

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 749 649**

51 Int. Cl.:

G01N 27/327 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2016** **E 16205825 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.08.2019** **EP 3339850**

54 Título: **Procedimiento y dispositivo para determinar una concentración de al menos un analito**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.03.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

MARQUANT, MICHAEL;
EVGIN, SAMUEL y
KLEIN, MELANIE

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 749 649 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 dispositivo para determinar una concentración de al menos un analito

5 Campo de la invención

La presente invención divulga un procedimiento y dispositivos para determinar una concentración de al menos un analito. El procedimiento y los dispositivos de acuerdo con la presente invención se pueden usar para detectar al menos un analito presente en uno o ambos de un tejido corporal o un líquido corporal, en particular el procedimiento y los dispositivos se aplican en el campo de la detección de uno o más analitos tales como glucosa, lactato, triglicéridos, colesterol u otros analitos, preferentemente metabolitos, en líquidos corporales tales como sangre, preferentemente sangre completa, plasma, suero, orina, saliva, líquido intersticial u otros líquidos corporales, tanto en el campo del diagnóstico profesional como en el campo de la vigilancia domiciliaria. Sin embargo, otros campos de aplicación son factibles.

15 Técnica relacionada

En el campo de la tecnología médica y el diagnóstico se conoce una gran cantidad de dispositivos y procedimientos para detectar al menos un analito en un líquido corporal. El procedimiento y los dispositivos se pueden usar para detectar al menos un analito presente en uno o ambos de un tejido corporal o un líquido corporal, en particular uno o más analitos tales como glucosa, lactato, triglicéridos, colesterol u otros analitos, preferentemente metabolitos, en líquidos corporales tales como sangre, preferentemente sangre completa, plasma, suero, orina, saliva, líquido intersticial u otros líquidos corporales. Se conocen otros dispositivos para medir los tiempos de activación, por ejemplo, una medición del tiempo de activación de trombina para la monitorización de la coagulación. Sin restringir el alcance de la presente invención, a continuación se hace referencia principalmente a la determinación de glucosa como un analito ejemplar y preferente.

La determinación de una concentración de analito, por ejemplo, de glucemia, así como de un medicamento correspondiente, es una parte esencial de la rutina diaria para muchos diabéticos. Para aumentar la comodidad y para evitar restringir la rutina diaria en más de un grado tolerable, se conocen en la técnica dispositivos portátiles y elementos de prueba, tales como para medir la concentración de glucosa en sangre (glucemia) durante el trabajo, el ocio u otras actividades fuera del hogar. Mientras tanto, muchos dispositivos de prueba están disponibles comercialmente. Se conoce una gran cantidad de dispositivos de prueba y sistemas de prueba que se basan en el uso de elementos de prueba en forma de tiras reactiva. Se conocen aplicaciones en las que un cargador proporciona una multiplicidad de tiras reactivas, en donde una tira reactiva del cargador se puede proporcionar automáticamente con el dispositivo de prueba. Sin embargo, se conocen otras aplicaciones en las que se usan tiras reactivas individuales, que un usuario inserta manualmente en el dispositivo de prueba. Allí, típicamente, el extremo de la tira reactiva está adaptado para insertarse en el dispositivo de prueba y para detectar el analito, en el que el extremo opuesto de la tira reactiva sirve como un asa que permite al usuario empujar la tira reactiva dentro del dispositivo de prueba o retirar la tira reactiva del dispositivo de prueba. Para aplicar la muestra al elemento de prueba, los elementos de prueba típicos proporcionan al menos un sitio de aplicación de muestra, tal como una abertura capilar en los elementos de prueba capilares o una red de sprite en tiras reactivas ópticas que tienen un sistema de dosificación superior. Las tiras reactivas de este tipo están disponibles comercialmente, por ejemplo, bajo el nombre comercial Accu-Chek Active®. De forma alternativa a las aplicaciones de atención domiciliaria, dichos elementos de prueba se pueden usar en diagnósticos profesionales, tal como en aplicaciones hospitalarias.

En muchos casos, para detectar el analito se usan elementos de prueba tales como tiras reactivas que comprenden uno o más campos de prueba que tienen una o más químicas de prueba. Las químicas de prueba están adaptadas para cambiar una o más propiedades detectables en presencia del analito que se va a detectar. Por lo tanto, las propiedades electroquímicamente detectables de la química de prueba y/o las propiedades ópticamente detectables de la química de prueba se pueden modificar debido a la influencia de la presencia del analito. Para potenciales químicas de prueba que se pueden usar dentro de la presente invención, se puede hacer referencia a J. Hönes *et al.*: Diabetes Technology and Therapeutics, vol. 10, Suplemento 1, 2008, S-10 a S-26. Sin embargo, se pueden usar otros tipos de químicas de prueba dentro de la presente invención.

En general, la detección del al menos un analito se puede realizar usando un biosensor electroquímico. Los biosensores electroquímicos, por ejemplo, un biosensor electroquímico para determinar la concentración de glucosa en una muestra de sangre, usan enzimas para proporcionar una reacción específica con el analito. La glucosa se oxida específicamente por un cofactor enzimático, que se une permanente o temporalmente a una enzima. Con un cofactor unido permanentemente, se requiere una segunda sustancia activa redox que, como aceptor de electrones, se reduce por una reacción con el cofactor enzimático. Mediante un proceso de difusión, la sustancia reducida se mueve a un electrodo, donde, aplicando un potencial redox adecuado, se vuelve a oxidar. Los electrones transferidos se pueden medir por la corriente resultante como una medida de la concentración de glucosa. Otros ejemplos son biosensores electroquímicos para medir los tiempos de activación, en los que se alcanza un determinado estado de un proceso biológico estimulado en la muestra de prueba. Un ejemplo es una

tira reactiva de biosensor de tiempo de coagulación, en la que se detecta la activación de la trombina proteasa cuando la trombina activada corta una marca redox de un sustrato peptídico artificial. La marca redox reducida se puede detectar aplicando un voltaje adecuado entre al menos dos electrodos y monitorizando una respuesta amperométrica.

5

En los biosensores electroquímicos se usan procedimientos de medición amperométricos o voltamétricos. Sin embargo, múltiples efectos secundarios, por ejemplo, condiciones ambientales como la temperatura ambiente y la humedad, pueden causar resultados de concentración significativamente incorrectos, especialmente en el caso de que la muestra analizada sea sangre completa. La temperatura, e indirectamente la humedad, pueden cambiar la velocidad de difusión en una zona de prueba, lo que da como resultado velocidades de reacción globales, procesos de difusión y electrodo variables. Además, el resultado de la medición se puede ver influenciado por las propiedades de la muestra de sangre, como la temperatura de la muestra, el nivel de hematocrito o, en el caso de una medición de impedancia adicional, también por la fuerza iónica de la muestra. Además, las muestras de sangre pueden contener sustancias que causan interferencias complejas con la reacción de detección analítica, especialmente cuando se usan muestras de sangre de pacientes críticos en hospitales, donde las concentraciones de sustancias interferentes, como los medicamentos administrados por vía intravenosa, pueden alcanzar altas concentraciones. La fuerza iónica, el hematocrito y los niveles de proteína de estas muestras de sangre pueden estar con frecuencia en niveles extremos. La precisión de los resultados de la medición también puede estar limitada por las tolerancias del procedimiento de fabricación dentro de un lote de producción de las tiras reactivas producidas. Por ejemplo, se pueden producir variaciones en la superficie del electrodo y variaciones en la distancia del electrodo, causadas por diferentes espesores de recubrimiento de reactivos. Además, el comportamiento de las tiras reactivas se puede cambiar envejeciendo en condiciones de almacenamiento o el tiempo de exposición antes de comenzar la medición real. Además, los cambios de una disposición y condiciones generales de prueba durante el proceso de detección, tal como la disolución de reactivos, la evaporación de la muestra, los cambios en la superficie del electrodo activo y los cambios en la temperatura ambiente pueden influir en el resultado de la medición. Además, se deben considerar varios tipos de efectos de gradiente. Por ejemplo, la temperatura de la muestra puede cambiar durante la fase de detección; las concentraciones de componentes reactivos pueden cambiar debido a reacciones de interferencia lentas; las capas de difusión pueden verse perturbadas por los movimientos de la muestra debido a los efectos de dosificación de la muestra; la homogeneidad de la capa de reactivo puede cambiar durante el tiempo de prueba debido a los efectos de disolución, hinchazón o desmezcla; la muestra se puede secar parcialmente debido a los efectos de evaporación o los productos de reacción intermedios pueden ser inestables o volátiles. Además, en los sistemas basados en tiras reactivas nunca se puede alcanzar una situación de estado estable.

10

15

20

25

30

35

Los sistemas de glucosa en sangre basados en tiras reactivas disponibles comercialmente usan un sensor de temperatura en el medidor conectado para corregir el efecto de variación en las temperaturas ambientales. Sin embargo, las tiras reactivas pueden tener temperaturas diferentes a las del sensor de temperatura en el medidor. Además, no se consideran otros efectos como la temperatura de muestra y el cambio de temperaturas de muestra durante el tiempo de prueba. Otros sistemas analizan una progresión de las curvas de medición amperométrica durante el tiempo de prueba o implementan una serie de pulsos de corriente continua (CC) con polaridad igual o invertida para corregir determinados efectos de interferencia. Sin embargo, al usar solo procedimientos de CC, no se pueden distinguir todos los efectos de interferencia relevantes, de modo que la compensación de errores suficiente puede no ser posible, en particular, porque el nivel de señal y las pendientes difieren dependiendo de la concentración de analito y otras propiedades variables de la muestra de prueba. Otros sistemas usan electrodos adicionales sensibles a determinados efectos de interferencia y propiedades de muestra para compensar los efectos de interferencia. Sin embargo, el resultado de una medición se debe calcular a partir de las respuestas de diferentes electrodos, de modo que la precisión puede estar limitada por una combinación de errores geométricos del ruido de las señales individuales. Además, la implementación de múltiples electrodos puede aumentar la complejidad de las tiras reactivas y, por lo tanto, el costo de producción y la robustez de fabricación.

40

45

50

Los efectos de interferencia se pueden estimar independientemente de la concentración de analito usando una combinación de una medición de impedancia y una medición amperométrica. Por ejemplo, en el documento WO 2011/079938 A2 se describen diversos procedimientos para medir la cantidad de un analito presente en un líquido biológico usando un procedimiento de prueba electroquímico. Se divulgan diversos modos de realización, que incluyen el uso de señales de prueba de CA y el rendimiento de pruebas que tienen un Tiempo de prueba total dentro de aproximadamente 2,0 segundos o menos, y/o que tienen un Error del sistema total clínicamente bajo.

55

El documento US 2007/0264721 A1 describe la utilización de un componente lineal de una respuesta de corriente farádica no lineal generada por una muestra de líquido biológico cuando se aplica a la muestra un potencial de excitación de CA suficiente para producir dicha respuesta de corriente farádica, para calcular la concentración de un componente médicamente significativo en la muestra de líquido biológico. La respuesta actual es creada por la excitación de procesos electroquímicos dentro de la muestra por el potencial aplicado. Típicamente, el componente lineal de la respuesta de corriente a un potencial de CA aplicado contiene información de ángulo de fase y/o admitancia que puede estar relacionada con la concentración del componente médicamente significativo. Además, típicamente, el componente lineal fundamental de la respuesta de corriente se utiliza en los sistemas y procedimientos divulgados. También se pueden usar armónicos del componente lineal fundamental.

60

65

5 El documento EP 1 613 955 B1 describe un sistema de biosensor para la determinación electroquímica de un analito en una muestra. El sistema, que comprende un reactivo analito y al menos dos electrodos, está adaptado para mezclar un reactivo analito con la muestra para formar un líquido de reacción y ponerlo en contacto con los electrodos para medir la corriente de detección de analito que fluye entre los electrodos en respuesta a un voltaje de CC aplicado a los mismos. La corriente de detección de analito es característica de la concentración de analito en la muestra en virtud de una secuencia de reacción que comprende una reacción específica de analito que tiene lugar en el líquido de reacción y una reacción de electrodo que incluye la transferencia de electrones a través de una superficie de electrodo. El sistema comprende un circuito electrónico que comprende una fuente de voltaje de CC o que aplica el voltaje de CC requerido a los electrodos y una electrónica de medición y evaluación para medir una pluralidad de valores de una curva de la corriente de detección de analito en función del tiempo y para derivar la concentración de analito a partir de ella, mediante un algoritmo de evaluación. El voltaje de CC se aplica a los electrodos durante la reacción específica del analito, con lo que la reacción específica del analito y la reacción del electrodo tienen lugar simultáneamente, dando como resultado una curva de corriente de detección de analito en función del tiempo que comprende una sección en la que la corriente aumenta en función del tiempo. La corriente de detección de analito se mide al menos en dos puntos de tiempo en la sección ascendente y los valores de la corriente de detección de analito resultantes de dichas al menos dos mediciones se usan en el algoritmo de evaluación para la compensación de errores de temperatura.

20 El documento WO 2014/140173 describe procedimientos para medir una concentración de analito en una muestra fluidica. Dichos procedimientos permiten corregir y/o compensar variables de confusión tales como hematocrito, concentración de sal y/o temperatura antes de proporcionar una concentración de analito. Los procedimientos de medición usan información de respuesta de una secuencia de prueba que tiene al menos un bloque de CC, donde el bloque de CC incluye al menos un pulso de excitación y al menos un pulso de recuperación, y donde se mantiene una condición de circuito cerrado de un sistema de electrodos durante al menos un pulso de recuperación. La información codificada en los pulsos de excitación y recuperación se usa para construir descriptores intrapulso e interpulso para corregir/compensar los efectos del hematocrito, la concentración de sal y/o la temperatura sobre la concentración de analito.

30 A pesar de las ventajas y el progreso alcanzado por los desarrollos mencionados anteriormente, quedan algunos desafíos técnicos importantes. La medición de impedancia puede introducir efectos de interferencia adicionales que pueden tener un impacto significativo en la medición de impedancia pero no en la medición amperométrica. Por ejemplo, la fuerza iónica variable de una muestra de sangre puede causar imprecisión adicional en el resultado de la medición. Además, en dichos procedimientos se pueden aplicar diferentes etapas de frecuencia de manera secuencial y la medición amperométrica se realiza después o antes de la medición de impedancia. Como consecuencia, si las condiciones generales de prueba durante la secuencia de prueba ejecutada por etapas cambian con el tiempo, la medición amperométrica puede ser sobrecompensada o subcompensada. Por ejemplo, si la temperatura de la muestra cambia durante el tiempo de prueba, la temperatura en el momento de la medición de impedancia podría ser diferente en comparación con el momento en que se ejecuta la medición amperométrica. Como resultado, un sesgo adicional puede ser causado por el efecto de gradiente de temperatura. Además, por ejemplo, si una respuesta de impedancia se determina solo durante un breve intervalo de tiempo de un tiempo de prueba total, puede no observarse información relevante en cualquier momento durante el tiempo de prueba. Además, si se deben compensar varios efectos de interferencia y gradientes, la compensación puede ser insuficiente. No todos los efectos interferentes se pueden compensar usando una medición de impedancia secuencial y una medición amperométrica. Por ejemplo, si las sustancias de interferencia activa redox de los fármacos administrados por vía parenteral reaccionan con el mediador redox usado en los reactivos de detección, se pueden producir sesgos de respuesta de corriente continua alta que pueden no observarse en la respuesta de impedancia de corriente alterna.

50 Problema que se va a resolver

Por lo tanto, un objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento y un dispositivo para determinar al menos un analito en un líquido corporal, que evite al menos parcialmente las deficiencias de los dispositivos y procedimientos conocidos de este tipo y que al menos aborde parcialmente lo desafíos mencionados anteriormente. Específicamente, se mejorará la fiabilidad de los resultados de medición de una concentración de al menos un analito en líquido corporal.

Sumario de la invención

60 Este problema se resuelve mediante un procedimiento y un dispositivo para determinar una concentración de al menos un analito en líquido corporal con los rasgos característicos de las reivindicaciones independientes. Los modos de realización preferentes, que se podrían lograr de forma aislada o en cualquier combinación arbitraria, se enumeran en las reivindicaciones dependientes.

65 Como se usa en lo siguiente, los términos "tener", "comprender" o "incluir" o cualquier variación gramatical arbitraria de los mismos se usan de forma no exclusiva. Por tanto, estos términos se pueden referir tanto a una situación en

la que, además del rasgo característico introducido por estos términos, no están presentes otros rasgos característicos en la entidad descrita en este contexto como a una situación en la que estén presentes uno o más rasgos característicos adicionales. Como ejemplo, las expresiones "A tiene B", "A comprende B" y "A incluye B" se pueden referir a una situación en la que, además de B, no está presente ningún otro elemento en A (es decir, una situación en la que A consiste única y exclusivamente en B) y a una situación en la que, además de B, uno o más elementos adicionales están presentes en la entidad A, tal como el elemento C, los elementos C y D o incluso otros elementos.

Además, se debe tener en cuenta que los términos "al menos uno", "uno o más" o expresiones similares que indican que un rasgo característico o elemento puede estar presente una vez o más de una vez, típicamente se usarán solo una vez, al introducir el rasgo característico o elemento respectivo. En lo siguiente, en la mayoría de los casos, al referirse al rasgo característico o elemento respectivo, las expresiones "al menos" y "uno o más" no se repetirán, sin perjuicio del hecho de que el rasgo característico o elemento respectivo puede estar presente una vez o más de una vez.

Además, como se usa en lo siguiente, los términos "preferentemente", "más preferentemente", "en particular", "más en particular", "específicamente", "más específicamente" o términos similares se usan junto con rasgos característicos opcionales, sin restringir otras posibilidades. Por tanto, los rasgos característicos introducidos por estos términos son rasgos característicos opcionales y no pretenden restringir el alcance de las reivindicaciones de ninguna manera. La invención, como reconocerá un experto en la técnica, se puede realizar usando rasgos característicos alternativos. De forma similar, los rasgos característicos introducidos por "en un modo de realización de la invención" o expresiones similares pretenden ser rasgos característicos opcionales, sin ninguna restricción con respecto a modos de realización alternativos de la invención, sin ninguna restricción con respecto al alcance de la invención y sin ninguna restricción con respecto a la posibilidad de combinar los rasgos característicos introducidos de dicha manera con otros rasgos característicos opcionales o no opcionales de la invención.

En un primer aspecto de la presente invención se divulga un procedimiento para determinar una concentración de al menos un analito en líquido corporal, como se define en la reivindicación 1. El procedimiento comprende las etapas del procedimiento que figuran en la reivindicación independiente y que se enumeran a continuación. Las etapas del procedimiento se pueden realizar en el orden dado. Sin embargo, otros órdenes de las etapas del procedimiento son factibles. Además, una o más de las etapas del procedimiento se pueden realizar en paralelo y/o de forma superpuesta en el tiempo. Además, una o más de las etapas del procedimiento se pueden realizar repetidamente. Además, pueden estar presentes etapas del procedimiento adicionales que no se enumeran.

El procedimiento comprende las siguientes etapas:

- al menos una etapa de generación de señal, en la que al menos una señal de voltaje de excitación se genera por al menos un dispositivo generador de señal, en la que la señal de voltaje de excitación comprende al menos un voltaje de corriente alterna (CA) multifrecuencia y al menos un perfil de voltaje de corriente continua (CC), en la que el voltaje de CA multifrecuencia comprende al menos dos frecuencias y el voltaje de CA y el voltaje de CC se superponen para formar la señal de voltaje de excitación;
- al menos una etapa de aplicación de señal, en la que la señal de voltaje de excitación se aplica a al menos dos electrodos de medición que están en contacto con el líquido corporal;
- al menos una etapa de medición, en la que se mide una respuesta usando los electrodos de medición;
- al menos una etapa de evaluación, en la que una respuesta de corriente CA para cada frecuencia y una respuesta de corriente CC se evalúan a partir de la respuesta mediante al menos un dispositivo de evaluación, y en la que para cada frecuencia el dispositivo de evaluación evalúa al menos una información de fase y al menos una información de impedancia a partir de la respuesta de corriente CA;
- al menos una etapa de determinación, en la que la concentración del analito se determina a partir de la respuesta de corriente CC y de una o ambas de la información de fase y la información de impedancia usando al menos una relación predeterminada.

