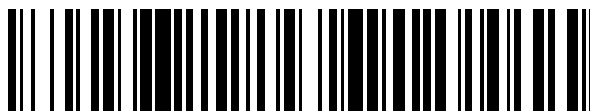


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 750 681**

51 Int. Cl.:

B01L 3/00 (2006.01)

G01N 27/327 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.03.2014** E 15185102 (9)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.07.2019** EP 2987554

54 Título: **Procedimientos y sistemas para determinar la dirección de llenado y el error de llenado en las mediciones de analito**

30 Prioridad:

07.03.2013 US 201313788409

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

26.03.2020

73 Titular/es:

**LIFESCAN SCOTLAND LIMITED (100.0%)
Beechwood Park North Inverness
Inverness-shire IV2 3ED, GB**

72 Inventor/es:

**SMITH, ANTONY;
WHITEHEAD, NEIL y
WHYTE, LYNSEY**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 750 681 T3

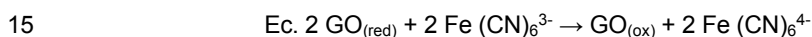
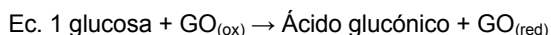
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Procedimientos y sistemas para determinar la dirección de llenado y el error de llenado en las mediciones de analito

5 **Antecedentes**

Las tiras reactivas electroquímica de glucosa, como las que se usan en el kit de análisis de sangre total OneTouch® Ultra®, que está disponible en LifeScan, Inc., están diseñadas para medir la concentración de glucosa en una muestra de fluido fisiológico de pacientes con diabetes. La medición de la glucosa puede basarse en la oxidación selectiva de glucosa por la enzima glucosa oxidasa (GO). Las reacciones que se pueden producir en una tira reactiva de glucosa se resumen a continuación en las ecuaciones 1 y 2.



Como se ilustra en la Ecuación 1, la glucosa se oxida a ácido glucónico mediante la forma oxidada de glucosa oxidasa ($\text{GO}_{(\text{ox})}$). Cabe señalar que $\text{GO}_{(\text{ox})}$ también puede denominarse "enzima oxidada". Durante la reacción en la Ecuación 1, la enzima oxidada $\text{GO}_{(\text{ox})}$ se convierte a su estado reducido, que se denota como $\text{GO}_{(\text{red})}$ (es decir, "enzima reducida"). A continuación, la enzima reducida $\text{GO}_{(\text{red})}$ se reoxida a $\text{GO}_{(\text{ox})}$ por reacción con $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$ (denominado mediador oxidado o ferricianuro) como se ilustra en la Ecuación 2. Durante la regeneración de $\text{GO}_{(\text{red})}$ volver a su estado oxidado $\text{IR}_{(\text{ox})}$, $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$ se reduce a $\text{Fe}(\text{CN})_6^{4-}$ (denominado mediador reducido o ferrocianuro).

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

El documento US20110297557A1 desvela un sistema biosensor que incluye el sistema de gestión de llenado insuficiente que determina la concentración de analito en una muestra a partir del al menos un valor de señal de salida analítica. El sistema de gestión de llenado insuficiente incluye un sistema de reconocimiento de llenado insuficiente y un sistema de compensación de llenado insuficiente. El sistema de reconocimiento de llenado insuficiente determina si el sensor de prueba inicialmente está sustancialmente lleno o insuficiente, indica cuándo el volumen de la muestra es un llenado insuficiente para que se pueda añadir una muestra adicional al sensor de prueba e inicia o detiene el análisis de la muestra en respuesta al volumen de la muestra. El sistema de reconocimiento de llenado insuficiente también puede determinar el grado inicial de llenado insuficiente. Después de que el sistema de reconocimiento de llenado insuficiente determina el estado de llenado inicial del sensor de prueba, el sistema de compensación de llenado insuficiente compensa el análisis basado en el estado de llenado inicial del sensor de prueba para mejorar el rendimiento de medición del sistema biosensor para sensores de prueba inicialmente llenos.

El documento US20090014328A1 desvela un sensor que utiliza un mediador redox no lixiviable o difusible. El sensor incluye una cámara de muestra para mantener una muestra en contacto electrolítico con un electrodo de trabajo, y en al menos algunos casos, el sensor también contiene un segundo agente de transferencia de electrones no lixiviable o difusible. El sensor y/o los procedimientos utilizados producen una señal del sensor en respuesta al analito que se puede distinguir de una señal de fondo causada por el mediador. La invención puede usarse para determinar la concentración de una biomolécula, tal como glucosa o lactato, en un fluido biológico, tal como sangre o suero, usando técnicas tales como coulometría, amperometría y potenciometría. Una enzima capaz de catalizar la electrooxidación o electroreducción de la biomolécula se proporciona habitualmente como un segundo agente de transferencia de electrones.

60 **Sumario de la divulgación**

Los solicitantes han descubierto que en las tiras reactivas donde hay más de una abertura de llenado de muestra, puede haber una discrepancia en cuanto a cuándo comenzar a muestrear las señales de salida dependiendo de qué abertura se utilizó o si la muestra se proporcionó simultáneamente en más de una abertura. Los solicitantes también han descubierto que cuando la tira reactiva incluye otros electrodos para detectar una característica física (por

ejemplo, Hematocrito, densidad, viscosidad o temperatura y similares) de la muestra, estos electrodos adicionales también se pueden utilizar para determinar una dirección de llenado o un error de llenado.

5 Por consiguiente, los inventores han proporcionado varias realizaciones de una técnica para permitir determinar un error de llenado de la muestra en una tira reactiva de analito que tiene al menos dos electrodos separados a lo largo de un paso de llenado dispuesto sobre un sustrato que se extiende desde al menos una primera abertura a una segunda abertura .

10 En un aspecto, los inventores han proporcionadoun procedimiento para mejorar u obviar los problemas descubiertos por nosotros y para lograr una nueva técnica hasta ahora no disponible en la técnica. En particular, el procedimiento de los inventores se puede lograr: aplicando una señal a los electrodos primero y segundo de los al menos dos electrodos; depositando una muestra de fluido en una de la primera y segunda aberturas; monitorizando el primer y segundo electrodos para señales de salida indicativas de una reacción electroquímica; y, en el caso de que el primer electrodo o el segundo electrodo emitan una señal antes que el otro del primer y segundo electrodos, monitorizando a continuación el otro del primer y segundo electrodos para obtener una señal de salida dentro de un período de tiempo predeterminado, de lo contrario informa un error de llenado cuando la salida de la señal del otro electrodo es posterior al período de tiempo predeterminado.

20 En este aspecto, el procedimiento puede incluir medir una señal del segundo electrodo durante un intervalo de muestreo de un tiempo de secuencia de prueba; comparar una magnitud de la señal del segundo electrodo con la magnitud de la señal del primer electrodo; e informar un error si la magnitud de la señal del segundo electrodo es diferente por un diferencial porcentual predeterminado de la magnitud de la señal del primer electrodo sumando las magnitudes de las señales y calculando una concentración de analito basada en las magnitudes sumadas.

25 Como alternativa, el procedimiento puede incluir medir una señal del primer electrodo durante un intervalo de muestreo de un tiempo de secuencia de prueba; comparar una magnitud de la señal del primer electrodo con la magnitud de la señal del segundo electrodo; e informar un error si la magnitud de la señal del primer electrodo es diferente por un diferencial porcentual predeterminado de la magnitud de la señal del segundo electrodo, sumando las magnitudes de las señales y calculando una concentración de analito basada en las magnitudes sumadas del
30 señales Como alternativa, las señales medidas pueden ser un promedio de los valores de cada uno de los electrodos. En otra alternativa más, la señal puede ser solo un valor medido desde un electrodo. Se observa que el diferencial porcentual predeterminado comprende cualquier valor de aproximadamente 30 % a 10 %.

35 En otro aspecto más, también los inventores han proporcionado un procedimiento para determinar un error de llenado de muestra en una tira reactiva de analito. La tira reactiva puede tener electrodos primero, segundo, cuarto y quinto separados a lo largo de un paso de llenado dispuesto sobre un sustrato que se extiende desde al menos una primera abertura hasta una segunda abertura. El procedimiento se puede lograr: aplicando una señal al primer, segundo, tercer y cuarto electrodos; depositar una muestra de fluido en una de la primera y segunda aberturas; monitorizar los electrodos primero a cuarto para una salida de señal representativa de una deposición de muestra de
40 fluido sobre la tira reactiva; en el caso de que el primer electrodo emita una señal mayor que un primer umbral antes de que uno de los electrodos tercero o cuarto emita una señal mayor que un segundo umbral y luego: muestree la señal del primer electrodo y mida los electrodos segundo, tercero y cuarto para un señal de salida del segundo electrodo mayor que el primer umbral y una señal de salida de al menos uno de los electrodos tercero y cuarto mayor que el segundo umbral dentro de un primer período de tiempo predeterminado, de lo contrario, informa de un
45 error de llenado cuando la salida de la señal de al menos uno de los electrodos tercero y cuarto es después del primer período de tiempo predeterminado.

50 En otro aspecto adicional, los inventores han ideado un procedimiento para determinar una dirección de llenado de muestra para una tira reactiva de analito que tiene al menos dos electrodos separados a lo largo de un paso de llenado dispuesto sobre un sustrato que se extiende desde al menos una primera abertura a una segunda abertura . El procedimiento se puede lograr: aplicando una señal al primer y segundo electrodos de los al menos dos electrodos; depositar una muestra de fluido en una de la primera y segunda aberturas; monitorizar el primer y segundo electrodos para señales de salida indicativas de una reacción electroquímica; en el caso de que el primer electrodo emita una señal mayor que un primer umbral predeterminado antes de los segundos electrodos,
55 almacenando en la memoria una indicación de que una dirección del movimiento de la muestra está en una primera dirección; y en el caso de que el segundo electrodo emita una señal mayor que un segundo umbral predeterminado antes del primer electrodo, almacenando en la memoria una indicación de que una dirección del movimiento de la muestra está en una segunda dirección.

60 En otro aspecto, los inventores diseñaron un procedimiento para determinar la dirección de llenado de la muestra para una tira reactiva de analito que tiene al menos primero, segundo, cuarto y quinto electrodos separados a lo largo de un paso de llenado dispuesto sobre un sustrato que se extiende desde al menos una primera abertura a una segunda abertura de modo que una muestra pueda moverse desde la primera abertura hacia la segunda abertura o desde la segunda abertura hacia la primera abertura. El procedimiento se puede lograr: aplicando una
65 señal al primer, segundo, tercer y cuarto electrodos; depositando una muestra de fluido en una de la primera y segunda aberturas; monitorizando los electrodos primero a cuarto para una salida de señal representativa de una

deposición de muestra de fluido sobre la tira reactiva; en el caso de que el primer electrodo emita una señal mayor que un primer umbral antes de que uno de los electrodos tercero o cuarto emita una señal mayor que un tercer umbral, entonces: seleccionando una primera medición basada en las señales de salida de cada uno de los electrodos primero y segundo antes de una segunda medición basada en señales de salida del tercer y cuarto electrodos; y en el caso de que los electrodos tercero y cuarto emitan una señal mayor que un segundo umbral y antes de cualquier señal de salida de uno de los electrodos primero y segundo, entonces: seleccionando la segunda medición basada en las señales de salida de los electrodos tercero y cuarto antes de la primera medición basado en señales de salida de cada uno de los electrodos primero y segundo.

10 En otro aspecto, los inventores han diseñado un sistema que incluye una tira reactiva y un medidor de prueba. La tira reactiva incluye: un sustrato que tiene al menos primero, segundo, tercero, cuarto y quinto electrodos dispuestos en un paso que se extiende entre una primera abertura y una segunda abertura para permitir que la muestra de fluido fluya hacia una o más de las aberturas. El medidor de prueba incluye: una carcasa; un conector de puerto de tira reactiva configurado para conectarse a los respectivos conectores de electrodo de la tira reactiva; y un microprocesador en comunicación eléctrica con el conector del puerto de la tira reactiva para aplicar señales eléctricas o detectar señales eléctricas de la pluralidad de electrodos durante una secuencia de prueba, en el que el microprocesador está configurado para: (a) aplicar una señal al primer, segundo, tercer y cuarto electrodos; (b) monitorizar los electrodos primero a cuarto para una salida de señal representativa de una deposición de muestra de fluido en la tira reactiva; (c) en el caso de que el primer electrodo emita una señal mayor que un primer umbral antes de que uno de los electrodos tercero o cuarto emita una señal mayor que un segundo umbral y luego: (i) muestrear la señal del primer electrodo y (ii) medir los electrodos segundo, tercero y cuarto para una señal de salida del segundo electrodo mayor que el primer umbral y una señal de salida de al menos uno de los electrodos tercero y cuarto mayor que el segundo umbral dentro de un primer período de tiempo predeterminado, de lo contrario, informan un error de llenado cuando la señal de salida de al menos uno de los electrodos tercero y cuarto es posterior al primer período de tiempo predeterminado; (d) en el caso de que uno de los dos electrodos tercero y cuarto emita una señal mayor que el tercer umbral antes de que uno de los electrodos primero y segundo emita una señal mayor que el primer umbral, entonces: (i) determinar si el primer electrodo emite una señal mayor que el primer umbral antes del segundo electrodo e informa un error si es verdadero, (ii) de lo contrario determinar si el segundo electrodo emite una señal mayor que el primer umbral antes del primer electrodo y, si es verdadero, monitoree el primer electrodo para determinar si el primer electrodo emite una señal mayor que el primer umbral dentro de un segundo período de tiempo predeterminado, y (e) en el caso de que el primer electrodo no emita una señal mayor que el primer umbral dentro del segundo período de tiempo, informe un error.

