son velocidades mayores que 200, 500, 1.000 o 2.000 mV/seg.

20 Los términos "barrido lento" y "velocidad de barrido lenta" se definen como un barrido donde la tensión cambia a una velocidad de, como máximo, 175 mV/seg. Las velocidades de barrido lentas preferibles son velocidades menores que 150, 100, 50 o 10 mV/seg.

**REIVINDICACIONES**

1. Un método para medir un analito en una muestra, caracterizado por que el método comprende:
 

5 aplicar a la muestra de una señal de entrada que comprende un primer ciclo de trabajo que incluye una excitación amperométrica o un barrido acíclico y una primera relajación y un segundo ciclo de trabajo que incluye una excitación voltamétrica y una segunda relajación;

detectar una señal de salida, la señal de salida incluyendo corrientes de salida con capacidad de respuesta a la excitación amperométrica o barrido acíclico y corrientes de salida con capacidad de respuesta a la excitación voltamétrica;

10 ajustar un potencial de la excitación amperométrica o un rango de barrido del barrido acíclico en respuesta a las corrientes de salida con capacidad de respuesta a la excitación voltamétrica; y

correlacionar una porción de la señal de salida correspondiente a dichas corrientes de salida con capacidad de respuesta a la excitación amperométrica o barrido acíclico y corrientes de salida con capacidad de respuesta a la excitación voltamétrica, con una concentración de al menos un analito en la muestra.
- 15 2. El método de la reivindicación 1, que comprende correlacionar la porción de la señal de salida que incluye al menos una corriente de salida con capacidad de respuesta a la excitación amperométrica o barrido acíclico con la concentración del al menos un analito en la muestra.
- 20 3. El método de la reivindicación 1, en donde cuando el primer ciclo de trabajo incluye la excitación amperométrica, la señal de entrada además incluye un tercer ciclo de trabajo que tiene un barrido acíclico y una tercera relajación,
 

el método además comprende el ajuste de un potencial del barrido acíclico del tercer ciclo de trabajo en respuesta a las corrientes de salida con capacidad de respuesta a la excitación voltamétrica, y

preferiblemente donde el método comprende correlacionar la porción de la señal de salida que incluye al menos una corriente de salida con capacidad de respuesta al barrido acíclico del tercer ciclo de trabajo con la concentración del al menos un analito en la muestra.
- 25 4. El método de la reivindicación 1, 2 o 3 donde el ajuste del potencial reduce corrientes de salida con capacidad de respuesta a una segunda especie ionizable contributiva en relación con corrientes de salida con capacidad de respuesta a una primera especie ionizable contributiva en la señal de salida, y
 

preferiblemente donde el ajuste del potencial reduce la no linealidad de las corrientes de salida con capacidad de respuesta a la primera especie ionizable contributiva.
- 30 5. El método de la reivindicación 4, que comprende correlacionar la porción de la señal de salida que incluye al menos una corriente de salida con capacidad de respuesta a la primera especie ionizable contributiva con la concentración del al menos un analito en la muestra.
- 35 6. El método de la reivindicación 1, 2 o 3, que además comprende comparar la porción de la señal de salida que incluye al menos una corriente de salida con capacidad de respuesta a una primera especie ionizable contributiva y la porción de la señal de salida que incluye al menos una corriente de salida con capacidad de respuesta a una segunda especie ionizable contributiva para proveer una concentración de la segunda especie ionizable contributiva.
7. El método de la reivindicación 4, 5 o 6 donde la excitación voltamétrica del segundo ciclo de trabajo es un barrido lineal y
 

preferiblemente donde el método además comprende identificar la primera especie ionizable contributiva con un tratamiento de datos derivado de las corrientes de salida con capacidad de respuesta a la excitación voltamétrica.
- 40 8. El método de la reivindicación 4, 5 o 6 donde la excitación voltamétrica del segundo ciclo de trabajo es un barrido acíclico que tiene una excitación hacia adelante y una excitación inversa, y
 

preferiblemente, el método además comprende identificar la primera especie ionizable contributiva con una relación de las corrientes de salida con capacidad de respuesta a la excitación hacia adelante del barrido acíclico.
- 45 9. El método de cualquiera de las reivindicaciones 4 a 8, donde la segunda especie ionizable contributiva es un interferente.
10. El método de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que además comprende ajustar una velocidad de barrido voltamétrico en respuesta a las corrientes de salida con capacidad de respuesta a la excitación voltamétrica.
11. Un dispositivo de medición (1302) para determinar la concentración de un analito en una muestra, que comprende:

una interfaz de sensor (1318) que incluye al menos dos contactos; y

circuitos eléctricos que establecen una comunicación eléctrica entre los al menos dos contactos y un generador de señal (1324), donde los circuitos eléctricos tienen un procesador (1322) en comunicación eléctrica con el generador de señal (1324) y un medio de almacenamiento de datos (1328),

5 donde el procesador (1322) se configura para detectar una señal de salida en los al menos dos contactos,

donde el procesador (1322) se configura para correlacionar una porción de la señal de salida con una concentración de al menos un analito en la muestra,

10 donde el procesador (1322) se configura para aplicar una señal de entrada del generador de señal (1324) a los al menos dos contactos, donde la señal de entrada incluye un segundo ciclo de trabajo que tiene una excitación voltamétrica y una segunda relajación,

caracterizado por que la señal de entrada además incluye un primer ciclo de trabajo que tiene una excitación amperométrica o un barrido acíclico y una primera relajación,

15 donde el procesador (1322) se configura para ajustar un potencial de la excitación amperométrica o un rango de barrido del barrido acíclico en respuesta a las corrientes de salida con capacidad de respuesta a la excitación voltamétrica, y la señal de salida incluye corrientes de salida con capacidad de respuesta a la excitación amperométrica o barrido acíclico y corrientes de salida con capacidad de respuesta a la excitación voltamétrica.

12. El dispositivo de medición de la reivindicación 11, donde el dispositivo se configura para llevar a cabo el método de cualquiera de las reivindicaciones 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 10.

20 13. El dispositivo de medición de la reivindicación 11, donde el dispositivo se configura para llevar a cabo el método de la reivindicación 4, 5 o 6, y donde la excitación voltamétrica del procesador (1322) se configura para aplicar un barrido acíclico que tiene una excitación hacia adelante y una excitación inversa.

