

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 720 780**

51 Int. Cl.:

**G01N 27/327** (2006.01)

**C12Q 1/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2016 E 16160136 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.01.2019 EP 3220137**

54 Título: **Método para detectar una contribución interferente en un biosensor**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**24.07.2019**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**RINGEMANN, CHRISTIAN y**  
**WIEDER, HERBERT**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 720 780 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Método para detectar una contribución interferente en un biosensor

## 5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un método para detectar una contribución interferente en un biosensor así como a un método relacionado para validar una operación de un biosensor y/o para calibrar el biosensor. Los métodos de acuerdo con la presente invención pueden utilizarse principalmente para una monitorización a largo plazo de una concertación de analitos en un fluido corporal, en particular para la monitorización a largo plazo de un nivel de glucosa en sangre o de la concentración de uno o más otros tipos de analitos en un fluido corporal. La invención pueden aplicarse tanto en el ámbito de la asistencia domiciliaria como en el archivo de atención profesional, como en los hospitales. Sin embargo, son factibles otras aplicaciones.

## 15 Técnica relacionada

La monitorización de ciertas funciones corporales, más particularmente la monitorización de una o más concentraciones de ciertos analitos, juega un papel importante en la prevención y el tratamiento de diversas enfermedades. Sin restringir más posibles aplicaciones, la invención se describe a continuación con referencia a la monitorización de la glucosa en un fluido intersticial. Sin embargo, la invención también se puede aplicar a otros tipos de analitos. La monitorización de la glucosa en sangre puede, específicamente, realizarse mediante el uso de biosensores electroquímicos además de las mediciones ópticas. Ejemplos de biosensores electroquímicos para medir la glucosa, específicamente en la sangre u otros fluidos corporales, son conocidos a partir de las patentes U.S. 5.413.690 A, US 5.762.770 A, US 5.798.031 A, US 6.129.823 A o US 2005/0013731 A1.

Además de las "mediciones puntuales" en las que se toma una muestra de un fluido corporal de un usuario, es decir, un humano, o un animal, de forma selectiva y examinado con respecto a la concentración de analito, se han establecido cada vez más mediciones continuas. Así, en el pasado reciente, la medición continua de glucosa en el tejido intersticial, también denominada como "medición continua de glucosa" o abreviado como "CGM", ha sido establecido como otro método importante para la gestión, monitorización y control de la diabetes. En este documento, una región del sensor activo se aplica directamente a un lugar de medición que está, generalmente, dispuesto en un tejido intersticial, y puede, por ejemplo, convertir la glucosa en una entidad cargada mediante el uso de una enzima, en particular la glucosa oxidasa, generalmente abreviada como "GOD". Como resultado, la carga detectable puede estar relacionada con la concentración de glucosa y puede, por tanto, utilizarse como una variable de medición. Ejemplos de dichos sistemas de medición transcutánea se describen en US 6.360.888 B1 o US 2008/0242962 A1.

Típicamente, los sistemas actuales de monitorización continua son sistemas transcutáneos o sistemas subcutáneos. En consecuencia, el biosensor real o al menos la porción de medición del biosensor puede estar dispuesta bajo la piel del usuario. Sin embargo, una parte del sistema de evaluación y control, que también puede denominarse un "parche", en general, puede estar ubicado fuera del cuerpo del usuario. En este documento, el biosensor se aplica generalmente utilizando un instrumento de inserción, que se describe como ejemplo en el documento US 6.360.888 B1. Sin embargo, también se conocen otros tipos de instrumentos de inserción. Además, una parte de control puede necesitarse, normalmente, fuera del tejido corporal y que debe estar en comunicación con el biosensor. En general, la comunicación se establece proporcionando al menos un contacto eléctrico entre el biosensor y la parte de control, en el que el contacto puede ser un contacto eléctrico permanente o un contacto eléctrico liberable. Otras técnicas para proporcionar contactos eléctricos, tales como contactos de resorte, son generalmente conocidos y también pueden ser aplicados.

En los sistemas de medición continua de glucosa, puede ser determinada la concentración del analito glucosa mediante el empleo de un sensor electroquímico que comprende una celda electroquímica que tiene al menos un electrodo de trabajo y un contraelectrodo. En este documento, el electrodo de trabajo puede tener una capa de reactivo que comprende una enzima con un cofactor de enzima activa redox adaptada para soportar una oxidación del analito en el fluido corporal. Sin embargo, el fluido corporal puede además, comprender sustancias activas redox adicionales que pueden oxidarse de manera similar y por lo tanto, puede generar electrones adicionales que pueden ser detectables como una corriente adicional, también se denota por el términos "corriente de fondo" o "corriente cero". En general, las sustancias activas redox adicionales que pueden estar presentes en el fluido corporal y, por lo tanto, son capaces de influir en este tipo de medida suelen denominarse como "interferentes". Por un lado, un primer tipo de interferentes pueden comportarse de la misma manera que el mediador redox y puede, por lo tanto, oxidarse directamente en el electrodo de trabajo, proporcionando así la corriente adicional. Por otro lado, un segundo tipo de interferentes puede reaccionar con un producto intermedio, como el peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) que está presente en el caso de una reacción de glucosa, por lo que la concentración del producto intermedio en el fluido corporal puede disminuir, lo que puede resultar en una disminución de la sensibilidad del dispositivo de medición amperométrica.

Como resultado de la presencia de uno o más interferentes dentro del fluido corporal, la medición de errores de

magnitud desconocida puede ocurrir debido a la corriente adicional en un sensor de glucosa. A modo de ejemplo, en algunos tipos de biosensores, grandes errores de medición pueden ocurrir particularmente al principio de una secuencia de medición. Consecuencias similares pueden ocurrir durante toda la operación de los biosensores calibrados en fábrica, donde los valores fijos se proporcionan, en general, para la corriente de fondo. Así, una alteración de la corriente de fondo puede fácilmente resultar un error de medición.

Hasta ahora, se han proporcionado una serie de soluciones técnicas que podrían ser capaces de reducir el efecto de los interferentes comprendidos en el fluido corporal sobre el biosensor.

En primer lugar, se ha propuesto emplear una membrana interferente, es decir, una membrana que es selectiva al analito y, al mismo tiempo, proporciona un efecto barrera al interferente. Así, la membrana interferente puede ser capaz de distinguir entre el analito y el interferente de manera que, preferiblemente, solo el analito puede llegar al biosensor o al menos a la unidad de detección del analito en el mismo. Ya que la mayoría de las membranas interferentes conocidas comprende grupos aniónicos destinados a lograr una repulsión electrostática de interferentes aniónicos, en general, no es posible inhibir completamente el efecto de todos los interferentes.

En segundo lugar, puede ser factible proporcionar un mediador redox que puede comprender un bajo potencial de trabajo. En consecuencia, el valor del potencial eléctrico en el que el mediador redox puede ser oxidado puede ser inferior al valor del potencial eléctrico en el que se produce un proceso de oxidación de interferentes conocidos en los fluidos corporales. Sin embargo, este tipo de modificación requiere típicamente un concepto adaptado para el funcionamiento del biosensor y, por lo tanto, en general no aplicable a los biosensores existentes. Además, solo un pequeño número de mediadores redox están disponibles que, por un lado, comprenden a largo plazo propiedades estables, no tóxicas e insolubles y, por otro lado, presentan el bajo potencial de trabajo deseado.

Alternativamente, se han proporcionado una serie de soluciones técnicas que pueden permitir determinar el efecto de las sustancias interferentes comprendidas en el fluido corporal sobre el biosensor.

En primer lugar, se han propuesto ideas que están relacionadas a un método de observación de una dependencia de la corriente en el biosensor sobre el potencial eléctrico aplicado para poder deducir la presencia y, preferiblemente, la cantidad de interferente. Sin embargo, los métodos conocidos tienden a proporcionar resultados ambiguos y, en general, no son aplicables en el caso de que más de un tipo de interferente pueda estar presente.

En segundo lugar, puede ser prometedor proporcionar un electrodo interferente, en particular, un electrodo de trabajo adicional libre de la enzima. Como resultado, sólo los interferentes, es decir, las otras sustancias activas redox dentro del fluido corporal, pueden ser capaces de reaccionar por lo tanto, con el electrodo de trabajo adicional. Para este propósito, el electrodo de trabajo adicional puede, preferiblemente, comprender la misma configuración y puede ser operado en el mismo potencial de trabajo como el primer electrodo de trabajo. Sin embargo, esta propuesta requiere la producción y operación del electrodo de trabajo adicional junto con componentes suplementarios del circuito, como un bipotenciostato y uno o más circuitos de relevo.

En la patente US 7.896.809 B2 se describen sistemas y métodos para un sensor de analito continuo, como un sensor continuo de glucosa. Uno de estos sistemas utiliza primeros y segundos electrodos de trabajo para medir señales relacionadas o no con el analito, ambos electrodos incluyen un dominio de interferencia.

En la patente US 7.653.492 B2 se describe un método de reducción del efecto de los compuestos interferentes en un fluido corporal cuando se mide un analito utilizando un sensor electroquímico. En particular, el presente método es aplicable a sensores electroquímicos donde el sensor incluye un sustrato, un primer y un segundo electrodos de trabajo, y un electrodo de referencia y ya sea el primero y segundo electrodos o solamente el segundo electrodo de trabajo que incluye regiones sin enzima. En esta invención, se describe un algoritmo que corrige matemáticamente el efecto de la interferencia utilizando las formas de realización de tiras reactivas de la presente invención.

En la patente US 6.121.009 A se describe un electrodo flexible de diámetro pequeño diseñado para la monitorización amperométrica subcutánea in vivo de la glucosa. El electrodo está diseñado para permitir la calibración in vivo de "un punto", es decir, tener una corriente de salida cero a una concentración de glucosa cero, incluso en presencia de otras especies electroreactivas de suero o sangre. El electrodo es preferiblemente de tres o cuatro capas, con las capas depositadas en serie dentro de un receso sobre la punta de un alambre de oro con aislamiento de poliamida. Una primera capa de transducción de corriente a la concentración de glucosa está recubierta con una capa (segunda capa) de aislamiento eléctrico y limitadora del flujo de glucosa, sobre la cual, opcionalmente, se deposita una película inmovilizada (tercera capa) a base de peroxidasa de rábano picante que elimina las interferencias. Una capa externa (cuarta) es biocompatible.

En la patente US 2014/0158552 A1 se describe un método de medición de un componente en sangre, por el cual las cantidades de las células sanguíneas y una sustancia interferente se puede medir con alta precisión y alta fiabilidad y la cantidad del componente se puede corregir con precisión basado en las cantidades de las células sanguíneas y la sustancia de interferencia. En un sensor para medir un componente sanguíneo, un primer electrodo de trabajo mide una corriente que fluye durante una reacción redox de un componente sanguíneo, un segundo electrodo de

trabajo mide la cantidad de células sanguíneas, y un tercer electrodo de trabajo mide la cantidad de una sustancia interferente. A continuación, en función de los resultados de las mediciones, la cantidad de componente de la sangre a medir se corrige. Así, se puede realizar una medición más precisa y exacta de la cantidad del componente sanguíneo.

5 Problema a resolver

Es por tanto un objetivo de la presente invención proporcionar un método para detectar una contribución interferente en un biosensor, así como un método relacionado para validar una operación de un biosensor y/o para calibrar el biosensor, que al menos evita parcialmente las deficiencias de dispositivos y métodos conocidos de este tipo y que al menos abordan parcialmente los retos mencionados anteriormente.

10

En particular, se desea que los métodos sean capaces de proporcionar información sobre la presencia de interferentes dentro del fluido corporal y, preferiblemente, alrededor de una magnitud de su influencia en la corriente de medición de una forma sencilla y eficiente. En particular, puede lograrse una determinación de una corriente de fondo en el biosensor de manera simple y eficiente.

15

Además, se desea que los métodos de acuerdo a la presente invención puedan implementarse dentro de las arquitecturas de sensores electrónicos de biosensores estándar y puede, en particular, ser aplicable en sistemas de biosensores existentes.

#### Resumen de la invención

20

Este problema se resuelve mediante un método para detectar una contribución interferente en un biosensor y un método para validar una operación de un biosensor y/o para calibrar el biosensor, que tiene las características de las reivindicaciones independientes. Las realizaciones preferidas de la invención, que puede realizarse de forma aislada o en cualquier forma de combinaciones arbitrarias, se dan a conocer en las reivindicaciones dependientes.

25

Tal como se utiliza en este documento, los términos "tiene", "comprende" o "incluye" o cualquier variación gramatical arbitraria de los mismos se utilizan de forma no exclusiva. Así, estos términos pueden referirse a una situación en la que, además de característica introducida por estos términos, no hay más características presentes en la entidad descrita en este contexto y para una situación en la que una o más características adicionales están presentes. Como ejemplo, las expresiones "A tiene B", "A comprende B" y "A incluye B" pueden referirse a una situación en la que, además de B, no hay otro elemento presente en A (es decir, una situación en la que A única y exclusivamente consiste en B) y en una situación en la que, además de B, uno o más elementos adicionales están presentes en la entidad A, tales como el elemento C, elementos C y D o incluso otros elementos.

