

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 709 873**

51 Int. Cl.:

G01N 27/327 (2006.01)

G01N 27/30 (2006.01)

G01N 33/487 (2006.01)

C12Q 1/00 (2006.01)

G01N 27/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.01.2007 PCT/EP2007/000277**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.08.2007 WO07085353**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.01.2007 E 07702749 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.01.2019 EP 1977225**

54 Título: **Sistema de análisis de biosensor electroquímico**

30 Prioridad:

25.01.2006 EP 06001499

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

22.04.2019

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**MARQUANT, MICHAEL;
ZAPF, UDO;
BAINCZYK, GREGOR;
UNKRIG, VOLKER;
LUNGU, MIHAIL-ONORIU y
KOTZAN, HOLGER**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 709 873 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

Sistema de análisis de biosensor electroquímico

5 La invención se refiere a un sistema de análisis de biosensor electroquímico para el análisis de un líquido de muestra, así como a un correspondiente biosensor y a un procedimiento de análisis a llevar a cabo con el sistema. El análisis sirve en particular para fines médicos, siendo el líquido de muestra un líquido corporal. Un ámbito de uso particularmente importante de la invención es el análisis de cantidades de muestra muy pequeñas (menos de 5 μl , de manera preferente menos de 2 μl y de manera particularmente preferente menos de 1 μl), que se obtienen típicamente a través de la punción en la piel.

Forman parte del sistema de análisis dos componentes, en concreto un biosensor previsto para un solo uso (desechable) y un dispositivo de evaluación.

15 El biosensor (el cual se denomina también como "elemento de análisis" o "soporte de muestra") tiene una capa de base y una estructura de electrodos dispuesta sobre la capa de base, con al menos dos electrodos. Sobre la capa de base se encuentra un área de prueba que cubre la estructura de electrodos, adecuada para el alojamiento de líquido de muestra, que comprende un sistema de reacción, cuya reacción con el líquido de muestra conduce a una modificación de una magnitud de medida eléctrica característica para el resultado analítico deseado, que se mide mediante los electrodos. Sobre el lado superior alejado de la capa de base, del área de prueba, está prevista una superficie de entrega de muestras definida.

El dispositivo de evaluación presenta una instalación para el posicionamiento de un biosensor en una posición de medición. Comprende además de ello una instalación de medición, la cual es adecuada para medir la magnitud de medición en correspondientemente un biosensor, y una unidad para la determinación de los datos de análisis deseados a partir de valores medidos de la magnitud de medición.

Los sistemas de análisis de biosensor son usuales en múltiples variantes sobre todo para la detección (determinación cuantitativa o cualitativa) de diferentes analitos. Una importancia médica y económica particularmente alta la tiene la determinación de la concentración de glucosa en la sangre de diabéticos. Otros analitos importantes son el colesterol y diferentes parámetros de coagulación sanguínea. El ejemplo mencionado en último lugar muestra que como parámetro de análisis en el sentido de la invención no ha de entenderse necesariamente la concentración de una sustancia en el líquido de muestra, sino que la invención se refiere también a otros (en particular en el ámbito médico) parámetros de análisis relevantes, como en este caso el tiempo de coagulación sanguínea. La invención no está limitada en lo que se refiere al parámetro de análisis.

En parte se usan sistemas de análisis de biosensor en laboratorios médicos. La invención se dirige sin embargo en particular a casos de uso, en los cuales el análisis es llevado a cabo por el paciente mismo para controlar de manera continua su estado de salud ("seguimiento en el hogar"). Para este tipo de fines es importante en particular un manejo sencillo, dado que debido a ello puede asegurarse que los análisis necesarios son llevados a cabo por el paciente regularmente y la exactitud del resultado analítico no queda influida negativamente por errores en el manejo. Además de ello los dispositivos de evaluación han de ser lo más pequeños, ligeros y robustos posibles. Además de ello la invención es adecuada también en particular medida para las llamadas pruebas en el punto asistencial ("*near patient testing*").

Como capa de base de biosensores conocidos se usan habitualmente tiras de material plástico alargadas, existen no obstante, también otras formas, por ejemplo plaquitas aproximadamente cuadradas. A principios del desarrollo eran habituales sobre todo biosensores en forma de tiras de prueba, cuyas áreas de prueba estaban producidas de una o de varias capas de un material absorbente (poroso), por ejemplo papel o material plástico poroso. Sobre la superficie del área de prueba se aplicaba una gota de líquido de muestra en exceso. El exceso se retiraba o se lavaba. La reacción del líquido de muestra que entra en el área de prueba, con el sistema de reacción contenido en éste (consistente en uno o en varios componentes) conducía a una modificación del color del área de prueba, que se evaluaba mediante una instalación fotométrica contenida en el correspondiente dispositivo de evaluación.

También en el caso de sistemas de análisis electroquímicos, hacia los cuales se orienta la presente invención, eran habituales en tiempos iniciales del desarrollo configuraciones del biosensor con un área de prueba porosa, sobre cuyo lado superior se disponía un líquido de muestra. Esto se conoce por ejemplo de la patente estadounidense US 5,243,516 registrada en 1989. Más tarde se propusieron biosensores capilares, los cuales presentaban un canal capilar, en el cual se transportaba el líquido de muestra desde una abertura de entrada mediante acción capilar hacia una zona de reacción, en la cual se encuentran el sistema de reacción y los electrodos. Las variantes tempranas de los biosensores capilares electroquímicos se conocen por ejemplo del documento EP 0170375 A2, documentos de patente estadounidense US 5,120,420 y US 5,395,504, así como de los documentos JP 61-294351 A y WO 85/02257. En el periodo posterior se usó este principio de construcción, en particular para biosensores electroquímicos, casi en exclusiva, considerándose como ventajoso el hecho de que un biosensor capilar absorbiese una cantidad de muestra definida, la cual se correspondía con el volumen del canal capilar, incluida la zona de reacción. Esta característica se denomina también como "medición automática". En el documento

US 2005/0023154 A1 se describe una técnica de medición, con la cual ha de ser posible también en caso de un llenado incompleto de un sensor capilar, una medición exacta.

5 Los biosensores capilares se consideran como ventajosos en lo que se refiere a su manejo, dado que es suficiente poner en contacto una gota de sangre generada por ejemplo en la yema del dedo, con la abertura de entrada del canal capilar, absorbiéndose el líquido de muestra de manera rápida y segura. Biosensores capilares más nuevos se describen por ejemplo en el documento de patente estadounidense US 6,645,359, en el documento WO 2004/068138 y en el documento US 2004/0256248.

10 Basándose en ello la invención se ocupa del problema técnico de poner a disposición un sistema de análisis de biosensor, el cual permita para una pluralidad de diferentes casos de uso un manejo simplificado. Este problema se soluciona según la invención mediante un sistema de análisis según la reivindicación 1 y un procedimiento según la reivindicación 14.

15 Los inventores han podido ver que los biosensores capilares en muchos casos solo pueden usarse de manera limitada o en lugar de la facilitación esperada dan lugar a dificultades en lo que se refiere a la producción y/o manejo. Esto es válido por ejemplo en los siguientes casos:

20 a) muchas veces es ventajoso calentar la zona de reacción del biosensor, en particular para acelerar la reacción. Debido a ello se da lugar entre otras, a la posibilidad de usar reactivos (en particular enzimas), que son particularmente específicos, pero que a temperatura ambiente reaccionan demasiado despacio. El calentamiento conduce a una mejora de la calidad de análisis y/o a un acortamiento del tiempo de reacción necesario. Es particularmente preferente la termostatación de la zona de reacción mediante una instalación de medición de temperatura y un dispositivo electrónico de termostatación integrado en el dispositivo de evaluación. La
25 instalación de calentamiento y eventualmente también la instalación de medición de temperatura se encuentran de manera ventajosa en el interior del dispositivo de evaluación. El suministro de la muestra a biosensores capilares habituales se produce por el contrario fuera del dispositivo. Esto condiciona un canal capilar largo y como consecuencia de ello un volumen de muestra grande. Para superar este problema al menos en lo que se refiere a la medición de la temperatura, se propusieron procedimientos de medición de temperatura especiales (documento de patente estadounidense US 6,880,968) y procedimientos de corrección (documento WO 2004/090533), que posibilitan sin medición de la temperatura una compensación de la temperatura. Estas
30 propuestas no permiten sin embargo un calentamiento de la zona de medición. Basándose en la presente invención es posible por el contrario posicionar el biosensor en el dispositivo de análisis de tal manera que la zona de reacción definida por el área de prueba se encuentra en una posición central del dispositivo de evaluación en contacto directo con una instalación de calentamiento y a pesar de ello puede producirse el contacto del biosensor con la muestra de una manera muy sencilla.

35 b) Los sistemas de análisis, los cuales trabajan con biosensores dispuestos unos junto a otros en forma de banda, son en muchos casos ventajosos, dado que permiten de una manera sencilla la disposición en un depósito de una pluralidad de biosensores, así como su transporte y posicionamiento en el dispositivo de evaluación. Bien es cierto que es posible producir biosensores capilares en forma de cintas de sensor e integrarlas en correspondientes sistemas (documento 2004/030822 A1). La producción y el manejo de estas
40 cintas de biosensor son sin embargo, basándose en la presente invención, posibles de manera más sencilla.

45 c) Algo similar tiene validez para biosensores múltiples, los cuales presentan sobre una placa plana, por ejemplo aproximadamente en forma de tarjeta bancaria, una pluralidad de áreas de prueba. Estas tarjetas de prueba múltiples se adecuan por ejemplo (como llamados "paquetes diarios") para casos de uso, en los cuales el usuario lleva a cabo diariamente una determinada cantidad de análisis, estando posicionados los biosensores requeridos para ello sobre una placa de soporte común. También en este caso es muy difícil y laborioso usar una
50 construcción de biosensor capilar.

d) En el ámbito de las pruebas en el punto asistencial una ventaja importante de la invención se encuentra en que la muestra puede aplicarse también sin problemas desde una jeringuilla sobre el área de aplicación de muestras. En los sensores capilares esta posibilidad de suministro de muestras no existe o lo hace solo mediante
55 un manejo muy complicado.