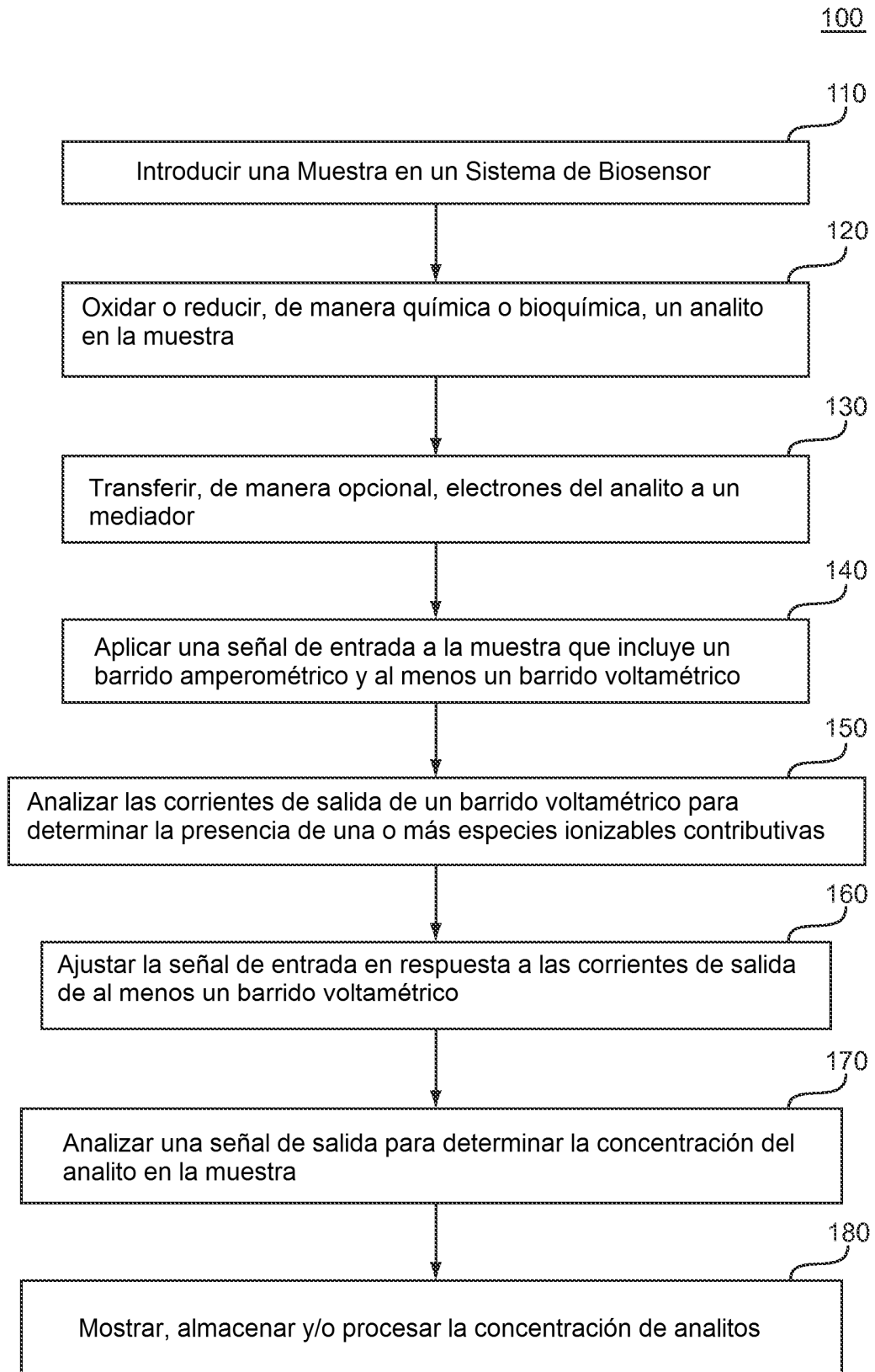


Fig. 1

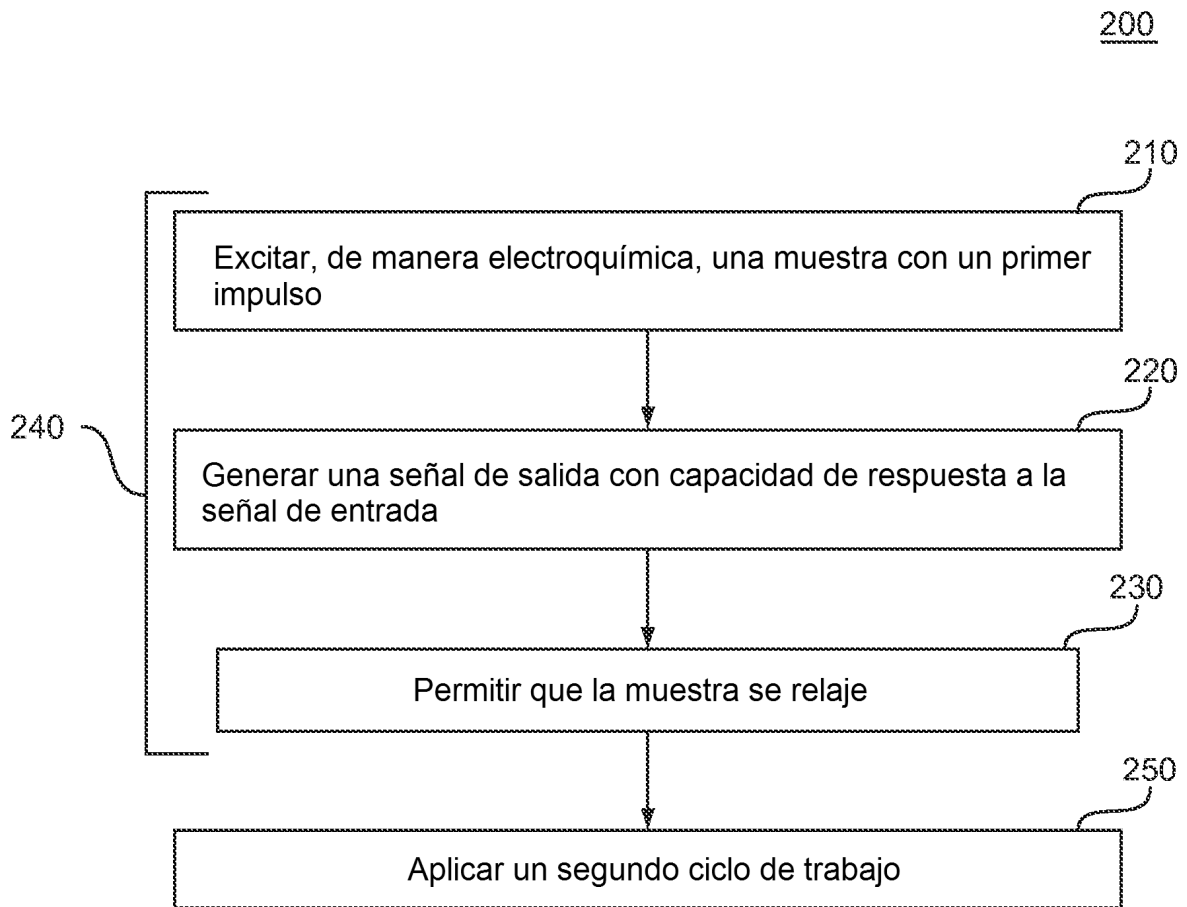


Fig.2

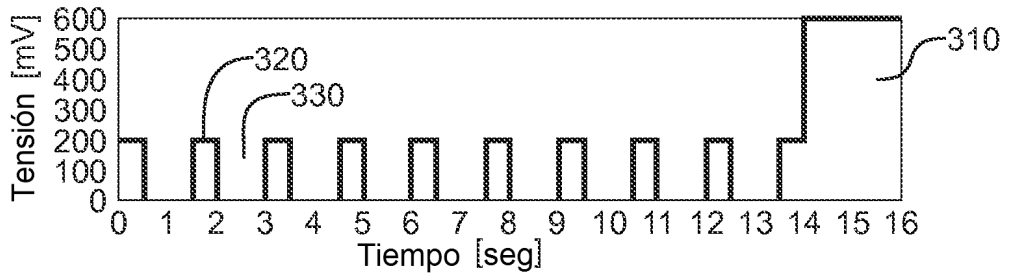


Fig. 3A

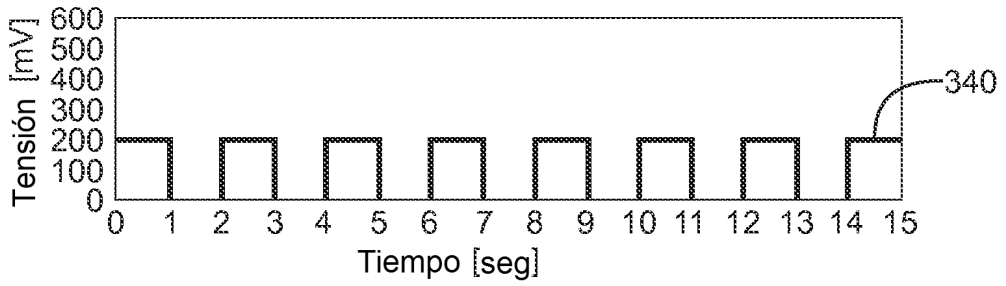


Fig. 3B

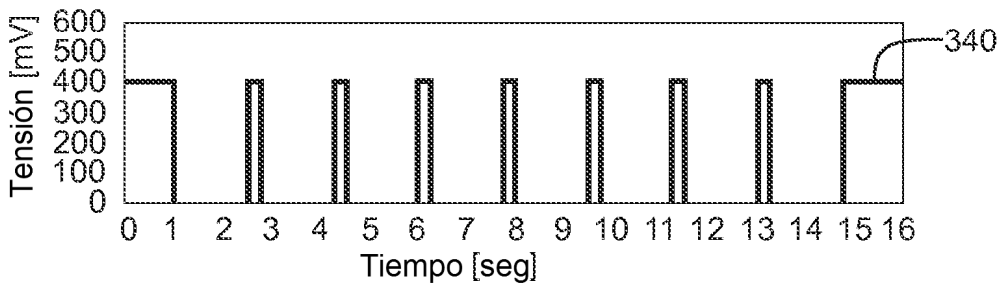


Fig. 3C

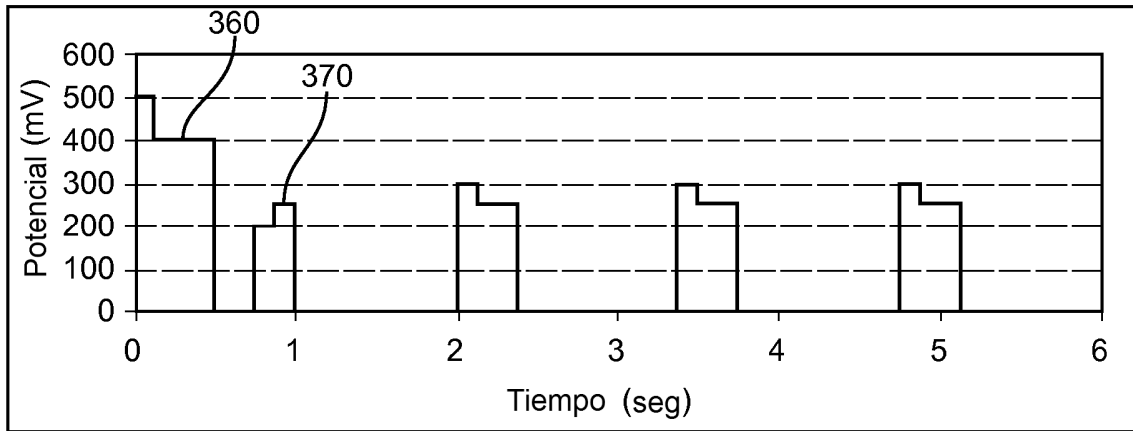


Fig. 3D

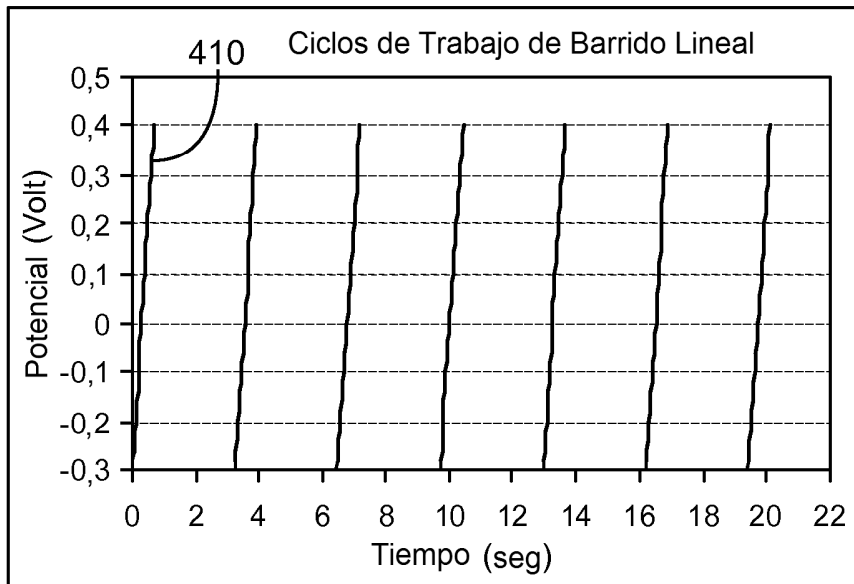


Fig. 4A

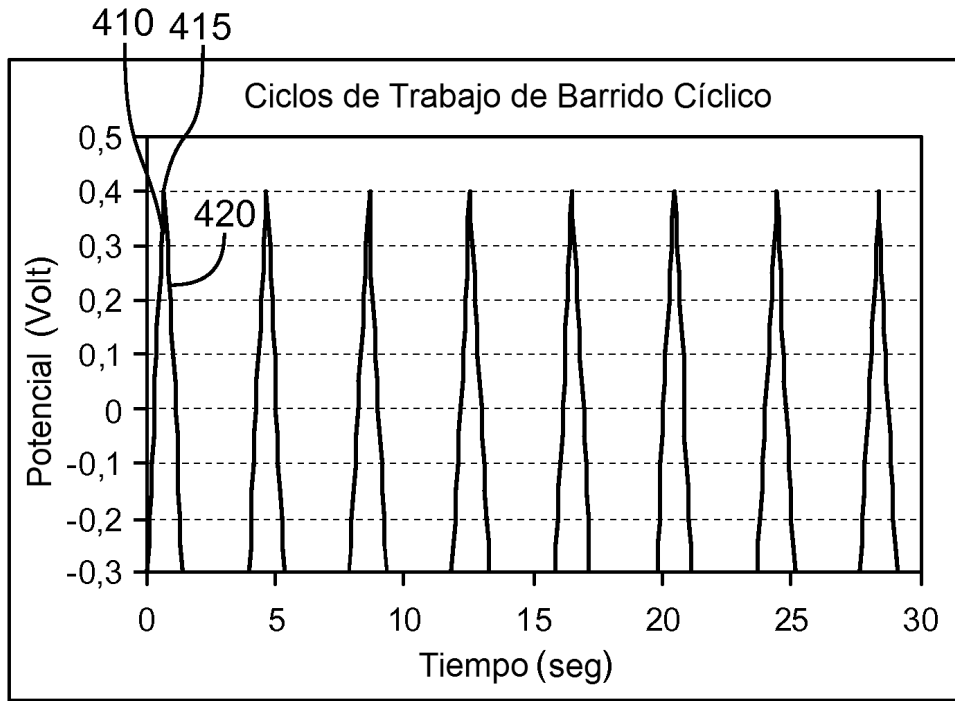


Fig.4B

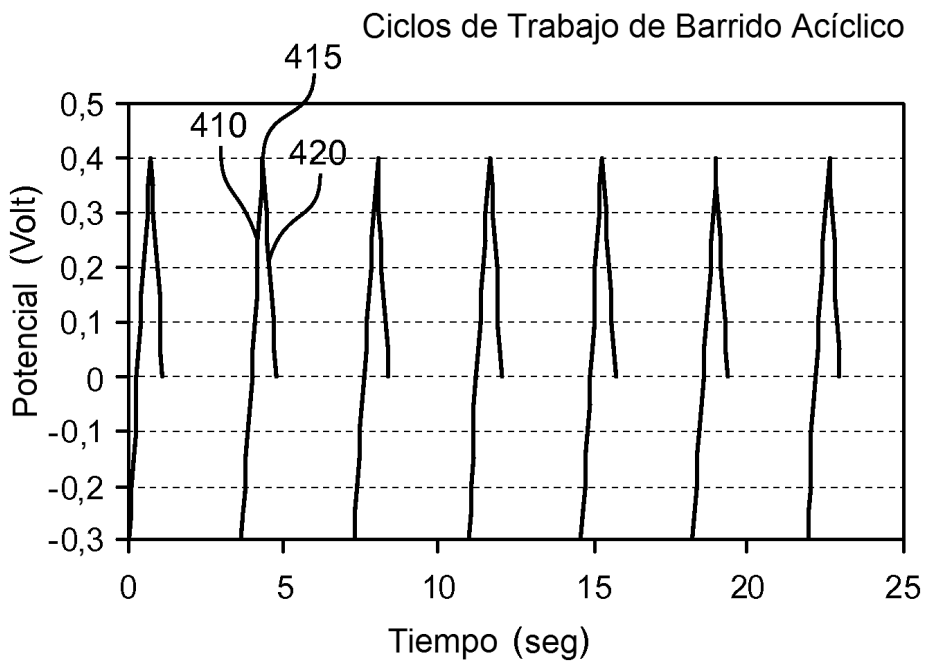


Fig.4C



Ciclos de Trabajo de Barrido Acíclico Corto