30

Además, debe observarse que los términos "al menos una", "una o más" o expresiones similares que indiquen que una característica o elemento puede estar presente una o más veces, típicamente se usará solo una vez al introducir la correspondiente característica o elemento. En lo siguiente, en la mayoría de casos, al referirse a la característica o elemento correspondiente, las expresiones "al menos uno" o "uno o más" no se repetirá, sin perjuicio del hecho de que las correspondientes características o elementos puede estar presente una o más veces.

35

Además, tal como se utiliza en este documento, los términos "preferiblemente", "más preferiblemente", "particularmente", "más particularmente", "específicamente", "más específicamente" o términos similares se utilizan junto con las características opcionales, sin restringir posibilidades alternativas. Por lo tanto, las características introducidas por estos términos son características opcionales y no pretenden restringir el alcance de las reivindicaciones de ninguna manera. La invención puede realizarse, como la persona experta reconocerá, utilizando características alternativas. De forma similar, las características introducidas por "en una realización de la invención" o expresiones similares pretenden ser características opcionales, sin ninguna restricción en cuanto a alternativas. Las realizaciones de la invención, sin ninguna restricción respecto del alcance de la invención y sin ninguna restricción con respecto a la posibilidad de combinar las características introducidas de tal manera con otras características opcionales o no opcionales de la invención.

40

45

50

55

En un primer aspecto de la presente invención, se describe un método para detectar una contribución interferente en un biosensor. En este documento, el biosensor tiene un primer electrodo, un segundo electrodo, y un tercer electrodo, en el que el primer electrodo y el segundo electrodo están cubiertos por una membrana, en la que el primer electrodo incluye además una enzima o en el que el primer electrodo está cubierto por una capa de enzima, y en donde el tercer electrodo puede también estar cubierto por una membrana, que puede, sin embargo, no ser necesariamente el caso. En otros términos, el primer electrodo, el segundo electrodo, y el tercer electrodo tal como se utiliza aquí, también puede denominarse como sigue:

- el primer electrodo como electrodo de trabajo.
- el segundo electrodo como electrodo de referencia; y
- 65 - el tercer electrodo como un electrodo auxiliar o como un electrodo contador.

Sin embargo, otros tipos de denominaciones también pueden ser factibles.

Además, de acuerdo con la presente invención, el primer electrodo, el segundo electrodo y el tercer electrodo están conectados a través de un potencióstato, en el que, en un modo operativo normal, se aplica una diferencia de potencial eléctrico a través del potencióstato entre el primer electrodo y el segundo electrodo de forma que el primer electrodo permite procesos oxidativos y el tercer electrodo permite procesos reductivos. En este documento, el método comprende los siguientes pasos del método que se enumeran a continuación:

- a) pasar del modo de funcionamiento normal a un modo de detección interferente, en el que, en el modo de detección interferente, la diferencia de potencial eléctrico se modifica por un período limitado de tiempo de manera que el tercer electrodo permite procesos oxidativos;
- b) medir una característica de corriente-voltaje del tercer electrodo; y
- c) determinar la contribución interferente en el biosensor mediante la evaluación de la característica de corriente-voltaje del tercer electrodo.

En este documento, los pasos indicados pueden, preferiblemente, realizarse en el orden dado, comenzando en el paso a). Sin embargo, cualquiera o todos los pasos indicados, en particular los pasos b) y c), también se pueden realizar al menos parcialmente al mismo tiempo, como en un período de tiempo definido. Adicionalmente, los pasos indicados en su conjunto también pueden repetirse varias veces para lograr una posterior detección de la contribución interferente en el biosensor, como después de un tiempo preespecificado o como consecuencia de la aparición de un evento preespecificado. Además, también se pueden realizar pasos adicionales del método, ya estén descritos aquí o no.

Tal como se usa en general, el término "biosensor" puede referirse a un dispositivo arbitrario que está siendo configurado para conducir al menos un análisis médico. Para este propósito, el biosensor puede ser un dispositivo arbitrario configurado para realizar al menos un propósito de diagnóstico y, específicamente, que comprende al menos un sensor de analito para realizar al menos un análisis médico. El biosensor puede, específicamente, comprender un conjunto de dos o más componentes capaces de interactuar entre sí, como para realizar uno o más propósitos de diagnóstico, tales como para realizar el análisis médico. Específicamente, los dos o más componentes pueden ser capaces de realizar al menos una detección del al menos un analito en el fluido corporal y/o con el fin de contribuir al menos a una detección del al menos un analito en el fluido corporal. Generalmente, el biosensor también puede ser parte de al menos uno de un conjunto de sensores, un sistema de sensores, un kit de sensores o un dispositivo de sensores. Además, el biosensor puede ser conectable a un dispositivo de evaluación, tal como a una unidad electrónica.

En una realización particularmente preferida de la presente invención, el biosensor puede ser un biosensor total o parcialmente implantable que puede adaptarse, en particular, para realizar la detección del analito en el fluido corporal en un tejido subcutáneo, en particular, en un tejido líquido intersticial. Tal como se usa en este documento, los términos "biosensor implantable" o "biosensor transcutáneo" puede referirse un biosensor arbitrario que se adapta para estar completa o al menos parcialmente dispuesto dentro del tejido corporal del paciente o el usuario. Para este propósito, el biosensor puede comprender una parte insertable. En este documento, el término "parte insertable" generalmente puede referirse a una parte o componente de un elemento configurado para ser insertable en un tejido arbitrario del cuerpo. Preferiblemente, el biosensor puede comprender total o parcialmente una superficie biocompatible, es decir, una superficie que puede tener tan pocos efectos perjudiciales sobre el usuario, el paciente, o el tejido corporal como sea posible, al menos durante las duraciones típicas de uso. Para este fin, la porción del biosensor insertable, puede tener una superficie biocompatible. Como ejemplo, el biosensor, específicamente la porción insertable del mismo, puede estar total o parcialmente cubierto con al menos una membrana biocompatible, tal como en al menos una membrana de polímero o membrana de gel que, por un lado, puede ser permeable para el fluido corporal o en menos por el analito como está comprendido en el mismo y que, por otro lado, retiene sustancias sensoras, como uno o más productos químicos de prueba dentro del sensor, evitando así una migración del mismo al tejido corporal. Otras partes o componentes del biosensor pueden permanecer fuera del tejido corporal.

Tal como se usa generalmente dentro de la presente invención, los términos "paciente" y "usuario" pueden referirse a un ser humano o un animal, independiente del hecho de que el ser humano o animal, respectivamente, puede estar en una condición saludable o puede sufrir de una o más enfermedades. Como ejemplo, el paciente o el usuario puede ser un ser humano. o un animal que sufre de diabetes. Sin embargo, además o alternativamente, la invención puede aplicarse a otros tipos de usuarios o pacientes o enfermedades.

Tal como se utiliza adicionalmente en este documento, el término "fluido corporal" puede, en general, referirse a un fluido, en particular un líquido, que por lo general, puede estar presente en un cuerpo o en un tejido corporal del usuario o el paciente y/o que pueda ser producido por el cuerpo del usuario o del paciente. Preferiblemente, el fluido corporal puede seleccionarse del grupo que consiste en sangre y líquido intersticial. Sin embargo, adicionalmente o alternativamente, se pueden usar uno o más tipos de fluidos corporales, tales como saliva, fluido lagrimal, orina u otros fluidos corporales. Durante la detección de al menos un analito, el fluido corporal puede estar presente dentro del cuerpo o tejido corporal. Así, el biosensor se puede configurar específicamente para detectar al menos un analito

dentro del tejido corporal.

Tal como se usa adicionalmente en este documento, el término "analito" puede referirse a un elemento, componente o compuesto arbitrario estando presente en el fluido corporal, en donde la presencia y/o la concentración del analito puede ser de interés para el usuario, el paciente o un personal médico, como un médico. Particularmente, el analito puede ser o puede comprender al menos una sustancia química arbitraria o compuesto químico que puede participar en el metabolismo del usuario o del paciente, como al menos un metabolito. Como ejemplo, el al menos un analito puede seleccionarse del grupo que consiste en glucosa, colesterol, triglicéridos, lactato. Adicional o alternativamente, sin embargo, pueden utilizarse otros tipos de analitos y/o se puede determinar cualquier combinación de analitos. La detección de al menos un analito específicamente puede, en particular, ser una detección específica de analitos. Sin restringir posibles aplicaciones adicionales, la presente invención se describe a continuación con referencia particular a una monitorización de la glucosa en un líquido intersticial.

Además del analito, el fluido corporal puede comprender sustancias adicionales que pueden estar presentes en el fluido corporal y puede, por lo tanto, ser capaz de influir en la detección del analito en el fluido corporal. Este tipo de sustancias adicionales dentro del fluido corporal suelen ser denominadas como "sustancias interferentes" o "interferentes". En este sentido, se debe realizar una distinción entre "interferentes endógenos" e "interferentes exógenos". Mientras que los interferentes endógenos se refieren a sustancias que generalmente se consideran como producidas de forma natural dentro del cuerpo, los interferentes exógenos se refieren a sustancias adicionales que están, en general, presentes dentro del cuerpo después de haber sido suministradas al fluido corporal desde el exterior del cuerpo. En particular, los interferentes endógenos pueden, en particular, incluir ácido úrico o cisteína, mientras que los interferentes exógenos puede incluir particularmente productos farmacéuticos y medicamentos, tales como ácido ascórbico, ácido acetilsalicílico, paracetamol, o acetaminofeno. Además, una o más de las siguientes sustancias pueden, dependiendo de las circunstancias considerarse como una de las sustancias interferentes, tales como compuestos con un ácido electroactivo, amina o grupos sulfhidrilo, urea, peróxidos, aminoácidos, precursores de aminoácidos o productos de degradación, óxido nítrico (NO), donadores de NO, precursores de NO, bilirrubina, creatinina, dopamina, efedrina, ibuprofeno, L-dopa, metil dopa, salicilato, tetraciclina, tolazamida, tolbutamida, especies electroactivas producidas durante el metabolismo celular y/o curación de heridas, y especies electroactivas que puedan surgir durante los cambios de pH corporal. Sin embargo, otros tipos de sustancias no mencionadas aquí también pueden funcionar como sustancias interferentes.

Tal como se utiliza adicionalmente en este documento, el término "medir" se refiere a un proceso de generación de al menos una señal, en particular al menos una señal de medición, que caracteriza un resultado de la medición. Específicamente, la al menos una señal puede ser o puede comprender al menos una señal electrónica, como al menos una señal de voltaje y/o al menos una señal de corriente. La al menos una señal puede ser o puede comprender al menos una señal analógica y/o puede ser o puede comprender al menos una señal digital. Especialmente en sistemas eléctricos, se puede requerir aplicar una señal preespecificada a un dispositivo específico para poder grabar la señal de medición deseada. A modo de ejemplo, medir una señal de corriente puede requerir la aplicación de una señal de voltaje al dispositivo, o viceversa.

Tal como se utiliza adicionalmente en este documento, el término "determinar" se refiere a un proceso de generación de al menos un resultado representativo, como una pluralidad de resultados representativos, que podrán adquirirse, en particular, evaluando la al menos una señal de medición, en donde el término "evaluar" puede referirse a una aplicación de métodos para mostrar la al menos una señal de medición y derivar el al menos un resultado representativo del mismo. En particular, la característica de corriente-voltaje de un electrodo se puede adquirir, en primer lugar, aplicando un voltaje entre el electrodo a caracterizar y un electrodo de referencia, tal como lo proporciona el potencióstato, y, posteriormente o concurrentemente, medir la señal de corriente tal como se genera aquí y, en segundo lugar, mostrar la valores registrados de la señal de corriente frente al correspondiente valor del voltaje aplicado.

Tal como se utiliza adicionalmente en este documento, el término "detectar" se refiere a un proceso de establecimiento de una presencia y/o una cantidad y/o una concentración de al menos una sustancia en el fluido corporal, como el analito o el interferente. Así, la detección puede ser o puede comprender una detección cualitativa, por la que la presencia de al menos una sustancia o la ausencia de al menos una sustancia puede derivar, y/o puede ser o puede comprender una detección cuantitativa, por la cual puede obtenerse la cantidad y/o la concentración de al menos una sustancia.

Tal como se utiliza adicionalmente en este documento, el término "monitorizar" se refiere a un proceso de adquisición continua de datos y derivando la información deseada de allí sin interacción del usuario. Para este fin, se generan y se evalúan una pluralidad de señales de medición, de la que se determina la información deseada. En este documento, la pluralidad de señales de medición se pueden grabar dentro de intervalos de tiempo fijos o variables o, alternativamente o además, a una ocurrencia de al menos un evento preespecificado. En particular, el biosensor de acuerdo con la presente invención. Puede, especialmente, adaptarse a la monitorización continua de uno o más analitos, en particular de glucosa, para la gestión, seguimiento y control de la diabetes.

