

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 758 478**

51 Int. Cl.:

G01N 27/327 (2006.01)

G01N 27/30 (2006.01)

G01N 33/487 (2006.01)

G01N 35/00 (2006.01)

G01N 35/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.05.2007 PCT/US2007/068034**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.11.2007 WO07131036**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.05.2007 E 07761747 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.08.2019 EP 2016399**

54 Título: **Método para determinar el bajo nivel de llenado en un biosensor electroquímico y sistema de detección de bajo nivel de llenado**

30 Prioridad:

03.05.2006 US 797128 P

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

05.05.2020

73 Titular/es:

**ASCENSIA DIABETES CARE HOLDINGS AG
(100.0%)
Peter-Merian Strasse 90
4052 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**WU, HUAN-PING y
NELSON, CHRISTINE, D.**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 758 478 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

Método para determinar el bajo nivel de llenado en un biosensor electroquímico y sistema de detección de bajo nivel de llenado

Antecedentes

5 Los biosensores normalmente proveen un análisis de un fluido biológico como, por ejemplo, sangre total, orina y saliva. Normalmente, un biosensor analiza una muestra del fluido biológico para determinar la concentración de uno o más analitos como, por ejemplo, glucosa, ácido úrico, lactato, colesterol o bilirrubina, en el fluido biológico.

10 El análisis es útil en el diagnóstico y tratamiento de anomalías fisiológicas. Por ejemplo, una persona diabética puede usar un biosensor para determinar el nivel de glucosa en sangre para ajustes en la dieta y/o medicación. Cuando se usa, un biosensor puede tener un bajo nivel de llenado si el tamaño de la muestra no es suficientemente grande. Un biosensor con un bajo nivel de llenado puede no proveer un análisis exacto del fluido biológico.

15 Los biosensores pueden implementarse mediante el uso de dispositivos de sobremesa, portátiles y similares. Los dispositivos portátiles pueden ser portables. Los biosensores pueden diseñarse para analizar uno o más analitos y pueden usar diferentes volúmenes de fluidos biológicos. Algunos biosensores pueden analizar una sola gota de la sangre total como, por ejemplo, 0,25-15 microlitros (μL) de volumen. Ejemplos de dispositivos de medición portátiles incluyen los medidores Ascensia Breeze® y Elite® de Bayer Corporation; los biosensores Precision® comercializados por Abbott en Abbott Park, Illinois; los biosensores Accucheck® comercializados por Roche en Indianápolis, Indiana; y los biosensores OneTouch Ultra® comercializados por Lifescan en Milpitas, California. Ejemplos de dispositivos de medición de sobremesa incluyen el Analizador BAS 100B comercializado por BAS Instruments en West Lafayette, Indiana; la Estación de Trabajo Electroquímica de CH Instruments comercializada por CH Instruments en Austin, Texas; la Estación de Trabajo Electroquímica Cypress comercializada por Cypress Systems en Lawrence, Kansas; y el Instrumento Electroquímico EG&G comercializado por Princeton Research Instruments en Princeton, Nueva Jersey.

25 Los biosensores normalmente miden una señal eléctrica para determinar la concentración de analitos en una muestra del fluido biológico. El analito normalmente experimenta una oxidación/reducción o reacción redox cuando una señal de excitación se aplica a la muestra. Una enzima o especie similar puede añadirse a la muestra para mejorar la reacción redox. La señal de excitación normalmente es una señal eléctrica como, por ejemplo, una corriente o potencial. La reacción redox genera una señal de salida en respuesta a la señal de excitación. La señal de salida normalmente es una señal eléctrica como, por ejemplo, una corriente o potencial, que puede medirse y correlacionarse con la concentración del analito en el fluido biológico.

30 Muchos biosensores tienen un dispositivo de medición y una tira de sensor. Una muestra del fluido biológico se introduce en una cámara de muestra en la tira de sensor. La tira de sensor se coloca en el dispositivo de medición para el análisis. El dispositivo de medición normalmente tiene contactos eléctricos que se conectan a conductores eléctricos en la tira de sensor. Los conductores eléctricos normalmente se conectan a electrodos de trabajo, contraelectrodos y/u otros electrodos que se extienden hacia una cámara de la muestra. El dispositivo de medición aplica la señal de excitación a través de los contactos eléctricos a los conductores eléctricos en la tira de sensor. Los conductores eléctricos transmiten la señal de excitación a través de los electrodos hacia una muestra depositada en la cámara de muestra. La reacción redox del analito genera una señal de salida en respuesta a la señal de excitación. El dispositivo de medición determina la concentración de analitos en respuesta a la señal de salida.

40 La tira de sensor puede incluir reactivos que reaccionan con el analito en la muestra de fluido biológico. Los reactivos pueden incluir un agente ionizante para facilitar la oxidación-reducción del analito, así como mediadores u otras sustancias que ayudan a transferir electrones entre el analito y el conductor. El agente ionizante puede ser una enzima específica para el analito como, por ejemplo, glucosa oxidasa o glucosa deshidrogenasa, que catalizan la oxidación de glucosa en una muestra de sangre total. Los reactivos pueden incluir un aglutinante que mantiene la enzima y el mediador juntos.

45 Los biosensores pueden incluir un sistema de detección de bajo nivel de llenado para evitar o eliminar análisis asociados a tamaños de muestras que no son de suficiente volumen. Dado que los valores de concentración obtenidos de una tira de sensor con bajo nivel de llenado pueden ser inexactos, la capacidad de evitar o eliminar dichos análisis inexactos puede aumentar la exactitud de los valores de concentración obtenidos. Algunos sistemas de detección de bajo nivel de llenado tienen uno o más electrodos indicadores que detectan el llenado parcial y/o completo de una cámara de muestras dentro de una tira de sensor. El(los) electrodo(s) indicador(es) puede(n) estar separado(s) o ser parte de los electrodos de trabajo, contraelectrodos u otros electrodos usados para determinar la concentración de analitos en la muestra. Una señal eléctrica normalmente atraviesa el(los) electrodo(s) indicador(es) cuando una muestra está presente en la cámara de muestras. La señal eléctrica puede usarse para indicar si una muestra está presente y si la muestra llena, parcial o completamente, la cámara de muestras.

Algunos biosensores tienen un tercer electrodo o electrodo indicador además de los contraelectrodos y electrodos de trabajo usado para aplicar una señal de excitación a una muestra del fluido biológico. El tercer electrodo puede posicionarse para detectar si la muestra forma una unión líquida entre los electrodos. Durante la operación, un

potencial se aplica entre el tercer electrodo y el contraelectrodo. Cuando la muestra conecta los electrodos, la corriente fluye entre el tercer electrodo y el contraelectrodo. El biosensor detecta la corriente para determinar si la tira de sensor está llena. Un biosensor que usa un sistema de detección de bajo nivel de llenado con un tercer electrodo se describe en la Patente de Estados Unidos No. 5,582,697.