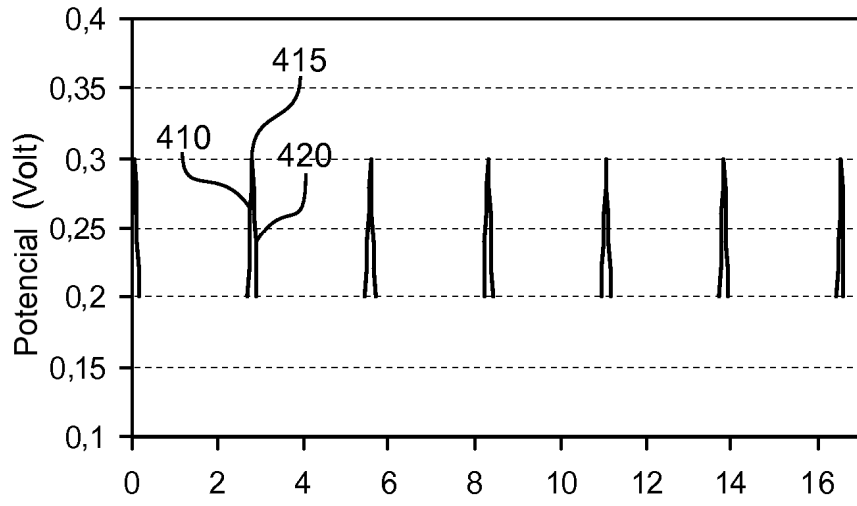


Fig.4D

Excitaciones Cíclicas y Acíclicas

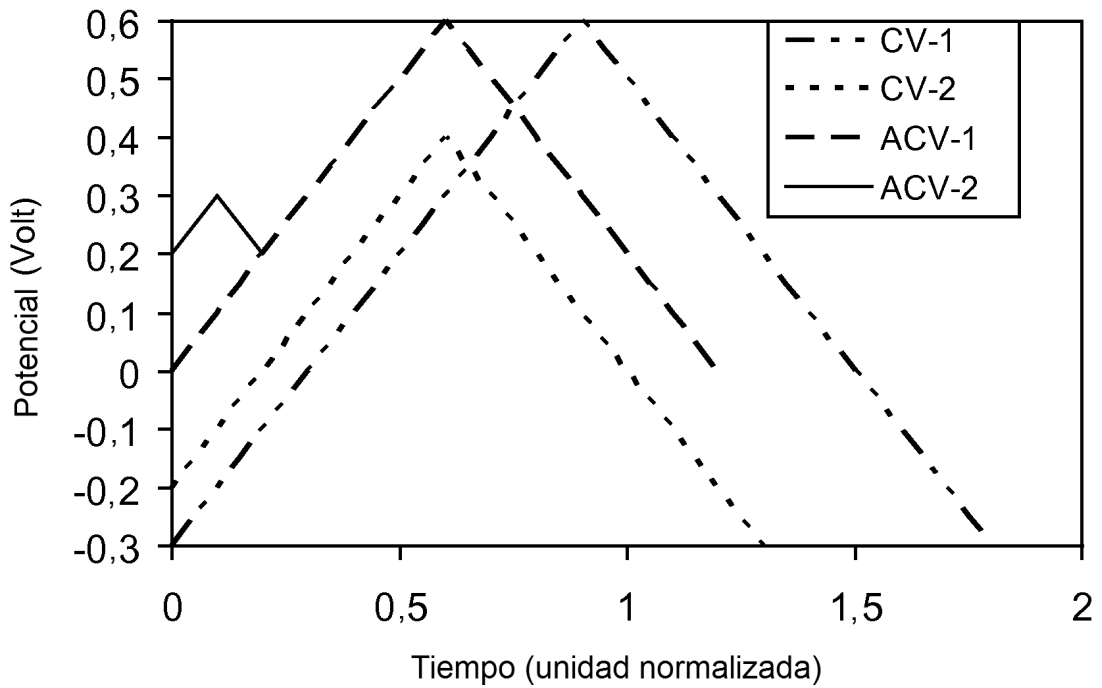


Fig.4E

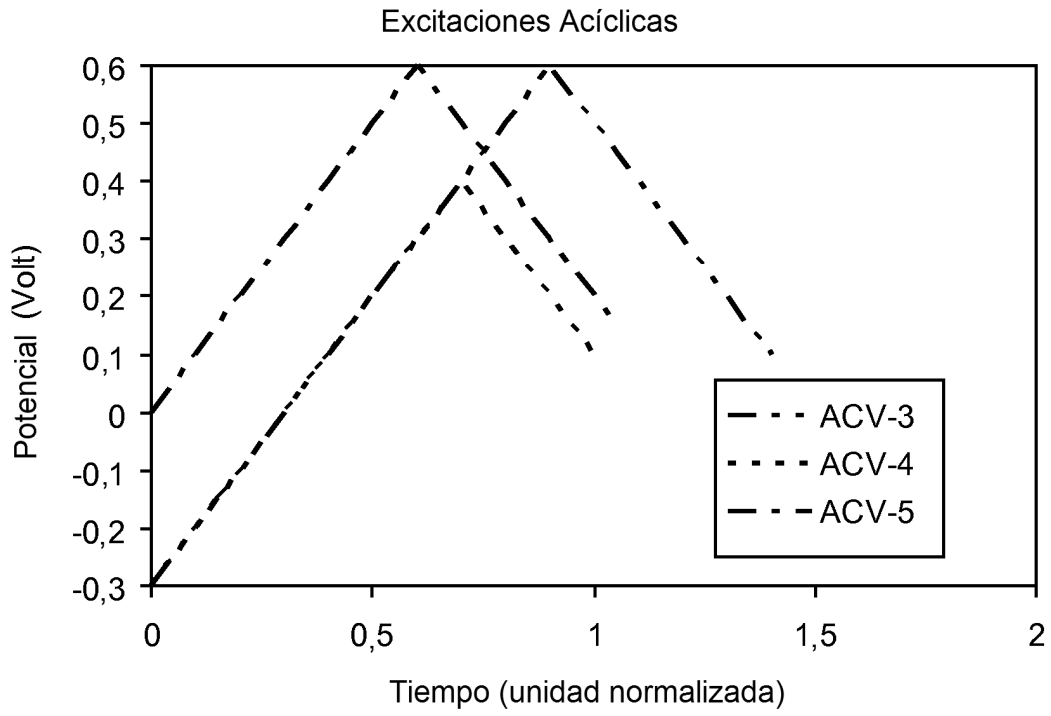


Fig.4F

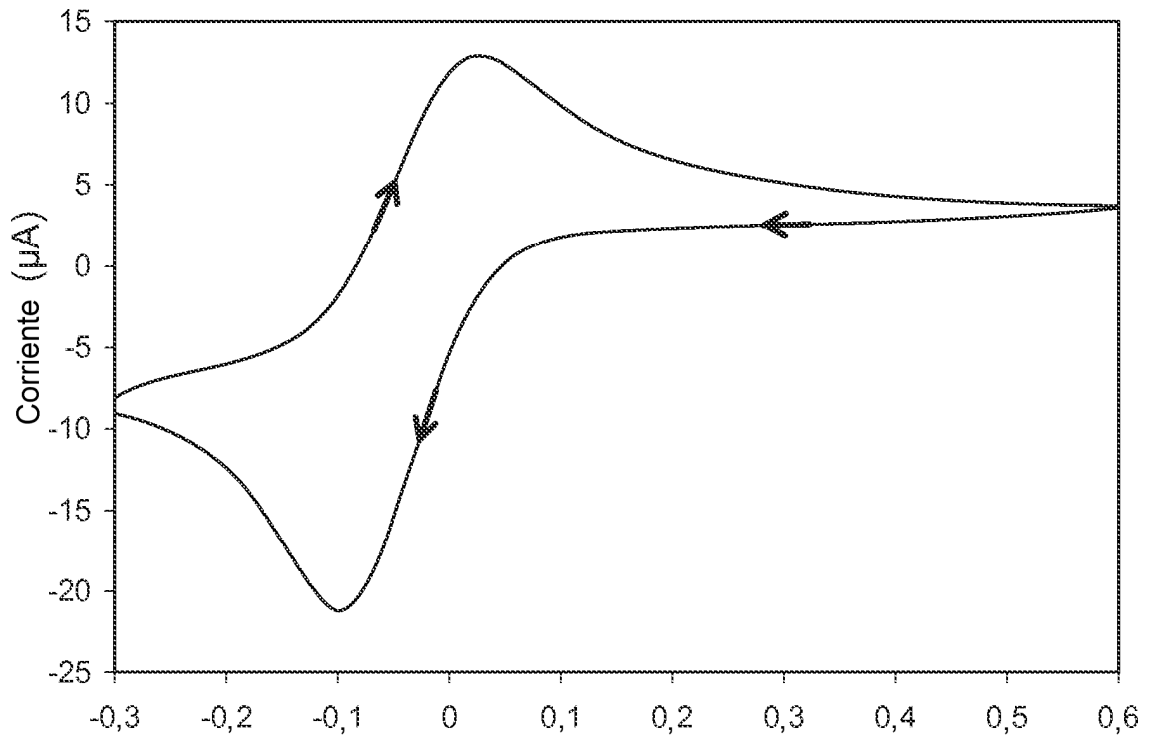


Fig.5A

Comparación de Barridos Cíclico y Acíclico, 0,025 V/seg

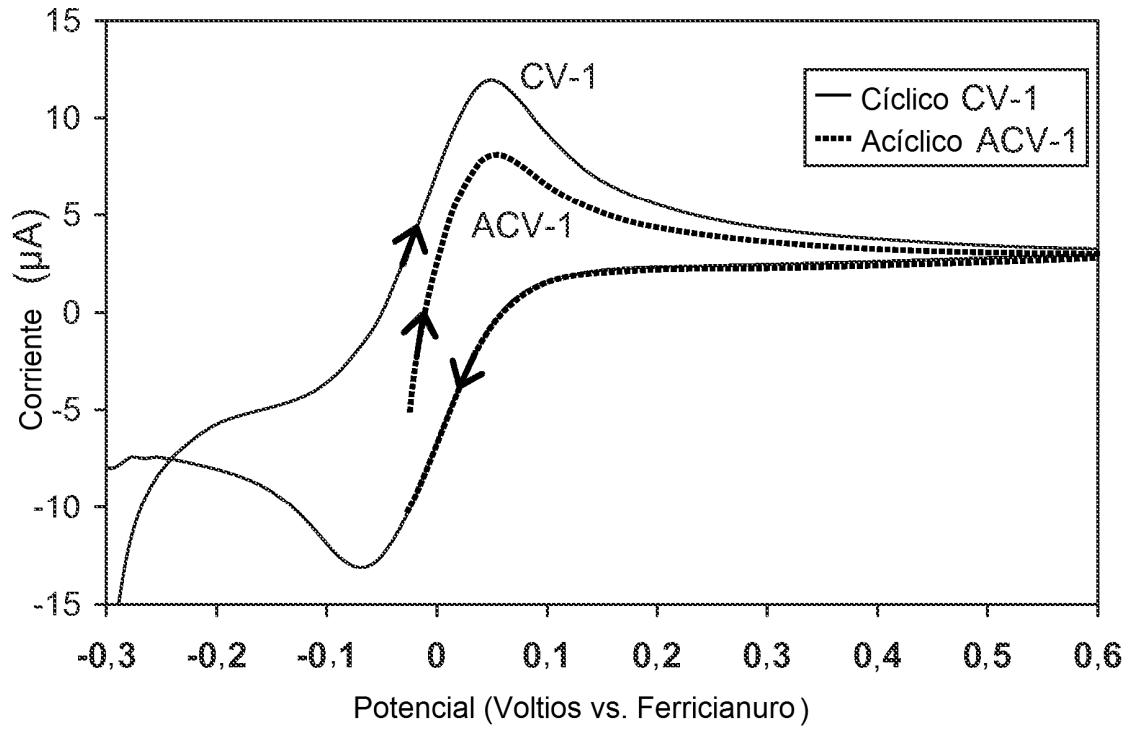


Fig. 5B

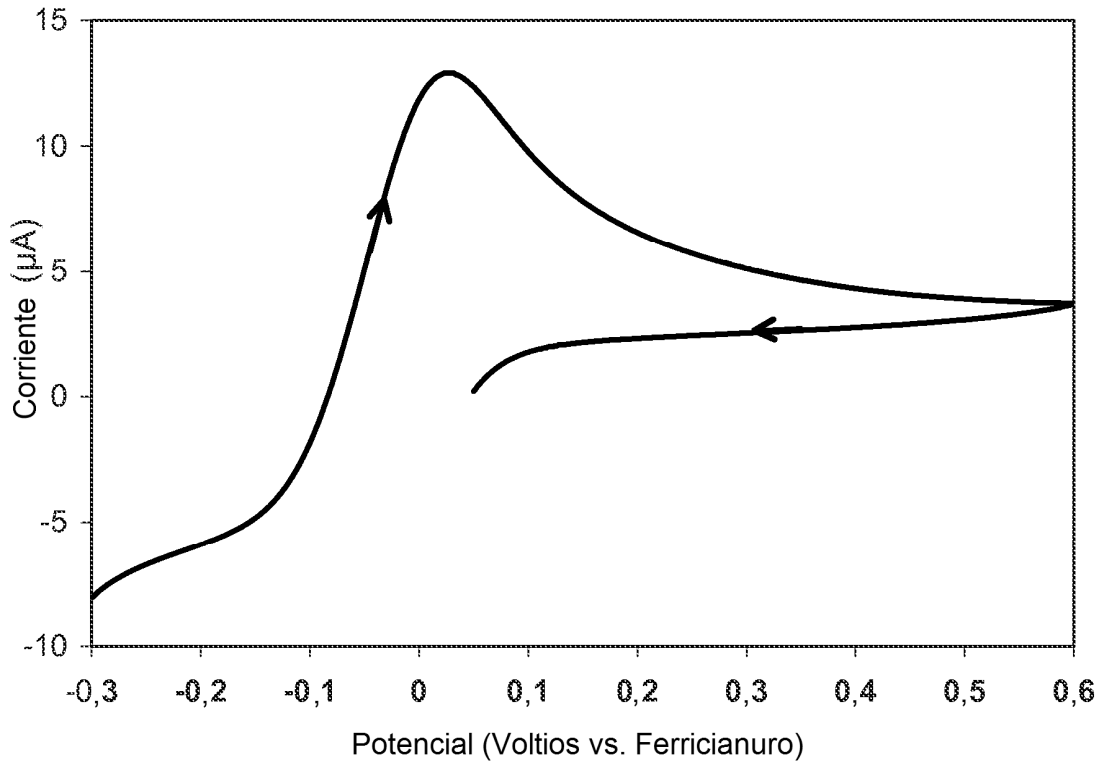


Fig. 5C

Voltametría Cíclica y Acíclica con Velocidad de Barrido Rápida,  
1V/seg, 100 mg/dL

