

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 740 839**

51 Int. Cl.:

G01N 27/327 (2006.01)

C12Q 1/00 (2006.01)

G01N 33/487 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.09.2011 PCT/IB2011/002431**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.04.2012 WO12042373**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.09.2011 E 11791045 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.05.2019 EP 2622336**

54 Título: **Sistemas y métodos de diferenciación entre una muestra de control y un fluido de prueba utilizando la capacitancia**

30 Prioridad:

30.09.2010 US 895067

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

06.02.2020

73 Titular/es:

**CILAG GMBH INTERNATIONAL (100.0%)
Gubelstrasse 34
6300 Zug, CH**

72 Inventor/es:

**CHATELIER, RONALD C. y
HODGES, ALASTAIR M.**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 740 839 T3

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

DESCRIPCIÓN

Sistemas y métodos de diferenciación entre una muestra de control y un fluido de prueba utilizando la capacitancia

5 CAMPO

10 [0001] El sistema y el método proporcionados aquí se relacionan con el campo de las pruebas médicas, en particular la detección de la presencia y/o concentración de un analito(s) dentro de una muestra (por ejemplo, fluidos fisiológicos, incluida la sangre).

ANTECEDENTES

15 [0002] La determinación de la concentración de analito en fluidos fisiológicos (p.ej., sangre o productos derivados de la sangre como el plasma) tiene una importancia cada vez mayor en la sociedad actual. Dichos ensayos encuentran uso en una variedad de aplicaciones y entornos, incluidas las pruebas de laboratorio clínico, pruebas en el hogar, etc., donde los resultados de dichas pruebas desempeñan un papel destacado en el diagnóstico y manejo de una variedad de enfermedades. Los analitos de interés incluyen la glucosa para el control de la diabetes, el colesterol para controlar las afecciones cardiovasculares y similares.

20 [0003] Un método común para los ensayos de determinación de la concentración de analito se basa en la electroquímica. En tales métodos, una muestra líquida acuosa se coloca en una cámara de reacción de muestra en una célula electroquímica formada por al menos dos electrodos, es decir, un electrodo de trabajo y un contraelectrodo, donde los electrodos tienen una impedancia que los hace adecuados para la medición amperométrica o coulométrica. Se permite que el componente a analizar reaccione con un reactivo para formar una sustancia oxidable (o reducible) en una cantidad proporcional a la concentración de analito. La cantidad de la sustancia oxidable (o reducible) presente se calcula electroquímicamente y se relaciona con la concentración de analito en la muestra.

25 [0004] Un dispositivo automatizado, por ejemplo, un medidor de prueba electroquímico se emplea típicamente para determinar la concentración del analito en la muestra. Muchos medidores de prueba permiten ventajosamente que una concentración de analito, y generalmente una pluralidad de concentraciones de analito, se almacenen en la memoria del medidor. Esta característica le brinda al usuario la capacidad de revisar los niveles de concentración de analito durante un período de tiempo, a menudo como un promedio de los niveles de analito previamente recolectados, donde dicho promedio se realiza de acuerdo con un algoritmo asociado con el medidor. Sin embargo, para garantizar que el sistema funcione correctamente, el usuario ocasionalmente realizará una prueba con un líquido de control en lugar de una muestra de sangre. Tales fluidos de control (también denominados soluciones de control) son generalmente soluciones acuosas que tienen una concentración conocida de glucosa. El usuario puede realizar una prueba con la solución de control y comparar los resultados mostrados con la concentración conocida para determinar si el sistema está funcionando correctamente. Sin embargo, una vez que se realiza la prueba de solución de control, la concentración de glucosa del líquido de control se almacena en la memoria del medidor. Por lo tanto, cuando un usuario busca revisar las pruebas anteriores y/o la concentración promedio de los resultados de las pruebas anteriores, los resultados pueden estar sesgados a la concentración del nivel de analito en el fluido de control.

30 [0005] Por lo tanto, es deseable poder distinguir soluciones de control y fluidos de muestra durante una prueba. Una opción es marcar manualmente los fluidos como fluidos de control o de prueba. Sin embargo, el marcado automático sería preferible ya que minimiza la interacción del usuario y aumenta la facilidad de uso.

35 [0006] Como tal, existe un interés continuo en el desarrollo de nuevos métodos y dispositivos para su uso en la determinación de concentraciones de analito en una muestra. De particular interés sería el desarrollo de tales métodos y dispositivos que incluyen la capacidad de marcar automáticamente una muestra como un fluido de control o fluido de prueba y almacenar o excluir mediciones en consecuencia. De particular interés sería el desarrollo de tales métodos que sean adecuados para el uso con ensayos de determinación de la concentración de analitos basados en electroquímicos.

40 [0007] Un sistema y un método para medir un analito en una muestra se conocen a partir del documento EP2138841A2. En ella se describe un medidor de prueba que aplica un primer voltaje de prueba entre un primer electrodo y un segundo electrodo durante un primer intervalo de tiempo. Después de aplicar la primera tensión de prueba, el medidor de prueba aplica una segunda tensión de prueba entre el primer electrodo y el segundo electrodo durante un segundo intervalo de tiempo. Después de aplicar la segunda tensión de prueba, el medidor de prueba aplica una tercera tensión de prueba entre el primer electrodo y el segundo electrodo durante un tercer intervalo de tiempo. Una solución de control/prueba de discriminación de sangre incluye un primer valor de referencia y un segundo valor de referencia. El primer valor de referencia puede basarse en los valores de corriente durante el primer intervalo de tiempo y el segundo valor de referencia puede basarse en valores de corriente durante el segundo intervalo de tiempo y el tercer intervalo de tiempo. Se puede usar un criterio de discriminación para determinar si la muestra es una solución de control o sangre basada en el primer valor de referencia y el segundo valor de referencia. Un documento para la distinción entre una solución de control y una muestra fisiológica se conoce a partir del documento EP2042865A2. En él se describe un método para distinguir entre una muestra de sangre y una muestra acuosa no de

sangre, comprendiendo el método la aplicación de un primer potencial de prueba entre un primer electrodo y un segundo electrodo cuando una muestra se introduce en una célula electroquímica y mide un primera corriente transitoria, aplicando un segundo potencial de prueba entre un primer electrodo y un segundo electrodo, siendo suficiente el segundo potencial de prueba para oxidar un mediador reducido en el segundo electrodo y medir una segunda corriente transitoria; aplicando un tercer potencial de prueba entre un primer electrodo y un segundo electrodo, siendo suficiente el tercer potencial de prueba para oxidar un mediador reducido en el primer electrodo, y midiendo una tercera corriente transitoria, calculando, con base en la primera corriente transitoria, un primer valor de referencia, calculando, en base a las corrientes transitorias segunda y tercera, un segundo valor de referencia, y determinación, basada en valores de referencia primero y segundo, si la muestra es una muestra de sangre o una muestra acuosa no de sangre.

RESUMEN

[0008] De acuerdo con la presente invención, se proporciona un método y un sistema como se define en las reivindicaciones 1 y 12.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0009] Se exponen diversas características de la presente divulgación con particularidad en las reivindicaciones adjuntas. Se puede obtener una mejor comprensión de tales características haciendo referencia a la siguiente descripción detallada que establece realizaciones ilustrativas, no limitativas, y los dibujos adjuntos de los cuales:

FIG. 1A es una vista en perspectiva de una tira reactiva ejemplar;

FIG. 1B es una vista en perspectiva en despiece ordenado de la tira reactiva de la FIG. 1A;

FIG. 1C es una vista en perspectiva de una porción distal de la tira de prueba de la FIG. 1A;

FIG. 2 es una vista en planta desde abajo de la tira reactiva de la FIG. 1A;

FIG. 3 es una vista en planta lateral de la tira reactiva de la FIG. 1A;

FIG. 4A es una vista en planta desde arriba de la tira reactiva de la FIG. 1A;

FIG. 4B es una vista lateral parcial de la porción distal de la tira de prueba consistente con las flechas 4B-4B de la FIG. 4A;

FIG. 5 es un esquema simplificado que muestra un medidor de prueba que se conecta eléctricamente con las almohadillas de contacto de la tira de prueba;

FIG. 6 muestra una forma de onda de voltaje de prueba en la cual el medidor de prueba aplica una pluralidad de voltajes de prueba para intervalos de tiempo prescritos;

FIG. 7 muestra una corriente transitoria de prueba generada con la forma de onda de voltaje de prueba de la FIG. 6;

FIG. 8A ilustra una forma de onda de voltaje de prueba en la que el medidor de prueba aplica una pluralidad de voltajes de prueba a una polaridad opuesta durante los intervalos de tiempo prescritos en comparación con la Fig. 6;

FIG. 8B ilustra una corriente transitoria de prueba generada con los voltajes de prueba de la FIG. 8A;

FIG. 9 es un gráfico que muestra una relación entre un índice de interferencia y un índice de reacción residual para una pluralidad de muestras de sangre (diamantes) y muestras de solución de control (cuadrados);

FIG. 10 es un gráfico que muestra, en el eje X, un índice de interferencia multiplicado por un índice de capacitancia y, en el eje Y, un índice de reacción residual para una pluralidad de muestras de sangre (diamantes) y muestras de solución de control (cuadrados).

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0010] Se describirán ahora ciertas realizaciones ejemplares para proporcionar una comprensión general de los principios de la estructura, función, fabricación y uso de los sistemas y métodos descritos en el presente documento. Uno o más ejemplos de estas realizaciones se ilustran en los dibujos adjuntos. Los expertos en la materia entenderán que los sistemas y métodos descritos específicamente en este documento e ilustrados en los dibujos adjuntos son realizaciones ejemplares no limitativas y que el alcance de la presente divulgación se define únicamente por las

reivindicaciones. Dichas modificaciones y variaciones pretenden incluirse dentro del alcance de la presente divulgación. Tal como se usa en el presente documento, los términos "aproximadamente" o "alrededor de" para cualquier valor o rango numérico indican una tolerancia adecuada que permite que la parte o colección de componentes funcione para su propósito previsto como se describe en el presente documento.

5 [0011] Los sistemas y métodos descritos actualmente son adecuados para su uso en la determinación de una amplia variedad de analitos en una amplia variedad de muestras, y son particularmente adecuados para su uso en la determinación de analitos en sangre completa o derivados de los mismos, donde un analito de particular interés es la glucosa. En un aspecto, la presente divulgación proporciona varias realizaciones de un método para determinar si una muestra aplicada a una tira de prueba es una muestra acuosa no de sangre (por ejemplo, una solución de control) o una muestra de sangre. En una de tales realizaciones, se usan al menos dos características para distinguir entre una muestra de sangre y una muestra que no es de sangre. Esta descripción se centrará en distinguir entre muestras de sangre y soluciones de control. Sin embargo, los sistemas y métodos proporcionados en el presente documento son igualmente aplicables para distinguir muestras de sangre de cualquiera de una variedad de muestras que no son de sangre (por ejemplo, bebidas que incluyen bebidas deportivas como Gatorade®).

10 [0012] Los métodos proporcionados en el presente documento se pueden usar, en principio, con cualquier tipo de célula electroquímica que tenga un primer y un segundo electrodos separados y una capa de reactivo. Por ejemplo, una célula electroquímica puede tener la forma de una tira reactiva. En un aspecto, la tira de prueba incluye dos electrodos opuestos separados por una capa espaciadora delgada, donde estos componentes definen una cámara o zona de reacción de muestra en la que se encuentra una capa de reactivo. Los solicitantes notan que otros tipos de tiras reactivas, que incluyen, por ejemplo, tiras reactivas con electrodos coplanares también podrían usarse con los métodos descritos en este documento.

15 [0013] Las FIGS. 1A-4B muestran varias vistas de una tira reactiva ejemplar 62 adecuada para uso con los métodos descritos en este documento. Como se muestra, la tira de prueba 62 puede incluir un cuerpo alargado que se extiende desde un extremo proximal 80 a un extremo distal 82, y que tiene bordes laterales 56, 58. La porción proximal del cuerpo 59 puede incluir una cámara de reacción de muestra 61 que tiene múltiples electrodos 164, 166 y un reactivo 72, mientras que la porción distal del cuerpo de la tira de prueba 59 puede incluir características configuradas para la comunicación eléctrica con un medidor de prueba. En uso, se puede administrar un fluido fisiológico o una solución de control a la cámara de reacción de la muestra 61 para el análisis electroquímico.

20 [0014] En el ejemplo ilustrativo, la tira de prueba 62 puede incluir una primera capa de electrodo 66 y una segunda capa de electrodo 64, con una capa espaciadora 60 colocada entre ellas. La primera capa de electrodo 66 puede proporcionar un primer electrodo 166 y una primera pista de conexión 76 para conectar eléctricamente el primer electrodo 166 a un primer contacto eléctrico 67. De manera similar, la segunda capa de electrodo 64 puede proporcionar un segundo electrodo 164 y una segunda pista de conexión 78 para conectar eléctricamente el segundo electrodo 164 con un segundo contacto eléctrico 63.

25 [0015] En un ejemplo, la cámara de reacción de la muestra 61 está definida por el primer electrodo 166, el segundo electrodo 164 y un espaciador 60 como se muestra en las FIGS. 1A-4B. Específicamente, el primer electrodo 166 y el segundo electrodo 164 definen, respectivamente, la parte inferior y la parte superior de la cámara de reacción de la muestra 61. Un área recortada 68 del espaciador 60 puede definir las paredes laterales de la cámara de reacción de la muestra 61. En un aspecto, la cámara de reacción de la muestra 61 puede incluir además una serie de puertos 70 que proporcionan una entrada de muestra y/o un respiradero. Por ejemplo, uno de los puertos puede proporcionar una entrada de muestra de fluido y el otro puerto puede actuar como un respiradero.