Una ventaja esencial de la invención consiste en que el área de prueba puede ser relativamente grande, pero no ha de humectarse por completo con el líquido de muestra. El tamaño de la superficie de aplicación de muestras se corresponde de manera preferente con un círculo con al menos 8 mm, preferentemente al menos 10 mm y de
60 manera particularmente preferente al menos 12 mm de diámetro. La superficie mínima preferente, que no ha de ser circular, es de esta manera de aproximadamente 50 mm², de manera particularmente preferente de aproximadamente 80 mm² y de manera más preferente aún de aproximadamente 115 mm².

En el caso de sistemas conocidos se producía un error de medición cuando el área de prueba, y con ello la superficie parcial congruente con la superficie de aplicación de muestras, de la estructura de electrodos, no se humectaba por completo. En el marco de la invención se produce con respecto a esto una compensación mediante

una medición adicional (“medición de compensación de superficie”) de la resistencia de corriente alterna eléctrica entre dos electrodos, usándose el valor de medición de resistencia de corriente alterna medido como medida para la superficie parcial humectada mediante el líquido de muestra, de la superficie de electrodos. Mediante la medición con corriente alterna se logra que el valor de medición no quede influido por los procedimientos de transporte en el electrodo. De manera preferente se usa una corriente alterna con una frecuencia de entre 1 kHz y 25 kHz, siendo particularmente preferentes frecuencias de entre 2 kHz y 10 kHz.

La exactitud de la compensación depende de que se seleccione una estructura de electrodos adecuada para este fin. Ha de ser homogénea en particular en la superficie parcial máxima humectable con el líquido de muestra, de la estructura de electrodos, que se denomina aquí como “superficie de estructura de electrodos efectiva”, en lo que se refiere a una medición de resistencia de corriente alterna en una capa de líquido con una conductividad y grosor de capa definidas. Esto quiere decir que con humectación de una zona parcial de la superficie de estructura de electrodos efectiva mediante un líquido, el cual tiene un grosor de capa y una conductividad eléctrica definidos, resulta un valor de conducción de corriente alterna proporcional a la magnitud de la zona parcial humectada, independiente de la localización de la zona parcial humectada. Este requisito se denomina a continuación como “condición de homogeneidad de estructura de electrodos”.

Para garantizar esto en la medida de lo posible de buena manera, las pistas conductoras, las cuales forman la estructura de electrodos, deberían ser muy finas y estar distribuidas sobre la superficie de la estructura de electrodos efectiva de manera uniforme (homogénea). En principio esta condición podría cumplirse de manera óptima mediante una cantidad muy grande de pequeños pares de electrodos dispuestos muy juntos los unos a los otros. En la práctica resultan en este caso sin embargo notables problemas en lo que se refiere a la conexión eléctrica de los electrodos. Serían necesarios varios niveles de pistas conductoras. Este tipo de construcciones bien es cierto que en la electrónica se usan, pero condicionan sin embargo un esfuerzo notable.

Es preferente por esta razón una estructura de electrodos con dos electrodos, los cuales están configurados respectivamente a modo de peine con un conductor primario y conductores secundarios que se derivan de éste, de extensión transversal con respecto a la dirección del conductor primario, enganchándose los conductores secundarios de los dos electrodos de manera alterna (“*interdigitizing electrodes*”). De manera preferente los electrodos no están diferenciados en función, es decir, se corresponden en lo que se refiere al material y a la disposición de tal manera que pueden usarse a elección como electrodo de trabajo y contrario.

A pesar de que normalmente son ventajosas formas de realización con solo dos electrodos, que se usan tanto para la medición de análisis, como también para la medición de compensación de superficies, la invención no se limita a esto. Básicamente, bien es cierto que con un esfuerzo mayor, son posibles también configuraciones con tres o más electrodos. Existe también la posibilidad de usar diferentes electrodos para la medición de análisis y para la medición de compensación de superficies.

El área de prueba puede estar configurada de muy diversas maneras. Puede consistir en una capa o en varias capas de un material, el cual es adecuado para absorber el líquido de muestra, pudiendo basarse esta absorción de líquido en diferentes mecanismos. En particular puede ser la causa de la absorción del líquido de muestra en el área de prueba una porosidad de los materiales usados para el área de prueba y/o una reacción del líquido de muestra con el material del área de prueba. De manera preferente al menos una capa parcial del material del área de prueba tiene capacidad de hinchamiento, siendo particularmente preferentes formas de realización, en las cuales el grosor del área de prueba (y con ello su volumen) aumenta debido al proceso de hinchamiento durante la absorción del líquido de muestra al menos al doble, de manera preferente al menos al triple.

En el sentido de la explicación aquí dada se denomina como “área de prueba” solo aquella parte del material de área de prueba, la cual se encuentra por debajo de la superficie de aplicación de muestras. Normalmente el material de área de prueba se extiende debido a motivos de producción por una superficie parcial más grande de la capa de base del biosensor, estando delimitada sin embargo la superficie de aplicación de muestras definida, de tal manera que la muestra aplicada fuera no entra en el área de prueba. De manera preferente el biosensor está configurado de tal manera que como máximo puede humectarse mediante el líquido de muestra el área de prueba que se encuentra por debajo de la superficie de aplicación de muestras (congruente con ésta).

Una gota de líquido de muestra aplicada sobre la superficie de aplicación de muestras se extiende sobre una superficie parcial de la superficie de aplicación de muestras y humecta una superficie parcial, congruente con esta superficie parcial, de la superficie de estructura de electrodos. En dependencia del tamaño de la gota aplicada de líquido de muestra, la proporción en superficie de la superficie parcial humectada puede encontrarse en la totalidad de la superficie de estructura de electrodos efectiva entre unos pocos porcientos y un 100 %.

Las propiedades de transporte de líquido del área de prueba y de los algoritmos de medición están adaptadas de tal manera entre sí, que la superficie humectada de la estructura de electrodos, durante la medición de análisis y la medición de compensación de superficies, no cambia de manera esencial (es decir, en una medida que influya negativamente en la exactitud de medición deseada). Esta condición puede cumplirse de manera relativamente sencilla con materiales de área de prueba habituales, en particular porque la medición de análisis puede producirse

en muchos procedimientos de medición habituales en un tiempo muy reducido y la medición de compensación de superficies puede llevarse a cabo simultáneamente a, o con una separación temporal estrecha, con respecto a la medición de análisis.

5 La invención se explica a continuación en detalle mediante ejemplos de realización representados en las figuras. Las particularidades representadas pueden representarse individualmente o en combinación para lograr configuraciones preferentes de la invención. Muestran:

- 10 La Fig. 1 una representación en perspectiva de los componentes de un sistema de análisis según la invención;
- La Fig. 2 una representación en correspondencia con la Fig. 1 con biosensor posicionado en la sujeción del dispositivo de evaluación;
- 15 La Fig. 3 una vista superior de un biosensor según la invención;
- La Fig. 4 una vista superior de una estructura de electrodos de un biosensor según la invención;
- 20 La Fig. 5 una representación esquemática, ampliada, no a escala, de una sección transversal a lo largo de la línea V-V de la figura 3;
- La Fig. 6 un esquema eléctrico de principio de una unidad electrónica adecuada para la invención;
- 25 La Fig. 7 una representación de principio en perspectiva de tres fases de la entrada de un líquido de muestra en un área de prueba;
- La Fig. 8 la modificación temporal de dos señales de medición obtenidas durante la entrada del líquido de muestra en el área de prueba;
- 30 La Fig. 9 la modificación temporal de señales de medición, incluida una medición de compensación de superficies y una medición de análisis;
- La Fig. 10 una representación en perspectiva de un sistema de análisis según la invención con una tarjeta de prueba múltiple;
- 35 La Fig. 11 una vista superior de una estructura de electrodos adecuada para el sistema según la Fig. 10;
- La Fig. 12 una representación despiezada en perspectiva de la construcción de una tarjeta de prueba múltiple para un sistema según la figura 10;
- 40 La Fig. 13 una representación de principio de 4 fases para la explicación del proceso de producción de una banda de sensor.

45 El sistema de análisis 1 representado en las figuras 1 y 2 consiste en dos componentes de sistema adaptados uno al otro, en concreto un biosensor 2 y un dispositivo de evaluación 3. El dispositivo de evaluación 3 tiene una sujeción 4 para el posicionamiento de un biosensor 2 en una posición de medición representada en la figura 2. Cuando el biosensor 2 se encuentra en la posición de medición, existe mediante contactos de sensor 5 y contactos de dispositivo 6 que cooperan con éstos, una conexión eléctrica entre sus electrodos y una unidad de electrónica del dispositivo de evaluación. El dispositivo de evaluación 3 tiene teclas de manejo 7 y una pantalla 8. En este sentido la construcción es convencional y no ha de explicarse con mayor detalle.

50

Una particularidad de la forma de realización preferente representada consiste en que un biosensor 2 posicionado en la sujeción 4 está respaldado por un alojamiento de biosensor 10, el cual con respecto a los componentes adyacentes del dispositivo de evaluación 3 (al menos en el entorno de la superficie de aplicación de muestras 11 de un biosensor 2 que se encuentra en la posición de medición) está elevado. El biosensor 2 está configurado como tira de prueba estirada. En su extremo de inserción 13 previsto para la inserción en la sujeción 4 del dispositivo de evaluación 3, se encuentran contactos de sensor 5. El extremo opuesto del biosensor 2 se denomina extremo de manejo 14. Sobresale del alojamiento de biosensor 10. Mediante estas medidas resulta un manejo sencillo al insertarse y al extraerse el biosensor 2 y también al aplicarse una gota de líquido de muestra sobre la superficie de aplicación de muestras 11, siendo el riesgo de una contaminación del dispositivo, bajo.

