

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 747 388**

51 Int. Cl.:

A61B 5/1486 (2006.01)

G01N 33/487 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.09.2011 PCT/GB2011/001342**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.03.2012 WO12035297**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.09.2011 E 11761684 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2019 EP 2615976**

54 Título: **Procedimiento y sistema de medición de analitos con compensación de hematocritos**

30 Prioridad:

13.09.2010 US 382234 P

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

10.03.2020

73 Titular/es:

**LIFESCAN SCOTLAND LIMITED (100.0%)
Beechwood Park North
Inverness 1 V2 3ED, Scotland, GB**

72 Inventor/es:

**CRAGGS, ADAM;
MALECHA, MICHAEL y
BLYTHE, STEVE**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 747 388 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 y sistema de medición de analitos con compensación de hematocritos

- 5 La presente solicitud reivindica los beneficios de prioridad bajo el Convenio de París, a tenor de 35 USC §§ 119, 120, o 365 sobre la solicitud provisional de patente de Estados Unidos 61/382,234, presentada el 13 de septiembre de 2010, titulado "PROCEDIMIENTO Y SISTEMA DE MEDICIÓN DE ANALITOS CON COMPENSACIÓN DE HEMATOCRITO" (número de expediente del mandatario DDI5202USPSP).

10 Antecedentes

Se han utilizado sensores electroquímicos para detectar o medir la presencia de sustancias en muestras de fluidos. Los sensores electroquímicos incluyen una mezcla de reactivos que contiene al menos un agente de transferencia de electrones (también denominado "mediador de electrones") y una proteína biocatalítica específica de analito (por ejemplo, una enzima concreta) y uno o más electrodos. Dichos sensores se basan en la transferencia de electrones entre el mediador de electrones y las superficies de los electrodos y funcionan midiendo reacciones redox electroquímicas. Cuando se utiliza en un sistema o dispositivo biosensor electroquímico, las reacciones de transferencia de electrones se controlan mediante una señal eléctrica que se correlaciona con la concentración del analito que se mide en la muestra de fluido.

20 El uso de tales sensores electroquímicos para detectar analitos en fluidos corporales, tal como sangre o productos derivados de la sangre, lágrimas, orina y saliva, se ha vuelto importante y, en algunos casos, vital para mantener la salud de ciertas personas. En el campo de la atención médica, las personas como los diabéticos, por ejemplo, deben controlar un componente particular dentro de sus fluidos corporales. Varios sistemas son capaces de analizar un fluido corporal, como sangre, orina o saliva, para controlar convenientemente el nivel de un componente líquido particular, como colesterol, proteínas y glucosa. Los pacientes que padecen diabetes, un trastorno del páncreas en el que la producción insuficiente de insulina impide la digestión adecuada del azúcar, tienen la necesidad de controlar cuidadosamente sus niveles de glucosa en sangre a diario. Las pruebas de rutina y el control de la glucosa en sangre para personas con diabetes pueden reducir el riesgo de daños graves en los ojos, los nervios y los riñones.

Los biosensores electroquímicos pueden verse afectados negativamente por la presencia de ciertos componentes sanguíneos que pueden afectar indeseablemente la medición y dar lugar a imprecisiones en la señal detectada. Esta inexactitud puede resultar en una lectura de glucosa inexacta, dejando al paciente inconsciente de un nivel de azúcar en sangre potencialmente peligroso, por ejemplo. Como ejemplo, el nivel de hematocrito en la sangre (es decir, el porcentaje de la cantidad de sangre que está ocupada por los glóbulos rojos) puede afectar erróneamente una medición de concentración de analito resultante.

Las variaciones en un volumen de glóbulos rojos dentro de la sangre pueden causar variaciones en las lecturas de glucosa medidas con tiras reactivas electroquímicas desechables. Típicamente, se observa un sesgo negativo (es decir, una concentración de analito calculada más baja) a un hematocrito alto, mientras que un sesgo positivo (es decir, una concentración de analito calculada más alta) se observa a un hematocrito bajo. A un hematocrito alto, por ejemplo, los glóbulos rojos pueden impedir la reacción de enzimas y mediadores electroquímicos, reducir la velocidad de disolución química, ya que hay menos volumen de plasma para solvatar los reactivos químicos y ralentizar la difusión del mediador. Estos factores pueden dar como resultado una lectura de glucosa menor a la esperada ya que se produce menos corriente durante el procedimiento electroquímico. Por el contrario, con un hematocrito bajo, pueden afectar a la reacción electroquímica menos glóbulos rojos de lo esperado, y puede producirse una corriente medida más alta. Además, la resistencia de la muestra de sangre también depende del hematocrito, lo que puede afectar a las mediciones de voltaje y/o corriente.

Se han utilizado varias estrategias para reducir o evitar variaciones basadas en el hematocrito en la glucosa en sangre. Por ejemplo, las tiras reactivas han sido diseñadas para incorporar mallas para eliminar los glóbulos rojos de las muestras, o han incluido varios compuestos o formulaciones diseñadas para aumentar la viscosidad de los glóbulos rojos y atenuar el efecto del hematocrito bajo en las determinaciones de concentración. Otras tiras reactivas han incluido agentes de lisis y sistemas configurados para determinar la concentración de hemoglobina en un intento de corregir el hematocrito. Además, los biosensores se han configurado para medir el hematocrito midiendo las variaciones ópticas después de irradiar la muestra de sangre con luz, o midiendo el hematocrito en función del tiempo de llenado de la cámara de la muestra. Estos sensores tienen ciertas desventajas.

60 Sumario de la divulgación

Los solicitantes han reconocido la necesidad de un sistema y procedimiento que pueda usarse para determinar una concentración precisa de glucosa que evite las desventajas en el campo.

- 65 En vista de lo anterior y de acuerdo con un aspecto, se proporciona un procedimiento para operar un sistema de medición de analito que tiene un medidor y una tira reactiva. La tira reactiva puede incluir un electrodo de referencia,

un primer electrodo de trabajo y un segundo electrodo de trabajo en el que los primeros electrodos están recubiertos con una capa de reactivo. El medidor puede incluir un circuito electrónico para aplicar un voltaje de prueba entre el electrodo de referencia y el primer electrodo de trabajo y para aplicar un segundo voltaje de prueba entre el electrodo de referencia y el segundo electrodo de trabajo. El medidor también puede incluir un procesador de señal para medir una pluralidad de corrientes de prueba y para calcular una concentración de glucosa a partir de las corrientes de prueba. El procedimiento se puede lograr aplicando, con el circuito de prueba, un primer voltaje de prueba entre un electrodo de referencia y un segundo electrodo de trabajo recubierto con una capa de reactivo que tiene un mediador dispuesto sobre la tira reactiva y aplicando un segundo voltaje de prueba entre el electrodo de referencia y un primer electrodo de trabajo recubierto con una capa de reactivo que tiene un mediador dispuesto sobre el mismo; medir una primera corriente de prueba, una segunda corriente de prueba, una tercera corriente de prueba y una cuarta corriente de prueba en el segundo electrodo de trabajo después de aplicar una muestra de sangre a la tira reactiva para provocar una transformación de glucosa en la sangre de una forma de enzima de glucosa en otra forma de enzima de glucosa y generar una corriente mediante una reoxidación electroquímica de un mediador reducido; medir una quinta corriente de prueba en el primer electrodo de trabajo; determinar, con el microprocesador, una concentración de glucosa basada en las corrientes de prueba primera, segunda, tercera, cuarta y quinta; y anunciando la concentración de glucosa.

En otro aspecto más, se proporciona un procedimiento para operar un sistema de medición de analito que tiene un medidor y una tira reactiva. La tira reactiva puede incluir un electrodo de referencia, un primer electrodo de trabajo y un segundo electrodo de trabajo en el que los primeros electrodos están recubiertos con una capa de reactivo. El medidor puede incluir un circuito electrónico para aplicar un voltaje de prueba entre el electrodo de referencia y el primer electrodo de trabajo y para aplicar un segundo voltaje de prueba entre el electrodo de referencia y el segundo electrodo de trabajo. El medidor también puede incluir un procesador de señal para medir una pluralidad de corrientes de prueba y para calcular una concentración de glucosa a partir de las corrientes de prueba. El procedimiento puede lograrse aplicando un primer voltaje de prueba entre un electrodo de referencia y un segundo electrodo de trabajo recubierto con una capa de reactivo y aplicando un segundo voltaje de prueba entre un electrodo de referencia y un primer electrodo de trabajo recubierto con una capa de reactivo; medir una primera corriente de prueba, una segunda corriente de prueba, una tercera corriente de prueba y una cuarta corriente de prueba en el segundo electrodo de trabajo después de aplicar una muestra de sangre que contiene glucosa a la tira reactiva para provocar una transformación de glucosa en la sangre de una forma de enzima de glucosa en otra forma de enzima de glucosa y generar una corriente mediante una reoxidación electroquímica de un mediador reducido; medir una quinta corriente de prueba en el primer electrodo de trabajo; determinar la concentración de glucosa a partir de las corrientes de prueba primera, segunda, tercera, cuarta y quinta con una ecuación de la forma:

$$G = \frac{\left(\frac{a * I_5 + b}{\left(\frac{c * \left(\frac{I_2 - I_1}{d} \right) + e}{f * (I_2 * I_1) + g} \right) * \left(\frac{h * \left(\frac{I_4 - I_3}{k} \right) + p}{q * (I_4 * I_3) + s} \right)} \right)}{\text{pendiente}} - \text{intersección}$$

en la que:

G comprende la concentración de glucosa;

I₁ comprende la primera corriente de prueba;

I₂ comprende la segunda corriente de prueba;

I₃ comprende la tercera corriente de prueba;

I₄ comprende la cuarta corriente de prueba;

I₅ comprende la quinta corriente de prueba;

a, b, c, d, e, f, g, h, k, p, q y s cada uno comprende constantes derivadas empíricamente;

la intersección comprende un valor de intersección determinado a partir de una regresión lineal de una gráfica de

$$\frac{a \cdot I_5 + b}{\left(\frac{c \cdot \left(\frac{I_2 - I_1}{d} \right) + e}{f \cdot (I_2 \cdot I_1) + g} \right) * \left(\frac{h \cdot \left(\frac{I_4 - I_3}{k} \right) + p}{q \cdot (I_4 \cdot I_3) + s} \right)}$$

10

frente a una concentración de glucosa de referencia; y

la pendiente comprende un valor de pendiente determinado a partir de una regresión lineal de un gráfico de

15

$$\frac{a \cdot I_5 + b}{\left(\frac{c \cdot \left(\frac{I_2 - I_1}{d} \right) + e}{f \cdot (I_2 \cdot I_1) + g} \right) * \left(\frac{h \cdot \left(\frac{I_4 - I_3}{k} \right) + p}{q \cdot (I_4 \cdot I_3) + s} \right)}$$

20

frente a la concentración de glucosa de referencia.