35 En cualquiera de los aspectos descritos anteriormente, las siguientes características también se pueden utilizar en varias combinaciones con estos aspectos previamente descritos. Por ejemplo, el procedimiento puede incluir los pasos de: en el caso de que uno de los electrodos tercero y cuarto produzca una señal mayor que el tercer umbral antes de que uno de los electrodos primero y segundo emita una señal mayor que el primer umbral, entonces: determinar si el primer electrodo emite una señal mayor que el primer umbral antes del segundo electrodo e informar un error si es verdadero, de lo contrario determinar si el segundo electrodo emite una señal mayor que el primer umbral antes del primer electrodo y si es verdadero monitoreando el primer electrodo determine si el primer electrodo emite una señal mayor que el primer umbral dentro de un segundo período de tiempo predeterminado, y en el caso de que el primer electrodo no emita una señal mayor que el primer umbral dentro del segundo período de tiempo, informando un error. Como otro ejemplo, el procedimiento puede incluir detectar si una señal de salida del segundo electrodo es mayor que un tercer umbral antes de una señal de salida de cualquiera de los electrodos primero, tercero y cuarto y si la detección es verdadera, informar un error; la medición de los electrodos segundo, tercero y cuarto comprende además comparar una magnitud de la señal del segundo electrodo con el primer electrodo y emitir un error siempre que haya una diferencia de magnitud entre la señal del primer electrodo y la señal del segundo electrodo mayor que un porcentaje predeterminado; comparar una magnitud de la señal del segundo electrodo con el primer electrodo y emitir un error cada vez que una diferencia de magnitud entre la señal del primer electrodo y la señal del segundo electrodo es mayor que un porcentaje predeterminado; el diferencial porcentual predeterminado comprende cualquier valor de aproximadamente 30 % a 10 %; la tira reactiva de analito incluye además un electrodo de referencia dispuesto cerca del primer y segundo electrodos; un quinto electrodo conectado a uno de los electrodos primero, segundo, tercero, cuarto o de referencia; se dispone un reactivo en el primer y segundo electrodos y ningún reactivo en el tercer y cuarto electrodos; el quinto electrodo está dispuesto cerca de la abertura más cercana a uno de los electrodos tercero y cuarto; el electrodo de referencia está dispuesto entre el primer y el segundo electrodo; o el electrodo de referencia se extiende hasta la abertura del pasaje más cercano a uno de los electrodos tercero y cuarto.

60 En los aspectos mencionados anteriormente de la divulgación, los pasos recitados en los procedimientos, tales como, por ejemplo, determinar, estimar, calcular, derivar y/o utilizar (posiblemente junto con una ecuación) pueden realizarse en un circuito electrónico o un procesador. Estos pasos también pueden implementarse como instrucciones ejecutables almacenadas en un medio legible por ordenadora; las instrucciones, cuando son ejecutadas por un ordenador, pueden realizar los pasos de cualquiera de los procedimientos mencionados anteriormente.

65

En aspectos adicionales de la divulgación, hay medios legibles por ordenadora, cada medio que comprende instrucciones ejecutables, que, cuando son ejecutadas por un ordenador, realizan los pasos de cualquiera de los procedimientos mencionados anteriormente.

- 5 En aspectos adicionales de la divulgación, hay dispositivos, tales como medidores de prueba o dispositivos de prueba de analitos, cada dispositivo o medidor comprende un circuito electrónico o procesador configurado para realizar los pasos de cualquiera de los procedimientos mencionados anteriormente.

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

Breve descripción de los dibujos

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

- 20 La figura 1 ilustra un sistema de medición de analitos.

La figura 2A ilustra de forma esquemática simplificada los componentes del medidor 200.

- 25 La figura 2B ilustra en un esquema simplificado una implementación preferida de una variación del medidor 200.

La figura 3A ilustra una vista en despiece ordenado de una realización de la tira reactiva 100 del sistema de la figura 1 en la que hay dos electrodos sensores físicos característicos y dos electrodos de trabajo de analito.

- 30 La figura 3B ilustra una vista en planta de una variación de la figura 3B.

Las figuras 4A y 4B ilustran gráficos de tiempo para señalar aplicados a la tira reactiva y la señal medida o muestreada desde la tira reactiva.

- 35 La figura 5A ilustra un diagrama lógico para determinar el error durante una secuencia de llenado utilizando los electrodos de trabajo para la tira reactiva de las figuras 3A y 3B.

La figura 5B ilustra otro diagrama lógico para determinar el error utilizando los electrodos sensores físicos característicos y los electrodos de trabajo.

- 40 La figura 5C ilustra una variación en el diagrama lógico de la figura 5B para mostrar los pasos para seleccionar diferentes técnicas de medición dependiendo de la dirección de la muestra que llena la tira reactiva.

Modos de realizar la invención

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

- 55 Como se usa en el presente documento, los términos "aproximadamente" o "alrededor de" para cualquier valor numérico o intervalo indican una tolerancia dimensional adecuada que permite que la parte o colección de componentes funcione para su propósito previsto como se describe en el presente documento. Más específicamente, "aproximadamente" o "alrededor de" puede referirse al intervalo de valores $\pm 10\%$ del valor recitado, p. "aproximadamente 90%" puede referirse al intervalo de valores de 81% a 99%. Además, como se usa en el presente documento, los términos "paciente", "huésped", "usuario" y "sujeto" se refieren a cualquier sujeto humano o animal y no están destinados a limitar los sistemas o procedimientos para uso humano, aunque el uso del
- 60 La presente invención en un paciente humano representa una realización preferida. Como se usa en el presente documento, "señal oscilante" incluye señal (es) de voltaje o señal (es) de corriente que, respectivamente, cambian la polaridad o alternan la dirección de la corriente o son multidireccionales. También se usa en el presente documento, la frase "señal eléctrica" o "señal" pretende incluir una señal de corriente continua, una señal alterna o cualquier señal dentro del espectro electromagnético. Los términos "procesador"; "microprocesador"; o "microcontrolador"
- 65 están destinados a tener el mismo significado y están destinados a ser utilizados indistintamente. Como se usa en el presente documento, el término "anunciado" y las variaciones en su término raíz indican que se puede proporcionar

un anuncio a través de texto, audio, visual o una combinación de todos los modos o medios de comunicación con un usuario.

5 La figura 1 ilustra un medidor de prueba 200, para probar los niveles de analito (por ejemplo, glucosa) en la sangre de un individuo con una tira reactiva producida por los procedimientos y técnicas ilustrados y descritos en el presente documento. El medidor de prueba 200 puede incluir entradas de interfaz de usuario (206, 210, 214), que pueden ser en forma de botones, para la entrada de datos, navegación de menús y ejecución de comandos. Los datos pueden incluir valores representativos de la concentración de analito y/o información relacionada con el estilo de vida cotidiano de un individuo. La información, que está relacionada con el estilo de vida cotidiano, puede incluir la ingesta de alimentos, el uso de medicamentos, la aparición de controles de salud, el estado general de salud y los niveles de ejercicio de un individuo. El medidor de prueba 200 también puede incluir una pantalla 204 que puede usarse para informar niveles medidos de glucosa y para facilitar la entrada de información relacionada con el estilo de vida.

15 El medidor de prueba 200 puede incluir una primera entrada de interfaz de usuario 206, una segunda entrada de interfaz de usuario 210 y una tercera entrada de interfaz de usuario 214. Las entradas de interfaz de usuario 206, 210 y 214 facilitan la entrada y el análisis de los datos almacenados en el dispositivo de prueba, permitiendo un usuario para navegar a través de la interfaz de usuario que se muestra en la pantalla 204. Las entradas de interfaz de usuario 206, 210 y 214 incluyen una primera marca 208, una segunda marca 212 y una tercera marca 216, que ayudan a correlacionar las entradas de la interfaz de usuario con los caracteres en la pantalla 204 .

25 El medidor de prueba 200 se puede encender insertando una tira reactiva 100 (o sus variantes en las aplicaciones prioritarias) en un conector de puerto de tira 220, presionando y sosteniendo brevemente la primera entrada de interfaz de usuario 206, o mediante la detección de tráfico de datos a través de un dato puerto 218. El medidor de prueba 200 se puede apagar quitando la tira reactiva 100 (o sus variantes en las aplicaciones prioritarias), presionando y manteniendo presionada brevemente la primera entrada 206 de la interfaz de usuario, navegando y seleccionando una opción de apagado del medidor desde una pantalla del menú principal, o al no presionar ningún botón durante un tiempo predeterminado. La pantalla 104 puede incluir opcionalmente una luz de fondo.

30 En una realización, el medidor de prueba 200 puede configurarse para no recibir una entrada de calibración, por ejemplo, de cualquier fuente externa, cuando se cambia de un primer lote de tiras reactivas a un segundo lote de tiras reactivas. Por lo tanto, en una realización ejemplar, el medidor está configurado para no recibir una entrada de calibración de fuentes externas, como una interfaz de usuario (como las entradas 206, 210, 214), una tira reactiva insertada, una clave de código separada o una tira de código , puerto de datos 218. Tal entrada de calibración no es necesaria cuando todos los lotes de tiras reactivas tienen una característica de calibración sustancialmente uniforme. La entrada de calibración puede ser un conjunto de valores atribuidos a un lote particular de tiras reactivas. Por ejemplo, la entrada de calibración puede incluir una pendiente de lote y un valor de intercepción de lote para un lote de tiras reactivas en particular. La entrada de calibraciones, como la pendiente del lote y los valores de intercepción, pueden preestablecerse dentro del medidor como se describirá a continuación.

40 Con referencia a la figura 2A, se muestra un diseño interno ejemplar del medidor de prueba 200. El medidor de prueba 200 puede incluir un procesador 300, que en algunas realizaciones descritas e ilustradas en el presente documento es un microcontrolador RISC de 32 bits. En las realizaciones preferidas descritas e ilustradas en el presente documento, el procesador 300 se selecciona preferiblemente de la familia MSP 430 de microcontroladores de ultra baja potencia fabricados por Texas Instruments de Dallas, Texas. El procesador se puede conectar bidireccionalmente a través de los puertos de E/S 314 a una memoria 302, que en algunas realizaciones descritas e ilustradas en el presente documento es una EEPROM. También se conecta al procesador 300 a través de los puertos de E/S 214 el puerto de datos 218, las entradas de interfaz de usuario 206, 210 y 214, y un controlador de pantalla 320. El puerto de datos 218 se puede conectar al procesador 300, permitiendo así la transferencia de datos entre memoria 302 y un dispositivo externo, como un ordenador personal. Las entradas de interfaz de usuario 206, 210 y 214 están conectadas directamente al procesador 300. El procesador 300 controla la pantalla 204 a través del controlador de pantalla 320. La memoria 302 puede cargarse previamente con información de calibración, como los valores de pendiente de lote e intercepción de lote, durante la producción de la prueba medidor 200. El procesador 300 puede acceder y utilizar esta información de calibración precargada al recibir una señal adecuada (como la corriente) de la tira a través del conector del puerto de la tira 220 para calcular el nivel de analito correspondiente (como la concentración de glucosa en sangre) utilizando la señal y la información de calibración sin recibir la entrada de calibración de ninguna fuente externa.

60 En las realizaciones descritas e ilustradas en el presente documento, el medidor de prueba 200 puede incluir un Circuito Integrado de Aplicación Específica (ASIC) 304, para proporcionar circuitos electrónicos utilizados en mediciones del nivel de glucosa en sangre que se ha aplicado a una tira reactiva 100 (o sus variantes en las aplicaciones prioritarias) insertadas en el conector de puerto de banda 220. Los voltajes analógicos pueden pasar ay desde ASIC 304 por medio de una interfaz analógica 306. Las señales analógicas de la interfaz analógica 306 pueden convertirse en señales digitales mediante un convertidor A/D 316. El procesador 300 incluye además un núcleo 308, una ROM 310 (que contiene código de ordenadora), una RAM 312 y un reloj 318. En una realización, el procesador 300 está configurado (o programado) para deshabilitar todas las entradas de la interfaz de usuario,

excepto una sola entrada sobre la visualización de un valor de analito por la unidad de visualización, como, por ejemplo, durante un período de tiempo después de una medición de analito. En una realización alternativa, el procesador 300 está configurado (o programado) para ignorar cualquier entrada de todas las entradas de la interfaz de usuario, excepto una sola entrada en la pantalla de un valor de analito por la unidad de visualización. Las descripciones detalladas y las ilustraciones del medidor 200 se muestran y describen en la publicación de la solicitud de patente internacional No. WO2006040200.

Con referencia a la figura 2B, detalles de una implementación preferida del medidor 200 donde los mismos números en las figuras 2A y 2B tienen una descripción común. En la figura 2B, un conector de puerto de banda 220 está conectado a la interfaz analógica 306 por cinco líneas que incluyen una línea de detección de impedancia EIC para recibir señales desde el (los) electrodo (s) de detección de característica física, señales de activación de CA de línea alterna de señal al electrodo de detección de característica física (s), línea de referencia para un electrodo de referencia, y líneas de detección de corriente desde el electrodo de trabajo respectivo 8 y el electrodo de trabajo 10 (Figs. 3A y 3B). También se puede proporcionar una línea de detección de tiras 221 para el conector 220 para indicar la inserción de una tira reactiva. La interfaz analógica 306 proporciona cuatro entradas al procesador 300: (1) impedancia real Z' ; (2) impedancia imaginaria Z'' ; (3) señal de salida muestreada o medida del electrodo de trabajo 8 del biosensor o $I_{\text{nosotros1}}$; (4) señal de salida muestreada o medida desde el electrodo de trabajo 10 del biosensor o $I_{\text{nosotros1}}$. Hay una salida desde el procesador 300 a la interfaz 306 para controlar una señal oscilante de CA de cualquier valor de 25 kHz a aproximadamente 250 kHz o superior a los electrodos de detección de características físicas 12 y 14 (figuras 3A y 3B). Se puede determinar una diferencial de fase P (en grados) o un módulo de impedancia Z (en ohmios) a partir de la impedancia real Z' y la impedancia imaginaria Z'' como se muestra y describe en solicitudes de patentes internacionales presentadas anteriormente PCT/GB2012/053276, PCT/GB2012/053277 PCT/GB2012/053279 (todas presentadas el 28 de diciembre de 2012).