55

60

La forma de realización preferente representada del dispositivo de evaluación 3 presenta una instalación de calentamiento 12, la cual está posicionada de tal manera que el área de prueba que se encuentra por debajo de la superficie de aplicación de muestras 11, de un biosensor 2 que se sujeta en la posición de medición, puede calentarse de manera uniforme. En el caso representado sirve para ello una superficie de calentamiento 12a, la cual se extiende por debajo de la superficie de aplicación de muestras 11 de un biosensor 2 posicionado en la posición

65

de medición.

5 En las figuras 3 a 5 se representan detalles de un biosensor 2 preferente. Tiene una capa de base 15 de material plástico y una estructura de electrodos 16 dispuesta sobre la capa de base 15, con dos electrodos 17, 18. En el caso representado los electrodos están representados de manera correspondiente a modo de peine con un conductor primario 17a, 18a y conductores secundarios 17b, 18b que se derivan de éste, que se extienden transversalmente con respecto a la dirección del correspondiente conductor primario, enganchándose entre sí de manera alterna los conductores secundarios 17b, 18b de los dos electrodos 17, 18.

10 La estructura de electrodos 16 está cubierta por un área de prueba 20 que comprende el sistema de reacción del biosensor 2, cuyo lado superior forma la superficie de aplicación de muestras 11. La superficie de aplicación de muestras 11 está delimitada mediante una capa de enmascaramiento 22 de tal manera que el líquido de muestra solo puede entrar en el área de prueba 20 a través de la superficie de aplicación de muestras 11.

15 El área de prueba 20 es muy delgada. Preferentemente consiste en un material con capacidad de hinchamiento, cuyo volumen, tal como ya se ha explicado, aumenta considerablemente al absorber agua del líquido de muestra. El grosor del área de prueba es preferentemente como máximo de 150 μm , preferentemente como máximo de 120 μm y de manera particularmente preferente como máximo de 80 μm , refiriéndose estas indicaciones de medida en el caso de un material con capacidad de hinchamiento al grosor de capa en húmedo del área de prueba, es decir, a su grosor resultante tras la absorción de líquido. El grosor de capa en húmedo es decisivo para el volumen de muestra requerido.

25 Debido al reducido grosor del área de prueba, se produce, al usarse materiales de área de prueba convencionales, solamente un transporte de líquido muy reducido dentro del área de prueba en paralelo a la superficie del área de prueba. Como consecuencia de ello puede humectarse prácticamente solo la superficie parcial congruente con la superficie de aplicación de muestras 11 (alineada de manera coincidente), de la estructura de electrodos 16, mediante el líquido de muestra. Esta superficie parcial, la cual está rodeada en la figura 4 por una línea a rayas, se denomina como superficie de estructura de electrodos 23 efectiva. A esta superficie de estructura de electrodos 23 efectiva se refiere la condición de homogeneidad de estructura de electrodos que se ha explicado arriba. Esta
30 condición se cumple debido a que los electrodos consisten dentro de la superficie de estructura de electrodos efectiva en una pluralidad de elementos de pista conductora muy pequeños, que en el caso representado se forman mediante los conductores secundarios 17b, 18b. Son posibles no obstante también otras configuraciones.

35 La separación entre las pistas conductoras, las cuales forman la estructura de electrodos, debería ser pequeña. De manera preferente la separación de pistas conductoras media se encuentra en la superficie de estructura de electrodos 23 efectiva en como mucho 50 μm , preferentemente en como mucho 30 μm y de manera particularmente preferente en como mucho 10 μm . También la anchura de las pistas conductoras debería ser muy pequeña, siendo ventajoso sin embargo en lo que se refiere a la exactitud de medición, una anchura mínima suficiente. De manera preferente la anchura media de las pistas conductoras es en la superficie de estructura de electrodos efectiva de al
40 menos 10 μm y preferentemente de al menos 30 μm . La anchura media de pista conductora debería por el contrario ser de como mucho 150 μm , preferentemente como máximo de 100 μm .

45 Según otra medida preferente cambia la dirección, en la cual se extienden los conductores secundarios 17b, 18b, múltiples veces por su longitud que se extiende dentro de la superficie de estructura de electrodos efectiva. En el marco de la invención ha podido verse que debido a ello la condición de homogeneidad de medición de la resistencia se cumple mejor. En lugar de la forma en forma de onda representada en la figura 4, pueden elegirse también otras configuraciones con una pluralidad de modificaciones de dirección, por ejemplo, en forma de zig-zag.

50 Las estructuras de electrodos, las cuales se adecuan para la presente invención y procedimientos preferentes para la producción de estas estructuras ya se han propuesto para otros fines en la tecnología de los biosensores. En relación con esto se hace referencia a la patente estadounidense ya mencionada US 6,645,359. De esta publicación se desprenden también indicaciones más detalladas sobre materiales adecuados para la capa de base 15.

55 Los biosensores según la invención pueden producirse de manera sencilla y económica. De manera preferente se produce sobre una cinta del material, en el cual consiste la capa de base 15, que se denominará en lo sucesivo como "cinta de producción" y cuya anchura se corresponde con la longitud de los posteriores soportes de prueba, una pluralidad de estructuras de electrodos 16 dispuestas unas junto a las otras. Esto ocurre de manera preferente mediante retirada selectiva de una capa aplicada inicialmente en plano (por ejemplo, mediante pulverización catódica o vaporización), de un material de electrodo adecuado (por ejemplo, oro). Para la retirada selectiva de las
60 partes no deseadas del revestimiento conductor puede usarse en particular el procedimiento de eliminación láser. Son adecuados no obstante también otros procedimientos, en particular fotolitográficos. La figura 4 muestra la parte correspondiente a un único biosensor, de la cinta de producción, tras la configuración de la estructura de electrodos.

65 Tras la formación de la estructura de electrodos se aplica sobre la banda de producción el material de área de prueba con al menos una anchura tal que la superficie de estructura de electrodos 23 efectiva queda cubierta por completo y de manera uniforme. En la práctica el material de área de prueba se extiende más allá del área de

prueba 20 (figura 5) hacia zonas de borde 20a y 20b, las cuales se encuentran fuera de la superficie de aplicación de muestras 11.

5 La aplicación del material de área de prueba se produce de manera preferente mediante una masa de capa de prueba adecuada, que se aplica en estado líquido o pastoso y se solidifica sobre la capa de base 15 mediante fraguado y/o secado, cubriendo al menos la superficie de estructura de electrodos efectiva.

10 Tras ello se aplica la capa de enmascaramiento 22, la cual comprende en la zona de la superficie de aplicación de muestras 11 y de los contactos de sensor 5, correspondientes escotaduras ("ventanas"). Consiste en un material plástico aislante eléctricamente y preferentemente hidrófobo. Es adecuada por ejemplo, una lámina de material plástico 21 adhesiva por un lado. La capa de enmascaramiento no ha de aplicarse sin embargo obligatoriamente en forma de lámina, sino que puede producirse también de otra manera, por ejemplo, mediante revestimiento selectivo con una masa o líquido correspondiente.

15 El área de prueba 20 comprende preferentemente todos los reactivos, los cuales son necesarios para el análisis deseado. De forma ventajosa está configurada de tal manera que un líquido de muestra aplicado sobre la superficie de aplicación de muestras 11 en primer lugar se extiende de manera rápida y uniforme sobre la superficie y entonces penetra en perpendicular con respecto a la superficie de aplicación de muestras, en el interior del área de prueba. Tal como se ha mencionado, el área de prueba puede consistir en varias capas diferentes. Es preferente no obstante, una estructura de área de prueba homogénea de una capa.

25 Según otra forma de realización el área de prueba 20 comprende medios de separación para separar componentes corpusculares del líquido de muestra. De esta manera se logra que esencialmente solo acceda plasma a la estructura de electrodos 16 y humecte la misma, debiendo entenderse "esencialmente" como que los componentes corpusculares se separan tan bien que la exactitud de medición no queda influida negativamente en una medida que perturbe la correspondiente prueba. Esta afirmación se refiere al momento de medición. Naturalmente es irrelevante que entren elementos corpusculares a la estructura de electrodos 16, una vez que se han llevado a cabo las mediciones necesarias para el análisis.

30 Según una forma de realización particularmente preferente el área de prueba 20 comprende los siguientes componentes:

- 35 – micropartículas sólidas, por ejemplo de SiO₂. Forman una estructura de base, la cual tiene sobre todo propiedades de expansión de líquido.
- Agentes de hinchamiento. Son adecuados por ejemplo productos de celulosa. Se ocupan de que la capa de prueba (preferentemente al menos en el alcance que se ha explicado más arriba) se hinche.
- 40 – Componentes solubles, en particular reactivos (enzima, mediador, solución tampón). Cuando estos componentes se disuelven al entrar el líquido de muestra, resultan microcapilares, a través de los cuales entra el líquido en la profundidad de la capa.

45 La unidad electrónica representada en la figura 6 en forma de esquema eléctrico de principio, de un dispositivo de evaluación adecuado para la invención, comprende los siguientes componentes:

- una electrónica de calentamiento 30, a través de la cual la instalación de calentamiento 12 prevista en la zona de la sujeción de biosensor 4, se controla y preferentemente se regula de manera termostática.
- 50 - Una instalación de medición de la temperatura 29, que mide mediante un sensor de medición 32 (por ejemplo, un termistor) y una electrónica de medición de temperatura 31, la temperatura del área de prueba.
- Una electrónica de termostatación 33, para termostatar el área de prueba 11 mediante la instalación de medición de temperatura 29 y la instalación de calentamiento 12, a una temperatura teórica deseada.

