

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 744 124**

51 Int. Cl.:

G01N 27/327 (2006.01)

G01N 27/416 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.09.2006 PCT/GB2006/003316**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.03.2007 WO07028998**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.09.2006 E 06779334 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.06.2019 EP 1922541**

54 Título: **Procedimiento de determinación de un factor de escala para una salida de una célula electroquímica**

30 Prioridad:

10.09.2005 GB 0518527

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

21.02.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HYLAND, MARK;
MURPHY, LINDY y
LORIMER, KEVIN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 744 124 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

Procedimiento de determinación de un factor de escala para una salida de una célula electroquímica

5 La presente invención se refiere a un procedimiento de determinación de un factor de escala para poner en escala una salida de un sensor. El factor de escala es para uso en la compensación del efecto sobre la salida causado por cualquier variación en el grosor de un electrodo de trabajo de la primera célula a partir de un valor de referencia del grosor.

Se entenderá que en el contexto de esta patente "grosor" se refiere a la dimensión crítica del electrodo de trabajo.

10 Se usan sensores que comprenden células electroquímicas que tienen microelectrodos para detectar o medir la concentración de un compuesto particular en una muestra de ensayo. Un biosensor que comprende tal célula puede usarse, por ejemplo, para examinar sangre, orina u otros fluidos biológicos para determinación de sus contenidos.

15 Una célula que tiene un microelectrodo y que puede usarse en un biosensor se describe en la publicación WO-A-03/056319. La célula descrita en la publicación WO-A-03/056319 comprende un electrodo de trabajo y un electrodo de pseudoreferencia, al menos uno de los cuales, normalmente el electrodo de trabajo es un microelectrodo. Un microelectrodo tiene al menos una dimensión que no excede 50 micrómetros. El electrodo de trabajo se encuentra en forma de una banda alrededor de las paredes de la célula. Un material de aislamiento separa el electrodo de medición y el contraelectrodo. Una sustancia electroactiva se localiza en la célula y al contacto de una muestra de medición con la sustancia electroactiva puede ocurrir una reacción electroquímica que puede inducir una corriente, voltaje o carga medibles en la célula.

20 La respuesta electroquímica de un microelectrodo es una función de las dimensiones del electrodo. Para una célula electroquímica que usa un electrodo de trabajo de micro-banda, el grosor o anchura del electrodo constituye la dimensión más pequeña de las dimensiones del microelectrodo. La corriente medible también depende del grosor del electrodo de trabajo de manera que es importante hacer una normalización para las variaciones en el grosor del electrodo de trabajo para correlacionar de manera exacta la corriente medida con la concentración del analito.

25 En un biosensor, la corriente medible generada por una reacción electroquímica varía en una relación conocida con la concentración del analito bajo prueba. Esta relación conocida depende del grosor del electrodo de trabajo.

En la actualidad, una estrategia para asegurar tolerancias apretadas de espesor para los electrodos de trabajo es depositar los electrodos de trabajo usando técnicas de alto vacío. Tales técnicas proporcionan una deposición uniforme de película y son exactas. Sin embargo, son económicamente costosas.

30 Otras técnicas más baratas para depositar electrodos de trabajo, por ejemplo, impresión serigráfica, impresión con chorro de tinta, laminado, aplicación con cuchilla (racleta) y deposición a vacío bajo son menos precisas y proporcionan electrodos de trabajo de grosor desconocido y los cuales varían en grosor por la lámina sobre la cual se forman.

35 La publicación US-A-2004/194302 divulga una técnica de ablación con láser de campo amplio para formar una alta resolución, altamente detallada, y patrones de electrodo múltiples con alta calidad en los bordes sobre un sustrato. Se enuncia que esta técnica permite proporcionar electrodos para los propósitos de factores de corrección para electrodos de medición básica.

40 La publicación US-A-2005/023137 divulga un biosensor que tiene múltiples funcionalidades eléctricas localizadas dentro y fuera de la zona de medición en la cual se investiga una muestra fluida. Patrones eléctricos increíblemente pequeños y complejos con altos bordes de calidad proporcionan funcionalidades eléctricas en el biosensor y proporcionan el cableado eléctrico para otros aparatos eléctricos diversos.

45 La publicación US-A-2005/163657 divulga un dispositivo desechable de ensayo de sangre que comprende un sustrato configurado para portar un reactivo químico y un circuito formado sobre el sustrato. El circuito comprende una porción de sensor asociada con el reactivo químico para permitir la medición de la presencia o la concentración de un analito de sangre y una porción de almacenamiento de información configurada para almacenar información indicadora de una propiedad del reactivo químico.

La publicación EP 1 431 758 A1 divulga un biosensor electroquímico que comprende adicionalmente una sección de salida de información de atributos, la cual comprende pistas conductoras adicionales capaces de quebrarse, las cuales se utilizan para permitir que el dispositivo de medición seleccione una curva de calibración.

Las formas de realización de la presente invención apuntan a mitigar los problemas antes mencionados.

50 La presente invención proporciona un procedimiento de determinación de un factor de escala para poner en escala una salida de un sensor según la reivindicación 1 y un procedimiento para poner en escala una medición de una salida de una célula electroquímica que usa dicho factor de escala definido en la reivindicación 3.

En la especificación la referencia a la determinación del grosor de electrodo generalmente puede hacerse para que también sea la determinación de la anchura del electrodo, puesto que los términos se usan aquí como sinónimos.

Formas específicas de realización de la invención se describirán ahora a manera de ejemplo, sólo con referencia a los dibujos acompañantes en los cuales:

- 5 la figura 1 es una vista lateral esquemática de una célula electroquímica;
- la figura 2 es una vista esquemática en planta de una tira de sensor que comprende cuatro células electroquímicas;
- las figuras 3A a 3E son vistas esquemáticas en planta de disposiciones alternativas de pista/electrodo;
- la figura 4 es una gráfica que muestra la variación de resistencia con el grosor para una capa de carbono;
- 10 la figura 5 es una gráfica que muestra resistencia de lámina promedio contra número de láminas;
- la figura 6 es una gráfica que muestra la correlación de corriente de corto circuito con el grosor de altura de pista de carbono;
- la figura 7 es una gráfica que muestra corrientes de reducción versus corrientes de corto circuito para dos concentraciones de rutenio (Ru) (5mM y 10mM);
- 15 la figura 8 es una gráfica que muestra la corriente de reducción versus la concentración de Ru aplicando el factor de corrección, y
- la figura 9 es una gráfica, similar a la de la figura 8, pero que muestra la corriente de reducción versus la concentración de Ru después de aplicar el factor de corrección.

20 En referencia ahora a la figura 1 de los dibujos acompañantes, una célula electroquímica 1, ilustrada en una vista lateral de corte transversal, comprende una capa de base 2 formada a partir de un material poroso no conductor. La capa de base 2 se forma preferiblemente de PET o un material laminado y tiene un grosor de 100 - 250 μm , preferiblemente alrededor de 125 μm .

Una capa 3 de soporte no conductora se forma sobre la capa de base 2. La capa 3 de soporte también se forma preferiblemente de PET y tiene un grosor en el intervalo de 100 μm hasta 500 μm , preferiblemente 250 μm .

25 La capa 3 de soporte forma un soporte sobre el cual se forma un electrodo de trabajo 4. El electrodo de trabajo 4 se encuentra preferiblemente en forma de una banda continua alrededor de la o las paredes de la célula 1. El grosor del electrodo de trabajo 4, el cual es su dimensión en una dirección vertical cuando las células 1 se coloca sobre la base 2, normalmente es de 0,01 a 50 micrómetros. Los grosores preferidos y otros posibles de electrodo de trabajo son tal como se describen en nuestra solicitud de patente co-pendiente WO 03/056319.