30 [0016] La cámara de reacción de la muestra 61 puede tener un volumen pequeño. Por ejemplo, el volumen puede variar de aproximadamente 0,1 microlitros a aproximadamente 5 microlitros, preferiblemente de aproximadamente 0,2 microlitros a aproximadamente 3 microlitros, y más preferiblemente de aproximadamente 0,3 microlitros a aproximadamente 1 microlitro. Como apreciarán los expertos en la técnica, la cámara de reacción de la muestra 61 puede tener otros volúmenes similares. Para proporcionar el pequeño volumen de muestra, el recorte 68 puede tener un área que varía de aproximadamente 0,01 cm² a aproximadamente 0,2 cm², preferiblemente de aproximadamente 0,02 cm² a aproximadamente 0,15 cm², y más preferiblemente de aproximadamente 0,03 cm² a aproximadamente 0,08 cm². De manera similar, los expertos en la técnica apreciarán que el recorte de volumen 68 puede ser de varias otras áreas similares. Además, el primer y segundo electrodo 166, 164 pueden estar espaciados en el intervalo de aproximadamente 1 micra a aproximadamente 500 micras, preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 10 micras a aproximadamente 400 micras, y más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 40 micras a alrededor de 200 micras. En otras realizaciones, tal rango puede variar en el rango de varios otros valores. La estrecha separación de los electrodos también puede permitir que se produzca un ciclo redox, donde el mediador oxidado generado en el primer electrodo 166, puede difundir al segundo electrodo 164 para reducirse, y posteriormente difundirse de nuevo al primer electrodo 166 para oxidarse nuevamente.

35 [0017] En el extremo distal del cuerpo de la tira de prueba 59, se puede usar un primer contacto eléctrico 67 para establecer una conexión eléctrica a un medidor de prueba. El medidor de prueba puede acceder a un segundo contacto eléctrico 63 a través de una muesca en forma de U 65 como se ilustra en la FIG. 2. Los solicitantes notan que la tira

de prueba 62 puede incluir una variedad de contactos eléctricos alternativos configurados para conectarse eléctricamente a un medidor de prueba. Por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N° 6,379,513, describe un medio de conexión de célula electroquímica.

5 **[0018]** En un ejemplo, la primera capa de electrodo 66 y/o la segunda capa de electrodo 64 pueden ser un material conductor formado a partir de materiales tales como oro, paladio, carbono, plata, platino, óxido de estaño, iridio, indio y sus combinaciones. (por ejemplo, óxido de estaño dopado con indio). Además, los electrodos se pueden formar al disponer un material conductor sobre una lámina aislante (no se muestra) mediante diversos procesos, como por ejemplo, un proceso de pulverización, recubrimiento electrolítico o un proceso de serigrafía. En un ejemplo, la segunda
10 capa de electrodo 64 puede ser un electrodo de oro pulverizado y la primera capa de electrodo 66 puede ser un electrodo de paladio pulverizado. Los materiales adecuados que pueden emplearse como la capa de separación 60 incluyen diversos materiales aislantes, tales como, por ejemplo, plásticos (por ejemplo, PET, PETG, poliimida, policarbonato, poliestireno), silicio, cerámica, vidrio, adhesivos y combinaciones de los mismos.

15 **[0019]** Se puede disponer una capa de reactivo 72 dentro de la cámara de reacción de la muestra 61 utilizando un proceso como el recubrimiento de ranuras, dispensar desde el extremo de un tubo, inyección de tinta y serigrafía. Tales procesos se describen, por ejemplo, en las siguientes patentes de EE.UU. Números 6,749,887; 6,869,411; 6,676,995; y 6,830,934. En una realización, la capa de reactivo 72 puede incluir al menos un mediador y una enzima, y puede depositarse sobre el primer electrodo 166. Varios mediadores y/o enzimas están dentro del espíritu y alcance de la presente descripción. Por ejemplo, mediadores adecuados incluyen ferricianuro, ferroceno, derivados de ferroceno, complejos de bipyridilo de osmio y derivados de quinona. Los ejemplos de enzimas adecuadas incluyen glucosa oxidasa, glucosa deshidrogenasa (GDH) basada en el cofactor pirroloquinolina quinona (PQQ), GDH basada en nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) y GDH basada en FAD [EC1,1,99,10]. Una formulación de reactivo
20 ejemplar, que sería adecuada para fabricar la capa de reactivo 72, se describe en la Solicitud de EE.UU. N° 10/242,951 pendiente, titulada "Método de fabricación de un dispositivo médico basado en biosensor esterilizado y calibrado", publicada como Solicitud de Patente Publicada de EE.UU. N° 2004/0120848.

[0020] El primer electrodo 166 o el segundo electrodo 164 pueden funcionar como electrodos de trabajo que oxidan o reducen una cantidad limitante de mediador, dependiendo de la polaridad del potencial de prueba aplicado del medidor de prueba. Por ejemplo, si la especie limitante actual es un mediador reducido, se puede oxidar en el primer electrodo 166 siempre que se aplique un potencial suficientemente positivo con respecto al segundo electrodo 164. En tal situación, el primer electrodo 166 realiza la función del electrodo de trabajo y el segundo electrodo 164 realiza la función de un contraelectrodo/electrodo de referencia. Debe observarse que a menos que se indique lo contrario para la tira de prueba 62, todos los potenciales aplicados por el medidor de prueba 100 se indicarán a continuación con respecto al segundo electrodo 164.
35

[0021] De manera similar, si se aplica un potencial suficientemente negativo con respecto al segundo electrodo 164, entonces el mediador reducido puede oxidarse en el segundo electrodo 164. En tal situación, el segundo electrodo 164 puede realizar la función del electrodo de trabajo y el primer electrodo 166 puede realizar la función del contador/electrodo de referencia.
40

[0022] Un primer paso en un ejemplo del método actualmente descrito puede incluir la introducción de una cantidad de la muestra de fluido de interés en la tira de prueba 62, que incluye el primer electrodo 166, el segundo electrodo 164 y una capa de reactivo 72. La muestra de fluido puede ser de sangre total o un derivado o fracción de la misma, o una solución de control. La muestra de fluido, por ejemplo, sangre, puede dosificarse en la cámara de reacción de la muestra 61 a través del puerto 70. En un aspecto, el puerto 70 y/o la cámara de reacción de la muestra 61 pueden configurarse de manera tal que la acción capilar haga que la muestra de fluido llene la cámara de reacción de la muestra 61.
45

50 **[0023]** La FIG. 5 proporciona un esquema simplificado de un medidor de prueba 100 que se interconecta con un primer contacto eléctrico 67 y un segundo contacto eléctrico 63, que están en comunicación eléctrica con el primer electrodo 166 y el segundo electrodo 164, respectivamente, de la tira de prueba 62. El medidor de prueba 100 puede configurarse para conectarse eléctricamente al primer electrodo 166 y al segundo electrodo 164 a través de un primer contacto eléctrico 67 y un segundo contacto eléctrico 63, respectivamente (como se muestra en las Figuras 2 y 5). Como apreciarán los expertos en la técnica, se puede usar una variedad de medidores de prueba con el método descrito aquí. Sin embargo, en un ejemplo, el medidor de prueba incluye al menos un procesador configurado para realizar cálculos capaces de discriminar entre muestras de sangre y de control, así como configurado para la clasificación y/o almacenamiento de datos. El microprocesador puede tener la forma de un microprocesador de señal mixta (MSP) como, por ejemplo, el Texas Instrument MSP 430. El TI-MSP 430 se puede configurar para que también realice una parte de la función de potencióstato y la función de medición actual. Además, el MSP 430 también puede incluir memoria volátil y no volátil. En otra realización, muchos de los componentes electrónicos pueden integrarse con el microcontrolador en forma de un circuito integrado de aplicación específica.
55
60

[0024] Como se ilustra en la FIG. 5, un contacto eléctrico 67 puede incluir dos dientes 67a, 67b. En una realización ejemplar, el medidor de prueba 100 se conecta por separado a los dientes 67a, 67b, de manera que cuando el medidor de prueba 100 se interconecta con una tira de prueba 62 se completa un circuito. El medidor de prueba 100 puede
65

medir la resistencia o la continuidad eléctrica entre las puntas 67a, 67b para determinar si la tira de prueba 62 está conectada eléctricamente al medidor de prueba 100. Los solicitantes notan que el medidor de prueba 100 puede usar una variedad de sensores y circuitos para determinar cuando la tira de prueba 62 está colocada correctamente con respecto al medidor de prueba 100.

[0025] En un ejemplo, el medidor de prueba 100 puede aplicar un potencial de prueba y/o una corriente entre el primer contacto eléctrico 67 y el segundo contacto eléctrico 63. Una vez que el medidor de prueba 100 reconoce que se ha insertado la tira 62, el medidor de prueba 100 se enciende e inicia un modo de detección de fluidos. En una realización, el modo de detección de fluido hace que el medidor de prueba 100 aplique una corriente constante de 1 microamperios entre el primer electrodo 166 y el segundo electrodo 164. Debido a que la tira de prueba 62 está inicialmente seca, el medidor de prueba 100 mide un voltaje máximo, que está limitado por el hardware dentro del medidor de prueba 100. Sin embargo, una vez que un usuario introduce una muestra de fluido en la entrada 70, esto hace que la cámara de reacción de la muestra 61 se llene. Cuando la muestra de fluido salva la brecha entre el primer electrodo 166 y el segundo electrodo 164, el medidor de prueba 100 medirá una disminución en el voltaje medido (por ejemplo, como se describe en la patente de EE.UU. N° 6,193,873), que está por debajo de un umbral predeterminado que causa que el medidor de prueba 100 inicie automáticamente la prueba de glucosa.

[0026] Debe observarse que el voltaje medido puede disminuir por debajo de un umbral predeterminado cuando solo se ha llenado una fracción de la cámara de reacción de la muestra 61. Un método para reconocer automáticamente que se aplicó un fluido no indica necesariamente que la cámara de reacción de la muestra 61 se haya llenado completamente, pero solo puede confirmar la presencia de cierta cantidad de líquido en la cámara de reacción de la muestra 61. Una vez que el medidor de prueba 100 determina que se ha aplicado un fluido a la tira de prueba 62, aún puede requerirse una cantidad de tiempo corta, pero no nula, para permitir que el fluido llene completamente la cámara de reacción de la muestra 61.

[0027] En un ejemplo, una vez que el medidor de prueba 100 ha determinado que se ha introducido un fluido (por ejemplo, dosificado) en la tira de prueba 62, un medidor de prueba 100 puede realizar una prueba de glucosa aplicando una pluralidad de potenciales de prueba a la tira de prueba 62 para intervalos prescritos como se ilustra en la FIG. 6. Un intervalo de tiempo de prueba de glucosa T_g representa una cantidad de tiempo para realizar la prueba de glucosa (pero no necesariamente todos los cálculos asociados con la prueba de glucosa) donde el intervalo de tiempo de prueba de glucosa T_g puede incluir un primer potencial de prueba E_1 para un primer intervalo de tiempo de prueba posible T_1 , un segundo potencial de prueba E_2 para una segunda prueba de intervalo de tiempo potencial T_2 , y un tercer potencial de prueba E_3 para un tercer intervalo de tiempo de potencial de prueba T_3 . Además, como se ilustra en la FIG. 6, el segundo intervalo de tiempo de prueba potencial T_2 puede incluir un componente de voltaje de prueba de corriente continua (CC) constante y un componente de voltaje de prueba alternado (AC) o oscilante superpuesto. El componente de voltaje de prueba alterno superpuesto se puede aplicar durante un intervalo de tiempo indicado por t_{cap} . Los intervalos de tiempo mostrados en la FIG. 6 son solo ejemplos y pueden extenderse como se describe más completamente en este documento. El intervalo de tiempo de prueba de glucosa T_g puede variar, por ejemplo, desde aproximadamente 1 segundo hasta aproximadamente 5 segundos.

[0028] Como se discutió anteriormente, el primer electrodo 166 o el segundo electrodo 164 pueden funcionar como electrodos de trabajo que oxidan o reducen una cantidad límite de mediador dependiendo de la polaridad del potencial de prueba aplicado del medidor de prueba. Se debe tener en cuenta que, a menos que se indique lo contrario, todos los potenciales aplicados por el medidor de prueba 100 se indicarán a continuación con respecto al segundo electrodo 164. Sin embargo, los solicitantes notan que los potenciales de prueba aplicados por el medidor de prueba 100 también pueden indicarse con respecto al primer electrodo 166, en cuyo caso se revertiría la polaridad de los potenciales de prueba y las corrientes medidas analizadas a continuación.

[0029] La pluralidad de valores de corriente de prueba medidos durante el primer, segundo y tercer intervalos de tiempo de prueba potenciales se puede realizar a una frecuencia que oscila entre aproximadamente 1 medición por aproximadamente 1 nanosegundo y aproximadamente una medición por aproximadamente 100 milisegundos. Los solicitantes notan que los nombres "primero", "segundo" y "tercero" se eligen por conveniencia y no reflejan necesariamente el orden en que se aplican los potenciales de prueba. Por ejemplo, un ejemplo puede tener una forma de onda potencial donde la tercera tensión de prueba puede aplicarse antes de la aplicación de la primera y segunda tensión de prueba. Si bien se describe una realización que usa tres voltajes de prueba de manera serial, los solicitantes notan que la prueba de glucosa puede incluir diferentes números de circuito abierto y tensiones de prueba. Los solicitantes señalan además que el intervalo de tiempo de la prueba de glucosa puede incluir cualquier número de intervalos de tiempo potenciales de circuito abierto. Por ejemplo, el intervalo de tiempo de la prueba de glucosa podría incluir solo dos intervalos de tiempo de potencial de prueba y/o intervalos de tiempo de potencial de circuito abierto antes y/o después de uno o más intervalos de tiempo de potencial de prueba. En otra realización ejemplar, la prueba de glucosa podría incluir un circuito abierto para un primer intervalo de tiempo, una segunda tensión de prueba para un segundo intervalo de tiempo y una tercera tensión de prueba para un tercer intervalo de tiempo.