Como se usa en el presente documento, el término "líquido corporal" se refiere en general a un fluido que típicamente está presente en un cuerpo o tejido corporal de un usuario o paciente y/o que puede ser producido por el cuerpo del usuario o el paciente. En particular, el líquido corporal puede ser una muestra de líquido corporal. Como ejemplo para el tejido corporal, se puede nombrar tejido intersticial. Así, como ejemplo, el líquido corporal se puede seleccionar del grupo que consiste en sangre y fluido intersticial. Por ejemplo, el líquido corporal puede ser sangre completa. Sin embargo, de forma adicional o alternativa, se pueden usar uno o más tipos de líquidos corporales, tales como saliva, líquido lagrimal, orina u otros líquidos corporales. En general, se puede usar un tipo arbitrario de líquido corporal.

En particular, la concentración de al menos un analito se puede determinar en una muestra de líquido corporal.

Como se usa en el presente documento, el término "muestra" se puede referir a un material arbitrario o combinación de materiales tomados para un análisis, prueba o investigación. La muestra puede ser una cantidad limitada de algo que pretende ser similar y representar una cantidad mayor. Sin embargo, la muestra también puede comprender una muestra completa. La muestra puede ser una muestra sólida, una muestra líquida o una muestra gaseosa o una combinación de estas. Específicamente, la muestra puede ser una muestra fluida, es decir, una muestra que está total o parcialmente en estado líquido y/o en estado gaseoso. Una cantidad de la muestra se puede describir en términos de su volumen, masa o tamaño. Sin embargo, otras dimensiones son factibles. La muestra puede comprender solo un material o solo un compuesto. De forma alternativa, la muestra puede comprender varios materiales o compuestos.

Como se usa adicionalmente en el presente documento, el término "analito" se puede referir a un elemento, componente o compuesto arbitrario que puede estar presente en un líquido corporal y cuya concentración puede ser de interés para un usuario o un paciente. Preferentemente, el analito puede ser o puede comprender una sustancia química arbitraria o un compuesto químico que puede ser parte del metabolismo del paciente, tal como al menos un metabolito. Como ejemplo, el al menos un analito se puede seleccionar del grupo que consiste en glucosa, colesterol, triglicéridos y lactato. Sin embargo, de forma adicional o alternativa, se pueden usar otros tipos de analitos y/o se puede determinar cualquier combinación de analitos.

Como se usa en general dentro de la presente invención, los términos "usuario" y "paciente" se pueden referir a un ser humano o un animal, independientemente del hecho de que el ser humano o animal, respectivamente, puedan estar en una condición saludable o puedan sufrir de una o más enfermedades. Como ejemplo, el paciente puede ser un ser humano o un animal que padece diabetes. Sin embargo, de forma adicional o alternativa, la invención se puede aplicar a otros tipos de usuarios o pacientes.

El término "determinar una concentración de al menos un analito en líquido corporal" se refiere en general a una detección cuantitativa del al menos un analito. Como resultado de la determinación, se puede producir y/o proporcionar al menos una señal, tal como al menos una señal de medición, y/o al menos un valor de medición que caracterice un resultado de la determinación. La señal específicamente puede ser o puede comprender al menos una señal electrónica tal como al menos un voltaje y/o al menos una corriente. La al menos una señal puede ser o puede comprender al menos una señal analógica y/o puede ser o puede comprender al menos una señal digital.

Como se usa en el presente documento, el término "al menos una señal de voltaje de excitación" se refiere en general a al menos una señal de voltaje arbitraria aplicable al líquido corporal, por ejemplo, usando al menos dos electrodos. La señal de voltaje de excitación se puede aplicar durante al menos una secuencia de prueba, por ejemplo, una secuencia de tiempo. La señal de voltaje de excitación comprende al menos un voltaje de CA multifrecuencia y al menos un perfil de voltaje de CC.

Como se usa en el presente documento, el término "voltaje de CA", también denominado excitación de CA, se refiere a un voltaje alterno que tiene una forma de onda de señal periódica, por ejemplo, una forma de onda sinusoidal o triangular. Como se usa en el presente documento, el término "multifrecuencia", se refiere en general a al menos un voltaje de CA que comprende al menos una primera frecuencia y al menos una segunda frecuencia, en el que las frecuencias primera y segunda difieren. El voltaje de CA multifrecuencia comprende al menos dos frecuencias. El voltaje de CA puede tener una forma de onda sinusoidal o triangular. Otras formas de onda son factibles. Por ejemplo, el voltaje de CA puede comprender al menos dos ondas sinusoidales de CA que tienen diferentes frecuencias. El voltaje de CA puede comprender al menos dos ondas sinusoidales de CA que tienen diferentes frecuencias, en el que las dos señales de CA están superpuestas. El voltaje de CA multifrecuencia puede comprender tres, cuatro o más frecuencias. Las frecuencias pueden estar en el intervalo de 500 Hz a 20 kHz. El voltaje de CA multifrecuencia puede comprender cuatro frecuencias superpuestas, por ejemplo, 1 kHz, 2 kHz, 10 kHz y 20 kHz.

El voltaje de CA puede tener una magnitud o amplitud tal que no se genere una respuesta de corriente farádica. Por ejemplo, la magnitud del voltaje de CA puede ser inferior a 30 mV·rms (media cuadrática).

Como se usa en el presente documento, el término "perfil de voltaje de CC" se refiere en general a un voltaje de CC arbitrario que tiene un perfil de tiempo. Como se usa en el presente documento, el término "voltaje de CC" se refiere a un voltaje continuo que tiene fases sucesivas y/o secciones de rampa de voltaje de constante esencial. El lapso de tiempo de dichas fases o secciones de rampa puede ser más de 1/10 segundos. Como se usa en el presente documento, "constante esencial" se refiere en general al perfil de voltaje de CC que tiene rampas con una tasa de incremento de hasta 1 V/s. El perfil de voltaje de CC puede comprender un perfil de tiempo. Como se usa en el presente documento, el término "perfil de tiempo" se refiere al cambio de voltaje de CC durante uno o más de un ciclo de medición o ciclo de prueba, un intervalo de medición o intervalo de prueba, una secuencia de medición o secuencia de prueba, una medición completa o total o tiempo de prueba. El voltaje de CC se puede cambiar y/o se puede variar continuamente o de forma gradual. Por ejemplo, el voltaje de CC puede comprender al menos una secuencia de etapas. Por ejemplo, el perfil de voltaje de CC puede comprender al menos dos etapas de voltaje. Por ejemplo, el perfil de voltaje de CC puede comprender tres, cuatro o cinco etapas de voltaje. Incluso

más etapas de voltaje son factibles. Las etapas del perfil de voltaje de CC se pueden seleccionar para permitir una diferenciación entre una reacción analítica y diversas reacciones de interferencia. El voltaje de CC puede tener una forma de onda rectangular. Otras formas de onda son factibles.

- 5 El perfil de voltaje de CC se puede seleccionar del grupo que consiste en: un perfil de voltaje voltamétrico; un perfil de voltaje amperométrico.

10 Como perfiles de voltaje de CC se pueden usar todo tipo de perfiles voltamétricos de procedimientos voltamperométricos, por ejemplo, voltamperometría cíclica o voltamperometría de pulso diferencial. Por ejemplo, en voltamperometría cíclica, el voltaje de CC, por ejemplo, aplicado entre un electrodo de trabajo y un contraelectrodo o electrodo de referencia, puede aumentar de forma lineal en función del tiempo. En un modo de realización de voltamperometría cíclica, el perfil de voltaje de CC puede comprender un incremento, por ejemplo, en etapas, del voltaje de CC desde un valor inicial hasta un primer punto de inflexión, posterior disminución desde el primer punto de inflexión hasta un segundo punto de inflexión y posterior incremento desde el segundo punto de inflexión hasta el valor inicial. El uso de procedimientos voltamperométricos como la voltamperometría cíclica o la voltamperometría de pulso diferencial permite obtener información que se puede usar para compensar al menos parcialmente los efectos de interferencia de sustancias activas redox, que reaccionan con un electromediador o electrodos de medición. Mediante el uso de la voltamperometría, las sustancias de interferencia se reducirán u oxidarán a diferentes potenciales en comparación con el mediador redox usado para indicar la detección analítica. Los procedimientos voltamperométricos pueden permitir obtener información que se puede usar para identificar y compensar el efecto interferente. Específicamente, los procedimientos voltamperométricos como la voltamperometría cíclica y la voltamperometría de pulso diferencial pueden permitir compensar la influencia de sustancias en la sangre que, en competencia con un sistema de sustrato o enzimático, reduce el mediador redox y puede causar un resultado de prueba sesgado positivo. Por ejemplo, el perfil de voltaje puede comprender al menos una secuencia configurada para diferenciar dichas interferencias, por ejemplo, una medición de CC que tiene una polaridad diferente. La medición de impedancia simultánea durante esta secuencia se puede usar para compensar las influencias debidas a la temperatura de la muestra y/o la viscosidad de una capa de reactivo humedecido.

30 El perfil de voltaje de CC puede ser o puede comprender un perfil de voltaje amperométrico. El perfil de voltaje amperométrico puede comprender diferentes etapas de voltaje, por ejemplo, una serie de etapas amperométricas a diferentes voltajes. El perfil de voltaje de CC puede ser o puede comprender al menos una secuencia de etapas de voltaje de CC amperométrica que comprende al menos dos etapas de voltaje diferentes. Por ejemplo, el perfil de voltaje de CC puede comprender tres etapas de voltaje, en el que en una primera etapa de voltaje el voltaje de CC asciende a 500 mV, en una segunda etapa de voltaje el voltaje de CC asciende a 200 mV y en una tercera etapa de voltaje el voltaje de CC asciende a -400 mV. Sin embargo, otras etapas de voltaje son factibles. El uso de información de un perfil de tiempo de una respuesta amperométrica permite la compensación de una o más reacciones secundarias no deseadas del mediador redox con una sustancia interferente y/o de diferente velocidad de reacción en comparación con una reacción de detección real y/o de sustancias en una muestra que interfiere directamente con los electrodos. Además, el uso de un perfil de tiempo de una respuesta amperométrica permite compensar los efectos de envejecimiento de los tiempos de almacenamiento o los tiempos de exposición entre la apertura de un embalaje de elemento de prueba principal y una medición real. Los efectos de envejecimiento se pueden producir debido a la pérdida de actividad de las enzimas como agente específico en el reactivo de detección. Otro efecto de envejecimiento o de tiempo de exposición puede ser la degradación de un mediador, que puede causar un incremento de las corrientes de blanco o pérdida de señal. Mediante el uso de perfiles de tiempo de respuesta amperométrica se pueden determinar los efectos de envejecimiento y/o influencias de los efectos de envejecimiento. Mediante el uso de perfiles de tiempo de respuesta amperométrica se pueden compensar la mayoría de los sesgos causados por sustancias interferentes activas redox, la pérdida de actividad enzimática o la degradación del mediador redox y los efectos de la temperatura ambiente. En particular, la compensación de los efectos de las sustancias interferentes y/o los efectos de la temperatura usando la progresión del tiempo de respuesta amperométrica puede ser posible en caso de que las velocidades de reacción de la reacción competitiva difieran significativamente y si la medición de la impedancia se realiza simultáneamente, es decir, no solo después de la finalización de la reacción sino durante el desarrollo de la reacción, en particular durante las reacciones químicas anteriores.

55 Como se usa adicionalmente en el presente documento, el término "dispositivo generador de señal" se refiere en general a un dispositivo, por ejemplo una fuente de voltaje, que está configurado para generar una señal de voltaje. El dispositivo generador de señal comprende al menos una fuente de voltaje de CA y al menos una fuente de voltaje de CC. El dispositivo generador de señal está adaptado para generar al menos un voltaje de CA multifrecuencia. Por ejemplo, el generador de señal está adaptado para generar múltiples señales de voltaje de CA, cada una de las cuales tiene diferentes frecuencias y para totalizar las múltiples señales de CA. El dispositivo generador de señal está adaptado para generar al menos un perfil de CC.

65 El voltaje de CA y el perfil de CC se superponen para formar la señal de voltaje de excitación. El dispositivo generador de señal está adaptado para aplicar el voltaje de CA y el perfil de CC simultáneamente al líquido corporal. El dispositivo generador de señal se puede adaptar para aplicar la señal de voltaje de excitación que

comprende el voltaje de CA multifrecuencia y perfil de CC para el líquido corporal superpuestos. El voltaje de CA multifrecuencia y el perfil de CC se pueden aplicar a los electrodos de medición sin tiempo de desviación y/o retardo temporal.

- 5 El dispositivo generador de señal puede ser parte de la electrónica de medición y/o puede estar conectado a la electrónica de medición. El generador de señal puede ser parte de una electrónica de medición, tal como un dispositivo de evaluación, o puede estar diseñado como un dispositivo separado.

10 La señal de voltaje de excitación se aplica a al menos dos electrodos de medición en al menos una etapa de aplicación de señal. Como se usa en el presente documento, el término "electrodos de medición" se refiere en general a electrodos, por ejemplo de al menos un elemento de prueba, que están en contacto con el líquido corporal y que están adaptados para determinar el analito eléctrica o electroquímicamente. Como se usa en el presente documento, el término "electrodo" se puede referir en general a un elemento arbitrario que está configurado para o que es utilizable para detectar el analito eléctrica o electroquímicamente. Los al menos dos electrodos de medición se pueden realizar de modo que pueda tener lugar una reacción electroquímica en uno o más de los electrodos, tal como uno o más electrodos de trabajo. Por tanto, los electrodos se pueden realizar de modo que pueda tener lugar una reacción de oxidación y/o reacción de reducción en uno o más de los electrodos. La reacción de detección electroquímica se puede detectar comparando uno o más potenciales de electrodo, tal como un potencial electrostático de un electrodo de trabajo con un potencial electrostático de uno o más electrodos adicionales, tal como un contraelectrodo o un electrodo de referencia. En general, los dos o más electrodos de medición se pueden usar para una o más de una medición amperométrica y/o una medición voltamperométrica.

20 Los al menos dos electrodos pueden comprender al menos un electrodo de trabajo. Como se usa en el presente documento, el término "electrodo de trabajo" se refiere a un electrodo que está adaptado o que se puede usar para realizar al menos una reacción de detección electroquímica para detectar el al menos un analito en el líquido corporal. El electrodo de trabajo puede tener o puede estar en contacto con al menos un producto químico de prueba que sea sensible al analito que se va a detectar. El al menos un producto químico de prueba puede formar al menos una superficie química de prueba que puede estar en contacto con el al menos un líquido corporal. Los al menos dos electrodos pueden comprender además al menos un contraelectrodo. Como se usa en el presente documento, el término "contraelectrodo" se refiere a un electrodo adaptado para realizar al menos una contrarreacción electroquímica y adaptado para equilibrar un flujo de corriente requerido por la reacción de detección en el electrodo de trabajo. De forma adicional o alternativa, los al menos dos electrodos pueden comprender además al menos un electrodo de referencia. El electrodo de referencia puede tener un potencial de electrodo estable y bien conocido. El potencial de electrodo del electrodo de referencia puede ser preferentemente altamente estable. El contraelectrodo y el electrodo de referencia pueden ser uno de un electrodo común o dos electrodos separados.

35 En la al menos una etapa de medición se mide una respuesta usando los electrodos de medición. La respuesta se puede medir en diferentes puntos de tiempo de medición. La respuesta se puede medir continuamente o en puntos de tiempo de medición seleccionables y/o ajustables. La respuesta en el tiempo se puede medir usando unidades de tiempo seleccionables y/o ajustables. Por ejemplo, la respuesta se puede medir cada décima de segundo o incluso más a menudo. Como se usa en el presente documento, el término "respuesta" se refiere en general a una señal de respuesta generada por los al menos dos electrodos de medición en respuesta a la señal de voltaje de excitación aplicada. La respuesta puede ser una respuesta de corriente. La respuesta puede comprender múltiples señales. La respuesta puede comprender una respuesta de CA y de CC. Como se usa en el presente documento, el término "medición" se refiere en general a una determinación cuantitativa y/o cualitativa de la respuesta, por ejemplo, la señal de corriente. Como se usa en el presente documento, "punto de tiempo de medición" se refiere en general a un punto arbitrario en el tiempo y/o período de tiempo arbitrario, en particular un intervalo de tiempo, durante la determinación de la concentración del analito, es decir, durante uno o más de un ciclo de medición o ciclo de prueba, un intervalo de medición o intervalo de prueba, una secuencia de medición o secuencia de prueba, una medición completa o total o tiempo de prueba, en el que se determina una respuesta. Los puntos de tiempo de medición pueden estar en diferentes puntos de tiempo durante la secuencia de prueba, por ejemplo a diferentes voltajes de excitación del perfil de CC.

50 El procedimiento comprende al menos una etapa de evaluación, en la que una respuesta de corriente CA para cada frecuencia y una respuesta de corriente CC se evalúan a partir de la respuesta mediante al menos un dispositivo de evaluación, y en la que para cada frecuencia el dispositivo de evaluación evalúa al menos una información de fase y al menos una información de impedancia a partir de la respuesta de corriente CA.

60 Como se usa en el presente documento, el término "dispositivo de evaluación" se refiere en general a un dispositivo arbitrario que se configura para derivar al menos un elemento de información de los datos. El dispositivo de evaluación se puede configurar para derivar al menos un elemento de información con respecto a la presencia y/o concentración del analito en el líquido corporal o un parámetro del líquido corporal a partir de al menos una señal. El dispositivo de evaluación se puede configurar para evaluar la respuesta. Como ejemplo, el dispositivo de evaluación puede ser o puede comprender uno o más circuitos integrados, tales como uno o más circuitos integrados específicos de la aplicación (ASIC), y/o uno o más dispositivos de procesamiento de datos, tales como

5 uno o más ordenadores, preferentemente uno o más microordenadores y/o microcontroladores. Los componentes adicionales pueden estar comprendidos, tales como uno o más dispositivos de preprocesamiento y/o dispositivos de adquisición de datos, tales como uno o más dispositivos para recibir y/o preprocesar las señales de electrodo, tales como uno o más convertidores y/o uno o más filtros. Además, el dispositivo de evaluación puede comprender uno o más dispositivos de almacenamiento de datos. Además, como se explica anteriormente, el dispositivo de evaluación puede comprender una o más interfaces, tales como una o más interfaces inalámbricas y/o una o más interfaces unidas por cable. El dispositivo de evaluación puede comprender un medidor de glucemia, por ejemplo, un medidor basado en tiras reactivas, una bomba de insulina, un microprocesador, un teléfono móvil, un teléfono inteligente, un asistente digital personal, un ordenador personal o un servidor informático.

10 El dispositivo de evaluación se puede adaptar para dividir y/o separar la respuesta en la información de fase e impedancia, es decir, componentes imaginarios y reales, información para cada frecuencia de la respuesta de corriente CA y la correspondiente respuesta de corriente CC. El procedimiento puede comprender la evaluación, para cada frecuencia, por el dispositivo de evaluación de al menos una parte real e imaginaria de admitancia de la respuesta de corriente CA. En particular, el dispositivo de evaluación se puede adaptar para evaluar, para cada frecuencia, al menos una parte real e imaginaria de admitancia de la respuesta de corriente CA. La admitancia es la inversa de la impedancia. Como se usa en el presente documento, los términos "respuesta de corriente CA" y "respuesta de corriente CC" se refieren en general a porciones o partes de la respuesta de CA y CC. La respuesta de corriente CA y la respuesta de corriente CC se pueden separar con respecto al intervalo de frecuencia. El dispositivo de evaluación se puede adaptar para clasificar una porción de la respuesta de corriente como CA o CC con respecto a un intervalo de frecuencia predeterminado. El dispositivo de evaluación puede comprender al menos un filtro electrónico, por ejemplo, un filtro electrónico analógico bidireccional, adaptado para separar la respuesta en respuesta de corriente CA y la correspondiente respuesta de corriente CC entre aproximadamente 100 Hz y 500 Hz. El dispositivo de evaluación se puede adaptar para separar la respuesta en una respuesta de corriente CC lenta y la respuesta de corriente CA que cambia rápidamente. Por ejemplo, el dispositivo de evaluación puede comprender al menos un amplificador de transimpedancia adaptado para amplificar señales de respuesta dependientes de la frecuencia. Posteriormente, las señales de respuesta se pueden separar mediante un cruce. La respuesta de corriente CA por encima de 500 Hz, en particular en un intervalo de frecuencia de 500 a 20 kHz, se puede evaluar periódicamente y la respuesta de corriente CC que tiene una tasa de incremento por debajo de 1 V/s se evalúa como progresión de tiempo. Por debajo de 100 Hz la respuesta se puede clasificar como respuesta de corriente CC y por encima de 500 Hz la respuesta se puede clasificar como respuesta de corriente CA. En la etapa de evaluación, la respuesta de corriente CA y la respuesta de corriente CC se pueden separar usando al menos un filtro electrónico analógico bidireccional, que divide las señales entre aproximadamente 100 Hz y 500 Hz, en el que por debajo de 100 Hz la respuesta se analiza como CC y por encima de 500 Hz se analiza como CA. El dispositivo de evaluación puede comprender al menos un analizador de frecuencia. Por tanto, la respuesta de corriente CC y la respuesta de corriente CA se pueden determinar simultáneamente, en particular como una respuesta. Por tanto, la respuesta de corriente CC y la respuesta de corriente CA se pueden determinar y/o medir sin tiempo de desviación y/o retardo temporal.