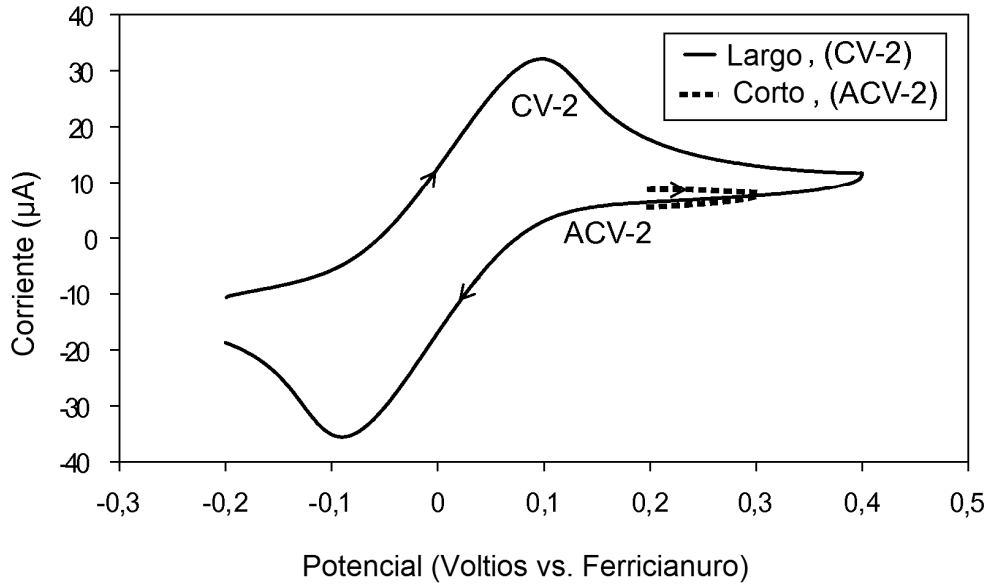


Fig. 5D

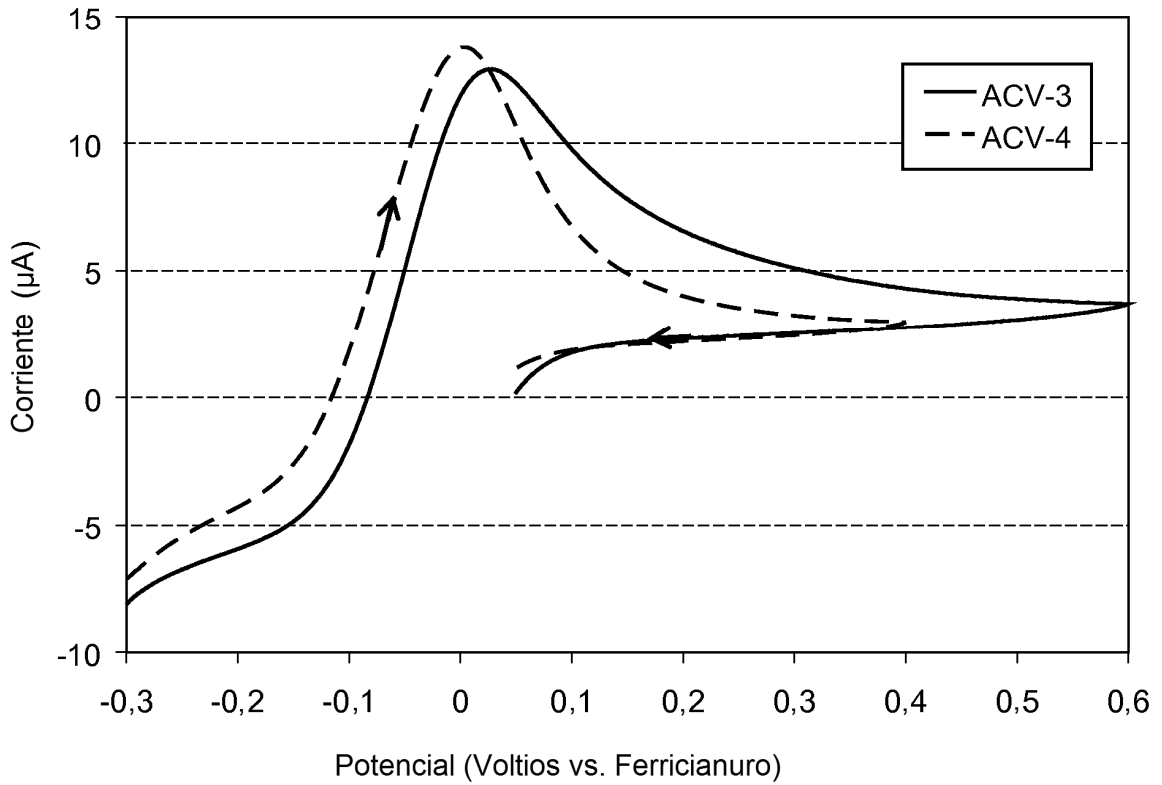


Fig. 5E

Comparación de Cíclico y Acíclico, 0,025 V/seg

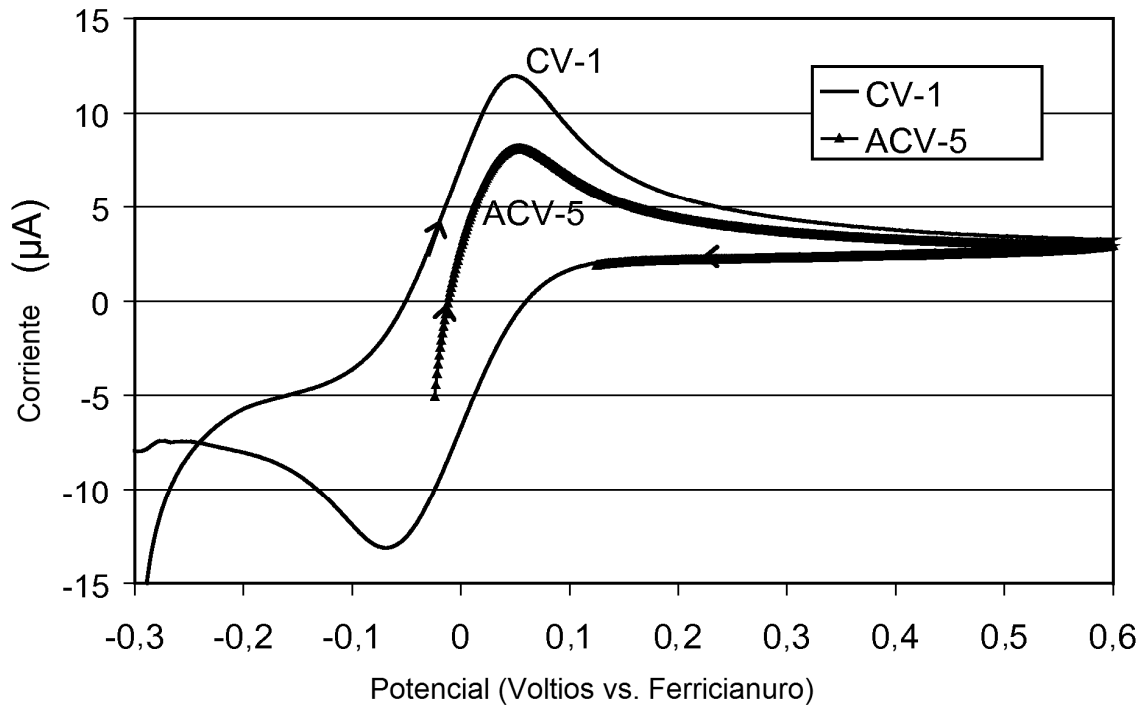


Fig.5F

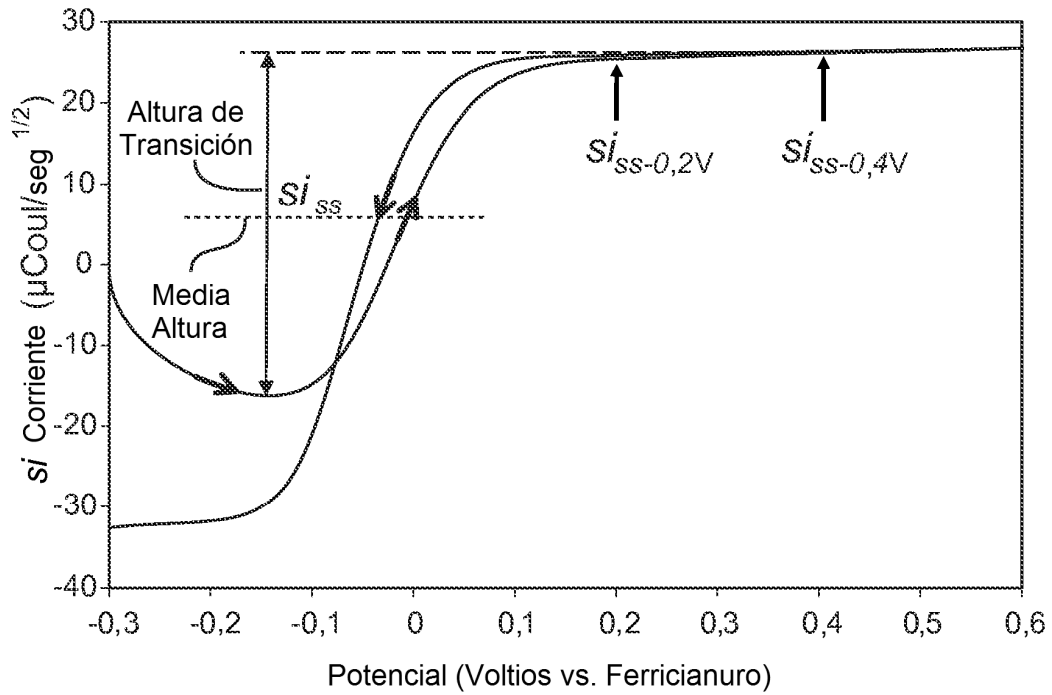


Fig.6A

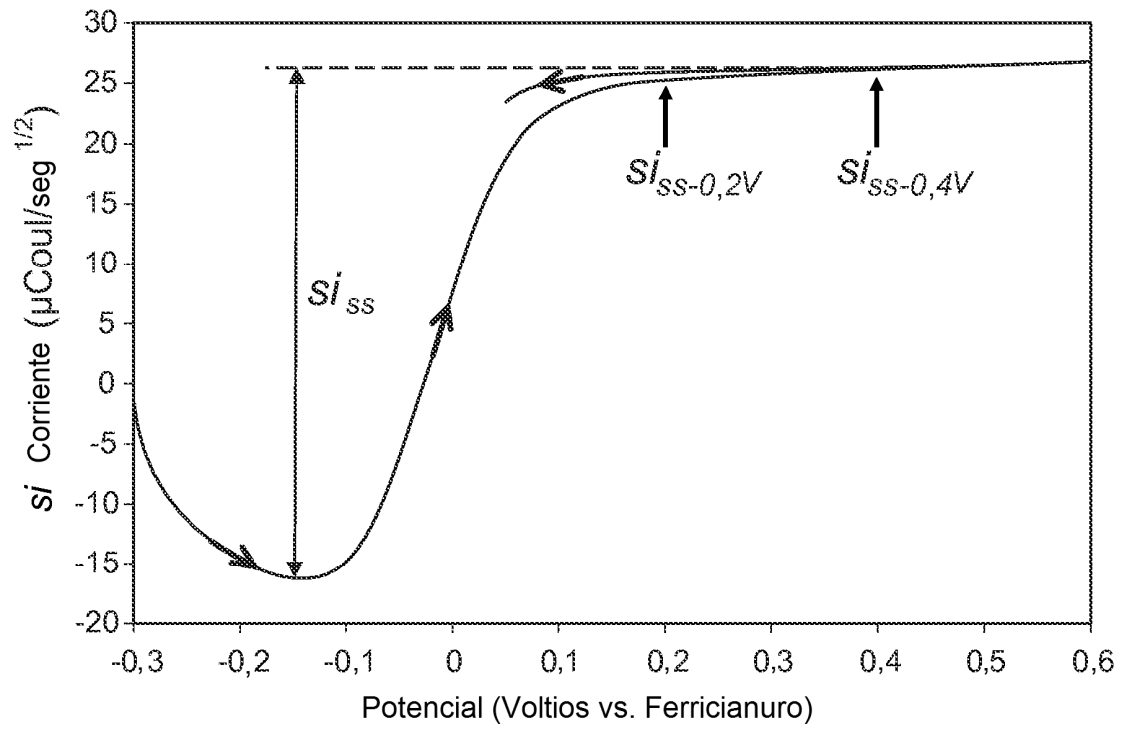


Fig. 6B

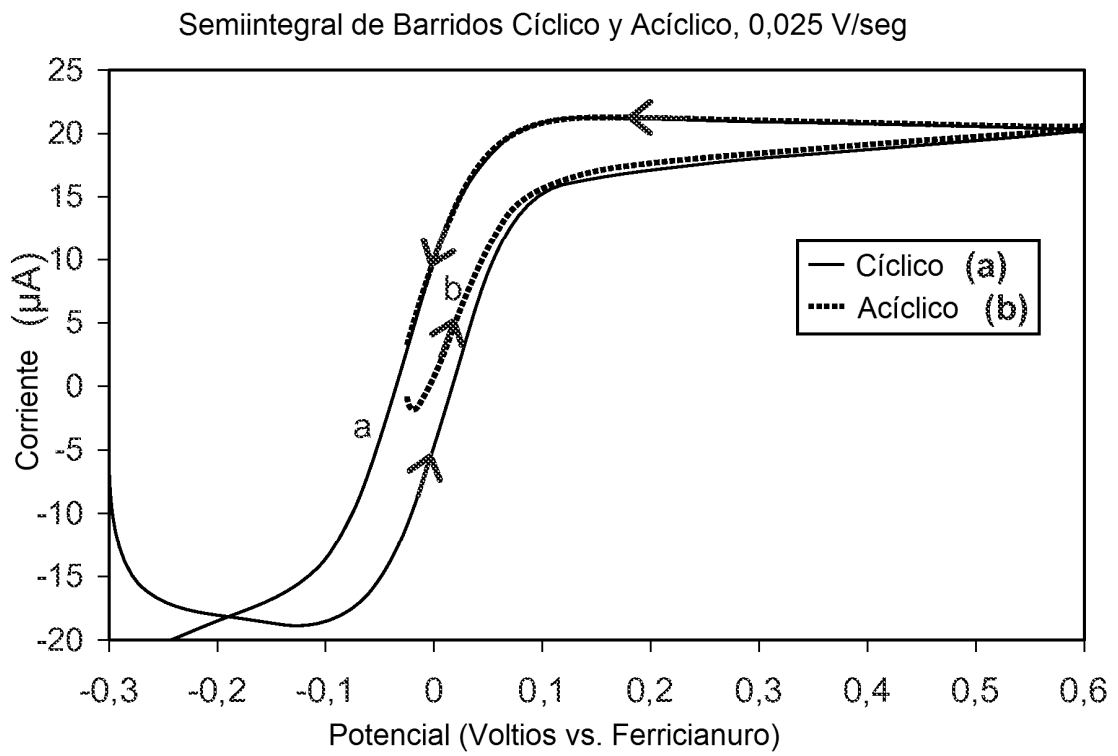


Fig. 6C

Semiintegrales de Voltametría con Velocidad de Barrido Rápida,  
1V/seg, 100 mg/dL