[0030] Como se muestra en la FIG. 6, el medidor de prueba 100 puede aplicar un primer potencial de prueba E_1 (por ejemplo, aproximadamente -20 mV como se ilustra en la figura 6) para un primer intervalo de tiempo de potencial de prueba T_1 (por ejemplo, en el rango de aproximadamente 0 a aproximadamente 1 segundo). Por ejemplo, el primer

intervalo de tiempo de prueba T_1 puede comenzar en cero (0) segundos y puede finalizar después de un período de tiempo en el rango de aproximadamente 0,1 segundos a aproximadamente 3 segundos, aproximadamente 0,2 segundos a aproximadamente 2 segundos o aproximadamente 0,3 segundos. a aproximadamente 1 segundos en un punto de inicio de cero (0) segundos en la FIG. 6. El primer intervalo de tiempo de prueba T_1 puede ser lo suficientemente largo para que la cámara de reacción de la muestra 61 pueda llenarse completamente con la muestra y también para que la capa de reactivo 72 pueda disolverse o solvarse al menos parcialmente.

[0031] En un ejemplo, el medidor de prueba 100 puede aplicar un primer potencial de prueba E_1 entre los electrodos durante un tiempo entre el momento en que el medidor puede detectar que la tira se está llenando con la muestra y antes de que se aplique un segundo potencial de prueba E_2 . En un aspecto, el potencial de prueba E_1 es pequeño. Por ejemplo, la magnitud del primer potencial de prueba puede estar en el rango de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mV, preferiblemente en el rango de aproximadamente 5 mV a aproximadamente 50 mV y lo más preferiblemente en el rango de aproximadamente 10 mV a aproximadamente 30 mV. Los solicitantes notan que la polaridad del primer potencial de prueba puede expresarse como un valor positivo o negativo. Por ejemplo, el primer potencial de prueba puede expresarse como un potencial de prueba negativo con respecto al segundo electrodo 164, o como un potencial de prueba positivo con respecto al primer electrodo 166. El potencial más pequeño perturba el gradiente de concentración del mediador reducido a un valor menor en comparación con la aplicación de una diferencia de potencial mayor, pero aún es suficiente para obtener una medida de las sustancias oxidables en la muestra. El potencial de prueba E_1 se puede aplicar durante una parte del tiempo entre la detección de llenado y cuando se aplica el segundo potencial de prueba E_2 o se puede aplicar durante todo ese período de tiempo. Si el potencial de prueba E_1 se va a utilizar durante una parte del tiempo, entonces se podría aplicar un circuito abierto durante la parte restante del tiempo. La combinación de cualquier número de aplicaciones de circuito abierto y potencial de pequeño voltaje, su orden y tiempos aplicados no son críticos en este ejemplo, se puede aplicar siempre que el período total durante el cual se aplica el pequeño potencial E_1 sea suficiente para obtener una corriente medida indicativa de la presencia y/o cantidad de sustancias oxidables presentes en la muestra. En un ejemplo preferido, el pequeño potencial E_1 se aplica sustancialmente durante todo el período entre el momento en que se detecta un llenado y cuando se aplica el segundo potencial de prueba E_2 .

[0032] Durante el primer intervalo de tiempo T_1 , el medidor de prueba 100 mide la primera corriente transitoria resultante, que puede denominarse $i_a(t)$. Una corriente transitoria representa una pluralidad de valores de corriente medidos por un medidor de prueba durante un intervalo de tiempo de potencial de prueba particular. La primera corriente transitoria puede ser una integral de los valores de corriente durante el primer intervalo de tiempo de potencial de prueba, o un valor actual promedio o único medido durante el primer intervalo de tiempo de potencial de prueba multiplicado por el intervalo de tiempo del primer intervalo de tiempo de potencial de prueba. En algunos ejemplos, La primera corriente transitoria puede incluir valores de corriente medidos en varios intervalos de tiempo durante el primer intervalo de tiempo de potencial de prueba. En un ejemplo, La primera corriente transitoria $i_a(t)$ se puede medir durante un tiempo en el rango de aproximadamente 0,05 segundos a aproximadamente 1,0 segundo. En otras realizaciones, La primera corriente transitoria $i_a(t)$ se puede medir para otros intervalos de tiempo deseados, como un tiempo en el intervalo de aproximadamente 0,1 segundos a aproximadamente 0,5 o en el intervalo de aproximadamente 0,1 segundos a aproximadamente 0,2 segundos. Como se explica a continuación, una parte o la totalidad de la primera corriente transitoria se puede usar en los métodos descritos en este documento para determinar si una solución de control o una muestra de sangre se aplicó a la tira de prueba 62. La magnitud de la primera corriente transitoria se ve afectada por la presencia de sustancias fácilmente oxidables en la muestra. La sangre generalmente contiene compuestos endógenos y exógenos que se oxidan fácilmente en el segundo electrodo 164. A la inversa, la solución de control se puede formular de manera que no contenga compuestos oxidables. Sin embargo, la composición de la muestra de sangre puede variar y la magnitud de la primera corriente transitoria para las muestras de sangre de alta viscosidad será típicamente menor que las muestras de baja viscosidad (en algunos casos incluso menos que las muestras de solución de control). Además, un relleno incompleto causará que el área efectiva del primer electrodo 166 y el segundo electrodo 164 disminuyan, lo que a su vez puede hacer que la primera corriente transitoria disminuya. Por lo tanto, la presencia de sustancias oxidables en una muestra, por sí misma, no siempre es un factor discriminatorio suficiente debido a las variaciones en las muestras de sangre.

[0033] Una vez que ha transcurrido el primer intervalo de tiempo T_1 , el medidor de prueba 100 puede aplicar un segundo potencial de prueba E_2 entre el primer electrodo 166 y el segundo electrodo 164 (por ejemplo, aproximadamente -300 mV como se ilustra en la Figura 6) para un segundo intervalo de tiempo potencial de prueba T_2 (por ejemplo, aproximadamente 3 segundos como se ilustra en la FIG. 6). El segundo potencial de prueba E_2 puede ser un valor suficientemente negativo del potencial redox del mediador para que se produzca una corriente de oxidación limitante en el segundo electrodo 164. Por ejemplo, cuando se usa ferricianuro y/o ferrocianuro como mediador, el segundo potencial de prueba E_2 puede variar de aproximadamente -600 mV a aproximadamente cero mV, preferiblemente varía de aproximadamente -600 mV a aproximadamente -100 mV, y más preferiblemente es de aproximadamente -300 mV. Asimismo, el intervalo de tiempo indicado como t_{cap} en la FIG. 6 también puede durar un intervalo de tiempo, pero en una realización ejemplar tiene una duración de aproximadamente 20 milisegundos. En una realización ejemplar, el componente de voltaje de prueba alterno superpuesto se aplica después de aproximadamente 0,3 segundos a aproximadamente 0,32 segundos después de la aplicación del segundo voltaje de prueba V_2 , e induce dos ciclos de una onda sinusoidal que tiene una frecuencia de aproximadamente 109 Hz con una amplitud de aproximadamente +/-50 mV. Durante el segundo intervalo de tiempo de prueba T_2 , el medidor de prueba

100 puede medir una segunda corriente transitoria $i_b(t)$.

[0034] El segundo intervalo de tiempo potencial de prueba T_2 puede ser lo suficientemente largo para monitorear la velocidad de generación de mediador reducido (por ejemplo, ferrocianuro) en la cámara de reacción de la muestra 61 en base a la magnitud de una corriente de oxidación limitante. El mediador reducido puede generarse por una serie de reacciones químicas en la capa de reactivo 72. Durante el segundo intervalo de tiempo de prueba T_2 , una cantidad limitante de mediador reducido se oxida en el segundo electrodo 164 y una cantidad no limitante de mediador oxidado es reducido en el primer electrodo 166 para formar un gradiente de concentración entre el primer electrodo 166 y el segundo electrodo 164. Como se describirá, el segundo intervalo de tiempo de prueba T_2 debe ser suficientemente largo para que se pueda generar una cantidad suficiente de ferricianuro en el segundo electrodo 164. Es posible que se requiera una cantidad suficiente de ferricianuro en el segundo electrodo 164 para que se pueda medir una corriente limitante para oxidar el ferrocianuro en el primer electrodo 166 durante el tercer potencial de prueba E_3 . El segundo intervalo de tiempo de prueba T_2 puede oscilar entre aproximadamente 0 segundos y aproximadamente 60 segundos y preferiblemente oscila entre aproximadamente 1 segundo y aproximadamente 10 segundos, y lo más preferiblemente varía entre aproximadamente 2 segundos y aproximadamente 5 segundos.

[0035] La FIG. 7 muestra un pico relativamente pequeño i_{pb} al comienzo del segundo intervalo de tiempo de potencial de prueba T_2 seguido de un aumento gradual de un valor absoluto de una corriente de oxidación durante el segundo intervalo de tiempo de potencial de prueba (por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 1 segundo a aproximadamente 4 segundos). El pequeño pico se produce debido a un agotamiento inicial del mediador reducido a aproximadamente 1 segundo. El aumento gradual de la corriente de oxidación se atribuye a la generación de ferrocianuro por la capa de reactivo 72 seguida de su difusión al segundo electrodo 164.

[0036] Una vez transcurrido el segundo intervalo de tiempo potencial T_2 , el medidor de prueba 100 puede aplicar un tercer potencial de prueba E_3 entre el primer electrodo 166 y el segundo electrodo 164 (por ejemplo, aproximadamente +300 como se ilustra en la Figura 6) para un tercer intervalo de tiempo potencial de prueba T_3 (por ejemplo, en el rango de aproximadamente 4 a aproximadamente 5 segundos como se ilustra en la Figura 6). Durante el tercer intervalo de tiempo de prueba T_3 , el medidor de prueba 100 puede medir una tercera corriente transitoria, que puede denominarse $i_c(t)$. El tercer potencial de prueba E_3 puede ser un valor suficientemente positivo del potencial redox del mediador de modo que se mide una corriente de oxidación limitante en el primer electrodo 166. Por ejemplo, cuando se utiliza ferricianuro y/o ferrocianuro como mediador, la magnitud del tercer potencial de prueba E_3 puede oscilar desde aproximadamente cero mV hasta aproximadamente 600 mV, preferiblemente desde aproximadamente 100 mV hasta aproximadamente 600 mV, y más preferiblemente de aproximadamente 300 mV.

[0037] El segundo intervalo de tiempo de potencial de prueba T_2 y el tercer intervalo de tiempo de potencial de prueba T_3 pueden variar cada uno desde aproximadamente 0,1 segundos hasta aproximadamente 4 segundos. Para la realización mostrada en la FIG. 6, el segundo intervalo de tiempo de prueba potencial T_2 fue de aproximadamente 3 segundos y el tercer intervalo de tiempo de prueba potencial T_3 fue de aproximadamente 1 segundo. Como se mencionó anteriormente, se puede permitir que transcurra un período de tiempo de potencial de circuito abierto entre el segundo potencial de prueba E_2 y el tercer potencial de prueba E_3 . Alternativamente, el tercer potencial de prueba E_3 puede aplicarse después de la aplicación del segundo potencial de prueba E_2 . Tenga en cuenta que una parte de la primera, segunda o tercera corriente transitoria se puede denominar generalmente como una corriente de célula o un valor actual.

[0038] El tercer intervalo de tiempo potencial de prueba T_3 puede ser lo suficientemente largo para monitorear la difusión de un mediador reducido (por ejemplo, ferrocianuro) cerca del primer electrodo 166 en función de la magnitud de la corriente de oxidación. Durante el tercer intervalo de tiempo de prueba T_3 , una cantidad limitante de mediador reducido se oxida en el primer electrodo 166 y una cantidad no limitante de mediador oxidado se reduce en el segundo electrodo 164. El tercer intervalo de tiempo de prueba T_3 puede variar de aproximadamente 0,1 segundos a aproximadamente 5 segundos y preferiblemente varían de aproximadamente 0,3 segundos a aproximadamente 3 segundos, y lo más preferiblemente varían de aproximadamente 0,5 segundos a aproximadamente 2 segundos.

[0039] La FIG. 7 muestra un i_{pc} pico relativamente grande al comienzo del tercer intervalo de tiempo de potencial de prueba T_3 seguido de una disminución a una corriente de estado estable. En un ejemplo, tanto el primer potencial de prueba E_1 como el segundo potencial de prueba E_2 tiene una primera polaridad, y el tercer potencial de prueba E_3 tiene una segunda polaridad, que está opuesta a la primera polaridad. Sin embargo, los solicitantes señalan que la polaridad de los potenciales de prueba primero, segundo y tercero se pueden elegir según la manera en que se determina la concentración de analito y/o según la manera en que se distinguen las muestras de prueba y las soluciones de control.