25

En una realización adicional, se proporciona un procedimiento para operar un sistema de medición de analito que tiene un medidor y una tira reactiva. La tira reactiva puede incluir un electrodo de referencia, un primer electrodo de trabajo y un segundo electrodo de trabajo en el que los primeros electrodos están recubiertos con una capa de reactivo. El medidor puede incluir un circuito electrónico para aplicar un voltaje de prueba entre el electrodo de referencia y el primer electrodo de trabajo y para aplicar un segundo voltaje de prueba entre el electrodo de referencia y el segundo electrodo de trabajo. El medidor también puede incluir un procesador de señal para medir una pluralidad de corrientes de prueba y para calcular una concentración de glucosa a partir de las corrientes de prueba. El procedimiento se puede lograr: aplicando un primer voltaje de prueba entre un electrodo de referencia y un segundo electrodo de trabajo recubierto con una capa de reactivo y aplicando un segundo voltaje de prueba entre un electrodo de referencia y un primer electrodo de trabajo recubierto con una capa de reactivo; medir una primera corriente de prueba, una segunda corriente de prueba, una tercera corriente de prueba y una cuarta corriente de prueba en el segundo electrodo de trabajo después de aplicar una muestra de sangre que contiene glucosa a la tira reactiva para provocar una transformación de glucosa en la sangre de una forma de enzima de glucosa en otra forma de enzima de glucosa y generar una corriente mediante una reoxidación electroquímica de un mediador reducido; medir una quinta corriente de prueba en el primer electrodo de trabajo; y determinar la corriente de prueba corregida por hematocrito determinando una relación de una tercera corriente corregida a una primera corriente corregida multiplicada por una segunda corriente corregida.

30

35

40

45

En una realización adicional, se proporciona un sistema de medición de analito para medir una concentración de glucosa en fluido fisiológico de un usuario. El sistema incluye una tira reactiva y un medidor de analito. La tira reactiva incluye un sustrato que tiene un electrodo de referencia, un primer electrodo de trabajo y un segundo electrodo de trabajo recubierto con una capa de reactivo que tiene un mediador dispuesto sobre el mismo. Los electrodos están conectados a las correspondientes almohadillas de contacto. El medidor de analito incluye un microprocesador y un circuito de prueba en conexión con un puerto de tira reactiva que recibe las almohadillas de contacto de la tira reactiva para que el medidor esté configurado para aplicar un voltaje de prueba después de la deposición de fluido fisiológico en los electrodos para inducir una transformación electroquímica del fluido fisiológico próximo a los electrodos y determinar una concentración de glucosa corregida por hematocrito del fluido fisiológico a partir de las corrientes de prueba primera, segunda, tercera, cuarta y quinta medidas a intervalos discretos primero, segundo, tercero, cuarto y quinto después de la aplicación del voltaje de prueba por metro.

50

55

En otra realización adicional, se proporciona un sistema de medición de analitos para medir una concentración de glucosa en fluido fisiológico de un usuario. El sistema incluye una tira reactiva y un medidor de analito. La tira reactiva incluye un sustrato que tiene un electrodo de referencia, un primer electrodo de trabajo y un segundo electrodo de trabajo recubierto con una capa de reactivo que tiene un mediador dispuesto sobre el mismo. Los electrodos están conectados a las correspondientes almohadillas de contacto. El medidor de analito incluye un microprocesador y un circuito de prueba en conexión con un puerto de tira reactiva que recibe las almohadillas de contacto de la tira reactiva para que el medidor esté configurado para aplicar un voltaje de prueba después de la deposición de fluido fisiológico en los electrodos y determinar una concentración de glucosa corregida por el hematocrito a partir de las corrientes de prueba medidas primera, segunda, tercera, cuarta y quinta de modo que al menos el 98 % de las muestras plurales estén dentro de un criterio de sesgo ISO (Organización Internacional de Normalización) de aproximadamente $\pm 15 \%$, con al menos el 95 % de la pluralidad las muestras dentro de los

60

65

criterios de sesgo ISO de aproximadamente $\pm 12\%$, y al menos el 88 % de las muestras están dentro de los criterios de sesgo ISO de aproximadamente $\pm 10\%$.

5 Estas y otras realizaciones, características y ventajas de la invención serán evidentes para los expertos en la técnica cuando se tomen con referencia a la siguiente descripción más detallada de las realizaciones de ejemplo junto con los dibujos adjuntos que se describen primero brevemente. La invención se define únicamente por las reivindicaciones adjuntas.

10 Breve descripción de los dibujos

Los dibujos adjuntos, que se incorporan en el presente documento y constituyen parte de esta especificación, ilustran realizaciones actualmente preferidas de la invención y, junto con la descripción general dada anteriormente y la descripción detallada dada a continuación, sirven para explicar las características de la invención (en las cuales los números representan elementos similares), de los cuales:

15 La figura 1A ilustra una realización de ejemplo de una vista superior de un sistema para medir una concentración de analito;

20 la figura 1B ilustra una placa de circuito de ejemplo de los componentes eléctricos dispuestos en el dispositivo de medición de analitos de la figura 1A.

La figura 2 ilustra una realización de ejemplo de una vista en despiece ordenado en perspectiva de una tira reactiva;

25 la figura 3 ilustra una realización de ejemplo de una vista superior de la tira reactiva mostrada en la figura 2;

la figura 4 ilustra una realización de ejemplo de un esquema de los componentes funcionales del medidor mostrado en la figura 1A que forman una conexión eléctrica con la tira reactiva de las figuras 2 y 3;

30 La figura 5 ilustra una realización de ejemplo de un diagrama de flujo de un procedimiento para estimar una concentración de glucosa corregida por hematocrito usando el sistema mostrado en la figura 1A;

la figura 6A ilustra una realización de ejemplo de un gráfico que muestra los voltajes de prueba aplicados por el medidor a la tira reactiva;

35 la figura 6B ilustra una realización de ejemplo de un gráfico que muestra las corrientes de prueba generadas cuando los voltajes de prueba de la figura 6A se aplican a la tira reactiva;

la figura 7 ilustra un gráfico de sesgo de los datos de prueba obtenidos con un algoritmo de corriente final;

40 la figura 8 ilustra un gráfico de sesgo de los datos de prueba obtenidos con una realización de la presente invención.

Descripción detallada de realizaciones ilustrativas

45 La siguiente descripción detallada debe leerse con referencia a los dibujos, en los que elementos similares en diferentes dibujos están numerados de manera idéntica. Los dibujos, que no están necesariamente a escala, representan realizaciones seleccionadas y no pretenden limitar el alcance de la invención. La descripción detallada ilustra a modo de ejemplo, no a modo de limitación, los principios de la invención. Esta descripción claramente permitirá a un experto en la materia hacer y usar la invención, y describe varias realizaciones, adaptaciones, variaciones, alternativas y usos de la invención, incluido lo que actualmente se cree que es el mejor modo de llevar a cabo la invención.

50 La figura 1A ilustra un sistema 100 para medir una concentración de analito en el que el sistema 100 puede incluir un medidor 102 y una tira reactiva 200. El medidor 102 puede incluir una pantalla 104, una carcasa 106, una pluralidad de botones de interfaz de usuario 108 y un puerto de tira 110. El medidor 102 puede incluir además circuitos electrónicos dentro de la carcasa 106 como se describe adicionalmente en relación con la figura 1B. Se puede insertar una porción proximal de la tira reactiva 200 en el puerto de tira 110. La pantalla 104 puede anunciar una concentración de analito, por ejemplo, la concentración de glucosa, y se puede usar para mostrar una interfaz de usuario para indicar a un usuario cómo realizar una prueba. Como se usa en el presente documento, el término "anunciar" y las variaciones en el término raíz indican que se puede proporcionar un anuncio por texto, audio, visual o una combinación de todos los modos de comunicación a un usuario, un cuidador del usuario o un proveedor de atención médica. La pluralidad de botones de interfaz de usuario 108 permite a un usuario operar el medidor 102 navegando a través del software de interfaz de usuario. La pantalla 104 puede incluir opcionalmente una luz de fondo.

65 La carcasa interior 106 dispuesta incluye, como se muestra en la figura 1B, una placa de circuito 150 con un microcontrolador 162 acoplado a una memoria 154, reloj 156, amplificador operativo 158 y conector de pantalla 160.

El amplificador operacional 158 y el microcontrolador 162 están conectados operativamente a un conector de puerto de tira 152 con contactos 152a, 152b y 152b para contacto mecánico con pistas conductoras correspondientes en la tira reactiva 200. Para facilitar la comunicación con otros dispositivos de gestión de datos, se proporciona un módulo de transceptor inalámbrico 164 para permitir la comunicación bidireccional de datos almacenado en la memoria 154 de la unidad 100. En el otro lado de la placa de circuito 150 se proporciona una fuente de energía en forma de batería (no mostrada). También se puede proporcionar un puerto de datos. Debe tenerse en cuenta que la unidad de medidor 100 está preferentemente dimensionada y configurada para ser portátil y el transceptor 164 puede usarse con una o ambas redes inalámbricas de corto alcance (por ejemplo, Bluetooth o Wi-Fi y similares) o un red inalámbrica de mayor alcance (por ejemplo, GSM, CDMA, 3G y similares).

El microcontrolador 162 puede conectarse eléctricamente al puerto de banda 152, al circuito amplificador operacional 158, al primer módulo inalámbrico 164, a la pantalla 104, a la memoria no volátil 154, al reloj 156, al puerto de datos y a los botones de la interfaz de usuario 108. Datos ingresados a través de los botones, el transceptor o El circuito de medición de glucosa puede incluir valores representativos de la concentración de analito, o en el contexto de los valores de concentración de analito junto con información, que están relacionados con el estilo de vida cotidiano de un individuo. La información, que está relacionada con el estilo de vida cotidiano, puede incluir la ingesta de alimentos, el uso de medicamentos, la realización de chequeos de salud y el estado general de salud y los niveles de ejercicio de un individuo acoplado o "etiquetado" con el valor de la concentración del analito del usuario en hora específica del día o semana.

El circuito amplificador operacional 158 puede ser dos o más amplificadores operacionales configurados para proporcionar una parte de la función de potencióstato y la función de medición de corriente. La función de potencióstato puede referirse a la aplicación de un voltaje de prueba entre al menos dos electrodos de una tira reactiva. La función de corriente puede referirse a la medición de una corriente de prueba que resulta del voltaje de prueba aplicado a la tira reactiva 200. La medición de corriente puede realizarse con un convertidor de corriente a voltaje. El microcontrolador 162 puede tener la forma de un microprocesador de señal mixta (MSP) como, por ejemplo, el Texas Instrument MSP430F2419. El TI-MSP430F2419 se puede configurar para realizar también una parte de la función de potencióstato y la función de medición de corriente. Además, el MSP430F2419 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 (ASIC).

El puerto de la tira 152 se puede configurar para formar una conexión eléctrica a la tira reactiva 200. El conector de la pantalla 160 se puede configurar para que se conecte a la pantalla 104. La pantalla 104 puede tener la forma de una pantalla de cristal líquido para informar los niveles de glucosa medidos y para facilitar entrada de información relacionada con el estilo de vida y para la manipulación de datos gráficos, resultados gráficos y video en movimiento. La pantalla 104 también puede incluir una luz de fondo. El puerto de datos puede aceptar un conector adecuado conectado a un cable de conexión, permitiendo así que la unidad de medición 100 se conecte a un dispositivo externo como una computadora personal. El puerto de datos puede ser cualquier puerto que permita la transmisión de datos como, por ejemplo, un puerto serie, USB o paralelo. El reloj 156 se puede configurar para medir el tiempo y tener la forma de un cristal oscilante.

Las figuras 2 y 3 son vistas en perspectiva en despiece ordenado y vistas superiores ensambladas, respectivamente, de la tira reactiva 200, que puede incluir siete capas dispuestas sobre un sustrato 205. Las siete capas dispuestas sobre el sustrato 205 pueden ser una capa conductora 250, una capa de aislamiento 216, una capa de reactivo 218, una capa de adhesivo 260, una capa hidrofílica 270 y una capa superior 280. La tira reactiva 200 puede fabricarse en una serie de etapas donde la capa conductora 250, la capa de aislamiento 216, la capa de reactivo 218 y la capa de adhesivo 260 se depositan secuencialmente sobre el sustrato 205 usando, por ejemplo, un procedimiento de serigrafía. La capa hidrofílica 270 y la capa superior 280 pueden disponerse de un material en rollo y laminarse sobre el sustrato 205 como un laminado integrado o como capas separadas. La tira reactiva 200 tiene una porción distal 203 y una porción proximal 204, como se muestra en la figura 2.