30 El electrodo de trabajo 4 se forma preferiblemente de carbono, por ejemplo, en forma de una tinta conductora. Una tinta conductora preferida a base de carbono comprende una suspensión de carbono dispersada en una solución de resina. El material de trabajo puede formarse de otros materiales y pintas, tal como se detalla en la publicación WO 03/056319. Además, pueden usarse dos o más capas de los mismos o de diferentes materiales para formar el electrodo de trabajo.

35 Una capa dieléctrica 5 que comprende un material de aislamiento, normalmente un polímero, un plástico o una cerámica, nuevamente tal como se detalla en la publicación WO 03/056319, se forma sobre el electrodo de trabajo 4 y lo aísla a partir de un electrodo 6 de pseudo referencia o contra electrodo. Normalmente, la capa dieléctrica 5 es de un grosor de 1 a 1000 μm . La capa de eléctrica podría formarse de más de una capa.

40 El electrodo 6 de pseudo referencia o contraelectrodo en una forma preferente de realización comprende plata/cloruro de plata y forma parte de la cima de la célula 1. Preferiblemente, el material del contra electrodo 6 se suministra en forma de una tinta conductora y el electrodo 6 de pseudo referencia tiene un grosor del orden de 5 micras o más. También se discute una gama de posibles materiales, pintas y grosores adecuados para el electrodo de pseudo referencia en la publicación WO 03/056319.

45 Para hacer la célula 1 se depositan las capas en forma de capa por capa. En una forma preferente de realización, un electrodo de trabajo 3 formado preferiblemente de carbono se imprime por serigrafía sobre la capa de soporte 2 y la capa dieléctrica 5 se imprime sobre el electrodo de trabajo 3. La capa dieléctrica 5 puede imprimirse en forma de dos capas de modo que se llene cualquier agujero para pasador que ocurra en la primera capa de impresión. El electrodo 6 de pseudo referencia, formado preferiblemente de plata/cloruro de plata, se imprime por serigrafía sobre la capa dieléctrica 5. Perforación con láser, perforación mecánica u otros medios de perforación se usan para formar un agujero 7 a través de la capa dieléctrica 5, el electrodo de trabajo 4 y la capa de soporte 3. Preferiblemente, el hueco 7 tiene un diámetro de alrededor de 0,5 a 1,0 mm. Además, el electrodo de pseudo referencia finaliza alrededor de 0,4 a 0,5mm desde el borde del hueco 7.

50

La capa de base 2 se fija, por ejemplo, mediante un adhesivo adecuado al lado no impreso de la capa de soporte 3 para producir la base de la célula 1. La capa de base 2 puede tomar la forma de una membrana porosa que contiene huecos de aire de modo que el aire en el pozo pueda desplazarse cuando se introduce una muestra de medición al pozo formado por el hueco 7.

- 5 Una sustancia electroactiva 8 está contenida dentro del hueco 7. La sustancia electroactiva 8 puede secarse por congelamiento para formar una torta porosa. Al introducir una muestra de medición (no mostrado) en el pozo formado por el hueco 7, la sustancia electroactiva 8 es resuspendida y puede ocurrir una reacción electroquímica y puede ocurrir una corriente, voltaje o carga medibles en la célula. Las sustancias electroactivas se discuten más detalladamente en nuestra solicitud de patente co-pendiente WO 03/056319.
- 10 Preferiblemente, el extremo abierto de la célula se cubre con una membrana 9 que es permeable a componentes de la muestra que va a ensayarse, por ejemplo, sangre. La membrana también puede usarse para filtrar componentes de la muestra que no deberían pasar a la célula, por ejemplo, glóbulos rojos.

En referencia ahora a la figura 2 de los dibujos, allí se ilustran en una vista esquemática en planta las capas de una tira del sensor 10 que comprende cuatro células electroquímicas del tipo y son hechas tal como se ha descrito antes.

- 15 La tira del sensor 10 comprende una lámina 11 de sustrato de aislamiento. Sobre la lámina 11 de sustrato de aislamiento se forma una capa 12 impresa de materiales que forman cuatro electrodos de trabajo 12a, 12b, 12c y 12d, uno por cada una de las cuatro células respectivas y cuatro pistas conductoras 12e, 12f, 12g y 12h, cada una de las cuales se encuentra en contacto eléctrico con uno respectivo de los cuatro electrodos de trabajo 12a, 12b, 12c y 12d.
- 20 La capa impresa 12 también define una almohadilla adicional 12i, una quinta pista conductora 12j en contacto eléctrico con la almohadilla 12i adicional y una pista conductora 12k adicional.

En una forma preferente, la capa impresa 12 se forma de carbono y es impresa mediante serigrafía sobre la lámina 11 de sustrato de aislamiento.

- 25 Las cuatro células comprenden cada una, además, una capa 13 de aislamiento dieléctrico depositada sobre los cuatro electrodos de trabajo 12a, 12b, 12c y 12d y un electrodo 14 de pseudo referencia, en una forma preferente de realización formada de plata/cloruro de plata e impresa por serigrafía sobre la capa y eléctrica 13.

Se apreciará que, para facilidad de ver las diversas capas, la capa dieléctrica 13 y la capa 14 de electrodo de pseudo referencia, se ilustra cada una desplazada lateralmente hacia un lado de sus posiciones verdaderas en la tira 10.

- 30 Cada una de las cuatro células comprende además un hueco respectivo de cuatro huecos 15a, 15b, 15c y 15d formados a través de la capa de eléctrica 13, su respectivo electrodo de trabajo 12a, 12b, 12c y 12d y la capa de soporte 11 que termina en una capa de base (no ilustrada).

Un quinto hueco 15e se imprime sobre la capa dieléctrica 13 a la almohadilla adicional 12i. El electrodo de pseudo referencia 14 hace contacto eléctrico con la almohadilla adicional 12i.

- 35 Cada una de las cuatro pistas conductoras 12e, 12f, 12g y 12h permite que el respectivo electrodo de trabajo 12a, 12b, 12c y 12d con el cual está en contacto eléctrico se coloque en un circuito con el electrodo de pseudo referencia 14, con los instrumentos de medición y con las fuentes de voltaje.

- 40 Igualmente, la quinta pista conductora 12j, la cual está en contacto eléctrico con electrodo de pseudo referencia 14 a través de la almohadilla adicional 12i, permite que el electrodo de pseudo referencia 14 se coloque en un circuito con cualquiera de los cuatro electrodos de trabajo 12a, 12b, 12c y 12d, los instrumentos de medición y la fuente de voltaje.

- 45 Si se forman las cinco pistas conductoras 12e, 12f, 12g, 12h y 12j de un relativamente mal conductor como el carbono, cada una también puede comprender una segunda capa conductora (ilustrada en gris en la figura 2) formada a partir de un material más conductor, por ejemplo, plata. Esta segunda capa conductora se deposita preferiblemente antes, por lo tanto, debajo de la primera, aunque por razones de claridad se ilustra como si estuviera encima de la primera capa en la figura 2.

- 50 Debe notarse que esta segunda capa conductora no se extiende por debajo de ninguno de los cuatro electrodos de trabajo 12a, 12b, 12c y 12d o por debajo de la almohadilla adicional 12i. En una forma preferente de realización donde la primera capa esta es carbono y la segunda es plata, se reduce una resistencia de pista total desde alrededor de 2 k Ω en ausencia de plata hasta alrededor de 200 Ω en su presencia.

En la tira de sensor 10 ejemplar que se ilustra en la figura 2, la pista conductora adicional 12k se conecta eléctricamente con la quinta pista conductora 12j y, por lo tanto, el electrodo de pseudo referencia 14 mediante una porción 16 de la segunda capa conductora. Una primera sección 17 de la pista conductora adicional 12k comprende tanto el relativamente mal conductor, por ejemplo, carbono y, por debajo de este, el mejor conductor, por ejemplo,

plata. Una segunda sección 18 de la pista conductora adicional 12k comprende solamente el relativamente mal conductor.