Medición de la capacitancia

[0040] En algunos ejemplos, se puede medir una capacitancia. La medición de capacitancia puede medir esencialmente una capacitancia iónica de doble capa resultante de la formación de capas iónicas en la interfaz electrodo-líquido. Se puede usar una magnitud de la capacitancia para determinar si una muestra es una solución de control o una muestra de sangre. Por ejemplo, cuando una solución de control está dentro de la cámara de reacción,

la magnitud de la capacitancia medida puede ser mayor que la magnitud de la capacitancia medida cuando una muestra de sangre está en la cámara de reacción. Como se explicará con más detalle a continuación, se puede usar una capacitancia medida en varios métodos para distinguir entre una solución de control y una muestra de sangre. Por ejemplo, tales métodos pueden usar la relación de una capacitancia medida a una capacitancia promedio conocida medida cuando las muestras de sangre se cargan en células electroquímicas del mismo tipo.

[0041] A modo de ejemplo no limitativo, los métodos y mecanismos para realizar mediciones de capacitancia en tiras reactivas se pueden encontrar en las patentes de EE.UU. Números 7,195,704 y 7,199,594. En un método ejemplar para medir la capacitancia, se aplica a la tira reactiva una tensión de prueba que tiene un componente constante y un componente oscilante. En tal caso, la corriente de prueba resultante puede ser procesada matemáticamente, como se describe con más detalle a continuación, para determinar un valor de capacidad.

[0042] En general, cuando se produce una corriente de prueba limitante en un electrodo de trabajo que tiene un área bien definida (es decir, un área que no cambia durante la medición de capacitancia), se pueden realizar las mediciones de capacitancia más precisas en una tira de prueba electroquímica. Un área de electrodo bien definida que no cambia con el tiempo puede ocurrir cuando hay un cierre hermético entre el electrodo y el espaciador. La corriente de prueba es relativamente constante cuando la corriente no cambia rápidamente debido a la oxidación de la glucosa o al deterioro electroquímico. Alternativamente, cualquier período de tiempo en el que un aumento en la señal, que se vería debido a la oxidación de la glucosa, se equilibre efectivamente con una disminución en la señal, que acompaña a la desintegración electroquímica, también puede ser un intervalo de tiempo apropiado para medir la capacitancia.

[0043] Un área del primer electrodo 166 puede cambiar potencialmente con el tiempo después de dosificar la muestra si la muestra se filtra entre el espaciador 60 y el primer electrodo 166. En una realización de una tira de prueba, la capa de reactivo 72 puede tener un área mayor que el área recortada 68 que hace que una porción de la capa de reactivo 72 esté entre el espaciador 60 y la primera capa de electrodo 66. En ciertas circunstancias, interponer una porción de la capa de reactivo 72 entre el espaciador 60 y la primera capa de electrodo 66 puede permitir que el área del electrodo humedecido aumente durante una prueba. Como resultado, puede producirse una fuga durante una prueba que hace que el área del primer electrodo aumente con el tiempo, lo que a su vez puede distorsionar la medición de la capacitancia.

[0044] En contraste, un área del segundo electrodo 164 puede ser más estable con el tiempo en comparación con el primer electrodo 166 porque no hay una capa de reactivo entre el segundo electrodo 164 y el espaciador 60. Por lo tanto, es menos probable que la muestra se filtre entre el espaciador 60 y el segundo electrodo 164. Una medición de capacitancia que usa una corriente de prueba limitadora en el segundo electrodo 164 puede ser más precisa porque el área no cambia durante la prueba.

[0045] Como se discutió anteriormente y como se muestra en la FIG. 6, una vez que se detecta líquido en la tira de prueba, se puede aplicar el primer potencial de prueba E_1 (por ejemplo, aproximadamente -20 mV, como se ilustra en la Figura 7) entre los electrodos durante aproximadamente 1 segundo para monitorear el comportamiento de llenado del líquido y para distinguir entre solución de control y sangre. En la Ecuación 1, las corrientes de prueba se utilizan desde aproximadamente 0,05 hasta aproximadamente 1 segundo. Este primer potencial de prueba E_1 puede ser relativamente bajo, de modo que la distribución de ferrocianuro en la célula se altera lo menos posible por las reacciones electroquímicas que ocurren en los electrodos primero y segundo.

[0046] Se puede aplicar un segundo potencial de prueba E_2 (por ejemplo, aproximadamente -300 mV, como se ilustra en la Figura 6) que tiene una magnitud absoluta mayor después del primer potencial de prueba E_1 , de modo que se pueda medir una corriente limitante en el segundo electrodo 164. El segundo potencial de prueba E_2 puede incluir un componente de voltaje de CA y un componente de voltaje de CC. El componente de voltaje de CA se puede aplicar en un período de tiempo predeterminado después de la aplicación del segundo potencial de prueba E_2 , y además, puede ser una onda sinusoidal con una frecuencia de aproximadamente 109 Hz y una amplitud de aproximadamente +/- 50 milivoltios. En una realización preferida, la cantidad de tiempo predeterminada puede oscilar desde aproximadamente 0,3 segundos hasta aproximadamente 0,4 segundos después de la aplicación del segundo potencial de prueba E_2 . Alternativamente, la cantidad de tiempo predeterminada puede ser un tiempo en el que una corriente transitoria de prueba en función del tiempo tenga una pendiente de alrededor de cero. En otra realización, la cantidad de tiempo predeterminada puede ser un tiempo requerido para que un valor de corriente pico (por ejemplo, i_{pb}) disminuya en aproximadamente un 50%. En cuanto al componente de voltaje de CC, se puede aplicar al comienzo del primer potencial de prueba. El componente de voltaje de CC puede tener una magnitud suficiente para causar una corriente de prueba limitadora en el segundo electrodo, como por ejemplo alrededor de -300 mV con respecto al segundo electrodo.

[0047] De acuerdo con la FIG. 4B, la capa de reactivo 72 se reviste sobre el primer electrodo 166, no sobre el segundo electrodo 164, lo que hace que la magnitud de la corriente de pico absoluta i_{pb} sea relativamente baja en comparación con la magnitud de la corriente de pico absoluta i_{pc} . La capa de reactivo 72 se puede configurar para generar un mediador reducido en presencia de un analito, y la cantidad del mediador reducido próximo al primer electrodo puede contribuir a la corriente de pico absoluta relativamente alta i_{pc} . En una realización, al menos la porción de enzima de la capa de reactivo 72 se puede configurar para que no se difunda sustancialmente desde el primer electrodo al

segundo electrodo cuando se introduce una muestra en la tira de prueba.

[0048] Las corrientes de prueba después de i_{pb} tienden a asentarse en una región plana a aproximadamente 1,3 segundos, y luego la corriente aumenta nuevamente a medida que el mediador reducido generado en el primer electrodo 166, que puede recubrirse con la capa de reactivo 72, se difunde al segundo electrodo 164, que no está recubierto con la capa de reactivo 72. En un ejemplo, una medición de capacitancia se puede realizar en una región relativamente plana de los valores de corriente de prueba, que se puede realizar de aproximadamente 1,3 segundos a aproximadamente 1,4 segundos. En general, si la capacitancia se mide antes de 1 segundo, entonces la medición de la capacitancia puede interferir con el primer potencial de prueba E_1 relativamente bajo que se puede usar para medir la primera corriente transitoria $i_d(t)$. Por ejemplo, un componente de voltaje oscilante del orden de +/- 50 mV superpuesto a un componente de voltaje constante de -20 mV puede causar una perturbación significativa de la corriente de prueba medida. El componente de voltaje oscilante no solo interfiere con el primer potencial de prueba E_1 , sino que también puede perturbar significativamente las corrientes de prueba medidas en aproximadamente 1,1 segundos, lo que a su vez puede interferir con las mediciones de glucosa en la sangre, incluyendo, por ejemplo, la determinación de un factor de corrección de los antioxidantes. Después de una gran cantidad de pruebas y experimentos, finalmente se determinó que, sorprendentemente, la medición de la capacitancia de aproximadamente 1,3 segundos a aproximadamente 1,4 segundos dio como resultado mediciones precisas que no interfirieron con la solución de control/prueba de discriminación de la sangre o el algoritmo de glucosa en la sangre.

[0049] Después del segundo potencial de prueba E_2 , se puede aplicar un tercer potencial de prueba E_3 (por ejemplo, alrededor de +300 mV, como se ilustra en la Figura 6) haciendo que la corriente de prueba se mida en el primer electrodo 166, que se puede recubrir con la capa de reactivo 72. La presencia de una capa de reactivo en el primer electrodo puede permitir la penetración de líquido entre la capa espaciadora y la capa de electrodo, lo que puede hacer que aumente el área del electrodo.

[0050] Como se ilustra en la FIG. 6, en una realización ejemplar, se puede aplicar una tensión de prueba de CA de 109 Hz (650 mV pico a pico) durante 2 ciclos durante el intervalo de tiempo t_{cap} . El primer ciclo se puede usar como un impulso de acondicionamiento y el segundo ciclo se puede usar para determinar la capacitancia. La estimación de capacitancia se puede obtener sumando la corriente de prueba sobre una porción de la onda de corriente alterna (AC), restando el desfase de corriente continua (DC) y normalizando el resultado utilizando la amplitud del voltaje de prueba de CA y la frecuencia de CA. Este cálculo proporciona una medida de la capacitancia de la tira, que está dominada por la cámara de muestra de la tira cuando se llena con una muestra.

[0051] En un ejemplo, la capacitancia se puede medir sumando la corriente de prueba en un cuarto de la onda de CA en cualquier lado del punto en el tiempo donde la tensión de CA de entrada cruza el desplazamiento de CC, es decir, cuando el componente de CA de la tensión de entrada es cero (el punto de cruce de cero). Una derivación de cómo esto se traduce en una medición de la capacitancia se describe con más detalle a continuación. La ecuación 1 puede mostrar la magnitud de la corriente de prueba como una función del tiempo durante el intervalo de tiempo t_{cap} :

$$Ec. 1 \quad i(t) = i_0 + st + I_{sen}(\omega t + \phi)$$

donde los términos $i_0 + st$ representan la corriente de prueba causada por el componente de voltaje de prueba constante. En general, se considera que el componente de corriente de CC cambia linealmente con el tiempo (debido a la reacción de glucosa en curso que genera ferrocianuro) y, por lo tanto, se representa mediante una constante i_0 , que es la corriente de CC en el momento cero (el punto de cruce cero) y s , la pendiente de la corriente continua cambia con el tiempo, t . El componente de corriente CA está representado por $I_{sen}(\omega t + \phi)$, donde I es la amplitud de la onda de corriente, ω es su frecuencia y ϕ es su desplazamiento de fase con respecto a la onda de voltaje de entrada. El término ω también se puede expresar como $2\pi f$, donde f es la frecuencia de la onda de CA en hercios. El término I también se puede expresar como se muestra en la Ecuación 2:

$$Ec. 2 \quad I = \frac{V}{|Z|}$$

donde V es la amplitud de la señal de voltaje aplicada y $|Z|$ Es la magnitud de la impedancia compleja. El término $|Z|$ También se puede expresar como se muestra en la Ecuación 22:

$$Ec. 3 \quad |Z| = \frac{R}{\sqrt{1 + \tan^2 \phi}} = \frac{R}{\sqrt{1 + \omega^2 R^2 C^2}}$$

donde R es la parte real de la impedancia y C es la capacitancia.

[0052] La ecuación 1 se puede integrar desde un cuarto de longitud de onda antes del punto de cruce por cero hasta un cuarto de longitud de onda después del punto de cruce por cero para obtener la ecuación 4:

$$\text{Ec. 4} \quad \int_{-1/4f}^{1/4f} i(t) = i_o \left[t \right]_{-1/4f}^{1/4f} + \frac{s}{2} \left[t^2 \right]_{-1/4f}^{1/4f} + I \int_{-1/4f}^{1/4f} \text{sen}(\omega t + \phi),$$

que se puede simplificar a la ecuación 5:

$$\text{Ec. 5} \quad \int_{-1/4f}^{1/4f} i(t) = \frac{i_o}{2f} + \frac{I \text{sen } \phi}{\pi f}.$$

Sustituyendo la Ec. 2 en la Ec. 1, luego en la Ec. 4, y luego reorganizando, la Ecuación 6 resulta:

$$\text{Ec. 6} \quad C = \frac{1}{2V} \left(\int_{-1/4f}^{1/4f} i(t) - \frac{i_o}{2f} \right).$$

[0053] El término integral en la Ecuación 6 se puede aproximar usando una suma de corrientes que se muestra en una Ecuación 7:

$$\text{Ec. 7} \quad \int_{-1/4f}^{1/4f} i(t) \approx \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n i_k$$

donde las corrientes de prueba i_k se suman desde un cuarto de longitud de onda antes del punto de cruce cero hasta un cuarto de longitud de onda más allá del punto de cruce cero. Sustituyendo la Ecuación 7 en la Ecuación 6 se obtiene la Ecuación 8:

$$\text{Ec. 8} \quad C = \frac{\frac{1}{n} \sum_{k=1}^n i_k - i_o}{4Vf},$$

en el que se puede obtener la corriente de compensación de CC i_o promediando la corriente de prueba en un ciclo sinusoidal completo alrededor del punto de cruce por cero.