40 El procedimiento comprende al menos una etapa de determinación, en la que la concentración del analito se determina a partir de la respuesta de corriente CC y de una o ambas de la información de fase y la información de impedancia usando al menos una relación predeterminada. La concentración del analito puede ser determinada por el dispositivo de evaluación, por ejemplo, por al menos un dispositivo informático del dispositivo de evaluación.

45 En la etapa de determinación, la concentración del analito se puede determinar teniendo en consideración los efectos de interferencia y las tolerancias de producción. Los efectos de interferencia se pueden seleccionar del grupo que consiste en condiciones ambientales, en particular temperatura y humedad; propiedades de la muestra, en particular temperatura de muestra, nivel de hematocrito, nivel de proteína, fuerza iónica. Al aplicar la señal de voltaje de excitación compuesta del voltaje de CA que tiene diferentes frecuencias y el perfil de voltaje de CC, puede ser posible obtener el mejor rendimiento posible, por ejemplo, a partir de la medición de la concentración de analito basada en una tira reactiva o de la medición de propiedades de la muestra en una muestra de sangre completa, considerando todos los efectos de interferencia y tolerancias de producción de tiras relevantes. La información de fase y/o al menos una información de impedancia de cada frecuencia de la respuesta de corriente CA en combinación con la respuesta de corriente CC pueden permitir obtener información diferenciable de todos esos efectos. Por ejemplo, la información de más de una frecuencia puede permitir diferenciar entre diferentes efectos de interferencia como la temperatura y el hematocrito. Las limitaciones de todo tipo de efectos de gradiente debidos a cambios en las condiciones de prueba durante el tiempo de prueba en curso, especialmente cuando se incluye información de perfiles de voltaje de CC aplicados o información de progresión de tiempo amperométrica, se pueden evitar obteniendo información de la medición de impedancia simultáneamente con cada punto de tiempo del perfil de voltaje de CC o traza de tiempo, que luego se incluye en el cálculo de la concentración.

60 Los procedimientos conocidos que comprenden el uso de perfiles de CC, como los procedimientos voltamperométricos y/o los perfiles de una respuesta amperométrica, no consideran ni determinan la información de las mediciones de impedancia. Sin embargo, la limitación de estos procedimientos conocidos puede ser que, durante el tiempo de medición requerido, las propiedades de las celdas electroquímicas de un elemento de prueba no son constantes, ya que se pueden producir todo tipo de efectos de gradiente, tales como la temperatura de la

muestra, la viscosidad del reactivo de muestra y/o el llenado capilar en curso. Además, los perfiles de tiempo o perfiles de voltaje medidos pueden depender de determinadas propiedades de la muestra sometida a prueba, especialmente si se trata de una muestra de sangre. Estas propiedades pueden ser, por ejemplo, el contenido de hematocrito, que tiene un impacto significativo en la difusión de los ingredientes activos en el reactivo de detección mezclado con la muestra. Otras propiedades pueden tener un impacto en la electroconductividad de una muestra de sangre, que depende del contenido de proteínas, el contenido de lípidos o la fuerza iónica, por ejemplo, muestra de sangre de pacientes críticos. Además, dichos procedimientos no pueden estimar los efectos de la variación de la temperatura ambiente y de la muestra, las tolerancias del proceso con impacto en la geometría de la celda electroquímica, el espesor de la capa de reactivo y los efectos de dosificación de la muestra. Estos efectos se pueden estimar realizando una medición de impedancia de CA entre los electrodos de medición, cuando se aplican múltiples frecuencias y se analiza la respuesta por frecuencia. La aplicación de un voltaje de CA multifrecuencia y un perfil de CC y la determinación de la información de impedancia de cada frecuencia de la respuesta de corriente CA simultáneamente con la respuesta de corriente CC puede permitir obtener toda la información requerida para corregir la medición de CC en el mismo punto de tiempo y, por tanto, tener en cuenta los efectos de gradiente durante el tiempo de prueba total. El procedimiento puede permitir obtener señales de medición, que comprenden información diferenciable de los efectos relevantes. El procedimiento de acuerdo con la presente invención puede permitir lograr el mejor rendimiento posible, por ejemplo, la exactitud de un elemento de prueba, por ejemplo, una tira reactiva, basada en la concentración de analito o la medición de propiedades de muestra en sangre completa, permitiendo tener en consideración todos los efectos de interferencia y tolerancias de producción de tiras relevantes.

Como se usa en el presente documento, el término "determinación de la concentración del analito" se refiere en general a la determinación cuantitativa y/o cualitativa de la concentración del analito. Como se usa en el presente documento, el término "relación predeterminada" se refiere a una relación conocida o determinable entre la concentración del analito y la respuesta de corriente CC, la información de fase y la información de impedancia. La relación se puede determinar o es determinable empíricamente, analíticamente o también semiempíricamente. La relación puede comprender al menos una curva de calibración, al menos un conjunto de curvas de calibración, al menos una función o una combinación de las posibilidades mencionadas. Se pueden almacenar una o una pluralidad de curvas de calibración, por ejemplo en forma de un conjunto de valores y los valores de función asociados de los mismos, por ejemplo en un dispositivo de almacenamiento de datos y/o una tabla. Sin embargo, de forma alternativa o adicional, la al menos una curva de calibración también se puede almacenar, por ejemplo, en forma parametrizada y/o como una ecuación funcional. Varias posibilidades son concebibles y también se pueden combinar. La relación predeterminada se puede proporcionar en forma de al menos una tabla de consulta y/o en forma de al menos una fórmula matemática. La relación predeterminada se puede depositar y/o almacenar, por ejemplo, en un almacenamiento del dispositivo de evaluación. El procedimiento puede comprender determinar una relación predeterminada entre la concentración del analito y la respuesta de corriente CC, la información de fase y la información de impedancia.

El dispositivo de evaluación se puede adaptar para determinar la relación predeterminada. El dispositivo de evaluación se puede adaptar para proporcionar funciones matemáticas y coeficientes de ponderación que, por ejemplo, se pueden almacenar en un almacenamiento de datos y/o tabla de consulta del dispositivo de evaluación. El procedimiento puede comprender al menos una etapa de capacitación, en la que se determina la relación predeterminada. La relación predeterminada, en particular los coeficientes de ponderación de la relación predeterminada, puede ser uno o más de los seleccionados, determinados y verificados por procedimientos matemáticos seleccionados del grupo que consiste en análisis multivariante, análisis de componentes principales multilíneales, redes neuronales, malla móvil, procedimiento de Lasso, bosques aleatorios reforzados y muestreo con reposición, en al menos un conjunto de datos de capacitación. El conjunto de datos de capacitación se puede recopilar realizando estudios de covarianza. El conjunto de datos de capacitación puede comprender un número adecuado de mediciones repetidas, por ejemplo con elementos de prueba producidos homogéneamente y/o aplicando una secuencia de prueba seleccionada con un circuito electrónico conectado de un dispositivo de medición, por ejemplo un medidor. Para obtener el conjunto de datos de capacitación, la concentración de analito de cada muestra de prueba se puede determinar con un procedimiento de referencia, por ejemplo, el procedimiento de hexocinasa en el caso de una concentración de glucosa. Para obtener el conjunto de datos de capacitación se puede someter a prueba cada combinación de efectos de interferencia combinados relevantes en un intervalo de concentración relevante del analito con una cantidad suficiente de repetición para cada combinación de prueba y muestra de prueba. Por ejemplo, en el caso de determinar una concentración de glucosa en una muestra de sangre, los principales efectos de interferencia pueden ser la temperatura ambiente, el nivel de hematocrito, la fuerza iónica, las concentraciones plasmáticas, la concentración de lípidos o las sustancias interferentes administradas, especialmente los antioxidantes. En el caso de elementos de prueba con electrodos enfrentados no estructurados, que pueden no comprender electrodos de detección con suficiente llenado separado, se puede someter a prueba un nivel de llenado de un capilar para la generación del conjunto de datos de capacitación. Otro efecto de interferencia podría ser el tiempo de almacenamiento en un envase principal de elementos de prueba o un impacto de las condiciones ambientales y el tiempo de exposición de un elemento de prueba, por ejemplo, una tira reactiva, cuando el elemento de prueba se saca del envase antes de ejecutar la medición. Si el elemento de prueba no es lo suficientemente robusto frente a estos impactos, también se pueden considerar estos factores al obtener el conjunto de datos de capacitación.

En un modo de realización, la relación predeterminada puede ser

$$bG = \sum_{i=1}^n a_i DC_i e^{\sum_{m=1}^f b_{mi} Y_{mi} + c_{mi} P_{mi}},$$

5

en la que bG es la concentración determinada del analito, i indica el número de puntos de tiempo, en la que i, n, f y m son números enteros naturales, m indica el número de frecuencias, a_i, b_i, c_i son coeficientes de ponderación, Y_{mi} son valores de admitancia de respuesta de CA a diferentes frecuencias en puntos de tiempo y DC_i son valores de respuesta de CC en puntos de tiempo de respuesta de CC seleccionados. Esta relación predeterminada se puede usar para elementos de prueba que tienen electrodos coplanares, en los que los electrodos están dispuestos uno al lado del otro en la celda de medición. Los coeficientes de ponderación a_i, b_i, c_i se pueden depositar y/o almacenar, por ejemplo, en un almacenamiento del dispositivo de evaluación. Los coeficientes de ponderación a_i, b_i, c_i pueden ser uno o más de los seleccionados, determinados y verificados por procedimientos matemáticos seleccionados del grupo que consiste en análisis multivariante, análisis de componentes principales multilineales, redes neuronales, malla móvil, procedimiento de Lasso, bosques aleatorios reforzados y muestreo con reposición, en al menos un conjunto de datos de capacitación.

10

15

En un modo de realización, la relación predeterminada puede ser

20

$$bG = \sum_{i=1}^n \sum_{m=1}^f \left(\frac{a_{mi} DC_i}{Y_{(imag)mi}} + \frac{b_{mi} DC_i}{Y_{(real)mi}} \right),$$

en la que bG es la concentración determinada del analito, i indica el número de puntos de tiempo de medición, en la que i, n, f y m son números enteros naturales, m indica el número de frecuencias, a_i y b_i son coeficientes de ponderación, Y_{(imag)mi} e Y_{(real)mi} son partes reales e imaginarias de los valores de admitancia de la respuesta de CA en diferentes frecuencias en puntos de tiempo y DC_i son valores de respuesta de CC en puntos de tiempo de respuesta de CC seleccionados. Esta relación predeterminada se puede usar para elementos de prueba que tienen electrodos enfrentados. Esta relación predeterminada puede ser en particular ventajosa para los elementos de prueba que tienen electrodos enfrentados, en los que los electrodos están dispuestos en caras opuestas de la celda de medición, porque permite una buena correlación de todos los efectos relevantes entre las señales de CC y CA. En particular, la relación predeterminada puede ser

25

30

$$bG = \sum_{\substack{i,j=1 \\ i \neq j}}^n \left(\frac{a_i DC_i}{Y_i} + b_i \left(\frac{DC_i}{Y_i} \cdot \frac{DC_j}{Y_j} \right) \right),$$

en la que bG es la concentración determinada del analito, i y j indican el número de puntos de tiempo de medición, en la que i, j y n son números enteros naturales, a_i, b_i y c_i son coeficientes de ponderación, Y_i e Y_j son partes reales o imaginarias de los valores de admitancia de la respuesta de CA a diferentes frecuencias en los puntos de tiempo i y j. DC_i, DC_j son valores de respuesta de CC en puntos de tiempo de respuesta de CC seleccionados.

35

En un modo de realización, la relación predeterminada puede ser

40

$$bG = \sum_{\substack{i,j=1 \\ i \neq j}}^n \sum_{\substack{m,l=1 \\ m \neq l}}^f \left(\frac{a_{mi} DC_i}{Y_{(imag)mi}} + \frac{b_{mi} DC_i}{Y_{(real)mi}} + c_i \left(\frac{DC_i}{Y_{(imag)mj}} \cdot \frac{DC_j}{Y_{(real)li}} \right) + d_i \left(\frac{DC_i}{Y_{(imag)lj}} \cdot \frac{DC_j}{Y_{(real)mi}} \right) \right),$$

en la que bG es la concentración determinada del analito, i y j indican el número de puntos de tiempo de medición, en la que i, j, n, f, m y l son números enteros naturales, m y l indican el número de frecuencias, a_i, b_i y c_i, d_i son coeficientes de ponderación, Y_{(imag)mi}, Y_{(real)mi}, Y_{(imag)mj} e Y_{(real)mj} son partes reales e imaginarias de los valores de admitancia de la respuesta de CA a diferentes frecuencias en los puntos de tiempo i y j y DC_i, DC_j son valores de respuesta de CC en puntos de tiempo de respuesta de CC seleccionados. Esta relación predeterminada se puede usar para elementos de prueba que tienen electrodos enfrentados.

45

50

Los coeficientes de ponderación se pueden determinar mediante un procedimiento de malla móvil. De forma alternativa, se pueden usar procedimientos de red neuronal o regresión multivariante o combinaciones de estos procedimientos. Se pueden usar otros procedimientos matemáticos, por ejemplo, el procedimiento de Lasso, para identificar y seleccionar observables relevantes para reducir un número total con el fin de reducir la complejidad y mejorar la portabilidad del modelo encontrado a partir de los datos de capacitación usados en conjuntos de datos de verificación recopilados independientes.

55

Como se explica anteriormente, la señal de voltaje de excitación se puede aplicar durante al menos una secuencia de prueba. Como se usa en el presente documento, el término "secuencia de prueba" se refiere en general a un período de tiempo arbitrario durante el cual se aplica la señal de voltaje de excitación. La respuesta de corriente CA y CC se puede determinar en puntos de tiempo de medición de forma continua y/o no continua durante la al menos una secuencia de prueba.

El procedimiento puede comprender además al menos una etapa de selección, en el que en la etapa de selección desde los puntos de tiempo de medición se selecciona al menos un punto de tiempo de CC. A partir de los puntos de tiempo de medición se pueden seleccionar puntos de tiempo de CC que se usan para la determinación del resultado analítico. En la etapa de selección desde los puntos de tiempo de medición se puede seleccionar un número de puntos de tiempo de CC. Por ejemplo, se pueden seleccionar tres, cuatro, cinco, seis, diez o incluso doce puntos de tiempo de CC durante al menos una secuencia de prueba y/o durante al menos una etapa de voltaje de la señal de voltaje de excitación durante la secuencia de prueba. Incluso un mayor número de puntos de tiempo de CC puede ser factible. De forma adicional o alternativa, puede ser factible reemplazar los puntos de tiempo de CC individuales por coeficientes derivados de una regresión de tiempo. El punto de tiempo de CC puede ser un punto de tiempo en el que se usa la corriente de respuesta de CC en la etapa de determinación.

La medición de la respuesta de CA se puede realizar en diferentes puntos de tiempo de medición. En particular, los valores de admitancia y los valores de ángulo de fase se pueden determinar para diferentes puntos de tiempo de medición. La respuesta de CA se puede medir durante al menos un intervalo de tiempo de medición de toda la secuencia de prueba. En el intervalo de tiempo de medición, la respuesta de CA se puede integrar para el cálculo del resultado analítico. Por ejemplo, en el intervalo de tiempo de medición se puede integrar al menos un vector de medición para el cálculo del resultado analítico. El intervalo de tiempo de medición y/o el vector de medición se pueden seleccionar con respecto al desarrollo de tiempo de la respuesta corriente. De forma adicional o alternativa, se pueden seleccionar al menos dos puntos de tiempo de medición diferentes o al menos un intervalo de tiempo de medición para el cálculo del resultado analítico.

El valor de respuesta de DC_i en el punto de tiempo de CC puede cumplir determinadas condiciones de calidad, tales como puntos de tiempo que permiten la diferenciación de diversos efectos de interferencia.

La señal de voltaje de excitación se puede aplicar a los electrodos de medición y la respuesta se mide y evalúa y divide en la fase y la información de impedancia para cada frecuencia de la respuesta de corriente CA y la respuesta de CC correspondiente en ese punto de tiempo. Los valores de respuesta de DC_i obtenidos simultáneamente para un número de puntos de tiempo de CC se pueden seleccionar de la secuencia de prueba completa y se pueden almacenar y, después de la medición, usar para calcular la concentración. El procedimiento puede comprender al menos una etapa de almacenamiento, en la que en la etapa de almacenamiento la respuesta de corriente CC se almacena durante un número adecuado de puntos de tiempo de la secuencia de prueba, por ejemplo en al menos una tabla de consulta. La respuesta de corriente CC puede ser almacenada por el dispositivo de evaluación, por ejemplo en al menos un dispositivo de almacenamiento de datos y/o soporte de datos del dispositivo de evaluación. El número de puntos de tiempo de CC seleccionados y/o una selección de puntos de tiempo de CC pueden depender de uno o más de la calidad de los puntos de tiempo, el perfil de CC tal como la forma y/o características del perfil, el período o la duración de la secuencia de prueba, las interferencias esperadas, el desarrollo temporal de la reacción del analito, la cinética de la reacción del analito. Por ejemplo, los puntos de tiempo de CC pueden estar espaciados uniformemente durante un período específico, por ejemplo, la secuencia de prueba, o pueden estar espaciados a intervalos variables entre sí. Los puntos de tiempo de CC se pueden seleccionar de modo que al menos se seleccione un punto de tiempo de CC en cada etapa de voltaje de CC. Por ejemplo, en el caso de tres etapas de voltaje de CC, para cada etapa de voltaje se pueden seleccionar al menos cuatro puntos de tiempo de CC.

El procedimiento puede comprender al menos una etapa de calibración. Por ejemplo, el procedimiento puede comprender una etapa de calibración de lote, en la que la respuesta medida se puede reajustar a escala para reducir los efectos de interferencia generados por las tolerancias de producción del elemento de prueba con impacto en una constante de celda del elemento de prueba. Los efectos de interferencia generados por las tolerancias de producción del elemento de prueba con impacto en la constante de la celda del elemento de prueba, por ejemplo, la altura y anchura del capilar, el espesor de reactivo, se pueden reducir reajustando a escala la respuesta de medición. En base a las mediciones de prueba con muestras de sangre ajustadas, la respuesta de medición se puede reajustar a escala frente a datos equivalentes obtenidos con un lote maestro especialmente seleccionado. El reajuste a escala se puede aplicar directamente sobre la respuesta medida, es decir, la observable. Los factores de ajuste a escala pueden ser o se pueden determinar a partir de una proporción del resultado analítico determinado con un elemento de prueba que se va a calibrar y el resultado analítico determinado con un elemento de prueba conocido, es decir, un elemento de prueba que tiene propiedades conocidas. De forma adicional o alternativa, cada uno de los términos matemáticos de la relación predeterminada se puede reajustar a escala. Por ejemplo, los factores de ajuste a escala pueden ser o se pueden determinar a partir de las proporciones de cada uno de los términos matemáticos para el elemento de prueba que se va a calibrar y del término matemático correspondiente determinado con un elemento de prueba conocido. La medición puede ser capaz de identificar un

lote de tiras directamente de cada elemento de prueba para evitar la falta de coincidencia de datos de calibración. En la etapa de determinación, la concentración del analito se puede determinar usando información de las etapas de calibración.