La pista conductora 12k adicional se usa para obtener una I_{meas} de medición de la corriente que fluye a través de la pista 12k cuando se aplica un voltaje predeterminado, por ejemplo, 100 mV a través de la pista adicional 12k y la quinta pista conductora 12j. La I_{meas} es un indicador del grosor del en este ejemplo carbono que forma la segunda sección 18 de la pista 12k. Por lo tanto, esta medición también es indicadora del grosor de los electrodos de trabajo de carbono 12a, 12b, 12c y 12d. Estos electrodos tienen el mismo grosor que el carbono en la pista conductora 12k adicional ya que fueron depositados al mismo tiempo que la pista adicional 12k y las mismas condiciones.

Como se explicará más detalladamente más adelante, el valor medido de I_{meas} puede usarse luego en determinar un factor F de normalización o de corrección, el cual, durante un ensayo subsiguiente en una muestra que usan más de una de las células, puede usarse para compensar la salida de corriente de una célula por el efecto sobre la misma de cualquier variación en el grosor de electrodo de trabajo del grosor de referencia.

El factor de corrección F es una función de esta variación en grosor de electrodo y, preferiblemente, F se obtiene según la ecuación:

$$F = 1 + K_1 N^x + K_2 N^y$$

Donde $N = (I_{nom} - I_{meas}) / I_{nom}$.

K_1 y K_2 son constantes que son específicas para los sistemas electroquímicos usados sobre la tira y pueden ser calculadas empíricamente. K_1 y K_2 pueden tener valores diferentes para diferentes sistemas electroquímicos. K_1 y K_2 pueden adoptar cualquier valor y es posible para una u otra que sean cero.

X e Y también son constantes específicas para el sistema o los sistemas electroquímicos que operan en la tira y también pueden ser calculadas de manera empírica.

I_{nom} es un valor de corriente promedio hipotético. En una forma de realización, I_{nom} es el promedio de las mediciones de corriente obtenido cuando el voltaje predeterminado se aplica a través de la pista adicional 12k y la quinta pista conductora 12j de cada tira de una muestra de tiras, por ejemplo, mil tiras producidas en el mismo lote (o producidas de otra manera en las mismas condiciones) que la tira 10. En esta forma de realización, I_{nom} es indicadora del grosor promedio de los electrodos de trabajo de carbono de las células en la muestra de tiras.

En una forma alternativa de realización, I_{nom} se toma como un valor arbitrario dentro de límites determinados por el grosor de la lámina. En esencia, en esta forma alternativa de realización, I_{nom} es indicadora del grosor de un electrodo de trabajo hipotético.

Por lo tanto, para cada tira dada puede medirse I_{meas} , las constantes K_1 , K_2 , X e Y son conocidas y se obtiene el I_{nom} de mediciones de una muestra de tiras. Estos valores permiten que el factor de corrección F se calcule para una tira dada de acuerdo con la ecuación anterior.

En la práctica, F será más bajo que el valor 1 si el grosor de la pista adicional de la tira dada es más grande que el grosor promedio de las pistas adicionales de las tiras en la muestra (o más grande que el grosor del electrodo hipotético), F será más alto que el valor 1 si el grosor de la pista adicional de la tira dada es más pequeño que el promedio (o más pequeño que el grosor del electrodo hipotético), y F será igual al valor 1 si el grosor de la pista adicional de la tira dada es igual al promedio (o igual al grosor del electrodo hipotético).

En esta forma de realización descrita principalmente, el grosor de la pista depositada adicional se mide efectivamente por medio de la determinación de la resistencia eléctrica de la pista. La medición resultante se usa para obtener el factor de corrección F.

El factor F de corrección obtenido para una tira dada se usa para poner en escala la corriente electroquímica generada por una célula electroquímica de la tira durante el análisis de una muestra real, por ejemplo, una muestra de sangre. El medidor o aparato de medición usado para medir la corriente electroquímica puede programarse con el factor F de corrección para esa tira. Después de medir la corriente electroquímica, el medidor escala la corriente con el factor de corrección para generar una medición de corriente escalada. La lectura de corriente escalada se usa luego para calcular la concentración de uno o más componentes en la muestra.

De manera conveniente, cada tira (o su empaquetamiento) puede proveerse de una etiqueta de datos, tal como un código de barras, que codifica el factor de corrección para esa tira y cada medidor puede proveerse de un lector de etiqueta de datos, tal como un lector de código de barras. Antes de ensayar una muestra, un usuario puede programar valores para I_{nom} , K, X e Y en un medidor escaneando el código de barras relevante con el lector de código de barras del medidor para que pueda efectuarse la corrección necesaria con base en I_{meas} . Los valores pueden programarse en el medidor con ayuda de otro medio de etiqueta de datos electrónico u opto-electrónico, por

ejemplo, usando RFID o usando un chip ROM. Como alternativa, los datos pueden ingresarse manualmente desde la etiqueta de datos. La etiqueta de datos puede aplicarse a la tira sensor como parte del procedimiento de fabricación, siguiente a una etapa de medición de parámetro. El tratamiento para obtener el factor de escalamiento/corrección puede efectuarse antes de almacenar los datos en la etiqueta o a continuación (por ejemplo, mediante el medidor). La etiqueta de datos puede ser representativa de una sola tira o puede ser representativa de un lote de sensores, por ejemplo, una matriz de sensores provistos sobre una lámina de sustrato.

Si el factor de corrección (o valor I_{meas}) para las células de una tira dada se encuentra por fuera de un intervalo aceptable, entonces esto puede indicar que los electrodos de trabajo para esa tira son defectuosos. Si el medidor detecta que un factor de corrección (o valor de I_{meas}) se encuentra por fuera de este intervalo, entonces puede presentarse al usuario un mensaje de error, el cual incita al usuario a usar una tira fresca. El número de tiras en un lote que son rechazadas de esta manera puede usarse para evaluar la estabilidad de la tinta usada para hacer las tiras.

De manera ventajosa, las formas de realización de la invención permiten la fabricación de tiras de sensor usando las técnicas económicas a las cuales nos referimos en la introducción. Calculando un factor de corrección apropiado y aplicándolo a una corriente producida cuando se ensaya una muestra se compensa la corriente del efecto de cualquier variación en el valor de la norma del electrodo de trabajo que mide los parámetros (por ejemplo, grosor) para el parámetro para el promedio del lote para el parámetro o del valor normal hipotético para el parámetro para el electrodo de trabajo. De esta manera, por ejemplo, cuando el grosor de la pista es el parámetro compensado, los medidores configurados para funcionar con células que tienen electrodos de trabajo de grosor igual al grosor promedio del lote (o el grosor del electrodo de trabajo hipotético) también pueden funcionar con células cuyo grosor de electrodo de trabajo varía de este.

Se apreciará que tiras 10 múltiples se fabriquen conjuntamente sobre una lámina individual. Según la invención, cada una de las tiras 10 sobre una lámina se provee de su propia pista conductora 12 adicional.

Las pistas conductoras 12 y, en particular, la pista conductora 12k adicional pueden tener diversas configuraciones y las figuras 3A a 3E se muestran configuraciones ejemplares. En la disposición mostrada en la figura 3A, las pistas se depositan según la forma de realización de la figura 2. La pista conductora 12k adicional se conecta con la pista conductora 12, la cual es un conducto eléctrico con el electrodo de pseudo referencia.

En la disposición de la figura 3B, la pista conductora 12 adicional forma una pata de extensión en el extremo libre de la pista 12; conectada al electrodo de pseudo referencia. Una corriente de corto circuito fluye cuando se aplica un voltaje a través de la pista 12 entre los puntos X e Y en el diagrama.