El biosensor de acuerdo con la presente invención es un sensor electroquímico. Tal como se usa en el presente

documento, el término "sensor electroquímico" se refiere a un sensor que está siendo adaptado para realizar al menos una medición electroquímica, en particular una pluralidad o serie de mediciones electroquímicas, con el fin de detectar al menos una sustancia comprendida dentro del fluido corporal. Especialmente, el término "medición electroquímica" se refiere a una detección de una propiedad detectable electroquímicamente de la sustancia, tal como una reacción de detección electroquímica. Así, por ejemplo, la reacción de detección electroquímica puede ser detectada aplicando y comparando uno o más potenciales de electrodo. En concreto, el sensor electroquímico puede ser adaptado para generar al menos una señal del sensor eléctrico que puede indicar directa o indirectamente una presencia y/o una extensión de la reacción de detección electroquímica, como al menos una señal de corriente y/o al menos una señal de voltaje. La medición puede ser una medición cualitativa y/o cuantitativa. Aún así, otras realizaciones son factibles.

Para este propósito, el sensor electroquímico tal como se utiliza aquí se dispone en forma de una célula electroquímica y, por lo tanto, emplea al menos un par de electrodos. Como se usa generalmente, el término "electrodo" se refiere a una entidad del elemento de prueba que está adaptado para contactar con el fluido corporal, ya sea directamente o a través de al menos una membrana o capa semipermeable. Con respecto a la presente invención, el electrodo está cubierto por una membrana. Cada electrodo se puede realizar de una manera que una reacción electroquímica pueda ocurrir en al menos una superficie del electrodo. En particular, los electrodos pueden estar incorporados en una forma en que los procesos oxidativos y/o procesos reductivos puedan tener lugar en superficies seleccionadas de los electrodos. En general, el término "proceso oxidativo" se refiere a una primera reacción química o bioquímica durante la cual el electrón se libera de una primera sustancia, como un átomo, un ion, o una molécula, que se oxida de ese modo. Otra reacción química o bioquímica por la que una sustancia adicional puede aceptar el electrón liberado es, en general, denominada por el término "proceso reductivo". Juntos, la primera reacción y la reacción adicional también pueden ser denominados como una "reacción redox". Como resultado, una corriente eléctrica, que generalmente se relaciona con el movimiento de cargas eléctricas, se pueden generar por la presente. Además, el curso detallado de la reacción redox puede estar influenciado por una aplicación de un potencial eléctrico.

De acuerdo con la presente invención, el primer electrodo Incluye además una enzima o, alternativamente, está cubierta por una capa de enzima, en donde la enzima o la capa de enzimas actúa aquí como una prueba química, mientras que el segundo electrodo y el tercer electrodo se mantienen libres de la química de la prueba. En general, el término " prueba química" se refiere a un material arbitrario o una composición de materiales adaptados para cambiar al menos una propiedad detectable en presencia de al menos un analito, en donde la propiedad detectable se selecciona aquí de la propiedad electroquímicamente detectable mencionada anteriormente. Específicamente, la al menos una prueba química puede ser una prueba química altamente selectiva, que solo cambia la propiedad si el analito está presente en la muestra de fluido corporal aplicado al elemento de prueba, mientras que no aparece un cambio si el analito no está presente. Más preferiblemente, el grado o cambio de la al menos una propiedad puede depender de la concentración del analito en el fluido corporal, para permitir una detección cuantitativa del analito.

Como se usa en el presente documento, la prueba química puede comprender una o más enzimas, como la glucosa oxidasa (GOD) y/o la glucosa deshidrogenasa (GDH), preferiblemente una enzima que, por sí misma y/o en combinación con otros componentes de la sustancia detectora, se adapta para realizar un proceso oxidativo o un proceso reductivo con el al menos un analito a detectar. Adicionalmente o alternativamente, la prueba química puede comprender uno o más componentes auxiliares, como una o más coenzimas y/o puede comprender uno o más mediadores redox como se ha mencionado anteriormente. Adicionalmente, la prueba química puede comprender uno o más tintes, que, preferiblemente en la interacción con una o más enzimas, puede cambiar su color en presencia del al menos un analito para ser detectado.

Como ya se ha mencionado anteriormente, el curso de la reacción redox que puede ocurrir en el biosensor puede ser influenciado por la aplicación de un potencial eléctrico. Así, el curso detallado de la reacción redox se puede detectar aquí comparando uno o más potenciales de electrodo, en particular una diferencia de potencial eléctrico entre el primer electrodo y el segundo electrodo. Para este propósito, el primer electrodo, el segundo electrodo y el tercer electrodo del biosensor están conectados a través de un potencióstato. Como se usa en el presente documento, el término "potencióstato" se refiere a un dispositivo electrónico que está adaptado para ajustar y/o medir la diferencia de potencial eléctrico entre el primer electrodo y el segundo electrodo en la celda electroquímica. Para ello, se implementa el potencióstato para poder inyectar una corriente en la celda electroquímica a través del tercer electrodo, que, por esta razón, también se denomina electrodo auxiliar o contraelectrodo. Esta configuración del potencióstato permite ajustar la diferencia de potencial eléctrico entre el primer electrodo y el segundo electrodo dentro de la celda electroquímica y, alternativamente o además, medir el flujo de corriente entre el primer electrodo y el tercer electrodo. Entre otras ventajas, el potencióstato, por lo tanto, permite medir el voltaje de una manera prácticamente sin corriente, que se puede describir como una impedancia de entrada considerablemente alta del dispositivo que puede alcanzar un valor en el rango GΩ. Adicionalmente, el potencióstato también puede emplearse para medir la corriente, por lo que no puede producirse una caída potencial debido a una regulación de corriente activa como la que realiza el dispositivo.

Como resultado, se emplea aquí el potencióstato para medir la característica corriente-voltaje del tercer electrodo de acuerdo con el paso b), que puede preferiblemente adquirirse mediante, en primer lugar, aplicar un voltaje entre el

primer electrodo y el segundo electrodo y medir, preferiblemente de manera simultánea, la corriente que se genera entre el primer electrodo y el tercer electrodo y, en segundo lugar, mostrar los valores registrados de la señal de corriente en comparación con el valor correspondiente del voltaje aplicado.

5 De manera alternativa o adicional, la característica de corriente-voltaje del tercer electrodo puede medirse aplicando un método galvanostático. Para este propósito, se puede usar un galvanostato, en donde, como en general, el término "galvanostato" se refiere a un dispositivo de control y medición que es capaz de mantener la corriente a través de la constante de la célula electroquímica, particularmente, como consecuencia de una resistencia interna muy alta. Por lo tanto, aplicando una corriente preespecificada según lo dispuesto por el galvanostato entre el primer electrodo y el tercer electrodo y, preferiblemente, midiendo la diferencia de potencial eléctrico entre el primer electrodo y el segundo electrodo, la característica de corriente-voltaje del tercer electrodo se puede adquirir igualmente.

15 Además durante la realización del método de acuerdo con la presente invención, la diferencia de potencial eléctrico que se aplica a la célula electroquímica se somete a una alteración de una manera predefinida. Como resultado, se puede distinguir entre dos modos operativos, que aquí se denominan "modo operativo normal" y "modo de detección de interferente". Por consiguiente, en el modo de funcionamiento normal, la diferencia de potencial eléctrico se aplica entre el primer electrodo y el segundo electrodo. Aquí, la diferencia de potencial eléctrico entre el primer electrodo y el segundo electrodo dentro de la celda electroquímica se ajusta de manera que los procesos oxidativos tienen lugar en la superficie del primer electrodo, mientras que los procesos reductores tienen lugar en la superficie del tercer electrodo. Aquí, el término "modo operativo normal" se emplea ya que este tipo de operación el modo está relacionado con una tarea principal del biosensor, que es detectar la presencia y/o la cantidad y/o la concentración de al menos un analito en el fluido corporal.

25 Sin embargo, en contraste a esto, el modo de detección interferente se utiliza dentro del biosensor con el fin de detectar la contribución interferente. Por consiguiente, el método de acuerdo con la presente invención comprende un proceso de cambio del modo de operación normal al modo de detección de interferente de acuerdo con el paso a). Como se usa en el presente documento, el término "cambio" se refiere a un proceso de pasar de un primer tipo de acción a otro tipo de acción, brindando así la oportunidad de volver al primer tipo de acción. Como se explicará más adelante con más detalle, el movimiento de un tipo de acción a otro tipo de acción se puede realizar de forma instantánea, en particular después de un período de tiempo limitado, o de manera continua, en particular durante un período de tiempo limitado. Como se usa generalmente, el término "período de tiempo limitado" puede referirse a una duración temporal que puede durar entre un punto de inicio y un punto final. En este punto, el punto de inicio puede referirse a un punto de tiempo en el que comienza el tipo de acción adicional, mientras que el punto de finalización puede relacionarse con otro punto de tiempo en el que termina el tipo de acción adicional. A modo de ejemplo, el biosensor puede operarse en el modo operacional normal para detectar el analito dentro del fluido corporal. Solicitado por un intervalo de tiempo fijo o por un intervalo de tiempo variable o, alternativamente o adicionalmente, por la aparición de al menos un evento preespecificado, el biosensor puede ser operado en el modo de detección de interferente para detectar la contribución de la interferencia. Sin embargo, después de un período de tiempo limitado, el biosensor regresa al modo operativo normal para reanudar su tarea principal, que es la detección del analito dentro del fluido corporal.

45 Para el propósito de la detección de la contribución interferente, la diferencia de potencial eléctrico entre el primer electrodo y el segundo electrodo se altera durante el paso a) durante un periodo limitado de tiempo. Como se usa generalmente, el término "alterar" se refiere a modificar una propiedad de un primer valor en al menos un valor adicional, como un valor adicional fijo o un rango de valores adicionales. De acuerdo a la presente invención, en el modo de detección de interferente, la diferencia de potencial eléctrico entre el primer electrodo y el segundo electrodo se modifica de manera que ahora tienen lugar procesos oxidativos en la superficie del tercer electrodo. Además, ahora pueden tener lugar procesos reductivos en la superficie del primer electrodo, en donde, sin embargo, la ubicación exacta de los procesos reductivos puede depender de los detalles de la disposición del electrodo, la capacidad correspondiente de los correspondientes electrodos y la forma de alterar la diferencia de potencial eléctrico entre el primer electrodo y el segundo electrodo. Independientemente de la realización particular, los procesos oxidativos y los procesos reductivos pueden proceder de una manera que, en cualquier caso, un circuito eléctrico dentro de la disposición del electrodo puede cerrarse, en particular, observando una corriente negativa a través del primer electrodo. Como se describe a continuación con más detalle, una aplicación de al menos un paso de potencial puede dar como resultado una corriente de carga negativa. Por consiguiente, un paso de potencial negativo puede dar lugar a la aparición de corrientes de carga en el primer electrodo, mientras que los procesos de reducción ya pueden tener lugar en el tercer electrodo. Por lo tanto, el potencial eléctrico entre el primer electrodo y el segundo electrodo ahora puede presentar una polaridad invertida con respecto al modo operacional normal, en donde, sin embargo, el potencial eléctrico puede restablecerse activamente a la polaridad anterior o, alternativamente o además, puede estar sujeto a un proceso de relajación para reanudar la polaridad anterior dentro de un período de tiempo limitado o poco tiempo después.

65 Como resultado de este tipo de disposición, el biosensor puede, en el modo de detección interferente, no ser capaz de medir las variables relacionadas con el analito pero puede en su lugar adaptarse para medir variables que están relacionadas con la presencia y/o la cantidad y/o la concentración del interferente en el fluido corporal. Sin embargo,

como ya se mencionó anteriormente, el biosensor regresa después del período de tiempo limitado al modo de funcionamiento normal, como por ejemplo mediante un restablecimiento y/o mediante un proceso de relajación, en donde el potencial eléctrico entre el primer electrodo y el segundo electrodo puede reanudar su polaridad normal de tal manera que el biosensor puede ser capaz nuevamente de medir las variables que están relacionadas con el analito.

En general, la conmutación desde el modo de funcionamiento normal al modo de detección interferente de acuerdo con el paso a) puede ser implementado por una alteración variable en el tiempo de la diferencia de potencial eléctrico entre el primer electrodo y el segundo electrodo.

En una realización particularmente preferida, la conmutación desde el modo de funcionamiento normal al modo de detección interferente puede ser implementado mediante la aplicación de al menos un paso de potencial para la diferencia de potencial eléctrico entre el primer electrodo y el segundo electrodo. Para este propósito, el potencióstato se puede usar preferiblemente. Sin embargo, otras medidas también pueden ser factibles. Tal como se usa en el presente documento, el término "paso de potencial" puede referirse a un choque instantáneo del primer electrodo por un potencial eléctrico adicional que puede proporcionarse en forma de un pulso eléctrico. De este modo, se puede seleccionar una altura del paso de potencial para definir un rango de corriente que puede ser pasado por la aplicación de este procedimiento. En este documento, el potencial eléctrico adicional puede presentar un signo y una magnitud que puede lograr que, después de la aplicación del paso de potencial, la polaridad del primer electrodo pueda mostrar, al menos antes del retroceso activo a la polaridad anterior y/o antes de completar el proceso de relajación, un signo invertido con respecto al segundo electrodo.