5 El procedimiento puede comprender además determinar los tiempos de activación, como la activación de trombina como un indicador de un tiempo de coagulación sanguínea. El elemento de prueba puede comprender un reactivo, que cubre un electrodo de trabajo y al menos un electrodo de contrarreferencia para permitir una respuesta de corriente amperométrica, cuando se aplica un voltaje de CC adecuado. El reactivo puede comprender un reactivo de inicio de coagulación y un sustrato peptídico con una marca redox unida. Al final de una reacción de coagulación
 10 en la muestra de sangre dosificada al elemento de prueba, la proteasa trombina se puede activar y escinde la marca redox del sustrato peptídico. Cuando se aplica un voltaje de CC adecuado entre los electrodos de medición, se puede detectar el inicio del corte de la marca redox. El tiempo desde la disolución del reactivo por la muestra de sangre hasta la escisión de la marca redox puede ser el tiempo de activación. El tiempo de activación se puede detectar, si se excede un umbral predeterminado, que se puede almacenar, por ejemplo, en el dispositivo de evaluación. La respuesta de corriente puede depender del nivel de hematocrito en sangre y de la temperatura. Los
 15 elementos de prueba se pueden controlar termostáticamente, por ejemplo, a 37 °C, en o para compensar la sensibilidad a la temperatura. La impedancia de CA se puede usar para corregir el efecto de los niveles variables de hematocrito, lo que influye en el momento en que se cruza el umbral y la variación de la temperatura residual. En los procedimientos conocidos, por ejemplo, la medición secuencial con medición de la impedancia en un
 20 momento y la superación del umbral de CC en otro momento en dependencia con las propiedades de coagulación de la muestra, el rendimiento de corrección puede estar limitado debido a todo tipo de efectos de gradiente. Estos efectos pueden ser, por ejemplo, variaciones en la temperatura ambiente, evaporación y secado de la muestra o fluctuación de reactivos. En cambio, en el procedimiento de acuerdo con la presente invención se aplican CA multifrecuencia y perfil de CC simultáneos, de modo que se puede usar la medición de impedancia compleja para
 25 corregir la respuesta de CC siempre en el punto de tiempo correcto, cuando se cruza el umbral y también en puntos de tiempo donde se recopila otra información útil de respuesta de CC, por ejemplo, corrección de corriente de fondo o mediciones a prueba de fallos.

El procedimiento puede comprender una calibración de temperatura. La calibración de temperatura puede comprender determinar si una temperatura, en particular en un reactivo disuelto, está, durante el tiempo de medición, dentro del límite permitido y/o predeterminado. La calibración de temperatura puede comprender calibrar respuestas de CA de impedancia multifrecuencia del elemento de prueba medido con todos los tipos de muestra relevantes frente a una temperatura de referencia. Esta etapa del procedimiento se puede realizar en una cámara climática. Mediante la calibración de temperatura es posible determinar, durante el tiempo de medición total, si la
 30 temperatura está continuamente en el intervalo permitido y compensar los efectos debidos a la temperatura y/o emitir un mensaje de error o advertencia. Como se usa en el presente documento, el término "intervalo permitido" se refiere a una desviación de medición permitida de un valor de medición deseado y/o seleccionado. Por ejemplo, el intervalo permitido puede ser una desviación de medición permitida de un tiempo de activación deseado y/o seleccionado dependiendo de la temperatura. El intervalo permitido se puede determinar y/o seleccionar. Los
 35 límites del intervalo permitido se pueden almacenar como límites a prueba de fallos, por ejemplo, dentro de una memoria del dispositivo analítico, por ejemplo del dispositivo de evaluación.

El procedimiento, además, puede comprender al menos una etapa a prueba de fallos. La respuesta de las excitaciones simultáneas de CA multifrecuencia y perfil de CC se puede usar para realizar al menos una etapa a
 40 prueba de fallos, en la que la etapa a prueba de fallos puede comprender determinar si la concentración de analito, es decir, un resultado medido, es válida dentro de límites predeterminados. Por ejemplo, los límites predeterminados pueden estar entre +/-7 mg/dl (para concentraciones de glucosa inferiores a 100 mg/dl) y +/-10 por ciento (para concentraciones de glucosa superiores a 100 mg/dl) para el 99 % de todos los resultados analíticos determinados. La etapa a prueba de fallos puede comprender la emisión y/o visualización de un mensaje de error en caso de que la concentración de analito no esté dentro de los límites predeterminados. En particular, la etapa a prueba de fallos puede comprender evitar la emisión y/o visualización del resultado analítico y la emisión y/o
 45 visualización de un mensaje de error en caso de que la concentración de analito exceda los límites predeterminados, por ejemplo +/-15 mg/dl/ 20 %. El procedimiento puede comprender determinar modos de fallo, por ejemplo, si el elemento de prueba está fuera de la especificación, o si la muestra y las condiciones de prueba están fuera de los intervalos o los errores de manejo reivindicados por parte de los usuarios. La relación predeterminada se puede determinar considerando los modos de fallo relevantes. Por ejemplo, la función matemática respectiva y los coeficientes de ponderación y el conjunto de datos de capacitación se pueden determinar y/o seleccionar con respecto al modo de fallo relevante. La etapa a prueba de fallos puede comprender
 50 almacenar, por ejemplo, dentro de la electrónica de un motor de medición, por ejemplo, del dispositivo de evaluación, la relación predeterminada determinada y la concentración de analito determinada. La etapa a prueba de fallos puede permitir una verificación de consistencia de los datos de medición. La etapa a prueba de fallos puede comprender mostrar una advertencia y/o mensajes de error. La etapa a prueba de fallos puede comprender determinar al menos un identificador, por ejemplo una fórmula, a partir de un conjunto de datos de capacitación que sea adecuado para diferenciar los resultados analíticos que están fuera de los límites predeterminados de los resultados analíticos "reales", es decir, los resultados analíticos que están dentro de los límites predeterminados. El conjunto de datos de capacitación puede comprender elementos de prueba incorrectos o defectuosos. Además,

la etapa a prueba de fallos puede comprender determinar los valores de prueba que son adecuados para identificar y/o diferenciar claramente los casos de fallos específicos. Los valores de prueba correspondientes a resultados analíticos reales pueden estar dentro de un intervalo predeterminado de valores de prueba y/o pueden exhibir baja dispersión. Los valores de prueba pueden ser uno o más de al menos un valor de medición, una combinación de una pluralidad de valores de medición, por ejemplo, productos, proporciones, diferencias. La etapa a prueba de fallos puede comprender además usar al menos una matriz de árbol de decisión. Por ejemplo, el resultado analítico se puede considerar defectuoso en caso de que una proporción de dos valores de medición, por ejemplo indicados como A y B, sea mayor que un primer límite predeterminado pero menor que un segundo límite predeterminado y si, al mismo tiempo, un tercer valor de medición, indicado como C, menos tres veces un cuarto valor de medición, indicado como D, es menor que un tercer límite predeterminado.

Además, la invención divulga y propone un programa informático que incluye instrucciones ejecutables por ordenador para realizar el procedimiento de acuerdo con la presente invención en uno o más de los modos de realización incluidos en el presente documento cuando el programa se ejecuta en un ordenador o red informática. Específicamente, el programa informático se puede almacenar en una unidad de almacenamiento de datos legible por ordenador. Por tanto, específicamente, una, más de una o incluso todas las etapas de procedimiento como se indica anteriormente se pueden realizar usando un ordenador o una red informática, preferentemente usando un programa informático.

Además, la invención divulga y propone un producto de programa informático que tiene medios de código de programa, para realizar el procedimiento de acuerdo con la presente invención en uno o más de los modos de realización incluidos en el presente documento cuando el programa se ejecuta en un ordenador o red informática. Específicamente, los medios de código de programa se pueden almacenar en una unidad de almacenamiento de datos legible por ordenador.

Además, la invención divulga y propone una unidad de almacenamiento de datos que tiene una estructura de datos almacenada en la misma, que, después de cargarla en un ordenador o una red informática, tal como en una memoria de trabajo o memoria principal del ordenador o red informática, puede ejecutar el procedimiento de acuerdo con uno o más de los modos de realización divulgados en el presente documento.

Además, la invención propone y divulga un producto de programa informático con medios de código de programa almacenados en una unidad de almacenamiento legible por máquina, para realizar el procedimiento de acuerdo con uno o más de los modos de realización divulgados en el presente documento cuando el programa se ejecuta en un ordenador o una red informática. Como se usa en el presente documento, un producto de programa informático se refiere al programa como un producto comercializable. El producto en general puede existir en un formato arbitrario, tal como en un formato impreso, o en una unidad de almacenamiento de datos legible por ordenador. Específicamente, el producto de programa informático se puede distribuir sobre una red de datos.

Finalmente, la invención propone y divulga una señal de datos modulada que contiene instrucciones legibles por un sistema informático o red informática, para realizar el procedimiento de acuerdo con uno o más de los modos de realización divulgados en el presente documento.

Preferentemente, en referencia a los aspectos implementados por ordenador de la invención, una o más de las etapas de procedimiento o incluso todas las etapas de procedimiento del procedimiento de acuerdo con uno o más de los modos de realización divulgados en el presente documento se pueden realizar usando un ordenador o una red informática. Por tanto, en general, cualquiera de las etapas de procedimiento, incluyendo la provisión y/o la manipulación de datos, se puede realizar usando un ordenador o una red informática. En general, estas etapas de procedimiento pueden incluir cualquiera de las etapas de procedimiento, típicamente excepto por las etapas de procedimiento que requieran trabajo manual, tales como proporcionar las muestras y/o determinados aspectos de realizar las mediciones reales.

Específicamente, la presente invención divulga además:

- Un ordenador o una red informática que comprende al menos un procesador, en el que el procesador se adapta para realizar el procedimiento de acuerdo con uno de los modos de realización descritos en esta descripción,
- una estructura de datos que se puede cargar en el ordenador que se adapta para realizar el procedimiento de acuerdo con uno de los modos de realización descritos en esta descripción mientras se está ejecutando la estructura de datos en un ordenador,
- un programa informático, en el que el programa informático se adapta para realizar el procedimiento de acuerdo con uno de los modos de realización descritos en esta descripción mientras se está ejecutando el programa en un ordenador,
- un programa informático que comprende medios de programa para realizar el procedimiento de acuerdo

con uno de los modos de realización descritos en esta descripción mientras se está ejecutando el programa informático en un ordenador o en una red informática,

5 - un programa informático que comprende medios de programa de acuerdo con el modo de realización precedente, en el que los medios de programa se almacenan en un medio de almacenamiento legible por un ordenador,

10 - un medio de almacenamiento, en el que una estructura de datos se almacena en el medio de almacenamiento y en el que la estructura de datos se adapta para realizar el procedimiento de acuerdo con uno de los modos de realización descritos en esta descripción después de haberse cargado en un almacenamiento principal y/o de trabajo de un ordenador o de una red informática, y

15 - un producto de programa informático que tiene medios de código de programa, en el que los medios de código de programa se pueden almacenar o se almacenan en un medio de almacenamiento, para realizar el procedimiento de acuerdo con uno de los modos de realización descritos en esta descripción, si los medios de código de programa se ejecutan en un ordenador o en una red informática.

20 En otro aspecto de la presente invención se divulga un dispositivo analítico para determinar una concentración de al menos un analito en líquido corporal, como se define en la reivindicación 17. El dispositivo analítico comprende:

25 - al menos un dispositivo generador de señal adaptado para generar al menos una señal de voltaje de excitación, en la que la señal de voltaje de excitación comprende al menos un voltaje de corriente alterna (CA) multifrecuencia y al menos un perfil de voltaje de corriente continua (CC), en la que el voltaje de CA multifrecuencia comprende al menos dos frecuencias y el voltaje de CA y el voltaje de CC se superponen para formar la señal de excitación;

- al menos una unidad de medición, en la que la unidad de medición está adaptada para recibir una respuesta,

30 - al menos un dispositivo de evaluación adaptado para evaluar una respuesta de corriente CA para cada frecuencia y una respuesta de corriente CC a partir de la respuesta, en el que el dispositivo de evaluación está adaptado para evaluar para cada frecuencia al menos una información de fase y al menos una información de impedancia a partir de la respuesta de corriente CA,

35 en el que el dispositivo de evaluación está adaptado para determinar una concentración del analito a partir de la respuesta de corriente CC y de una o ambas de la información de fase y la información de impedancia usando al menos una relación predeterminada.

40 Para las definiciones de los rasgos característicos del dispositivo analítico y para detalles opcionales del dispositivo analítico, se puede hacer referencia a uno o más de los modos de realización del procedimiento como se divulga anteriormente o como se divulga con más detalle a continuación.

45 El término "unidad de medición" en general se puede referir a un dispositivo arbitrario, preferentemente un dispositivo electrónico, que se puede configurar para detectar al menos una señal, en particular la respuesta. La unidad de medición se puede adaptar para recibir una respuesta en al menos dos puntos de tiempo de medición diferentes.

50 El generador de señal se puede adaptar para aplicar la señal de voltaje de excitación a al menos dos electrodos de medición de al menos un elemento de prueba. El dispositivo analítico se puede manejar independientemente de un elemento de prueba y se puede adaptar para interactuar con el elemento de prueba a fin de realizar un análisis, tal como detectando la al menos una respuesta. Por tanto, el término "dispositivo analítico" a menudo también se puede denominar dispositivo de medición, dispositivo analítico, medidor o dispositivo de prueba.

55 El dispositivo analítico está adaptado para realizar el procedimiento para determinar una concentración de al menos un analito en líquido corporal de acuerdo con uno o más de los modos de realización del procedimiento de acuerdo con la presente invención.

60 En otro aspecto de la presente invención se divulga un sistema de análisis del elemento de prueba para determinar una concentración de al menos un analito en líquido corporal. El sistema de análisis del elemento de prueba comprende:

- al menos un dispositivo analítico de acuerdo con uno o más de los modos de realización del dispositivo analítico de acuerdo con la presente invención;

65 - al menos un elemento de prueba que tiene al menos una zona de medición capaz de realizar al menos un cambio que sea característico para el analito, en el que el elemento de prueba comprende al menos dos

electrodos de medición.

Para las definiciones de los rasgos característicos del sistema de análisis del elemento de prueba y para detalles opcionales del sistema de análisis del elemento de prueba, se puede hacer referencia a uno o más de los modos de realización del procedimiento y dispositivo analítico como se divulga anteriormente o como se divulga con más detalle a continuación. Específicamente, el sistema de análisis del elemento de prueba se puede realizar teniendo los rasgos característicos que se refieren al dispositivo analítico de acuerdo con uno o más de los modos de realización del dispositivo analítico.

Como se usa adicionalmente en el presente documento, el término "sistema" se refiere a un conjunto arbitrario de partes componentes interactivas o interdependientes que forman un todo. Específicamente, los componentes pueden interactuar entre sí para cumplir al menos una función común. Los al menos dos componentes se pueden manejar independientemente o se pueden acoplar o conectar. Por tanto, el término "sistema de análisis del elemento de prueba" se refiere en general a un grupo de al menos dos elementos o componentes que son capaces de interactuar para realizar al menos una detección analítica interactuando con un elemento de prueba arbitrario, específicamente al menos una detección analítica de al menos un analito de la muestra. El sistema de análisis del elemento de prueba también se puede denominar en general sistema analítico, kit analítico, sistema de sensor o sistema de medición.

El término "elemento de prueba" se puede referir en general a un dispositivo arbitrario que es capaz de detectar el analito en la muestra o de determinar el parámetro de la muestra. El elemento de prueba puede ser específicamente un elemento de prueba en forma de tira. Como se usa en el presente documento, el término "en forma de tira" se refiere a un elemento que tiene una forma alargada y un grosor, en el que una extensión del elemento en una dimensión lateral excede el grosor del elemento, tal como en al menos un factor de 2, preferentemente en al menos un factor de 5, más preferentemente en al menos un factor de 10 y lo más preferentemente en al menos un factor de 20 o incluso al menos un factor de 30. Por tanto, el elemento de prueba también se puede denominar tira reactiva.

El elemento de prueba puede comprender al menos un componente o al menos un reactivo que cambia al menos una propiedad detectable cuando el analito está presente en la muestra, tal como una química de prueba. El término "química de prueba", también denominado producto químico de prueba, se puede referir a un material arbitrario o una composición de materiales adaptados para cambiar al menos una propiedad detectable en presencia del analito. En general, esta propiedad se puede seleccionar de una propiedad detectable electroquímicamente y/o una propiedad detectable ópticamente, tal como un cambio de color y/o un cambio en las propiedades remisivas. Específicamente, la química de prueba puede ser una química de prueba altamente selectiva, que solo cambia la propiedad si el analito está presente en la muestra del líquido corporal aplicado al elemento de prueba, mientras que no se produce ningún cambio si el analito no está presente. Más preferentemente, el grado o cambio de la propiedad puede depender de la concentración del analito en el líquido corporal, para permitir una detección cuantitativa del analito.

Específicamente, el elemento de prueba puede comprender al menos un reactivo configurado para activar una coagulación de componentes del líquido corporal. El reactivo puede comprender componentes reactivos de tromboplastina y un sustrato peptídico. Por tanto, en caso de que el reactivo se exponga a la muestra, la tromboplastina puede activar una coagulación y se puede generar trombina. La trombina puede escindir el sustrato peptídico y se puede generar una señal electroquímica. La señal electroquímica se puede evaluar con respecto a un momento de su aparición. Sin embargo, otros reactivos y/o principios de medición pueden ser factibles.

Como se usa en el presente documento, el término "detección electroquímica" se refiere a una detección de una propiedad electroquímicamente detectable del analito por medios electroquímicos, tal como una reacción de detección electroquímica. Por tanto, por ejemplo, la reacción de detección electroquímica se puede detectar comparando uno o más potenciales de electrodo, tal como el potencial de un electrodo de trabajo con el potencial de uno o más electrodos adicionales, tal como un contraelectrodo o un electrodo de referencia. La detección puede ser específica de analito. La detección puede ser una detección cualitativa y/o cuantitativa.

El elemento de prueba puede tener al menos una zona de medición capaz de realizar al menos un cambio que sea característico para el analito o el parámetro. Como se usa adicionalmente en el presente documento, el término "zona de medición" se puede referir a un área o región arbitraria de un objeto en la que se realiza una medición arbitraria, específicamente una medición analítica. Específicamente, la química de prueba como se describe anteriormente se puede localizar dentro de la zona de medición, en particular en una superficie de la zona de medición. El elemento de prueba puede ser un elemento de prueba electroquímico.

El término "elemento de prueba electroquímico" se puede referir a un elemento de prueba arbitrario configurado para realizar al menos una detección electroquímica. Como se usa en el presente documento, el término "detección electroquímica" se refiere a una detección de una propiedad electroquímicamente detectable de al menos un analito arbitrario, tal como una reacción de detección electroquímica. Por tanto, por ejemplo, la reacción de detección electroquímica se puede detectar comparando uno o más potenciales de electrodo, tal como un potencial

electrostático de un electrodo de trabajo con el potencial electrostático de uno o más electrodos adicionales, tal como un contraelectrodo o un electrodo de referencia. La detección puede ser específica de analito. La detección puede ser una detección cualitativa y/o cuantitativa.

5 El elemento de prueba puede comprender al menos un capilar configurado para recibir la muestra. El término "capilar" se refiere en general a un volumen vacío arbitrario, pequeño y alargado, tal como un tubo pequeño. En general, el capilar puede comprender dimensiones en el intervalo milimétrico o submilimétrico. Comúnmente, un medio fluídico puede migrar a través del capilar por acción capilar, en el que el medio fluídico puede fluir en espacios estrechos del capilar sin la ayuda de fuerzas externas como la gravedad debido a las fuerzas intermoleculares entre el medio fluídico y una superficie del capilar que mira hacia el medio fluídico. Por ejemplo, el elemento de prueba puede tener al menos una configuración de electrodos enfrentados. El elemento de prueba puede tener al menos un capilar abierto en tres lados. Las superficies de electrodos enfrentadas se pueden recubrir con una capa de reactivo absorbente, de modo que la muestra se absorba y se disperse a través del recubrimiento de reactivo. Las superficies de electrodos enfrentadas se pueden conectar conductivamente usando una capa líquida.