La tira reactiva 200 puede incluir una cámara receptora de muestras 292 a través de la cual se puede extraer una muestra de sangre. La cámara receptora de muestras 292 puede incluir una entrada en un extremo proximal de la tira reactiva 200. Se incluye una salida o ventilación de aire en la capa hidrofílica 270, como se describirá a continuación. Se puede aplicar una muestra de sangre a la entrada para llenar una cámara receptora de muestra 292 para poder medir la concentración de analito. Los bordes laterales de una porción recortada de la capa adhesiva 260 ubicada adyacente a la capa de reactivo 218 define una pared de la cámara receptora de muestra 292, como se ilustra en la figura 2. Una porción inferior o "suelo" de la cámara receptora de muestras 292 puede incluir una porción del sustrato 205, la capa conductora 250 y la capa de aislamiento 216. Una porción superior o "techo" de la cámara receptora de muestra 292 puede incluir la porción hidrofílica distal 282.

Para la tira reactiva 200, como se ilustra en la figura 2, el sustrato 205 puede usarse como una base para ayudar a soportar las capas aplicadas posteriormente. El sustrato 205 puede estar en forma de una lámina de poliéster tal como un material de tetraftalato de polietileno (PET). El sustrato 205 puede estar en formato de rollo, nominalmente 350 micrómetros de espesor por 370 milímetros de ancho y aproximadamente 60 metros de longitud.

Se requiere una capa conductora 250 para formar electrodos que pueden usarse para la medición electroquímica de glucosa. La capa conductora 250 puede estar hecha de una tinta de carbón que se imprime en pantalla sobre el sustrato 205. En un procedimiento de impresión de pantalla, la tinta de carbono se carga en una pantalla y luego se transfiere a través de la pantalla usando una escobilla de goma. La tinta de carbón impresa puede secarse utilizando
 5 aire caliente a aproximadamente 140 ° C. La tinta de carbón puede incluir resina VAGH, negro de carbón, grafito y uno o más solventes para la mezcla de resina, carbón y grafito. Más particularmente, la tinta de carbono puede incorporar una proporción adecuada de negro de humo: resina VAGH en la tinta de carbono.

Para la tira reactiva 200, la capa conductora 250 puede incluir un electrodo de referencia 210, un primer electrodo de trabajo 212, un segundo electrodo de trabajo 214, una almohadilla de contacto de referencia 211, una primera almohadilla de contacto 213, una segunda almohadilla de contacto 215, una pista de electrodo de referencia 207 , una primera pista de electrodo de trabajo 208 y una segunda pista de electrodo de trabajo 209. En la realización que se muestra en la figura 2, el electrodo de referencia 210 está ubicado entre el primer electrodo de trabajo 212 y el segundo electrodo 214 de modo que el entrecruzamiento entre el primer y el segundo electrodo de trabajo 212 y 214 se minimiza.
 10
 15

La capa conductora 250 puede formarse a partir de una tinta de carbono. La almohadilla de contacto de referencia 211, la primera almohadilla de contacto 213 y la segunda almohadilla de contacto 215 pueden configurarse para conectarse eléctricamente a un medidor de prueba. La pista de electrodo de referencia 207 proporciona una ruta eléctricamente continua desde el electrodo de referencia 210 a la almohadilla de contacto de referencia 211. De manera similar, la primera pista de electrodo de trabajo 208 proporciona una ruta eléctricamente continua desde el primer electrodo de trabajo 12 a la primera almohadilla de contacto 213. De manera similar, la segunda pista de electrodo de trabajo 209 proporciona una vía eléctricamente continua desde el segundo electrodo de trabajo 214 hasta la segunda almohadilla de contacto 215.
 20
 25

La capa de aislamiento 216 puede incluir una abertura 217 que expone una porción del electrodo de referencia 210, el primer electrodo de trabajo 212 y el segundo electrodo de trabajo 214, que puede humedecerse con una muestra líquida. El área del primer electrodo de trabajo 212, el segundo electrodo de trabajo 214 y el electrodo de referencia 210 pueden definirse como el área expuesta a la muestra líquida. Además de definir un área de electrodo, la capa de aislamiento 216 evita que una muestra de líquido toque las pistas de electrodo 207, 208 y 209. Se cree que el área funcional de un electrodo de trabajo debe definirse con precisión porque la magnitud de la corriente de prueba es directamente proporcional al área efectiva del electrodo. Como ejemplo, la capa de aislamiento 216 puede ser tinta Ercon E6110-116 Jet Black Insulayer™ que puede comprarse en Ercon, Inc. La tira reactiva en este punto puede tratarse con plasma. El plasma es creado por CA de alto voltaje a temperaturas y presiones atmosféricas. El plasma resultante, que consiste en partículas ionizadas y altamente energéticas, es arrastrado corriente abajo en una corriente de aire para impactar el sustrato. El tratamiento con plasma se utiliza para modificar la superficie de los electrodos basados en carbón serigrafados. Se cree que esta modificación de la superficie aumenta la actividad electroquímica de la superficie de carbono y aumenta la energía de la superficie de las capas impresas permitiendo una mejor adhesión entre ellas y las capas impresas posteriormente. También se cree que el tratamiento con plasma mejora la electroquímica de la superficie de carbono, lo que hace que la reacción con el mediador sea más ideal como parte de la reacción electroquímica durante un ciclo de medición.
 30
 35
 40

La capa de reactivo 218 está dispuesta en una porción de la capa conductora 250 y la capa de aislamiento 216, como se ilustra en la figura 2. En una realización, se pueden imprimir dos capas de reactivo superpuestas sobre una porción de la capa conductora 250 y la capa de aislamiento 216.
 45

La capa de reactivo 218 puede incluir productos químicos tales como una enzima y un mediador cuya selectividad reacciona con un analito de interés y un tampón para mantener un pH deseado. Por ejemplo, si se va a determinar la glucosa en una muestra de sangre, la capa de reactivo 218 puede incluir una enzima y un mediador, junto con otros componentes necesarios para la operación funcional. La capa de reactivo enzimático 18 puede incluir, por ejemplo, glucosa oxidasa, citrato trisódico, ácido cítrico, alcohol polivinílico, hidroxietilcelulosa, ferricianuro de potasio, antiespumante, cabosil, PVPVA y agua.
 50

Los ejemplos de enzimas adecuadas para su uso en la capa de reactivo incluyen glucosa oxidasa, glucosa deshidrogenasa con un cofactor de pirroloquinolina quinona (PQQ) y glucosa deshidrogenasa con un cofactor de flavina adenina dinucleótido (FAD). Un mediador de ejemplo adecuado para usar en la capa de reactivo incluye ferricianuro, que en este caso está en forma oxidada. La capa de reactivo puede configurarse para transformar físicamente la glucosa en un subproducto enzimático y en el procedimiento generar una cantidad de mediador reducido (por ejemplo, ferrocianuro) que es proporcional al valor de concentración de glucosa. Para más detalles sobre las capas de reactivos y las tiras analíticas de análisis electroquímicas en general, consulte la patente de Estados Unidos n.º 6,241,862.
 55
 60

En una realización, el área de la capa de reactivo 218 es suficientemente grande para cubrir el área completa del electrodo de referencia 210, el primer electrodo de trabajo 212 y el segundo electrodo de trabajo 214. La capa de reactivo 218 incluye un ancho y una longitud que es suficientemente grande para al menos tener en cuenta para el
 65

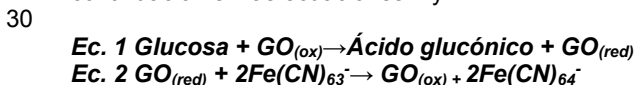
área de electrodos más grande que puede usarse en la tira reactiva 200. El ancho de la capa de reactivo 218 puede ser de aproximadamente 2 milímetros, que es más del doble del ancho de la abertura rectangular 217.

5 La capa adhesiva 260 incluye una primera almohadilla adhesiva 262, una segunda almohadilla adhesiva 264 y una tercera almohadilla adhesiva 266 y puede disponerse en la tira reactiva 200 después de la deposición de la capa de reactivo 218. Las porciones de la capa adhesiva 260 pueden alinearse para estar inmediatamente adyacentes a , táctil o parcialmente solapada con la capa de reactivo 218. La capa de adhesivo 260 puede incluir un adhesivo sensible a la presión de copolímero acrílico a base de agua que está disponible comercialmente. La capa adhesiva 260 está dispuesta sobre una porción de la capa de aislamiento 216, la capa conductora 250 y el sustrato 205. La capa adhesiva 260 une la capa hidrofílica 270 a la tira reactiva 200.

15 La capa hidrofílica 270 puede incluir una porción hidrofílica distal 272 y una porción hidrofílica proximal 274, como se ilustra en la figura 2. Se incluye un espacio 276 entre la porción hidrofílica distal 272 y la porción hidrofílica proximal 274. El espacio 276 sirve como ventilación lateral para el aire a medida que la sangre se llena. cámara receptora de muestra 292 (mostrada en la figura 3). La capa hidrofílica 270 puede ser un material de poliéster que tiene una superficie hidrofílica tal como un recubrimiento antivaho, que está disponible comercialmente en 3M.

20 La capa final que se agregará a la tira reactiva 200 es la capa superior 280, como se ilustra en las Figuras 2 y 3. La capa superior 280 puede incluir una porción transparente 282 y una porción opaca 284. La capa superior 280 está dispuesta y adherida a la capa hidrofílica 270. La capa superior 280 puede ser un poliéster que tiene un revestimiento adhesivo en un lado. Debe observarse en la figura 3 que una porción transparente 282 puede superponerse sustancialmente a la porción hidrofílica distal 272, lo que permite al usuario confirmar visualmente que la cámara receptora de muestra 292 puede estar suficientemente llena. La porción opaca 238 ayuda al usuario a observar un alto grado de contraste entre un fluido coloreado tal como, por ejemplo, sangre dentro de la cámara receptora de muestra 292 y la porción opaca 284.

La medición de glucosa por la tira de ejemplo puede basarse en la oxidación selectiva de glucosa por la enzima glucosa oxidasa (GO). Las reacciones que pueden producirse en una tira reactiva de glucosa se resumen a continuación en las ecuaciones 1 y 2.



35 Como se ilustra en la Ecuación 1, la glucosa se oxida a ácido glucónico mediante la forma oxidada de glucosa oxidasa (GO_(ox)). Cabe señalar que GO_(ox) también puede denominarse "enzima oxidada". Durante la reacción en la Ecuación 1, la enzima oxidada GO_(ox) se transforma a su estado reducido, que se denota como GO_(red) (es decir, "enzima reducida"). A continuación, la enzima reducida GO_(red) se reoxida o transforma de nuevo a GO_(ox) por reacción con Fe(CN)₆³⁻ (denominado mediador oxidado o ferricianuro) como se ilustra en la Ecuación 2. Durante la regeneración de GO_(red) volver a su estado oxidado IR_(ox), Fe(CN)₆³⁻ se reduce o transforma a Fe(CN)₆⁴⁻ (denominado mediador reducido o ferrocianuro).