Como ya se ha indicado anteriormente, un paso de potencial negativo puede resultar en una corriente de carga negativa en el primer electrodo que puede, después de la terminación del proceso de carga, volver a una corriente positiva de acuerdo con el proceso habitual del biosensor. Como consecuencia, la corriente observable en el primer electrodo puede barrer a través del rango de corriente negativa hasta que, dependiendo de la concentración del analito, pueda regresar al rango de corriente positiva. De manera similar, la corriente observable en el tercer electrodo puede barrer a través del rango de corriente positiva hasta que, dependiendo de la concentración del analito, pueda regresar al rango de corriente negativa. Así, la corriente en el contraelectrodo se genera dependiendo de la presencia y la concentración de sustancia oxidable que puede ser proporcionada por el analito y/o el interferente. De esta manera, la característica de corriente-voltaje del tercer electrodo se puede lograr, preferiblemente. Además, se puede obtener una transición de corriente cero, que se describirá más adelante con más detalle.

Como resultado de este tratamiento, el biosensor puede ahora ser capaz de detectar las variables relacionadas con el interferente en el fluido corporal, en particular, la medición de la característica de corriente-voltaje del tercer electrodo de acuerdo con el paso b). Tras la aplicación del paso de potencial, el primer electrodo que ha sido desequilibrado en este documento, puede, por lo tanto, regresar al modo de operación normal dentro del período de tiempo limitado, en particular a través del proceso de relajación mencionado anteriormente. Una constante de tiempo RC que puede atribuirse a este efecto particular, puede depender de las características del primer electrodo, como el grosor de la membrana. Durante el período limitado de tiempo, la corriente entre el primer electrodo y el tercer electrodo y el voltaje del tercer electrodo pueden medirse, en donde el período limitado de tiempo puede comprender un período de medición, tal como un intervalo de tiempo que puede durar de 0,5 segundos a 20 segundos, preferiblemente de 1 segundo a 10 segundos, que puede, sin embargo, depender de la capacidad de los electrodos involucrados.

En una realización alternativa, la conmutación desde el modo de funcionamiento normal al modo de detección interferente puede ser implementado por una alteración paso a paso o una alteración continua de la diferencia de potencial eléctrico durante el período de tiempo limitado. Además, el potencióstato se puede usar preferiblemente para este propósito. Sin embargo, otras medidas también pueden ser factibles. Como se usa en el presente documento, el término "alteración escalonada" puede, en particular, referirse a una variación del potencial eléctrico estableciendo un número de amplitudes predefinidas crecientes, cada una de las cuales puede ser constante durante un tiempo limitado, como duraciones limitadas constantes, en donde el término "alteración continua" puede, especialmente, referirse a un potencial eléctrico continuamente variable cuya amplitud puede variar dentro de un rango de potencial preespecificado. Preferiblemente, la diferencia de potencial eléctrico puede, por lo tanto, realizar una exploración potencial, en donde la exploración puede comenzar en el punto de inicio con el valor de la diferencia de potencial eléctrico en el modo de operación normal y, después del período de tiempo limitado, puede terminar en el punto final con un valor alterado. A modo de ejemplo, la diferencia de potencial eléctrico puede cambiarse a lo largo de un ascenso con una modificación continua entre el punto de inicio y el punto final. Sin embargo, también pueden ser posibles otros tipos de progresión temporal de la alternancia variable en el tiempo de la diferencia de potencial eléctrico. Durante la variación del potencial eléctrico a lo largo de la exploración potencial, tanto la corriente entre el primer electrodo y el tercer electrodo como el voltaje del tercer electrodo pueden medirse durante el período de tiempo limitado, en el que el período de tiempo limitado puede comprender un intervalo de tiempo que puede durar desde 1 minuto a 30 minutos, preferiblemente de 5 minutos a 15 minutos.

Como resultado, el potencial de exploración puede requerir una considerable cantidad de tiempo, en particular,

cuando se compara con los intervalos de tiempo preferidos que pueden ser aplicadas para el periodo de medición que sigue a la aplicación del paso de potencial como se describió anteriormente. Este tipo de rendimiento puede explicarse por un enfoque típico que el escaneo potencial se puede realizar, preferiblemente, de manera que cada vez que se realice un estado estable del biosensor antes de que se pueda registrar un valor de medición real.

5 Además, durante la aplicación del escaneo potencial puede ser ventajoso asegurar que se pueda mantener un equilibrio con respecto a la reacción redox en la medida de lo posible.

Además, mediante la evaluación de la característica de corriente-tensión del tercer electrodo de acuerdo con el paso c) se determina la contribución interferente en el biosensor. Tal como se usa en este documento, el término "contribución" se refiere a un efecto medible que se genera por la presencia del interferente dentro del fluido corporal, en donde el efecto medible puede, preferiblemente, ser detectable en la característica de corriente-voltaje del tercer electrodo. En particular, los interferentes que son o que comprenden sustancias activas redox adicionales que pueden oxidarse de una manera similar a las sustancias activas redox relacionadas con el analito pueden, por lo tanto, generar otros electrones que pueden ser detectables como una corriente adicional. Dado que la corriente adicional puede incluso obtenerse en ausencia del analito, la corriente adicional también puede denominarse como "corriente de fondo" o "corriente cero". Tal como ya se mencionó anteriormente, un primer tipo de interferentes puede comprender sustancias activas redox adicionales que pueden comportarse de la misma manera que el mediador redox y, por lo tanto, pueden oxidarse directamente en el primer electrodo, proporcionando así la porción de corriente adicional. Alternativamente o además, un tipo adicional de interferentes puede reaccionar con un producto intermedio como el generado durante la reacción de glucosa, como el peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ), de manera tal que la concentración del producto intermedio en el fluido corporal puede disminuir. Como resultado, la sensibilidad del potencióstato puede disminuir

En una realización preferida adicional, la característica de corriente-voltaje del tercer electrodo puede ser evaluada durante el paso c) de una manera particular, tal como se describe a continuación con el fin de detectar una especie y/o una cantidad de la contribución interferente en el biosensor.

En primer lugar, una posición de la transición de corriente cero que puede ocurrir en la característica de corriente-voltaje del tercer electrodo puede, preferiblemente, determinarse para este propósito. Tal como se usa en este documento, el término "transición de corriente cero" se refiere a al menos un valor de voltaje observable en la característica de voltaje de corriente-voltaje en la cual la corriente desaparece o, más específicamente, experimenta una transición a través del eje de corriente cero en la característica de corriente-voltaje de manera que la corriente cambia de un valor de corriente negativo a un valor de corriente positivo o, viceversa, de un valor de corriente positivo a un valor de corriente negativa. En particular, por lo tanto, puede determinarse la presencia o la ausencia de un tipo específico de interferente capaz de influir en la posición de la transición de corriente cero.

A modo de ejemplo, en un caso en el que los procesos oxidativos y los procesos reductores tienen lugar en una fase acuosa, tal como en el caso de un fluido corporal típico, que no comprende un analito, en caso de que el tercer electrodo es un electrodo de oro, se puede producir una transición de corriente cero establecida a un voltaje de aproximadamente 550 mV que se atribuye generalmente a una oxidación del contenido de agua dentro de la fase acuosa en el electrodo de oro. Sin embargo, otros valores para la transición de corriente cero pueden ocurrir a otros voltajes para diferentes tipos de terceros electrodos. Por el contrario, en caso de que el analito glucosa pueda estar presente en la fase acuosa, la presencia de glucosa puede ser detectable por la observación de que el peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) que puede resultar de una reacción de la enzima glucosa oxidasa (GOD) se pueda oxidar en el primer electrodo a un voltaje de aproximadamente 275 mV, en el que un analito diferente puede, sin embargo, oxidarse a un valor de voltaje diferente. Puede observarse que este tipo de reacción puede no tener lugar en el tercer electrodo debido a una separación espacial del tercer electrodo que no comprende una enzima del primer electrodo dentro de la disposición de electrodos del biosensor. Además, en caso de que un interferente específico pueda, además de la glucosa, estar presente en la fase acuosa, la presencia del interferente puede detectarse mediante una observación de que el interferente puede oxidarse en el primer electrodo a un voltaje por debajo del valor de voltaje en el cual el analito, el agua y el material del electrodo puedan estar oxidados. Como consecuencia, la posición de la transición de corriente cero que se produce en la característica de corriente-voltaje del tercer electrodo puede, por lo tanto, estar ubicada preferiblemente por debajo del voltaje al cual el analito va a oxidarse en el primer electrodo. Como se ilustrará con más detalle en las siguientes figuras, un valor derivado de un desplazamiento de la posición de la transición de corriente cero en la característica de corriente-voltaje con respecto a una posición predeterminada del valor de voltaje puede, por lo tanto, ser utilizado como un criterio para el tipo de interferente que está presente dentro de la célula electroquímica.

Además, la característica de corriente-voltaje del tercer electrodo puede, además, presentar al menos una meseta de corriente. Como se usa en este documento, el término "meseta de corriente" puede referirse a un comportamiento específico del curso de la corriente dentro de la característica de corriente-voltaje, por lo cual la corriente puede alcanzar un valor o nivel constante en un rango de voltaje limitado, en donde el término "valor constante" puede relacionarse con una variación de la corriente que puede limitarse a un rango de corriente limitado, como dentro de un umbral inferior y un umbral superior. Por lo tanto, alternativamente o además, un valor de corriente de al menos una meseta de corriente que ocurre en la característica de corriente-voltaje del tercer electrodo puede determinarse adicionalmente. Como se pudo observar en varias muestras, el valor de corriente de una meseta de corriente típica

que puede ocurrir en la característica de corriente-voltaje del tercer electrodo puede asumir un valor de 0,1 nA a 20 nA, en particular de 0,5 nA a 10 nA. Como resultado, una cantidad del interferente que puede estar presente dentro de la celda electroquímica puede, por lo tanto, determinarse a partir de una evaluación del valor de corriente en al menos una meseta de corriente.

Además, en caso en el que al menos otro interferente puede ser capaz de proporcionar una contribución en el biosensor, al menos una transición entre dos diferentes mesetas de corriente pueden, adicionalmente, ocurrir en la característica de corriente-voltaje del tercer electrodo en al menos un voltaje específico. Por consiguiente, el tipo del al menos un interferente adicional puede determinarse, por lo tanto, evaluando la al menos una posición de al menos un voltaje específico en el que la al menos una transición de voltaje puede observarse entre dos mesetas de corriente diferentes específicas.

Tal como ya se ha mencionado anteriormente, el biosensor como se utiliza aquí puede ser un biosensor completamente implantable o, alternativamente, un biosensor parcialmente implantable. En particular, el biosensor puede adaptarse para una monitorización continua del analito en el fluido corporal, preferiblemente para una medición continua del analito en un tejido subcutáneo, en particular en un fluido intersticial, como la sangre. Sin embargo, también pueden ser factibles otros tipos de biosensores y aplicaciones del biosensor.

Tal como se ha mencionado más arriba, el analito puede, preferiblemente, comprender glucosa, en el que la enzima puede ser glucosa oxidasa (GOD). Alternativamente, también pueden emplearse otros tipos de enzimas, tales como la glucosa deshidrogenasa (GDH). En este caso, el primer electrodo en el biosensor que sirve como electrodo de trabajo puede adaptarse para realizar los procesos oxidativos. De forma similar, el tercer electrodo que sirve como contraelectrodo puede adaptarse para realizar los procesos reductores. Además, el segundo electrodo sirve como electrodo de referencia. Como resultado, por lo tanto, puede determinarse un nivel de glucosa, tal como la concentración de glucosa en el fluido corporal, mediante los procesos oxidativos en el electrodo de trabajo. En consecuencia, el cambio del modo de operación normal al modo de detección de interferente de acuerdo con el paso a) puede, por lo tanto, comprender una aplicación de un potencial negativo adicional al electrodo de trabajo, en particular al usar el potencióstato. En este sentido, se puede enfatizar que el potencial negativo adicional que se aplica al electrodo de trabajo puede seleccionarse de un paso de potencial negativo que comprende un solo valor negativo grande o de una escaneo de potencial con valores de potencial cada vez más negativos de forma escalonada o alternativamente de manera continua.

Además, el interferente cuya contribución puede detectarse de acuerdo con la presente invención puede ser uno de un interferente endógeno y un interferente exógeno, en el que el interferente puede ser capaz de afectar el nivel de analito. Tal como se ilustrará a continuación en las figuras con más detalle, el presente método puede, en particular, ser aplicable para detectar la contribución del ácido úrico interferente endógeno. Otros posibles ejemplos se pueden encontrar en la lista de interferentes proporcionada más arriba.