55 Estos componentes están configurados de manera convencional y no han de explicarse con mayor detalle.

60 La unidad electrónica 28 incluye además de ello una unidad de control y de evaluación 34 controlada mediante microprocesador, que controla los restantes componentes de la unidad electrónica 28 y determina a partir de los datos de medición obtenidos los resultados analíticos deseados o demás informaciones.

65 La unidad electrónica 28 representada se adecua para sistemas de análisis amperométricos, en los cuales la magnitud de medición característica resultante de la reacción del líquido de muestra con el sistema de reactivo, es una corriente eléctrica, la cual se mide cuando se aplica una corriente continua definida a los electrodos. Es principio de prueba preferente para la presente invención se conoce y se describe en numerosos publicaciones. Se desprenden informaciones más detalladas por ejemplo de los documentos ya citados EP 0170375, US 5,120,420, WO 2004/090533 y US 6,645,359, así como de las publicaciones adicionales citadas en éstos.

En la forma de realización representada en la figura 6 dos contactos sirven correspondientemente para conectar el electrodo de trabajo 17 y el electrodo contrario 18 a la unidad electrónica 28. En este caso los contactos indicados con 37a y 38a sirven para el contacto con un circuito de corriente regulador, mientras que los contactos indicados con 37b y 38b sirven para la medición de alta resistencia óhmica del potencial en los dos electrodos 17 y 18. La señal medida entre estos dos "contactos sensores" (*sense contacts*) se retroalimenta a través de un convertidor de impedancia 39 de alta resistencia óhmica a la regulación de la tensión que llega entre los electrodos. De esta manera se compensan resistencias de paso de los contactos de corriente 37a y 38a.

La fuente de tensión continua 40 necesaria para llevar a cabo una medición de análisis amperométrica está formada por un convertidor digital-analógico, el cual en correspondencia con las órdenes de la unidad de control 34 genera una señal CC. Con conmutador 41 cerrado llega a un seguidor de tensiones 42, cuya tensión de salida, debido a la retroalimentación, es siempre tan alta que la tensión continua medida en los contactos sensores 37b y 38b se corresponde con el valor teórico. La señal de corriente que fluye en el biosensor al llegar esta tensión como consecuencia de la reacción, se mide a través de una instalación de medición de corriente CC denominada en general con 43, la cual comprende un convertidor de corriente-tensión 44 y un convertidor analógico-digital 45. En general de esta manera la fuente de tensión CC 40 (en unión con los componentes 39 y 42) y la instalación de medición de corriente CC 43 forman una instalación de medición de análisis indicada en general con 46.

Para llevar a cabo la medición de compensación de superficies la unidad electrónica 28 presenta una instalación de medición de resistencia indicada en general con 48, la cual funciona con corriente alterna (CA). La fuente de tensión alterna requerida para ello está formada por un generador CA 48 en unión con los componentes 39 y 42 mencionados anteriormente, a los cuales está unido en caso de conmutador 50 cerrado. También la tensión CA se controla mediante tecnología de 4 contactos de tal manera que independientemente de resistencias de contacto y conducción, llega la tensión teórica deseada a los electrodos 17, 18. La medición de corriente CA requerida para la medición de resistencia CA se produce mediante una resistencia de medición 51, cuya caída de corriente se mide con un amplificador de medición diferencial 52 y un convertidor analógico-digital 53 postconectado y se transmite en forma digital a la unidad de control y evaluación 34.

La resistencia de corriente alterna (impedancia) es de manera conocida una magnitud vectorial (con una parte real y una parte imaginaria), la cual puede ser determinada por ejemplo debido a que se mide la tensión que llega a los electrodos, la corriente que fluye en este caso y el desplazamiento de fase entre corriente y tensión. A partir de ello pueden calcularse de manera conocida otros valores deseados (parte real, parte imaginaria, valor de la impedancia). Se desprenden detalles por ejemplo del documento WO 99/32881.

Un valor de medición de resistencia de corriente alterna en el sentido de la invención es cualquier valor de medición obtenido en una medición de resistencia de corriente alterna, es decir, en particular el valor de la impedancia (por ejemplo, su valor inverso, la admitancia) y el desplazamiento de fase, no teniendo importancia naturalmente ni la descripción matemática del valor de medición (parte real y/o parte imaginaria; valor y/o fase), ni que el valor de medición se exprese en unidades habituales. En la práctica el valor de medición se presenta en la electrónica de evaluación controlada mediante microprocesador, del dispositivo, en forma digital y se continúa procesando en esta forma, sin convertirse en unidades habituales.

Mediante las mediciones de resistencia de corriente alterna en varias frecuencias de corriente alterna (en particular en el intervalo de frecuencia que se ha indicado más arriba) pueden eliminarse según la presente invención fallos de medición (en particular en lo que se refiere a la medición de compensación de superficies), que pueden resultar debido a diferentes factores de influencia. En particular se trata de la compensación de fallos de medición, los cuales son provocados por concentraciones que varían de medición a medición, de componentes corpusculares (es decir, en el caso de sangre, oscilaciones del valor de hematocrito) en el líquido de muestra y/o debido a oscilaciones en la temperatura.

Tanto mediante la temperatura, como también mediante la concentración de partículas, se influye en la difusión de los portadores de corriente en el líquido de muestra y con ello en su conductividad específica. Este tipo de variaciones de conductividad perturban sin embargo la medición de compensación de superficies, dado que de esta manera existe una inseguridad, sobre si una modificación del valor de conductividad medido está producida por una modificación de la superficie parcial humectada de la superficie de estructura de electrodos efectiva, o por uno de los factores perturbadores mencionados. Siempre y cuando este tipo de perturbaciones conduzca a una limitación insostenible de la exactitud de medición, existen varias posibilidades para la eliminación de fallos de medición que ello conlleva:

- el factor de perturbación puede eliminarse. En el caso de perturbación en la temperatura sirve para ello la termostatación del área de prueba. En el caso de la perturbación en el hematocrito, el filtrado de los componentes corpusculares.
- La perturbación en la temperatura puede eliminarse mediante medición de temperatura y un cálculo de corrección basado en ésta.
- También sin estas medidas puede lograrse partiendo de valores de medición de resistencia de corriente alterna medidos en diferentes frecuencias CA ("espectroscopia de impedancia") una eliminación del fallo de medición.

En el procedimiento mencionado en último lugar se produce la evaluación preferentemente mediante métodos de estadística numérica, por ejemplo, el análisis multivariante o el análisis de componentes principales. Adicionalmente pueden hacerse hipótesis de modelización). También para la corrección de influencias perturbadoras debido a variación de hematocrito y de temperatura puede remitirse a documentos pertinentes, en particular al mencionado WO 99/32881.

La parte superior de la figura 8 muestra el desarrollo del valor de la admitancia Y con respecto al tiempo t durante la aplicación y la entrada de una gota de líquido de muestra en el área de prueba, representándose este proceso en la figura 7 simbólicamente en tres fases. El dispositivo de evaluación se conecta (de manera preferente mediante inserción del biosensor de manera automática). Simultáneamente se conecta la instalación de calentamiento 12 y se ajusta a una temperatura elevada (por ejemplo, 37 °C). Cuando se ha alcanzado esta temperatura, el dispositivo está listo para la aplicación de la muestra. Se produce de manera conveniente, tal como se representa en la figura 7, mediante transmisión directa desde la parte del cuerpo (dedo), de la cual se obtuvo mediante punción la gota de líquido a analizar. Tan pronto como el líquido de muestra entra en el área de prueba y entra en contacto con la estructura de electrodos, aumenta Y. Mediante comparación con un valor umbral Y_1 se detecta la disposición de muestra por parte del dispositivo. La posterior expansión del líquido de muestra sobre la superficie de estructura de electrodos efectiva conduce a un aumento adicional del valor de conductividad Y, hasta que finalmente la expansión ya no avanza. Este momento, en el cual puede comenzar el algoritmo de medición propiamente dicho, puede determinarse de manera ventajosa debido a que se sigue la modificación temporal del valor de la admitancia dY/dy , que se representa en la mitad inferior de la figura 8, y en relación con ello se fija un valor umbral $(dY/dt)_1$, en el cual la modificación de admitancia ha descendido hasta tal punto que puede desarrollarse el algoritmo de medición.

La figura 9 muestra señales de medición típicas, las cuales se miden durante la totalidad del algoritmo de detección y de medición. Se representa el valor de la admitancia Y y la fase P de una medición de conductividad de corriente alterna durante cinco periodos de tiempo a hasta e que se suceden, así como un periodo de tiempo f, en el cual no llega tensión a los electrodos, y la corriente CC medida en un periodo de tiempo G, en el cual se lleva a cabo la medición de análisis CC.

En el momento simbolizado con la flecha T se produce la detección de la aplicación de muestra tal como se ha descrito anteriormente. Al final del tiempo de llenado indicado con t_r la modificación de admitancia ha caído hasta tal punto que el algoritmo de medición puede comenzar. Durante el espacio temporal a finaliza por lo tanto el algoritmo de detección de muestra que se ha descrito mediante la figura 8.

La primera parte del algoritmo de medición consiste en dos secciones temporales b hasta e, durante las cuales Y y P se miden en las frecuencias indicadas 10 kHz, 20 kHz, 2 kHz y 1 kHz correspondientemente durante 0,2 segundos. Esta medición en una pluralidad de diferentes frecuencias de corriente alterna (que se denomina también espectroscopia de impedancia) posibilita tal como se ha explicado, la eliminación de fallos de medición.