[0054] En otro ejemplo, las mediciones de capacitancia se pueden obtener sumando las corrientes no alrededor del punto de cruce del cero de la tensión, sino alrededor del máximo componente de CA de la corriente. Por lo tanto, en la Ecuación 7, en lugar de sumar un cuarto de longitud de onda a cada lado del punto de cruce de voltaje cero, la corriente de prueba puede sumarse un cuarto de longitud de onda alrededor de la máxima corriente. Esto equivale a suponer que el elemento del circuito que responde a la excitación de CA es un condensador puro, por lo que ϕ es $\pi/2$. Por lo tanto, la ecuación 5 se puede reducir a la ecuación 9:

$$\text{Ec. 9} \quad \int_{-1/4f}^{1/4f} i(t) = \frac{i_o}{2f} + \frac{I}{\pi f}.$$

[0055] Se cree que esto es una suposición razonable en este caso, ya que el electrodo no recubierto está polarizado de manera que el componente de CC, o real, de la corriente que fluye es independiente de la tensión aplicada en el rango de voltajes utilizados en la excitación de CA. Por consiguiente, la parte real de la impedancia que responde a la excitación de CA es infinita, lo que implica que puede usarse un elemento capacitivo puro Ecuación 9 con la Ecuación 6 para obtener una ecuación de capacitancia simplificada que no requiere una aproximación integral. El resultado neto es que las mediciones de capacitancia al sumar las corrientes no alrededor del punto de cruce de voltaje, sino más bien alrededor del máximo componente de CA de la corriente, fueron más precisas.

Prueba de discriminación CS/sanguínea

[0056] En una realización, las características de la solución de control (CS) se usan para distinguir las soluciones de control de la sangre. Por ejemplo, la presencia y/o concentración de especies redox en la muestra, cinética de reacción y/o capacitancia pueden usarse para distinguir las soluciones de control de la sangre. El método descrito aquí puede incluir el paso de calcular un primer valor de referencia que sea representativo de la concentración redox en la muestra y un segundo valor de referencia que sea representativo de la velocidad de reacción de la muestra con el reactivo. En una realización, el primer valor de referencia es una corriente de oxidación de interferencia y el segundo valor de referencia es un porcentaje de finalización de la reacción. En algunas realizaciones, un tercer valor de referencia se puede calcular multiplicando el primer valor de referencia por un índice de capacitancia. El índice de capacitancia puede ser cualquier valor calculado que sea una capacitancia o esté relacionado, por ejemplo, con un valor de

capacitancia. El índice de capacitancia, por ejemplo, puede ser una capacitancia medida, una capacitancia conocida o predeterminada, o cualquier combinación de las mismas. El índice de capacitancia también puede relacionarse con cualquiera de las capacitancias antes mencionadas y una constante derivada empíricamente. En una realización ejemplar, el índice de capacitancia puede ser una relación de una capacitancia conocida a una capacitancia medida o una relación de una capacitancia medida a una capacitancia conocida. La capacitancia conocida puede ser una capacitancia promedio medida cuando las muestras de sangre se cargan en tiras de prueba del mismo tipo que la tira de prueba que se usa para la prueba actual. La capacitancia medida se puede medir utilizando el algoritmo descrito anteriormente, por ejemplo.

[0057] En una realización, una prueba de discriminación de CS/sangre puede incluir un primer valor de referencia y un segundo valor de referencia. El primer valor puede calcularse basándose en los valores de corriente dentro del primer intervalo de tiempo T_1 y el segundo valor de referencia puede basarse en los valores de corriente tanto durante el segundo intervalo de tiempo T_2 como el tercer intervalo de tiempo T_3 . En una realización, el primer valor de referencia puede obtenerse realizando una suma de los valores de corriente obtenidos durante la primera corriente transitoria de tiempo cuando se utiliza la forma de onda de tensión de prueba de la FIG. 6. A modo de ejemplo no limitativo, un primer valor de referencia i_{suma} se puede representar mediante la Ecuación 10:

$$Ec. 10 \quad i_{suma} = \sum_{t=0,05}^1 i(t)$$

donde el término i_{suma} es la suma de los valores de corriente y t es un tiempo. Como se discutió anteriormente, en algunas realizaciones, el primer valor de referencia se puede multiplicar por un índice de capacitancia donde el índice de capacitancia puede ser una relación de una capacitancia conocida a una capacitancia medida. En tales realizaciones, un tercer valor de referencia i_{capsum} puede representarse mediante la Ecuación 11:

$$Ec. 11 \quad i_{capsum} = \frac{C_{av}}{C_m} \sum_{t=0,05}^1 i(t)$$

donde C_{av} es una capacitancia promedio conocida, C_m es una capacitancia medida y t es un tiempo. En la realización ejemplar de la Ecuación 11, la relación de C_{av} a C_m se puede referir como el índice de capacitancia, que se discute con más detalle anteriormente. En una realización ejemplar, la capacitancia promedio C_{av} conocida para una tira reactiva ejemplar según una realización de la presente invención es de aproximadamente 582 nanofaradios.

[0058] El segundo valor de referencia, a veces denominado índice de reacción residual, se puede obtener mediante una relación Y de valores de corriente durante el segundo intervalo de tiempo y el tercer intervalo de tiempo, como se muestra en la ecuación. 12:

$$Ec. 12 \quad Y = \text{abs} \left(\frac{i(3.8)}{i(4.15)} \right)$$

donde abs representa una función de valor absoluto y 3,8 y 4,15 representan el tiempo en segundos de los intervalos de tiempo segundo y tercero, respectivamente, para este ejemplo en particular.

[0059] Se puede usar un criterio de discriminación para determinar si la muestra es una solución de control o sangre en función del primer valor de referencia de la Ec. 10 o el tercer valor de referencia de la Ec. 11, y la segunda referencia de la Ec. 12. Por ejemplo, el primer valor de referencia de la Ec. 10 o el tercer valor de referencia de la Ec. 11 se puede comparar con un umbral predeterminado y el segundo valor de referencia de la Ec. 12 se puede comparar con una función de umbral predeterminado. El umbral predeterminado puede ser, por ejemplo, alrededor de 12 microamperios. La función de umbral predeterminado puede basarse en una función que utiliza el primer valor de referencia de la Ec. 10 o Ec. 11. Más específicamente, como se ilustra en la Ec. 13, donde el valor calculado de i_{suma} o i_{capsum} se representa con X , la función de umbral predeterminado F_{pdt} puede ser:

$$Ec. 13 \quad F_{pdt} = Z \frac{X - 12}{X}$$

donde Z puede ser una constante como, por ejemplo, alrededor de 0,2. Por lo tanto, la prueba de discriminación CS/sangre puede identificar una muestra como sangre si i_{suma} o i_{capsum} es mayor o igual al umbral predeterminado, por ejemplo, 12 microamperios, y si la relación Y de los valores de corriente durante el segundo intervalo de tiempo y el tercera intervalo de tiempo, como se muestra en la ec. 12, es menor que el valor de la función de umbral predeterminado F_{pdt} , de lo contrario, la muestra es una solución de control. En una realización, la prueba de discriminación de CS/sangre también se puede representar, por ejemplo, mediante la Ec. 14: Ec. 14 Si $i_{capsum} \geq 12$ y

Ec. 14 Si $i_{capsum} \geq 12$ y $Y < Z$ $\frac{i_{capsum} - 12}{i_{capsum}}$,

5 luego la muestra es sangre, si no la solución de control

10 **[0060]** La FIG. 9 es un gráfico que muestra una relación entre el primer valor de referencia y el segundo valor de referencia, a veces referido como el índice de reacción residual para una pluralidad de muestras de sangre y muestras de solución de control. Al trazar el primer valor de referencia en el eje X y el segundo valor de referencia, a veces denominado índice de reacción residual, en el eje Y, se puede observar una segregación entre la sangre y la solución de control. Se puede dibujar una línea de discriminación para determinar si la muestra es una solución de control o sangre. En la FIG. 9, el primer valor de referencia i_{suma} es una suma de los valores de corriente obtenidos durante la primera corriente transitoria entre aproximadamente $t = 0,05$ y aproximadamente $t = 1$ y el segundo valor de referencia es

15
$$abs\left(\frac{i(3.8)}{i(4.15)}\right).$$

20 **[0061]** Al trazar el primer valor de referencia en el eje X y el segundo valor de referencia, a veces denominado índice de reacción residual, en el eje Y, se puede observar una separación entre la sangre y la solución de control. Cabe señalar que los tiempos (p.ej., 3,8, 4,15) en los que se seleccionaron los valores de corriente para el segundo valor de referencia, a veces denominado índice de reacción residual, se encontraron empíricamente. Se evaluó un gran número de relaciones actuales por su capacidad para discriminar entre muestras de sangre y de solución de control. La relación utilizada para el segundo valor de referencia se seleccionó porque se encontró que producía una separación significativa entre la sangre y las muestras de solución de control.

30 **[0062]** La FIG. 10 es un gráfico que muestra una relación entre el tercer valor de referencia i_{capsum} y el segundo valor de referencia, a veces denominado el índice de reacción residual para una pluralidad de muestras de sangre y muestras de solución de control. En la FIG. 10, el primer valor de referencia i_{capsum} es una suma de los valores de corriente obtenidos durante la primera corriente transitoria entre aproximadamente $t = 0,05$ y aproximadamente $t = 1$ multiplicado por una relación de una capacitancia conocida a una capacitancia medida. Como se muestra en la FIG. 10, la modificación del primer valor de referencia por un índice de capacitancia proporciona una mejor discriminación entre la solución de control y las muestras de sangre.

35 **[0063]** En el método descrito en el presente documento, la información obtenida de este análisis estadístico del primer valor de referencia i_{suma} o del tercer valor de referencia i_{capsum} y el segundo valor de referencia, algunas veces denominado índice de reacción residual, puede ser utilizada por el medidor de prueba para distinguir las soluciones de control de las muestras de sangre. El medidor de prueba puede calcular el primer valor de referencia i_{suma} o el tercer valor de referencia i_{capsum} y el segundo valor de referencia y usar estos valores en asociación con la línea de discriminación derivada (o una ecuación que representa la línea de discriminación) para distinguir las soluciones de control de las muestras de sangre.

45 **Algoritmo de glucosa en sangre**

[0064] Si la muestra se identifica como una muestra de sangre, se puede realizar un algoritmo de glucosa en sangre en los valores de corriente de prueba. Suponiendo que una tira de prueba tiene una cara opuesta o una disposición de revestimiento como se muestra en las FIGS. 1A-4B, y que se aplica una forma de onda potencial a la tira de prueba como se muestra en la FIG. 6 o la FIG. 8A, la concentración de glucosa [G] se puede calcular utilizando un algoritmo de glucosa como se muestra en la Ecuación (Ec.) 15:

50
$$Ec. 15 \quad [G] = \left(\frac{i_5}{i_6}\right)^p \times (a \times i_4 - Z)$$

55 **[0065]** En la Ec. 15, [G] es la concentración de glucosa, i_4 es un primer valor actual, i_5 es un segundo valor de corriente, e i_6 es un tercer valor de corriente, y los términos p , Z y a son constantes de calibración derivadas empíricamente. Una derivación de la Ec. 15 se puede encontrar en una Solicitud de Patente Publicada de EE.UU. Pendiente N° 2007/0074977 (Solicitud de EE.UU. N° 11/240,797), presentada el 30 de septiembre de 2005 y titulada "Método y aparato para el análisis electroquímico rápido". Todos los valores de corriente de prueba (por ejemplo, i_4 , i_5 y i_6) en la Ecuación 15 usan el valor absoluto de la corriente. El primer valor de corriente i_4 y el segundo valor de corriente i_5 se calculan a partir de la tercera corriente transitoria y el tercer valor de corriente i_6 se calcula a partir de la segunda corriente transitoria. Los solicitantes notan que los nombres "primero", "segundo" y "tercero" se eligen por conveniencia y no reflejan necesariamente el orden en que se calculan los valores de corriente. Además, todos los valores de corriente (por ejemplo, i_4 , i_5 y i_6) se indican en la Ec. 15 utilizando el valor absoluto de la corriente.

[0066] En una realización, i_5 puede basarse en uno o más valores de corriente recogidos durante la tercera corriente transitoria y i_6 puede basarse en uno o más valores de corriente recogidos durante la segunda corriente transitoria. En otra realización, i_5 puede basarse en uno o más valores de corriente recopilados aproximadamente al final de la tercera corriente transitoria e i_6 puede basarse en uno o más valores de corriente recopilados aproximadamente al comienzo de la segunda corriente transitoria. Tanto i_5 como i_6 se pueden calcular utilizando una suma, integración o un promedio para una porción de los intervalos de tiempo respectivos.

[0067] En otra realización, el término i_4 se puede definir para incluir valores de corriente pico de los transitorios de la segunda y tercera corriente para permitir una concentración de glucosa más precisa como se muestra en la Ec. 16:

Ec. 16

$$i_4 = i_5 \left\{ \frac{i_{pc} - 2i_{pb} + i_{ss}}{i_{pc} + i_{ss}} \right\}$$

[0068] El término i_{pb} representa un valor de corriente pico para el segundo intervalo de tiempo de potencial de prueba T_2 y el término i_{pc} representa un valor de corriente pico para el tercer intervalo de tiempo de potencial de prueba T_3 . El término i_{ss} es una estimación de la corriente de estado estable, que es la corriente que se predice que se producirá mucho tiempo después de la aplicación del tercer potencial de prueba E_3 en ausencia de reacciones químicas en curso. Algunos ejemplos de métodos para calcular la emisión se pueden encontrar en las patentes de EE.UU. Números 5,942,102 y 6,413,410, cada una de las cuales se incorpora aquí como referencia en su totalidad. El uso de valores de pico de corriente para explicar las interferencias en una muestra fisiológica se describe en la Solicitud de Patente Publicada de EE.UU. N° 2007/0227912 (Solicitud de Patente de EE.UU. N° de Serie 11/278,341), presentada el 31 de marzo de 2006 y titulada "Métodos y aparatos para analizar una muestra en presencia de interferentes".