5 Otros biosensores usan un subelemento del contraelectrodo para determinar si la tira de sensor tiene un bajo nivel de llenado. El subelemento puede ubicarse corriente arriba del electrodo de trabajo, donde solo el subelemento está en comunicación eléctrica con el electrodo de trabajo cuando la tira de sensor tiene un bajo nivel de llenado. Durante la operación, un flujo insuficiente de corriente entre el subelemento y el electrodo de trabajo ocurre cuando la tira de sensor tiene un bajo nivel de llenado. El biosensor detecta el flujo insuficiente de corriente y provee una
10 señal de error que indica que la tira de sensor tiene un bajo nivel de llenado. Un biosensor que usa un sistema de detección de bajo nivel de llenado con un subelemento del contraelectrodo se describe en la Patente de Estados Unidos No. 6,531,040. Los sistemas que usan electrodos de suficiencia de llenado adicional se describen en el documento US2004/0259180 A1 o la publicación internacional WO 2005/073393 A1. Otros sistemas para determinar el bajo nivel de llenado en un biosensor electroquímico se describen en las publicaciones internacionales
15 WO2005/078437, WO 2007/013915 y en el documento US5,352,351.

Mientras dichos sistemas de detección de bajo nivel de llenado equilibran varias ventajas y desventajas, ninguno es ideal. Dichos sistemas normalmente incluyen componentes adicionales como, por ejemplo, los electrodos indicadores. Los componentes adicionales pueden aumentar el coste de fabricación de la tira de sensor. Los componentes adicionales también pueden introducir una inexactitud e impresión adicionales debido a la variabilidad
20 de los procesos de fabricación.

Además, dichos sistemas pueden requerir una cámara de muestras más grande para alojar los electrodos indicadores. La cámara de muestras más grande puede aumentar el tamaño de la muestra que se necesita para un análisis exacto y preciso del analito.

Además, dichos sistemas pueden verse afectados por el llenado desigual o lento de la cámara de muestras. El llenado desigual o lento puede hacer que dichos sistemas indiquen que la tira de sensor tiene un bajo nivel de llenado cuando el tamaño de la muestra es suficientemente grande. El llenado desigual o lento puede también hacer que dichos sistemas indiquen que la tira de sensor está llena cuando el tamaño de la muestra no es suficientemente grande.

Dichos sistemas pueden no detectar que la tira de sensor tiene un bajo nivel de llenado de manera suficientemente temprana para añadir más del fluido biológico. El retardo puede requerir reemplazar la tira de sensor por una nueva tira de sensor y una nueva muestra del fluido biológico.

Por consiguiente, existe una necesidad actual de biosensores mejorados, especialmente aquellos que puedan proveer una detección cada vez más exacta y/o precisa de tiras de sensor con un bajo nivel de llenado. Los sistemas, dispositivos y métodos de la presente invención superan al menos una de las desventajas asociadas a los biosensores convencionales.

Compendio

Un biosensor con un sistema de detección de bajo nivel de llenado determina si una muestra de un fluido biológico es suficientemente grande para un análisis de uno o más analitos. El sistema de detección de bajo nivel de llenado mide una señal de salida de prueba de la muestra en respuesta a la señal de excitación de prueba. El sistema de
40 detección de bajo nivel de llenado conmuta la señal de excitación de prueba a una o más amplitudes diferentes. La transición a una o más amplitudes diferentes cambia la señal de salida de prueba de la muestra en respuesta a una condición de bajo nivel de llenado.

En un método para detectar una condición de bajo nivel de llenado en un biosensor, una señal de excitación de prueba se aplica a una muestra de un fluido biológico. La señal de excitación de prueba se conmuta a una o más amplitudes diferentes. Una señal de salida de prueba de la muestra se mide. La señal de salida de prueba se compara con uno o más umbrales de bajo nivel de llenado.

En otro método para detectar una condición de bajo nivel de llenado en un biosensor, una señal de excitación de sondeo se aplica a una muestra de un fluido biológico. Una señal de excitación de prueba se aplica a la muestra cuando una señal de salida de sondeo de la muestra es igual a o mayor que un umbral de sondeo. La señal de
50 excitación de prueba se conmuta a una o más amplitudes diferentes. Una señal de salida de prueba de la muestra se mide. La señal de salida de prueba se compara con uno o más umbrales de bajo nivel de llenado. Una señal de error se genera.

Un biosensor para determinar una concentración de analitos en un fluido biológico puede tener una tira de sensor y un dispositivo de medición. La tira de sensor puede tener una interfaz de muestra en una base. La interfaz de muestra se encuentra adyacente a un depósito formado por la base. El dispositivo de medición puede tener un procesador conectado a una interfaz de sensor. La interfaz de sensor puede tener una comunicación eléctrica con la interfaz de muestra. El procesador aplica una señal de excitación de prueba a la interfaz de muestra. El procesador

conmuta la señal de excitación de prueba a una o más amplitudes diferentes. El procesador mide una señal de salida de prueba de la interfaz de muestra. El procesador compara la señal de salida de prueba con uno o más umbrales de bajo nivel de llenado.

5 Un método, para detectar una condición de bajo nivel de llenado en un biosensor, incluye aplicar una señal de excitación de prueba a una muestra de un fluido biológico, conmutar la señal de excitación de prueba a al menos una amplitud diferente, medir una señal de salida de prueba de la muestra, y comparar la señal de salida de prueba con al menos un umbral de bajo nivel de llenado. La señal de excitación de prueba puede ser parte de una señal de excitación de ensayo en un sistema de sensor electroquímico. La señal de excitación de prueba puede tener un ancho de impulso de prueba en el rango de alrededor de 0,1 seg a alrededor de 3 seg y un intervalo de impulso de prueba en el rango de alrededor de 0,2 seg a alrededor de 6 seg. El método puede aplicar la señal de excitación de prueba durante un período de prueba de menos de alrededor de 180 seg. El período de prueba puede estar en el rango de alrededor de 1 seg a alrededor de 100 seg. El método puede incluir la aplicación de la señal de excitación de prueba durante un período de prueba que tiene intervalos de impulso de prueba en el rango de alrededor de 2 a alrededor de 50.