El dispositivo analítico puede comprender un soporte del elemento de prueba. El término "soporte del elemento de prueba" se puede referir en general a un objeto arbitrario que está configurado para recibir o retener un elemento de prueba arbitrario. Específicamente, el elemento de prueba se puede colocar en una posición específica dentro del soporte del elemento de prueba, de modo que se pueda suprimir un movimiento del elemento de prueba en al menos una dirección, al menos en gran medida. Por tanto, la zona de medición del elemento de prueba se puede localizar en una posición predeterminada con respecto a la unidad de medición. El elemento de prueba se puede configurar específicamente para colocarse de forma reversible en el soporte del elemento de prueba. Por tanto, el elemento de prueba puede ser extraíble del soporte del elemento de prueba sin más. Otros modos de realización son todavía factibles. El elemento de prueba puede ser recibido al menos parcialmente en el soporte del elemento de prueba. El término "ser recibido" se puede referir en general a una condición de un objeto como si estuviera localizado o insertado total o al menos parcialmente en un receptáculo o en una abertura de otro elemento. Por tanto, una parte del objeto puede estar localizada fuera del otro elemento. De forma ejemplar, el soporte del elemento de prueba puede comprender al menos un receptáculo configurado para recibir el elemento de prueba. Por tanto, el receptáculo puede tener una forma complementaria al elemento de prueba. Por lo tanto, el receptáculo y el elemento de prueba se pueden configurar para establecer una conexión de ajuste de forma. El soporte del elemento de prueba puede comprender al menos un elemento de contacto que permite un contacto eléctrico entre el elemento de prueba y el soporte del elemento de prueba.

El procedimiento, el dispositivo analítico y el sistema de análisis del elemento de prueba propuestos proporcionan muchas ventajas sobre los dispositivos y procedimientos conocidos. En particular, el procedimiento, el dispositivo analítico y el sistema de análisis del elemento de prueba propuestos permiten determinar la concentración del analito teniendo en consideración los efectos de interferencia y las tolerancias de producción. Al aplicar la señal de voltaje de excitación compuesta del voltaje de CA que tiene diferentes frecuencias y el perfil de voltaje de CC, puede ser posible obtener el mejor rendimiento posible, por ejemplo, a partir de la medición de la concentración de analito basada en una tira reactiva o de la medición de propiedades de la muestra en una muestra de sangre completa, considerando todos los efectos de interferencia y tolerancias de producción de tiras relevantes. La información de fase y/o al menos una información de impedancia de cada frecuencia de la respuesta de corriente CA en combinación con la respuesta de corriente CC pueden permitir obtener información diferenciable de los efectos de interferencia y las tolerancias de producción.

Breve descripción de las figuras

Otros rasgos característicos y modos de realización opcionales de la invención se divulgarán con más detalle en la posterior descripción de los modos de realización preferentes, preferentemente junto con las reivindicaciones dependientes. En las mismas, los rasgos característicos opcionales respectivos se pueden lograr de forma aislada así como en cualquier combinación factible arbitraria, como se dará cuenta el experto en la técnica. El alcance de la invención no está restringido por los modos de realización preferentes. Los modos de realización se representan esquemáticamente en las figuras. En las mismas, los números de referencia idénticos en estas figuras se refieren a elementos idénticos o funcionalmente comparables.

En las figuras:

Figura 1 muestra un modo de realización de un procedimiento de acuerdo con la presente invención;

Figura 2 muestra un modo de realización del sistema de análisis del elemento de prueba;

Figura 3 muestra un modo de realización ejemplar de un dispositivo analítico;

Figura 4 muestra un modo de realización de una composición de un voltaje de CA multifrecuencia;

Figura 5 muestra el desarrollo en el tiempo de una señal de voltaje de excitación usando un perfil de voltaje amperométrico como perfil de CC y respuesta de CC;

Figura 6 muestra el desarrollo en el tiempo de una pendiente de la respuesta de CC;

Figura 7 muestra un ejemplo de una selección de puntos de tiempo de CC;

Figura 8 muestra resultados experimentales para un elemento de prueba de electrodos enfrentados;

Figuras 9 y 10 muestran un ejemplo de una señal de voltaje de excitación usando una combinación de una voltamperometría cíclica superpuesta con pulsos de CC y adicionalmente superpuesta con un voltaje de CA multifrecuencia; y

Figuras 11 a 13 muestran resultados experimentales para una tira reactiva de glucosa para la señal de excitación de las figuras 9 y 10.

Descripción detallada de los modos de realización

En la figura 1 se muestra una visión general esquemática de un modo de realización ejemplar de un procedimiento para determinar una concentración de al menos un analito en líquido corporal. El procedimiento comprende al menos una etapa de generación de señal 110. En la etapa de generación de señal 110, al menos un dispositivo generador de señal 112 puede generar al menos una señal de voltaje de excitación. La señal de voltaje de excitación comprende al menos un voltaje de corriente alterna (CA) multifrecuencia y al menos un perfil de voltaje de corriente continua (CC).

El voltaje de CA multifrecuencia comprende al menos dos frecuencias. El voltaje de CA puede tener una forma de onda sinusoidal. Otras formas de onda son factibles. Por ejemplo, el voltaje de CA puede comprender al menos dos ondas sinusoidales de CA que tienen diferentes frecuencias. El voltaje de CA puede comprender al menos dos ondas sinusoidales de CA que tienen diferentes frecuencias, en el que las dos señales de CA están superpuestas. El voltaje de CA multifrecuencia puede comprender tres, cuatro o más frecuencias. Las frecuencias pueden estar en el intervalo de 500 Hz a 20 kHz. En la figura 4 se muestra un modo de realización esquemático de una composición del voltaje de CA multifrecuencia. El voltaje de CA multifrecuencia puede comprender cuatro frecuencias superpuestas, por ejemplo, 1 kHz (indicado con el número de referencia 114), 2 kHz (indicado con el número de referencia 116), 10 kHz (indicado con el número de referencia 118) y 20 kHz (indicado con referencia número 120). El dispositivo generador de señal 112 puede comprender al menos una fuente de voltaje de CA 122 y al menos una fuente de voltaje de CC 124. El dispositivo generador de señal 112 se puede adaptar para generar al menos un voltaje de CA multifrecuencia. Por ejemplo, el generador de señal 112 se puede adaptar para generar múltiples señales de voltaje de CA 114, 116, 118, 120, cada una de las cuales tiene diferentes frecuencias y para combinar las múltiples señales de CA. La señal combinada se indica con el número de referencia 126 en la figura 4. El voltaje de CA, en particular la señal combinada, puede tener una magnitud o amplitud tal que no se genere una respuesta de corriente farádica. Por ejemplo, en el modo de realización mostrado en la figura 4, cada una de las señales de voltaje de CA 114, 116, 118, 120 puede tener una magnitud menor o igual a 10 mV·rms y la magnitud del voltaje de CA 126 puede ser inferior a 30 mV·rms.

El dispositivo generador de señal 112 se puede adaptar para generar al menos un perfil de CC. El perfil de voltaje de CC puede comprender un perfil de tiempo. El voltaje de CC se puede cambiar y/o se puede variar continuamente o de forma gradual durante un tiempo de medición. Por ejemplo, el voltaje de CC puede comprender al menos una secuencia de etapas. Por ejemplo, el perfil de voltaje de CC puede comprender al menos dos etapas de voltaje. Por ejemplo, el perfil de voltaje de CC puede comprender tres, cuatro o cinco etapas de voltaje. Incluso más etapas de voltaje son factibles. Las etapas del perfil de voltaje de CC se pueden seleccionar para permitir una diferenciación entre una reacción analítica y diversas reacciones de interferencia. El voltaje de CC puede tener una forma de onda rectangular. Otras formas de onda son factibles. El perfil de voltaje de CC se puede seleccionar del grupo que consiste en: un perfil de voltaje voltamétrico; un perfil de voltaje amperométrico.

El voltaje de CA y el perfil de CC se pueden superponer. El dispositivo generador de señal 112 se puede adaptar para aplicar el voltaje de CA y el perfil de CC simultáneamente al líquido corporal. El dispositivo generador de señal 112 se puede adaptar para aplicar la señal de voltaje de excitación que comprende el voltaje de CA multifrecuencia y perfil de CC para el líquido corporal superpuestos. El dispositivo generador de señal 112 puede ser parte de la electrónica de medición y/o se puede conectar a la electrónica de medición, por ejemplo de al menos un dispositivo de evaluación 128. El generador de señal 112 puede ser parte del dispositivo de evaluación 128 o puede estar diseñado como un dispositivo separado.

El procedimiento comprende además al menos una etapa de aplicación de señal 130, en la que la señal de voltaje de excitación se aplica a al menos dos electrodos de medición 132. El procedimiento comprende al menos una etapa de medición 134. En la etapa de medición 134 se mide una respuesta. La respuesta se puede medir en al menos dos puntos de tiempo de medición diferentes usando los electrodos de medición 132. El procedimiento

comprende al menos una etapa de evaluación 136, en la que una respuesta de corriente CA para cada frecuencia y una respuesta de corriente CC se evalúan a partir de la respuesta por al menos un dispositivo de evaluación 128, y en la que para cada frecuencia el dispositivo de evaluación 128 evalúa al menos una información de fase y al menos una información de impedancia a partir de la respuesta de corriente CA. El procedimiento comprende al menos una etapa de determinación 138, en la que la concentración del analito se determina a partir de la respuesta de corriente CC y de una o ambas de la información de fase y la información de impedancia usando al menos una relación predeterminada.

En la figura 2 se representa un modo de realización del sistema de análisis del elemento de prueba 140. El sistema de análisis del elemento de prueba 140 comprende al menos un dispositivo analítico 142 y al menos un elemento de prueba 144 que tiene al menos una zona de medición 146 capaz de realizar al menos un cambio que sea característico para el analito, en el que el elemento de prueba 144 comprende al menos dos mediciones electrodos 132. El elemento de prueba 144 puede ser una tira reactiva. El elemento de prueba 144 puede comprender al menos una abertura de muestra 148 para aplicar el líquido corporal. El dispositivo analítico puede comprender al menos un soporte del elemento de prueba 150. El elemento de prueba 144 se puede insertar en el dispositivo analítico 142. El elemento de prueba 144 puede comprender al menos dos contactos eléctricos 152 que están conectados eléctricamente a los al menos dos electrodos de medición 132. El dispositivo analítico 142 se puede adaptar para poner en contacto eléctricamente el elemento de prueba 144, en particular poniendo en contacto los contactos eléctricos 152.

En la figura 3 se muestra muy esquemáticamente un modo de realización ejemplar de un dispositivo analítico 142. El dispositivo analítico 142 comprende el al menos un dispositivo generador de señal 112 adaptado para generar al menos una señal de voltaje de excitación, en la que la señal de voltaje de excitación comprende al menos un voltaje de corriente alterna (CA) multifrecuencia y al menos un perfil de voltaje de corriente continua (CC), en la que el voltaje de CA multifrecuencia comprende al menos dos frecuencias. El dispositivo analítico 142 comprende al menos una unidad de medición 154, en el que la unidad de medición 154 está adaptada para recibir una respuesta, en particular en al menos dos puntos de tiempo de medición diferentes. El dispositivo analítico 142 comprende al menos un dispositivo de evaluación 128. La unidad de medición 145 puede ser parte de la unidad de evaluación 128.

El dispositivo de evaluación 128 está adaptado para evaluar una respuesta de corriente CC para cada frecuencia y una respuesta de corriente CC a partir de la respuesta. El dispositivo de evaluación 128 está adaptado para evaluar, para cada frecuencia, al menos una información de fase y al menos una información de impedancia de la respuesta de corriente CC. El dispositivo de evaluación 128 está adaptado para determinar, a partir de la respuesta de corriente CC y de una o ambas de la información de fase y la información de impedancia, una concentración del analito usando al menos una relación predeterminada.

La figura 5 muestra un desarrollo en el tiempo de una señal de voltaje de excitación usando un perfil de voltaje amperométrico como perfil de CC y respuesta de CC. El procedimiento de acuerdo con la presente invención se puede usar para compensar el sesgo causado por una alta concentración de la sustancia interferente ácido ascórbico en una medición de glucosa con una tira reactiva de glucosa. El ácido ascórbico puede reducir un mediador redox en un reactivo de detección en competencia con una enzima glucosa deshidrogenasa y glucosa y puede causar un resultado de prueba sesgado positivo. En la figura 5 se representa el voltaje de excitación U_{ex} en mV frente al tiempo t en segundos. En líneas continuas se muestra la señal de voltaje de excitación. La señal de excitación comprende un voltaje de CA multifrecuencia, que se representa ampliado en el recuadro 156. En la figura 5, la señal de voltaje de excitación comprende tres etapas de voltaje de CC para permitir una diferenciación entre la reacción analítica y diversas reacciones de interferencia. La señal de voltaje de excitación se puede aplicar entre dos electrodos de medición 132, donde un electrodo se puede cubrir con un reactivo para medir la concentración de glucosa y un segundo electrodo se cubre con una capa de plata/cloruro de plata como electrodo de contrarreferencia. Por ejemplo, el elemento de prueba 144 puede comprender dos electrodos de medición 132 dispuestos como electrodos coplanares.

Además, en la figura 5, la respuesta I en μA frente al tiempo se muestra para tres muestras para tres niveles de ácido ascórbico con la misma concentración de glucosa cada una: para 0 mg/dl de ácido ascórbico (mostrado como diamante), para 30 mg/dl ácido ascórbico (mostrado como cuadrado) y para 100 mg/dl de ácido ascórbico (mostrado como triángulo). Al comparar la respuesta de la muestra que contiene solo glucosa con una muestra que contiene glucosa y ácido ascórbico, el perfil de tiempo de respuesta puede ser diferente debido a la velocidad de reacción diferente de las reacciones en competencia. Por ejemplo, se puede ver la diferencia en los primeros tiempos de prueba después de dosificar una muestra, por ejemplo, dentro de los primeros dos segundos de la medición. El ácido ascórbico como una sustancia interferente típica puede causar un sesgo positivo de la respuesta de CC. En la primera parte de la señal de respuesta, dentro de los primeros dos segundos, una pendiente puede ser diferente debido a las diferentes velocidades de la reacción mediadora redox con el ácido ascórbico y la reacción con el sistema enzimático de glucosa. A continuación, la respuesta de CC determinada durante la primera parte de la señal de respuesta se indicará en los primeros puntos de tiempo de CC. En un punto de tiempo posterior, cuando las reacciones están casi terminadas, no es posible diferenciarlas. A continuación, la respuesta de CC determinada durante los puntos de tiempo posteriores de la señal de respuesta se indicará en los puntos de tiempo

de CC posteriores. La figura 6 muestra, para las muestras mostradas en la figura 5, el desarrollo en el tiempo de las pendientes dI/dt en $\mu A/s$ de las respuestas de CC. La determinación de la concentración de analito puede comprender ponderar los puntos de tiempo de CC tempranos y los puntos de tiempo de CC posteriores usando la relación predeterminada de modo que se pueda compensar la interferencia del ácido ascórbico.

5 Cuando los niveles de hematocrito de la muestra de sangre o la temperatura ambiente son diferentes o cuando las tiras envejecen, en comparación con el ejemplo que se muestra en la figura 5 y 6, la relación de las velocidades de reacción y la magnitud de las respuestas de CC puede cambiar. Dichos efectos de interferencia se pueden compensar determinando, para cada uno de los puntos de tiempo de CC, los resultados correspondientes de la medición de impedancia multifrecuencia en el mismo punto de tiempo. La concentración de analito se determina a partir de la respuesta de corriente CC y de una o ambas de la información de fase e información de impedancia usando la relación predeterminada. Para cada punto de tiempo de respuesta de CC observado, la respuesta de CA de la excitación de CA simultánea en cuatro frecuencias se puede determinar como cuatro admitancias y cuatro ángulos de fase.

15 Para elementos de prueba que tienen una disposición de electrodos coplanar, la relación predeterminada puede ser

$$bG = \sum_{i=1}^n a_i DC_i e^{\sum_{m=1}^f b_{mi} Y_{mi} + c_{mi} P_{mi}},$$

20 en la que bG es la concentración de analito determinada, i indica el número de puntos de tiempo de medición, en la que i, n, f y m son números enteros naturales, m indica el número de frecuencias, a_i , b_i , c_i son coeficientes de ponderación, Y_{mi} son valores de admitancia de respuesta de CA a diferentes frecuencias en puntos de tiempo, P_{mi} son valores de ángulo de fase de respuesta de CA a diferentes frecuencias en puntos de tiempo y DC_i son valores de respuesta de CC en puntos de tiempo de respuesta de CC seleccionados.

25 Los electrodos también se pueden disponer en una configuración enfrentada, donde la superficie activa del electrodo se define aislando las capas circundantes. El elemento de prueba puede tener un capilar para transportar una muestra líquida y definir una celda de medición. Para detectar un nivel de llenado suficiente, a menudo se implementan electrodos separados siguiendo a los electrodos de medición a lo largo del canal capilar para verificar la cobertura completa de electrodos de medición. En el caso de electrodos enfrentados no estructurados, las superficies activas de los electrodos pueden depender de un nivel de llenado de muestra. Este efecto se puede compensar usando una relación predeterminada específica. Por ejemplo, para elementos de prueba que tienen una disposición de electrodos enfrentada, la relación predeterminada puede ser

$$bG = \sum_{i=1}^n \sum_{m=1}^f \left(\frac{a_{mi} DC_i}{Y_{(imag)mi}} + \frac{b_{mi} DC_i}{Y_{(real)mi}} \right),$$

30 en la que bG es la concentración de analito determinada, i indica el número de puntos de tiempo de medición, en la que i, n, f y m son números enteros naturales, m indica el número de frecuencias, a_i y b_i son coeficientes de ponderación, $Y_{(imag)mi}$ e $Y_{(real)mi}$ son partes reales e imaginarias de los valores de admitancia de la respuesta de CA en diferentes frecuencias en puntos de tiempo y DC_i son valores de respuesta de CC en puntos de tiempo de respuesta de CC seleccionados. En particular, la relación predeterminada puede ser

$$bG = \sum_{\substack{i,j=1 \\ i \neq j}}^n \left(\frac{a_i DC_i}{Y_i} + b_i \left(\frac{DC_i}{Y_i} \cdot \frac{DC_j}{Y_j} \right) \right),$$

45 en la que bG es la concentración determinada del analito, i y j indican el número de puntos de tiempo de medición, en la que i, j y n son números enteros naturales, a_i , b_i y c_i son coeficientes de ponderación, Y_i e Y_j son partes reales o imaginarias de los valores de admitancia de la respuesta de CA a diferentes frecuencias en los puntos de tiempo i y j. DC_i , DC_j son valores de respuesta de CC en puntos de tiempo de respuesta de CC seleccionados.

50 En un modo de realización, la relación predeterminada puede ser

$$bG = \sum_{\substack{i,j=1 \\ i \neq j}}^n \sum_{\substack{m,l=1 \\ m \neq l}}^f \left(\frac{a_{mi} DC_i}{Y_{(imag)mi}} + \frac{b_{mi} DC_i}{Y_{(real)mi}} + c_{mi} \left(\frac{DC_i}{Y_{(imag)mj}} \cdot \frac{DC_j}{Y_{(real)li}} \right) \right),$$

55 en la que bG es la concentración determinada del analito, i y j indican el número de puntos de tiempo de medición,

en la que i, j, n, f, m y l son números enteros naturales, m y l indican el número de frecuencias, a_i, b_i y c_i son coeficientes de ponderación, $Y_{(imag)mi}, Y_{(real)mi}, Y_{(imag)mj}$ e $Y_{(real)mj}$ son partes reales e imaginarias de los valores de admitancia de la respuesta de CA a diferentes frecuencias en los puntos de tiempo i y j y DC_i, DC_j son valores de respuesta de CC en puntos de tiempo de respuesta de CC seleccionados. Esta relación predeterminada se puede usar para elementos de prueba que tienen electrodos enfrentados.