En la disposición de la figura 3C, la pista conductora 12k adicional se extiende desde un extremo libre X en un bucle alrededor de los electrodos de trabajo 12a, 12d y se devuelve a segundo extremo libre Y. Una corriente fluye en la pista 12k cuando se aplica un voltaje a través de X e Y. La disposición de la figura 3D generalmente similar a la disposición de la figura 3C; sin embargo, la pista 12k incluye una porción de retorno terminal en uno de sus extremos libres. Puede aplicarse un voltaje a través de X Y o XW a la corriente de flujo, ya sea a lo largo de una longitud corta de la pista 12k entre X e Y, o bien la longitud más larga entre X y W. Generalmente, los resultados serán los más representativos del parámetro de pista relevante cuando se usa la longitud de pista de longitud más larga.

En la disposición de la figura 3E, la pista 12k está completamente separada de la pista 12j conectada con el electrodo de pseudo referencia (invierno); el voltaje puede aplicarse a través de los extremos XY de la pista 12k o en posiciones espaciadas a lo largo de la longitud de la pista 12k.

Para ensayar las características operacionales se han realizado diversos experimentos ejemplares y los resultados obtenidos se presentan en los siguientes ejemplos. Las láminas de sustrato fueron impresas con pistas de tira de electrodo de carbono (tales como aquellas mostradas en la figura 3A). Cada lámina tenía 126 tiras de electrodo (7 filas, 18 columnas).

Ejemplo 1: Variación de resistencia de lámina con grosor de capa de carbono.

El diseño del electrodo fue tal como se muestra en la figura 3a. La resistencia de cada electrodo fue medida entre las patas de carbono expuestas del contra electrodo 12; y una pata extra 12k con multímetro calibrado. Se adoptó un promedio para obtener el promedio de resistencia de lámina.

El grosor de la capa de carbono fue medido en el centro de cada lámina usando una unidad de Mitutoyo surfest SV2000 Tallysurf.

La resistencia de lámina promedio fue graficada contra el grosor de carbono en el centro de la lámina (figura 4). Esto muestra que existe una correlación entre la resistencia de lámina y el grosor de la capa de carbono.

Ejemplo 2: La resistencia de lámina promedio se tomó para cada segunda lámina en un lote. La resistencia medida con multímetro calibrado entre las patas de carbono expuestas del contra electrodo (pata 12; y la pata extra 12 k

para medición de resistencia (figura 5). El promedio fue calculado de una matriz de medición sobre una lámina (ejemplo mostrado en la tabla 1 más adelante).

Tabla 1: mediciones de resistencia a través de una lámina

Número de lote	T0004			Multímetro	CAL0062	
Lámina	2					
Fila	Columna 2	Columna 5	Columna 8	Columna 11	Columna 14	Columna 17
A	1351	1350	1364	1336	1326	1368
C	1362	1378	1371	1340	1362	1385
E	1376	1405	1392	1399	1405	1411
G	1423	1446	1439	1444	1448	1498

5 **Ejemplo 3:** Para investigar la relación entre el grosor de la capa de carbono y la resistencia de la capa de carbono se imprimieron algunas láminas de PET con diferentes grosores de carbono. Para hacer esto, se repitieron hasta cuatro veces las etapas de impresión de carbono y de secado. Las cartas impresas de esta manera tenían 1, 2, 3 o 4 capas de carbono, lo cual dio alturas de carbono entre 17 -56 µm.

10 Los perfiles de grosor de las pistas impresas y almohadillas fueron medidas usando Mitutoyo SurfTest SV-2000 Talystep.

La resistencia de la pata de carbono de repuesto fue calculada midiendo la corriente de cortocircuito usando un potencióstato Autolab PGSTAT12.

Procedimientos

15 Protocolo de ensayo: se depositó una solución de hexamina de Ru en el pozo y se registró un voltamperograma cíclico a 100 mVs⁻¹,

Solución de ensayo de hexamina de Ru: la solución de ensayo de hexamina de Ru consistía en 10mM [Ru(NH₃)₆]Cl₃ (Alfa Aesar, 010511) en tampón Tris de pH 9 (Sigma, T-1444) con KCl de 100 mM (BDH, 101984L), MgSO₄ de 50 mM (Sigma, M-5921) y taurocolato de sodio al 1 % (Sigma T4009-5G) .

20 Al final del procedimiento de impresión estándar, se cortaron las tarjetas para formar pozos y se midieron los perfiles de grosor de las patas de repuesto de carbono. El diseño fue tal como se muestra en la figura 3a. Luego fueron ensayadas con rutenio tiras con diferentes grosores de carbono según el protocolo descrito antes.

La gráfica en la figura 6 presenta la variación de la corriente de cortocircuito como una función de la altura de la pista de carbono. La medición de cortocircuito se enlaza linealmente con la pista, por lo tanto, con el grosor del electrodo.

25 Puesto que se conoce como se relaciona la corriente de cortocircuito con el grosor de electrodo, entonces es posible graficar la corriente de reducción versus la corriente de cortocircuito (figura 7) para dos concentraciones de rutenio: 5 y 10 mM. La corriente de reducción crece con el incremento de corriente del cortocircuito de conformidad con la ecuación de microbanda:

$$i(t) = \frac{2\pi r F A D C}{w \ln \left(64 \frac{D t}{w^2} \right)}$$

Donde

- 30 - w es la anchura del electrodo de banda (cm)
- A=2πrw donde r (cm) es el radio de la microbanda
- F es la constante de Faraday (96485 C.mol⁻¹)

- D es el coeficiente de difusión para Ru ($4.8 \times 10^{-6} \text{ cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ determinado de experimentos previos)
- C es la concentración de Ru ($\text{mol} \cdot \text{cm}^{-3}$)

Este aumento de la respuesta obedece a la conducta de microbanda por todo el panel de grosores investigados.

- 5 También se observa que, en todo el intervalo de grosores estudiados, la variación de la corriente de reducción, como una función del cortocircuito, está cercana a la linealidad. Un ajuste lineal simple puede usarse luego para compensar la variación en el grosor de electrodo.

$$[\text{Ru}] = 10\text{mM}: y = -0,0105x - 1242,4 \quad (R^2 = 0,9927)$$

$$[\text{Ru}] = 5\text{mM}: y = -0,0033x - 1069,3 \quad (R^2 = 0,9102)$$

Donde y es la corriente de reducción (nA)

y x es la corriente de cortocircuito (nA)

- 10 La calibración compuesta obtenida graficando conjuntamente los resultados de los grosores de carbono 17 μm y 31 μm se muestra en la figura 8

Tabla 2a: Coeficiente de variación antes de que se aplicará el factor de corrección.

Concentración [Ru] (mM)	Corriente de reducción promedio (nA)	CV (%)
5	-1307,19	12,91
10	-1973,81	14,86

- 15 Luego es posible corregir los valores de corriente de reducción usando las mediciones de cortocircuito y las ecuaciones anteriores. Todos los valores de corriente de reducción fueron corregidos al mismo valor de cortocircuito de 75000 nA el cual es el valor de la mediana. La calibración corregida se gráfica en la figura 9

Tabla 2b: Coeficiente de variación después de que se aplicara el factor de corrección.

Concentración [Ru] (mM)	Corriente de reducción promedio (nA)	CV (%)
5	-1328,19	7,77
10	-2043,27	5,05

La compensación de grosor de electrodo permite que se reduzca el coeficiente global de variación (CV) de 13,89 % a 6.4 %. Por lo tanto, la reproducibilidad se mejora gracias a la corrección.

- 20 Entre las primeras láminas impresas al comienzo de un lote y aquellas producidas al final, los valores de corriente de cortocircuito varían desde 47300 hasta 51200 nA. Esto corresponde una variación de 15,0 μm a 16,3 μm en el grosor de carbono.

Estos resultados muestran que es posible compensar la variación en la respuesta electroquímica debido la variabilidad de grosor de electrodo midiendo la corriente de cortocircuito. Más tarde, esto se enlaza con el grosor de electrodo y puede usarse para corregir la corriente medida.