15 El método de detección puede incluir la conmutación de la señal de excitación de prueba a al menos una amplitud diferente esencialmente al comienzo de la señal de excitación de prueba, a al menos una amplitud diferente durante un impulso de prueba, y/o a al menos una amplitud diferente durante una transición de un impulso de prueba a otro impulso de prueba. El método puede incluir la conmutación de la señal de excitación de prueba a una primera amplitud diferente durante un impulso de prueba y la conmutación de la señal de excitación de prueba a una segunda amplitud diferente durante una transición de un impulso de prueba a otro impulso de prueba. El método puede incluir la reducción de la amplitud esencialmente al comienzo de la señal de excitación de prueba, la reducción de la amplitud de la señal de excitación de prueba durante la transición de un impulso de prueba a otro impulso de prueba, y/o la reducción de la amplitud de la señal de excitación de prueba múltiples veces.

25 El método de detección puede incluir la generación de una reducción de la señal de salida de prueba en respuesta a una condición de bajo nivel de llenado y/o la generación de una señal de error en respuesta a una condición de bajo nivel de llenado. El método puede solicitar la incorporación de fluido biológico a la muestra en respuesta a la señal de error y/o detener el análisis.

30 El método de detección puede incluir detectar cuándo una muestra de un fluido biológico está disponible para el análisis y puede aplicar una señal de excitación de sondeo a la muestra. La señal de excitación de prueba puede conmutarse a una amplitud diferente de la señal de excitación de sondeo. Una señal de salida de sondeo puede generarse en respuesta a la señal de excitación de sondeo y la señal de excitación de prueba puede aplicarse a la muestra cuando la señal de salida de sondeo es igual a o mayor que un umbral de sondeo.

35 La al menos una amplitud diferente del método puede ser inferior a una amplitud original. Las amplitudes originales y diferentes pueden seleccionarse de una meseta de señal de salida en un sistema de sensor electroquímico. La meseta de señal de salida puede incluir amplitudes de excitación que generan señales de salida dentro de $\pm 5\%$ de una señal de salida promedio.

40 Un método para detectar una condición de bajo nivel de llenado en un biosensor incluye aplicar una señal de excitación de sondeo a una muestra de un fluido biológico, aplicar una señal de excitación de prueba a la muestra cuando una señal de salida de sondeo de la muestra es igual a o mayor que un umbral de sondeo, conmutar la señal de excitación de prueba a al menos una amplitud diferente, medir una señal de salida de prueba de la muestra, comparar la señal de salida de prueba con al menos un umbral de bajo nivel de llenado, y generar una señal de error. La señal de excitación de sondeo puede tener un ancho de impulso de sondeo de menos de alrededor de 300 ms y un intervalo de impulso de sondeo de menos de alrededor de 1 seg. La señal de excitación de sondeo puede tener un ancho de impulso de sondeo en el rango de alrededor de 0,5 ms a alrededor de 75 ms y puede tener un intervalo de impulso de sondeo en el rango de alrededor de 5 ms a alrededor de 300 ms. La señal de excitación de prueba puede tener un ancho de impulso de prueba de menos de alrededor de 5 seg y un intervalo de impulso de prueba de menos de alrededor de 15 seg. La señal de excitación de prueba puede tener un ancho de impulso de prueba en el rango de alrededor de 0,1 seg a alrededor de 3 seg y tener un intervalo de impulso de prueba en el rango de alrededor de 0,2 seg a alrededor de 6 seg. La señal de excitación de sondeo puede tener al menos un impulso de sondeo con una amplitud de alrededor de 400 mV, y la señal de excitación de prueba puede tener al menos un impulso de prueba con una amplitud de alrededor de 200 mV.

55 La al menos una amplitud diferente puede ser inferior a una amplitud original y la amplitud original puede ser una amplitud de la señal de excitación de sondeo. Las amplitudes originales y diferentes pueden seleccionarse de una meseta de señal de salida en un sistema de sensor electroquímico. La meseta de señal de salida puede incluir amplitudes de excitación que generan señales de salida dentro de $\pm 5\%$ de una señal de salida promedio.

El método también puede incluir aplicar la señal de excitación de sondeo durante un período de sondeo de menos de alrededor de 180 seg y aplicar la señal de excitación de prueba durante un período de prueba de menos de alrededor de 180 seg. El presente método puede incluir aplicar la señal de excitación de sondeo durante un período

de sondeo en el rango de alrededor de 0,1 seg a alrededor de 10 seg y aplicar la señal de excitación de prueba durante un período de prueba en el rango de alrededor de 1 seg a alrededor de 100 seg.

5 El método también puede incluir conmutar la señal de excitación de prueba a al menos una amplitud diferente esencialmente al comienzo de la señal de excitación de prueba, conmutar la señal de excitación de prueba a al menos una amplitud diferente durante un impulso de prueba, y/o conmutar la señal de excitación de prueba a al menos una amplitud diferente durante una transición de un impulso de prueba a otro impulso de prueba. El método también puede incluir conmutar la señal de excitación de prueba a una primera amplitud diferente durante un impulso de prueba y conmutar la señal de excitación de prueba a una segunda amplitud diferente durante una transición de un impulso de prueba a otro impulso de prueba.

10 El método también puede incluir reducir la amplitud esencialmente al comienzo de la señal de excitación de prueba, reducir la amplitud de la señal de excitación de prueba durante la transición de un impulso de prueba a otro impulso de prueba, y/o reducir la amplitud de la señal de excitación de prueba múltiples veces. El método también puede incluir generar una reducción de la señal de salida de prueba en respuesta a una condición de bajo nivel de llenado, reducir la señal de salida de prueba en respuesta a una condición de bajo nivel de llenado, y/o generar una señal de salida de prueba negativa en respuesta a una condición de bajo nivel de llenado.

15 La señal de salida de prueba puede indicar una condición de bajo nivel de llenado cuando la señal de salida de prueba es igual a o menor que un primer umbral de bajo nivel de llenado, y donde la señal de salida de prueba indica una condición de bajo nivel de llenado cuando un cambio en la señal de salida de prueba es igual a o mayor que un segundo umbral de bajo nivel de llenado. El método también puede incluir solicitar la incorporación de fluido biológico a la muestra en respuesta a la señal de error y/o detener un análisis de un analito en la muestra en respuesta a la señal de error. La señal de excitación de prueba puede ser parte de una señal de excitación de ensayo en un sistema de sensor electroquímico.