La figura 3A ilustra una tira reactiva multicapa 100 que comienza con un sustrato 5 en el que una primera capa conductora puede incluir el primer electrodo 8, el electrodo contador o de referencia 9, el segundo electrodo 10, el tercer electrodo 10, el cuarto electrodo 12 y el quinto electrodo 14. Una segunda capa puede incluir porciones no conductoras 16A y 16B con un reactivo 22 dispuesto en un paso de flujo 18. Se puede proporcionar una capa final con la cubierta 34. Cabe señalar que se pueden proporcionar capas adicionales, como se muestra y describe en el documento PCT/GB2012/053276.

Como se muestra en la figura 3B, se muestra una variación 100' de la tira 100 (Figura 3B) en la que el electrodo contador o de referencia 9 se puede utilizar con un quinto electrodo 15 para usar con los electrodos sensores físicos característicos tercero y cuarto 12 y 14. Los electrodos sensores físicos característicos 12 y 14 están provistos de pistas de electrodo respectivas. El quinto electrodo 15 puede proporcionarse para que actúe como electrodo de conexión a tierra o de protección debido al efecto capacitivo de las señales alternas que se aplican a los electrodos tercero y cuarto. El quinto electrodo 15 se usa para reducir o eliminar cualquier acoplamiento de capacitancia entre el dedo o el cuerpo del usuario y los electrodos de medición característicos 12 y 14. El electrodo de conexión a tierra 15 permite que cualquier capacitancia debida al acoplamiento con la anatomía del usuario se aleje de los electrodos sensores 12 y 14. Para hacer esto, el electrodo de conexión a tierra 15 se puede conectar a cualquiera de los otros cinco electrodos o a su propia almohadilla de contacto separada (y pista) para la conexión a tierra en el medidor en lugar de uno o más de almohadillas de contacto en la tira reactiva. En una realización preferida, el electrodo de conexión a tierra 15 está conectado a uno de los tres electrodos que tiene el reactivo 22 dispuesto sobre él. En una realización más preferida, el electrodo de conexión a tierra 15 está conectado al electrodo de referencia 9.

Con referencia de nuevo a la figura 3A, se puede depositar una capa de reactivo 22 sobre los electrodos 8, 9 y 10 y se puede disponer una capa no conductora definida por la cubierta 16A y 16B sobre la primera capa y el reactivo. Como alternativa, el reactivo 22 puede depositarse sobre los electrodos y el paso definido por la separación entre las cubiertas 16A y 16B. Las cubiertas 16A y 16B están dispuestas de manera que definen un paso 18 a lo largo del eje L1-L2 a través del cual se proporcionan una primera y segunda aberturas 5A y 5B en el borde lateral del sustrato 5.

En todas estas realizaciones, los electrodos sensores físicos característicos 12 y 14 están separados de la capa de reactivo 22 de modo que estos electrodos sensores no se vean afectados real o prácticamente por la reacción electroquímica del reactivo en presencia de una muestra de fluido (por ejemplo, sangre o fluido intersticial) que contiene el analito requerido como la glucosa.

Como se sabe, las tiras reactivas de analito basadas en electroquímicos convencionales emplean un electrodo de trabajo junto con un electrodo contador/de referencia asociado y una capa de reactivo enzimático para facilitar una reacción electroquímica con un analito de interés y, por lo tanto, determinar la presencia y/o concentración de ese analito. Por ejemplo, una tira reactiva de analito con base electroquímica para la determinación de la concentración de glucosa en una muestra de fluido puede emplear un reactivo enzimático que incluye la enzima glucosa oxidasa y el ferricianuro mediador (que se reduce al ferrocianuro mediador durante la reacción electroquímica). Dichas tiras reactivas analíticas convencionales y capas reactivas enzimáticas se describen, por ejemplo, en U.S. Patents 5,708,247; 5,951,836; 6,241,862; y 6,284,125. A este respecto, la capa de reactivo empleada en diversas realizaciones proporcionadas en el presente documento puede incluir cualquier reactivo enzimático soluble en muestra adecuado, dependiendo la selección de los reactivos enzimáticos del analito a determinar y la muestra de

fluido corporal. Por ejemplo, si la glucosa se va a determinar en una muestra de fluido, la capa 22 de reactivo enzimático puede incluir glucosa oxidasa o glucosa deshidrogenasa junto con otros componentes necesarios para la operación funcional.

- 5 En general, la capa de reactivo enzimático 22 incluye al menos una enzima y un mediador. Los ejemplos de mediadores adecuados incluyen, por ejemplo, rutenio, cloruro de hexaamina rutenio (III), ferricianuro, ferroceno, derivados de ferroceno, complejos de bipyridilo de osmio y derivados de quinona. Los ejemplos de enzimas adecuadas incluyen glucosa oxidasa, glucosa deshidrogenasa (GDH) que usa un cofactor de pirroloquinolina quinona (PQQ), GDH que usa un cofactor de nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) y GDH que usa un cofactor de flavina adenina dinucleótido (FAD) . La capa 22 de reactivo enzimático se puede aplicar durante la fabricación usando cualquier técnica adecuada que incluye, por ejemplo, serigrafía.

15 Los solicitantes señalan que la capa de reactivo enzimático también puede contener tampones adecuados (como, por ejemplo, Tris HCl, citraconato, citrato y fosfato), hidroxietilcelulosa [HEC], carboximetilcelulosa, etilcelulosa y alginato, estabilizadores enzimáticos y otros aditivos como se conocen en el campo .

20 Para más detalles sobre el uso de electrodos y capas de reactivos enzimáticos para la determinación de las concentraciones de analitos en una muestra de fluido corporal, aunque en ausencia de electrodos de medición de cambio de fase, tiras analíticas y procedimientos relacionados descritos en el presente documento, se encuentran en la patente de Estados Unidos n.º 6.733.655.

25 En las diversas realizaciones de la tira reactiva, hay dos mediciones que se realizan en una muestra de fluido depositada en la tira reactiva. Una medida es la concentración del analito (por ejemplo, glucosa) en la muestra de fluido, mientras que la otra es la característica física (por ejemplo, hematocrito) en la misma muestra. La medición de la característica física (por ejemplo, hematocrito) se usa para modificar o corregir la medición de glucosa para eliminar o reducir el efecto de los glóbulos rojos en las mediciones de glucosa. Ambas mediciones (glucosa y hematocrito) se pueden realizar en secuencia, simultáneamente o superpuestas en duración. Por ejemplo, la medición de glucosa se puede realizar primero y luego la característica física (por ejemplo, hematocrito); la medición de la característica física (por ejemplo, hematocrito) primero y luego la medición de glucosa; ambas medidas al mismo tiempo; o la duración de una medición puede superponerse a la duración de la otra medición. La medición de la característica física (entre otras mediciones) se muestra y describe en las solicitudes presentadas anteriormente PCT/GB2012/053276, PCT/GB2012/053277 PCT/GB2012/053279 (todas presentadas el 28 de diciembre, 2012) La medición de glucosa se discute en detalle a continuación con respecto a las figuras 4A y 4B. Los detalles adicionales de la medición de glucosa junto con las características físicas detectadas también se muestran y describen en los documentos PCT/GB2012/053276, PCT/GB2012/053277 PCT/GB2012/053279.

35 La figura 4A es un gráfico ejemplar de una señal de prueba aplicada a la tira reactiva 100. Antes de aplicar una muestra de fluido a la tira reactiva 100 (o sus variantes en las Solicitudes Prioritarias), el medidor de prueba 200 está en un modo de detección de fluido en el que se realiza una primera prueba Se aplica una señal de aproximadamente 400 milivoltios entre el segundo electrodo de trabajo y el electrodo de referencia. Una segunda señal de prueba 401 de aproximadamente 400 milivoltios se aplica preferiblemente simultáneamente entre el primer electrodo de trabajo (por ejemplo, el electrodo 8 de la tira 100) y el electrodo de referencia (por ejemplo, el electrodo 9 de la tira 100). Como alternativa, la segunda señal de prueba también puede aplicarse simultáneamente, de modo que un intervalo de tiempo de la aplicación de la primera señal de prueba se superpone con un intervalo de tiempo en la aplicación de la segunda tensión de prueba. El medidor de prueba puede estar en modo de detección de fluido durante el intervalo de tiempo de detección de fluido T_{FD} antes de la detección de fluido fisiológico en el momento de inicio a cero. En el modo de detección de fluido, el medidor de prueba 200 determina cuándo se aplica un fluido a la tira reactiva 100 (o sus variantes en las aplicaciones prioritarias) de modo que el fluido humedezca el primer electrodo de trabajo 8 o el segundo electrodo de trabajo 10 y el electrodo de referencia 9. Una vez que la prueba el medidor 200 reconoce que el fluido fisiológico se ha aplicado debido, por ejemplo, a un aumento suficiente en la corriente de prueba medida en el primer electrodo de trabajo 8 o el segundo electrodo de trabajo 10 (o ambos electrodos) con respecto al electrodo de referencia 9, prueba el medidor 200 asigna un segundo marcador cero en el tiempo cero "0" y comienza el intervalo de tiempo de secuencia de prueba T_S . El medidor de prueba 200 puede muestrear la salida transitoria actual a una velocidad de muestreo adecuada, como, por ejemplo, cada 1 milisegundo a cada 100 milisegundos. Al finalizar el intervalo de tiempo de prueba T_S , se elimina la señal de prueba. Para simplificar, la figura 4A solo muestra la primera señal de prueba 401 aplicada a la tira reactiva 100 (o sus variantes en las aplicaciones prioritarias).

60 En la figura 4A, los voltajes de prueba primero y segundo aplicados a la tira reactiva 100 (o sus variantes en las aplicaciones prioritarias) son generalmente de aproximadamente +100 milivoltios a aproximadamente +600 milivoltios. En una realización en la que los electrodos incluyen tinta de carbón y el mediador incluye ferricianuro, la señal de prueba es de aproximadamente +400 milivoltios. Otras combinaciones de mediador y material de electrodo requerirán diferentes voltajes de prueba, como saben los expertos en la materia. La duración de los voltajes de prueba es generalmente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 segundos después de un período de reacción y típicamente es de aproximadamente 3 segundos después de un período de reacción. Típicamente, el tiempo de secuencia de prueba T_S se mide en relación al tiempo de ajuste cero t_0 . A medida que el voltaje 401 se mantiene en

la figura 4A durante la duración de T_S , se generan señales de salida, que se muestran en el presente documento en la figura 4B con el transitorio de corriente 402 para el primer electrodo de trabajo 8 que se genera comenzando en el tiempo cero y del mismo modo el transitorio de corriente 404 para el segundo electrodo de trabajo 10 también se genera con respecto al tiempo cero. Se observa que, si bien los transitorios de señal 402 y 404 se han colocado en el mismo punto cero referencial para explicar el proceso, en términos físicos, hay un ligero diferencial de tiempo entre las dos señales debido al flujo de fluido en la cámara hacia cada uno de los electrodos de trabajo 8 y 10 a lo largo del eje L1-L2. Sin embargo, los transitorios actuales se muestrean y configuran en el microcontrolador para tener la misma hora de inicio. En la figura 4B, los transitorios actuales se acumulan hasta un pico de tiempo pico T_p en ese momento, la corriente cae lentamente hasta aproximadamente uno de 2,5 segundos o 5 segundos después del tiempo cero. En el punto 406, aproximadamente a los 5 segundos, la señal de salida para cada uno de los electrodos de trabajo 8 y 10 puede medirse y sumarse. Como alternativa, la señal de solo uno de los electrodos de trabajo 8 y 10 puede duplicarse. A partir del conocimiento de los parámetros de la tira reactiva (por ejemplo, El desplazamiento del código de calibración del lote y la pendiente del lote) para la tira reactiva particular 100 y sus variaciones, se puede calcular la concentración de analito (por ejemplo, glucosa). La salida transitoria 402 y 404 se puede muestrear para derivar señales I_E (por suma de cada uno de los I_{WE1} y I_{WE2} o duplicar uno de I_{WE1} o I_{WE2}) en varias posiciones de tiempo durante la secuencia de prueba.

Vale la pena señalar en el presente documento que incluso antes de que el sistema pueda medir las señales de salida que reflejan la concentración de analito, el sistema debe poder determinar si la tira reactiva se ha llenado adecuadamente. Dicho de otra manera, el sistema debe ser capaz de determinar si los electrodos relevantes se han cubierto con suficiente muestra para que se pueda realizar una prueba de medición de analito. Un desafío con las configuraciones de tiras particulares proporcionadas en el presente documento es que la tira reactiva puede llenarse a ambos lados de la tira reactiva en la entrada 5A o 5B. Debido a que la tira está diseñada para llenarse desde un solo lado, un relleno desde ambos lados de la tira constituiría un error. Además, el sistema necesita saber qué lado se está llenando para iniciar los algoritmos apropiados (la medición del analito primero antes de la medición de la impedancia o la medición de la impedancia antes de la medición del analito). Para resolver estos desafíos, los inventores han ideado estas técnicas descritas en el presente documento para determinar si la tira reactiva se ha llenado correctamente o si se ha cometido un error en el llenado de la tira reactiva.