- 25 **Ejemplo 4:** Compensación de resistencia puesta en práctica por medio de un código de barras en etiqueta de datos.

El código de barras puede consistir en datos codificados no variables y variables, asociados con un producto, por ejemplo:

Código de producto (PPP)	Caducidad	
Fecha (DDMMMAA)	número de lote/tanda (BATCH)	calibración
Datos (CALIBRACIÓN)		

- 30 Inicialmente este código de barras será el mismo para cada tira dentro de un lote. El valor de resistencia de compensación para el lote será calculado (por ejemplo, usando los procedimientos mostrados en el ejemplo 3) y se incluirán dentro de la información de calibración para el código de barras. Por ejemplo, si se calcula un valor de 1,975 kOhms, entonces se incluirá 1975 dentro de la información de calibración. Esto será leído luego por un dispositivo electrónico asociado para llevar a cabo una corrección o para consultarse frente a una curva/ecuación conocidas.
- 35

El valor de resistencia de compensación del lote será medido desde un electrodo de pata adicional o puntos de ensayo y calculado antes de imprimirse el código de barras del producto durante el proceso de fabricación.

De esta manera, el código de barras para este lote podría ser: PPP DDMMMAA BATCH CALIBRA1975

5 Igualmente, cada tira podría tener su propio código de barras de tira con el valor o la resistencia de compensación individual. Por ejemplo, 5 tiras en un lote con número de lote 12345 podría tener los siguientes valores de compensación:

	Tira	Valor de compensación	Código de barras de la tira
	1	1,975 PPP DDMMYY	12345 CALIBRA1975
	2	1,982 PPP DDMMYY	12345 CALIBRA1982
10	3	1,756 PPP DDMMYY	12345 CALIBRA1756
	4	1,888 PPP DDMMYY	12345 CALIBRA1888
	5	1,903 PPP DDMMYY	12345 CALIBRA1903

15 Nuevamente, estos valores de compensación se usarán por parte del dispositivo electrónico para corregir por medio de una tabla de consulta, curva o ecuación. El proceso de fabricación puede configurarse para medir la compensación desde una pata de tira adicional durante el embalaje y la impresión del código de barras de la tira a medida que la tira individual sea embalada.

Se apreciará que cualquiera de los diseños de célula descritos en la publicación WO-A-03/056319 puede usarse conjuntamente con la invención.

20 Habiendo descrito de esta manera la presente invención por referencia a una forma preferente de realización, debe entenderse bien que la forma de realización en cuestión es solo ejemplar y que ocurrirán modificaciones y variaciones tales como se les ocurran a aquellas personas que posean un conocimiento y unas habilidades apropiadas. En las reivindicaciones, cualquier signo de referencia colocado en paréntesis no debe concebirse como limitante de las reivindicaciones. Las expresiones "que comprende" y "comprende" y similares no excluyen la presencia de elementos o etapas distintas de aquellas listadas en cualquier reivindicación o en la especificación en su conjunto. La referencia en singular de un elemento no excluye la referencia en plural de tales elementos.

25

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de determinación de un factor de escala (F) para poner en escala una salida de un sensor (10) que comprende una primera célula electroquímica (1) que tiene un electrodo de trabajo (12a) el cual está en contacto eléctrico con una pista conductora (12e); el electrodo de trabajo y la pista conductora están formados sobre un sustrato común para compensar el efecto sobre la salida causado por cualquier variación en el grosor de un electrodo de trabajo (12a) a partir de un valor de referencia de grosor; comprendiendo el procedimiento:
- 5 obtener un primer valor medido (I_{meas}) de una porción (18) de una pista conductora (12k) adicional formada sobre el sustrato común de modo que tenga el mismo grosor y formada a partir del mismo material que el electrodo de trabajo (12a) y depositada al mismo tiempo y las mismas condiciones que el electrodo de trabajo (12a);
- 10 y
- en el que el primer valor medido es la corriente (I_{meas}) obtenida cuando se aplica un voltaje predeterminado entre la pista (12k) adicional y otra pista conductora (12j) también formada sobre dicho sustrato común;
- generar el factor de escala (F) a partir del primer valor medido y un segundo valor medido (I_{nom}), en el que el segundo valor medido se refiere al grosor promedio del electrodo de trabajo (12a) de un lote de células (1) y es dependiente de la resistencia eléctrica promedio de una pluralidad de pistas conductoras adicionales (12k), estando formada cada pista conductora adicional de la pluralidad de pistas conductoras (12k) adicionales sobre un sustrato común (11) separado con una respectiva de las células del lote de células (1) y se forma a partir del mismo material y tiene el mismo grosor que el electrodo de trabajo (12a) de la respectiva de las células del lote de células y se deposita al mismo tiempo y las mismas condiciones, en el que el segundo valor medido para cada pista conductora adicional de la pluralidad de pistas conductoras (12k) adicionales se obtiene mediante:
- 15 aplicación de un voltaje predeterminado entre esa pista conductora (12k) adicional y otra pista (12j) formada sobre cada sustrato común (11) separado con esa pista conductora adicional para obtener un valor de corriente; y
- 20 promediar los valores de corriente obtenidos para obtener el segundo valor medido.
- 25 2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que cada una de la pluralidad de las otras pistas (12j) se conecta eléctricamente con un electrodo de pseudo referencia (14) de una célula respectiva de la pluralidad de células (1).
3. Un procedimiento para poner en escala una medición de una salida de una célula electroquímica (1) comprendiendo el procedimiento:
- 30 tomar una medición de una salida de la célula electroquímica;
- poner en escala la medición usando el factor de escala (F) obtenido mediante el procedimiento de cualquier reivindicación precedente.