20 Un biosensor, para determinar una concentración de analitos en un fluido biológico, incluye una tira de sensor que tiene una interfaz de muestra en una base, donde la interfaz de muestra se encuentra adyacente a un depósito formado por la base, un dispositivo de medición que tiene un procesador conectado a una interfaz de sensor, donde la interfaz de sensor tiene una comunicación eléctrica con la interfaz de muestra, y donde el procesador aplica una señal de excitación de prueba a la interfaz de muestra, el procesador conmuta la señal de excitación de prueba a al menos una amplitud diferente, el procesador mide una señal de salida de prueba de la interfaz de muestra, y el procesador compara la señal de salida de prueba con al menos un umbral de bajo nivel de llenado. El procesador puede aplicar una señal de excitación de sondeo a la muestra. El procesador puede conmutar la señal de excitación de sondeo a la señal de excitación de prueba cuando la señal de salida de sondeo es igual a o mayor que un umbral de sondeo. El procesador puede aplicar la señal de excitación de sondeo durante un período de sondeo de menos de 180 segundos y puede aplicar la señal de excitación de prueba durante un período de prueba de menos de 180 segundos.

35 La señal de excitación de sondeo puede tener un ancho de impulso de sondeo en el rango de alrededor de 0,5 ms a alrededor de 75 ms y la señal de excitación de sondeo puede tener un intervalo de impulso de sondeo en el rango de alrededor de 5 ms a alrededor de 300 ms. La señal de excitación de prueba puede tener un ancho de impulso de prueba de menos de alrededor de 5 seg y un intervalo de impulso de prueba de menos de alrededor de 15 seg. La al menos una amplitud diferente puede ser inferior a una amplitud original. La amplitud original puede ser una amplitud de una señal de excitación de sondeo. Las amplitudes originales y diferentes pueden seleccionarse de una meseta de señal de salida en un sistema de sensor electroquímico y la meseta de señal de salida puede incluir amplitudes de excitación que generan señales de salida dentro de $\pm 5\%$ de una señal de salida promedio.

40 El procesador del biosensor puede conmutar la señal de excitación de prueba a al menos una amplitud diferente esencialmente al comienzo de la señal de excitación de prueba. El procesador puede conmutar la señal de excitación de prueba a al menos una amplitud diferente durante un impulso de prueba y/o puede conmutar la señal de excitación de prueba a al menos una amplitud diferente durante una transición de un impulso de prueba a otro impulso de prueba. El procesador puede conmutar la señal de excitación de prueba a una primera amplitud diferente durante un impulso de prueba y puede conmutar la señal de excitación de prueba a una segunda amplitud diferente durante una transición de un impulso de prueba a otro impulso de prueba. El procesador puede reducir la amplitud de al menos un impulso de prueba en la señal de excitación de prueba por debajo de la amplitud de un impulso de sondeo en la señal de excitación de sondeo. La señal de excitación de prueba puede ser parte de una señal de excitación de ensayo en un sistema de sensor electroquímico.

45 El biosensor puede incluir una visualización conectada al procesador, donde el procesador muestra una señal de error en la visualización en respuesta a una condición de bajo nivel de llenado. La señal de error puede solicitar al usuario que incorpore fluido biológico a la muestra en respuesta a la señal de error y/o el procesador puede detener el análisis del analito en la muestra en respuesta a la señal de error. La interfaz de muestra puede tener un contraelectrodo y un electrodo de trabajo, el contraelectrodo puede tener un subelemento.

Breve descripción de los dibujos

- 5 La invención puede comprenderse mejor con referencia a los siguientes dibujos y descripción. Los componentes en las figuras no son necesariamente a escala, en su lugar, se emplea énfasis al ilustrar los principios de la invención. Además, en las figuras, numerales de referencia iguales designan partes correspondientes a lo largo de las diferentes vistas.
- La Figura 1 representa un método para detectar una condición de bajo nivel de llenado en un biosensor.
- La Figura 2 es un gráfico que ilustra una semiintegral de un voltamograma cíclico para un par redox ferri/ferrocianuro.
- La Figura 3 es un gráfico que ilustra una reducción de amplitud al comienzo de la señal de excitación de prueba.
- 10 La Figura 4 es un gráfico que ilustra una primera reducción de amplitud al comienzo del primer impulso de prueba y una segunda reducción de amplitud entre el primer y segundo impulsos de la señal de excitación de prueba.
- La Figura 5 es un gráfico que ilustra una reducción de amplitud entre el primer y segundo impulsos de la señal de excitación de prueba.
- 15 La Figura 6 es un gráfico que ilustra otra reducción de amplitud entre el primer y segundo impulsos de la señal de excitación de prueba.
- La Figura 7 es un gráfico que ilustra una primera reducción de amplitud dentro del primer impulso de prueba y una segunda reducción de amplitud entre el primer y segundo impulsos de la señal de excitación de prueba.
- La Figura 8 es un gráfico que ilustra la señal de salida de prueba en relación con señales de excitación de sondeo y prueba.
- 20 La Figura 9 es un gráfico que ilustra las señales de salida de prueba de condiciones de bajo nivel de llenado y llenado cuando la amplitud se reduce al comienzo de la señal de excitación de prueba.
- La Figura 10 es un gráfico que ilustra las señales de salida de prueba de condiciones de bajo nivel de llenado y llenado cuando una primera reducción de amplitud ocurre al comienzo del primer impulso de prueba y una segunda reducción de amplitud ocurre entre el primer y segundo impulsos de prueba de la señal de excitación de prueba.
- 25 La Figura 11 es un gráfico que ilustra las señales de salida de prueba de condiciones de bajo nivel de llenado y llenado cuando la amplitud del impulso de prueba se reduce entre el primer y segundo impulsos.
- La Figura 12 es un gráfico que ilustra otras señales de salida de prueba de condiciones de bajo nivel de llenado y llenado cuando la amplitud del impulso de prueba se reduce entre el primer y segundo impulsos.
- 30 La Figura 13 es un gráfico que ilustra el sesgo porcentual de análisis de analitos en relación con el volumen de una muestra.
- La Figura 14 es un gráfico que ilustra el porcentaje de población de diferentes tipos de señales de salida de prueba en relación con el volumen de una muestra para los análisis de analitos de la Figura 11.
- La Figura 15 ilustra una representación esquemática de un biosensor con un sistema de detección de bajo nivel de llenado.
- 35 Descripción detallada
- La presente invención provee un sistema de detección de bajo nivel de llenado para un biosensor según la reivindicación 22 y un método para detectar una condición de bajo nivel de llenado en un biosensor electroquímico según la reivindicación 1. El sistema de detección de bajo nivel de llenado mejora la exactitud y precisión del biosensor al determinar si una muestra de un fluido biológico es suficientemente grande para un análisis de uno o más analitos. El biosensor puede utilizarse para determinar una o más concentraciones de analitos como, por ejemplo, glucosa, ácido úrico, lactato, colesterol, bilirrubina, o similares, en un fluido biológico como, por ejemplo, sangre total, orina, saliva, o similares.
- 40 La Figura 1 representa un método para detectar una condición de bajo nivel de llenado en un biosensor. En 102, el biosensor detecta cuándo una muestra de un fluido biológico está disponible para el análisis. En 104, el biosensor aplica una señal de excitación de prueba a la muestra. En 106, el biosensor conmuta la señal de excitación de prueba a al menos una amplitud diferente. En 108, el biosensor mide la señal de salida de prueba generada por la muestra en respuesta a la señal de excitación de prueba. En 110, el biosensor compara la señal de salida de prueba con uno o más umbrales de bajo nivel de llenado. En 112, el biosensor genera una señal de error u otra indicación en respuesta a una condición de bajo nivel de llenado cuando la señal de salida de prueba indica que el tamaño de
- 50 la muestra no es suficientemente grande.