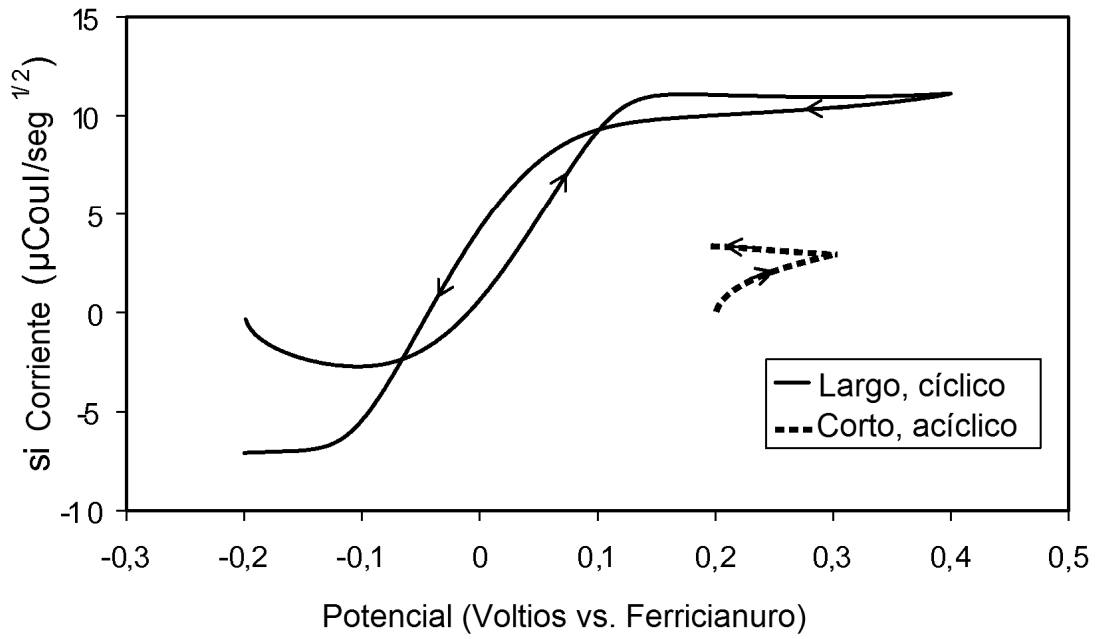


Fig.6D

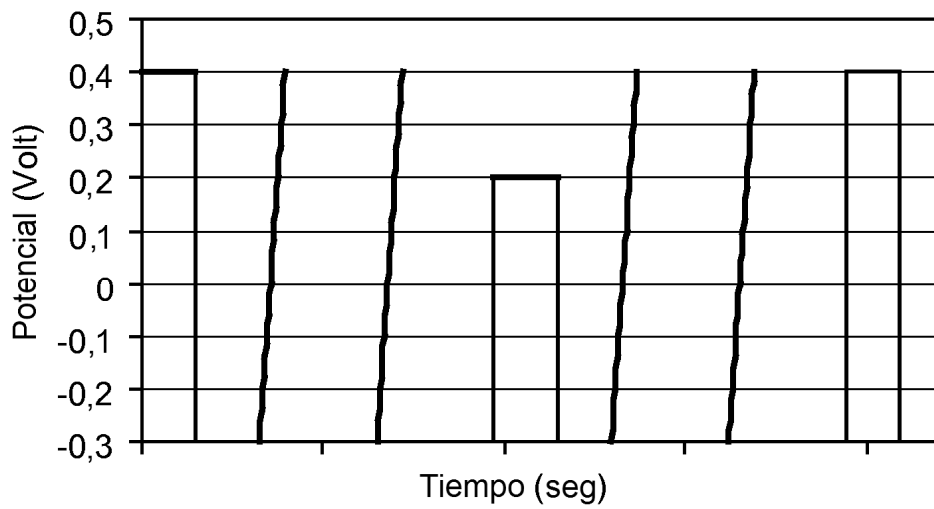


Fig.7A

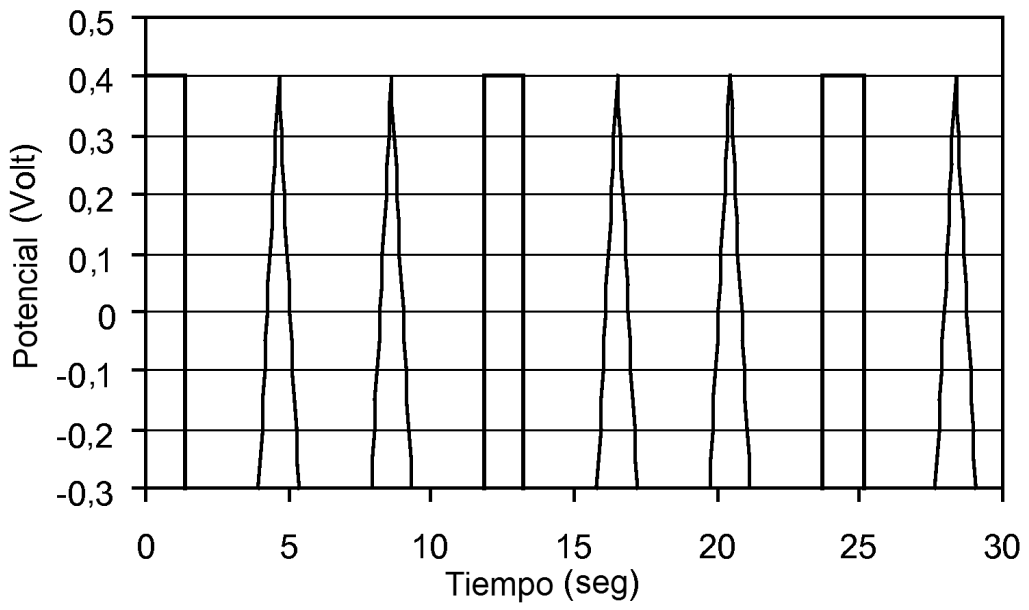


Fig. 7B

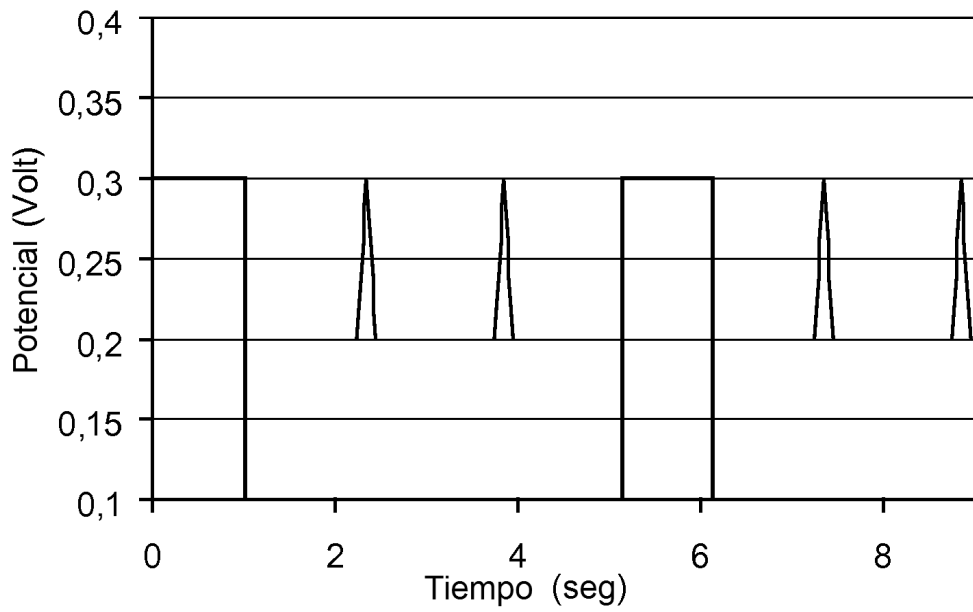


Fig. 7C



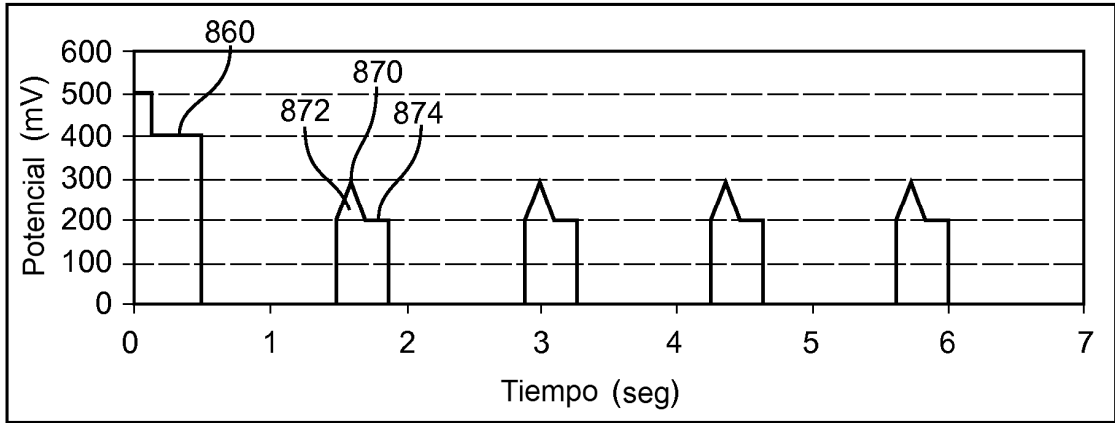


Fig.8A