[0069] En una realización, la Ec. 15 y Ec. 16 se pueden usar juntos para calcular una concentración de glucosa para sangre o una solución de control. En otra realización, el algoritmo de la Ec. 15 y Ec. 16 se puede usar para la sangre con un primer conjunto de factores de calibración (es decir, a , p , y zgr) y un segundo conjunto de factores de calibración se puede usar para la solución de control. Cuando se usan dos conjuntos diferentes de factores de calibración, los métodos descritos aquí para discriminar entre un fluido de prueba y una solución de control pueden mejorar la efectividad de los cálculos de concentración de analito.

[0070] Además, si el medidor de prueba determina que la muestra es una solución de control (a diferencia de la sangre), el medidor de prueba puede almacenar la concentración de glucosa resultante de la muestra de control de manera que un usuario pueda revisar los datos de concentración de la muestra de prueba por separado de datos de solución de control. Por ejemplo, las concentraciones de glucosa para las soluciones de control se pueden almacenar en una base de datos separada, se pueden marcar y/o descartar (es decir, no se pueden almacenar durante un corto período de tiempo).

[0071] El ejemplo ilustrado en las FIGS. 6 y 7 muestra la polaridad de la primera y segunda tensiones aplicadas como negativas con una tercera tensión aplicada como positiva cuando el electrodo que no está recubierto con reactivo actúa como el electrodo de referencia para la medición de tensión. Sin embargo, los voltajes aplicados pueden ser de polaridad opuesta a la secuencia ilustrada en la FIG. 6 si el electrodo recubierto con reactivo actúa como el electrodo de referencia para la medición de voltaje. Por ejemplo, en la realización preferida de las FIGS. 8A y 8B, la polaridad de la primera y la segunda tensión aplicada es positiva, mientras que la polaridad de la tercera tensión aplicada es negativa. En ambos casos, el cálculo de la glucosa es el mismo porque el electrodo que no está recubierto con reactivo actúa como ánodo durante la primera y la segunda tensión aplicada, y el electrodo recubierto con reactivo actúa como ánodo durante la tercera tensión aplicada.

[0072] Otra ventaja de poder reconocer una solución de control es que se puede programar un medidor de prueba para comparar automáticamente los resultados (por ejemplo, la concentración de glucosa) de la prueba de la solución de control con la concentración de glucosa esperada de la solución de control. Por ejemplo, el medidor de prueba puede preprogramarse con los niveles de glucosa esperados para la(s) solución(es) de control. Alternativamente, un usuario podría ingresar la concentración de glucosa esperada para la solución de control. Cuando el medidor de prueba reconoce una solución de control, el medidor de prueba puede comparar la concentración de glucosa de la solución de control medida con la concentración de glucosa esperada para determinar si el medidor está funcionando correctamente. Si la concentración de glucosa medida está fuera del rango esperado, el medidor de prueba puede mostrar un mensaje de advertencia para alertar al usuario.

[0073] Un experto en la técnica apreciará características y ventajas adicionales del sistema y el método actualmente descritos en base a las realizaciones descritas anteriormente. Por consiguiente, el sistema y el método actualmente descritos no deben estar limitados por lo que se ha mostrado y descrito particularmente, excepto lo indicado en las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un método para distinguir entre una muestra de sangre y una muestra acuosa no de sangre, que comprende:

- 5 (a) aplicar un primer potencial de prueba entre un primer electrodo y un segundo electrodo cuando se introduce una muestra en una célula electroquímica y medir una primera corriente transitoria;
 (b) aplicar un segundo potencial de prueba entre un primer electrodo y un segundo electrodo, siendo suficiente el segundo potencial de prueba para oxidar un mediador reducido en el segundo electrodo y medir una segunda corriente transitoria;
 10 (c) medir una capacitancia de la célula electroquímica;
 (d) aplicar un tercer potencial de prueba entre un primer electrodo y un segundo electrodo, siendo suficiente el tercer potencial de prueba para oxidar un mediador reducido en el primer electrodo, y medir una tercera corriente transitoria;
 (e) calcular, sobre la base de la primera corriente transitoria, un primer valor de referencia;
 15 (f) calcular, sobre la base de las corrientes transitorias segunda y tercera, un segundo valor de referencia;
 (g) calcular, basándose en al menos la capacitancia medida, un índice de capacitancia, que es una relación de la capacitancia medida y una capacitancia promedio de células electroquímicas del mismo tipo;
 (h) calcular, con base en el primer valor de referencia y el índice de capacitancia, un tercer valor de referencia;
 y
 20 (i) determinar, basándose en los valores de referencia segundo y tercero, si la muestra es una muestra de sangre o una muestra acuosa no de sangre.

2. El método de la reivindicación 1, en el que el primer valor de referencia se calcula basándose en al menos un valor actual de la primera corriente transitoria o en una suma de los valores de corriente medidos durante la primera corriente transitoria.

25 3. El método de la reivindicación 2, en el que la suma está representada por una ecuación, $i_{suma} = \sum_{i=n}^M i(t)$, donde t es un tiempo e i_{suma} es la suma de los valores de corriente durante un intervalo de tiempo desde un tiempo n hasta un tiempo M.

30 4. El método de la reivindicación 1, en el que el segundo valor de referencia se basa en un porcentaje completado de una reacción química o en al menos un valor actual de la segunda corriente transitoria y al menos un valor actual de la tercera corriente transitoria o en un segundo valor de corriente aproximadamente al final de la segunda corriente transitoria y un tercer valor de corriente aproximadamente al comienzo de la tercera corriente transitoria

35 5. El método de la reivindicación 4, cuando el segundo valor de referencia se basa en un segundo valor de corriente aproximadamente al final de la segunda corriente transitoria y un tercer valor de corriente aproximadamente en el comienzo de la tercera corriente transitoria, en donde el segundo valor de referencia se basa en una relación del segundo valor de corriente y el tercer valor de corriente.

40 6. El método de la reivindicación 1, que comprende además el paso de medir una concentración de un analito.

7. El método de la reivindicación 6, en el que si se encuentra que la muestra es una muestra acuosa no de sangre, la concentración de analito asociado a la muestra acuosa no sanguínea se marca.

45 8. El método de la reivindicación 1, en el que el paso (i) comprende además usar dos desigualdades para determinar si la muestra es una muestra acuosa no de sangre o una muestra de sangre.

9. El método de la reivindicación 1, en el que el paso (i) comprende además:

50 comparar el segundo valor de referencia con una ecuación de umbral predeterminado; y
 comparar el tercer valor de referencia con un valor de umbral predeterminado para determinar si la muestra es una muestra acuosa no de sangre o una muestra de sangre.

55 10. El método de la reivindicación 9, en el que la ecuación de umbral predeterminado es una función del tercer valor de referencia.

11. El método de la reivindicación 1, en el que la muestra acuosa no de sangre comprende una muestra de control.

60 12. Un sistema para distinguir entre una muestra de sangre y una muestra acuosa no de sangre, comprendiendo el sistema:

una tira de prueba (62) que incluye contactos eléctricos (67) para acoplar con un medidor de prueba y una célula electroquímica que comprende;
 un primer electrodo (66) y un segundo electrodo (64) en una relación espaciada; y
 65 un reactivo (72); y

un medidor de prueba (100) que incluye un procesador adaptado para recibir datos de corriente de la tira de prueba y un almacenamiento de datos que contiene criterios de discriminación para que una muestra de sangre pueda distinguirse de una muestra acuosa no de sangre basada en un primer valor de referencia, un segundo valor de referencia, y un índice de capacitancia y en el que el índice de capacitancia es una relación de una capacitancia promedio de células electroquímicas del mismo tipo y una capacitancia medida de la célula electroquímica.

5

13. El sistema de la reivindicación 12, en el que los criterios de discriminación se derivan de un primer valor de referencia, es un representativo de la concentración de antioxidante y un segundo valor de referencia que es representativo de la cinética de reacción.

10

14. El sistema de la reivindicación 12, en el que los criterios de discriminación incluyen una línea de discriminación derivada empíricamente.

15

15. El sistema de la reivindicación 12, en el que la capacidad en el índice comprende una batería de alta calidad en las células electroquímicas del mismo tipo y una capacitancia medida de la célula electroquímica.

16. El sistema según la reivindicación 12, en el que la muestra acuosa no de sangre es una solución de control.

20

25

30

35

40

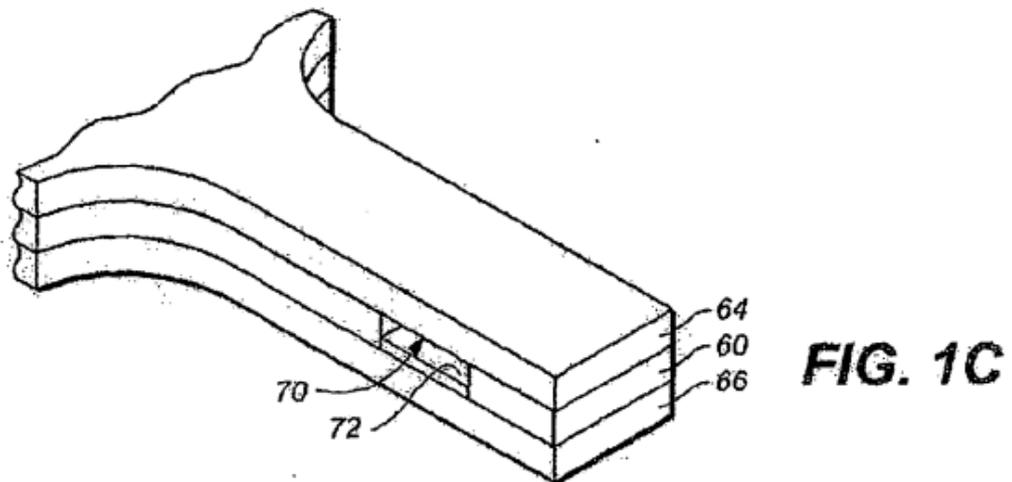
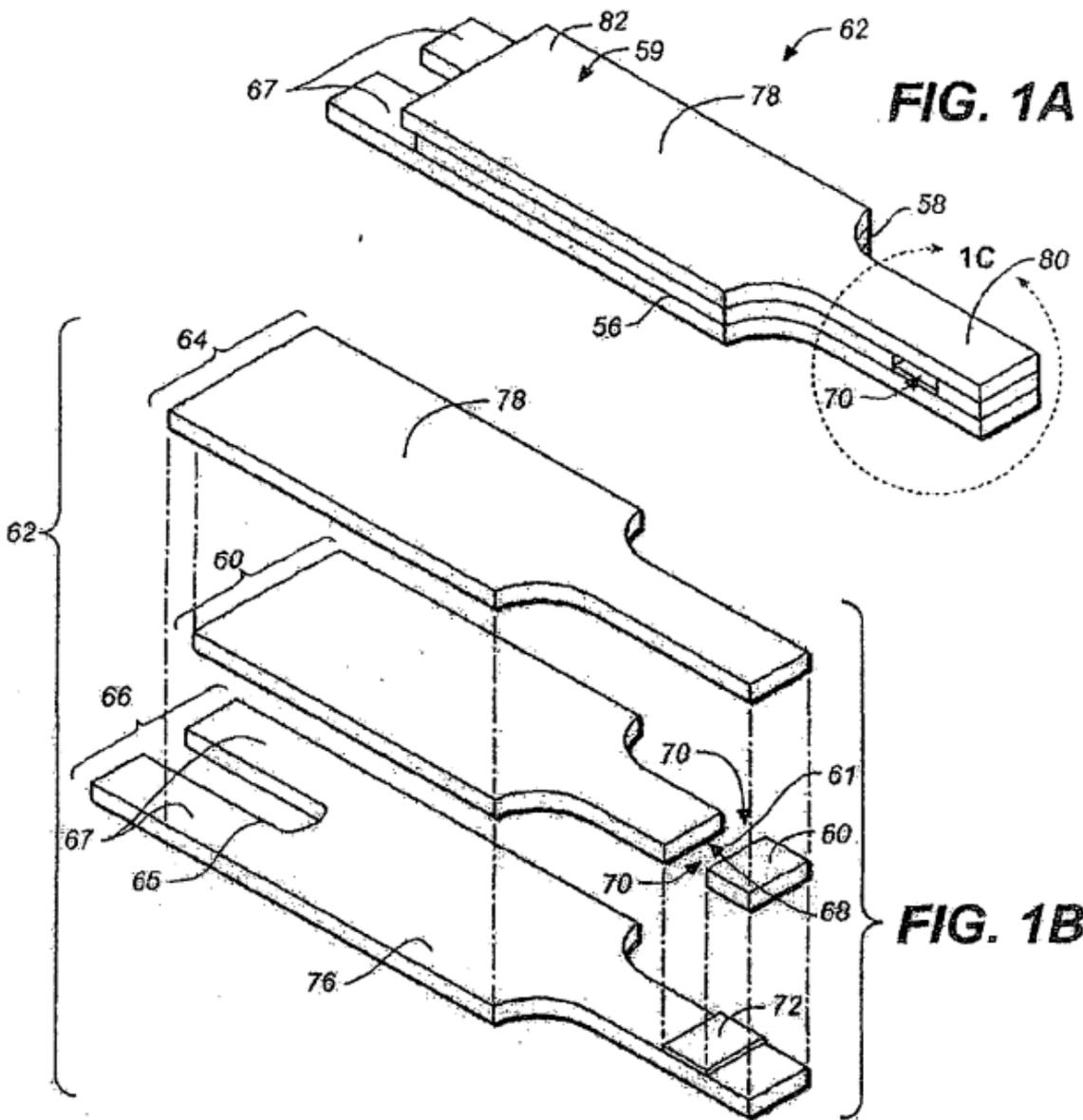
45