Específicamente, en la primera técnica, los inventores han ideado un monitoreo de los electrodos de trabajo de tal manera que sea posible determinar la dirección/ubicación de llenado determinando qué electrodo infringe primero un umbral predeterminado. Esto se aplica a los sistemas con una pluralidad de electrodos en varias orientaciones (además de las que se muestran en las figuras 3A y 3B). Además, en la segunda técnica, para sistemas que tienen mediciones de analitos junto con mediciones de características físicas, también es posible lograr los mismos objetivos determinando cuándo ocurre cada medición (medición de analito versus medición de característica física) en relación con la otra. Para la tira reactiva que se puede llenar desde cualquier lado, la función de cualquier electrodo puede cambiar dependiendo de la determinación de la dirección de llenado. Por ejemplo, un electrodo de medición puede duplicarse como un electrodo de detección de llenado/suficiencia total si se determina que, en función de la dirección de llenado, este electrodo es ahora el último electrodo en la cámara.

Como tal, una de las implementaciones de la divulgación se puede entender con referencia a la figura 5A. En la figura 5A, se proporciona el proceso lógico 500A para determinar el error de llenado para una tira reactiva que tiene al menos dos electrodos dispuestos en un pasaje que se extiende entre las aberturas primera y segunda 5A y 5B. El proceso puede iniciarse con el paso 501 mediante la activación del medidor. En el paso 503, el sistema aplica una señal (por ejemplo, 400 mV en la figura 4A) a los electrodos primero y segundo 8 y 10. En el paso 505, se supone que una muestra se depositaría en una de las aberturas primera y segunda 5A y 5B. En la etapa 507, las señales de salida del primer electrodo 8 o el segundo electrodo 10 se controlan para detectar un aumento o tasa de aumento significativo (Figura 4B) en la corriente que refleja una reacción electroquímica. En el paso 509, se realiza una consulta sobre si el primer electrodo 8 emite una señal mayor que un primer umbral TH1 antes del segundo electrodo y, si es verdadero, la lógica se mueve al paso 511. Por otro lado, si la consulta 509 devuelve un falso, se realiza otra consulta en el paso 531 para determinar si la señal de salida en el segundo electrodo 10 es mayor que un segundo umbral TH2 antes de que una señal de salida del primer electrodo 8 sea mayor que el primer umbral TH1. Si es verdadero en el paso 531, la lógica se mueve al paso 533; de lo contrario, la lógica vuelve al paso de supervisión 507.

Volviendo al paso 509, se supone que la consulta 509 devuelve un verdadero y, por lo tanto, se supone que la tira reactiva se ha llenado desde la izquierda en la abertura 5A y se pueden realizar los pasos 511-527. En particular, en el paso 511, un punto de tiempo cero de la secuencia de prueba T_S se puede designar y la salida de señal 402 se puede medir desde $T = 0,0$ a T_N para la concentración de analito. En el paso 513, se puede iniciar un temporizador T, entre otras tareas, para mediciones de la señal de salida desde el primer electrodo 8. En el paso 515, el segundo electrodo 10 se controla o mide para una salida de señal dentro de un período de tiempo predeterminado (para devolver un sí en el paso 515) o bien informar un error de llenado cuando la salida de señal del otro electrodo es posterior al período de tiempo predeterminado (devolver un no en el paso 515). En el caso donde la consulta 515 devuelve un falso (es decir, la muestra no ha alcanzado el segundo electrodo dentro de un tiempo predeterminado T_{pred1}) entonces el sistema anuncia un error en el paso 527 indicativo de la incapacidad de la muestra para llenar suficientemente el paso 18. Se observa en el presente documento que el tiempo predeterminado T_{pred1} es el tiempo

para que una muestra fluya desde el primer electrodo 8 al electrodo 10 o viceversa. Por otro lado, cuando la muestra ha fluido desde el primer electrodo 8 pasado el electrodo de referencia 9 al segundo electrodo 10 en una cantidad suficiente para emitir una señal mayor que un segundo umbral TH2 en el paso 517 dentro del tiempo predeterminado T_{pred1} , la consulta en el paso 517 devuelve un sí por el cual otro temporizador establece un tiempo de inicio para muestrear las magnitudes de la señal de salida 404 desde el segundo electrodo a través de la secuencia de prueba de $T = 0,0$ a T_N puede ser medido o muestreado. Por otro lado, si la muestra se deposita en la segunda abertura, el segundo electrodo emitiría una señal mayor que un segundo umbral TH2 antes de la señal de salida del primer electrodo 8. Por lo tanto, la consulta 531 devolvería una condición verdadera, conduciendo al paso 537, donde se determina si una muestra suficiente ha cruzado desde el segundo electrodo al primer electrodo (muestra 21b moviéndose de derecha a izquierda en la figura 3B) dentro de un período de tiempo predeterminado T_{pred1} . Si no se cumplen estas condiciones, se proporciona un error en el paso 527. Si se cumplen estas condiciones, entonces la lógica procede hacia las mediciones de un analito. Para reformular los pasos 509, 515, 517, 527 y los pasos 531, 533, 539, 527: en el caso de que el primer electrodo 8 o el segundo electrodo 10 emitan una señal antes que el otro del primer y segundo electrodos y luego monitoreen el otro primer y segundo electrodos para una salida de señal dentro de un período de tiempo predeterminado T_{pred1} de lo contrario, el sistema informará un error de llenado cuando la salida de señal sea posterior al período de tiempo predeterminado T_{pred1} .

Mientras que las consultas 509, 517 y 531 y 539 están diseñadas para detectar si la muestra ha fluido desde el primer electrodo 8 al segundo electrodo 10 (es decir, la muestra 21a se mueve de izquierda a derecha en la figura 3B) o desde el segundo electrodo 10 al primer electrodo 8 (muestra 21b moviéndose de derecha a izquierda en la figura 3B) en virtud de las consultas 531 y 539, estas consultas no pueden determinar si una muestra suficiente (es decir, una muestra suficiente para llevar a cabo una prueba de medición de analito dentro de su uso y memoria descriptiva previstos) se ha proporcionado. En ambos escenarios, para determinar si se ha proporcionado una muestra suficiente, el sistema medirá o tomará muestras de las salidas de señal 402 y 404 (Fig. 4B) de los respectivos primer y segundo electrodos 8 y 10 en los pasos 511 y 519 (o en los pasos 533 y 541). Un valor representativo de una de las salidas 402 y 404 se compara con el representante de la otra salida en el paso 523 (o paso 545). Cuando una diferencia entre las dos salidas de señal 402 y 404 (que puede ser un solo punto en el tiempo para cada transitorio o una suma del transitorio durante una duración seleccionada) es mayor que una diferencia predeterminada D_{pred} en el paso 523 (o paso 545), se puede inferir que ha habido un volumen insuficiente de la muestra depositada en la tira y se puede anunciar un error en el paso 527 o marcarlo para su posterior utilización.

En particular, cuando la muestra 21a se mueve de izquierda a derecha en la figura 3B según lo determinado por los pasos 511 y 517, el sistema mide la señal de salida del segundo electrodo 10 durante la secuencia de prueba T_S en el paso 519. En el paso 523, el sistema compara a una magnitud de la señal del segundo electrodo con la magnitud de la señal del primer electrodo 8 durante un intervalo de muestreo T_{PRED} dentro de la secuencia de prueba T_S (Fig. 4B). En el paso 525, la diferencia entre las dos mediciones se compara con un umbral predeterminado D_{pred} . En el paso 527, el sistema informa un error si la magnitud de la señal del segundo electrodo 10 es diferente de la magnitud de la señal del primer electrodo 8 durante un intervalo de muestreo T_{PRED} dentro de la secuencia de prueba T_S mayor que el umbral predeterminado. Sin embargo, si la diferencia está dentro de una cantidad predeterminada (por ejemplo, 10-30 %), el sistema agrega las magnitudes de las señales y calcula una concentración de analito en función de las magnitudes sumadas. El cálculo de la concentración de analito se muestra y describe en los documentos PCT/GB2012/053276, PCT/GB2012/053277 PCT/GB2012/053279 (todos presentados el 28 de diciembre, 2012).

Por otro lado, cuando la muestra (21b) se mueve de derecha a izquierda en la figura 3B según lo determinado por los pasos 533 y 539, el sistema mide además la magnitud de la señal de salida del primer electrodo en el paso 541 durante un intervalo de muestreo T_{PRED} dentro de la secuencia de prueba T_S . Posteriormente, el sistema compara en la etapa 545 la magnitud de las señales de salida respectivas del primer electrodo 8 y el segundo electrodo 10 durante un intervalo de muestreo T_{PRED} dentro de la secuencia de prueba T_S . En la etapa 547, la diferencia entre las dos mediciones de analito (una de cada electrodo 8 y 10) se determina con respecto al umbral diferencial predeterminado D_{pred} . En el paso 527, el sistema informa un error si la magnitud de la señal del segundo electrodo 10 es diferente en un diferencial predeterminado (por ejemplo, en porcentaje) de la magnitud de la señal del primer electrodo 8 durante un intervalo de muestreo T_{PRED} dentro de la secuencia de prueba T_S . Sin embargo, si el diferencial está dentro de una cantidad predeterminada (por ejemplo, 10-30 %), el sistema agrega las magnitudes de las señales y calcula una concentración de analito en función de las magnitudes sumadas. Cabe señalar que si bien hemos mostrado el intervalo de tiempo de muestreo T_{PRED} como un pequeño subconjunto de la secuencia de prueba T_S , el intervalo de muestreo T_{PRED} puede ser de la misma magnitud que la secuencia de prueba T_S .

Cuando la tira reactiva tiene electrodos adicionales para detectar o detectar una característica física de la muestra, como, por ejemplo, hematocrito, densidad o temperatura, dichos electrodos adicionales también se pueden utilizar en la técnica de detección de llenado diseñada por los inventores.

En particular, los inventores han ideado otra técnica para aprovechar los electrodos de detección adicionales 12 y 14 (Figuras 3A y 3B) como se ilustra en el proceso lógico 500B de la figura 5B. En esta técnica, el proceso 500B comienza con la activación del medidor en el paso 502, en cuyo punto el sistema aplicará señales de entrada al

5 primer electrodo 8, segundo electrodo 10, tercer electrodo 12 y cuarto electrodo 14. Al depositar la muestra en una de las aberturas 5A o 5B, el sistema monitorea inmediatamente los electrodos para señales de salida de al menos los electrodos 8, 10, 12 y 14 en el paso 508. En el paso 510 se realiza una consulta para determinar si la muestra se ha aplicado en la primera apertura 5A determinando si el primer electrodo está emitiendo una señal con una magnitud mayor que un primer umbral TH1 antes de cualquier señal de salida del tercer o cuarto electrodos 12 o 14 que tenga una magnitud mayor que un tercer umbral TH3. Si la consulta en el paso 510 devuelve un no, lo que significa que la muestra no se ha aplicado en la apertura 5A, el sistema realiza otra consulta en el paso 514 para determinar si una muestra se ha aplicado en la otra apertura 5B para determinar si una señal sale de los electrodos tercero y cuarto 12 y 14 son mayores que el tercer umbral TH3 y antes de cualquier salida de señal del primer o segundo electrodos 8 o 10. Si la consulta en el paso 514 devuelve un no, lo que significa que no se ha aplicado una muestra en la segunda apertura 5B, el sistema realiza una tercera consulta para determinar si la señal de salida del segundo electrodo 10 es mayor que el segundo umbral TH2 antes de cualquier señal del primer, tercer o cuarto electrodos 10, 12 o 14. Si la consulta en el paso 516 devuelve un sí, esto significa que hay una inconsistencia entre la consulta 514 y la consulta 516 y, por lo tanto, debe existir una condición de error donde un segundo electrodo 10 ha detectado una muestra pero ninguno de los electrodos primero, tercero y cuarto 8, 12, o 14 ha detectado tal muestra. Por lo tanto, en el paso 558, se anuncia un error al usuario o se marca para su posterior utilización en la rutina principal.

20 Volviendo a la consulta 510, si la consulta 510 indica que el primer electrodo ha detectado una muestra, lo que implica que la tira se ha llenado desde la primera apertura 5A (muestra 21a moviéndose de izquierda a derecha en la figura3B), el proceso se mueve al paso 518 por el cual un temporizador de secuencia de prueba se establece en 0 y la salida transitoria actual del primer electrodo 8 se mide durante un intervalo predeterminado T_{PRED} durante el tiempo de secuencia de prueba T_S . En el paso 520, puede iniciarse un temporizador para medir, entre otros intervalos, un intervalo predeterminado T_{pred1} esperado para que una muestra cruce del primer electrodo 8 al segundo electrodo 10. En el paso 522, el segundo electrodo 10 es monitoreado por un aumento en señal de salida. Se realiza una consulta en el paso 524 para determinar si tal es el caso. Si es verdadero, la lógica se mueve al paso 526 por el cual un temporizador se pone a cero para iniciar el tiempo de secuencia de prueba T_S y el segundo electrodo 10 se muestrea durante un intervalo de muestreo predeterminado T_{PRED} en el tiempo de secuencia de prueba T_S . La magnitud de las señales de salida durante el intervalo de tiempo de muestreo predeterminado se almacena en el paso 528. En este punto, los electrodos de detección de características físicas adicionales 12 y 14 pueden usarse para inferir que tanto el primer como el segundo electrodos 8 y 10 se han llenado con un volumen de muestra adecuado. El sistema hace esto en el paso 530 verificando si las salidas de señal de los electrodos tercero y cuarto 12 y 14 han excedido el tercer umbral TH3 en un segundo tiempo predeterminado T_{pred2} . Si es cierto en el paso 530, la lógica puede (a) moverse directamente a la rutina principal para completar el análisis de analitos en el paso 560 o (b) realizar otra prueba de suficiencia de llenado comparando la diferencia en el nivel de analito medido por el primer electrodo 8 y el nivel de analito medido por el segundo electrodo 10 en el paso 532 y si la diferencia entre las dos concentraciones de analito medidas es mayor que un valor predeterminado, se anuncia un error en el paso 536 o se marca para el manejo del error posterior a la medición. En el manejo del error posterior a la medición, el error marcado en el paso 536 (o el paso 558) se puede usar en la determinación de la subrutina principal para decidir si abortar la medición del ensayo de analito o continuar con el ensayo pero en lugar de mostrar el analito medición al final del ensayo, se proporcionaría un mensaje de error.