45 Cuando las reacciones establecidas anteriormente se llevan a cabo con un voltaje de prueba aplicado entre dos electrodos, se puede crear una corriente de prueba mediante la reoxidación electroquímica del mediador reducido en la superficie del electrodo. Por lo tanto, dado que, en un entorno ideal, la cantidad de ferrocianuro creado durante la reacción química descrita anteriormente es directamente proporcional a la cantidad de glucosa en la muestra colocada entre los electrodos, la corriente de prueba generada sería proporcional al contenido de glucosa de la muestra . Un mediador, como el ferricianuro, es un compuesto que acepta electrones de una enzima como la glucosa oxidasa y luego dona los electrones a un electrodo. A medida que aumenta la concentración de glucosa en la muestra, también aumenta la cantidad de mediador reducido formado; por lo tanto, existe una relación directa entre la corriente de prueba, resultante de la reoxidación del mediador reducido, y la concentración de glucosa. En particular, la transferencia de electrones a través de la interfaz eléctrica da como resultado el flujo de una corriente de prueba (2 moles de electrones por cada mol de glucosa que se oxida). La corriente de prueba resultante de la introducción de glucosa puede, por lo tanto, se conoce como corriente de glucosa.

55 La figura 4 muestra un esquema simplificado del medidor 102 en interfaz con la tira reactiva 200. El medidor 102 puede incluir un conector de referencia 180, un primer conector 182 y un segundo conector 184, que forman respectivamente una conexión eléctrica al contacto de referencia 211, el primer contacto 213 y el segundo contacto 215. Los tres conectores antes mencionados son parte del puerto de la tira 110. Al realizar una prueba, una primera fuente de voltaje de prueba 186 (del circuito de la figura 1B) puede aplicar un voltaje de prueba V_{WE2} entre el segundo electrodo de trabajo 214 y el electrodo de referencia 210. Como resultado de la tensión de prueba V_{WE2} , el medidor 102 (a través del microprocesador) puede medir una corriente de prueba I_{WE2} en el segundo electrodo de trabajo. De manera similar, una segunda fuente de voltaje de prueba 188 (del circuito de la figura 1B) aplica un voltaje de prueba V_{WE1} entre el primer electrodo de trabajo 212 y el electrodo de referencia 210. Como resultado del voltaje de prueba V_{WE1} , el medidor 102 puede medir una corriente de prueba I_{WE1} . En una realización, el voltaje de prueba V_{WE2} y el segundo voltaje de prueba V_{WE1} pueden ser aproximadamente iguales.

Con referencia a la figura 5, a continuación se describirá un procedimiento 300 para determinar una concentración de analito corregida por hematocrito (por ejemplo, glucosa) que usa el medidor 102 y las tiras reactivas 200 mencionadas anteriormente.

- 5 En la etapa del ejemplo 310, se proporcionan el medidor 102 y la tira reactiva 200. El medidor 102 puede incluir circuitos electrónicos que pueden usarse para aplicar un primer y segundo voltaje de prueba a la tira reactiva y para medir la corriente que fluye a través del segundo electrodo de trabajo 214 y el primer electrodo de trabajo 212, respectivamente, como parte de la transformación de $GO_{(red)}$ volver a su estado oxidado $IR_{(ox)}$ mediante el procedimiento electroquímico de la tira reactiva ilustrada en las Ecuaciones 1 y 2. El medidor 102 también puede
10 incluir un procesador de señal 162 con un conjunto de instrucciones para el procedimiento de determinación de una concentración de analito en una muestra de fluido como se describe en el presente documento.

La figura 6A es un gráfico de ejemplo de un voltaje de prueba aplicado a la tira reactiva 200. Antes de aplicar una muestra de fluido biológico a la tira reactiva 200, el medidor de prueba 102 está en un modo de detección de fluido
15 en el que se aplica un primer voltaje de prueba de aproximadamente 400 milivoltios entre segundo electrodo de trabajo 214 y electrodo de referencia 210. Se aplica, preferentemente, un segundo voltaje de prueba de aproximadamente 400 milivoltios simultáneamente entre el primer electrodo de trabajo 212 y el electrodo de referencia 210. Como alternativa, el segundo voltaje de prueba también se puede aplicar simultáneamente a tal tiempo que un intervalo de tiempo de la aplicación del primer voltaje de prueba se superpone con un intervalo de tiempo en la aplicación del segundo voltaje de prueba. El medidor de prueba puede estar en modo de detección de fluido durante el intervalo de tiempo de detección de fluido t_{FD} antes de la detección de fluido fisiológico a tiempo t_0 . En el modo de detección de fluido, el medidor de prueba 102 determina cuándo se aplica un fluido a la tira reactiva 200 en la etapa de ejemplo 320 de modo que el fluido humedezca el segundo electrodo de trabajo 214 y el electrodo de referencia 210. Una vez que el medidor de prueba 102 reconoce que el fluido fisiológico se ha aplicado porque
20 de, por ejemplo, un aumento suficiente en la corriente de prueba medida en el segundo electrodo de trabajo 214, el medidor de prueba 102 asigna un segundo marcador cero en el momento t_0 e inicia el intervalo de tiempo de prueba t_r . Al finalizar el intervalo de tiempo de prueba t_r , se elimina el voltaje de prueba. Para simplificar, la figura 6A solo muestra el primer voltaje de prueba aplicado a la tira reactiva 200.

La figura 6B es un gráfico de ejemplo de transiciones de corriente (es decir, la respuesta de corriente eléctrica medida en microamperios en función del tiempo) que se miden cuando los voltajes de prueba de la figura 6A se aplican a la tira reactiva 200. Las corrientes de prueba I_i obtenidas a partir de los transiciones actuales son generalmente indicativos de la concentración de analito en la muestra como se describirá en la etapa de ejemplo 370 a continuación. Con referencia a las Figuras 5 y 6A, en la etapa de ejemplo 330, se aplica el primer voltaje de prueba entre el segundo electrodo de trabajo 214 y el electrodo de referencia 210 y se aplica un segundo voltaje de prueba entre el primer electrodo de trabajo 212 y el electrodo de referencia 210 en el momento t_0 . En la etapa de ejemplo 340, una primera corriente de prueba I_1 , una segunda corriente de prueba I_2 , una tercera corriente de prueba I_3 y una cuarta corriente de prueba I_4 se miden a veces t_2 , t_3 , t_4 y t_5 , respectivamente, en el segundo electrodo de trabajo 214. Estas corrientes I_i donde $i = 1, 2, 3, 4 \dots n$ se almacenan o registran en la unidad de memoria del medidor para su análisis. En la etapa de ejemplo 340, una quinta corriente de prueba I_5 también se mide en el tiempo t_6 en el primer electrodo de trabajo 212. Los voltajes de prueba primero y segundo aplicados a la tira reactiva 200 son generalmente de aproximadamente +100 milivoltios a aproximadamente +600 milivoltios. En una realización en la que los electrodos incluyen tinta de carbón y el mediador es ferricianuro, el voltaje de prueba es de aproximadamente +400 milivoltios. Otras combinaciones de mediador y material de electrodo requerirán diferentes voltajes de prueba. La duración de los voltajes de prueba suele ser de unos 5 segundos. Por lo general, el tiempo t_i se mide en relación con el tiempo t_0 . En la práctica, cada corriente de prueba I_i es el promedio de un conjunto de mediciones obtenidas en un intervalo corto, por ejemplo, cinco mediciones obtenidas en intervalos de 0,01 segundos a partir de t_{i-1} , donde i oscila entre 1 y al menos 6.

50 Con referencia a la figura 5 en la etapa de ejemplo 350, se puede determinar una concentración de glucosa corregida por hematocrito con la siguiente ecuación que utiliza el transitorio actual medido a partir de la transformación de $GO_{(red)}$ volver a su estado oxidado $IR_{(ox)}$:

55

60

65

$$G = \frac{\left(\frac{a \cdot I_5 + b}{\left(\frac{c \cdot \left(\frac{I_2 - I_1}{d} \right) + e}{f \cdot (I_2 \cdot I_1) + g} \right) * \left(\frac{h \cdot \left(\frac{I_4 - I_3}{k} \right) + p}{q \cdot (I_4 \cdot I_3) + s} \right)} \right)}{\text{pendiente}} \quad \text{intersección}$$

Ec.

3

en la que:

G es la concentración de glucosa corregida por el hematocrito;

I₁ es la primera corriente de prueba;

I₂ es la segunda corriente de prueba;

I₃ es la tercera corriente de prueba;

I₄ es la segunda corriente de prueba;

I₅ es la tercera corriente de prueba;

a, b, c, d, e, f, g, h, k, p, q y **s** son constantes derivadas empíricamente;

intersección es un valor de intersección determinado a partir de una regresión lineal de un gráfico de

$$\frac{a \cdot I_5 + b}{\left(\frac{c \cdot \left(\frac{I_2 - I_1}{d} \right) + e}{f \cdot (I_2 \cdot I_1) + g} \right) * \left(\frac{h \cdot \left(\frac{I_4 - I_3}{k} \right) + p}{q \cdot (I_4 \cdot I_3) + s} \right)}$$

frente a una concentración de glucosa de referencia.

En una realización preferida, la intersección puede ser generalmente igual a aproximadamente -2,86; y

Pendiente es un valor de pendiente determinado a partir de una regresión lineal de un gráfico de

$$\frac{a \cdot I_5 + b}{\left(\frac{c \cdot \left(\frac{I_2 - I_1}{d} \right) + e}{f \cdot (I_2 \cdot I_1) + g} \right) * \left(\frac{h \cdot \left(\frac{I_4 - I_3}{k} \right) + p}{q \cdot (I_4 \cdot I_3) + s} \right)}$$

frente a la concentración de glucosa de referencia.

En una realización preferida, la pendiente puede ser generalmente igual a aproximadamente -0,000545.

En una realización preferida, la primera corriente de prueba **I₁** puede medirse entre aproximadamente 1,98 segundos y aproximadamente 2,26 segundos después del tiempo **t₀**, segunda corriente de prueba **I₂** puede medirse entre aproximadamente 2,90 segundos y aproximadamente 2,98 segundos después del tiempo **t₀**, tercera corriente de prueba **I₃** puede medirse entre aproximadamente 3,01 segundos y aproximadamente 3,09 segundos después del tiempo **t₀**, la cuarta corriente de prueba puede medirse aproximadamente entre 0,95 segundos y aproximadamente

1,03 segundos después del tiempo t_0 y la corriente de la quinta prueba puede medirse entre aproximadamente 4,74 segundos y aproximadamente 4,82 segundos después del tiempo t_0 .

En la realización preferida, **a** es de aproximadamente 0,0158 a aproximadamente 0,0162, **b** es de aproximadamente 3,55 a aproximadamente 3,59, **c** es de aproximadamente 24.2 a aproximadamente 24.6, **d** es de aproximadamente 71,1 a aproximadamente 71,5, **e** es de aproximadamente 6,89 a aproximadamente 6,93, **f** es de aproximadamente 0,27 a aproximadamente 0,31, **g** es de aproximadamente 81,8 a aproximadamente 82,2, **h** es de aproximadamente 102 a aproximadamente 104, **k** es de aproximadamente -453 a aproximadamente -455, **p** es de aproximadamente -0,0686 a aproximadamente -0,0690 y **q** es de aproximadamente 30,2 a aproximadamente 30,6.

En la etapa de ejemplo 360, la concentración de glucosa corregida por el hematocrito puede anunciarse en el medidor 102.

Ejemplo 1: Determinación de glucosa corregida por hematocrito

Se analizó un lote de tiras reactivas con 10776 muestras de sangre completa que tenían tres concentraciones diferentes de glucosa (es decir, 50 mg/dl, 150 mg/dl y 450 mg/dl) y niveles de hematocrito que oscilaban entre el 29 y el 56 %. Las corrientes de prueba se midieron en el segundo electrodo de trabajo a 0,99, 2,22, 2,94 y 3,05 segundos y en el primer electrodo de trabajo a 4,78 segundos. La concentración de glucosa corregida por el hematocrito se determinó para cada punto de datos como se describió previamente con el procedimiento 300 (es decir, sin período de reacción antes de la aplicación de los voltajes de prueba).