En 102 de la Figura 1, el biosensor detecta cuándo una muestra de un fluido biológico está disponible para el análisis. El biosensor puede detectar cuándo una tira de sensor se coloca en un dispositivo de medición. El biosensor puede detectar (mecánicamente, eléctricamente o similar) cuándo los contactos eléctricos en el dispositivo de medición se conectan a los conductores eléctricos en la tira de sensor. El biosensor puede aplicar una señal de excitación de sondeo u otra señal de detección a los electrodos de trabajo, contraelectrodos y/u otros electrodos para detectar cuándo una muestra se conecta a los electrodos. El biosensor puede usar otros métodos y dispositivos para detectar cuándo una muestra está disponible para el análisis.

La señal de excitación de sondeo es una señal eléctrica como, por ejemplo, corriente o potencial, que genera impulsos o se enciende o apaga con una frecuencia o a intervalos establecidos. La muestra genera una señal de salida de sondeo en respuesta a la señal de excitación de sondeo. La señal de salida de sondeo es una señal eléctrica como, por ejemplo, corriente o potencial. El biosensor puede mostrar la señal de salida de sondeo en una visualización y/o puede almacenar la señal de salida de prueba en un dispositivo de memoria.

La señal de excitación de sondeo es una secuencia de impulsos de sondeo separados por relajaciones de sondeo. Durante un impulso de sondeo, la señal eléctrica está encendida. Durante una relajación de sondeo, la señal eléctrica está apagada. Encendido puede incluir períodos cuando una señal eléctrica está presente. Apagado puede incluir períodos cuando una señal eléctrica no está presente. Apagado puede no incluir períodos cuando una señal eléctrica está presente, pero no tiene, esencialmente, amplitud. La señal eléctrica puede conmutar entre encendida y apagada mediante el cierre y la apertura de un circuito eléctrico, respectivamente. El circuito eléctrico puede abrirse y cerrarse de forma mecánica, eléctrica, o similares.

Una señal de excitación de sondeo puede tener uno o más intervalos de impulso de sondeo. Un intervalo de impulso de sondeo es la suma de un impulso de sondeo y una relajación de sondeo. Cada impulso de sondeo tiene una amplitud y un ancho de impulso de sondeo. La amplitud indica la intensidad del potencial, la corriente o similares de la señal eléctrica. La amplitud puede variar o puede ser una constante durante el impulso de sondeo. El ancho de impulso de sondeo es la duración de un impulso de sondeo. Los anchos de impulsos de sondeo en una señal de excitación de sondeo pueden variar o ser esencialmente iguales. Cada relajación de sondeo tiene un ancho de relajación de sondeo, que es la duración de una relajación de sondeo. Los anchos de relajación de sondeo en una señal de excitación de sondeo pueden variar o ser esencialmente iguales.

La señal de excitación de sondeo puede tener un ancho de impulso de sondeo de menos de alrededor de 300 milisegundos (ms) y un intervalo de impulso de sondeo de menos de alrededor de 1 seg. La señal de excitación de sondeo puede tener un ancho de impulso de sondeo de menos de alrededor de 100 ms y un intervalo de impulso de sondeo de menos de alrededor de 500 ms. La señal de excitación de sondeo puede tener un ancho de impulso de sondeo en el rango de alrededor de 0,5 ms a alrededor de 75 ms y un intervalo de impulso de sondeo en el rango de alrededor de 5 ms a alrededor de 300 ms. La señal de excitación de sondeo puede tener un ancho de impulso de sondeo en el rango de alrededor de 1 ms a alrededor de 50 ms y un intervalo de impulso de sondeo en el rango de alrededor de 10 ms a alrededor de 250 ms. La señal de excitación de sondeo puede tener un ancho de impulso de sondeo de alrededor de 5 ms y un intervalo de impulso de sondeo de alrededor de 125 ms. La señal de excitación de sondeo puede tener otros anchos de impulsos e intervalos de impulsos.

El biosensor puede aplicar la señal de excitación de sondeo a la muestra durante un período de sondeo. El período de sondeo puede ser de menos de alrededor de 15 minutos, 5 minutos, 2 minutos o 1 minuto. El período de sondeo puede ser más largo dependiendo de cómo un usuario usa el biosensor. El período de sondeo puede estar en el rango de alrededor de 0,5 segundos (seg) a alrededor de 15 minutos. El período de sondeo puede estar en el rango de alrededor de 5 seg a alrededor de 5 minutos. El período de sondeo puede estar en el rango de alrededor de 10 seg a alrededor de 2 minutos. El período de sondeo puede estar en el rango de alrededor de 20 seg a alrededor de 60 seg. El período de sondeo puede estar en el rango de alrededor de 30 a alrededor de 40 seg. El período de sondeo puede tener menos de alrededor de 200, 100, 50 o 25 intervalos de impulso. El período de sondeo puede tener de alrededor de 2 a alrededor de 150 intervalos de impulso. El período de sondeo puede tener de alrededor de 5 a alrededor de 50 intervalos de impulso. El período de sondeo puede tener de alrededor de 5 a alrededor de 15 intervalos de impulso. El período de sondeo puede tener alrededor de 10 intervalos de impulso. Pueden usarse otros períodos de sondeo.