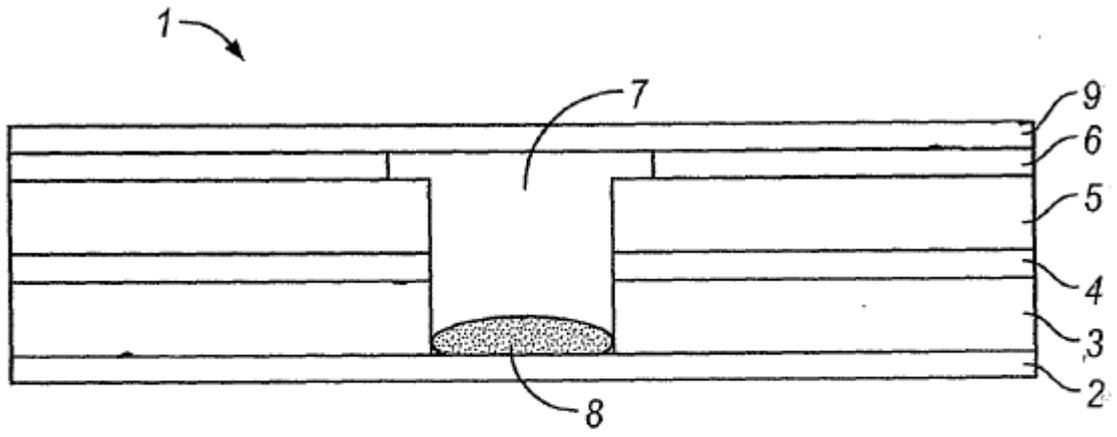


FIG. 1

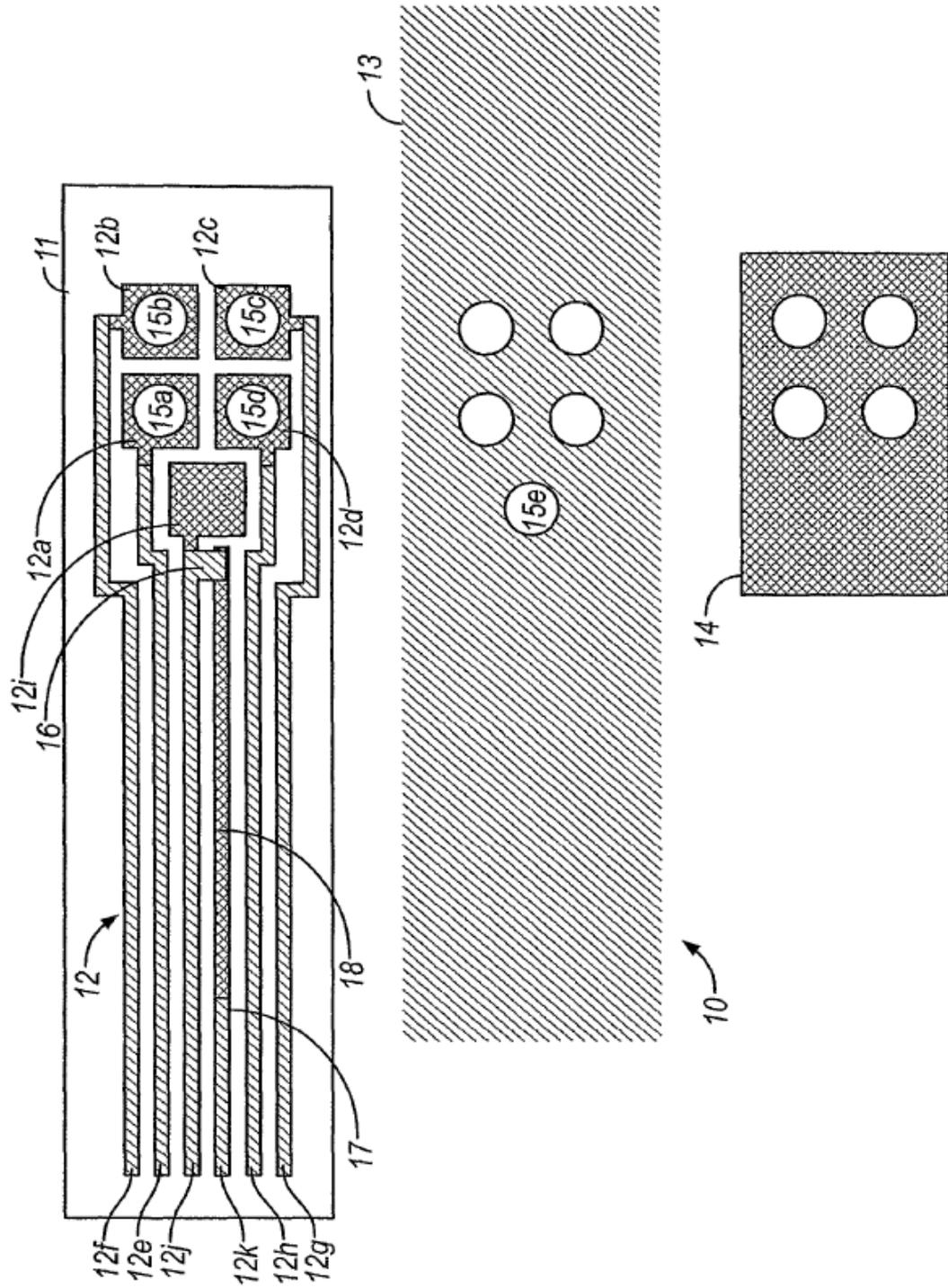


FIG. 2

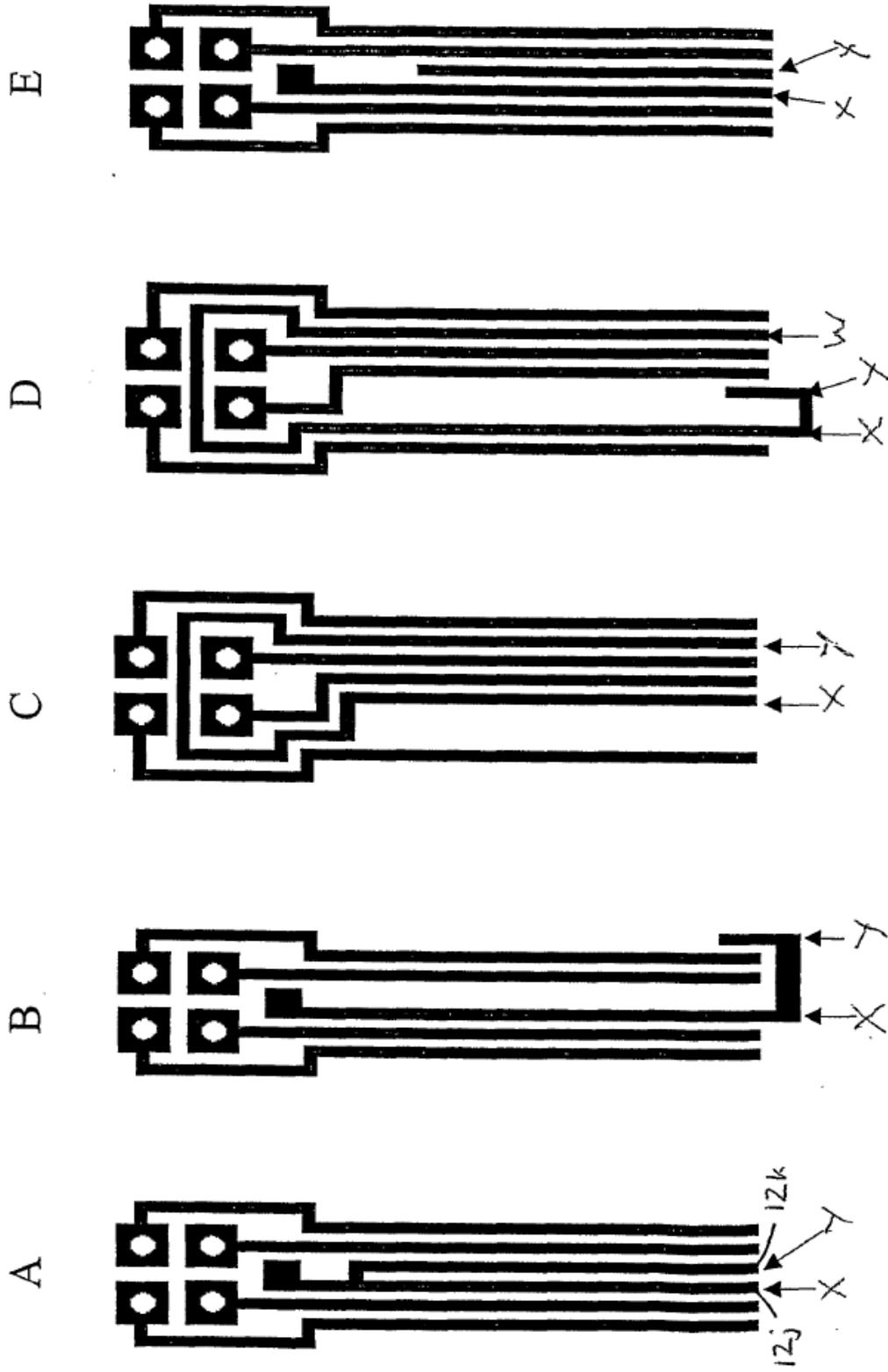


Figura 3