Tras un periodo temporal intermedio f posterior, durante el cual no llega tensión a los electrodos, se aplica la tensión continua necesaria para la medición de análisis (en este caso por ejemplo 450 mV) y se mide la corriente continua resultante en este caso (en este caso en cinco momentos de medición que se suceden CC1 a CC5).

En el marco del algoritmo de medición representado se llevan a cabo la medición de CA y la medición de CC (por ejemplo, controladas mediante los conmutadores 41 y 50 de la figura 6) con una separación temporal reducida una tras la otra. Es posible sin embargo también una medición simultánea, cuando los componentes CC y CA de ambas mediciones se separan con medios electrónicos. La medición CA sirve, tal como se ha explicado, para la compensación de superficies. Su resultado se tiene en consideración cuando a partir de la medición de análisis CC la unidad de evaluación 34 determina el resultado analítico deseado.

La toma en consideración del valor de medición de la resistencia de corriente alterna en la determinación del resultado analítico puede explicarse con el ejemplo de la determinación de una concentración medida C, de la siguiente manera:

- con tensión continua dada, la corriente continua I_{CC} medida en la medición de análisis es proporcional a la superficie parcial humectada de la superficie de estructura de electrodos efectiva:

$$I_{CC} = k_1 \cdot A \cdot C$$

siendo en este caso C la concentración de analito en la muestra y k_1 una constante de proporcionalidad.

- La superficie A humectada es proporcional al valor de la admitancia, con tensión de corriente alterna dada con respecto a la corriente alterna medida I_{CA}

$$A = k_2 \cdot I_{CA}$$

siendo k_2 en este caso una constante de proporcionalidad.

- Mediante disposición se concluye que la concentración buscada puede calcularse según

$$C = I_{CC} / (k_1 k_2 I_{CA})$$

5 El valor de medición de resistencia de corriente alterna medido se tiene en consideración por lo tanto en este ejemplo sencillo, debido a que el valor de corriente CC determinado en el marco de la medición de análisis se divide por el valor de la resistencia de corriente alterna medido en el marco de la medición de compensación y debido a ello se compensa el tamaño diferente de medición a medición de la superficie humectada.

10 En la práctica la toma en consideración del valor de medición de resistencia de corriente alterna se produce de manera preferente en el marco de un algoritmo de evaluación numérico, que además del tamaño de la superficie parcial humectada, tiene en consideración también otros valores de influencia, por ejemplo, la temperatura y el hematocrito, así como relaciones no lineales. En este caso pueden ponderarse por ejemplo, todas las variables de medición ("observables"), es decir, valores de medición de corriente CC, valores de medición de corriente CA y valores de medición de fase con factores de ponderación y someterse a un análisis multivariante mediante el uso de relaciones funcionales (meramente empíricas o también con base fenomenológica). En un procedimiento de este tipo se determinan mediante mediciones factores en concentraciones conocidas, que permiten la evaluación teniéndose en consideración la totalidad de los factores de influencia relevantes en el caso individual, en este caso por lo tanto en particular también la superficie humectada A. Dado que este tipo de procedimientos por un lado son conocidos y por otro lado pueden usarse en una gran variedad de variantes, una descripción más detallada ni es posible ni es necesaria. En el marco de la presente invención solo es decisivo que se use un valor de medición de resistencia de corriente alterna en el marco del algoritmo de evaluación como medida (indirecta) para la magnitud de la superficie A humectada.

25 Las figuras 10 a 12 muestran una forma de realización de un sistema de análisis 1, en cuyo caso se usa una tarjeta de prueba múltiple 55, la cual comprende varios (en el caso se representado seis) biosensores 2. El dispositivo de evaluación 3 correspondiente tiene una pluralidad de contactos de dispositivo 6, los cuales establecen la conexión necesaria con los correspondientes contactos de sensor 5 de todos los biosensores 2, cuando una tarjeta de prueba múltiple 55 se introduce en el dispositivo de evaluación 3. Las superficies de aplicación de muestras 11 y los campos de prueba 20 que se encuentran por debajo, de los biosensores 2, están cubiertos correspondientemente por láminas de protección 56, las cuales pueden ser retiradas antes de que se use el biosensor que se encuentra correspondientemente por debajo.

35 La figura 11 muestra a modo de ejemplo una estructura de electrodos 16 de un biosensor 2 de una tarjeta de prueba 55. La ampliación de recorte representada aclara que las pistas conductoras de la estructura de electrodos 16 son extremadamente finas.

40 La figura 12 muestra una estructura de varias capas preferente de la tarjeta de prueba 55. Las estructuras de electrodo 16 dispuestas sobre una capa de base 15, de los seis biosensores se cubren mediante tiras 58 de un material de campo de prueba. Los campos de prueba 20 están limitados por una capa de enmascaramiento 22, la cual está formada por una lámina de material plástico 21 con escotaduras 21a correspondientemente troqueladas.

45 Por encima se encuentra una lámina distanciadora 59 opcional, cuyas escotaduras 59a son más grandes que las escotaduras de la lámina de material plástico 21. La lámina distanciadora 59 está cubierta por su parte por una capa de cubierta 60, cuyas escotaduras 60a son más pequeñas que las escotaduras 59a de la lámina distanciadora 59. Mediante esta sucesión de láminas y las proporciones de tamaño mencionadas de las escotaduras resultan cámaras capilares 25 en forma de una ranura anular entre las capas 21 y 60, que sirven para absorber un excedente de líquido de muestra, cuando la cantidad de líquido aplicada sobre el área de aplicación de muestras 11 es tan grande que se llena hasta su borde. Mediante esta medida se amplía el ámbito de uso del biosensor también a casos en los cuales se presentan unas cantidades de líquido de muestra tan grandes, que la superficie de aplicación de muestras 50 11 no solo queda cubierta por completo, sino que existe un excedente que la supera.

55 La figura 13 muestra una cinta de sensor 62 según la invención en cuatro fases de producción A hasta D, respectivamente en vista superior esquemática. Las fases de producción se corresponden con las explicaciones dadas arriba en relación con las figuras 3 a 5:

- en la fase A se aplica sobre la capa de base 15 un material de electrodos como revestimiento conductor.
- En la fase B se eliminan las partes no deseadas del revestimiento conductor, por ejemplo, mediante ablación láser, y debido a ello se forman las estructuras de electrodos 16 de biosensores 2, que están dispuestos sobre la banda de soporte 15 unos tras otros. La ampliación indicada con V aclara detalles de la estructura de electrodos preferente con conductores secundarios 17a, 17b en forma de ondas.
- En la fase C se produce la aplicación del material de área de prueba indicado con 63, de manera conveniente sin interrumpir, en dirección longitudinal de la capa de base.
- Finalmente se aplica en la fase D una capa de enmascaramiento 22, cuyas ventanas dejan libres la superficie de

aplicación de muestras 11 y la superficie de contacto de sensor 5 de los sensores 2 de la cinta de sensor 62.

Una cinta de sensores de este tipo de manera ventajosa puede estar disponible en un dispositivo de evaluación en forma de una bobina enrollada y enrollarse mediante una segunda bobina. Se transporta de manera correspondiente progresivamente de tal manera que uno de los sensores se encuentra en una posición de medición, en la cual la muestra se aplica sobre su superficie de aplicación de muestras 11. En este caso los contactos de sensor 5 están unidos eléctricamente con correspondientes contactos del dispositivo de evaluación, que pueden estar configurados por ejemplo como contactos por rozamiento. No son necesarias explicaciones más detalladas, dado que las cintas de sensores son conocidas. La invención es en este sentido sin embargo particularmente ventajosa, dado que por un lado permite una producción económica y sencilla de la cinta de sensores y por otro lado un manejo sencillo por parte del usuario.

5

10

REIVINDICACIONES

1. Sistema de análisis de biosensor (1) electroquímico para el análisis de un líquido de muestra, en particular de un líquido corporal, comprendiendo

- 5 a) un biosensor (2) con una capa de base (15), una estructura de electrodos (16) dispuesta sobre la capa de base (15), con al menos dos electrodos (17, 18), un área de prueba (20) dispuesta sobre la capa de base (15), que cubre la estructura de electrodos (16), que comprende un sistema reactivo, cuya reacción con el líquido de muestra conduce a una modificación de una magnitud de medición eléctrica, característica para el resultado analítico deseado, que mediante una medición de análisis mediante el uso de electrodos de la estructura de electrodos, puede ser medida, consistiendo el área de prueba en una o varias capas de un material de área de prueba adecuado para la absorción del líquido de muestra, y una superficie de aplicación de muestras (11) sobre el lado superior alejado de la capa de base (15), del área de prueba (20),
- 10 b) un dispositivo de evaluación (3) con una instalación de medición de análisis para medir la magnitud de medición en correspondientemente un biosensor (2) posicionado en una posición de medición y conectado eléctricamente con la unidad de medición y una unidad de evaluación (34) para la determinación de los datos de análisis deseados de valores medidos de la magnitud de medición,
- 15 - incluyendo la estructura de electrodos una superficie de estructura de electrodos efectiva, que se alinea de manera congruente con la superficie de aplicación de muestras (11) y que está formada por una parte de la estructura de electrodos, que puede ser humectada por el líquido de muestra,
- 20 - consistiendo en la superficie de estructura de electrodos efectiva, las pistas conductoras en una pluralidad de elementos de pista conductora, que sobre la superficie de estructura de electrodos efectiva están distribuidos de tal manera, que en caso de humectación de una zona parcial de la superficie de estructura de electrodos efectiva con un líquido, que tiene un grosor de capa y conductividad eléctrica definidos, resulta un valor de conductividad de corriente alterna independiente de la localización de la zona parcial humectada, proporcional a la magnitud de la zona parcial humectada,
- 25

estando configurada el área de prueba de tal manera que una gota de líquido de muestra aplicada sobre la superficie de aplicación de muestras (11), se extiende por una superficie parcial de la superficie de aplicación de muestras (11) y se humecta una superficie parcial alineada de manera congruente con la superficie parcial de la superficie de aplicación de muestras (11), de la superficie de estructura de electrodos (23) efectiva, y el dispositivo de evaluación presenta una instalación de medición de resistencia de corriente alterna (48), la cual está configurada de tal manera que en varias frecuencias de corriente alterna se miden los valores de medición de resistencia de corriente alterna entre dos electrodos (17, 18) de la estructura de electrodos (16), usándose los valores de medición de resistencia de corriente alterna medidos en la determinación de datos de análisis como medida para la superficie parcial humectada por el líquido de muestra de la superficie de estructura de electrodos (23) efectiva.