También se determinó una concentración de glucosa no corregida para el mismo conjunto de muestras de sangre completa que el anterior (es decir, 10776 muestras de sangre completa) que tienen tres concentraciones de glucosa diferentes (es decir, 50 mg/dl, 150 mg/dl y 450 mg/dl) y hematocrito. niveles que van del 29 al 56 %. Se usó el mismo lote de tiras reactivas. Se midió y registró una corriente de prueba a los 5 segundos (en lo sucesivo denominada "corriente final") para cada muestra. La concentración de glucosa no corregida se determinó a partir de una tabla de curva de calibración almacenada en el medidor. Se puede generar una curva de calibración a partir de los datos de la corriente final graficando la corriente final en función de la concentración de glucosa conocida medida en un instrumento de referencia.

El sesgo, que es una estimación del error relativo en la medición de glucosa, se calculó a continuación para cada concentración de glucosa determinada con los tres procedimientos descritos en los Ejemplos 1 y 2 (es decir, corriente de punto final, procedimiento 300 y procedimiento 400). El sesgo para cada concentración de glucosa se determinó con ecuaciones de la forma:

Ec. 4 $Sesgo_{abs} = G_{calculado} - G_{referencia}$ para $G_{referencia}$ menor que 75 mg/dl de glucosa y con un sesgo objetivo de aproximadamente 15 mg/dl o aproximadamente 20 % y

Ec. 5 $\% Sesgo = \frac{G_{calculado} - G_{referencia}}{G_{referencia}}$ para $G_{referencia}$ mayor que o igual a 75 mg/dl

glucosa y con un objetivo de sesgo de aproximadamente 15 mg/dl o aproximadamente 20 %;

en la que **Sesgo_{abs}** es sesgo absoluto,

% Sesgo es un sesgo porcentual,

G_{calculado} es la concentración de glucosa determinada por uno de los tres procedimientos descritos en los Ejemplos 1 y 2 y

G_{referencia} es la concentración de glucosa de referencia.

Hay que destacar que los límites para $G_{referencia}$ en el que se aplican la ecuación 4 y la ecuación 5 varían según el objetivo de sesgo. Por ejemplo, si el objetivo de sesgo es 12 mg/dl o 15 %, entonces la ecuación 4 se usa para $G_{referencia}$ menos de 80 mg/dl de glucosa y la ecuación 5 se usa para $G_{referencia}$ mayor o igual a 80 mg/dl.

Las figuras 7 y 8 ilustran gráficos de sesgo de sesgo frente a porcentaje de hematocrito. La figura 7 ilustra el gráfico de sesgo de datos en el que se usó la corriente final para determinar la concentración de glucosa. La medición de la corriente final aplicada en un lote experimental de tiras que se cree que tienen interferencia de hematocrito. Se cree que la interferencia introduce un sesgo como fuente de error adicional en la lectura de concentración de glucosa. Este sesgo es aparentemente aproximadamente cero en el hematocrito nominal (42 %). Hacia un hematocrito más bajo, el sesgo introducido es aproximadamente 1 mg/dl por cada porcentaje de hematocrito más bajo que el nominal

y - 1 mg/dl por cada porcentaje de hematocrito más alto que el nominal. Se cree que este error es lo suficientemente grande en las esquinas (al 30 % y 55 %) de este lote de tiras para impactar la precisión de la tira.

5 La figura 8 ilustra el gráfico de sesgo de datos determinado por el procedimiento 300. Se cree que la realización preferida aplana la respuesta de hematocrito de la tira de ejemplo en un grado suficiente como se muestra a continuación en la Tabla 1. Se desarrolló un algoritmo anterior en un intento de resolver esto. problema, que también eliminó en gran medida el sesgo de hematocrito. Desafortunadamente, dicho enfoque anterior sufrió un gran problema de precisión y no funcionó como una implementación de código de calibración única. El enfoque preferido, por otro lado, funciona bien en la tira de ejemplo que utiliza un único código de calibración y no aumenta la desviación estándar para ninguna división HCT/YSi.

Los datos de las figuras 7 y 8 también pueden presentarse como un porcentaje que cae dentro de diferentes criterios de sesgo de ISO (Organización Internacional de Normalización), como se ilustra en la Tabla 1 a continuación.

15 Tabla 1: Resumen de los resultados de sesgo

Criterios de sesgo ISO aprox. (mg/dl o %)	Porcentaje dentro de los criterios de sesgo para el algoritmo de punto final (referencia)	Porcentaje dentro de los criterios de sesgo para el procedimiento 300
+/- 15 mg/dl o 20 %	94,1	97,9
+/- 12 mg/dl o 15 %	81,8	94,5
+/- 10 mg/dl o 12 %	71,4	88,4

25 Los datos en la Tabla 1 indican un aumento en el porcentaje de datos cuando se usa el procedimiento 300 para corregir los datos para el efecto del hematocrito que cae dentro de cada criterio de sesgo ISO en comparación con un procedimiento referencial.

30 Como se ha señalado anteriormente, un microprocesador puede programarse para llevar a cabo generalmente los pasos de varios procedimientos descritos en el presente documento. El microprocesador puede ser parte de un dispositivo en particular, como, por ejemplo, un medidor de glucosa, una pluma de insulina, una bomba de insulina, un servidor, un teléfono móvil, una computadora personal o un dispositivo móvil de mano. Además, los diversos procedimientos descritos en el presente documento pueden usarse para generar códigos de software utilizando herramientas de desarrollo de software estándar como, por ejemplo, Visual Studio 6.0, C o C ++ (y sus variantes), Windows 2000 Server y SQL Server 2000 Sin embargo, los procedimientos pueden transformarse a otros lenguajes de software dependiendo de los requisitos y la disponibilidad de nuevos lenguajes de software para codificar los procedimientos. Además, los diversos procedimientos descritos, una vez transformados en códigos de software adecuados, pueden incorporarse en cualquier medio de almacenamiento legible por computadora que, cuando es ejecutado por un microprocesador o computadora adecuado, sea operable para llevar a cabo las etapas descritas en estos procedimientos junto con cualquier otra etapa necesaria.

45 Si bien la invención se ha descrito en términos de variaciones particulares y figuras ilustrativas, los expertos en la materia reconocerán que la invención no se limita a las variaciones o figuras descritas. Además, cuando los procedimientos y etapas descritos anteriormente indican ciertos eventos que ocurren en cierto orden, los expertos en la materia reconocerán que el orden de ciertos pasos puede modificarse y que dichas modificaciones están de acuerdo con las variaciones de la invención. Además, algunos de los pasos se pueden realizar simultáneamente en un procedimiento paralelo cuando sea posible, así como también de forma secuencial como se describió anteriormente. Por lo tanto, en la medida en que haya variaciones de la invención, que están dentro del alcance de la divulgación o equivalentes a las invenciones encontradas en las reivindicaciones, se pretende que la presente patente cubra también esas variaciones.

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento (300) para determinar una concentración de glucosa mensurable con un sistema que tiene una tira reactiva y un medidor que tiene un circuito de prueba que incluye un microprocesador, comprendiendo el procedimiento:
- 5 aplicar (330), con el circuito de prueba, un primer voltaje de prueba entre un electrodo de referencia y un segundo electrodo de trabajo recubierto con una capa de reactivo que tiene un mediador dispuesto sobre la tira reactiva y aplicando un segundo voltaje de prueba entre el electrodo de referencia y un primer electrodo de trabajo recubierto con una capa de reactivo que tiene un mediador dispuesto sobre el mismo;
- 10 medir una primera corriente de prueba, una segunda corriente de prueba, una tercera corriente de prueba y una cuarta corriente de prueba en el segundo electrodo de trabajo después de aplicar una muestra de sangre a la tira reactiva para provocar una transformación de glucosa en la sangre de una forma de enzima a otra forma de enzima y generar una corriente por una reoxidación electroquímica de un mediador reducido;
- 15 medir una quinta corriente de prueba en el primer electrodo de trabajo;
- determinar (350), con el microprocesador, una concentración de glucosa basada en las corrientes de prueba primera, segunda, tercera, cuarta y quinta; y opcionalmente, anunciar (360) la concentración de glucosa.
- 20 2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el electrodo de referencia, el primer electrodo y los segundos electrodos están dispuestos en un solo plano.
- 25 3. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la primera corriente de prueba se mide de aproximadamente 2,18 a aproximadamente 2,26 segundos después del inicio de la medición.
4. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la segunda corriente se mide desde aproximadamente 2,90 hasta aproximadamente 2,98 segundos después del inicio de la medición.
- 30 5. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la tercera corriente se mide desde aproximadamente 3,01 a aproximadamente 3,09 segundos después del inicio de la medición.
6. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la cuarta corriente se mide desde aproximadamente 0,95 a aproximadamente 1,03 segundos después del inicio de la medición.
- 35 7. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la quinta corriente se mide de aproximadamente 4,74 a aproximadamente 4,82 segundos después del inicio de la medición.
- 40 8. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la concentración de glucosa comprende un valor obtenido con una ecuación de la forma:

$$G = \frac{\left(\frac{a * I_5 + b}{\left(\frac{c * \left(\frac{I_2 - I_1}{d} \right) + e}{f * (I_2 * I_1) + g} \right) * \left(\frac{h * \left(\frac{I_4 - I_3}{k} \right) + p}{q * (I_4 * I_3) + s} \right)} \right)}{\textit{intersección}} - \textit{intersección}$$

- 60 en la que:
- G comprende la concentración de glucosa;
- 65 I₁ comprende la primera corriente de prueba;

I_2 comprende la segunda corriente de prueba;

I_3 comprende la tercera corriente de prueba;

5 I_4 comprende la cuarta corriente de prueba;

I_5 comprende la quinta corriente de prueba;

a, b, c, d, e, f, g, h, k, p, q y s son constantes derivadas empíricamente;

10

la intersección comprende un valor de intersección determinado a partir de una regresión lineal de una gráfica de

15

$$\frac{a \cdot I_5 + b}{\left(\frac{c \cdot \left(\frac{I_2 - I_1}{d} \right) + e}{f \cdot (I_2 \cdot I_1) + g} \right) * \left(\frac{h \cdot \left(\frac{I_4 - I_3}{k} \right) + p}{q \cdot (I_4 \cdot I_3) + s} \right)}$$

20

frente a una concentración de glucosa de referencia; y

pendiente comprende un valor de pendiente determinado a partir de una regresión lineal de un gráfico de

25

30

$$\frac{a \cdot I_5 + b}{\left(\frac{c \cdot \left(\frac{I_2 - I_1}{d} \right) + e}{f \cdot (I_2 \cdot I_1) + g} \right) * \left(\frac{h \cdot \left(\frac{I_4 - I_3}{k} \right) + p}{q \cdot (I_4 \cdot I_3) + s} \right)}$$

35

frente a la concentración de glucosa de referencia.

40

9. El procedimiento de la reivindicación 8, en el que a comprende de aproximadamente 0,0158 a aproximadamente 0,0162, b comprende de aproximadamente 3,55 a aproximadamente 3,59, c comprende de aproximadamente 24,2 a aproximadamente 24,6, d comprende de aproximadamente 71,1 a aproximadamente 71,5, e comprende de aproximadamente 6,89 a aproximadamente 6,93, f comprende de aproximadamente 0,27 a aproximadamente 0,31, g comprende de aproximadamente 81,8 a aproximadamente 82,2, h comprende de aproximadamente 102 a aproximadamente 104, k comprende de aproximadamente -453 a aproximadamente -455, p comprende de aproximadamente -0,0686 a aproximadamente -0,0690 y q comprende de aproximadamente 30,2 a aproximadamente 30,6.