El procedimiento puede comprender además al menos una etapa de selección, en el que en la etapa de selección desde los puntos de tiempo de medición se selecciona al menos un punto de tiempo de CC. En la etapa de selección desde los puntos de tiempo de medición se puede seleccionar un número de puntos de tiempo de CC. Por ejemplo, se pueden seleccionar tres, cuatro, cinco, seis, diez o incluso doce puntos de tiempo de CC durante al menos una secuencia de prueba y/o durante al menos una etapa de voltaje de la señal de voltaje de excitación durante la secuencia de prueba. Incluso un mayor número de puntos de tiempo de CC puede ser factible. El punto de tiempo de CC puede ser un punto de tiempo en el que se usa la corriente de respuesta de CC en la etapa de determinación. El punto de tiempo de CC puede cumplir determinadas condiciones de calidad, tales como una buena correlación con los valores de glucosa de referencia y con los diversos efectos de interferencia. La figura 7 muestra un ejemplo de la selección de puntos de tiempo de CC para la muestra de ácido ascórbico de 100 mg/dl (que se muestra como un triángulo) y el perfil de excitación como se describe con respecto a la figura 5. En la figura 7 se seleccionan doce puntos de tiempo de CC, indicados como DC_1 a DC_{12} . Para cada etapa de voltaje de CC se seleccionan cuatro puntos de tiempo de CC, en el que dos puntos de tiempo de CC se seleccionan al comienzo de cada etapa de voltaje de CC y dos puntos de tiempo de CC se seleccionan en puntos de tiempo posteriores durante cada etapa de voltaje de CC. Para cada uno de los puntos de tiempo de CC seleccionados, el valor de respuesta de DC_i se puede determinar y/o almacenar. En el mismo punto de tiempo, es decir, el punto de tiempo de CC, se puede determinar el valor de respuesta de CA para cada una de las frecuencias superpuestas. La concentración de analito se puede determinar y/o calcular a partir de los valores de respuesta de CC y los valores de respuesta de CA determinados simultáneamente usando la relación predeterminada descrita anteriormente con un impacto significativamente reducido de los efectos de interferencia.

El dispositivo de evaluación 128 se puede adaptar para determinar la relación predeterminada. El dispositivo de evaluación 128 se puede adaptar para proporcionar funciones matemáticas y coeficientes de ponderación que, por ejemplo, se pueden almacenar en un almacenamiento de datos y/o tabla de consulta del dispositivo de evaluación 128. El procedimiento puede comprender al menos una etapa de capacitación, en la que se puede determinar la relación predeterminada. La relación predeterminada, en particular los coeficientes de ponderación de la relación predeterminada, puede ser uno o más de los seleccionados, determinados y verificados por procedimientos matemáticos seleccionados del grupo que consiste en análisis multivariante, redes neuronales, malla móvil, procedimiento de Lasso, bosques aleatorios reforzados y muestreo con reposición, en al menos un conjunto de datos de capacitación. El conjunto de datos de capacitación se puede recopilar realizando estudios de covarianza. El conjunto de datos de capacitación puede comprender un número adecuado de mediciones repetidas, por ejemplo con elementos de prueba producidos homogéneamente, aplicando una secuencia de prueba seleccionada con un circuito electrónico conectado de un dispositivo de medición, por ejemplo un medidor. Para obtener el conjunto de datos de capacitación, la concentración de analito de cada muestra de prueba se puede determinar con un procedimiento de referencia, por ejemplo, el procedimiento de hexocinasa en el caso de una concentración de glucosa. Para obtener el conjunto de datos de capacitación se puede someter a prueba cada combinación de efectos de interferencia combinados relevantes en un intervalo de concentración relevante del analito con una cantidad suficiente de repetición para cada combinación de prueba y muestra de prueba. Por ejemplo, en el caso de determinar una concentración de glucosa en una muestra de sangre, los principales efectos de interferencia pueden ser la temperatura ambiente, el nivel de hematocrito, la fuerza iónica, las concentraciones plasmáticas, la concentración de lípidos o las sustancias interferentes administradas, especialmente los antioxidantes. En el caso de elementos de prueba con electrodos enfrentados no estructurados, que pueden no comprender electrodos de detección con suficiente llenado separado, se puede someter a prueba un nivel de llenado de un capilar para la generación del conjunto de datos de capacitación. Otro efecto de interferencia podría ser el tiempo de almacenamiento en un envase principal de elementos de prueba o un impacto de las condiciones ambientales y el tiempo de exposición de un elemento de prueba, por ejemplo, una tira reactiva, cuando el elemento de prueba se saca del envase antes de ejecutar la medición. Si el elemento de prueba no es lo suficientemente robusto frente a estos impactos, también se pueden considerar estos factores al obtener el conjunto de datos de capacitación.

La relación predeterminada, en particular los coeficientes de ponderación, se puede determinar para obtener un resultado de medición de concentración con el rendimiento requerido. Para el ejemplo de una determinación de una concentración de glucosa, eso significa que la concentración de más del 95 % de las mediciones no difiera en más de $\pm 10\%$, o 10 mg/dl, del procedimiento de referencia usado, cuando se somete a prueba con todo material de muestra y condiciones de prueba relevantes. Por ejemplo, se puede usar un procedimiento de malla móvil con un tamaño de etapa oscilante aleatorio para determinar el coeficiente de ponderación. La etapa de capacitación puede comprender una optimización, en la que se determina un mínimo de una función objetivo. Como función objetivo se puede usar un error normalizado del procedimiento de referencia equivalente a un MSD (desviación cuadrática media):

$$\text{función objetivo} = \text{Promedio} [\sum_{i=1}^n NE_i]^2,$$

en la que NE_i es el error normalizado:

$$NE_i = bG_i - Gref_i, \text{ para } Gref_i < 100 \text{ mg/dl, o}$$

$$NE_i = (bG_i - Gref_i) / Gref_i \cdot 100, \text{ para } Gref_i > 100 \text{ mg/dl,}$$

en la que bG_i es la concentración de glucosa determinada y $Gref_i$ es el valor de referencia de glucosa.

La figura 8 muestra resultados experimentales para un elemento de prueba de electrodos enfrentados con un reactivo mediador redox de enzima de glucosa en una superficie de oro como electrodo de trabajo y un electrodo de contrarreferencia de plata/cloruro de plata. Se muestra el error normalizado del resultado de glucosa calculado frente al procedimiento de referencia. Para el experimento, las muestras de sangre de tres niveles de glucosa, cada una ajustada a niveles de hematocrito de 0 a 70 %, se someten a prueba a temperaturas ambiente de 12, 23 y 40 °C. Los resultados también se incluyen para muestras de sangre enriquecidas con una alta concentración de hasta 100 mg/dl de ácido ascórbico en los tres niveles de glucosa. Las mediciones de CC amperométricas, sin usar información de CA, se representan con cruces. Los errores normalizados para las concentraciones de analito usando el procedimiento de acuerdo con la presente invención, por ejemplo, usando la respuesta de AC multifrecuencia simultánea y CC de tres etapas, se representan como diamantes y están 100 % dentro de un intervalo de +/-5 % o mg/dl para el conjunto de datos de capacitación mostrado.

Las figuras 9 y 10 muestran un ejemplo de una señal de voltaje de excitación U_{ex} en mV frente al tiempo usando una combinación de una voltamperometría cíclica superpuesta con pulsos de CC y adicionalmente superpuesta con un voltaje de CA multifrecuencia. La figura 9 muestra el perfil de CC usando voltamperometría cíclica. El voltaje de CC tiene una forma de onda rectangular. Se muestra un voltaje base o valor de inicio a 0 mV. El perfil de voltaje de CC puede comprender un incremento, por ejemplo, en etapas, del voltaje de CC desde un valor inicial hasta un primer punto de inflexión, posterior disminución desde el primer punto de inflexión hasta un segundo punto de inflexión y posterior incremento desde el segundo punto de inflexión hasta el valor inicial. La figura 10 muestra la señal de voltaje de excitación que comprende el perfil de voltaje de CC y el voltaje de CA multifrecuencia. Se amplía una región (círculo) de la señal de voltaje de excitación para visualizar la composición de la señal de voltaje de excitación. En el recuadro grande se muestra el voltaje de CA multifrecuencia. En el círculo grande con líneas discontinuas, la señal de voltaje de excitación se representa como una línea continua. Superpuesta, como referencia, la respuesta correspondiente, es decir, la respuesta de corriente, se muestra como una línea discontinua. Los valores de DC_i se pueden seleccionar del final de la fase de pulso alto y pulso bajo de cada pulso de CC rectangular, donde el voltaje base se incrementa en etapas hasta un primer punto de inflexión, bajando hasta un segundo punto de inflexión y volviendo al voltaje inicial. Se puede ajustar un intervalo y dirección de cambio de voltaje para los mediadores redox usados y sustancias interferentes activas redox relevantes, que se pueden producir en una muestra de prueba. Normalmente, para los sistemas basados en tiras reactivas, durante el tiempo de prueba, la zona de medición, también indicada como zona de reacción, no está en una situación de estado estable debido a la capa de reactivo disuelto, a los gradientes de temperatura de la muestra y/o a los efectos de dosificación. Estos efectos se pueden compensar usando la información de la respuesta de CA multifrecuencia en combinación con la respuesta de CC relacionada. De cada pulso de CC rectangular, superpuesto con la excitación de CA multifrecuencia, se pueden seleccionar dos valores de DC_i y los valores de admitancia y fase relacionados de las frecuencias superpuestas.

Para el ejemplo mostrado en las figuras 9 y 10, la relación predeterminada descrita anteriormente se puede usar para determinar el resultado analítico, es decir, la concentración de analito. Los coeficientes de ponderación se pueden determinar usando un procedimiento de malla móvil. De forma alternativa, se pueden usar procedimientos de red neuronal o regresión multivariante o combinaciones de estos procedimientos. Se pueden usar otros procedimientos matemáticos (por ejemplo, el procedimiento de Lasso) para identificar y seleccionar los observables relevantes y para reducir su número total con el fin de reducir la complejidad de la determinación y mejorar la portabilidad de la relación predeterminada encontrada a partir de los datos de capacitación usados conjuntos de datos de verificación recopilados independientemente.

En las figuras 11 a 13 se muestran resultados experimentales para una tira reactiva de glucosa para la señal de excitación de las figuras 9 y 10. Los elementos de prueba pueden tener un capilar para recibir una muestra de prueba y electrodos de oro estructurados en la parte inferior del capilar, que están ambos cubiertos con el mismo reactivo de detección seco. Los electrodos pueden ser idénticos y el reactivo de detección puede soportar la reacción del electrodo anódico y catódico. El contraelectrodo y el electrodo de trabajo se pueden definir por la polaridad que genera la reacción analítica en uno de los electrodos. La figura 11 muestra el error normalizado NE de la concentración de analito determinada, es decir, el valor de glucosa, frente al procedimiento de referencia. Todas las condiciones de prueba y tipos de muestra relevantes se incluyen en el conjunto de datos de capacitación usado para derivar el coeficiente para el modelo de algoritmo dado. Se encuentra que más del 99 % de los NE están dentro de +/-8 % (mg/dl) para el conjunto de datos de capacitación. La figura 12 muestra los errores

normalizados para el uso simultáneo de información de CA multifrecuencia y perfil de CC (diamantes) en comparación con el uso de una respuesta de CC de una medición amperométrica (cruces) para la determinación de la concentración de analito. La determinación que usa una respuesta de CC de una medición amperométrica solo presenta un comportamiento de dispersión más grande en comparación con la determinación que usa simultáneamente información de CA multifrecuencia y perfil de CC. Para los datos mostrados, se usan muestras de sangre manipuladas con niveles de hematocrito de 0 a 70 %, niveles de sodio de 110 a 190 mmol/l, concentraciones de bromuro de potasio de hasta 450 mg/ml y niveles de ácido ascórbico y glutatión de hasta 100 mg/dl a temperatura ambiente entre 12 y 40 °C. Los elementos de prueba se sometieron a prueba inmediatamente después de sacarlos de un embalaje protector y con un tiempo de exposición de hasta 96 horas en condiciones ambientales tropicales. El conjunto de datos de capacitación incluye todo tipo de combinaciones de las condiciones de prueba y los tipos de muestra descritos anteriormente.

La figura 13 muestra el error normalizado para un conjunto de datos de verificación. El conjunto de datos de verificación comprende datos de medición que no se usaron para la derivación de los coeficientes de ponderación. Para la figura 13, la relación predeterminada, en particular el modelo matemático y los coeficientes de ponderación, determinados con el conjunto de datos de capacitación, se usa en el conjunto de datos de verificación para determinar la concentración de analito. Aún más del 96 % de los errores normalizados están dentro de +/-8 % (mg/dl).

20 Lista de números de referencia

110	etapa de generación de señal	
112	dispositivo generador de señal	
25	114	señal de voltaje de CA
	116	señal de voltaje de CA
30	118	señal de voltaje de CA
	120	señal de voltaje de CA
	122	fuerza de voltaje de CA
35	124	fuerza de voltaje de CC
	126	voltaje de CA
40	128	dispositivo de evaluación
	130	etapa de aplicación de señal
	132	electrodos de medición
45	134	etapa de medición
	136	etapa de evaluación
50	138	etapa de determinación
	140	sistema de análisis del elemento de prueba
	142	dispositivo analítico
55	144	elemento de prueba
	146	zona de medición
60	148	abertura de muestra
	150	soporte del elemento de prueba
	152	contactos eléctricos
65	154	unidad de medición

156 recuadro

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para determinar una concentración de al menos un analito en líquido corporal, comprendiendo el procedimiento las siguientes etapas:

- al menos una etapa de generación de señal (110), en la que al menos una señal de voltaje de excitación se genera por al menos un dispositivo generador de señal (112), en la que la señal de voltaje de excitación comprende al menos un voltaje de corriente alterna (CA) multifrecuencia y al menos un perfil de voltaje de corriente continua (CC), en el que el voltaje de CA multifrecuencia comprende al menos dos frecuencias y el voltaje de CA y el voltaje de CC se superponen para formar la señal de voltaje de excitación;

- al menos una etapa de aplicación de señal (130), en la que la señal de voltaje de excitación se aplica a al menos dos electrodos de medición (132) que están en contacto con el líquido corporal;

- al menos una etapa de medición (134), en la que se mide una respuesta usando los electrodos de medición (132);

- al menos una etapa de evaluación (136), en la que una respuesta de corriente CA para cada frecuencia y una respuesta de corriente CC se evalúan a partir de la respuesta por al menos un dispositivo de evaluación (128), y en la que para cada frecuencia el dispositivo de evaluación (128) evalúa al menos una información de fase y al menos una información de impedancia a partir de la respuesta de corriente CA;

- al menos una etapa de determinación (140), en la que la concentración del analito se determina a partir de la respuesta de corriente CC y de una o ambas de la información de fase y la información de impedancia usando al menos una relación predeterminada.

2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación precedente, en el que la relación predeterminada es

$$bG = \sum_{i=1}^n a_i DC_i e^{\sum_{m=1}^f b_{mi} Y_{mi} + c_{mi} P_{mi}},$$

en la que bG es la concentración de analito determinada, i indica el número de puntos de tiempo de medición, en la que i, n, f y m son números enteros naturales, m indica el número de frecuencias, a_i, b_i, c_i son coeficientes de ponderación, Y_{mj} son valores de admitancia de respuesta de CA a diferentes frecuencias en puntos de tiempo, P_{mj} son valores de ángulo de fase de respuesta de CA a diferentes frecuencias en puntos de tiempo y DC_i son valores de respuesta de CC en puntos de tiempo de respuesta de CC seleccionados.

3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la relación predeterminada es

$$bG = \sum_{i=1}^n \sum_{m=1}^f \left(\frac{a_{mi} DC_i}{Y_{(imag)mi}} + \frac{b_{mi} DC_i}{Y_{(real)mi}} \right),$$

en la que bG es la concentración de analito determinada, i indica el número de puntos de tiempo de medición, en la que i, n, f y m son números enteros naturales, m indica el número de frecuencias, a_i son coeficientes de ponderación, Y_{(imag)mi} e Y_{(real)mi} son partes reales e imaginarias de los valores de admitancia de la respuesta de CA en diferentes frecuencias en puntos de tiempo y DC_i son valores de respuesta de CC en puntos de tiempo de respuesta de CC seleccionados.

4. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación anterior, en el que la relación predeterminada es

$$bG = \sum_{\substack{i,j=1 \\ i \neq j}}^n \left(\frac{a_i DC_i}{Y_i} + b_i \left(\frac{DC_i}{Y_i} \cdot \frac{DC_j}{Y_j} \right) \right),$$

en la que bG es la concentración determinada del analito, i y j indican el número de puntos de tiempo de medición, en la que i, j y n son números enteros naturales, a_i, b_i y c_i son coeficientes de ponderación, Y_i e Y_j son partes reales o imaginarias de los valores de admitancia de la respuesta de CA a diferentes frecuencias en los puntos de tiempo i y j. DC_i, DC_j son valores de respuesta de CC en puntos de tiempo de respuesta de CC seleccionados.

5. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las dos reivindicaciones precedentes, en el que la relación predeterminada es

$$bG = \sum_{\substack{i,j=1 \\ i \neq j}}^n \sum_{\substack{m,l=1 \\ m \neq l}}^f \left(\frac{a_{mi} DC_i}{Y_{(imag)mi}} + \frac{b_{mi} DC_i}{Y_{(real)mi}} + c_{mi} \left(\frac{DC_i}{Y_{(imag)mj}} \cdot \frac{DC_j}{Y_{(real)li}} \right) \right),$$

- 5 en la que bG es la concentración determinada del analito, i y j indican el número de puntos de tiempo de medición, en la que i, j, n, f, m y l son números enteros naturales, m y l indican el número de frecuencias, a_i, b_i y c_i son coeficientes de ponderación, Y_{(imag)mi}, Y_{(real)mi}, Y_{(imag)mj} e Y_{(real)mj} son partes reales e imaginarias de los valores de admitancia de la respuesta de CA a diferentes frecuencias en los puntos de tiempo i y j y DC_i, DC_j son valores de respuesta de CC en puntos de tiempo de respuesta de CC seleccionados.
- 10 6. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el procedimiento comprende determinar una relación predeterminada entre la concentración del analito y la respuesta de corriente CC, la información de fase y la información de impedancia.
- 15 7. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que en la etapa de determinación la concentración del analito se determina teniendo en consideración los efectos de interferencia y las tolerancias de producción.
- 20 8. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el voltaje de CA tiene una magnitud inferior a 30 mV rms.
- 25 9. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el procedimiento comprende además al menos una etapa de selección, en el que en la etapa de selección de los puntos de tiempo de medición se selecciona al menos un punto de tiempo de CC, en el que el punto de tiempo de CC es un punto de tiempo en el cual la corriente de respuesta de CC se usa en la etapa de determinación.
- 30 10. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el perfil de voltaje de CC comprende un perfil de tiempo, en el que el perfil de voltaje de CC se selecciona del grupo que consiste en: un perfil de voltaje voltamperométrico; un perfil de voltaje amperométrico.
- 35 11. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que en la etapa de evaluación, la respuesta de corriente CA y la respuesta de corriente CC se separan usando al menos un filtro electrónico analógico bidireccional, que divide las señales entre aproximadamente 100 Hz y 500 Hz, en el que por debajo de 100 Hz la respuesta se analiza como CC y por encima de 500 Hz se analiza como CA.
- 40 12. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la relación predeterminada es una o más de las seleccionadas, determinadas y verificadas por procedimientos matemáticos seleccionados del grupo que consiste en análisis multivariante, análisis de componentes principales multilineales, redes neuronales, malla móvil, procedimiento de Lasso, bosques aleatorios reforzados y muestreo con reposición, en al menos un conjunto de datos de capacitación.
- 45 13. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el procedimiento comprende al menos una etapa a prueba de fallos, en el que la etapa a prueba de fallos comprende determinar si la concentración de analito es válida dentro de límites predeterminados.
- 50 14. Un programa informático que incluye instrucciones ejecutables por ordenador para realizar el procedimiento para determinar una concentración de al menos un analito en líquido corporal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes cuando el programa se ejecuta en una ordenador o red informática.
- 55 15. Un medio legible por ordenador que tiene instrucciones ejecutables por ordenador que, cuando son ejecutadas por un ordenador, hacen que el ordenador realice el procedimiento para determinar una concentración de al menos un analito en líquido corporal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes que se refieren a un procedimiento, en el que el dispositivo informático es proporcionado por un ordenador.
- 60 16. Un producto de programa informático con medios de código de programa almacenados en una unidad de almacenamiento legible por máquina, para realizar el procedimiento para determinar una concentración de al menos un analito en líquido corporal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes que se refieren a un procedimiento, cuando el programa se ejecuta en un ordenador o red informática.
17. Un dispositivo analítico (142) para determinar una concentración de al menos un analito en líquido corporal, comprendiendo el dispositivo analítico (142):
- al menos un dispositivo generador de señal (112) adaptado para generar al menos una señal de voltaje de excitación, en la que la señal de voltaje de excitación comprende al menos un voltaje de corriente alterna (CA)

multifrecuencia y al menos un perfil de voltaje de corriente continua (CC), en la que el voltaje de CA multifrecuencia comprende al menos dos frecuencias y el voltaje de CA y el voltaje de CC se superponen para formar la señal de excitación;

5 - al menos una unidad de medición (154), en la que la unidad de medición(154) está adaptada para recibir una respuesta,

10 - al menos un dispositivo de evaluación (128) adaptado para evaluar una respuesta de corriente CA para cada frecuencia y una respuesta de corriente CC a partir de la respuesta, en el que el dispositivo de evaluación (128) está adaptado para evaluar para cada frecuencia al menos una información de fase y al menos una información de impedancia a partir de la respuesta de corriente CA,

15 en el que el dispositivo de evaluación (128) está adaptado para determinar una concentración del analito a partir de la respuesta de corriente CC y de una o ambas de la información de fase y la información de impedancia usando al menos una relación predeterminada.