30

35

2. Sistema de análisis según la reivindicación 1, caracterizado por que el dispositivo de evaluación (3) presenta una instalación de calentamiento (14) para calentar el área de prueba (20) de un biosensor (2) posicionado en la posición de medición.

40

3. Sistema de análisis según una de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado por que presenta una instalación de medición de temperatura (31, 32) para la medición de la temperatura del área de prueba (20) de un biosensor (2) posicionado en la posición de medición.

45

4. Sistema de análisis según las reivindicaciones 2 y 3, caracterizado por que el dispositivo de evaluación (3) presenta un dispositivo electrónico de termostatación, para termostatar el área de prueba (11) mediante la instalación de medición de temperatura (31, 32) y la instalación de calentamiento (12) a una temperatura teórica deseada.

50

5. Sistema de análisis según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que el dispositivo de evaluación (3) usa valores de medición de resistencia de corriente alterna para eliminar fallos de medición, los cuales son provocados por concentraciones que varían de medición a medición, de componentes corpusculares en el líquido de muestra y/o por una modificación de la temperatura del área de prueba (20).

55

6. Sistema de análisis según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que el biosensor (2) está configurado como tira de prueba alargada con un extremo de inserción (13) previsto para la introducción en una sujeción (4) del dispositivo de evaluación (3), y con un extremo de manejo (14) opuesto al extremo de inserción (13), encontrándose el área de prueba (11) entre el extremo de inserción (13) y el extremo de manejo (14).

60

7. Sistema de análisis según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que un biosensor (2) posicionado en una sujeción (4) del dispositivo de evaluación (3) está soportado por un alojamiento de biosensor (10) elevado con respecto a los componentes adyacentes del dispositivo de evaluación (3).

65

8. Sistema de análisis según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que el biosensor es parte de una cinta de biosensores (62) consistente en una pluralidad de biosensores unidos entre sí.

9. Biosensor para un sistema de análisis según una de las reivindicaciones anteriores, con una capa de base (15), una estructura de electrodos (16) dispuesta sobre la capa de base (15), con la menos dos electrodos (17, 18), un área de prueba (20) dispuesta sobre la capa de base (15), que cubre la estructura de electrodos (16), adecuada para el alojamiento del líquido de muestra, que comprende un sistema reactivo, cuya reacción con el líquido de muestra conduce a una modificación de una magnitud de medición eléctrica, característica para el resultado analítico deseado, que mediante una medición de análisis mediante el uso de electrodos de la estructura de electrodos, puede ser medida, y una superficie de aplicación de muestras (11) sobre el lado superior alejado de la capa de base (15), del área de prueba (20), caracterizado por que dos electrodos (17, 18) de la estructura de electrodos (16) están configurados respectivamente a modo de peine con un conductor primario (17a, 18a) y conductores secundarios (17b, 18b) que se derivan de éste, extendiéndose transversalmente con respecto a la dirección del conductor primario (17a, 18a) y enganchándose entre sí de manera alterna los conductores secundarios (17b, 18b).
10. Biosensor según la reivindicación 9, caracterizado por que la dirección, en la cual se extienden los conductores secundarios (17b, 18b) cambia múltiples veces por su longitud.
11. Biosensor según la reivindicación 9, caracterizado por que la superficie de aplicación de muestras (11) está delimitada por una capa de enmascaramiento (22).
12. Biosensor según una de las reivindicaciones 9 a 11, caracterizado por que el material del área de prueba (20) tiene una capacidad de hinchamiento tal que el volumen del área de prueba (20) se amplía al absorberse el líquido de muestra.
13. Biosensor según una de las reivindicaciones 9 a 12, caracterizado por que el área de prueba comprende medios de separación para la separación de componentes corpusculares del líquido de muestra, los cuales están configurados de tal manera que esencialmente solo accede plasma a la estructura de electrodos (10) y humecta la misma.
14. Procedimiento para el análisis de un líquido de muestra, en particular de un líquido corporal, mediante un sistema de análisis de biosensor, comprendiendo
- a) un biosensor (2) previsto para un solo uso, con una capa de base (15), una estructura de electrodos (16) dispuesta sobre la capa de base (15), con la menos dos electrodos (17, 18), un área de prueba (20) dispuesta sobre la capa de base (15), que cubre la estructura de electrodos (16), que comprende un sistema reactivo, cuya reacción con el líquido de muestra conduce a una modificación de una magnitud de medición eléctrica, característica para el resultado analítico deseado, que mediante una medición de análisis mediante el uso de electrodos de la estructura de electrodos, puede ser medida, consistiendo el área de prueba en una o varias capas de un material de área de prueba adecuado para la absorción del líquido de muestra, y una superficie de aplicación de muestras (11) sobre el lado superior alejado de la capa de base (15), del área de prueba (20), e
 - incluyendo la estructura de electrodos una superficie de estructura de electrodos efectiva, que se alinea de manera congruente con la superficie de aplicación de muestras (11) y que está formada por una parte de la estructura de electrodos, que puede ser humectada por el líquido de muestra,
 - consistiendo en la superficie de estructura de electrodos efectiva las pistas conductoras en una pluralidad de elementos de pista conductora, que sobre la superficie de estructura de electrodos efectiva están distribuidos de tal manera que en caso de humectación de una zona parcial de la superficie de estructura de electrodos efectiva con un líquido, que tiene un grosor de capa y conductividad eléctrica definidos, resulta un valor de conductividad de corriente alterna independiente de la localización de la zona parcial humectada, proporcional a la magnitud de la zona parcial humectada.
 - b) Un dispositivo de evaluación (3) con una instalación de medición de análisis para medir la magnitud de medición en correspondientemente un biosensor (2) posicionado en una posición de medición y conectado eléctricamente con la unidad de medición y una unidad de evaluación (34) para la determinación de los datos de análisis deseados de valores medidos de la magnitud de medición,
- en el cual se pone en contacto una gota de la muestra desde arriba de tal forma con la superficie de aplicación de muestras (11), que se extiende al menos por una superficie parcial de la superficie de aplicación de muestras (11) y se humecta una correspondiente superficie parcial de la superficie de estructura de electrodos (23) efectiva, llevándose a cabo dentro de un periodo de tiempo, en el cual no cambia esencialmente el tamaño de la superficie humectada, las siguientes mediciones:
- a) una medición de análisis, en la cual se mide mediante los electrodos la magnitud de medición eléctrica, característica para el resultado analítico deseado y
 - b) una medición de resistencia de corriente alterna, en la cual se miden valores de medición de resistencia de corriente alterna entre dos electrodos (17, 18) de la estructura de electrodos (16) en varias frecuencias de corriente alterna, y

se usan los valores de medición de resistencia de corriente alterna medidos en la determinación de los datos de análisis como medida para la superficie parcial humectada por el líquido de muestra, de la superficie de estructura de electrodos (23) efectiva.