45

10. Un sistema de medición de analitos (100) para medir la concentración de glucosa en una muestra de sangre de un usuario, comprendiendo el sistema (100):

50

una tira reactiva (200) que incluye un sustrato (205) que tiene un electrodo de referencia (210), un primer electrodo de trabajo (212) y un segundo electrodo de trabajo (214) recubierto con una capa de reactivo (218) que tiene un mediador dispuesto sobre el mismo, electrodos (210, 212, 214) que se conectan a las almohadillas de contacto correspondientes (211, 213, 215); y

55

un medidor de analito (102) que tiene un microprocesador (162) y un circuito de prueba (150) en conexión con un puerto de tira reactiva (110) que recibe las almohadillas de contacto (211, 213, 215) de la tira reactiva (200) para que el medidor (102) está configurado para aplicar un voltaje de prueba después del depósito de la muestra de sangre en los electrodos (210, 212, 214) para inducir una transformación electroquímica de la muestra de sangre próxima a los electrodos (210, 212, 214) y determinar una concentración de glucosa corregida por hematocrito de la muestra de sangre de las corrientes de prueba primera, segunda, tercera y cuarta medidas en el segundo electrodo de trabajo (214) y una quinta corriente de prueba en el primer electrodo de trabajo (212), en el primero, segundo, tercero, cuarto y quinto intervalos discretos después de la aplicación del voltaje de prueba por el medidor (102).

60

65

11. El sistema de la reivindicación 10, en el que la primera corriente de prueba comprende una corriente medida de aproximadamente 2,18 a aproximadamente 2,26 segundos después del inicio de la medición; la segunda corriente comprende una corriente medida desde aproximadamente 2,90 hasta aproximadamente 2,98 segundos después del inicio de la medición; la tercera corriente comprende una corriente medida de aproximadamente 3,01 a

aproximadamente 3,09 segundos después del inicio de la medición; la cuarta corriente comprende una corriente medida de aproximadamente 0,95 a aproximadamente 1,03 segundos después del inicio de la medición; y la quinta corriente comprende una corriente medida de aproximadamente 4,74 a aproximadamente 4,82 segundos después del inicio de la medición.

5 12. El procedimiento de la reivindicación 8 o la reivindicación 9, en el que la pendiente comprende un valor de aproximadamente menos 0,000545 y la intersección comprende un valor de aproximadamente menos 2,86.