45 Volviendo a la consulta 514, si la consulta 514 indica que los electrodos tercero y cuarto 12 y 14 han detectado una muestra a una magnitud mayor que TH3 y antes de la salida de señal del primer o segundo electrodo 8 o 10, lo que implica que la tira se ha llenado desde la segunda apertura 5B (es decir, la muestra 21b moviéndose de derecha a izquierda en la figura3B), el proceso se mueve al paso 538. Dado que hay una inferencia de que la muestra de fluido llegará a la segunda primero el electrodo 10, el sistema monitorea el primer electrodo en el paso 538 y el segundo electrodo en el paso 540 para detectar un aumento significativo en las señales de salida de estos electrodos por encima de los respectivos umbrales primero y segundo TH1 y TH2. En el paso 542, si la señal de salida del primer electrodo 8 es mayor que el primer umbral y antes de una señal de salida significativa del segundo electrodo 10, esto implica que una muestra también podría haberse aplicado adicionalmente a la primera apertura 5A simultáneamente con el segunda apertura 5B. Por lo tanto, en el paso 542, la consulta sería una afirmación verdadera que da como resultado un error que se anuncia o marca en el paso 536. Si la consulta 542 es falsa, entonces la lógica se mueve al paso 544, donde se mide la magnitud del segundo electrodo 10 para determinar si es mayor que el segundo umbral TH2 y antes de una señal de salida significativa del primer electrodo 8. Si la consulta 544 es verdadera, el sistema pasa al siguiente paso 546; de lo contrario, si la consulta es falsa, se anuncia un error o se marca en el paso 536. En el paso 546, la lógica inicia un temporizador en el tiempo cero para la secuencia de prueba T_S e inicia el temporizador para muestrear las magnitudes de la salida de señal de modo que las magnitudes medidas del segundo electrodo 10 puedan usarse para calcular la concentración de analito. En el paso 548, se realiza una consulta sobre si la magnitud de la señal de salida del primer electrodo 8 es mayor que el primer umbral TH1 y dentro de un primer tiempo predeterminado T_{pred1} (es decir, el tiempo que tarda la muestra en moverse del segundo electrodo 10 al primer electrodo 8 y viceversa). Si la consulta en el paso 548 es falsa, se anuncia un error o se marca en el paso 536. Si es verdadero en la consulta 548, la lógica se mueve para medir la magnitud del primer electrodo en el paso 550. Las magnitudes resultantes del primer electrodo 8 durante el secuencia de prueba T_S en el paso 550 se almacenan en el paso 552 para comparar con las magnitudes resultantes almacenadas durante la secuencia de prueba T_S para el segundo electrodo 10. En el paso 552, la lógica puede (a) moverse directamente a la

rutina principal para completar el análisis de analito en el paso 560 o (b) realizar otra prueba de suficiencia de llenado comparando la diferencia en el nivel de analito medido por el primer electrodo 8 y el nivel de analito medido por el segundo electrodo 10 en el paso 554 y si la diferencia entre las dos concentraciones de analito medidas es mayor que un valor predeterminado, se anuncia un error en el paso 536 o se marca para el manejo del error posterior a la medición.

También los inventores han ideado una técnica para determinar una de las direcciones que ha tomado una muestra al depositar la muestra en una de las aberturas 5A y 5B. Esta técnica está integrada en la técnica ilustrada en la figura 5B. Por brevedad, solo los pasos relevantes se muestran en la figura 5C, pero debe quedar claro que la explicación de los mismos números de referencia en la figura 5B se aplicaría en la figura 5C. En la figura 5C, el procedimiento se puede lograr mediante la activación del medidor en el paso 502 para aplicar señales a los electrodos primero a cuarto en el paso 504, la deposición de la muestra en una de las aberturas 5A o 5B en el paso 506. Al depositar el muestra, que puede ser detectada por uno de los electrodos como un aumento en la señal de salida, el sistema monitorea inmediatamente los electrodos para señales de salida de al menos los electrodos 8, 10, 12 y 14 en el paso 508. Como en la figura 3B, en el paso 510 se realiza una consulta para determinar si la muestra se ha aplicado en la primera abertura 5A determinando si el primer electrodo está emitiendo una señal con una magnitud mayor que un primer umbral TH1 antes de cualquier señal de salida del tercer o cuarto electrodo 12 o 14 que tiene una magnitud mayor que un tercer umbral TH3. Si la consulta 510 indica que el primer electrodo 8 ha detectado una muestra, lo que implica que la tira se ha llenado desde la primera abertura 5A (muestra 21a moviéndose de izquierda a derecha en la figura 3B), el proceso pasa al paso 518 ' que selecciona una primera medición basada en las señales de salida de cada uno de los electrodos primero y segundo antes de una segunda medición basada en las señales de salida del tercer y cuarto electrodos durante la secuencia de prueba. En otras palabras, el paso 518 'configuraría el sistema para recolectar señales de salida del primer y segundo electrodos durante el tiempo de secuencia de prueba TS antes de la recolección de las señales de salida del tercer y cuarto electrodos. Como alternativa, la recopilación de las señales de los electrodos tercero y cuarto sería después del inicio de la recopilación de las señales de los electrodos primero y segundo, dando como resultado una superposición de las dos colecciones de medidas. Como en la figura 5B, la lógica en este diagrama de flujo volvería a los pasos restantes en la figura 5B, comenzando con el paso 518.

Por otro lado, en el paso 514, si los electrodos tercero y cuarto emiten una señal mayor que un tercer umbral (TH3) y antes de cualquier señal de salida de uno de los electrodos primero y segundo 8 y 10, entonces la lógica selecciona, en el paso 538 ', la segunda medición basada en señales de salida de los electrodos tercero y cuarto antes de la primera medición basada en señales de salida de cada uno de los electrodos primero y segundo. En otras palabras, el paso 538 'configuraría el sistema para recolectar señales de salida de los electrodos tercero y cuarto 12 y 14 durante antes de la recolección de las señales de salida del primer y segundo electrodos 8 y 10. Como alternativa, la recolección de las señales de los electrodos primero y segundo 8 y 10 serían después del inicio de la recolección de las señales de los electrodos tercero y cuarto 12 y 14, dando como resultado una superposición de las dos colecciones de mediciones. Como en la figura 5B, la lógica en este diagrama de flujo volvería a los pasos restantes en la figura 5B, comenzando con el paso 538.

En las realizaciones descritas en el presente documento, el primer umbral TH1 es de aproximadamente 150 nanoamperios o 0,15 microamperios; el segundo umbral TH2 es de aproximadamente 0,15 microamperios; el tercer umbral TH3 es de aproximadamente 100 nanoamperios o 0.1 microamperios. Como alternativa, si se utilizan señales de CA para monitorear el movimiento de la muestra de fluido desde la primera o la segunda aberturas, los umbrales serían de magnitud de impedancia como, por ejemplo, 10 kilo-ohmios a 100 kilo-ohmios. Del mismo modo, el umbral (solo o con el umbral de impedancia) puede ser de aproximadamente 90 grados a menos de 45 grados en ángulos de fase. Cuando se utilizan diferentes materiales en la tira reactiva, los umbrales pueden cambiar. Sin embargo, los principios de la invención aún se aplicarían y una vez informados por la divulgación en el presente documento, un experto en la materia podría obtener los umbrales requeridos; el tiempo de muestreo predeterminado T_{PRED} es de aproximadamente 100 milisegundos en cualquier momento durante el tiempo de secuencia de prueba T_{S} ; el tiempo de secuencia de prueba T_{S} es de aproximadamente 10 segundos o menos y preferiblemente menos de 8 segundos; el primer tiempo de viaje de muestra predeterminado T_{pred1} es de aproximadamente 50 a aproximadamente 500 milisegundos y preferiblemente de aproximadamente 100 milisegundos; el segundo tiempo de viaje de muestra predeterminado T_{pred2} es menos de un segundo; la diferencia predeterminada D_{pred} es de aproximadamente 10 % a aproximadamente 30 %; y "señal de salida significativa" significa aproximadamente el 10 % de cualquiera de los umbrales TH1, TH2 o TH3.

Además, aunque la invención se ha descrito en términos de variaciones particulares y figuras ilustrativas, los expertos en la materia reconocerán que la invención no se limita a las variaciones o figuras descritas. Además, cuando los procedimientos y pasos descritos anteriormente indican ciertos eventos que ocurren en cierto orden, se pretende que ciertos pasos no tengan que realizarse en el orden descrito, sino en cualquier orden, siempre y cuando los pasos permitan que las realizaciones funcionen según los fines previstos. Por lo tanto, en la medida en que hay variaciones de la invención, que están dentro del espíritu de la divulgación o equivalente a las invenciones encontradas en las reivindicaciones, se pretende que esta patente cubra también esas variaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento (500B) para determinar un error de llenado de muestra en una tira reactiva de analito que tiene al menos primer, segundo, tercer, cuarto y quinto electrodos separados a lo largo de un paso de llenado dispuesto sobre un sustrato que se extiende desde al menos una primera abertura de aplicación de muestra a una segunda abertura de aplicación de muestra, el procedimiento comprende los pasos de:
- 5 aplicar una señal (504) a los electrodos primero, segundo, tercero y cuarto;
- 10 depositar una muestra de fluido (506) en una de las aberturas de aplicación de muestra primera y segunda;
- monitorizar los electrodos primero a cuarto (508) para una salida de señal;
- 15 en el caso (510), el primer electrodo emite una señal mayor que un primer umbral (TH1) antes de que uno de los electrodos tercero o cuarto emite una señal mayor que un tercer umbral (TH3) y luego:
- muestrear la señal (518) del primer electrodo y
- 20 medir el segundo, tercer y cuarto electrodos (524) para una señal de salida del segundo electrodo mayor que el segundo umbral (TH2) y una señal de salida de al menos uno de los electrodos tercero y cuarto (530) mayor que el tercer umbral (TH3) dentro de un primer período de tiempo predeterminado que, de lo contrario, informa un error de llenado (536) cuando la salida de señal de al menos uno de los electrodos tercero y cuarto es posterior al primer período de tiempo predeterminado.
- 25 2. El procedimiento (500B) de la reivindicación 1, que comprende además los pasos de:
- en el caso (514) uno o ambos electrodos tercero y cuarto emiten una señal mayor que el tercer umbral (TH3) antes de que uno de los electrodos primero y segundo emita una señal mayor que el primer umbral (TH1) y luego:
- 30 determinar (542) si el primer electrodo emite una señal mayor que el primer umbral (TH1) antes del segundo electrodo e informar un error (536) si es verdadero,
- de lo contrario, determinar (544) si el segundo electrodo emite una señal mayor que el segundo umbral (TH2) antes del primer electrodo y, si es verdadero, supervisar (548) el primer electrodo para determinar si el primer electrodo emite una señal mayor que el primer umbral (TH1) dentro de un segundo período de tiempo predeterminado, y en el caso de que el primer electrodo no pueda emitir una señal mayor que el primer umbral (TH1) dentro del segundo período de tiempo, informando un error (536).
- 35 3. El procedimiento (500B) de la reivindicación 2, que comprende además detectar (516) si una salida de señal del segundo electrodo es mayor que un segundo umbral (TH2) antes de una salida de señal de uno cualquiera de los electrodos primero, tercero y cuarto y, si el la detección es verdadera, informar de un error (558).
4. El procedimiento (500B) de la reivindicación 2, en el que la medición de los electrodos segundo, tercero y cuarto comprende además comparar (556) una magnitud de la señal del segundo electrodo con el primer electrodo y emitir un error (536) siempre que haya una diferencia en magnitud entre la señal del primer electrodo y la señal del segundo electrodo es mayor que un porcentaje predeterminado.
- 45 5. El procedimiento (500B) de la reivindicación 2, en el que la determinación incluye además comparar (532) una magnitud de la señal del segundo electrodo con el primer electrodo y emitir un error (536) siempre que haya una diferencia de magnitud entre la señal del primer electrodo y la señal del segundo electrodo es mayor que un porcentaje predeterminado.
- 50 6. Un medidor de prueba (200) para usar con una tira reactiva de analito (100; 100') que tiene un sustrato que tiene al menos primer, segundo, tercer, cuarto y quinto electrodos (8, 10, 12, 14, 15) dispuestos en un paso (18) que se extiende entre una primera abertura de aplicación de muestra (5a) y una segunda abertura de aplicación de muestra (5b) para permitir que la muestra de fluido fluya hacia una o más de las aberturas de aplicación de muestra (5a, 5b), el medidor de prueba (200) que comprende:
- 55 una carcasa,
- 60 un conector de puerto de tira reactiva (22) configurado para conectarse a los respectivos conectores de electrodos de la tira reactiva; y un
- 65 microprocesador (300) en comunicación eléctrica con el conector del puerto de la tira reactiva (22) para aplicar señales eléctricas o detectar señales eléctricas de la pluralidad de electrodos durante una secuencia de prueba, en el que el microprocesador está configurado para:

- (a) aplicar una señal al primer, segundo, tercer y cuarto electrodos (8, 10, 12, 14);
- 5 (b) monitorizar los electrodos primero a cuarto (8, 10, 12, 14) para una salida de señal representativa de una deposición de muestra de fluido en la tira reactiva (100, 100');
- (c) en el caso de que el primer electrodo (8) emita una señal mayor que un primer umbral (TH1) antes de que uno de los electrodos tercero o cuarto (12, 14) emita una señal mayor que un tercer umbral (TH3) y luego:
- 10 (i) muestrear la señal del primer electrodo (8) y
- (ii) medir los electrodos segundo, tercero y cuarto (10, 12, 14) para una salida de señal desde el segundo electrodo (10) mayor que el segundo umbral (TH2) y una salida de señal desde al menos uno de los electrodos tercero y cuarto (12, 14) mayores que el tercer umbral (TH3) dentro de un primer período de tiempo predeterminado; de lo contrario, informan un error de llenado cuando la salida de señal de al menos uno de los electrodos tercero y cuarto (12, 14) es posterior al primer tiempo predeterminado período.
- 15
7. El medidor de prueba (200) de la reivindicación 6, estando además el microprocesador (300) configurado para:
- 20 (d) en el caso de que uno o ambos electrodos tercero y cuarto (12, 14) emitan una señal mayor que el tercer umbral (TH3) antes de que uno de los electrodos primero y segundo (8, 10) emita una señal mayor que el primer umbral (TH1) luego:
- 25 (i) determinar si el primer electrodo (8) emite una señal mayor que el primer umbral (TH1) antes del segundo electrodo (10) e informar de un error si es verdadero,
- (ii) de lo contrario, determinar si el segundo electrodo (10) emite una señal mayor que el segundo umbral (TH2) antes del primer electrodo (8) y, si es verdadero, controlar el primer electrodo (8) para determinar si el primer electrodo (8) sale una señal mayor que el primer umbral (TH1) dentro de un segundo período de tiempo predeterminado, y
- 30
- (e) en el caso de que el primer electrodo (8) no emita una señal mayor que el primer umbral (TH1) dentro del segundo período de tiempo, informar de un error.
- 35
8. El medidor de prueba (200) de la reivindicación 7, estando además el microprocesador (300) configurado para:
- detectar si una señal de salida del segundo electrodo (10) es mayor que un segundo umbral (TH2) antes de una señal de salida de cualquiera de los electrodos primero, tercero y cuarto (8, 12, 14) y si la detección es verdadera, informar de un error
- 40
9. El medidor de prueba (200) de la reivindicación 7, estando además el microprocesador (300) configurado para:
- medir el segundo, tercer y cuarto electrodos (10, 12, 14), comprendiendo la medición comparar una magnitud de la señal del segundo electrodo (10) con el primer electrodo (8) y emitir un error siempre que haya una diferencia de magnitud entre la señal del primer electrodo (8) y la señal del segundo electrodo (10) es mayor que un porcentaje predeterminado.
- 45
10. El medidor de prueba (200) de la reivindicación 7, estando además el microprocesador (300) configurado para:
- 50 comparar una magnitud de la señal del segundo electrodo (10) con el primer electrodo (8) y emita un error cada vez que haya una diferencia de magnitud entre la señal del primer electrodo (8) y la señal del segundo electrodo (10) mayor que un porcentaje predeterminado.
- 55
11. El procedimiento (500B) de la reivindicación 4 o el medidor de prueba (200) de la reivindicación 9, en el que el diferencial porcentual predeterminado comprende cualquier valor de aproximadamente 30 % a 10 %.
12. Un sistema que comprende:
- 60 una tira reactiva (100; 100'), la tira reactiva (100; 100') que incluye un sustrato (5) que tiene al menos electrodos primero, segundo, tercero, cuarto y quinto (8, 10, 12, 14, 15) dispuesto en un paso (18) que se extiende entre una primera abertura de aplicación de muestra (5a) y una segunda abertura de aplicación de muestra (5b) para permitir que la muestra fluida fluya hacia una o más de las aberturas de aplicación de muestra (5a, 5b); y el medidor de prueba (200) según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 11.
- 65

13. El procedimiento (500B) de una de las reivindicaciones 1 a 5 u 11, o el sistema de la reivindicación 12, en el que la tira reactiva de analito (100, 100') incluye además un quinto electrodo (15) conectado a uno de los primeros, segundos, tercer y cuarto electrodos (8, 10, 12, 14).

5 14. El procedimiento (500B) de la reivindicación 13 o el sistema de la reivindicación 13, en el que un reactivo está dispuesto en el primer y segundo electrodos (8, 10) y ningún reactivo en el tercer y cuarto electrodos (12, 14).

15. El procedimiento (500B) de la reivindicación 14 o el sistema de la reivindicación 14, en el que un electrodo de referencia (9) está dispuesto cerca del primer y segundo electrodos (8, 10).

10 16. El procedimiento (500B) de la reivindicación 14 o el sistema de la reivindicación 14, que comprende además un quinto electrodo (9) dispuesto cerca de la abertura de aplicación de muestra más cercana a uno de los electrodos tercero y cuarto (12, 14).

15 17. El procedimiento (500B) de la reivindicación 15 o el sistema de la reivindicación 15, en el que un electrodo de referencia (9) está dispuesto entre el primer y el segundo electrodo (8, 10).

20 18. El procedimiento (500B) de la reivindicación 16 o el sistema de la reivindicación 16, en el que el electrodo de referencia (9) está conectado al quinto electrodo (15) dispuesto cerca de la abertura de aplicación de muestra del paso (18) más cercano a uno de los terceros y cuarto electrodos (12, 14).