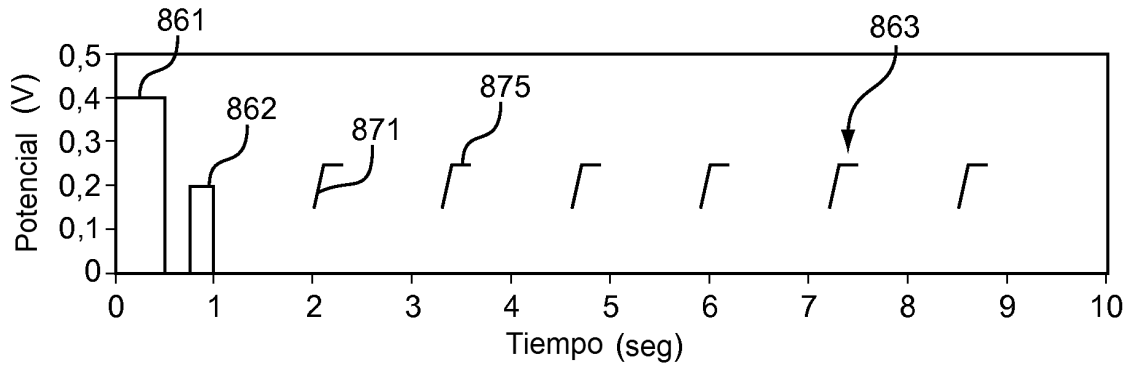


Fig.8B

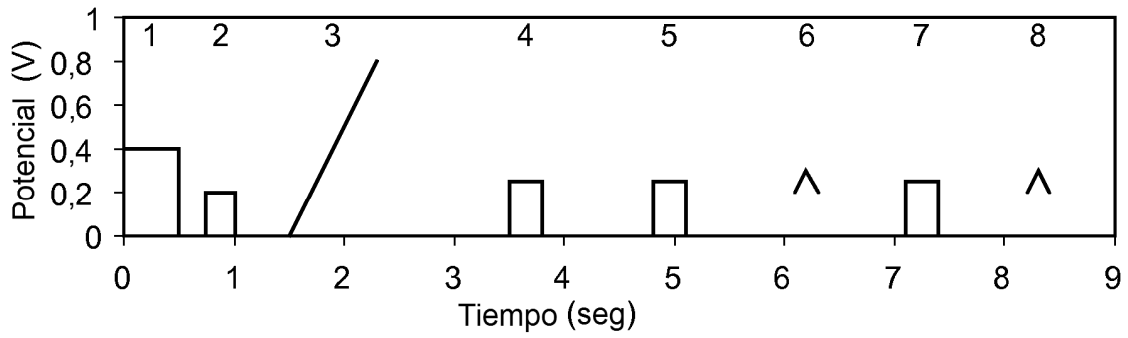


Fig. 9A

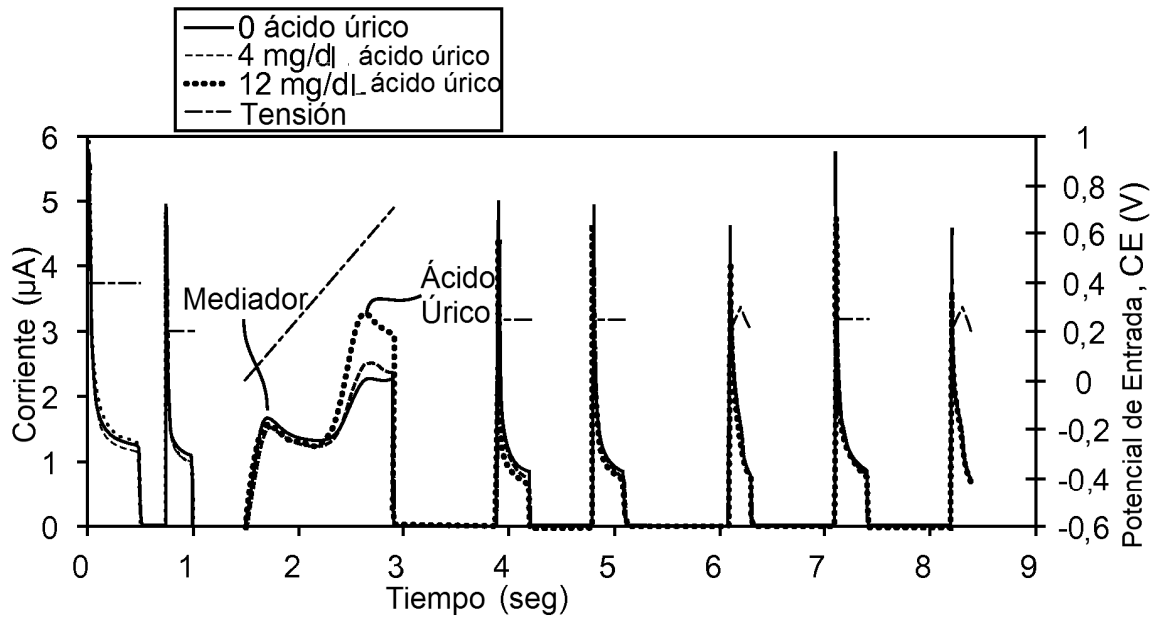
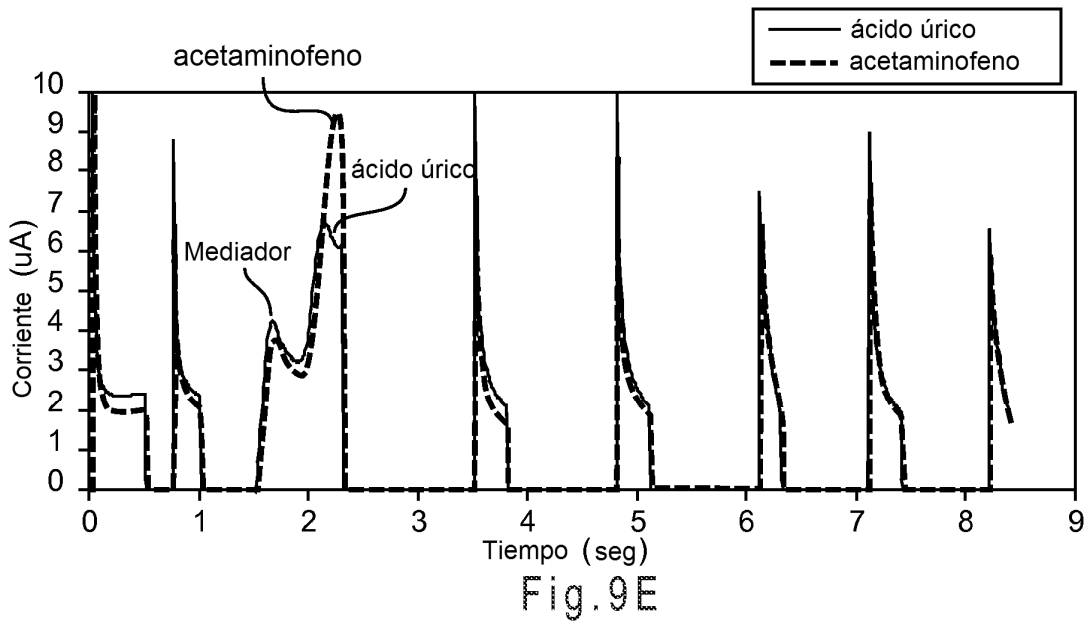
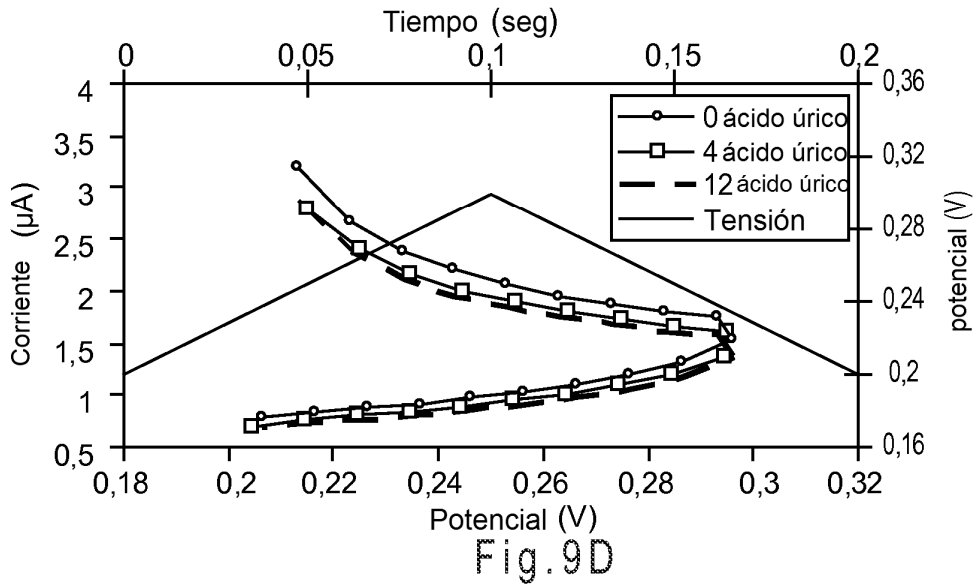
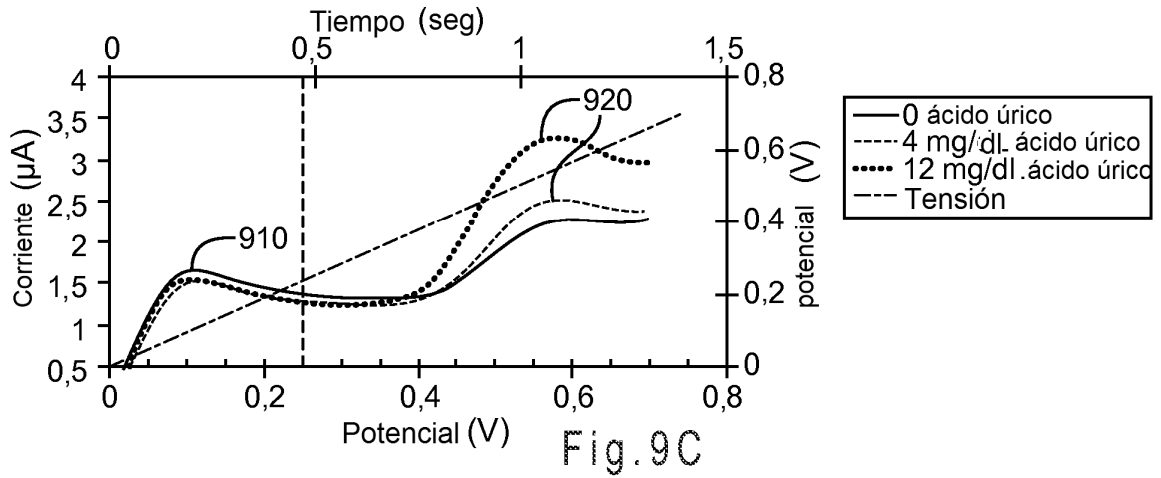