A este respecto, puede hacerse hincapié en que ciertos interferentes, aunque estén presente en el fluido corporal, pueden no ser detectables por el presente método, ya que no pueden proporcionar una contribución de manera que su contribución puede exhibir una influencia sobre la característica corriente-voltaje del tercer electrodo. Como ejemplo, la sustancia endógena cisteína resultó no ser una interferencia potencial en la concentración en la que estaba presente en el fluido corporal según se investigó. Para más detalles, refiérase a las siguientes figuras hechas también en este documento.

Además, el presente método puede, en particular, ser aplicable para la detección de la contribución de los interferentes exógenos, en el que el interferente exógeno puede, en particular, ser un compuesto farmacéutico, tal como un medicamento y/o un fármaco, o un producto metabólico de los mismos. Como ejemplos particularmente preferidos, la contribución de las sustancias farmacéuticas ácido ascórbico y/o ácido acetilsalicílico y/o paracetamol puede detectarse mediante el presente método. Otros posibles ejemplos se pueden encontrar en la lista de interferentes proporcionada más arriba.

Además, puesto que el presente método puede, por lo tanto, no sólo ser aplicable para la detección de la presencia o ausencia de una o más sustancias farmacéuticas, sino también para la determinación de una cantidad y/o una concentración de la misma, el presente método también puede ser aplicable para detectar y/o monitorizar la cantidad y/o la concentración de sustancias farmacéuticas seleccionadas que podrían ejercer una influencia en el nivel de analito dentro del fluido corporal, en particular, en el nivel de glucosa en sangre. Esta oportunidad adicional, por lo tanto, se puede emplear para un análisis de sangre más completo en el manejo, monitorización y control del estado de la diabetes de un paciente.

En un aspecto adicional de la presente invención, se da a conocer el método para calibrar un biosensor. Este método comprende los pasos de realizar el método para detectar una contribución interferente en un biosensor como se ha descrito anteriormente y/o a continuación. Respecto a esto, el método comprende, como al menos una medición de calibración, el rendimiento del método para detectar la contribución del interferente en el biosensor para al menos un contenido preespecificado, tal como el tipo y la concentración, de al menos un interferente y, preferiblemente, de una manera posterior, almacenando la característica de corriente-voltaje del tercer electrodo o al

menos un valor característico derivado del mismo junto con la correspondiente contribución interferente, en particular, para referencia adicional. En una realización particularmente preferida, los valores de voltaje para una corriente cero en la característica de corriente-voltaje del tercer electrodo se determinan como al menos un valor de característica. Alternativamente o además, los valores de corriente para una meseta de corriente en la característica de corriente-voltaje del tercer electrodo se determinan como el al menos un valor de característica. Aquí, uno o más valores determinados para las mesetas de corriente o, en particular, un valor determinado para la suma de las mesetas de corriente a un potencial eléctrico comparable al potencial eléctrico del primer electrodo, pueden emplearse, preferiblemente, para evaluar la corriente cero para ser utilizado en la corrección de la corriente de fondo para la calibración del biosensor.

En la al menos una medición de calibración, una relación general entre el al menos un contenido interferente y la característica de corriente-voltaje del tercer electrodo o el al menos un valor característico de los mismos pueden ser adquiridos. Dicha relación general puede, por ejemplo, representarse en forma de una o más curvas de calibración. En este sentido, una relación general debe entenderse como una regla para una pluralidad de valores diferentes del contenido de interferente, dicha regla describe cómo dichos valores del contenido de interferencia pueden influir en la característica de corriente-voltaje. La regla se puede determinar para un rango continuo de valores de la concentración de interferente o, de lo contrario, para un rango discontinuo de valores de concentración de interferente, por ejemplo, una cantidad de valores de concentración de interferente separados uno de otro. Por consiguiente, la relación general puede, por ejemplo, incluir una asignación puntual de múltiples valores de concentración de interferente para, en cada caso, una influencia correspondiente en la característica de corriente-voltaje. De forma alternativa o adicional, la regla también puede incluir una regla en forma de función analítica, que también se puede denominar curva de calibración o función de calibración y que describe analíticamente la influencia en la característica de corriente-voltaje por el contenido de interferente.

La medición de calibración se puede, por ejemplo, llevarse a cabo mediante la detección, en cada caso, al menos la característica de corriente-voltaje en una pluralidad de muestras de prueba o muestras de calibración en las que el contenido interferente es conocido. Por ejemplo, es posible preparar muestras de prueba que tengan una concentración definida de un interferente conocido. Con respecto a dichas muestras de prueba, es posible en cada caso determinar al menos una característica de corriente-voltaje o valores característicos derivados de ella. De esta manera, puede ser posible determinar una cantidad de pares de valores, cada uno de los cuales comprende el contenido de interferente y el valor característico asociado. Dichos pares de valores pueden describir la relación general, o dicha relación general puede determinarse a partir de los pares de valores, por ejemplo, mediante un ajuste. En algunos casos, puede ser posible, para la relación general a describir mediante una línea recta, cuya pendiente e intersección del eje se puede determinar a partir de los pares de valores mediante el uso de un ajuste apropiado. Dicha línea recta se puede utilizar como una curva de calibración. También pueden ser posibles curvas de calibración más complejas, por ejemplo, funciones exponenciales y/o polinomios, que describen muy bien la relación entre los pares de valores.

La relación general, más particularmente la curva de calibración o función de calibración, se puede almacenar en particular, en al menos un almacenamiento de datos, por ejemplo en un almacenamiento de datos volátiles y/o no volátiles, que puede estar conectado al menos a una unidad de evaluación, como en la forma de un dispositivo de procesamiento de datos. Dicha unidad de evaluación puede configurarse para llevar a cabo completa o parcialmente los pasos del método, de los métodos de acuerdo con la presente invención. La medición de calibración también puede llevarse a cabo en la unidad de evaluación o, alternativamente, independientemente de ella.

En un aspecto adicional de la presente invención, se describe método para la validación de una operación de un biosensor, en el que este método es, mutatis mutandis, similar en comparación con el método para calibrar el biosensor como se ha descrito anteriormente. En este documento, el método para validar el funcionamiento del biosensor se puede emplear, particularmente, para un funcionamiento a prueba de fallos del biosensor. Como se usa generalmente, el término "operación a prueba de fallos" se refiere a un modo operativo del biosensor en el cual, en caso de falla del biosensor, el biosensor puede, sin embargo, responder de una manera que pueda proporcionar al menos un valor característico confiable, en particular, durante la aplicación de la monitorización continua de la glucosa. De manera alternativa o adicional, el método para validar la operación del biosensor puede, además, emplearse para complementar los valores de medición en un evento en el que el biosensor no puede proporcionar un valor de medición de corriente por cualquier motivo, pero aún puede ser necesario para la monitorización continua de la glucosa. A este respecto, la relación general entre el al menos un contenido de interferente y la característica de corriente-voltaje del tercer electrodo o el al menos un valor de característica del mismo puede emplearse de una manera similar a la descrita anteriormente.

Los métodos de acuerdo con la presente invención presentan una serie de ventajas con respecto a la anterior técnica. En lugar de emplear soluciones técnicas inadecuadas para reducir el efecto de los interferentes, se detecta activamente el efecto que los interferentes presentes en el fluido corporal pueden ejercer sobre el biosensor. De este modo, los métodos propuestos para observar la dependencia entre la corriente y el potencial eléctrico en el biosensor permiten deducir la presencia y, preferiblemente, la cantidad del interferente de una manera no ambigua y en general, son aplicables en el caso de más de un tipo de interferente. Además, no son necesarios ni electrodos de trabajo adicionales, tales como electrodos que están libres de reactivos, ni componentes de circuitos suplementarios,

como un bipotenciostato y uno o más circuitos de relé. Así, los métodos actuales pueden implementarse dentro de arquitecturas electrónicas de sensores de biosensores estándar y, en particular, pueden ser aplicables en sistemas biosensores ya existentes .

5 En resumen, las siguientes realizaciones son realizaciones potenciales de la presente invención. Otras realizaciones, sin embargo, son factibles.

10 Realización 1: Un método para detectar una contribución interferente en un biosensor, en el que el biosensor tiene un primer electrodo, un segundo electrodo y un tercer electrodo, en el que el primer electrodo y el segundo electrodo están cubiertos por una membrana, en el que el primer electrodo adicional incluye una enzima o en donde el primer electrodo está cubierto por una capa de enzima, en donde el primer electrodo, el segundo electrodo y el tercer electrodo están conectados a través de un potenciostato, en donde, en un modo operacional normal, a través del potenciostato, se aplica una diferencia de potencial eléctrico entre el primer electrodo y el segundo electrodo de manera que el primer electrodo permite procesos de oxidación y el tercer electrodo permite procesos reductivos, el método comprende los pasos de:

15 a) cambiar del modo de operación normal a un modo de detección de interferente, en el que, en el modo de detección de interferente, la diferencia de potencial eléctrico entre el primer electrodo y el segundo electrodo se altera por un período de tiempo limitado de manera que el tercer electrodo permite para procesos oxidativos;

20 b) medir una característica de corriente-voltaje del tercer electrodo; y

25 c) determinar la contribución interferente en el biosensor mediante la evaluación de las características de corriente-voltaje del tercer electrodo.

30 Realización 2: El método de acuerdo con la Realización anterior, en el que el cambio del modo de funcionamiento normal al modo de detección de interferente de acuerdo con el paso a) comprende una alteración variable en el tiempo de la diferencia de potencial eléctrico durante el período limitado de tiempo utilizando el potenciostato.

35 Realización 3: El método de acuerdo con la Realización anterior, en el que la alteración continua de la diferencia de potencial eléctrico comprende la variación escalonada o continua de la diferencia del potencial eléctrico dentro de un rango de potencial preespecificado.

40 Realización 4: El método de acuerdo con la Realización anterior, en el que la variación continua de la diferencia de potencial eléctrico comprende cambiar la diferencia de potencial eléctrico a lo largo de un ascenso de potencial predefinido con una modificación gradual o continua entre un punto de inicio y un punto final del rango de potencial preespecificado.

45 Realización 5: El método de acuerdo con cualquiera de las tres Realizaciones anteriores, en el que la medición de la característica de corriente-voltaje del tercer electrodo de acuerdo con el paso b) comprende medir la corriente entre el primer electrodo y el tercer electrodo y medir el voltaje del tercer electrodo durante el período limitado de tiempo.

Realización 6: El método de acuerdo con la Realización anterior, en el que el período de tiempo limitado dura desde 1 minuto hasta 30 minutos.

Realización 7: El método de acuerdo con la Realización anterior, en el que el período de tiempo limitado dura de 5 minutos a 15 minutos.

50 Realización 8: El método de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones anteriores, en el que el cambio del modo de funcionamiento normal al modo de detección de interferente de acuerdo con el paso a) comprende una aplicación de al menos un paso de potencial a la diferencia de potencial eléctrico entre el primer electrodo y el segundo electrodo utilizando el potenciostato.

55 Realización 9: El método de acuerdo con la Realización anterior, en el que la medición de la característica de corriente-voltaje del tercer electrodo de acuerdo con el paso b) comprende medir la corriente entre el primer electrodo y el tercer electrodo y medir el voltaje del tercer electrodo durante un período de medición después de la aplicación del paso de potencial.

60 Realización 10: El método de acuerdo con la Realización anterior, en el que el período de medición que sigue a la aplicación del paso de potencial dura de 0,5 segundos a 20 segundos.

Realización 11: El método de acuerdo con la Realización anterior, en el que el período de medición que sigue a la aplicación del paso de potencial dura de 1 segundo a 10 segundos.

65 Realización 12: El método de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones anteriores, en el que una posición de

una transición de corriente cero que se produce en la característica de corriente-voltaje del tercer electrodo se determina a un potencial del primer electrodo.

5 Realización 13: El método de acuerdo con la Realización anterior, en el que se determina una clase de interferente evaluando la posición de la transición de corriente cero en el potencial del primer electrodo.

10 Realización 14: El método de acuerdo con la realización anterior, en el que se sabe que un analito muestra una transición de corriente cero en ausencia del tipo de interferente en una posición predeterminada, en donde el valor de voltaje de la posición predeterminada difiere del valor de voltaje de la posición de la transición de corriente cero del tipo de interferente.

15 Realización 15: El método de acuerdo con la Realización anterior, en el que un valor derivado de un desplazamiento de la posición de la transición de corriente cero en la característica de corriente-voltaje con respecto a la posición por defecto se utiliza como criterio para el tipo de interferente.

20 Realización 16: El método de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones anteriores, en el que un valor de corriente de al menos una meseta de corriente que se produce en la característica corriente-voltaje del tercer electrodo se determina además en el potencial del primer electrodo.

Realización 17: El método de acuerdo con la Realización anterior, en el que se determina una cantidad de interferente evaluando el valor de corriente en la meseta de corriente en el potencial del primer electrodo.

25 Realización 18: El método de acuerdo con cualquiera de las dos Realizaciones anteriores, en el que, en caso de que al menos un interferente adicional proporcione una contribución en el biosensor, al menos una posición de al menos una transición de voltaje entre dos mesetas de corriente diferentes que ocurre en la característica de corriente-voltaje del tercer electrodo se determina en el potencial del primer electrodo.