18. El dispositivo analítico (142) de acuerdo con la reivindicación precedente, en el que el generador de señal (112) está adaptado para aplicar la señal de voltaje de excitación a al menos dos electrodos de medición (132) de al menos un elemento de prueba (144).

19. Un sistema de análisis del elemento de prueba (140) para determinar una concentración de al menos un analito en líquido corporal, que comprende:

25 - al menos un dispositivo analítico (142) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes que se refieren a un dispositivo analítico;

30 - al menos un elemento de prueba (144) que tiene al menos una zona de medición (146) capaz de realizar al menos un cambio que sea característico para el analito, en el que el elemento de prueba (144) comprende al menos dos electrodos de medición (132).

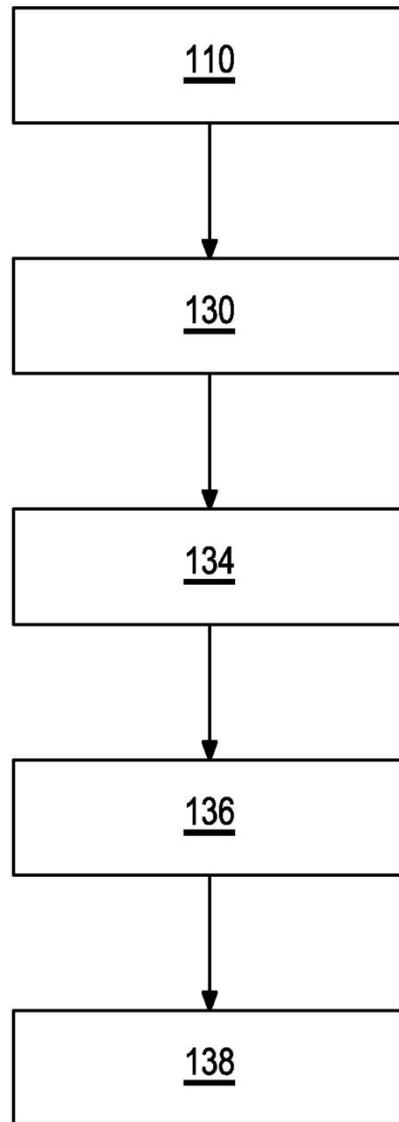


Fig. 1

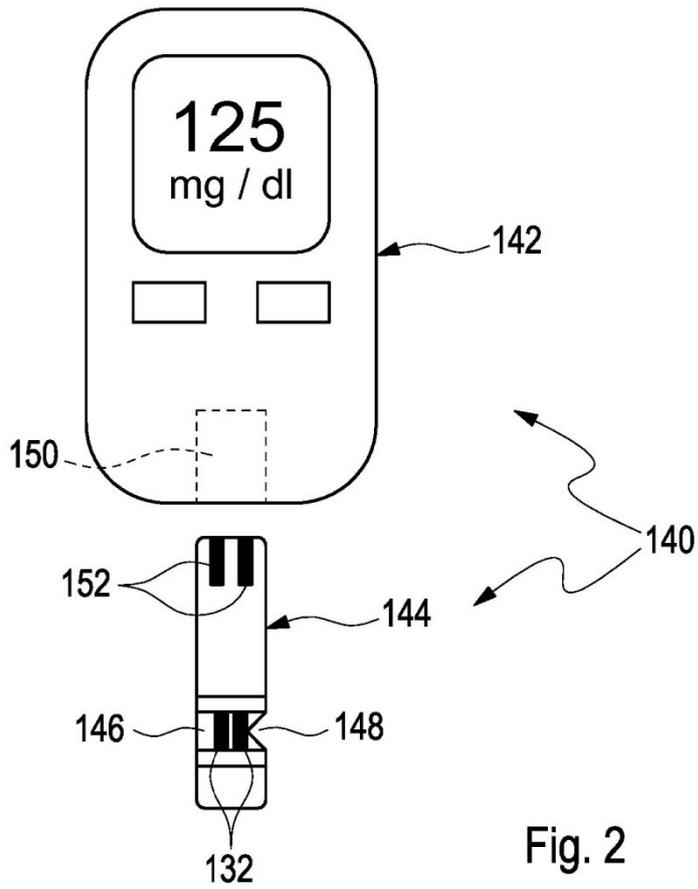


Fig. 2

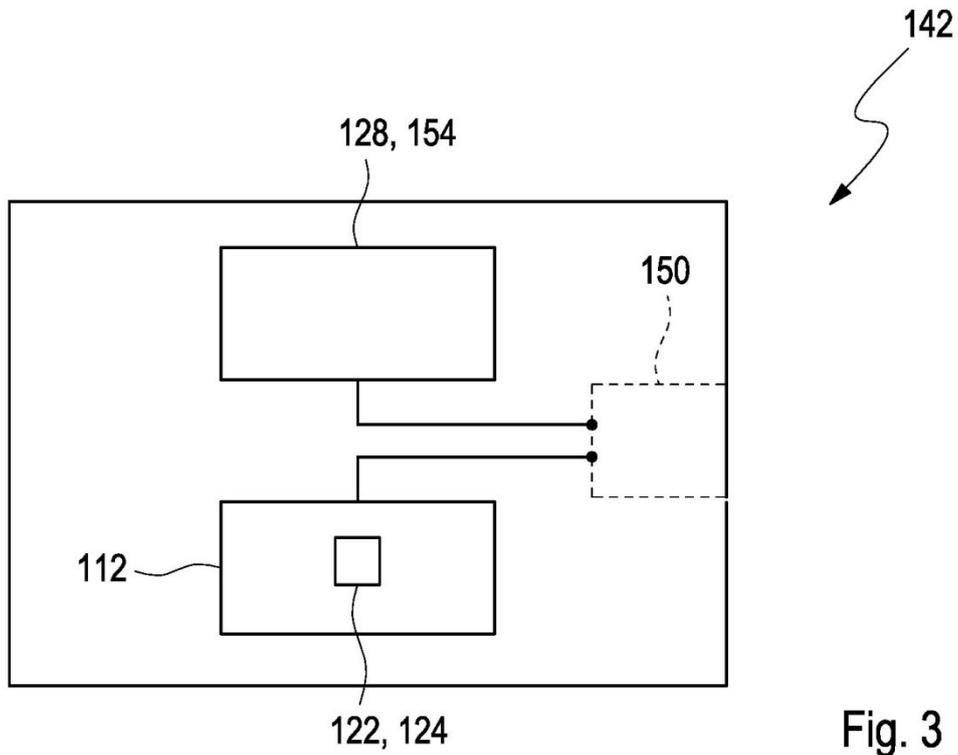


Fig. 3

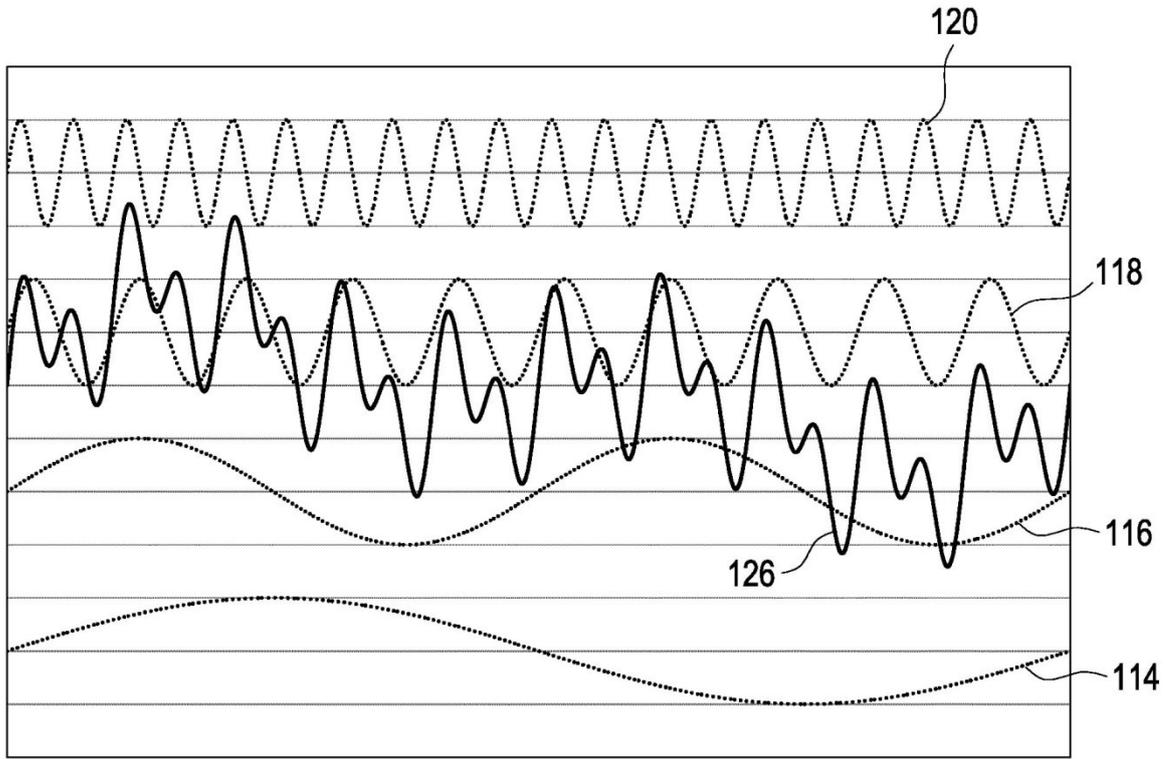


Fig. 4

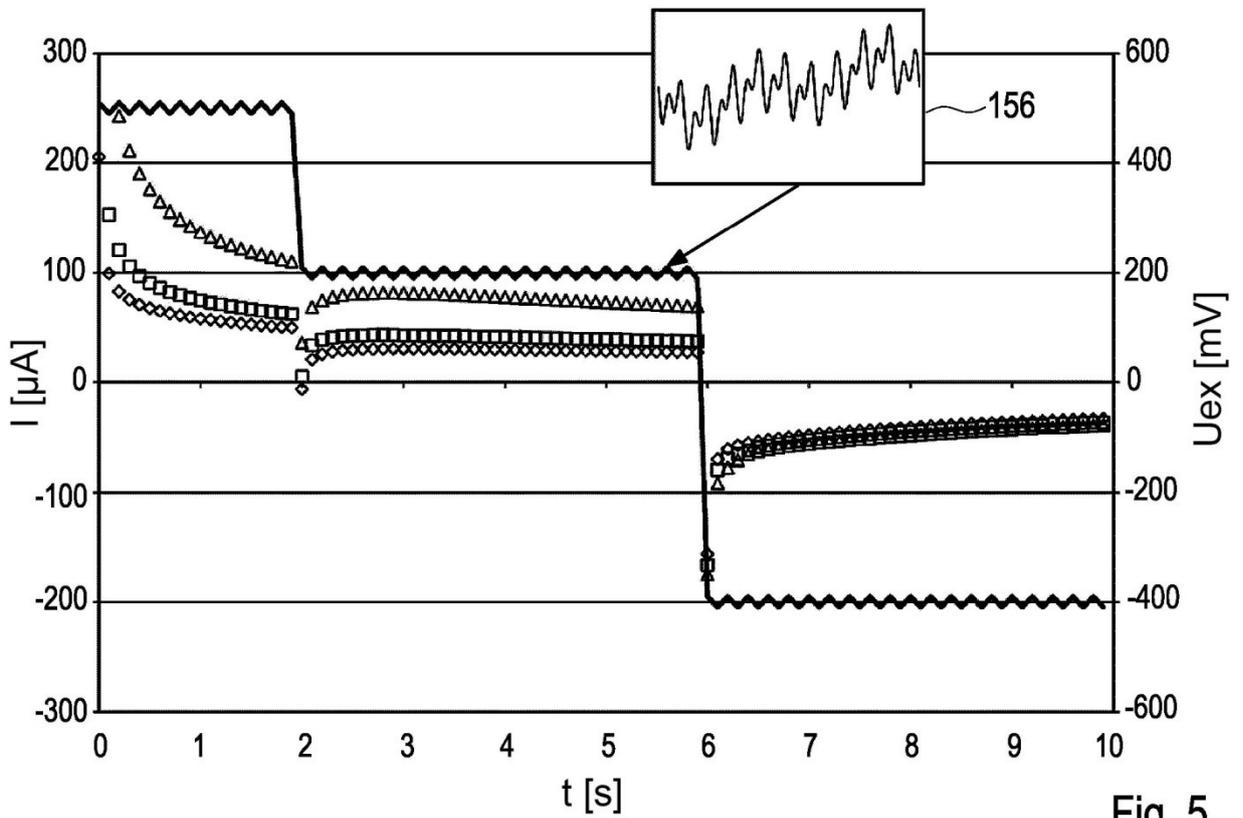


Fig. 5

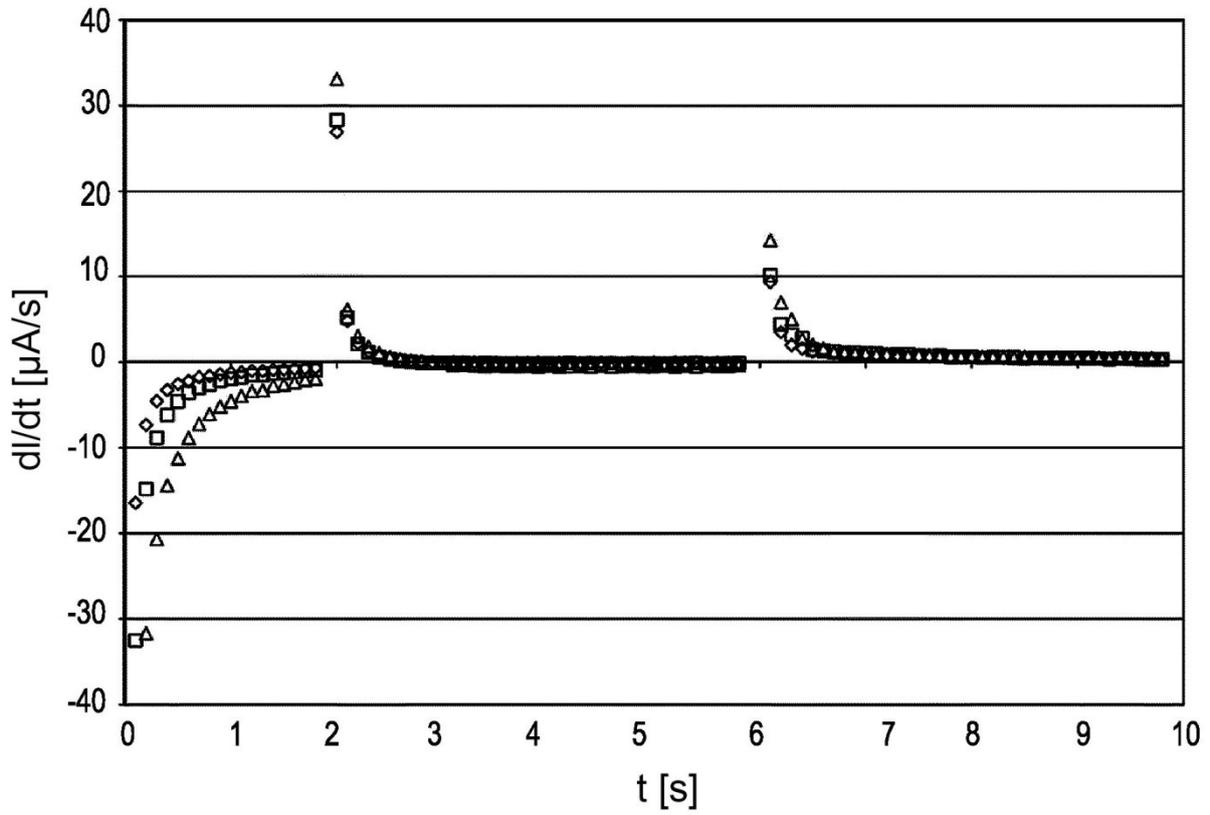


Fig. 6

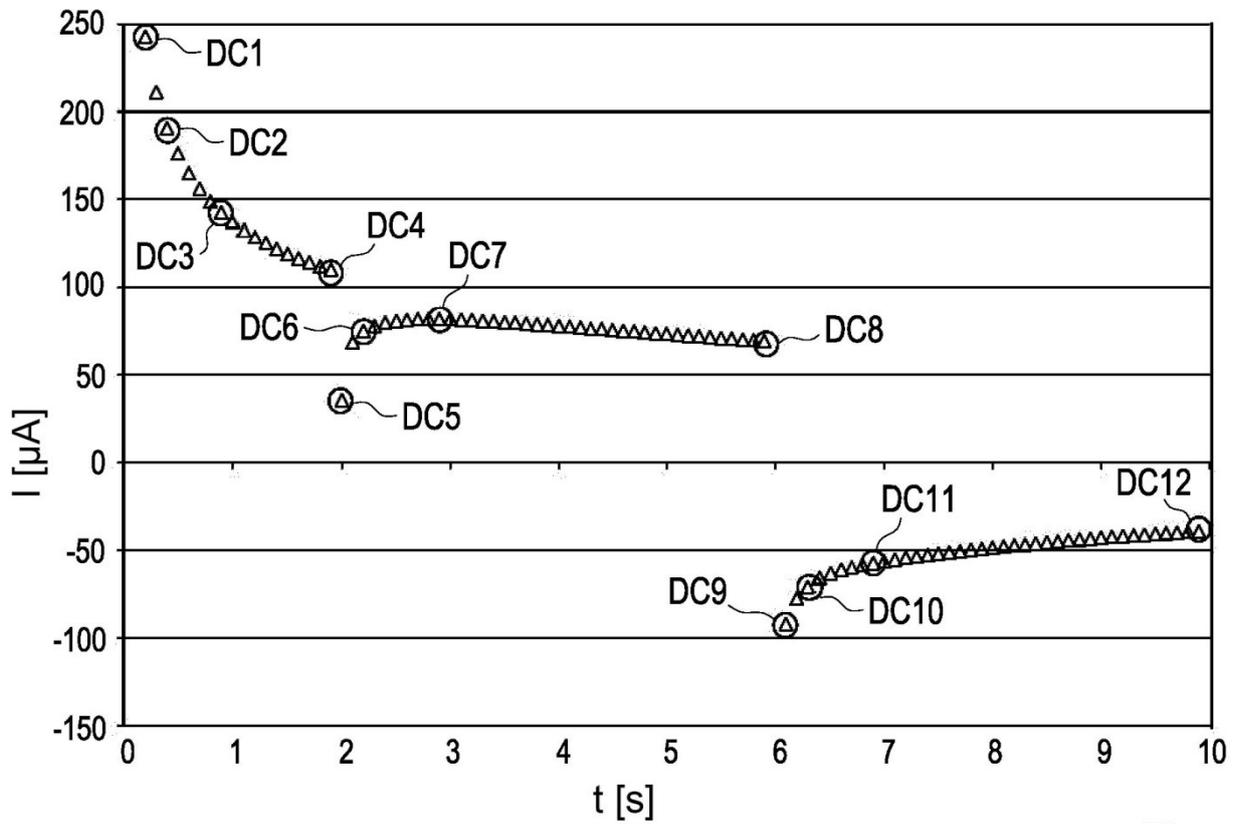


Fig. 7

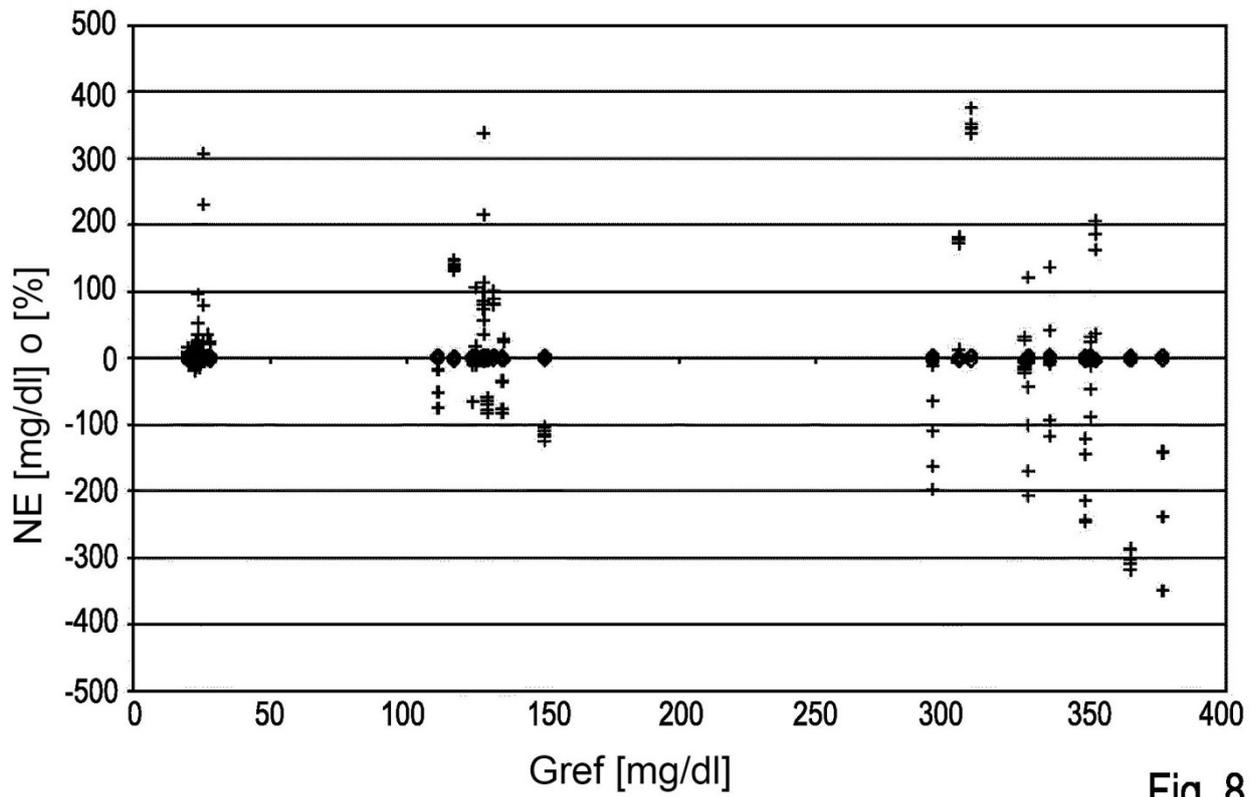


Fig. 8

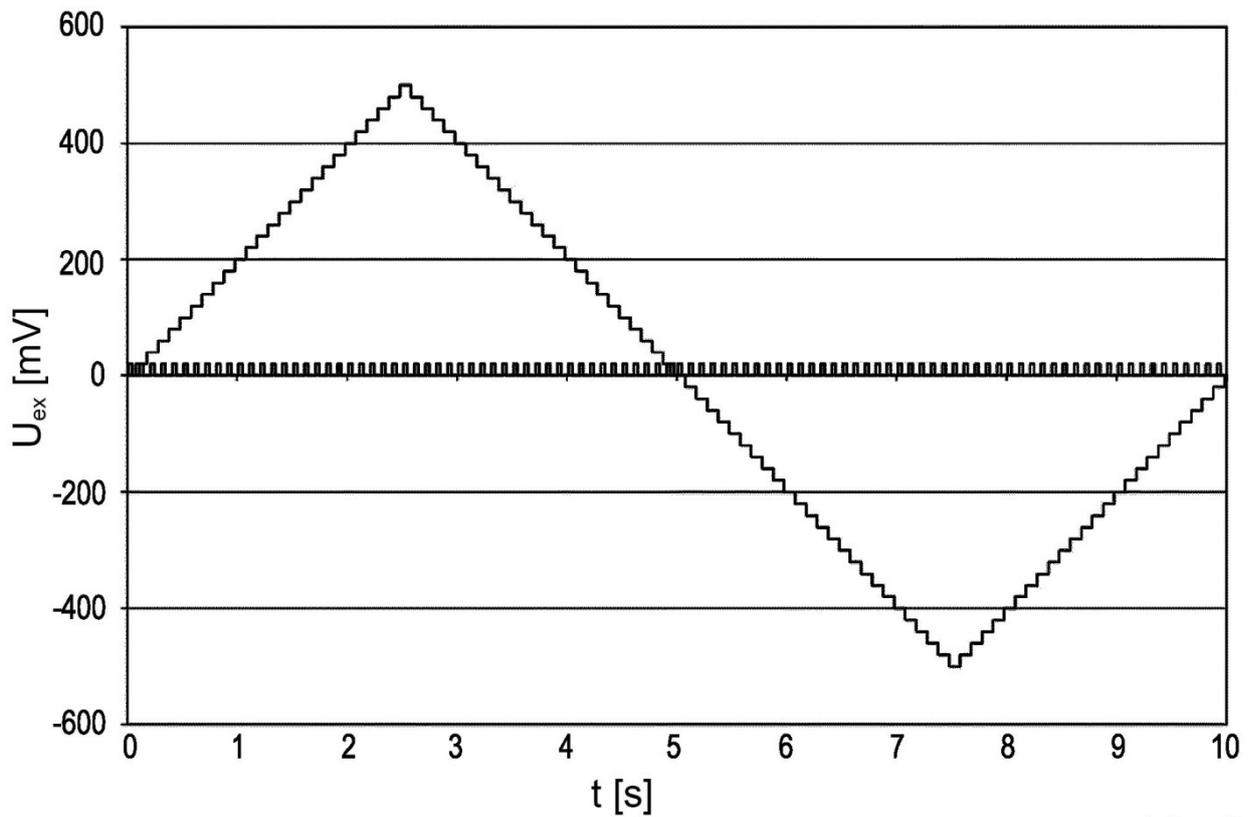


Fig. 9

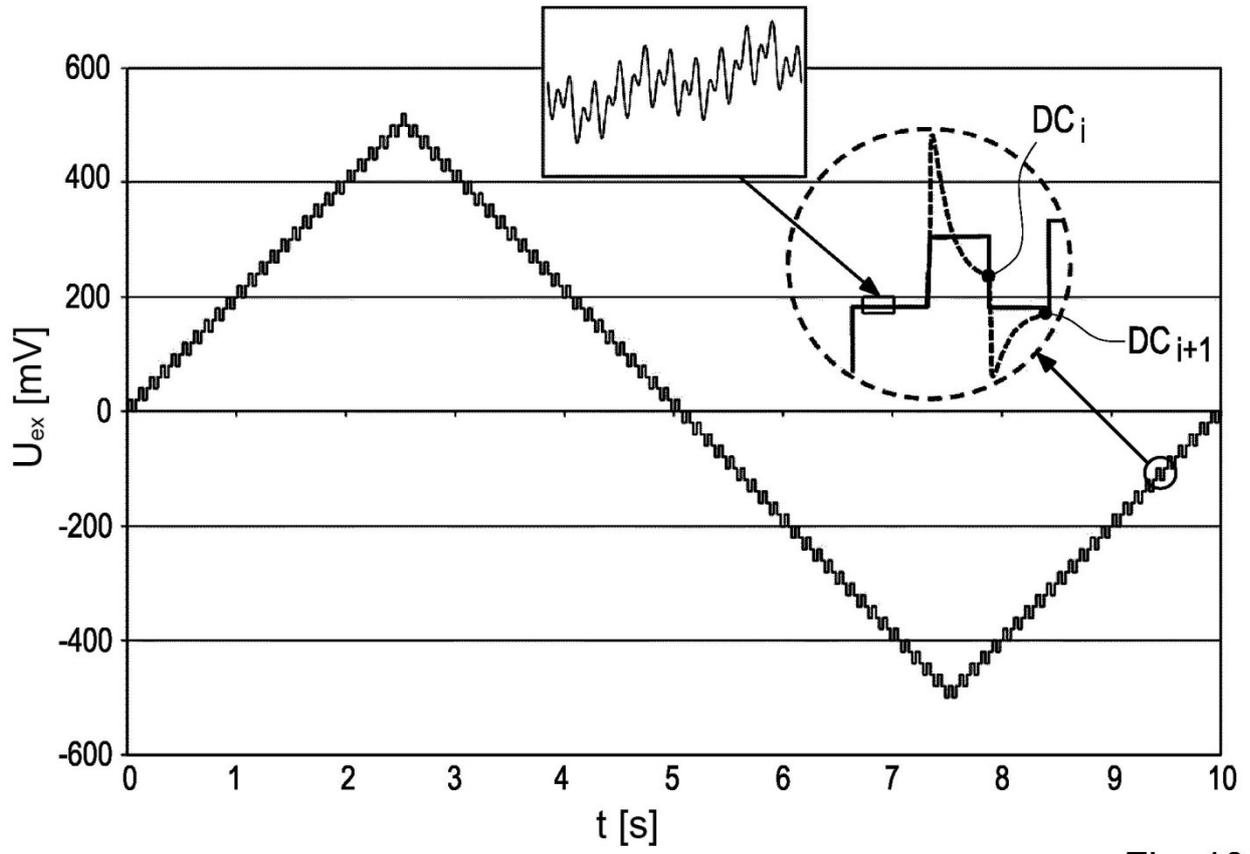


Fig. 10

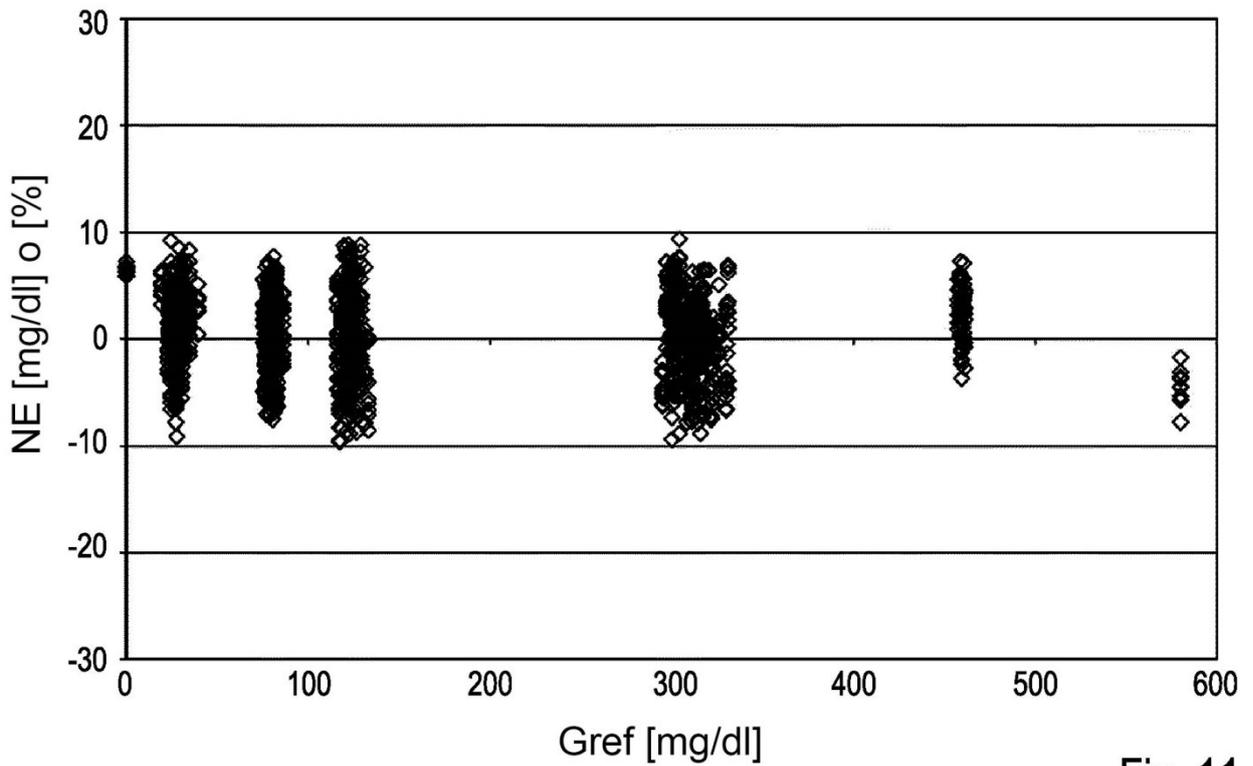


Fig. 11

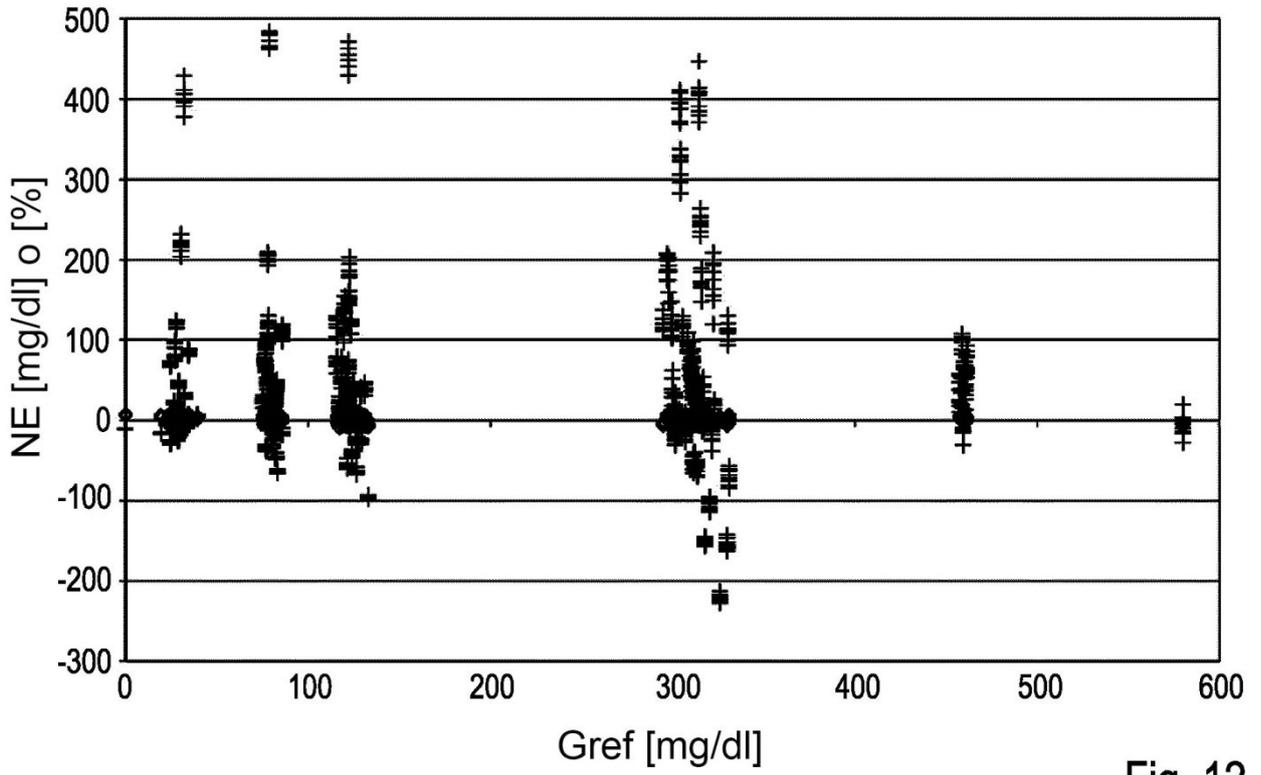


Fig. 12

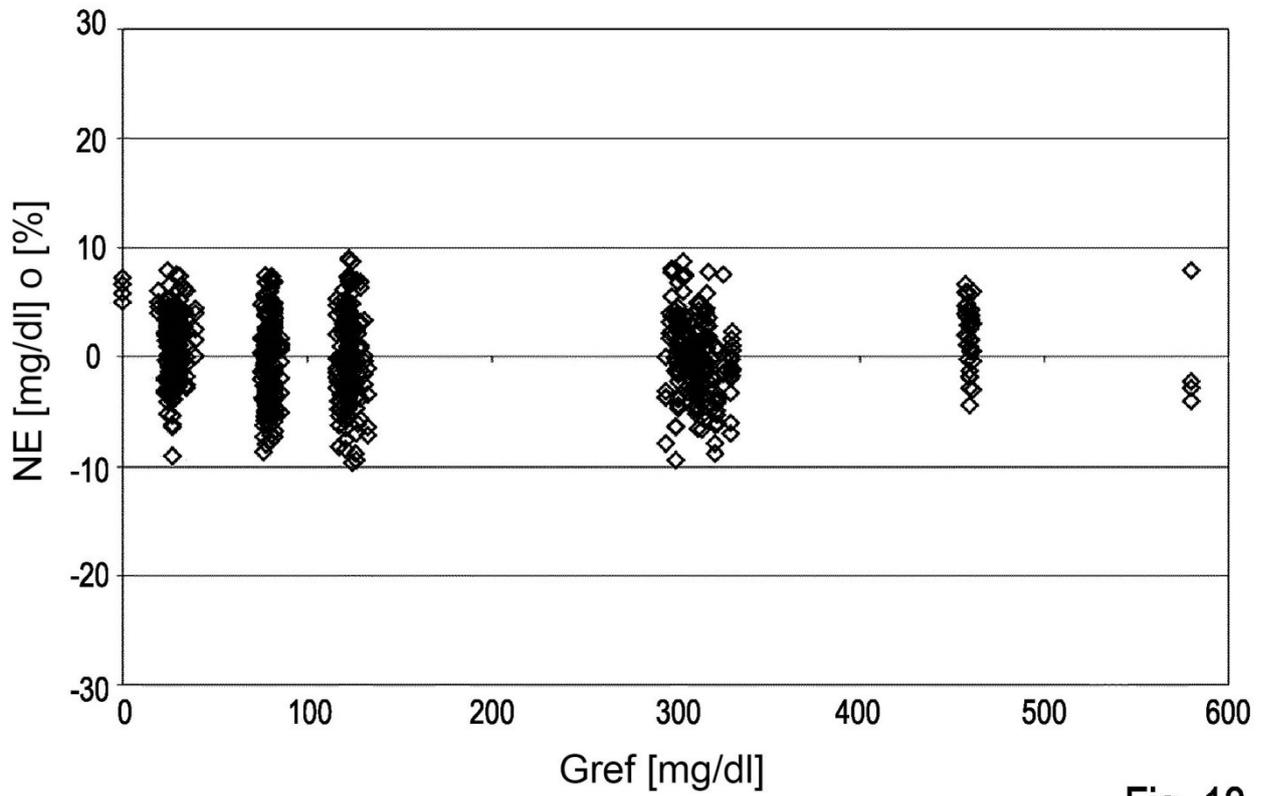


Fig. 13