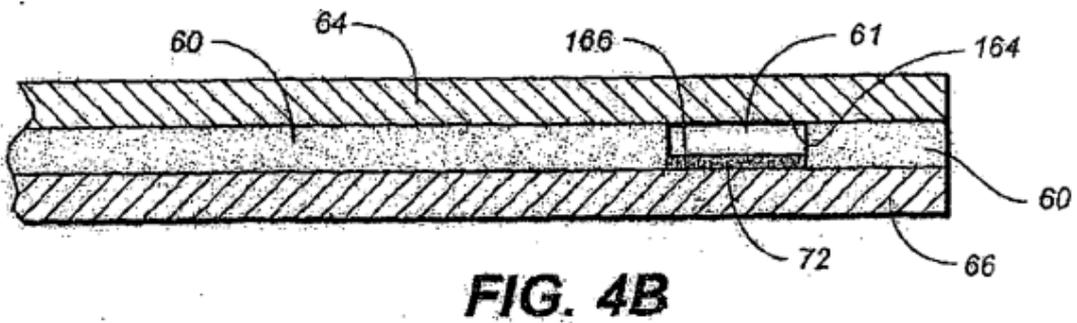
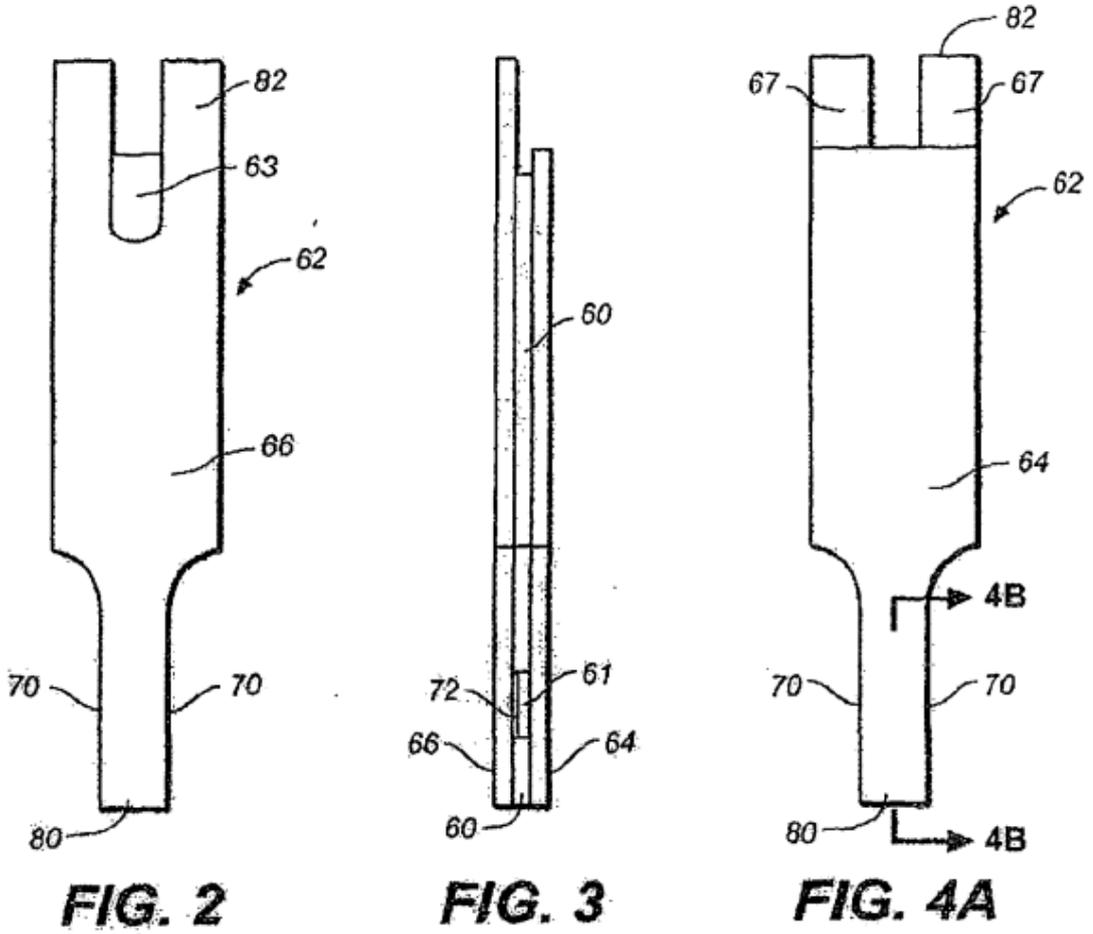
50

55

60

65





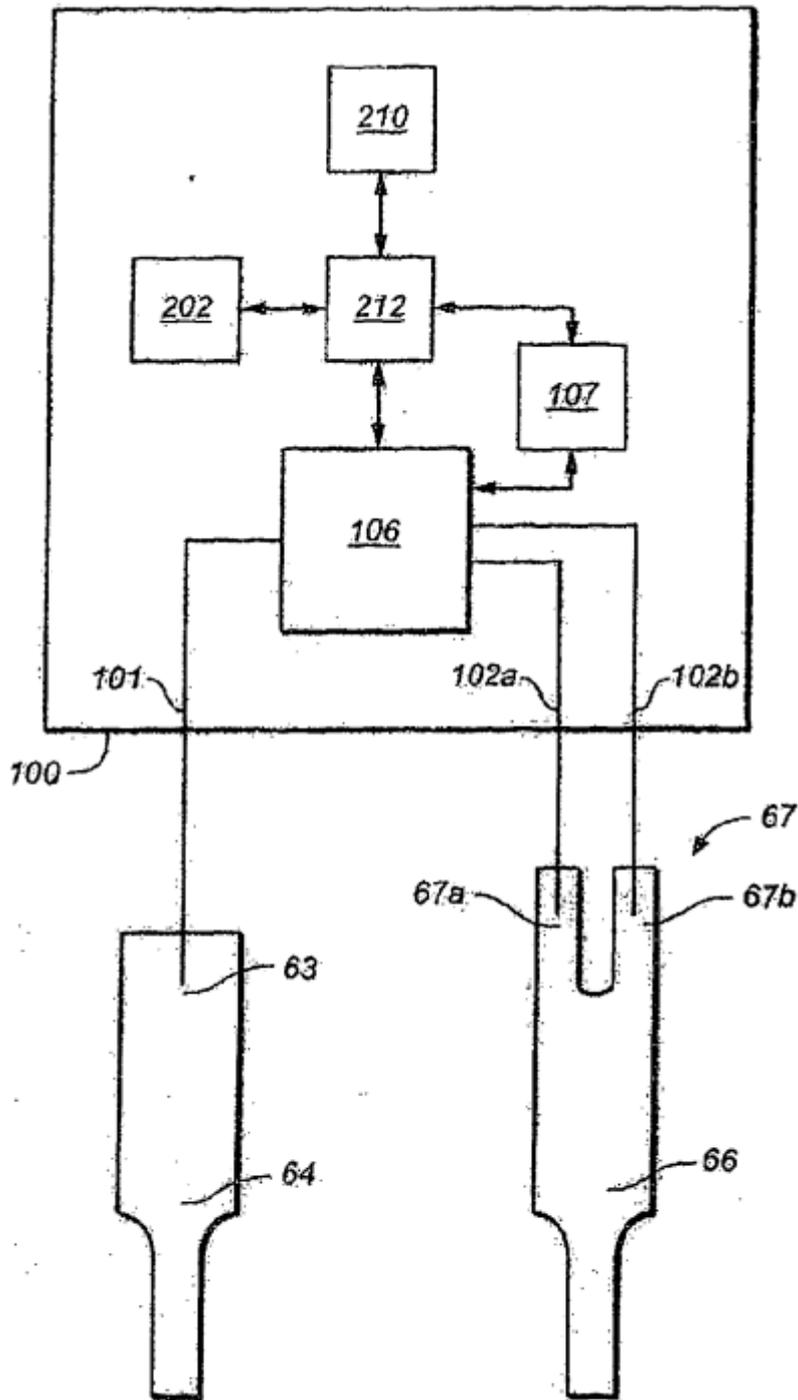
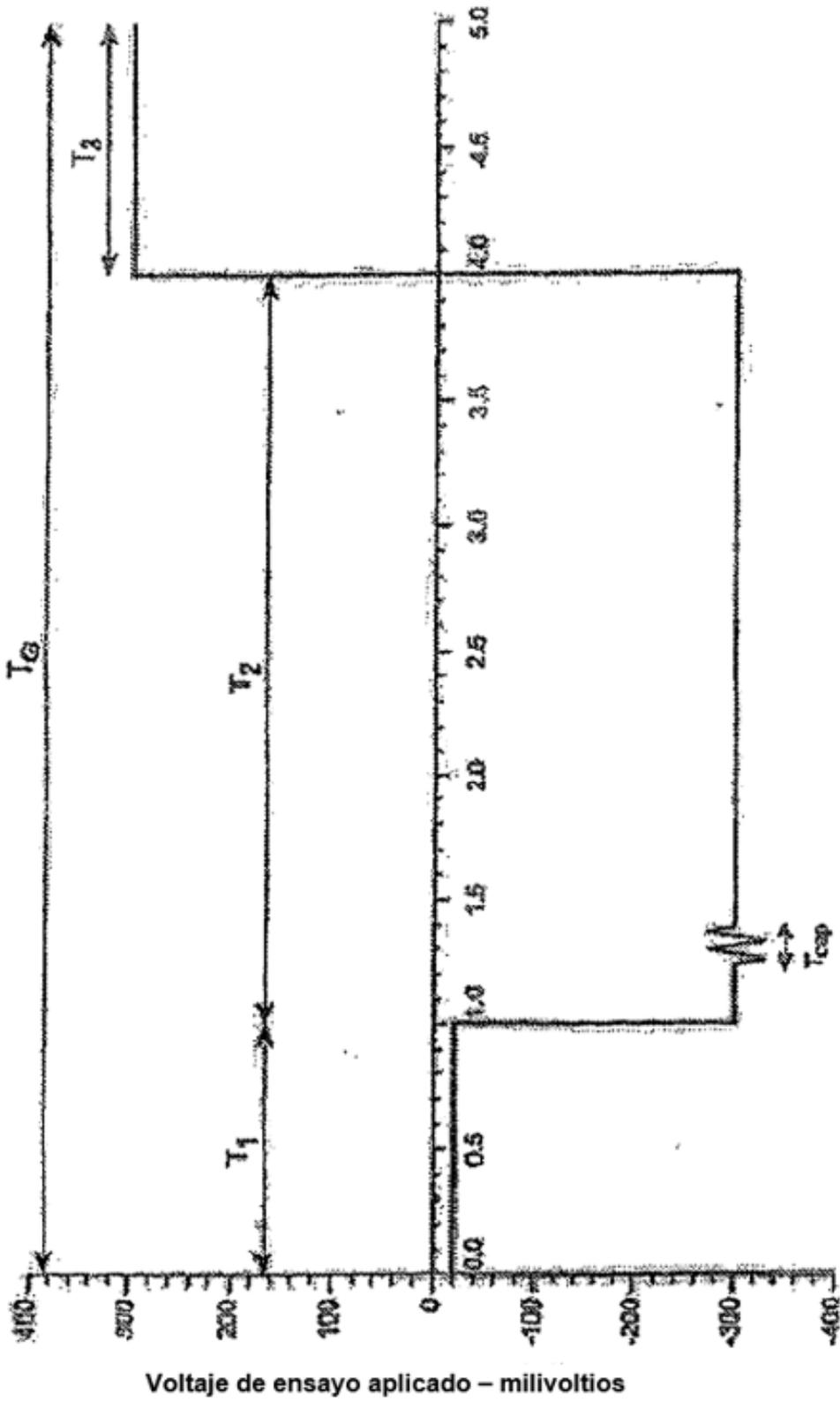
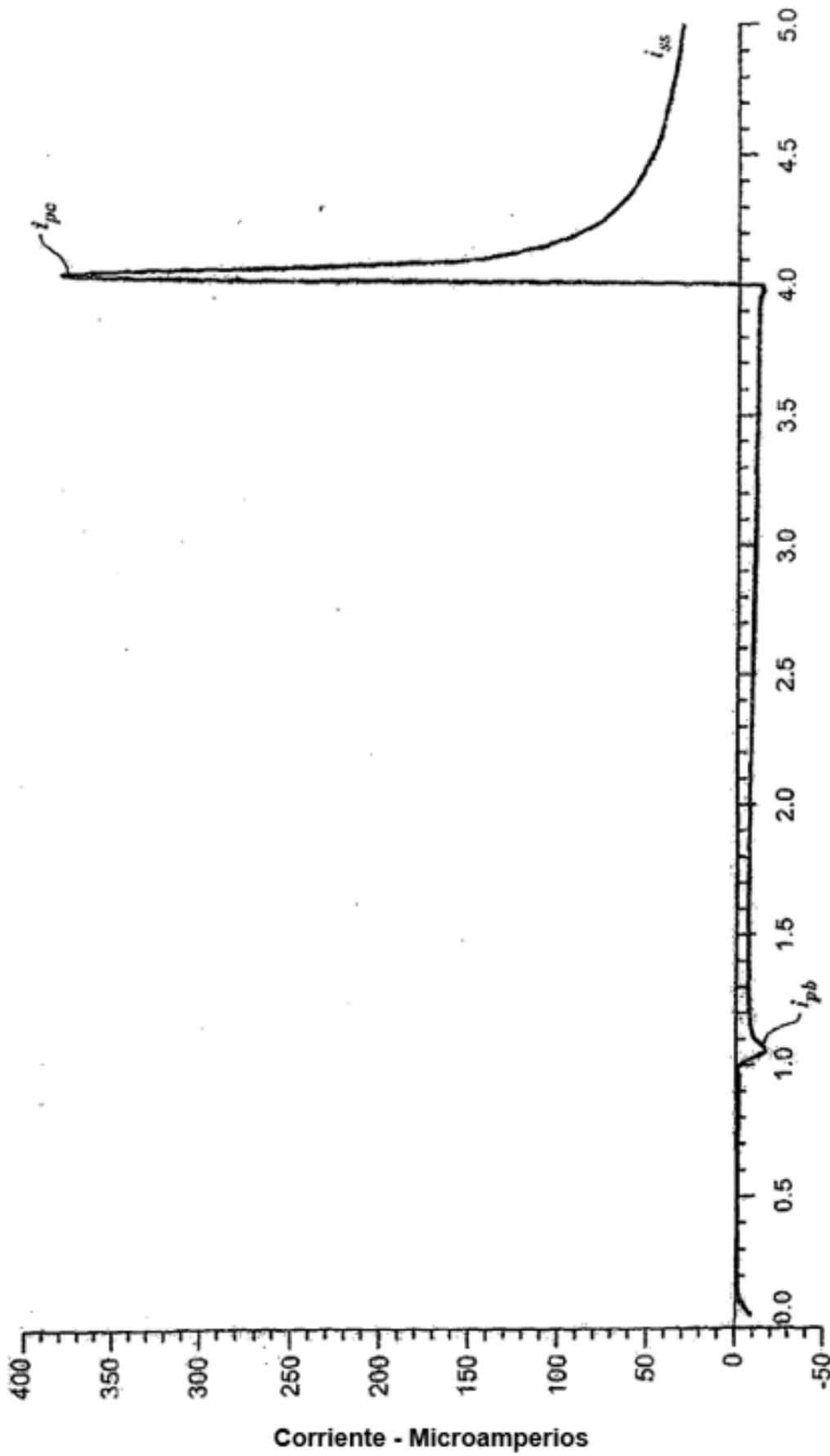