25

30

35

40

45

50

55

60

65

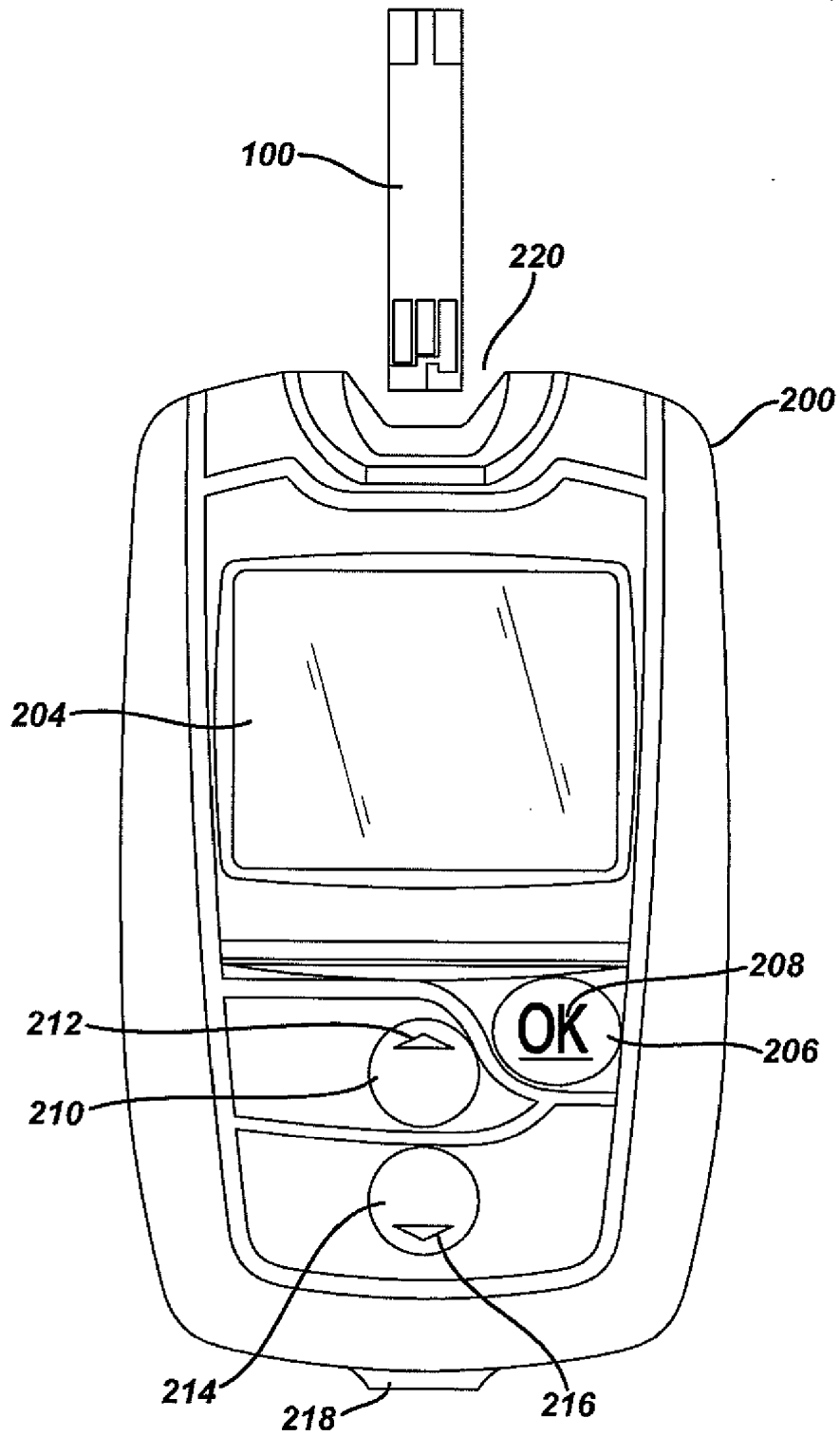


FIG. 1

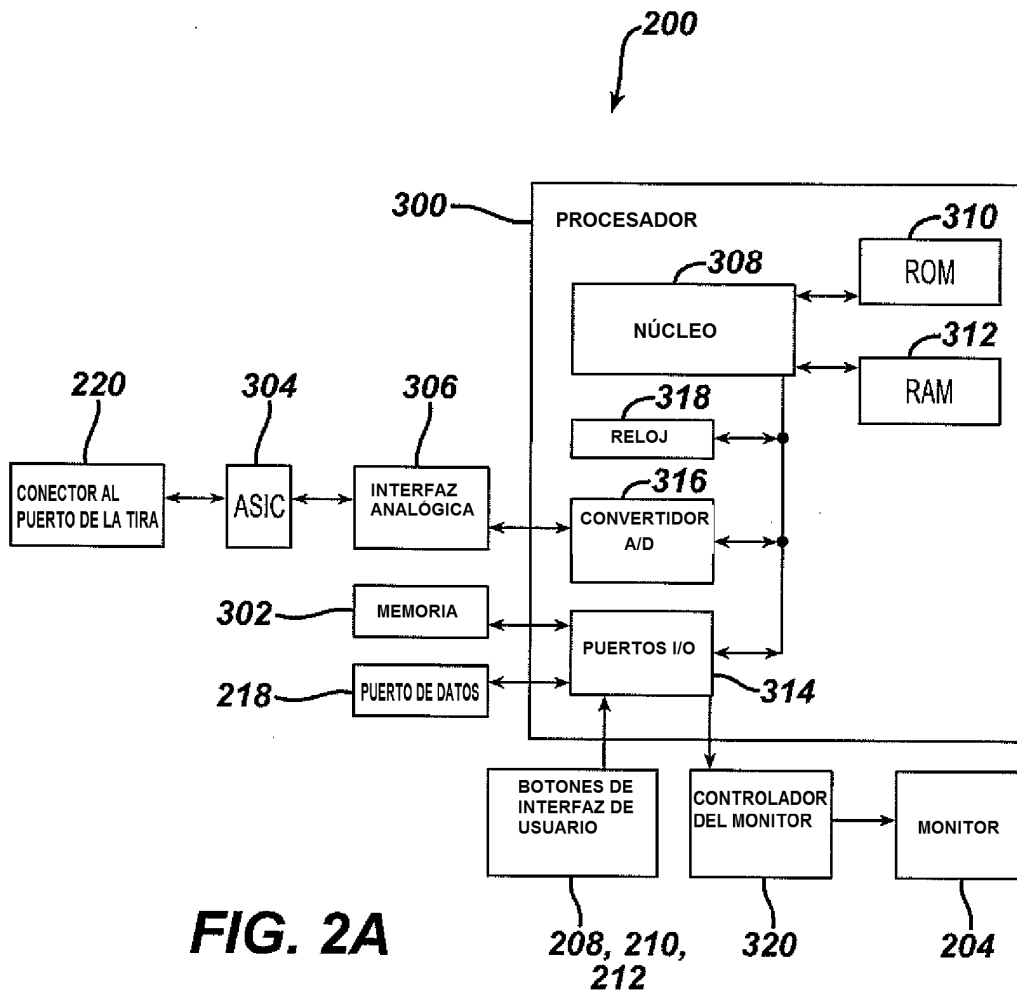


FIG. 2A

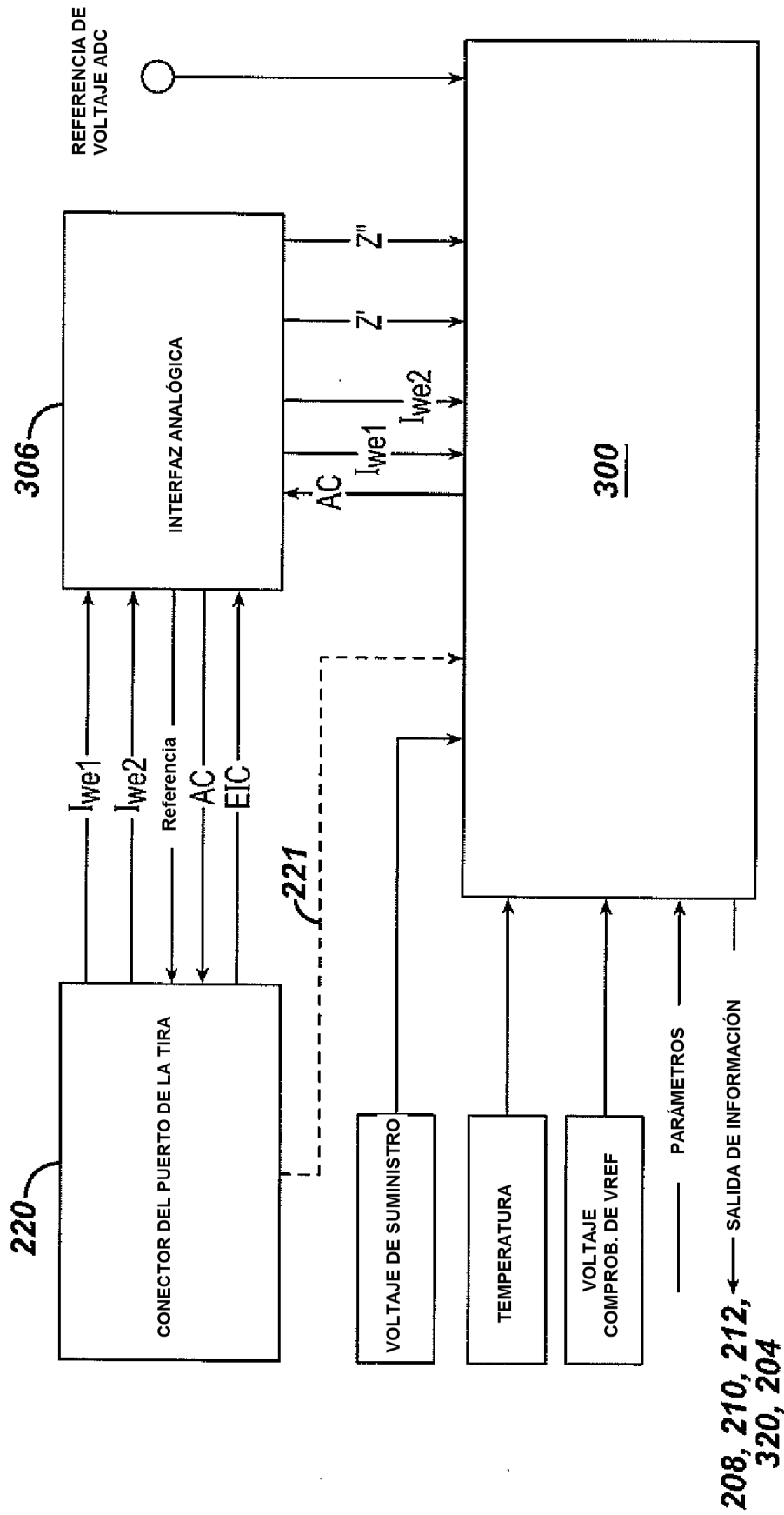


FIG. 2B

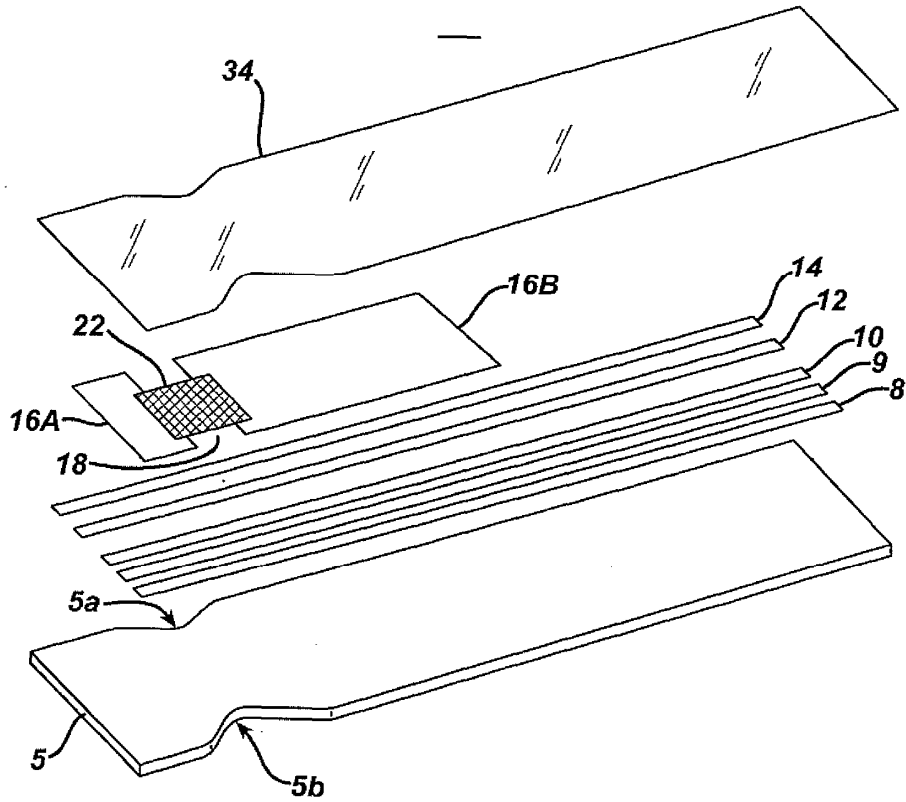


FIG. 3A

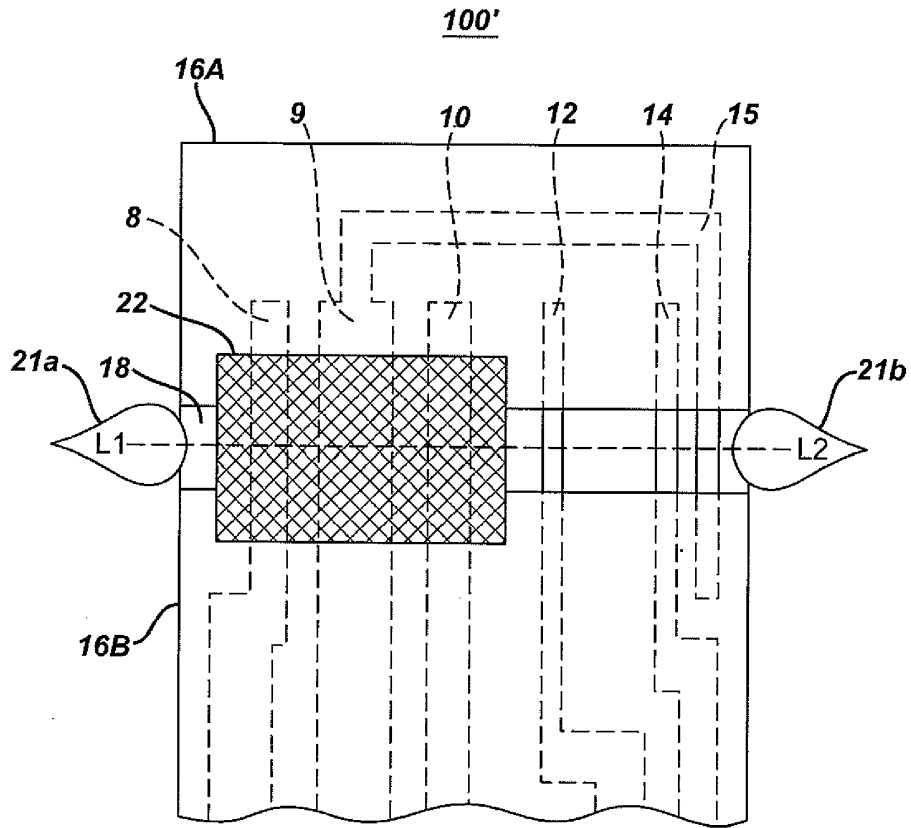


FIG. 3B