30 Realización 19: El método de acuerdo con la Realización anterior, en el que el tipo del menos un interferente adicional se determina evaluando la al menos una posición de al menos una transición de voltaje entre las dos mesetas de corriente diferentes en el potencial del primer electrodo y/o evaluando un valor determinado para la suma de las mesetas de corriente a un potencial eléctrico comparable al potencial eléctrico del primer electrodo al potencial del primer electrodo.

35 Realización 20: El método de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores, en las que el biosensor es un biosensor totalmente implantable o un biosensor parcialmente implantable.

Realización 21: El método de acuerdo con la Realización anterior, en el que el biosensor es un biosensor para controlar continuamente un analito.

40 Realización 22: El método de acuerdo con la realización anterior, en el que el biosensor es un biosensor para una medición continua del analito en un tejido subcutáneo.

45 Realización 23: El método de acuerdo con la Realización anterior, en el que el biosensor es un biosensor para una medición continua del analito en un fluido corporal.

Realización 24: El método de acuerdo con la Realización anterior, en la que el biosensor es un biosensor para una medición continua del analito en un fluido intersticial.

50 Realización 25: El método de acuerdo con la Realización anterior, en el que el biosensor es un biosensor para una medición continua del analito en sangre.

Realización 26: El método de acuerdo con cualquiera de las cinco Realizaciones anteriores, en el que el analito comprende glucosa.

55 Realización 27: El método de acuerdo con la Realización anterior, en el que la enzima es una de la glucosa oxidasa.

60 Realización 28: El método de acuerdo con cualquiera de las nueve Realizaciones anteriores, en el que el interferente es uno de un interferente endógeno y un interferente exógeno, en el que el interferente es capaz de afectar a nivel del analito.

Realización 29: El método de acuerdo con la Realización anterior, en el que el interferente endógeno es el ácido úrico.

65 Realización 30: El método de acuerdo con cualquiera de las dos Realizaciones anteriores, en el que interferente exógeno es un compuesto farmacéutico o un producto metabólico del mismo.

Realización 31: El método de acuerdo con la Realización anterior, en el que el interferente exógeno es uno de entre ácido ascórbico, ácido acetilsalicílico, paracetamol o acetaminofeno.

5 Realización 32: Un método para validar una operación de un biosensor y/o para calibrar el biosensor, que comprende los pasos para realizar el método de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones precedentes para al menos un contenido preespecificado de al menos un interferente y almacenar al menos una característica de corriente-voltaje del tercer electrodo o al menos un valor de característica derivado del mismo junto con el contenido interferente correspondiente.

10 Realización 33: El método de acuerdo con la Realización anterior, en el que los valores de voltaje de una corriente cero y, en caso de que al menos un interferente adicional proporcione una contribución en el biosensor, al menos un valor de voltaje adicional de al menos una transición de voltaje entre dos mesetas de corriente diferentes en la característica de corriente-voltaje del tercer electrodo se determinan como al menos un valor característico.

15 Realización 34: El método de acuerdo con cualquiera de las dos Realizaciones anteriores, en el que los valores de corriente para una meseta de corriente en la característica de corriente-tensión del tercer electrodo y/o un valor determinado para la suma de las mesetas de corriente a un potencial eléctrico comparable con el potencial eléctrico del primer electrodo se determina además como al menos un valor característico.

20 Realización 35: El método de acuerdo con cualquiera de las tres Realizaciones anteriores, en el que una relación entre el al menos un contenido de interferencia y la característica de corriente-voltaje del tercer electrodo o al menos un valor característico del mismo se determina y almacena como al menos una función de calibración.

25 Realización 36: El método de acuerdo con la Realización anterior, en el que al menos una función de calibración se almacena en al menos un almacenamiento de datos que está conectado a al menos una unidad de evaluación, en el que la unidad de evaluación está configurada para llevar a cabo completa o parcialmente los pasos del método de los métodos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores.

30 Breve descripción de las figuras.

Otros detalles de la invención pueden derivarse a partir de la siguiente descripción de realizaciones preferidas. Las características de las realizaciones pueden realizarse de forma aislada o en cualquier combinación. La invención no está restringida a las realizaciones. Las realizaciones se representan esquemáticamente en las figuras. Los números de referencia idénticos en las figuras se refieren a elementos idénticos o elementos funcionalmente idénticos o elementos correspondientes entre sí con respecto a sus funciones.

En las figuras:

40 Figura 1 ilustra las características de corriente-voltaje de tanto un primer electrodo y un tercer electrodo, cada uno medido en una muestra de comparación sin interferente (Figura 1A), en el que una alteración gradual de una diferencia de potencial eléctrico entre el primer electrodo y un segundo electrodo se proporcionó utilizando un potencióstato (Figuras 1B a 1D);

45 Figura 2 ilustra las características de corriente-voltaje tanto del primer electrodo como del tercer electrodo, cada uno medido en una muestra de comparación sin interferente y en una muestra con el ácido úrico interferente, en donde una alteración continua de la diferencia de potencial eléctrico entre el primer electrodo y el segundo electrodo se proporcionó utilizando un potencióstato;

50 Figura 3 ilustra las características de corriente-voltaje tanto del primer electrodo como del tercer electrodo, cada uno medido en una muestra con el ácido úrico interferente, en donde se aplicó un paso de potencial a la diferencia de potencial eléctrico usando el potencióstato;

55 Figura 4 ilustra una serie de pasos de potencial negativos y positivos aplicados a una muestra de comparación sin interferente en diagramas que muestran el curso dependiente del tiempo de la corriente en el primer electrodo (Figura 4A) y del voltaje en el tercer electrodo (Figura 4B);

Figura 5 ilustra las características de corriente-voltaje del tercer electrodo medido en una muestra sin interferente, en donde se aplicaron pasos de potencial posteriores utilizando el potencióstato;

60 Figura 6 ilustra las características de corriente-voltaje del tercer electrodo medido en una muestra con la cisteína interferente endógena, en donde se aplicó pasos de potencial posteriores utilizando el potencióstato;

65 Figura 7 ilustra las características de corriente-voltaje del tercer electrodo medido en una muestra con el ácido ascórbico interferente exógeno, en donde se aplicó un paso de potencial utilizando el potencióstato;

Figura 8 ilustra las características de corriente-voltaje del tercer electrodo medido en una muestra con el ácido úrico

interferente adicional endógeno de una primera fuente, en donde se aplicó un paso de potencial utilizando el potenciostato;

5 Figura 9 ilustra las características de corriente-voltaje del tercer electrodo medido en una muestra adicional con el ácido úrico interferente adicional endógeno de una segunda fuente, en donde se aplicó un paso de potencial utilizando el potenciostato; y

10 Figura 10 ilustra el curso de la corriente dependiente del tiempo en el primer electrodo que posteriormente se expuso a varias muestras que no comprendían interferentes o diferentes tipos de interferentes.

Descripción detallada de las realizaciones.

15 La Figura 1A ilustra las características de corriente-voltaje 110 de un primer electrodo 112 y de un tercer electrodo 114 en un biosensor, en donde el biosensor comprende una celda electroquímica que está dispuesta por el primer electrodo 112, un segundo electrodo y el tercer electrodo 114. En este documento, cada una de las características de corriente-voltaje 110 se midió en una muestra de comparación 116, es decir, una muestra artificial que no contenía ningún analito, como la glucosa, ni ningún componente interferente. En este documento, las características corriente-voltaje 110 se adquirieron mediante la aplicación de un modo de detección de interferente, en el que, en contraste con el modo de operación normal, el primer electrodo 112 puede permitir procesos reductores y el tercer electrodo 114 permite procesos oxidativos. Para lograr el modo de detección interferente, se aplicó un escaneo de potencial 118 usando un potenciostato, lo que significa que una diferencia de potencial eléctrico entre el primer electrodo 112 y el segundo electrodo se alteró por etapas durante un período de tiempo limitado.

20 Como se puede deducir de la figura 1A, la característica de corriente-voltaje 110 del tercer electrodo 114 presenta una transición de corriente cero que se puede observar en una posición 120 que corresponde a un voltaje predeterminado de aproximadamente 550 mV frente a un electrodo de referencia RE proporcionado por el potenciostato. Esta observación de la transición de corriente cero en la posición 120 puede estar relacionada con un caso típico en el que los procesos oxidativos y los procesos reductivos dentro de la celda electroquímica del biosensor pueden tener lugar en una fase acuosa, en donde se produce una transición de corriente cero establecida en el voltaje predeterminado que generalmente se atribuye a una oxidación del contenido de agua dentro de la fase acuosa. Por lo tanto, la característica de corriente-voltaje 110 del tercer electrodo 114 como se muestra en la Figura 1 demuestra que no puede haber interferente en la muestra de comparación 116, al menos no hay interferente que pueda presentar una etapa de oxidación que ocurra por debajo del voltaje predeterminado.

35 Las Figuras 1B a 1D ilustran los datos en bruto que han sido recopilados con el fin de lograr la presentación de acuerdo con la Figura 1A. Aquí, los datos correspondientes que ilustran una aplicación del escaneo de potencial 118 se muestran en las siguientes figuras:

40 - La Figura 1B ilustra la diferencia de potencial en Voltios (V) entre el primer electrodo (electrodo de trabajo, WE) 112 y el segundo electrodo (electrodo de referencia) versus tiempo;

- La Figura 1C ilustra la corriente  $I$  en nA a través del tercer electrodo (contraelectrodo) 114 en función del tiempo; y

45 - La Figura 1D ilustra la diferencia de potencial en Voltios (V) entre el primer electrodo (electrodo de trabajo, WE) 112 y el tercer electrodo (contraelectrodo) 114 en función del tiempo.

50 La figura 2 ilustra las características de corriente-voltaje 110 tanto del primer electrodo 112 como del tercer electrodo 114, cada uno medido en una muestra de comparación 116 sin interferente, así como en una muestra 122 que comprende el ácido úrico interferente endógeno. Como se puede derivar de la Figura 2, la característica de corriente-voltaje 110 del tercer electrodo 114 presenta una transición de corriente cero que se puede observar en la misma posición 120 para la muestra de comparación 116 que en la Figura 1 y en una posición desplazada 124 para la muestra 122 que comprende el ácido úrico interferente endógeno, lo que conduce a un desplazamiento 126 de la transición de corriente cero. El desplazamiento 126 entre las posiciones 120, 124 de las transiciones de corriente cero puede explicarse por la presencia del ácido úrico interferente endógeno en la muestra 122, que puede ser sometida más fácilmente a una oxidación en comparación con el contenido de agua como se comprende en ambas muestras 116, 122. Nuevamente, el potenciostato se usó aquí para realizar el escaneo de potencial 118 durante el modo de detección de interferente.

60 La figura 3 ilustra las características de corriente-voltaje 110 tanto del primer electrodo 112 como del tercer electrodo 114, cada uno medido nuevamente en la muestra 122 que comprende el ácido úrico interferente endógeno. En contraste con la Figura 2, aquí se aplicó un paso de potencial 128 a la diferencia de potencial eléctrico entre el primer electrodo 112 y el segundo electrodo utilizando el potenciostato para lograr el modo de detección de interferente. Nuevamente, la característica de corriente-voltaje 110 del tercer electrodo 114 presenta una transición de corriente cero en la posición desplazada 124 para la muestra 122 que comprende el ácido úrico interferente endógeno.

En consecuencia, alcanzar el modo de detección interferente por la aplicación del paso de potencial 128 en la Figura 3, en general, proporciona los mismos resultados que la aplicación de la escaneo de potencial 118 en la Figura 2. Sin embargo, se puede destacar que la aplicación del paso de potencial 128 es capaz de proporcionar los mismos resultados dentro de un período de tiempo considerablemente más corto, como de 0,5 segundos a 20 segundos, en comparación con 1 minuto a 30 minutos, lo que puede usarse normalmente para la aplicación del escaneo de potencial 118 para mantener un estado estacionario de la celda electroquímica en el biosensor cada vez antes de que se pueda registrar un valor de medición real.

La Figura 4 ilustra una aplicación de una serie de pasos de potencial negativos y positivos 128 a la celda electroquímica en el biosensor para medir la muestra de comparación 116 que comprende el analito de glucosa 10 mM sin interferente. Aquí, la Figura 4A muestra un diagrama que muestra un curso de la corriente dependiente del tiempo 130 en el primer electrodo 112, mientras que la Figura 4B muestra un diagrama adicional que muestra el curso del voltaje dependiente del tiempo 132 del tercer electrodo 114.