Fig. 1

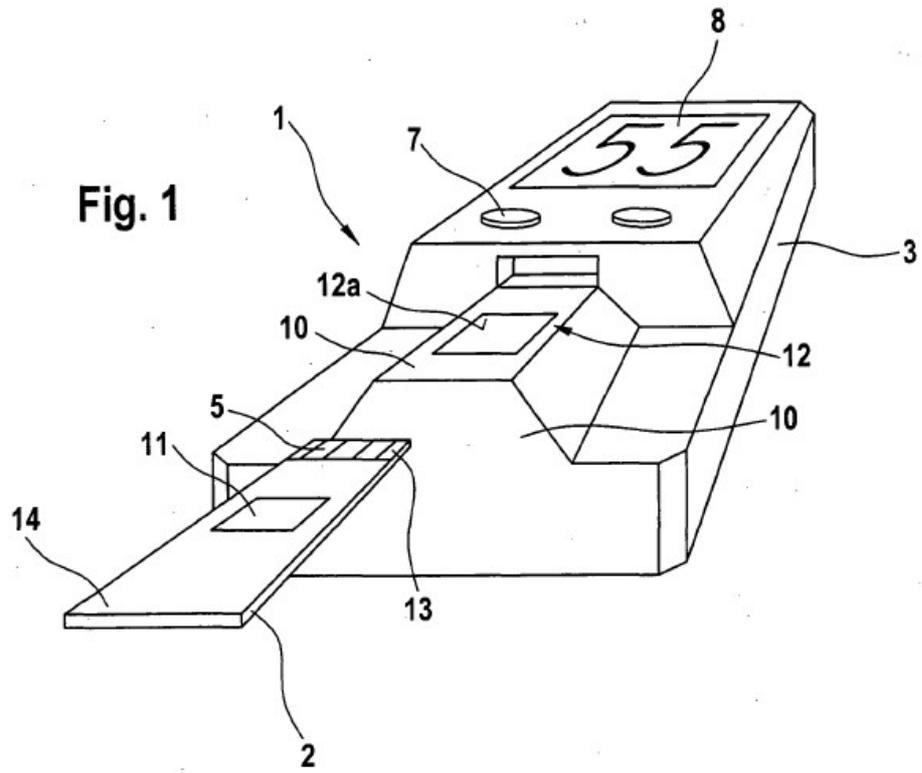
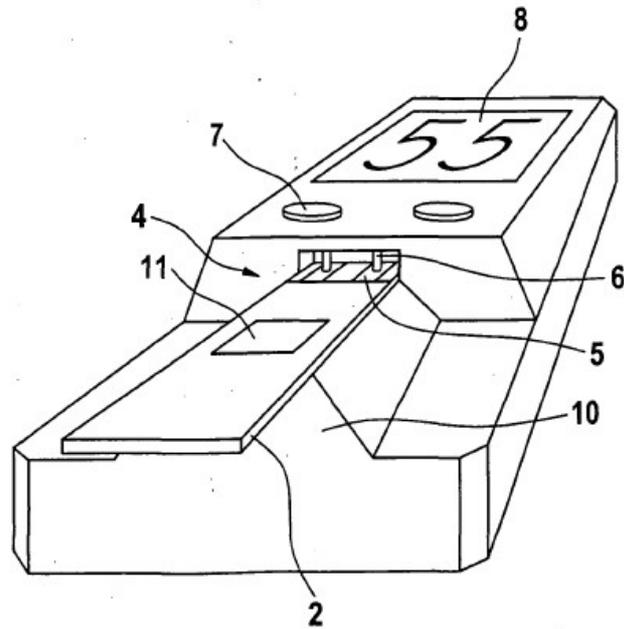
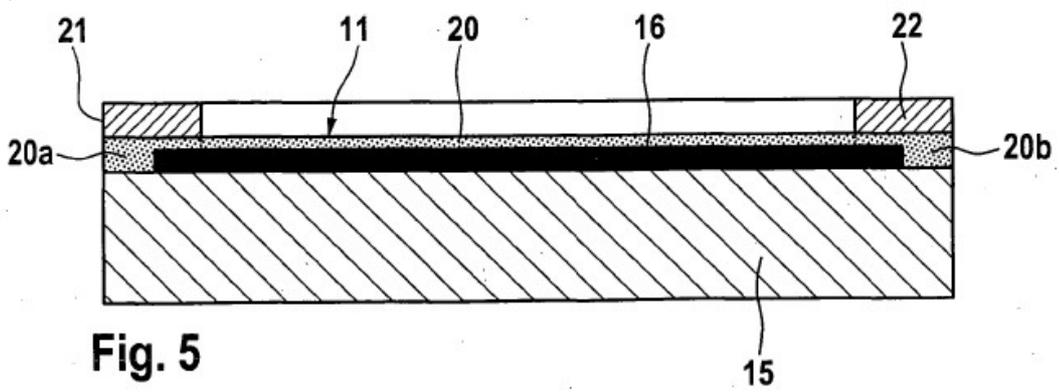
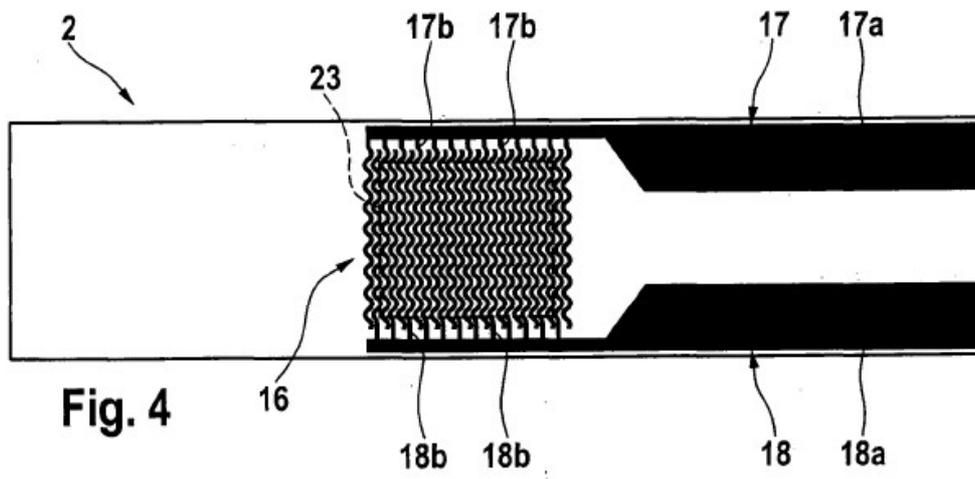
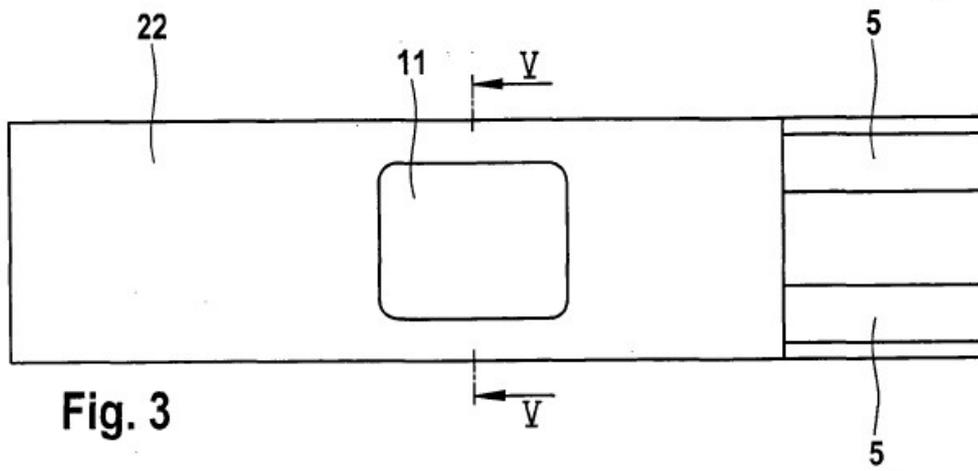