Fig. 9B



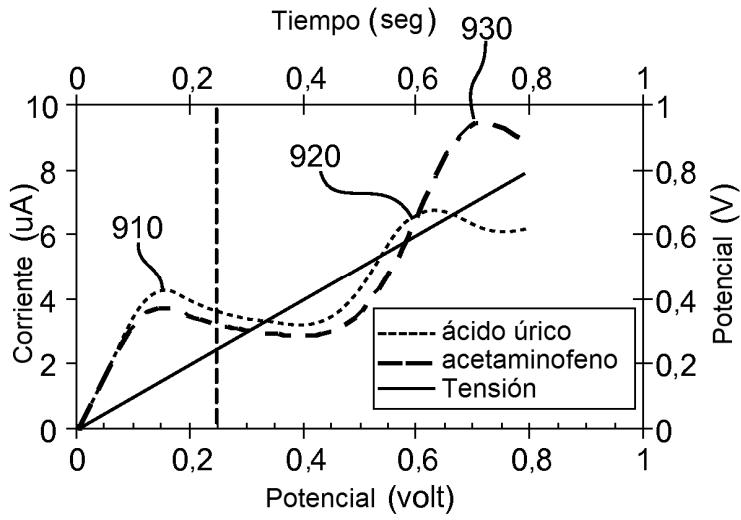


Fig. 9F

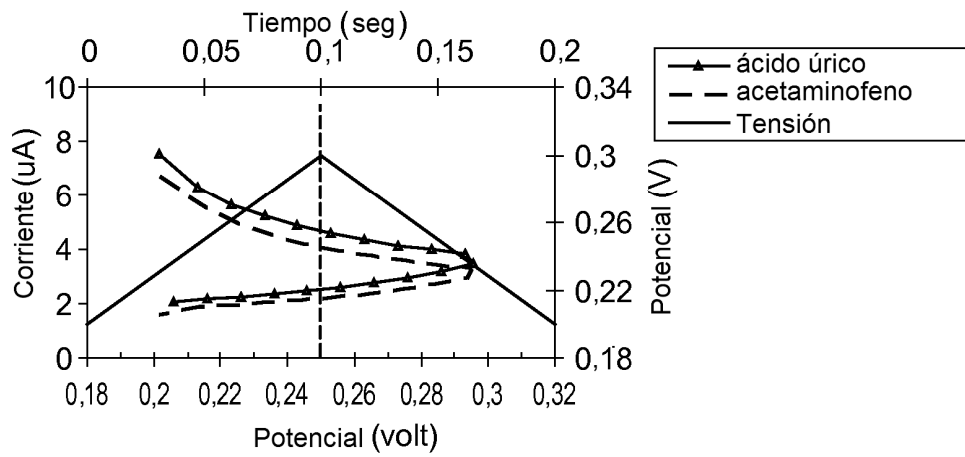


Fig. 9G

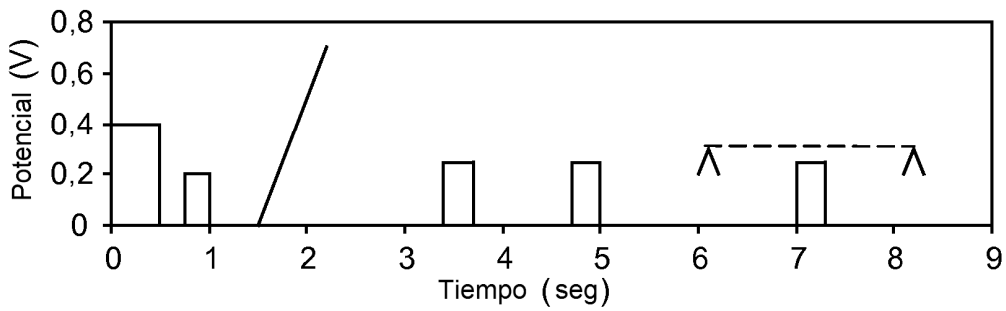


Fig. 10A

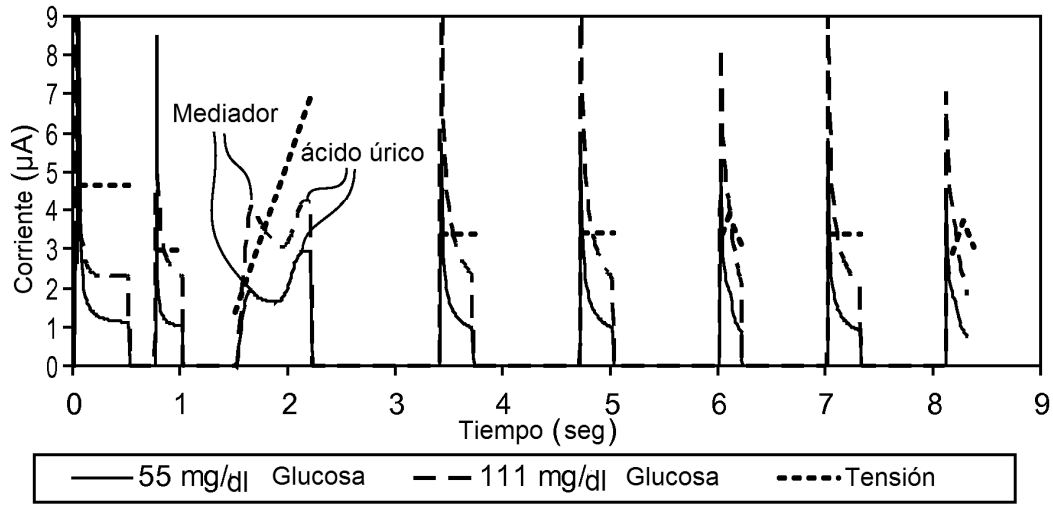


Fig. 10B

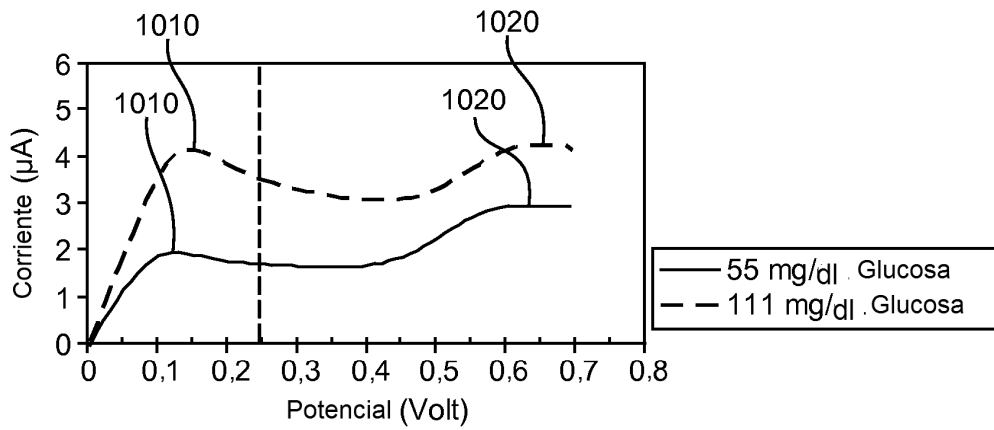


Fig. 10C

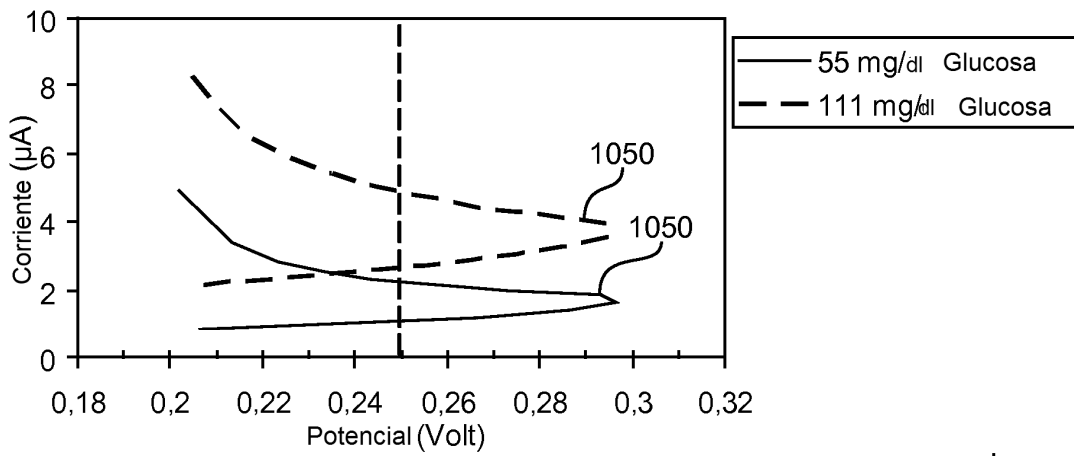


Fig. 10D

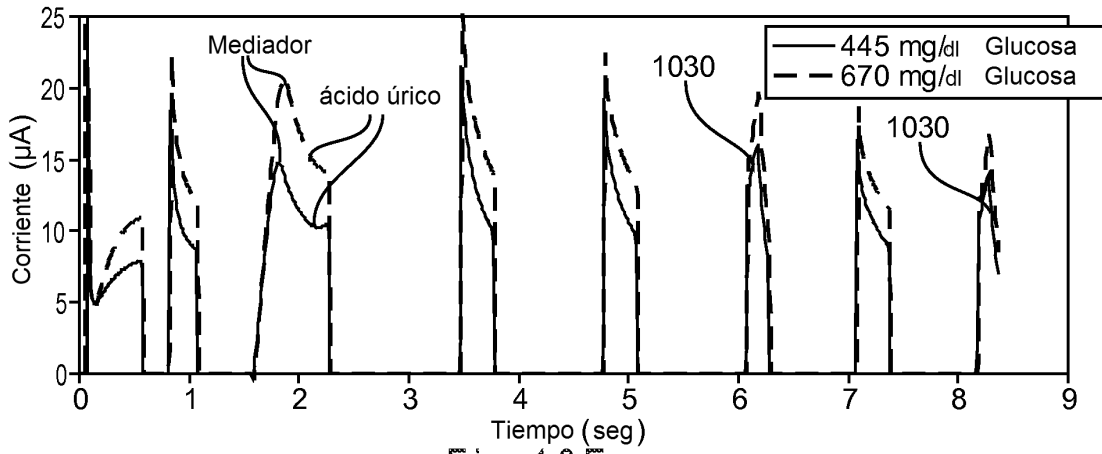


Fig. 10E

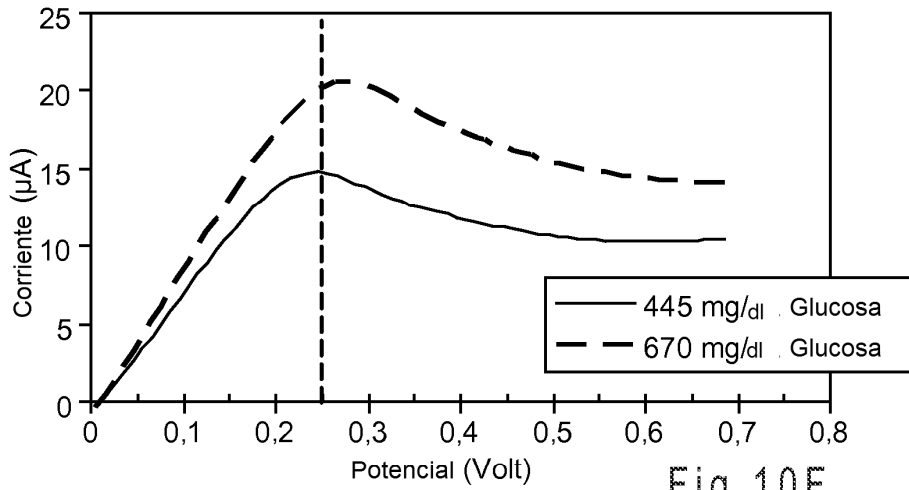


Fig. 10F

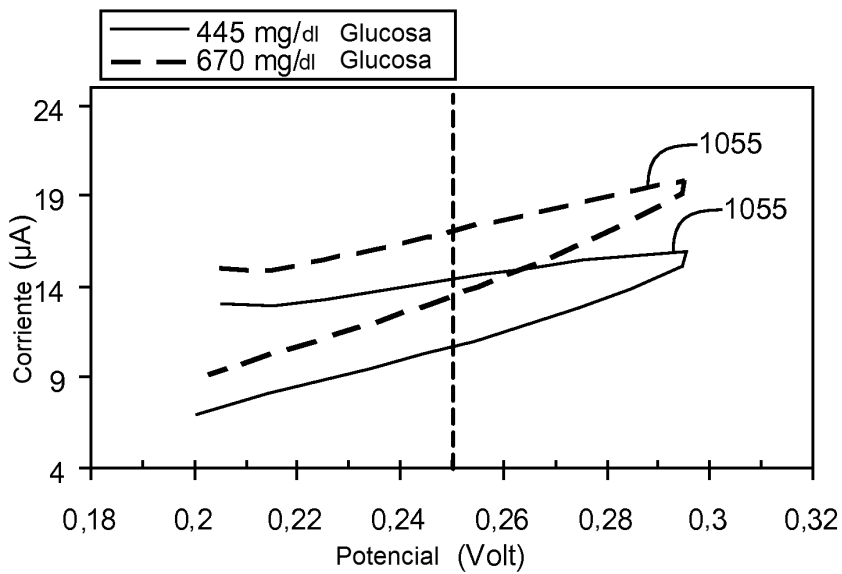


Fig. 10G

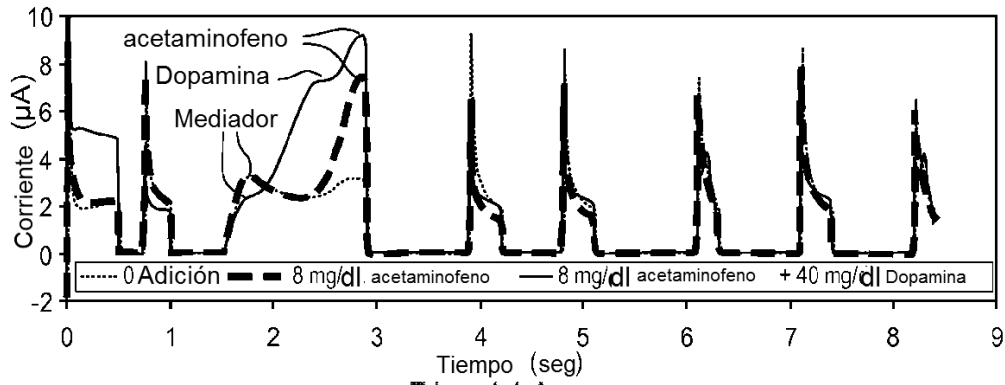


Fig.11A