Cada una de las siguientes figuras 5 a 9 ilustran las características de corriente-voltaje 110 del tercer electrodo 114 como adquiridos después de la aplicación de uno o más pasos de potencial 128, 128', 128" a la célula electroquímica en el biosensor. En este documento, se utilizaron las siguientes muestras:

- Figura 5: muestra 134 que comprende glucosa 10 mM, es decir, sin interferente, lo que resulta en una posición 136 de la transición de corriente cero a aproximadamente 275 mV,
- Figura 6: muestra 138 que comprende glucosa 10 mM y la cisteína interferente endógena en una concentración baja, lo que resulta en la misma posición 136 de la transición de corriente cero a aproximadamente 275 mV;
- Figura 7: muestra 140 que comprende glucosa 10 mM y el ácido ascórbico interferente exógeno, lo que resulta en una posición desplazada 142 de la transición de corriente cero a aproximadamente -50 mV;
- Figura 8: muestra 144 que comprende glucosa 10 mM y el ácido úrico interferente adicional endógeno de una primera fuente, lo que resulta en una posición desplazada adicional 146 de la transición de corriente cero a aproximadamente 70-100 mV; y
- Figura 9: otra muestra 148 que comprende glucosa 10 mM y el ácido úrico interferente adicional de una segunda fuente, resultando, sin embargo, en la misma posición desplazada 146 de la transición de corriente cero a aproximadamente 70-100 mV.

Finalmente, la Figura 10 ilustra el curso de la corriente dependiente del tiempo 130 en el primer electrodo 112, que posteriormente fue expuesto a diversas muestras 150-160 ya sea que no comprenden interferente o diferentes tipos de interferentes. Especialmente, se utilizaron las siguientes muestras 150-160 para este propósito:

- muestra 150 que comprende analito glucosa 10 mM, es decir, sin interferente;
- muestra 152 que comprende la cisteína interferente endógena en baja concentración;
- muestra 154 que comprende el ácido ascórbico interferente exógeno ;
- muestra 156 que comprende el ácido úrico interferente endógeno adicional de la primera fuente;
- muestra 158 que comprende el salicilato interferente exógeno adicional; y
- muestra 160 que comprende el ácido úrico interferente endógeno adicional de la segunda fuente.

#### Lista de números de referencia

- 110 característica de corriente-voltaje
- 112 primer electrodo
- 114 tercer electrodo
- 116 muestra de comparación
- 118 escaneo de potencial
- 120 posición de transición de corriente cero
- 122 muestra que comprende el ácido úrico como interferente endógeno
- 124 posición desplazada de transición de corriente cero
- 126 desplazamiento
- 128 paso de potencial
- 130 curso de corriente dependiente del tiempo
- 132 curso de voltaje dependiente del tiempo
- 134 muestra que comprende glucosa 10 mM
- 136 posición de la transición de corriente cero
- 138 muestra que comprende glucosa 10 mM + cisteína
- 140 muestra que comprende glucosa 10 mM + ácido ascórbico
- 142 posición desplazada adicional de la muestra de transición
- 144 muestra que comprende glucosa 10 mM + ácido úrico de una primera fuente
- 146 posición desplazada adicional de la transición de corriente cero
- 148 muestra de que comprende glucosa 10 mM + ácido úrico de una segunda fuente

- 150 muestra que comprende glucosa 10 mM
- 152 muestra que comprende de cisteína
- 154 muestra que comprende ácido ascórbico
- 156 muestra que comprende ácido úrico de una primera fuente
- 5 158 muestra que comprende salicilato
- 160 muestra que comprende ácido úrico de una segunda fuente

**REIVINDICACIONES**

1. Un método para detectar una contribución interferente utilizando un modo de detección de interferente dentro de un biosensor, en el que el biosensor tiene un primer electrodo (112), un segundo electrodo y un tercer electrodo (114), en donde el primer electrodo (112) y el segundo electrodo están cubiertos por una membrana, en donde el primer electrodo (112) incluye además una enzima o en donde el primer electrodo (112) está cubierto por una capa de enzima, en donde el primer electrodo (112), el segundo electrodo y el tercer electrodo (114) están conectados mediante un potencióstato, en el que, en un modo de funcionamiento normal, a través del potencióstato, se aplica una diferencia de potencial eléctrico entre el primer electrodo (112) y el segundo electrodo de manera que el primer electrodo (112) permite procesos oxidativos y el tercer electrodo (114) permite procesos reductivos, el método comprende los pasos de:
- a) cambiar del modo operativo normal al modo de detección interferente, en el que, en el modo de detección de interferente, la diferencia de potencial eléctrico entre el primer electrodo (112) y el segundo electrodo se altera por un período de tiempo limitado de una manera que el tercer electrodo (114) permite procesos oxidativos;
  - b) medir una característica de corriente-voltaje (110) del tercer electrodo (114); y
  - c) determinar la contribución interferente mediante la evaluación de la característica de corriente-voltaje (110) del tercer electrodo (114).
2. El método de acuerdo con la reivindicación precedente, en el que el cambio del modo de operación normal al modo de detección de interferente de acuerdo con el paso a) comprende una alteración variable en el tiempo de la diferencia de potencial eléctrico durante el período limitado de tiempo utilizando el potencióstato.
3. El método de acuerdo con la reivindicación precedente, en el que la medición de la característica de corriente-voltaje (110) del tercer electrodo (114) de acuerdo con el paso b) comprende medir la corriente entre el primer electrodo (112) y el tercer electrodo (114) y midiendo el voltaje del tercer electrodo (114) durante el período de tiempo limitado.
4. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el cambio del modo de funcionamiento normal al modo de detección de interferente de acuerdo con el paso a) comprende una aplicación de al menos un paso de potencial (128) utilizando el potencióstato.
5. El método de acuerdo con la reivindicación precedente, en el que la medición de la característica de corriente-voltaje (110) del tercer electrodo (114) de acuerdo con el paso b) comprende medir la corriente entre el primer electrodo (112) y el tercer electrodo (114) y medir el voltaje del tercer electrodo (114) durante un período de medición posterior a la aplicación del paso de potencial (128).
6. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde una posición (120, 136, 142, 146) de una transición de corriente cero que ocurre en la característica de corriente-voltaje (110) del tercer electrodo (114) se determina a un potencial del primer electrodo (112).
7. El método de acuerdo con la reivindicación precedente, en el que se determina una clase de interferencia evaluando la posición (120, 136, 142, 146) de la transición de corriente cero.
8. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que se determina adicionalmente un valor de corriente de al menos una meseta de corriente que se produce en la característica de corriente-voltaje (110) del tercer electrodo (114).
9. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que se determina una cantidad de interferente evaluando el valor de corriente en la meseta de corriente.
10. El método de acuerdo con cualquiera de las dos reivindicaciones precedentes, en el que, en caso de que al menos un interferente adicional proporcione una contribución en el biosensor, al menos una posición de al menos una transición de voltaje entre dos mesetas de corriente diferentes que ocurren en la característica de corriente-voltaje (110) del tercer electrodo (114) se determina en el potencial del primer electrodo (112), en donde el tipo de al menos otro interferente adicional se determina evaluando la posición de al menos una transición de voltaje entre las dos mesetas de corriente diferentes.
11. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el biosensor es un biosensor total o parcialmente implantable para monitorizar continuamente un analito.
12. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el analito comprende glucosa, y en el que la enzima es glucosa oxidasa.
13. El método de acuerdo con cualquiera de las tres reivindicaciones precedentes, en el que el interferente es uno

de un interferente endógeno y un interferente exógeno, en el que el interferente es capaz de afectar un nivel del analito.

5 14. El método de acuerdo con la reivindicación precedente, en el que el interferente exógeno es un compuesto farmacéutico o un producto metabólico del mismo.

10 15. Un método de almacenamiento de un valor determinado para la contribución del interferente, que comprende los pasos de realizar el método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes para al menos un contenido especificado previamente de al menos un interferente y almacenar al menos una característica de corriente-voltaje (110) del tercer electrodo (114) o al menos un valor característico derivado del mismo junto con el contenido del interferente correspondiente.