10

15

20

25

30

35

40

45

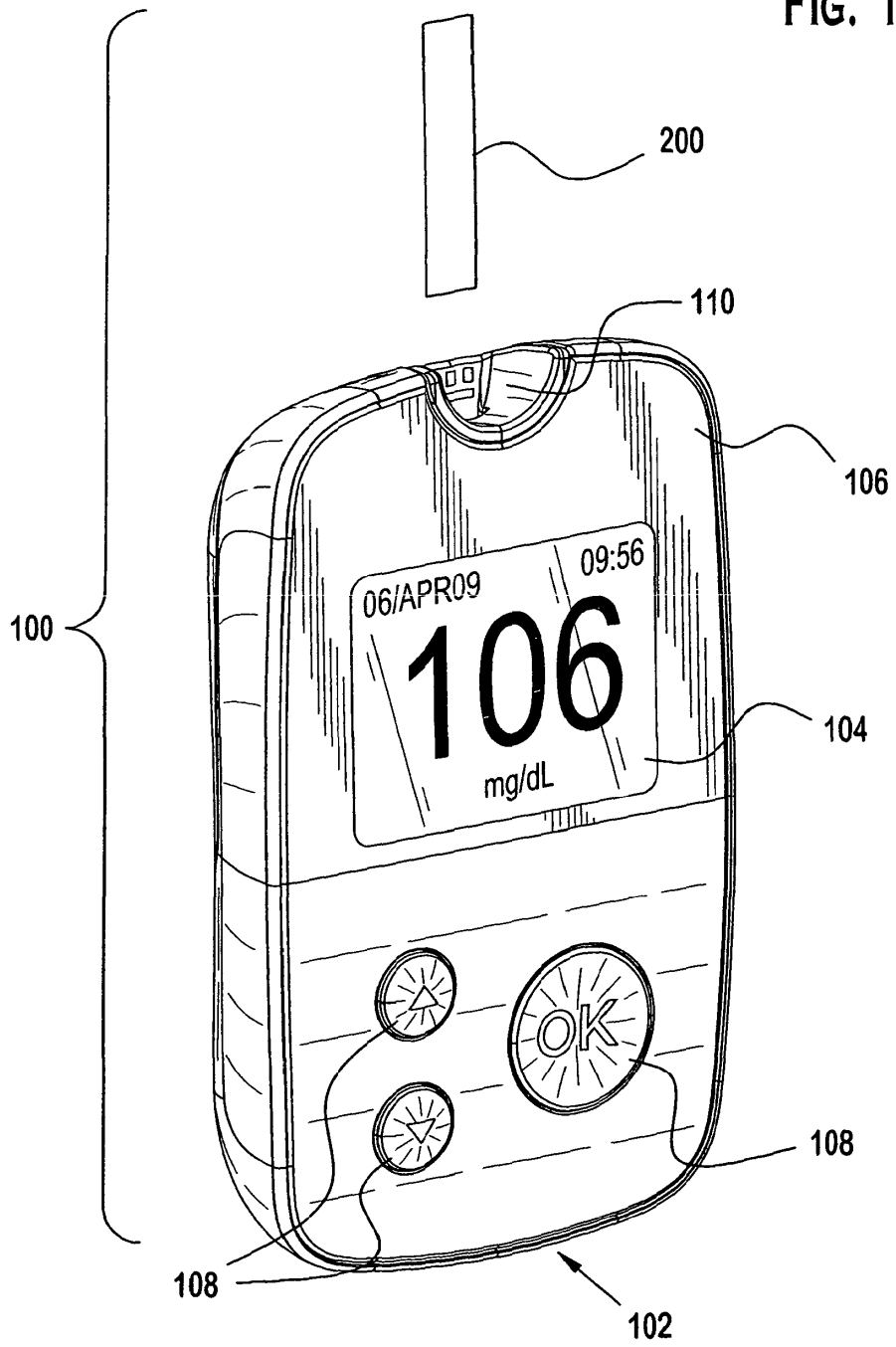
50

55

60

65

FIG. 1A



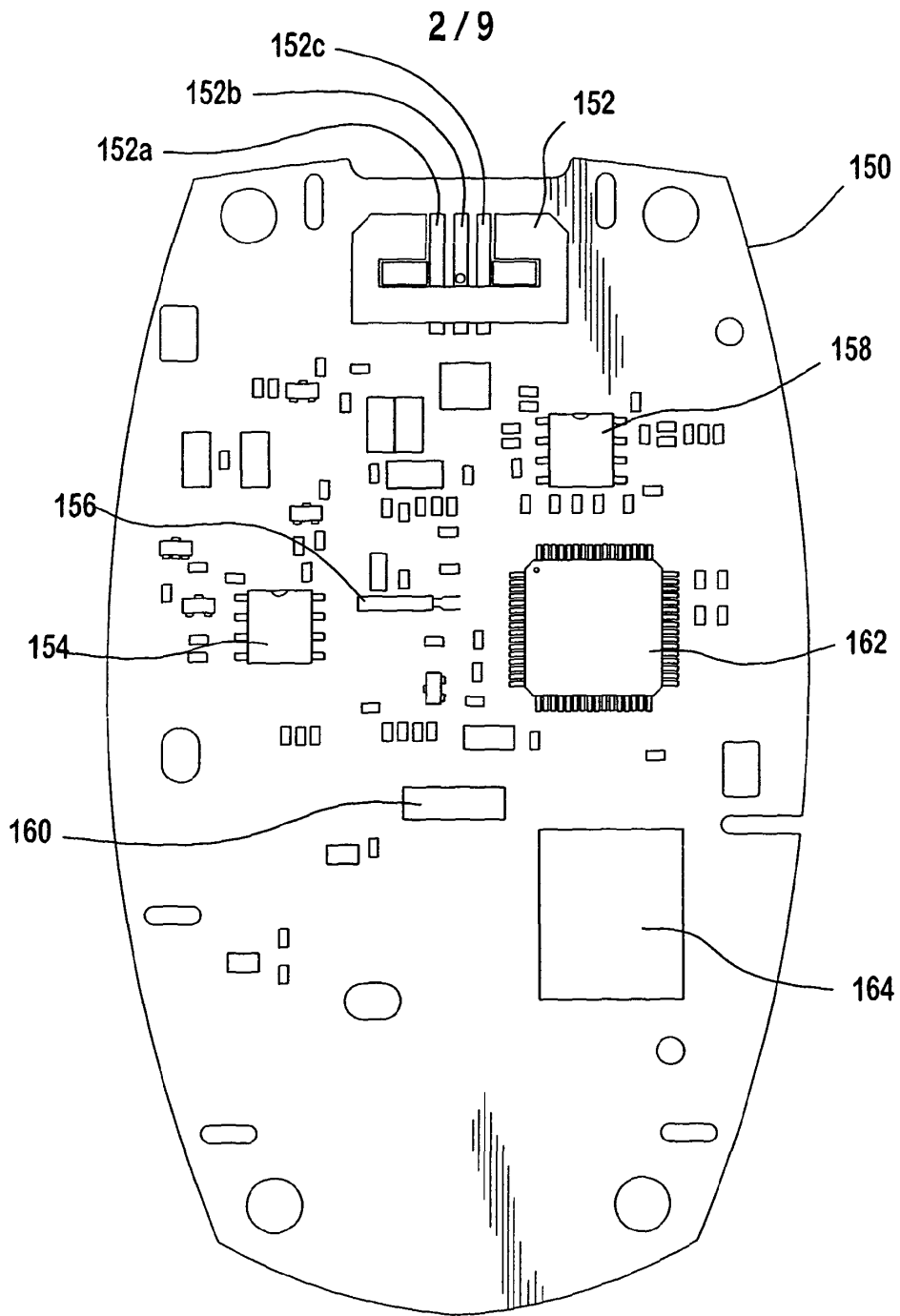


FIG. 1B

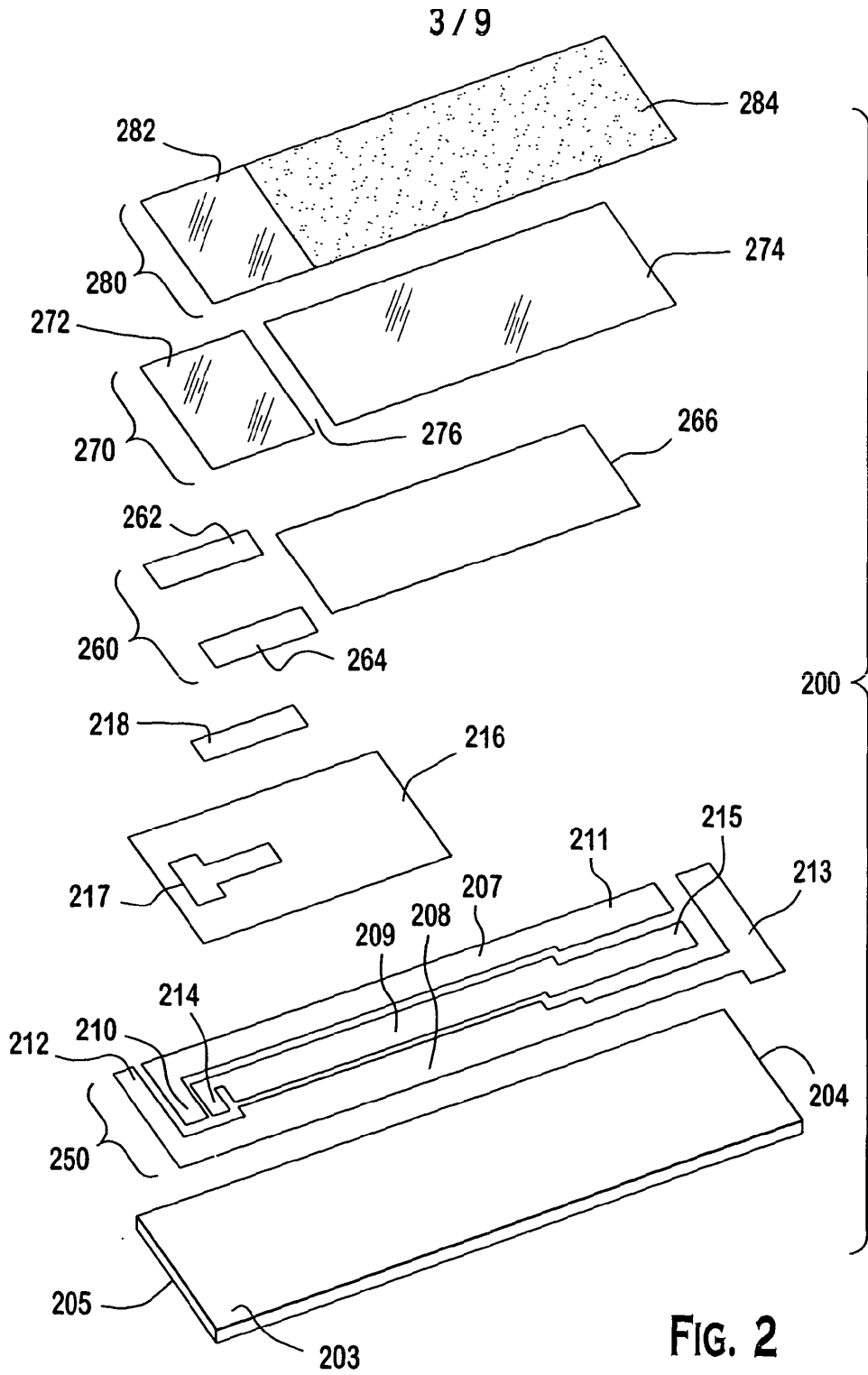


FIG. 2

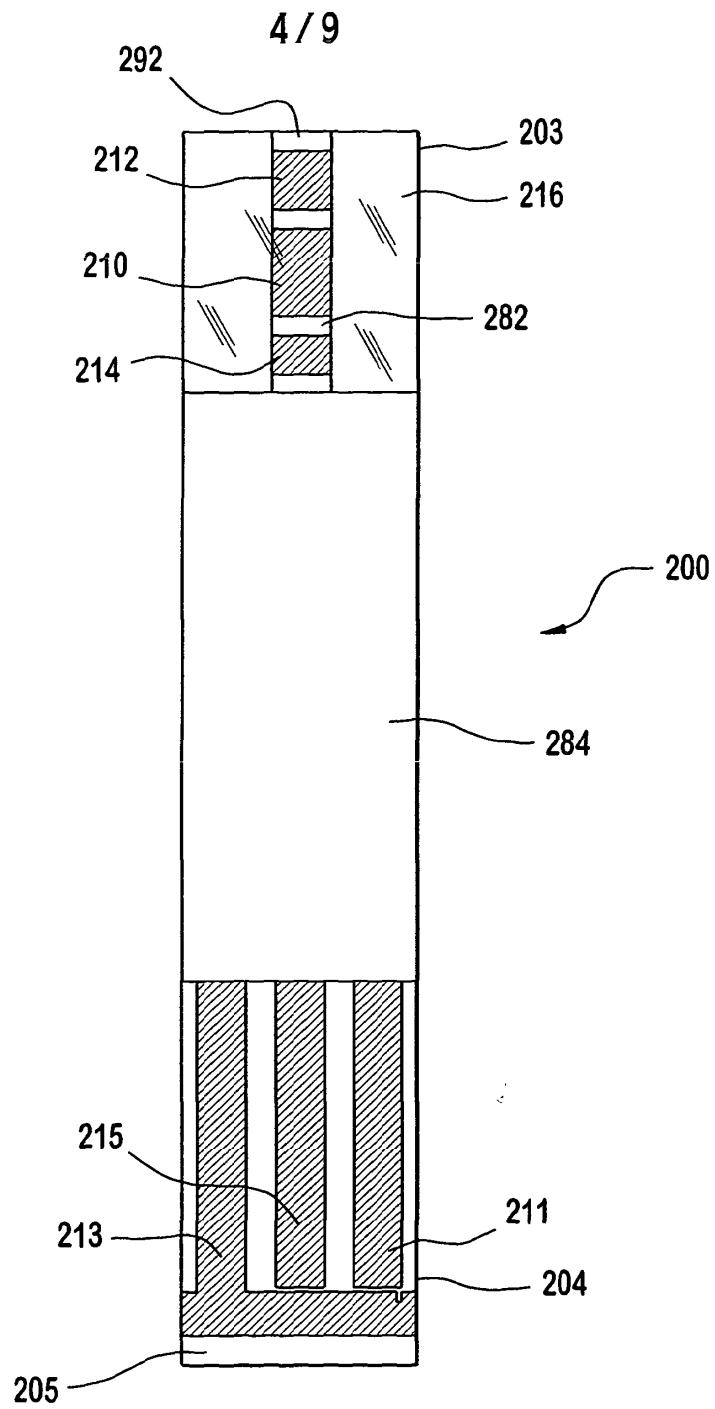


FIG. 3

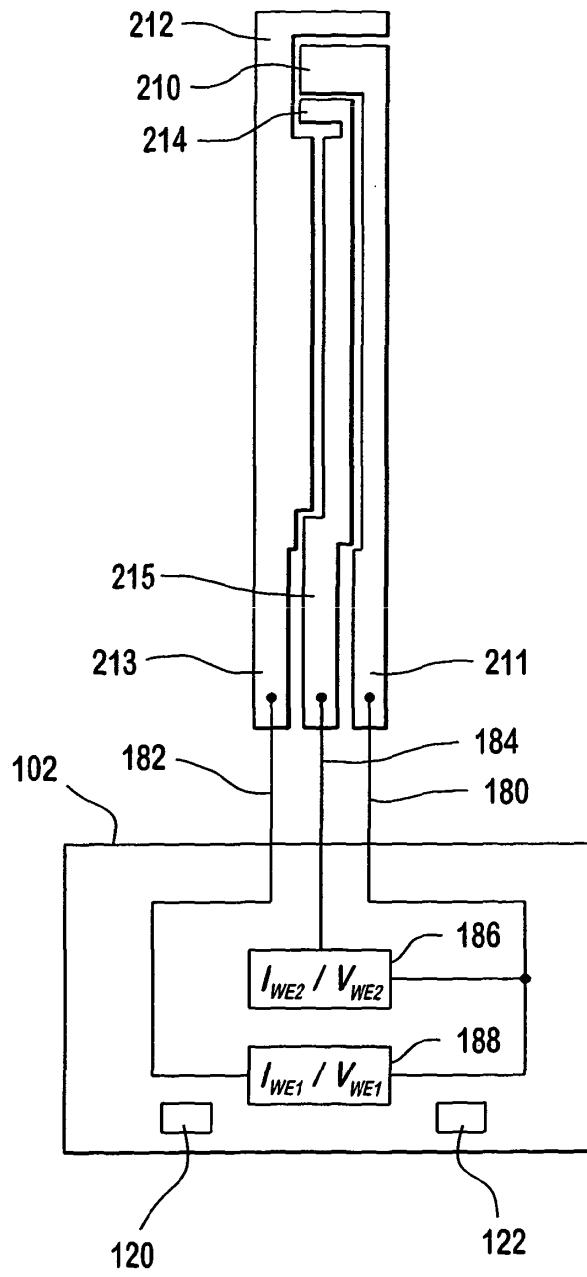