En 104 de la Figura 1, el biosensor aplica una señal de excitación de prueba a la muestra. El biosensor aplica la señal de excitación de prueba cuando la señal de salida de sondeo es igual a o mayor que un umbral de sondeo. El umbral de sondeo puede ser mayor que alrededor del 5 por ciento (%) de la señal de excitación de prueba esperada al comienzo del primer impulso. El umbral de sondeo puede ser mayor que alrededor del 15% de la señal de excitación de prueba esperada al comienzo del primer impulso. El umbral de sondeo puede ser estar en el rango de alrededor del 5 por ciento (%) a alrededor del 50% de la señal de excitación de prueba esperada al comienzo del primer impulso. Pueden usarse otros umbrales de sondeo. El biosensor puede indicar que la señal de salida de sondeo es igual a o mayor que el umbral de sondeo en una visualización.

La señal de excitación de prueba es una señal eléctrica como, por ejemplo, corriente o potencial, que genera impulsos o se enciende o apaga con una frecuencia o a intervalos establecidos. La muestra genera una señal de

salida de prueba en respuesta a la señal de excitación de prueba. La señal de salida de prueba es una señal eléctrica como, por ejemplo, corriente o potencial.

La señal de excitación de prueba es una secuencia de impulsos de prueba separados por relajaciones de prueba. Durante un impulso de prueba, la señal eléctrica está encendida. Durante una relajación de prueba, la señal eléctrica está apagada. Encendido incluye períodos cuando una señal eléctrica está presente. Apagado incluye períodos cuando una señal eléctrica no está presente y no incluye períodos cuando una señal eléctrica está presente pero no tiene esencialmente amplitud. La señal eléctrica conmuta entre encendida y apagada mediante el cierre y la apertura de un circuito eléctrico, respectivamente. El circuito eléctrico puede abrirse y cerrarse de forma mecánica, eléctrica, o similares.

Una señal de excitación de prueba puede tener uno o más intervalos de impulso de prueba. Un intervalo de impulso de prueba es la suma de un impulso de prueba y una relajación de prueba. Cada impulso de prueba tiene una amplitud y un ancho de impulso de prueba. La amplitud indica la intensidad del potencial, la corriente o similares de la señal eléctrica. La amplitud puede variar o ser una constante durante el impulso de prueba. El ancho de impulso de prueba es la duración de un impulso de prueba. Los anchos de impulsos de prueba en una señal de excitación de prueba pueden variar o ser esencialmente iguales. Cada relajación de prueba tiene un ancho de relajación de prueba, que es la duración de una relajación de prueba. Los anchos de relajación de prueba en una señal de excitación de prueba pueden variar o ser esencialmente iguales.

La señal de excitación de prueba puede tener un ancho de impulso de prueba de menos de alrededor de 5 seg y un intervalo de impulso de prueba de menos de alrededor de 15 seg. La señal de excitación de prueba puede tener un ancho de impulso de prueba de menos de alrededor de 3, 2, 1,5, o 1 seg y un intervalo de impulso de prueba de menos de alrededor de 13, 7, 4, 3, 2,5, o 1,5 seg. La señal de excitación de prueba puede tener un ancho de impulso de prueba en el rango de alrededor de 0,1 seg a alrededor de 3 seg y un intervalo de impulso de prueba en el rango de alrededor de 0,2 seg a alrededor de 6 seg. La señal de excitación de prueba puede tener un ancho de impulso de prueba en el rango de alrededor de 0,1 seg a alrededor de 2 seg y un intervalo de impulso de prueba en el rango de alrededor de 0,2 seg a alrededor de 4 seg. La señal de excitación de prueba puede tener un ancho de impulso de prueba en el rango de alrededor de 0,1 seg a alrededor de 1,5 seg y un intervalo de impulso de prueba en el rango de alrededor de 0,2 seg a alrededor de 3,5 seg. La señal de excitación de prueba puede tener un ancho de impulso de prueba en el rango de alrededor de 0,4 seg a alrededor de 1,2 seg y un intervalo de impulso de prueba en el rango de alrededor de 0,6 seg a alrededor de 3,7 seg. La señal de excitación de prueba puede tener un ancho de impulso de prueba en el rango de alrededor de 0,5 seg a alrededor de 1,5 seg y un intervalo de impulso de prueba en el rango de alrededor de 0,75 seg a alrededor de 2,0 seg. La señal de excitación de prueba puede tener un ancho de impulso de prueba de alrededor de 1 seg y un intervalo de impulso de prueba de alrededor de 1,5 seg. La señal de excitación de prueba puede tener otros anchos de impulsos e intervalos de impulsos.

El biosensor aplica la señal de excitación de prueba a la muestra durante un período de prueba. El período de prueba puede tener la misma duración que o una duración diferente del período de sondeo. La señal de excitación de prueba puede ser parte de una señal de excitación de ensayo usada en un sistema de sensor electroquímico. La señal de excitación de prueba y la señal de excitación de ensayo pueden ser esencialmente la misma señal. El período de prueba de la señal de excitación de prueba puede tener la misma duración que o una duración diferente de la señal de excitación de ensayo.

El período de prueba de la señal de excitación de prueba puede ser de menos de alrededor de 180, 120, 90, 60, 30, 15, 10, o 5 seg. El período de prueba puede estar en el rango de alrededor de 1 seg a alrededor de 100 seg. El período de prueba puede estar en el rango de alrededor de 1 seg a alrededor de 25 seg. El período de prueba puede estar en el rango de alrededor de 1 seg a alrededor de 10 seg. El período de prueba puede estar en el rango de alrededor de 2 seg a alrededor de 3 seg. El período de prueba puede ser de alrededor de 2,5 seg. El período de prueba puede tener menos de alrededor de 50, 25, 20, 15, 10, 8, 6, o 4 intervalos de impulso de prueba. El período de prueba puede tener intervalos de impulso de prueba en el rango de alrededor de 2 a alrededor de 50. El período de prueba puede tener intervalos de impulso de prueba en el rango de alrededor de 2 a alrededor de 25. El período de prueba puede tener intervalos de impulso de prueba en el rango de alrededor de 2 a alrededor de 15. El período de prueba puede tener alrededor de 10 intervalos de impulso de prueba. Pueden usarse otros períodos de prueba.