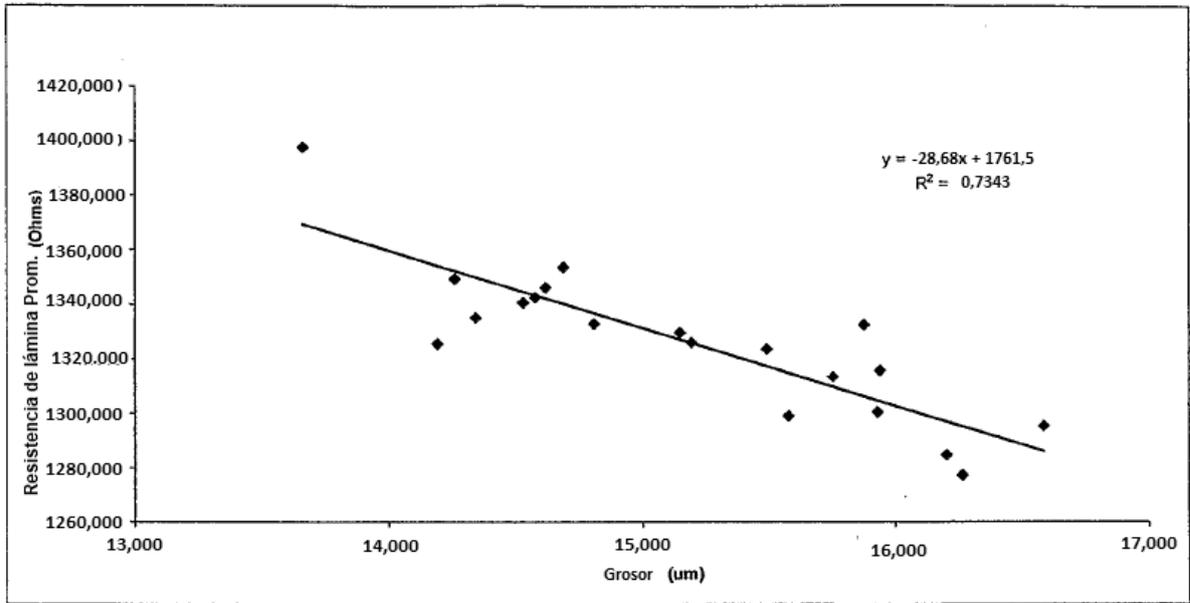


Figura 4

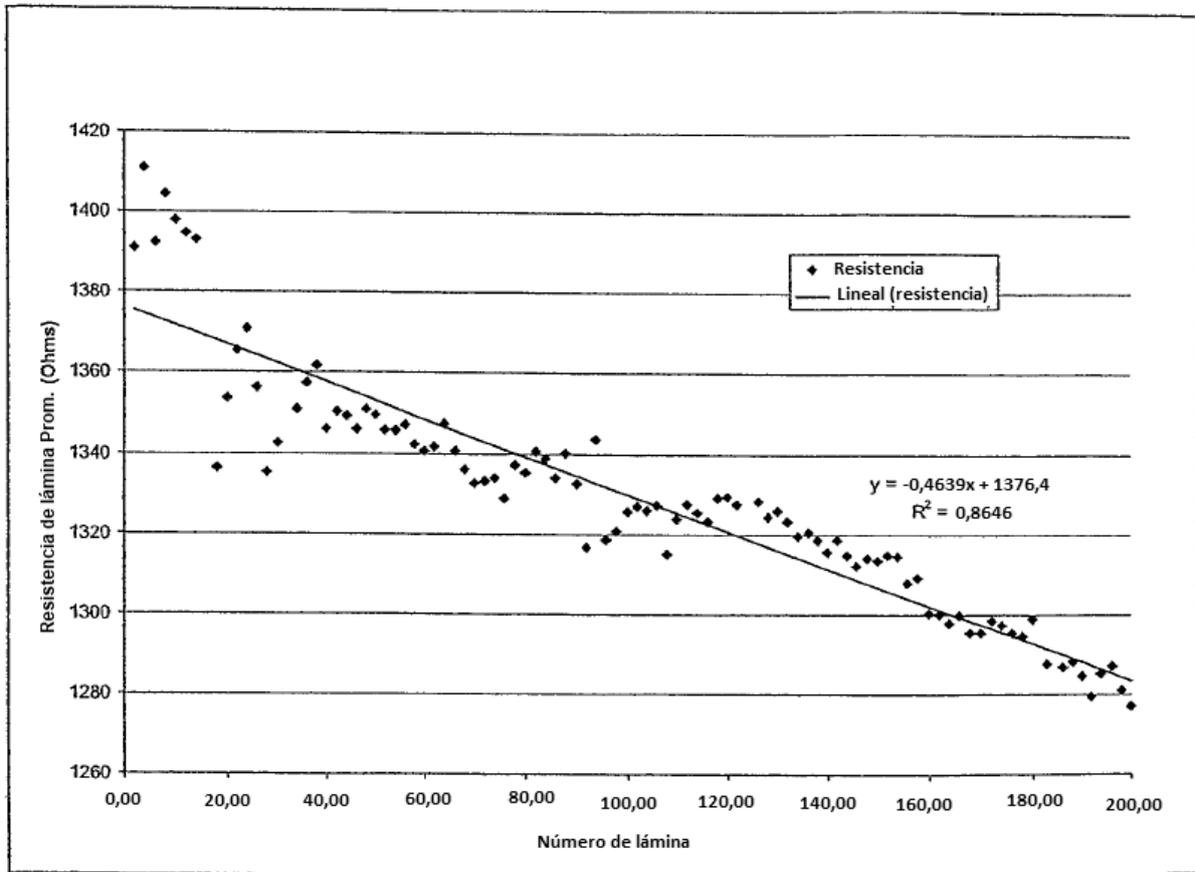


Figura 5

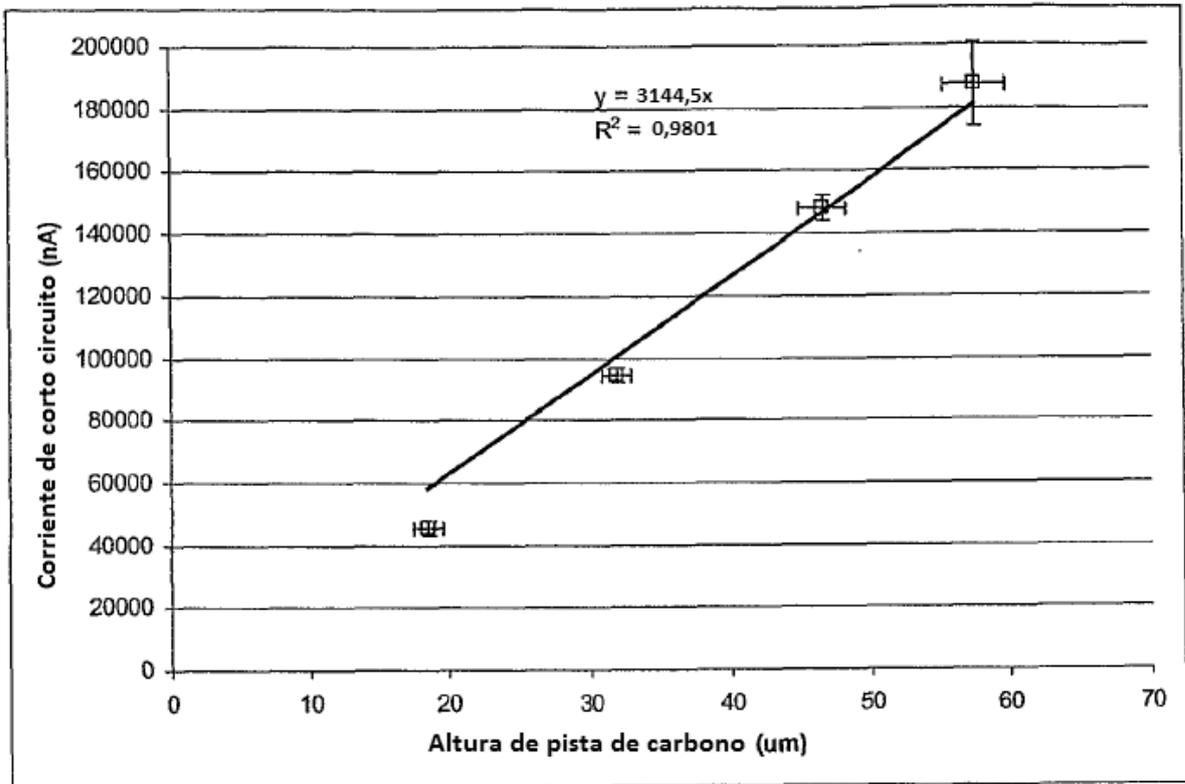


Figura 6