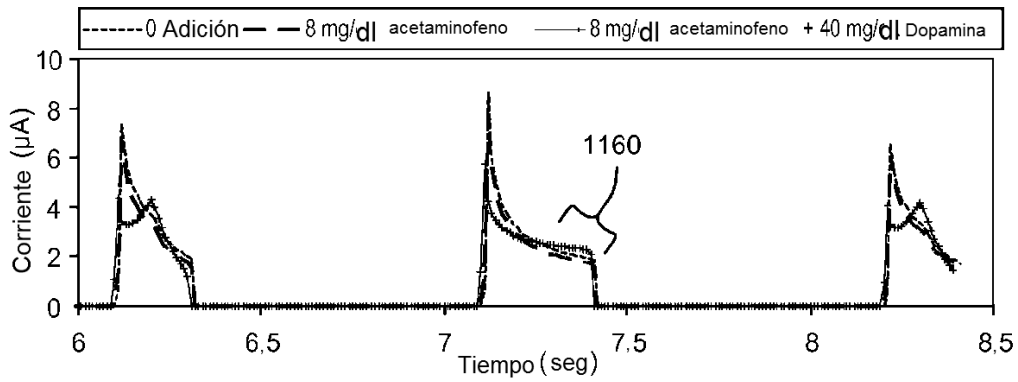


Fig.11B

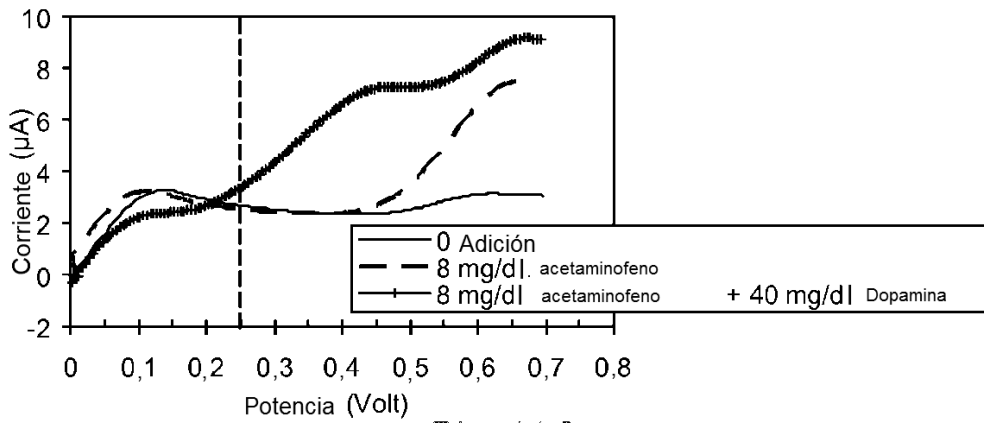


Fig.11C

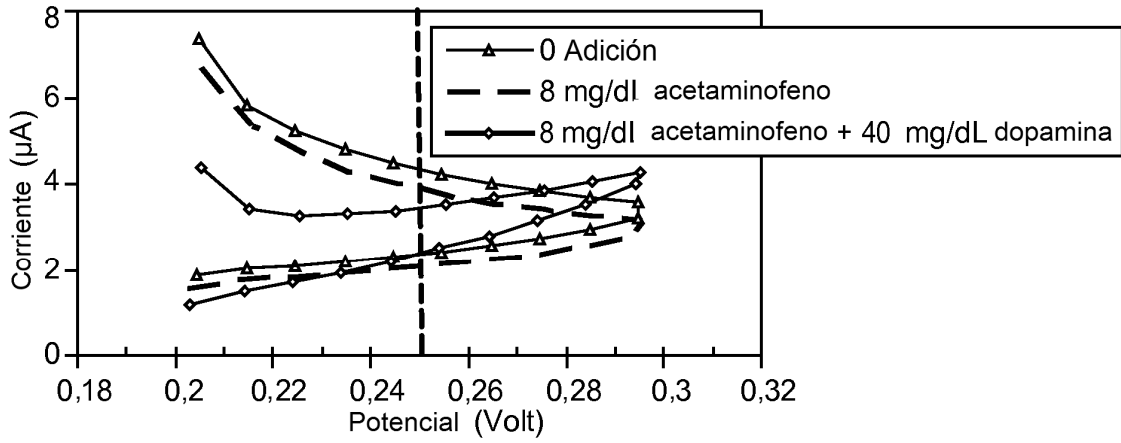


Fig. 11D

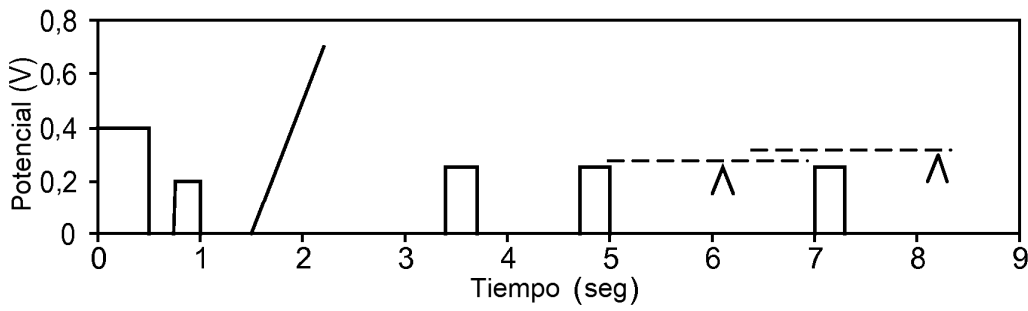


Fig. 12A

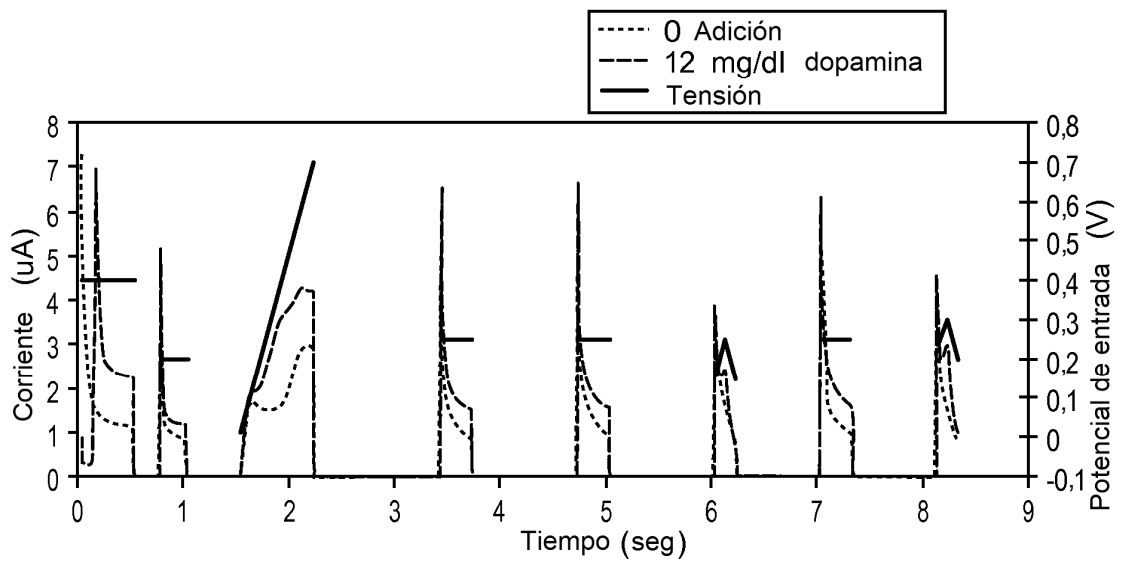


Fig. 12B



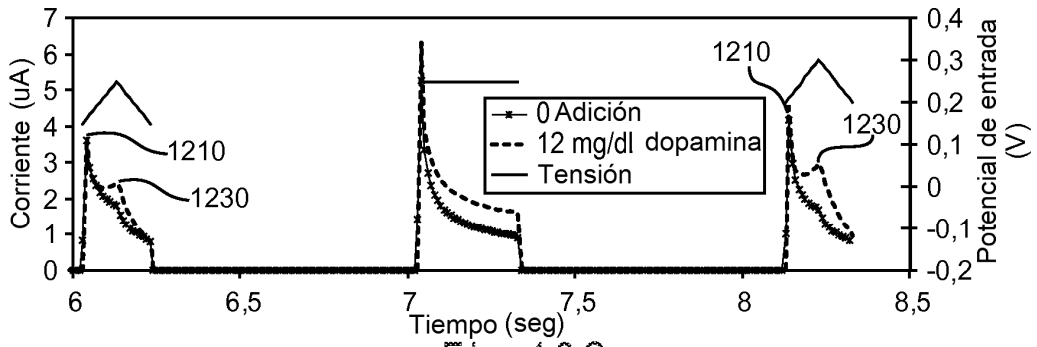


Fig.12C

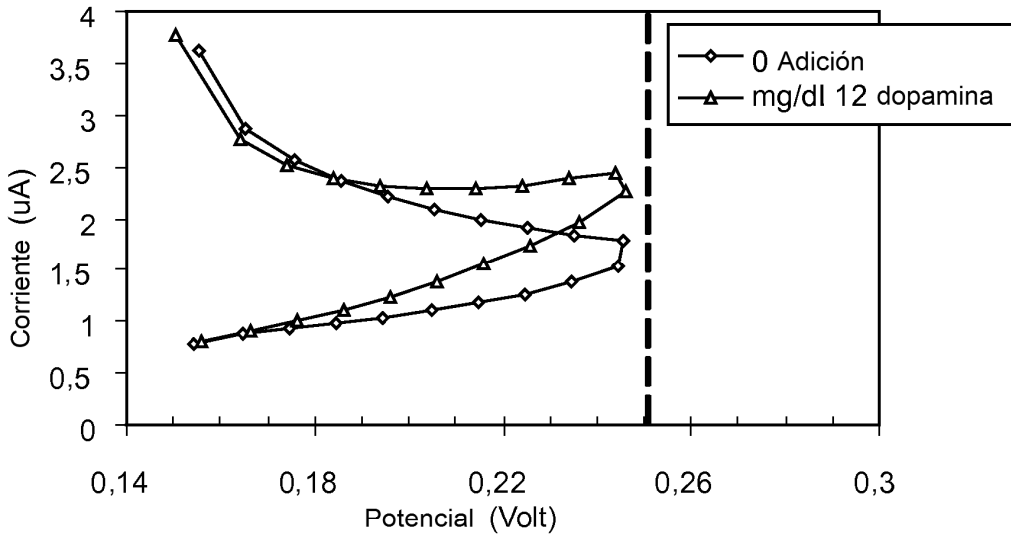


Fig.12D

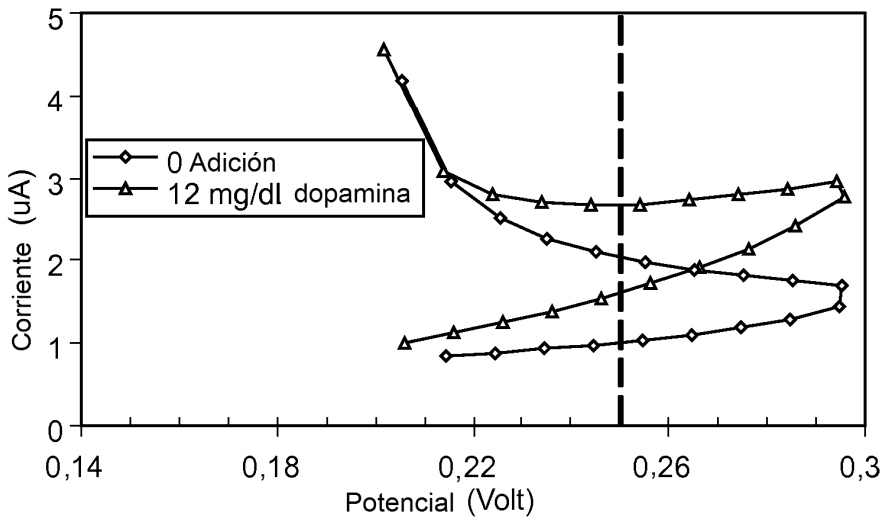


Fig.12E

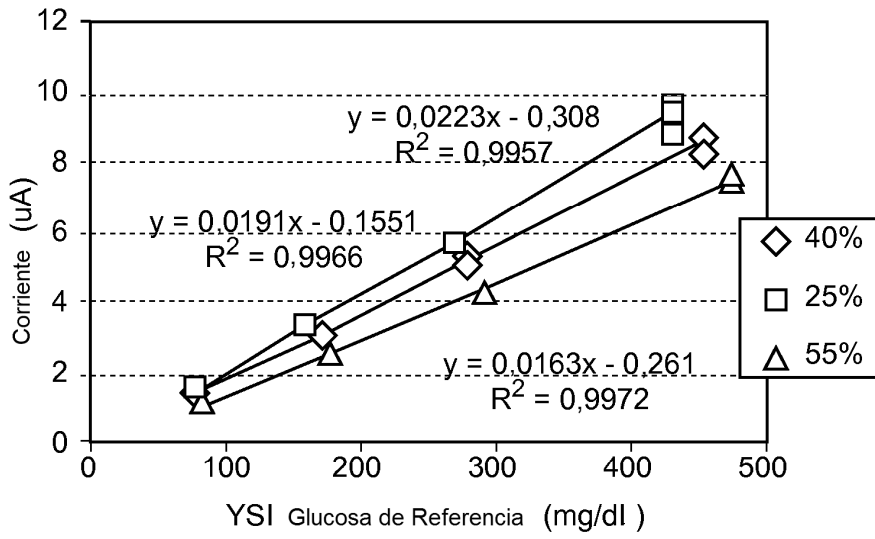


Fig.12F

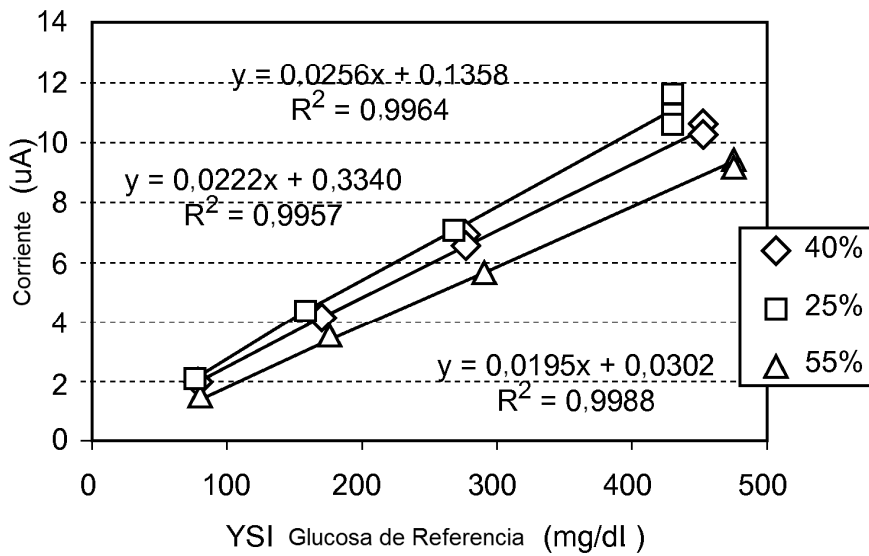


Fig.12G

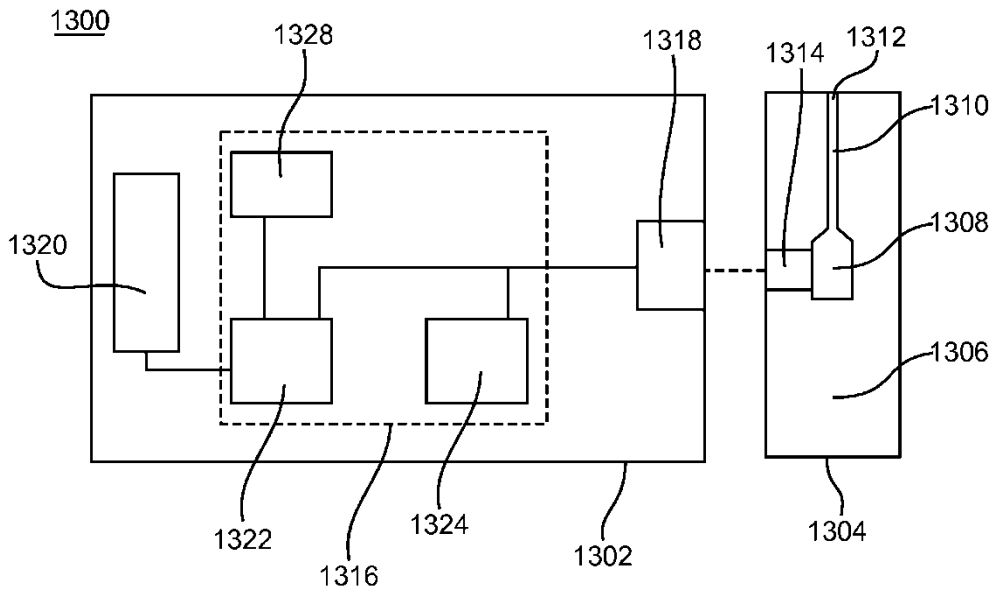


Fig. 13