FIG. 4

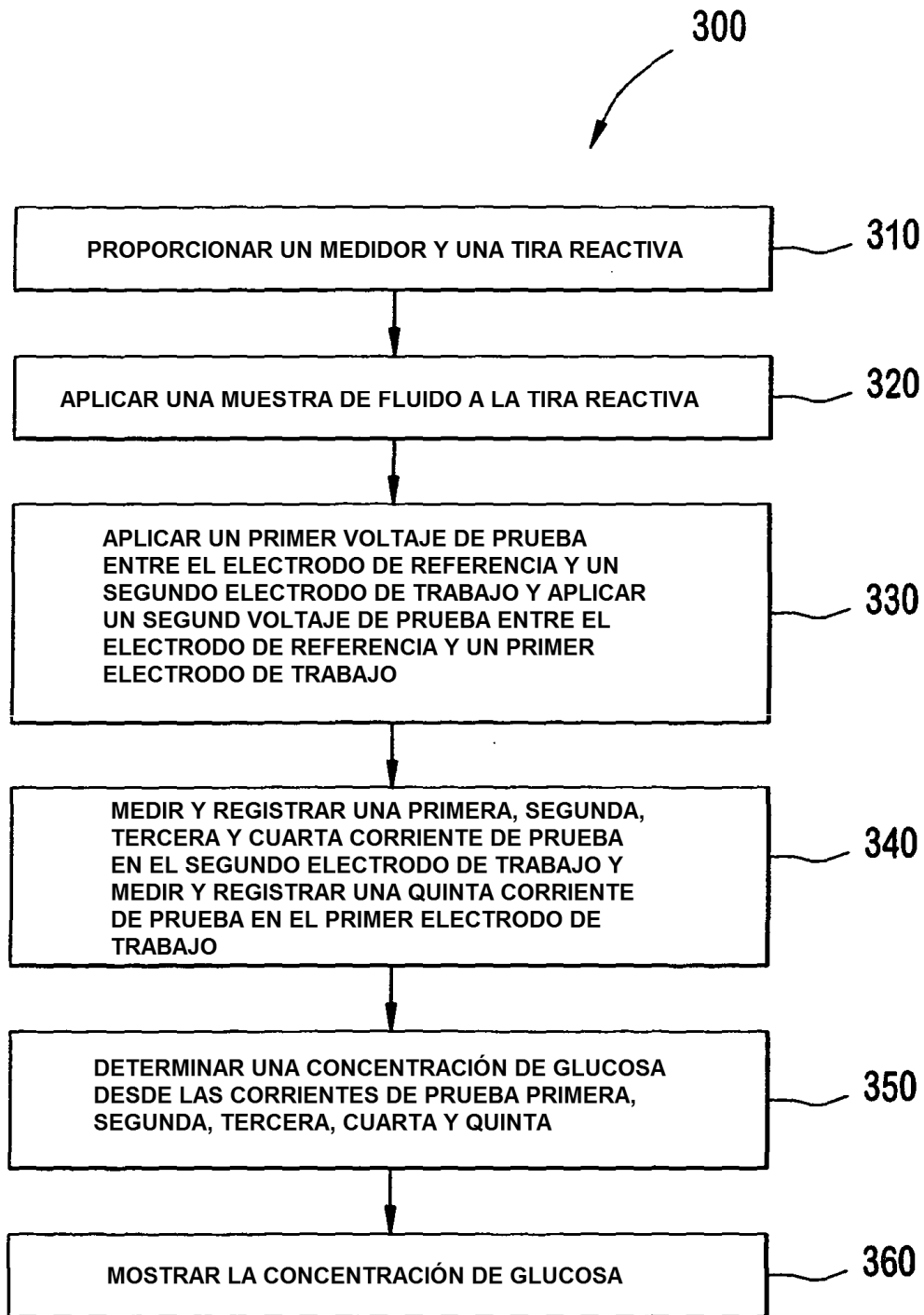


FIG. 5

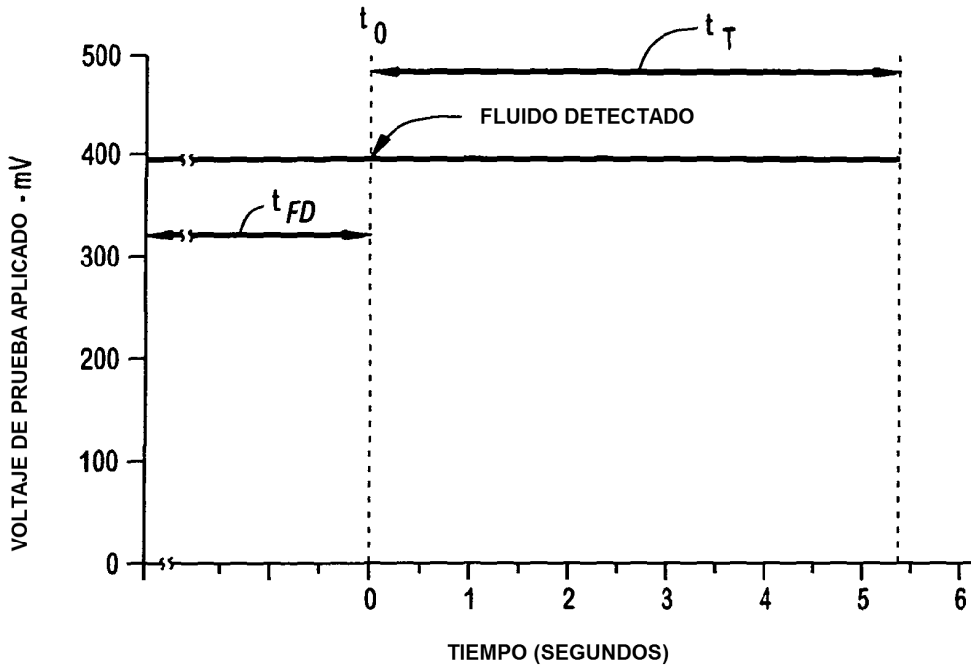


FIG. 6A

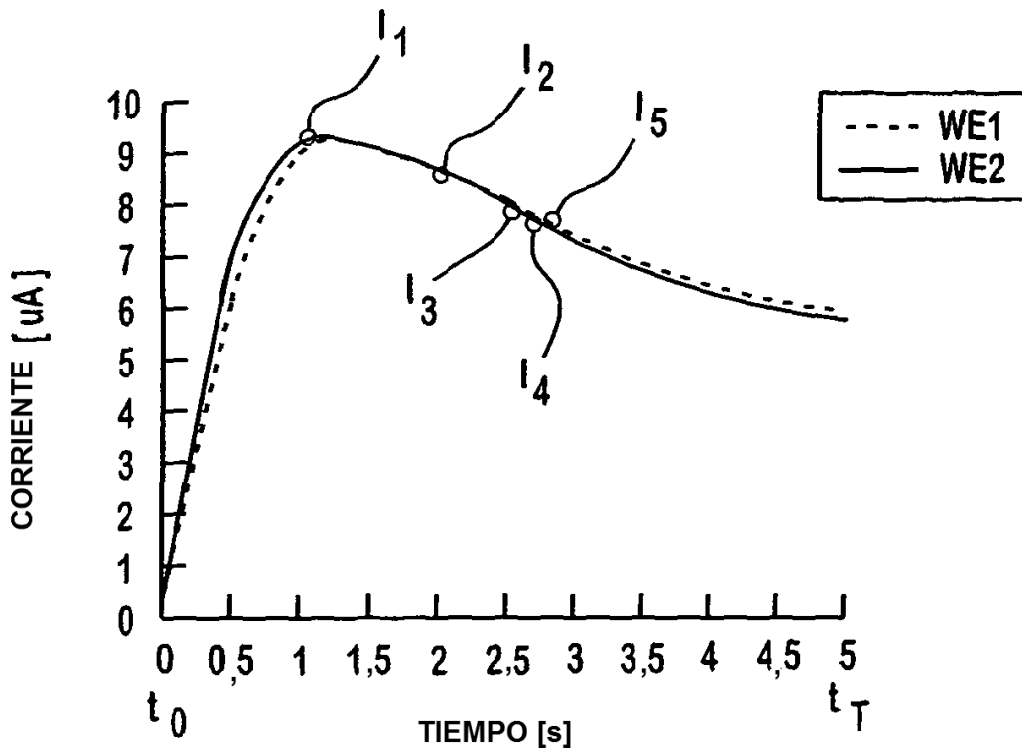
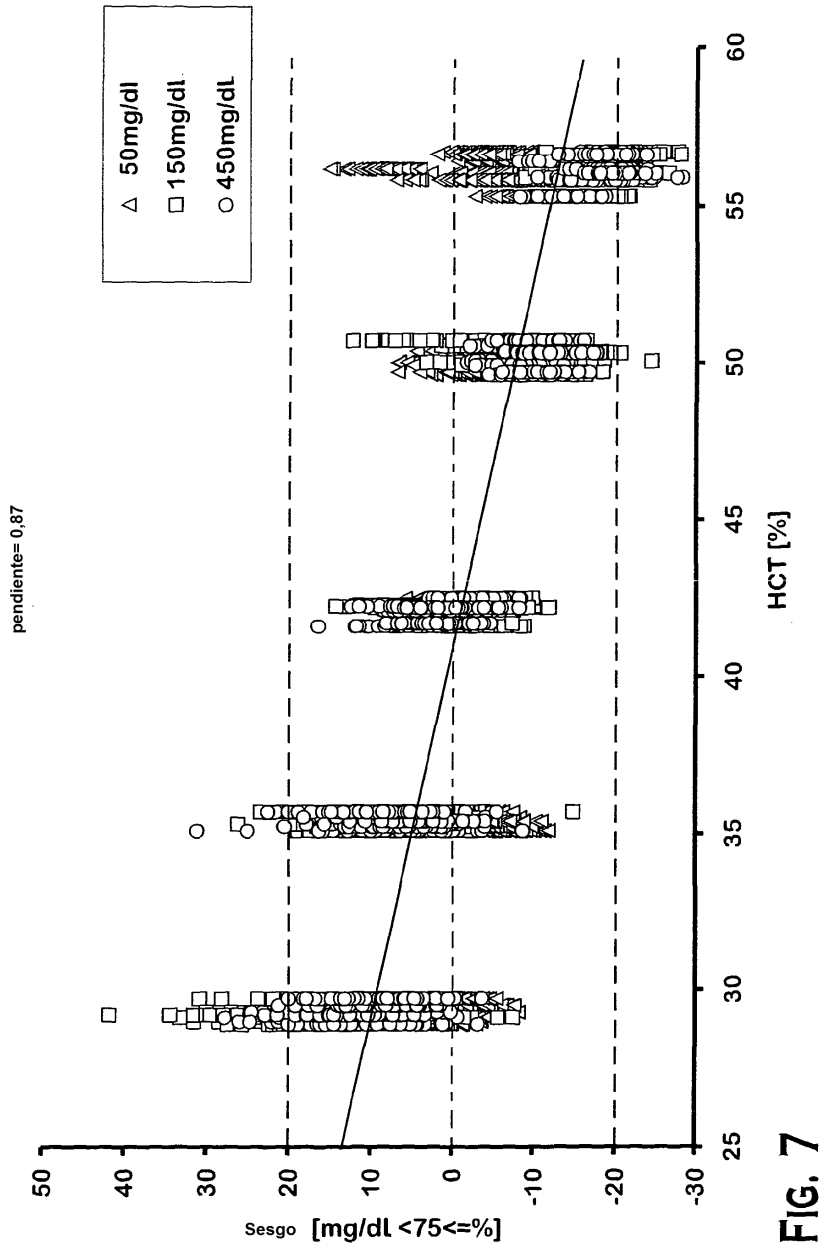


FIG. 6B



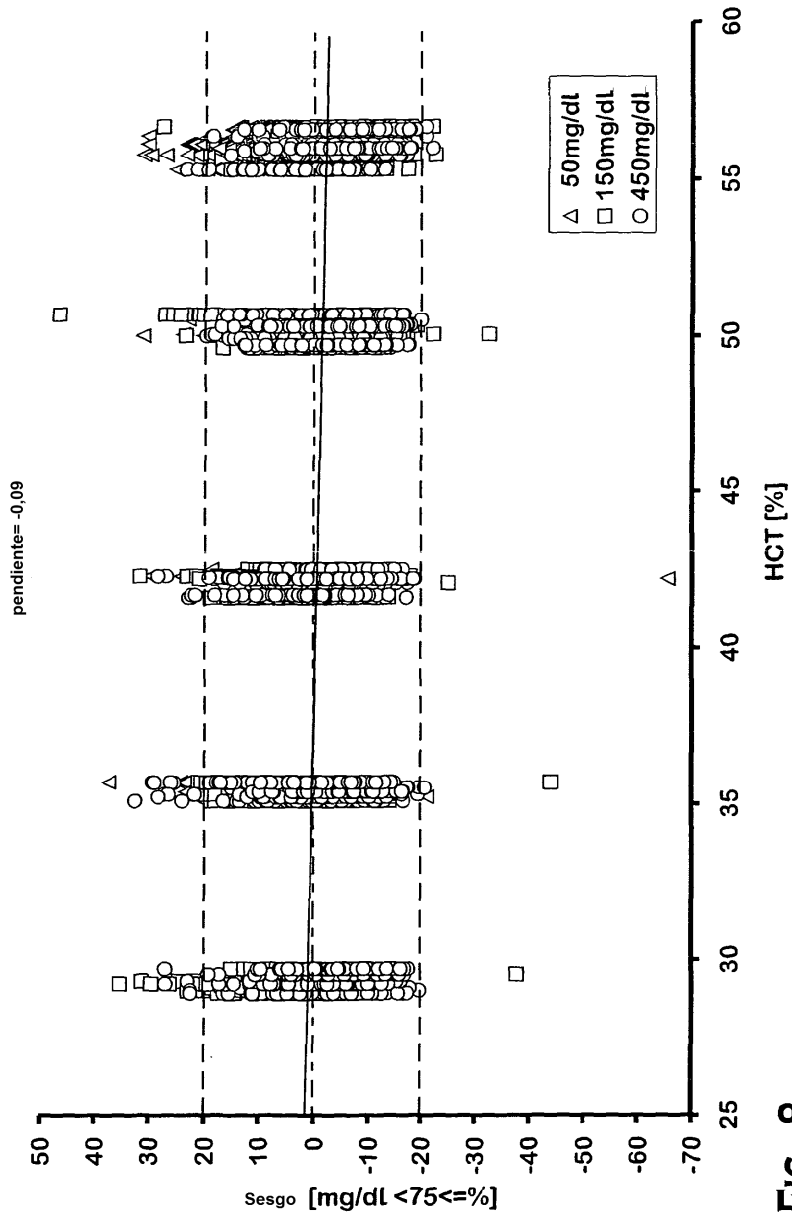


FIG. 8