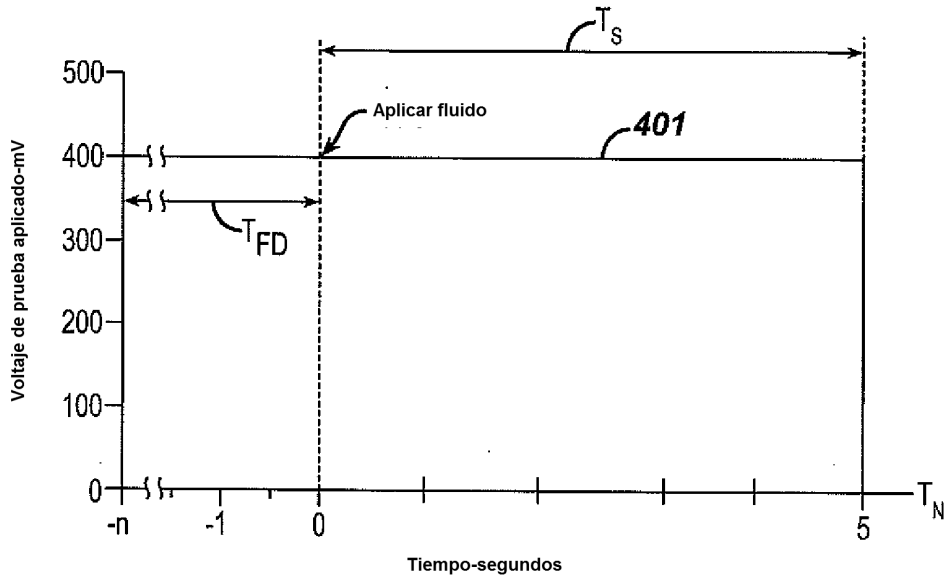


FIG. 4A

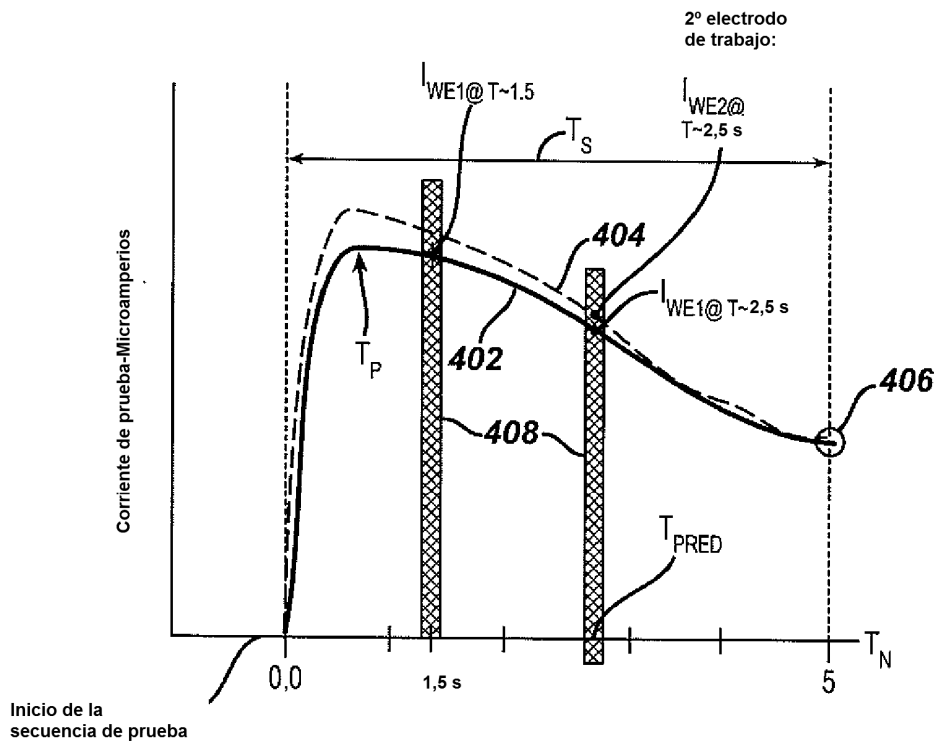


FIG. 4B

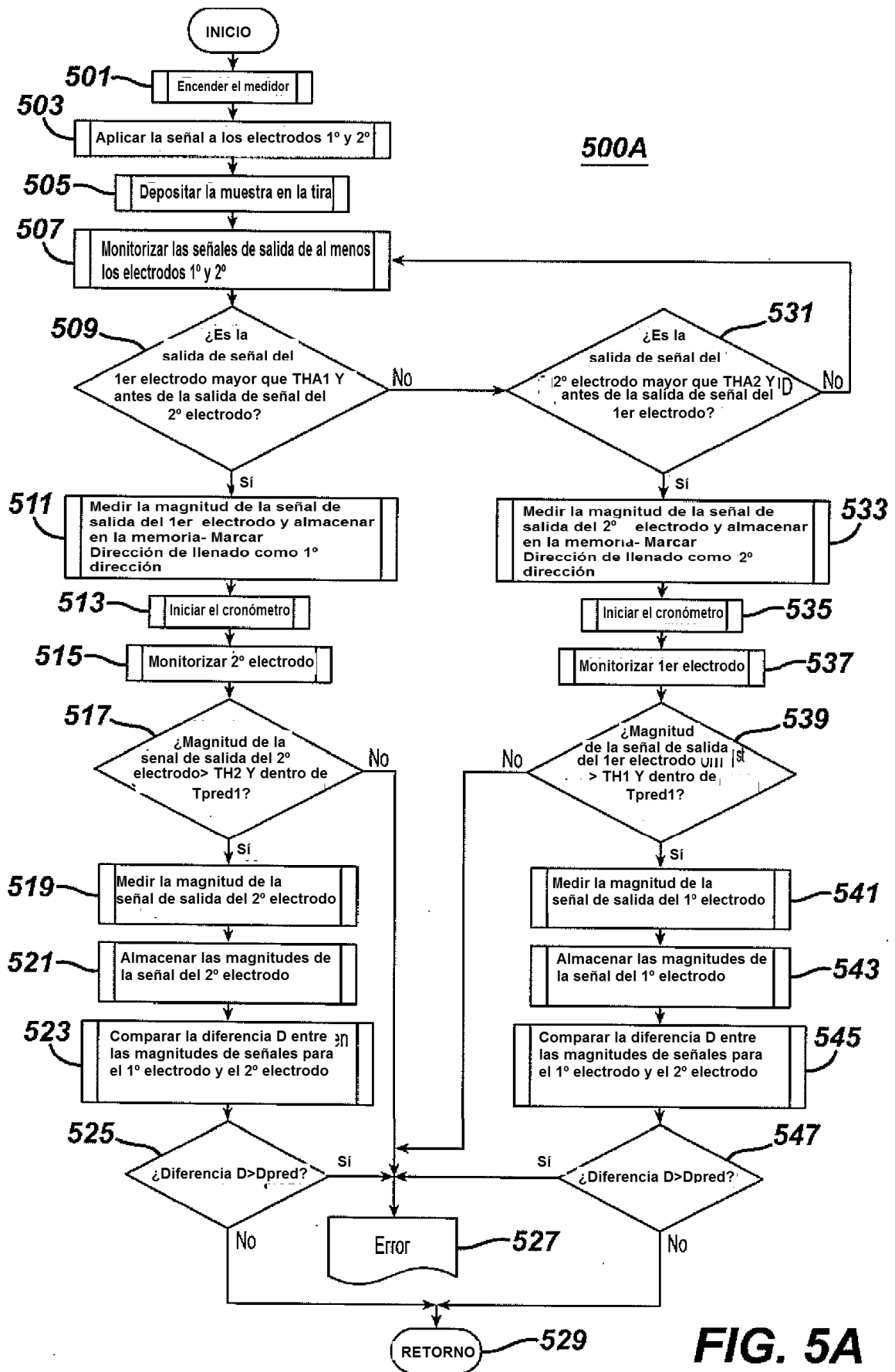


FIG. 5A

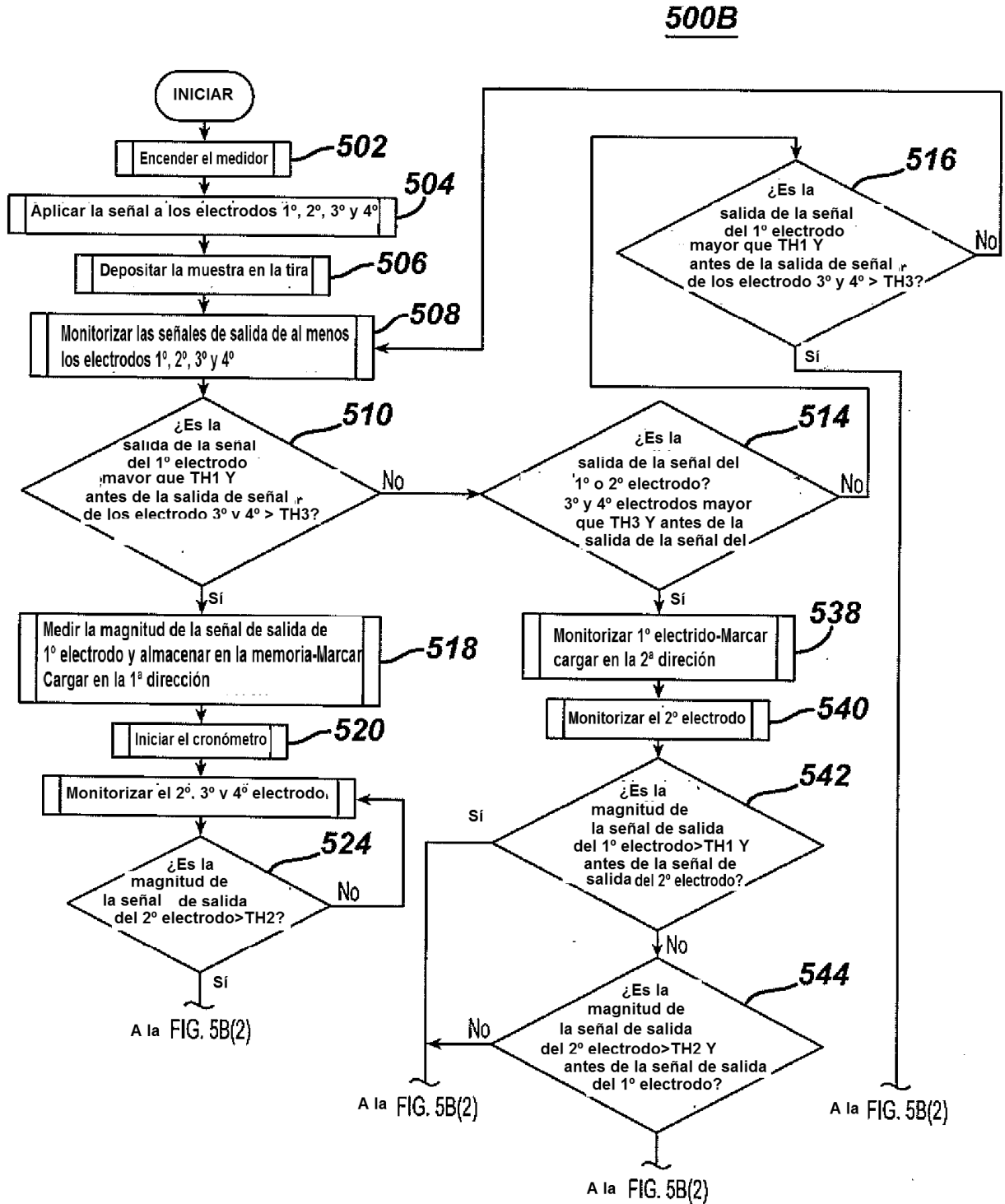


FIG. 5B(1)

500B

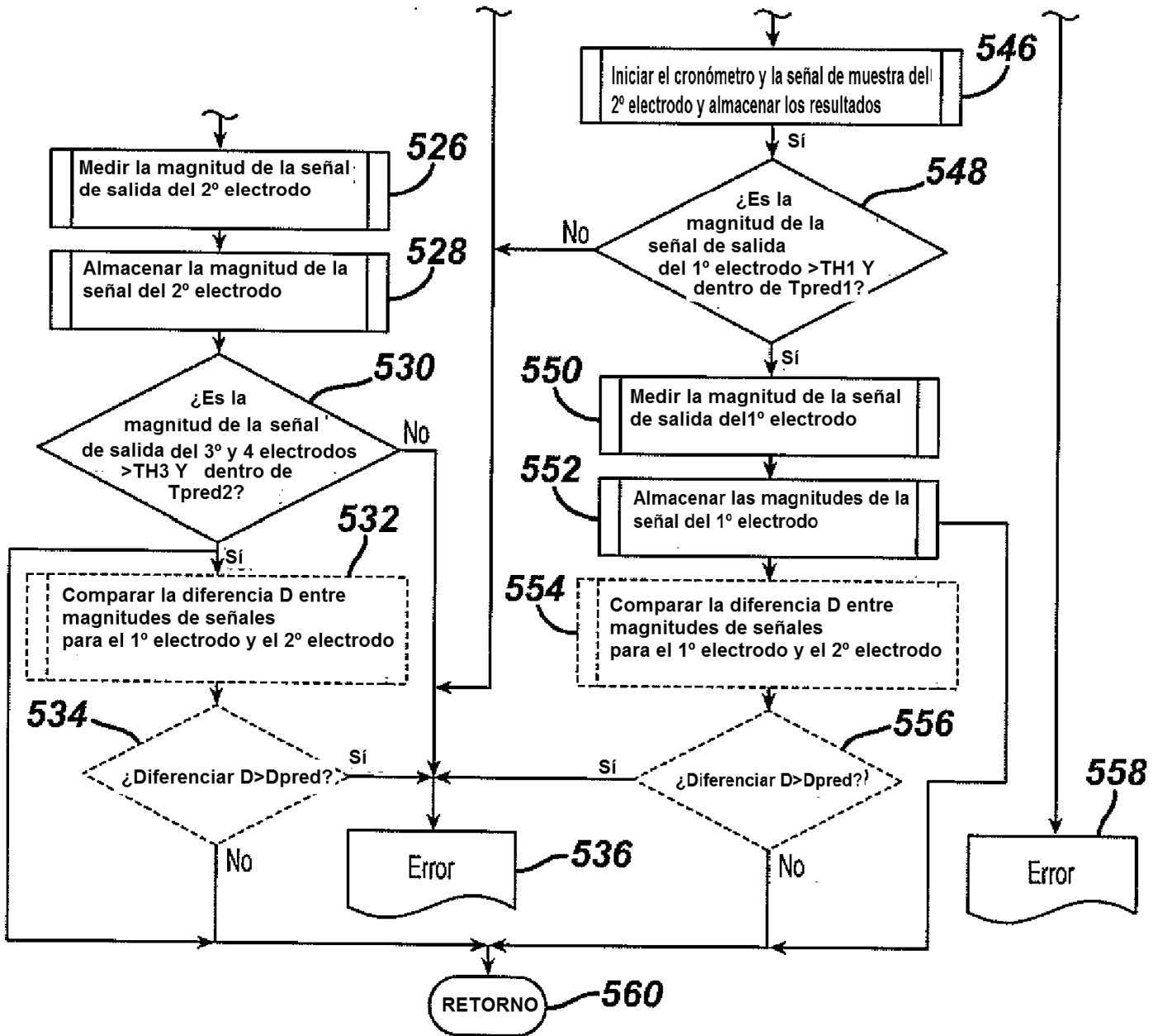


FIG. 5B(2)

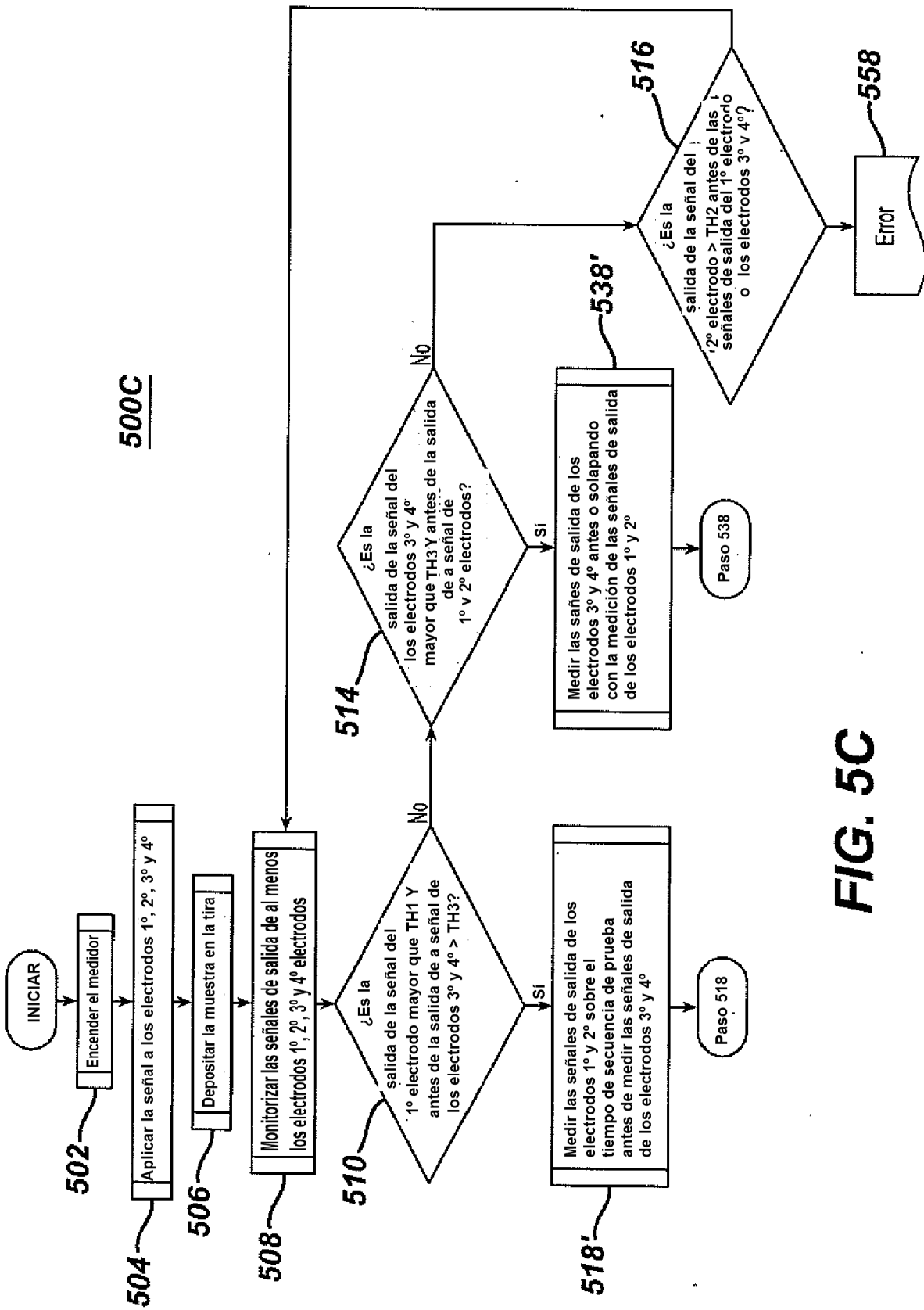


FIG. 5C