Fig. 2





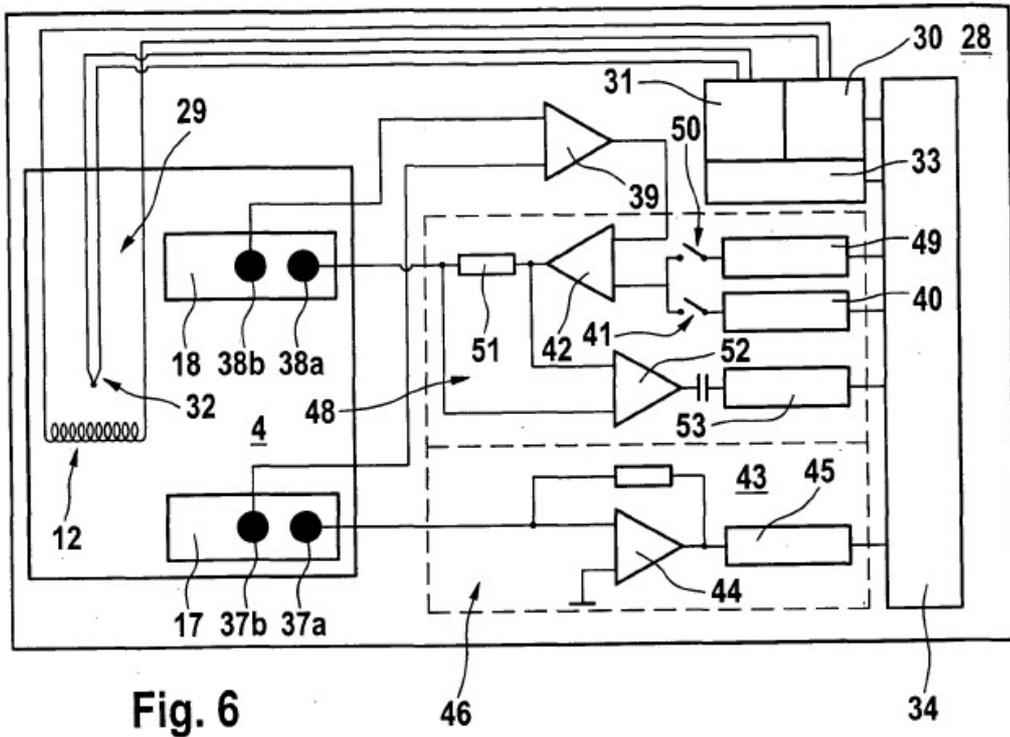


Fig. 6

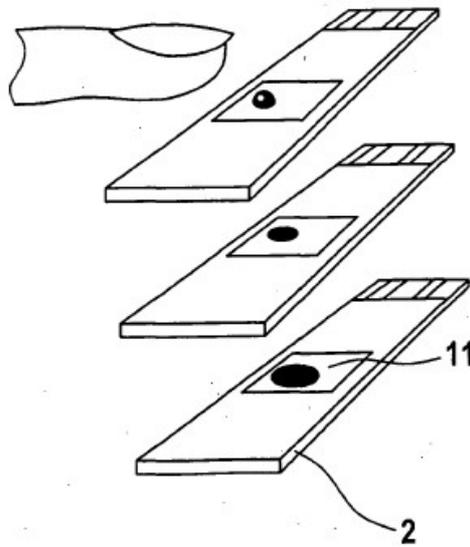


Fig. 7

Fig. 8

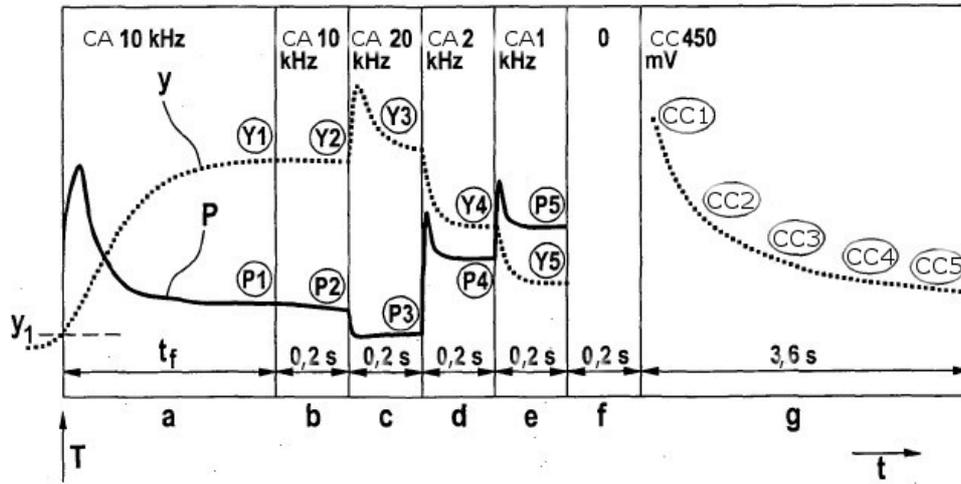
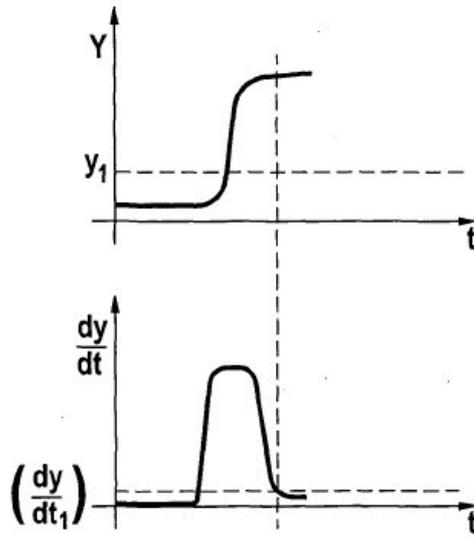


Fig. 9

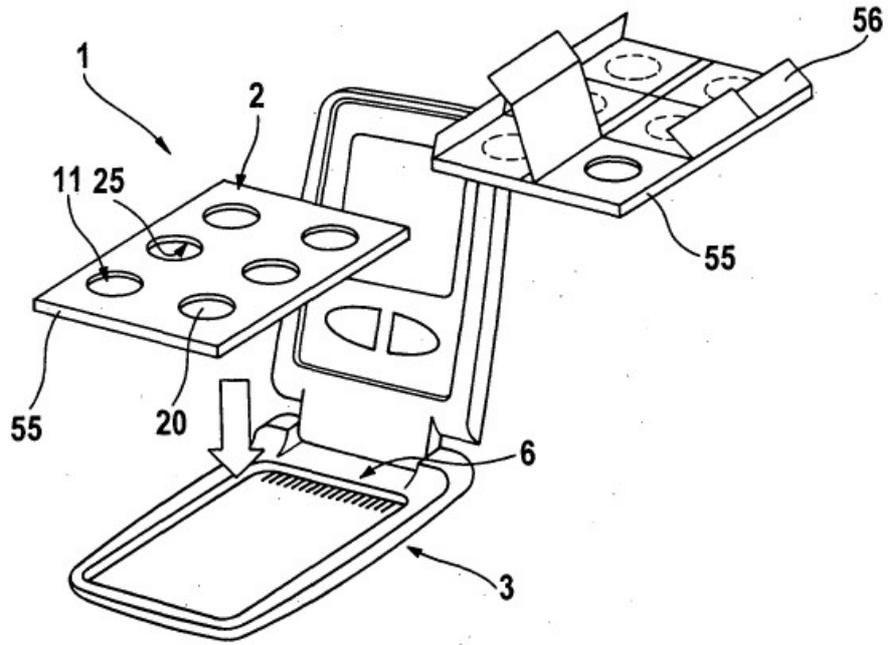


Fig. 10

Fig. 11

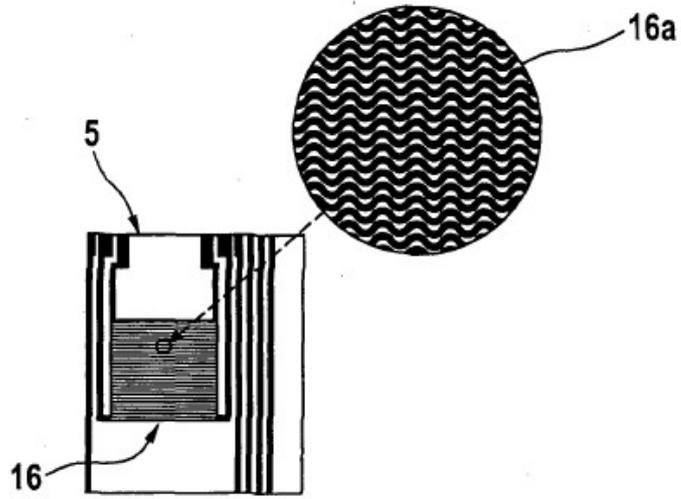
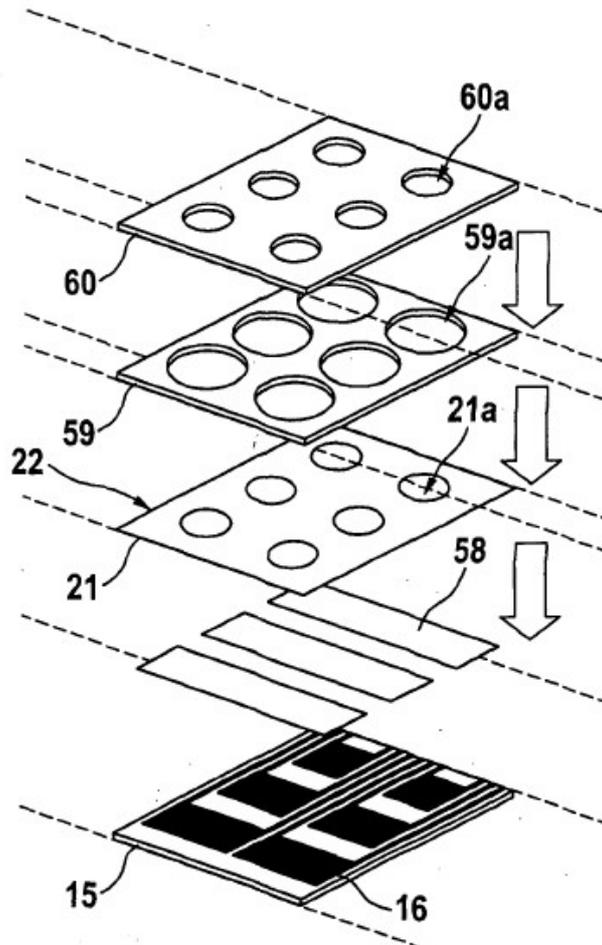


Fig. 12



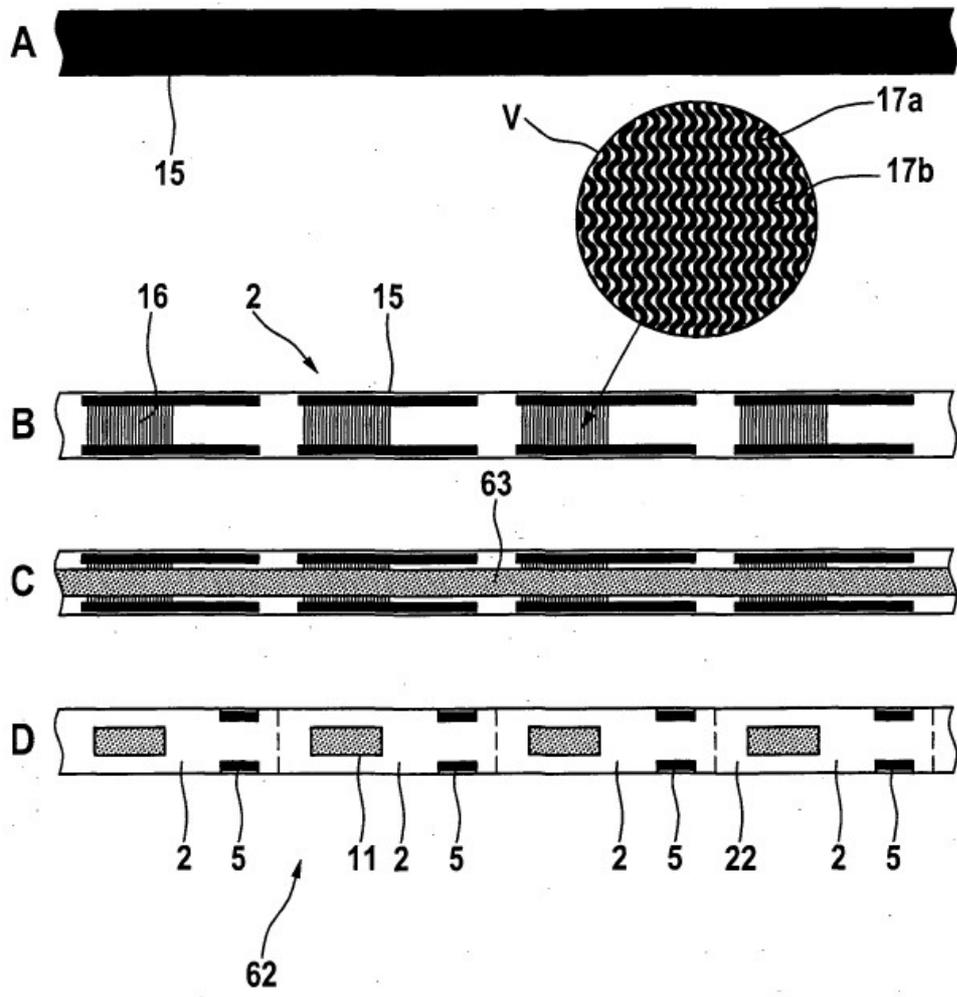


Fig. 13