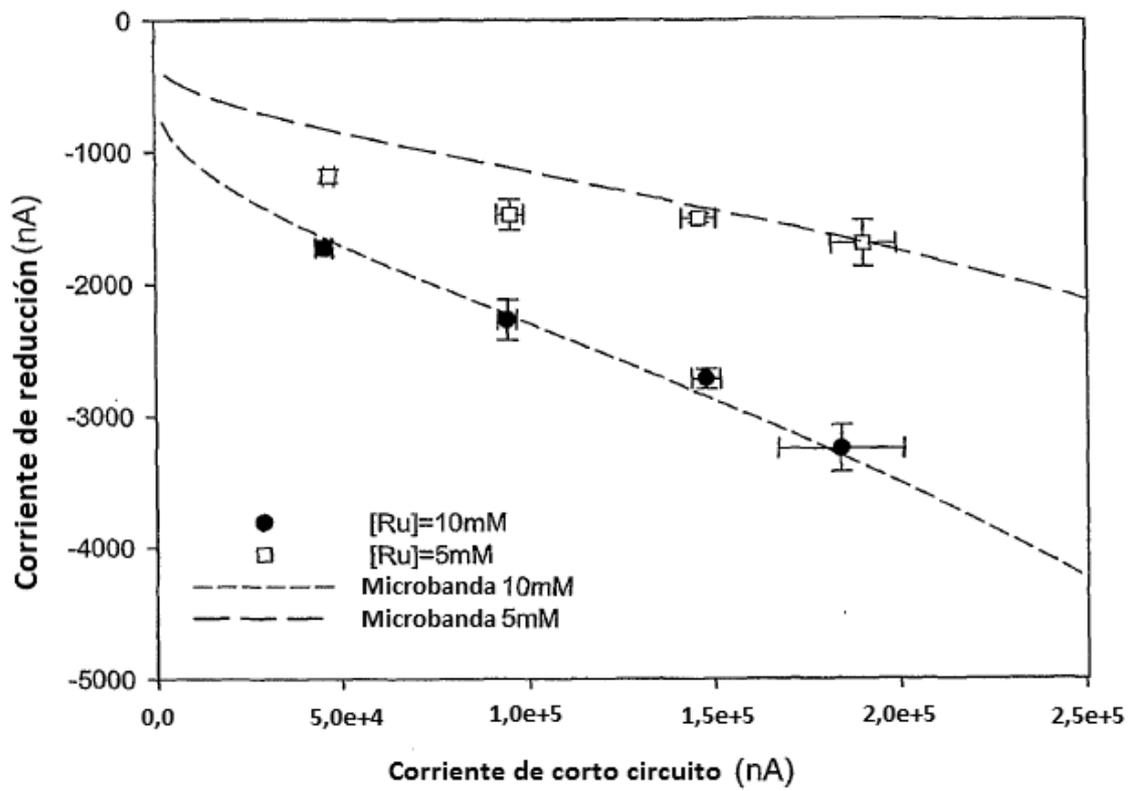


Figura 7

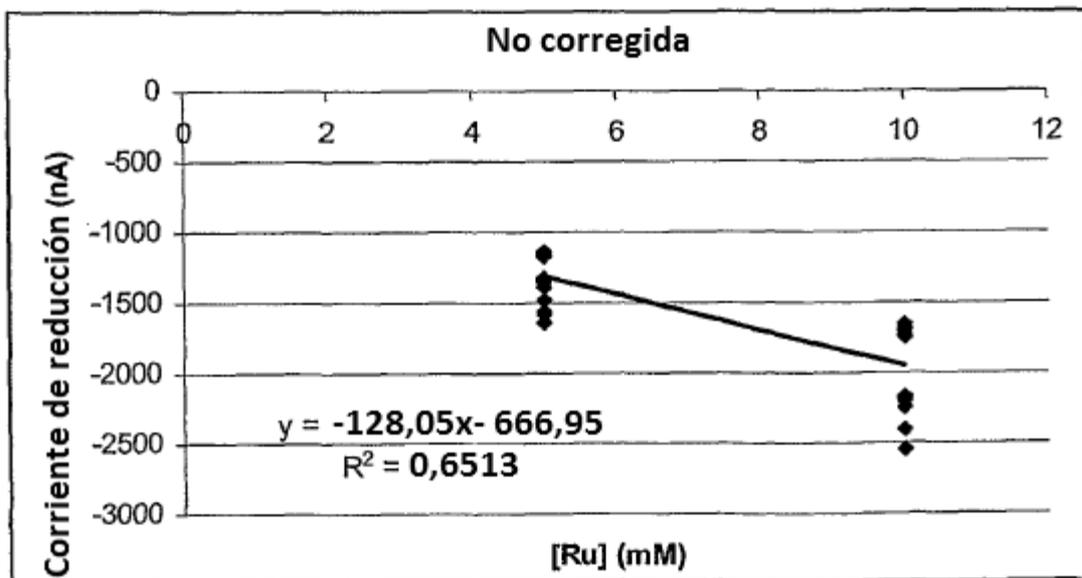


Figura 8

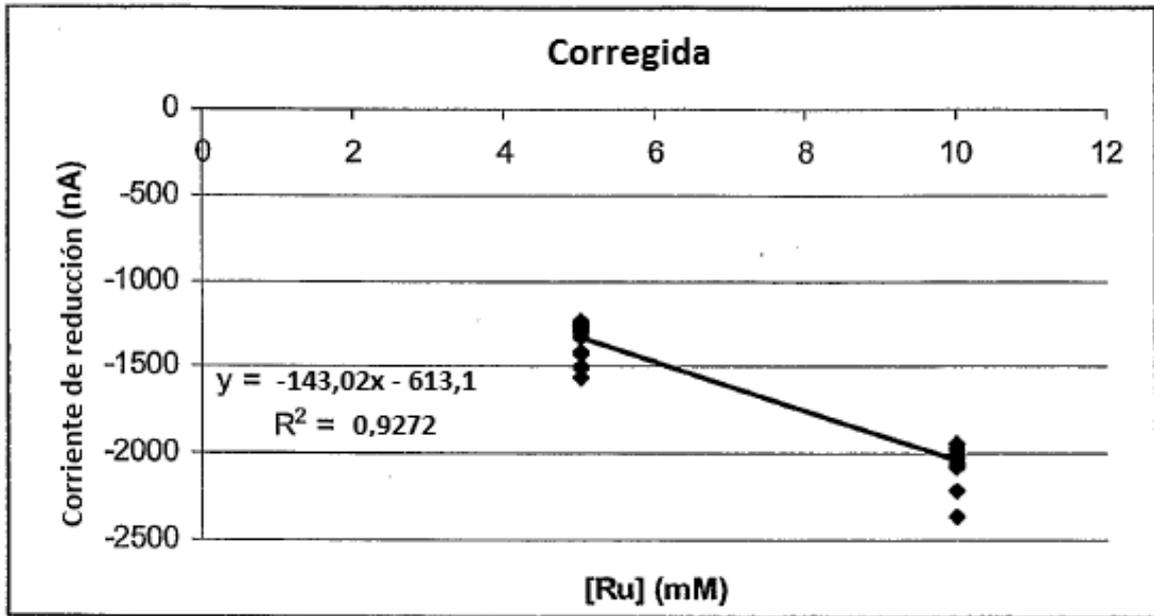


Figura 9