En 106 de la Figura 1, el biosensor conmuta la señal de excitación de prueba a al menos una amplitud diferente. Cuando conmuta a una amplitud diferente, el biosensor puede aplicar una señal de excitación de prueba con una amplitud diferente de la amplitud de la señal de excitación de sondeo. Cuando conmuta a una amplitud diferente, el biosensor puede aplicar una señal de excitación de prueba que tiene uno o más impulsos de prueba con diferentes amplitudes. Cuando conmuta a una amplitud diferente, el biosensor puede aplicar una señal de excitación de prueba que tiene uno o más impulsos de prueba donde la amplitud varía o cambia entre diferentes amplitudes. El biosensor puede conmutar la amplitud de la señal de excitación de prueba esencialmente cuando el biosensor conmuta de la señal de excitación de sondeo a la señal de excitación de prueba. El biosensor puede conmutar la amplitud de la señal de excitación de prueba esencialmente al comienzo de la señal de excitación de prueba. El biosensor puede conmutar la señal de excitación de prueba a una amplitud diferente durante un impulso de ensayo, durante la transición de un impulso de prueba a otro impulso de prueba, o similares. Durante un impulso de prueba incluye el comienzo del impulso de prueba, el fin del impulso de prueba y cualquier porción en medio entre el comienzo y fin

- del impulso de prueba. Durante un impulso de prueba incluye cualquier posición o tiempo del comienzo del impulso de prueba al fin del impulso de prueba. Durante una transición de un impulso de prueba a otro impulso de prueba incluye cualquier posición o tiempo del fin de un impulso de prueba al comienzo de otro impulso de prueba. Durante una transición de un impulso de prueba a otro impulso de prueba incluye cualquier posición o tiempo que sea parte de o incluya una relajación de prueba. El biosensor puede conmutar la amplitud de la señal de excitación de prueba múltiples veces. El biosensor puede conmutar la señal de salida de prueba a una primera amplitud diferente y luego conmutar a una segunda amplitud diferente. Otras conmutaciones en la amplitud de la señal de excitación de prueba pueden ocurrir.
- Una amplitud diferente puede ser cualquier amplitud que no sea esencialmente igual a una amplitud original. La amplitud diferente puede ser más alta o más baja que la amplitud original. La amplitud diferente es la amplitud de la señal de excitación de prueba después de que una conmutación haya ocurrido. Una amplitud original es la amplitud anterior a la conmutación. La amplitud original puede ser la amplitud de la señal de excitación de sondeo, el primer impulso de prueba u otro impulso de prueba en la señal de excitación de prueba, o similares. Pueden usarse otras amplitudes originales y diferentes.
- Una amplitud más alta puede ser de hasta alrededor de un 400% mayor que la amplitud original. Una amplitud más alta puede estar en el rango de alrededor de un 2% a alrededor de un 200% mayor que la amplitud original. Una amplitud más alta puede estar en el rango de alrededor de un 5% a alrededor de un 100% mayor que la amplitud original. Una amplitud más alta puede estar en el rango de alrededor de un 25% a alrededor de un 75% mayor que la amplitud original. Una amplitud más alta puede ser de alrededor de un 50% mayor que la amplitud original. Pueden usarse otras amplitudes más altas.
- Una amplitud más baja puede estar en el rango de alrededor de un 2% a alrededor de un 98% menor que la amplitud original. Una amplitud más baja puede estar en el rango de alrededor de un 5% a alrededor de un 95% menor que la amplitud original. Una amplitud más baja puede estar en el rango de alrededor de un 10% a alrededor de un 90% menor que la amplitud original. Una amplitud más baja puede estar en el rango de alrededor de un 20% a alrededor de un 80% menor que la amplitud original. Una amplitud más baja puede estar en el rango de alrededor de un 25% a alrededor de un 65% menor que la amplitud original. Una amplitud más baja puede ser de alrededor de un 50% menor que la amplitud original. Pueden usarse otras amplitudes más bajas.
- Cada conmutación a una amplitud diferente puede generar un cambio en la señal de salida de prueba en respuesta a una condición de bajo nivel de llenado. El cambio en la señal de salida de prueba puede incluir señales de salida de prueba que son o se convierten en más fuertes o más débiles que la señal de salida de prueba cuando no hay una condición de bajo nivel de llenado. El cambio en la señal de salida de prueba puede ocurrir esencialmente al mismo tiempo y/o después de que la conmutación a una amplitud diferente ocurra. El cambio en la señal de salida de prueba puede ser medible y puede durar más de alrededor de 1 seg. Cuando la amplitud de la señal de excitación de prueba cambia múltiples veces, cada transición de o a una amplitud diferente puede generar un cambio adicional en la señal de salida de prueba.
- El cambio en la señal de salida de prueba puede ser un cambio a la señal de salida de prueba más fuerte o más débil. El cambio puede ser esencialmente instantáneo, gradual, una combinación de ellos, o similares. Una señal de salida de prueba más fuerte tiene una intensidad mayor o más alta que una señal de salida de prueba más débil. Por ejemplo, una señal de salida de prueba de 2.000 nanoAmperios (nA) es más fuerte o mayor que una señal de salida de prueba de 1.200 nA. Por ejemplo, una señal de salida de prueba de -1.100 nA es más débil o menor que una señal de salida de prueba de 1.000 nA. Pueden usarse otras señales de salida de prueba.
- Una conmutación a una amplitud más baja puede generar una reducción en la señal de salida de prueba en respuesta a una condición de bajo nivel de llenado. Una reducción en la señal de salida de prueba puede ocurrir esencialmente al comienzo de la señal de salida de prueba como, por ejemplo, cuando la señal de excitación de prueba comienza o cuando la señal de excitación de sondeo conmuta a la señal de excitación de prueba. Una reducción en la señal de salida de prueba puede ocurrir cuando la señal de salida de prueba se convierte en más débil o menor después de una conmutación de la señal de excitación de prueba a una amplitud diferente. La conmutación a una amplitud más baja puede generar una señal de salida de prueba negativa o una señal de salida de prueba que se convierte en negativa.
- Una conmutación a una amplitud más alta puede generar un aumento en la señal de salida de prueba en respuesta a una condición de bajo nivel de llenado. Un aumento en la señal de salida de prueba puede ocurrir esencialmente al comienzo de la señal de salida de prueba como, por ejemplo, cuando la señal de excitación de prueba comienza o cuando la señal de excitación de sondeo conmuta a la señal de excitación de prueba. Un aumento en la señal de salida de prueba puede ocurrir cuando la señal de salida de prueba se convierte en más fuerte o mayor después de una conmutación de la señal de excitación de prueba a una amplitud diferente.
- Las amplitudes originales y diferentes pueden seleccionarse para proveer un cambio más medible o más limpio en la señal de salida de prueba cuando una condición de bajo nivel de llenado existe. Las amplitudes originales y diferentes pueden seleccionarse para proveer un cambio en la señal de salida de prueba que es más independiente de otras condiciones durante el análisis de la muestra. Las amplitudes originales y diferentes pueden seleccionarse

de modo que haya poco o ningún cambio en la reacción redox del analito en la muestra cuando las transiciones de amplitud ocurren. Además, la diferencia en las amplitudes originales y diferentes puede seleccionarse para aumentar o reducir la reducción en la señal de salida de prueba cuando una condición de bajo nivel de llenado existe.