FIG. 5



Tiempo - Segundos

FIG. 6



Tiempo - Segundos

FIG. 7

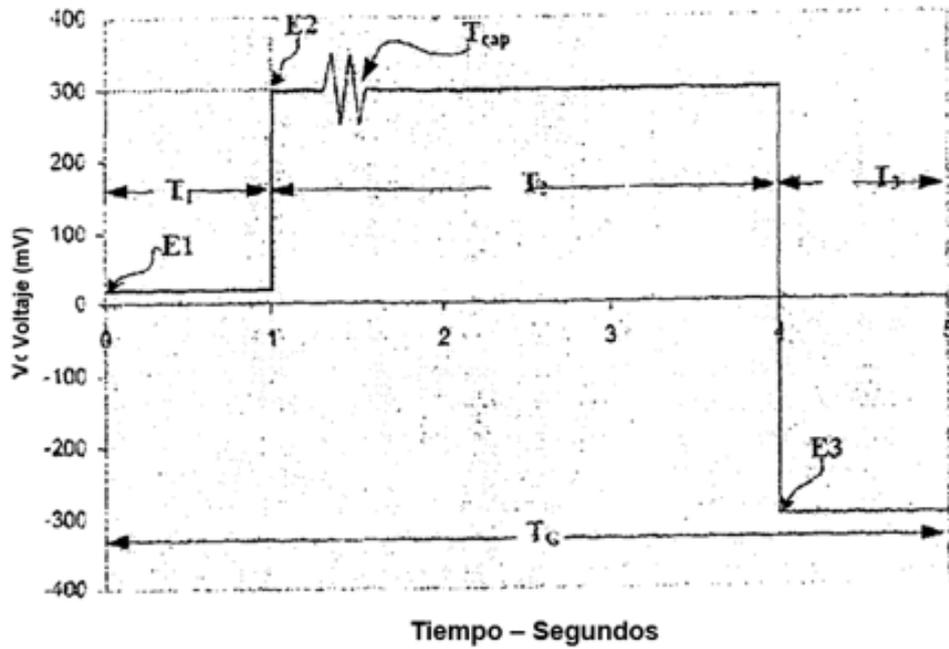


FIG. 8A

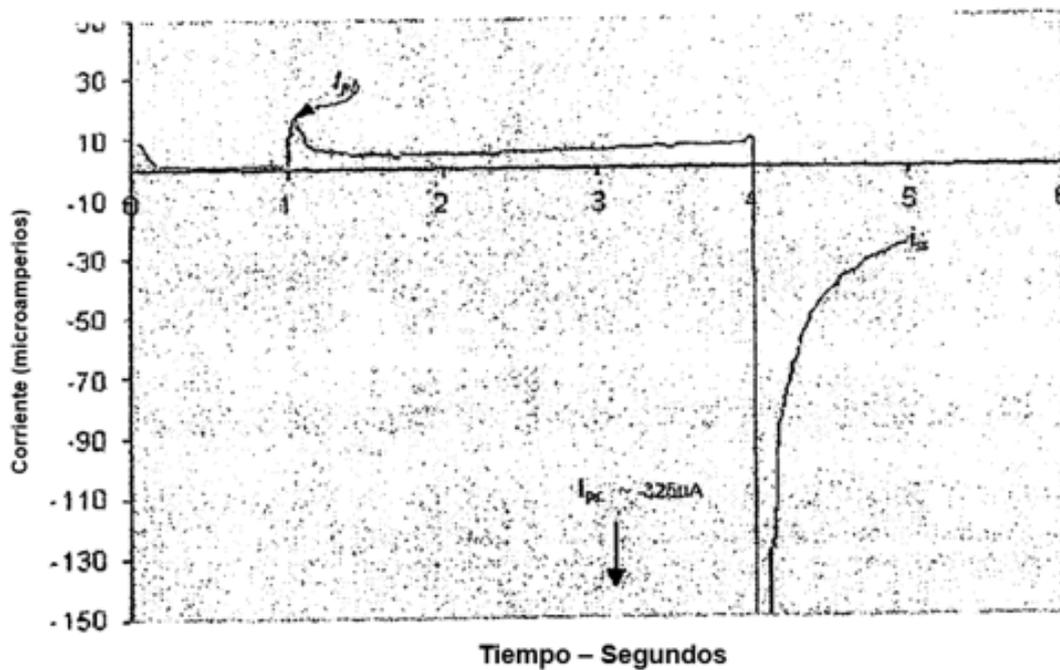


FIG. 8B

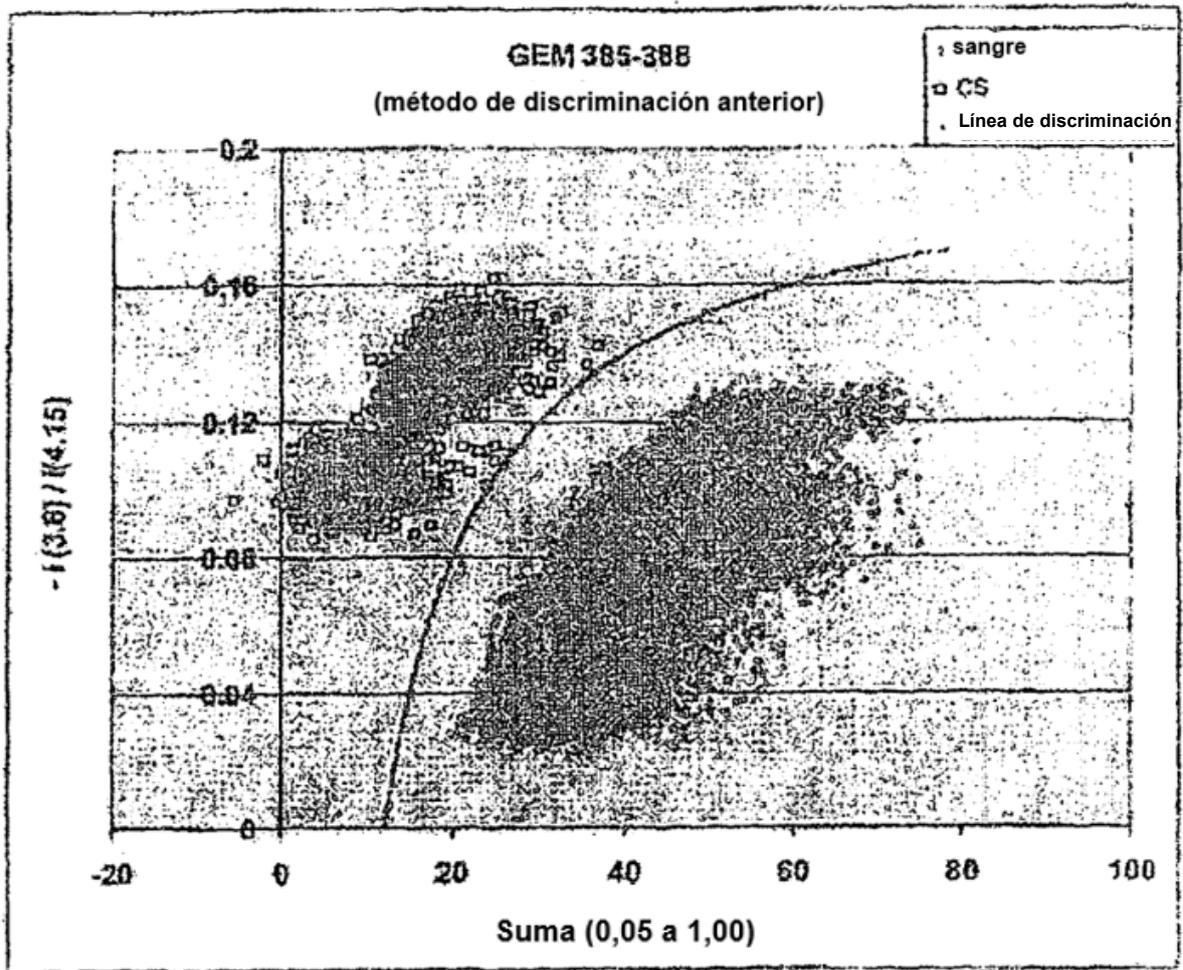


FIG. 9

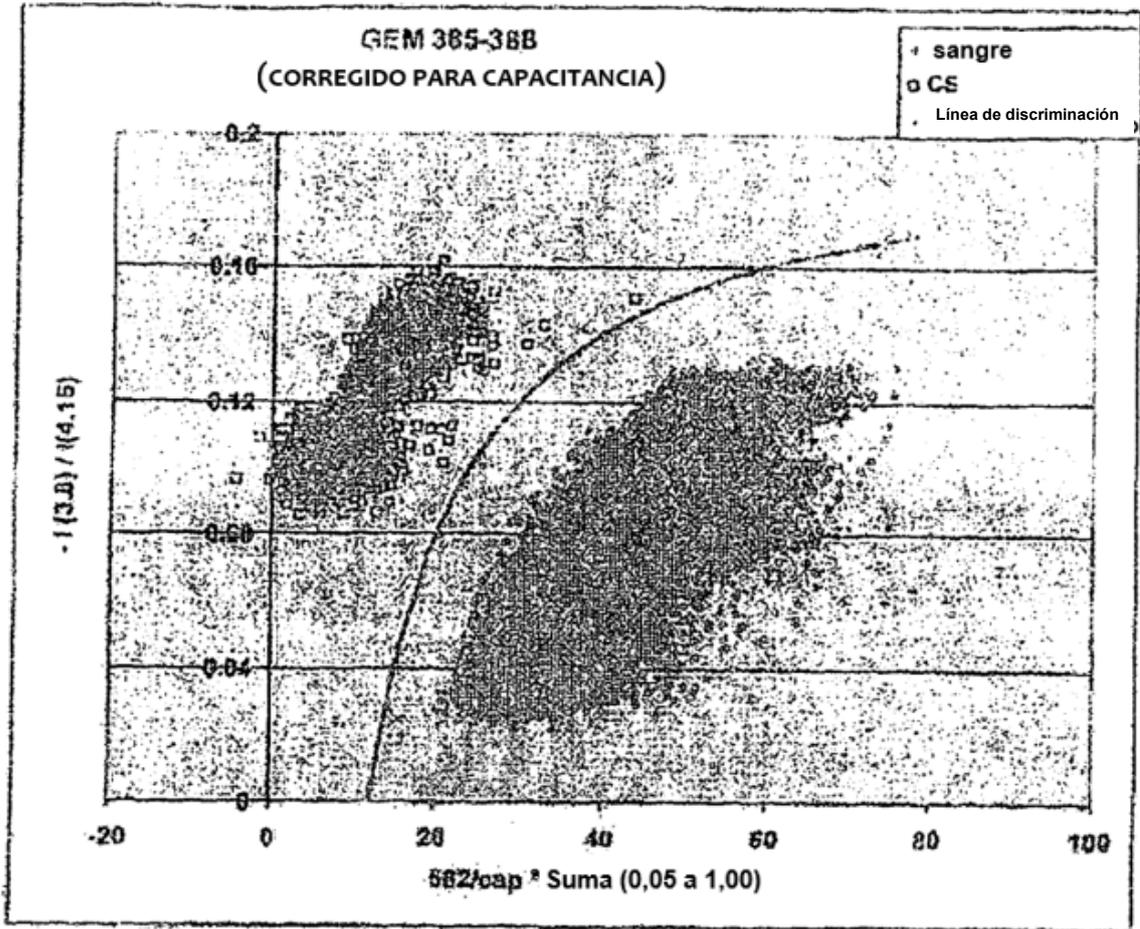


FIG. 10