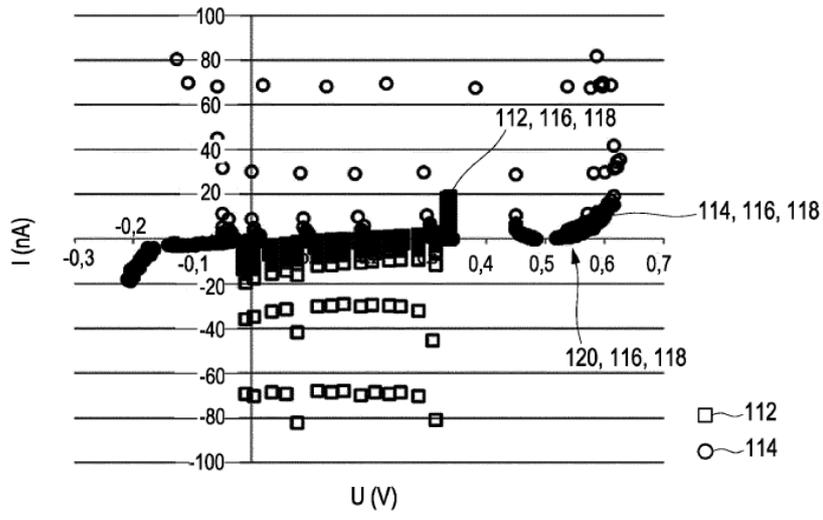


Fig. 1 A

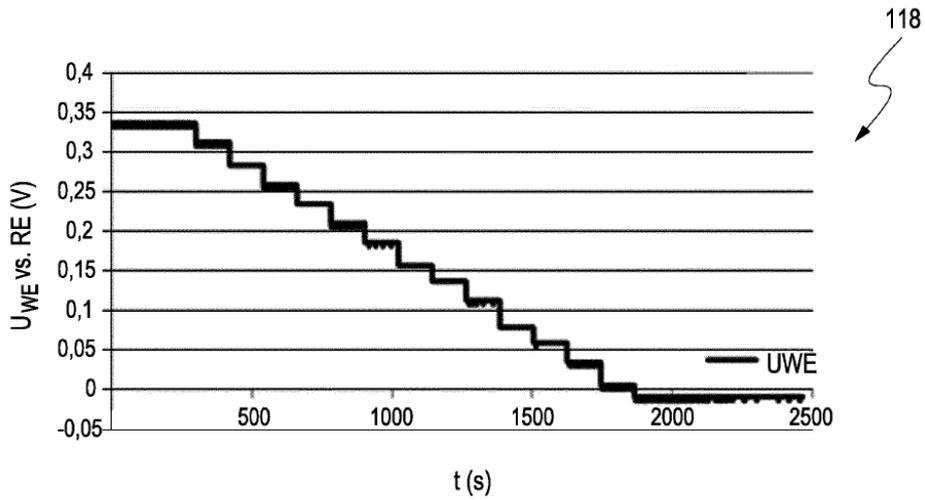


Fig. 1 B

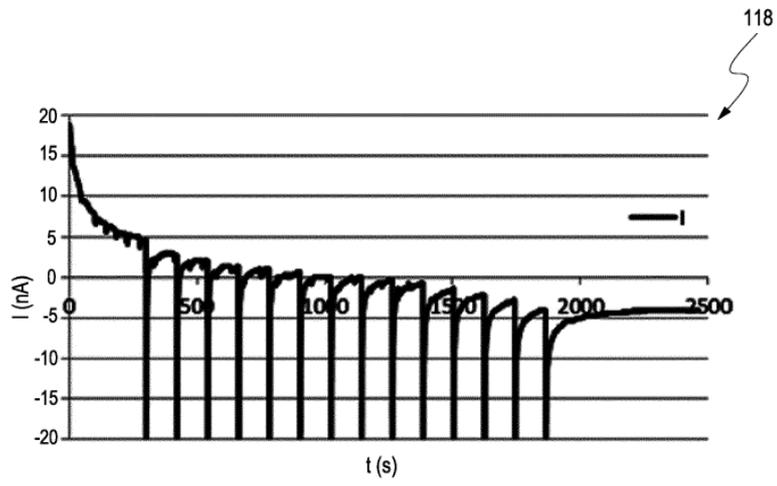


Fig. 1 C

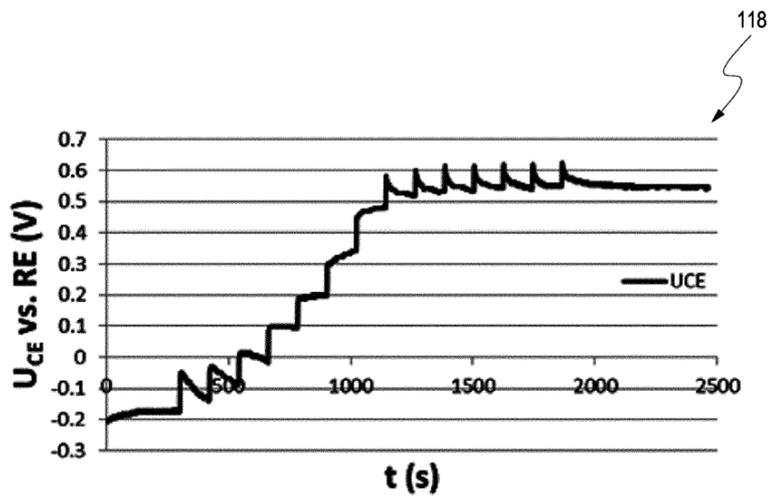


Fig. 1 D

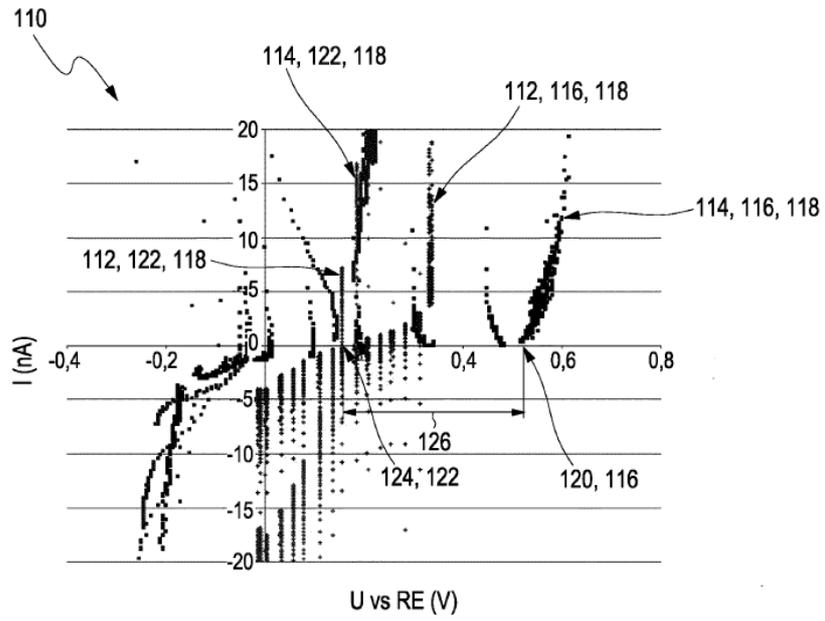


Fig. 2

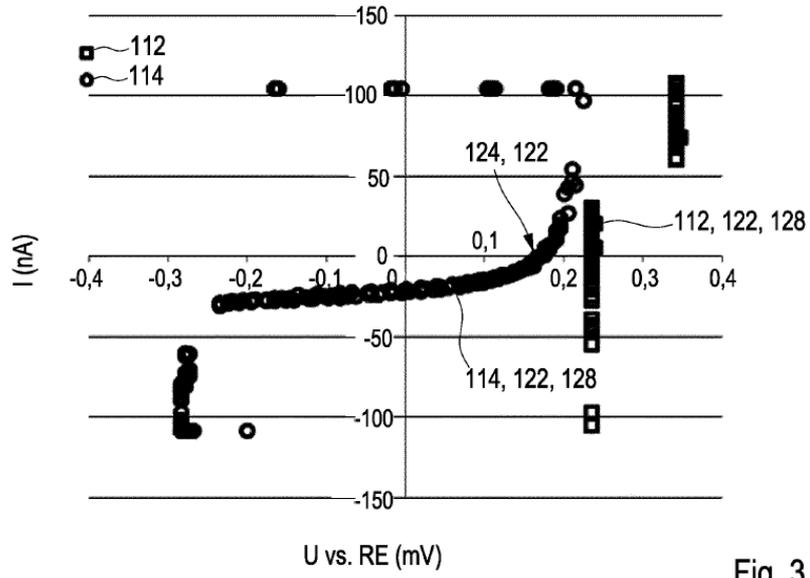


Fig. 3

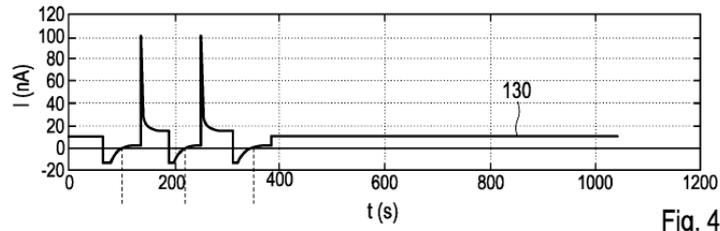


Fig. 4 A

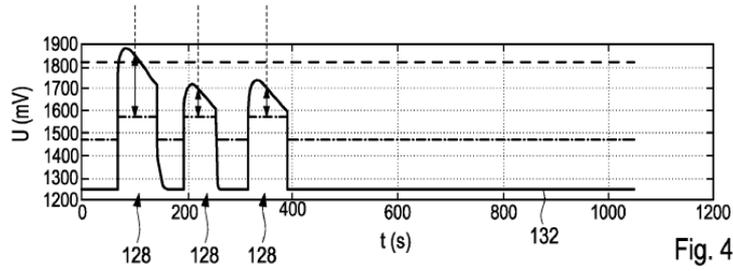


Fig. 4 B

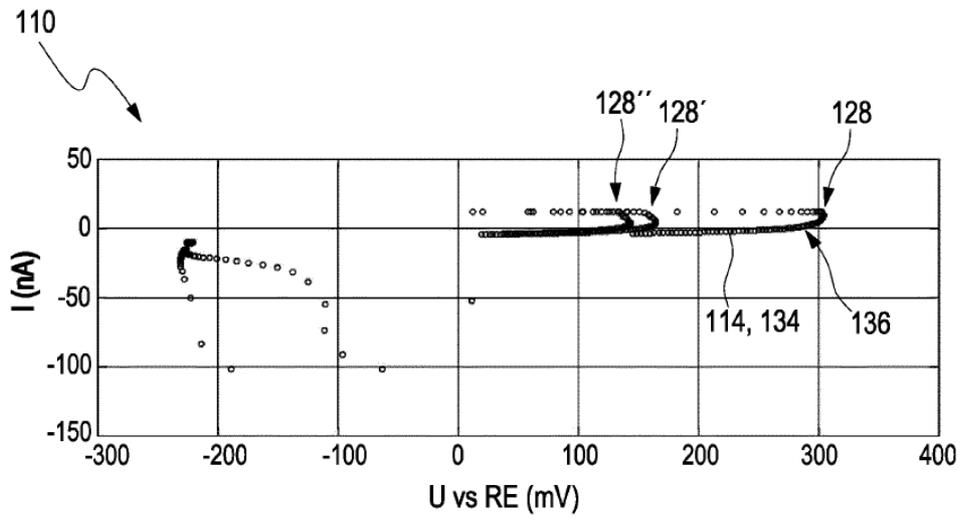


Fig. 5

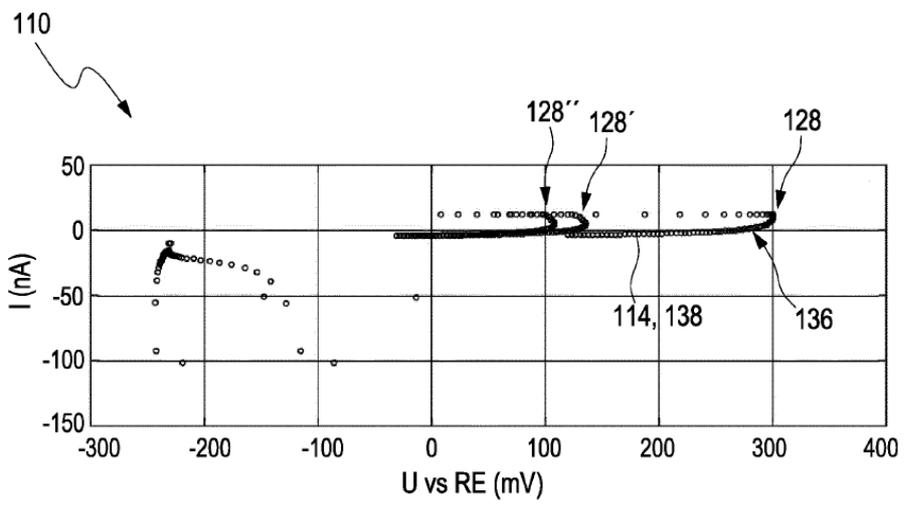


Fig. 6

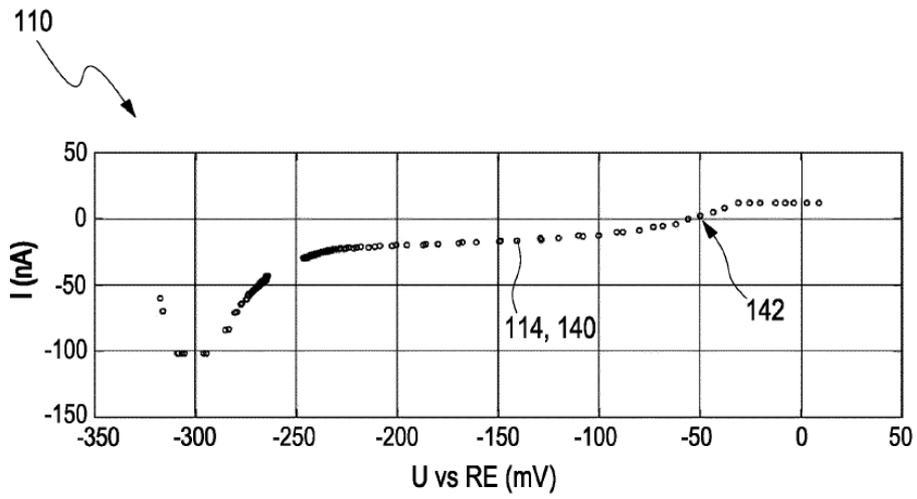


Fig. 7

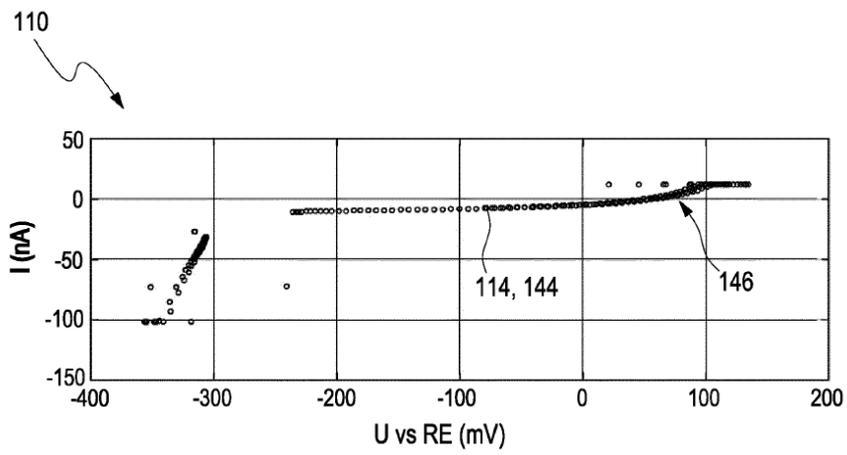


Fig. 8

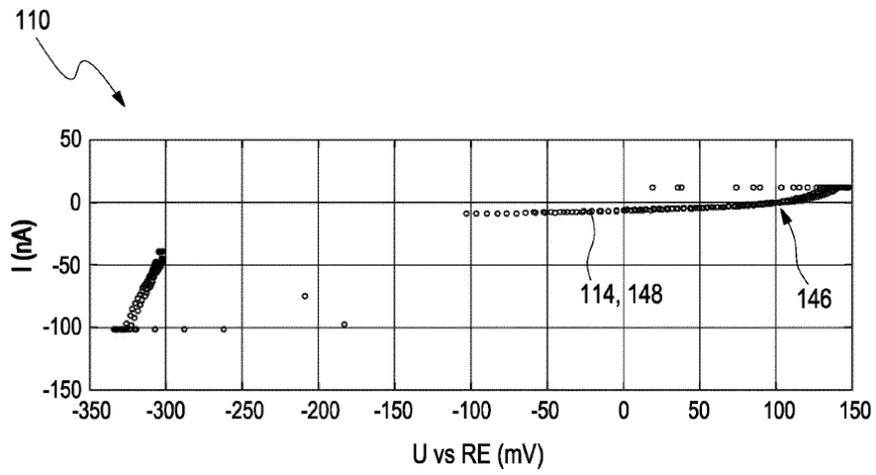


Fig. 9

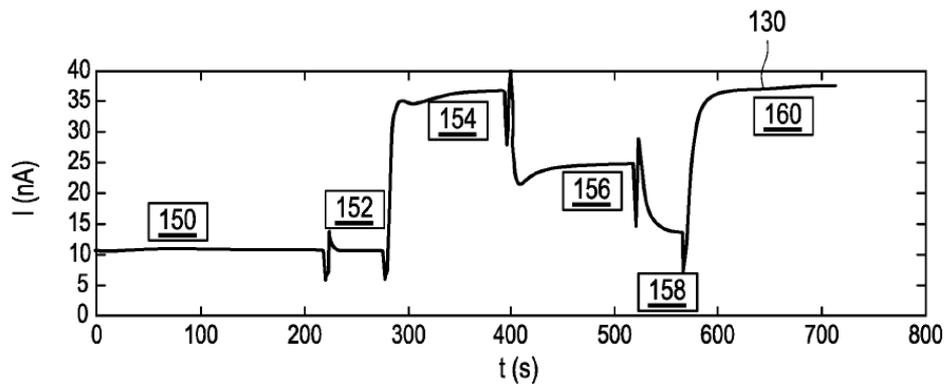


Fig. 10