5 Las amplitudes originales y diferentes pueden seleccionarse de amplitudes de excitación dentro de una meseta de señal de salida del mediador en un sistema de sensor electroquímico. Una conmutación de una amplitud de excitación a otra amplitud de excitación en la meseta de señal de salida puede generar poco o ningún cambio en la reacción redox del analito en la muestra. La meseta de señal de salida puede incluir amplitudes de excitación donde el sistema de sensor electroquímico genera esencialmente las mismas señales de salida o señales de salida constantes. La meseta de señal de salida puede incluir amplitudes de excitación donde el sistema de sensor electroquímico genera señales de salida dentro del 1% de una señal de salida promedio o una señal de salida seleccionada para la meseta de señal de salida. La meseta de señal de salida puede incluir amplitudes de excitación donde el sistema de sensor electroquímico genera señales de salida dentro del $\pm 5\%$ de una señal de salida promedio o una señal de salida seleccionada para la meseta de señal de salida. La meseta de señal de salida puede incluir amplitudes de excitación donde el sistema de sensor electroquímico genera señales de salida dentro del $\pm 10\%$ de una señal de salida promedio o una señal de salida seleccionada para la meseta de señal de salida. Otras mesetas de señales de salida pueden usarse.

La Figura 2 es un gráfico que ilustra una semiintegral de un voltamograma cíclico para un par redox ferri/ferrocianuro en comparación con el mismo par redox ferri/ferrocianuro en el contraelectrodo. La semiintegral representa la corriente como una función del potencial aplicado en el sistema de sensor electroquímico mediante el uso de una voltametría o sistema de sensor electroquímico de voltametría con compuerta. El par redox ferri/ferrocianuro es un mediador que ayuda en la oxidación y reducción del analito en la muestra. Pueden usarse otros pares redox.

La semiintegral define una meseta de corriente en un rango de alrededor de 0,18 voltios (V) a alrededor de 0,6 V, donde la corriente es esencialmente constante en alrededor de 27 microculombios por raíz cuadrada de segundos ($\mu\text{Cul}/\text{seg}^{1/2}$). Dentro de la meseta de corriente, hay poco o ningún cambio en la reacción faradaica -- la transferencia de electrones entre el analito y mediador y los electrodos en el biosensor. Solo se genera una corriente de carga debido al cambio en el potencial. Las amplitudes originales y diferentes pueden seleccionarse de potenciales dentro de la meseta de corriente. Una amplitud o potencial de alrededor de 0,4 V (A en la Figura 2) para la amplitud original puede seleccionarse. La amplitud original puede ser la amplitud de impulso de sondeo en una señal de excitación de sondeo o un impulso de prueba en una señal de excitación de prueba. Una amplitud o potencial de alrededor de 0,2 V (B en la Figura 2) para la amplitud diferente puede seleccionarse. La amplitud diferente puede ser la amplitud de un impulso de prueba o una porción de un impulso de prueba en una señal de excitación de prueba. Otras amplitudes originales y diferentes pueden seleccionarse de la meseta de corriente.

En 104 y 106 de la Figura 1, las señales de sondeo y prueba pueden ser parte de o una incorporación a un sistema de sensor electroquímico u óptico usado para determinar una o más concentraciones de analitos en una muestra de fluido biológico. En los sistemas de sensor electroquímico y óptico, una reacción de oxidación/reducción o redox de un analito en la muestra genera una señal de salida de ensayo. Una enzima o especie similar puede añadirse a la muestra para mejorar la reacción redox. La señal de salida de ensayo se mide y correlaciona con la concentración del analito en la muestra.

Los sistemas de sensor óptico en general miden la cantidad de luz absorbida o generada por la reacción de un indicador químico con la reacción redox del analito. Una enzima puede incluirse con el indicador químico para mejorar la cinética de la reacción. La señal de salida de ensayo o luz de un sistema óptico puede convertirse en una señal eléctrica como, por ejemplo, corriente o potencial.

En sistemas ópticos de absorción de luz, el indicador químico produce un producto de reacción que absorbe luz. Un haz de excitación incidente de una fuente luminosa se dirige hacia la muestra. El haz incidente puede reflejarse otra vez desde o transmitirse a través de la muestra a un detector. El detector recoge y mide el haz incidente atenuado (señal de salida de ensayo). La cantidad de luz atenuada por el producto de reacción es una indicación de la concentración de analitos en la muestra.

En sistemas ópticos generados por luz, el detector químico se vuelve fluorescente o emite luz en respuesta a la reacción redox de analitos. Un detector recoge y mide la luz generada (señal de salida de ensayo). La cantidad de luz producida por el indicador químico es una indicación de la concentración de analitos en la muestra.

Los sistemas de sensor electroquímico aplican una señal de excitación de ensayo a la muestra del fluido biológico. La señal de excitación de ensayo puede ser un potencial o corriente y puede ser constante, variable o una combinación de ellos como, por ejemplo, cuando una señal CA se aplica con un desplazamiento de señal CD. La señal de excitación de ensayo puede aplicarse como un solo impulso o en múltiples impulsos, secuencias o ciclos. El analito experimenta una reacción redox cuando la señal de excitación de ensayo se aplica a la muestra. Una enzima o especie similar puede usarse para mejorar la reacción redox del analito. Un mediador puede usarse para mantener el estado de oxidación de la enzima. La reacción redox genera una señal de salida de ensayo que puede medirse constante o periódicamente durante la salida transitoria y/o estable. Varios procesos electroquímicos

pueden usarse como, por ejemplo, amperometría, coulombimetría, voltametría, amperometría con compuerta, voltametría con compuerta, y similares.

5 En la amperometría, un potencial o tensión se aplica a una muestra del fluido biológico. La reacción redox del analito genera una corriente en respuesta al potencial. La corriente se mide en un momento fijo en un potencial constante para cuantificar el analito en la muestra. La amperometría mide, en general, la velocidad a la cual el analito se oxida o reduce para determinar la concentración de analitos en la muestra. Los sistemas de biosensor que usan la amperometría se describen en las Patentes de Estados Unidos Nos. 5,620,579; 5,653,863; 6,153,069; y 6,413,411.

10 En la coulombimetría, un potencial se aplica a una muestra del fluido biológico para oxidar o reducir exhaustivamente el analito dentro de la muestra. El potencial genera una corriente que se integra con el tiempo de oxidación/reducción para producir una carga eléctrica que representa la concentración de analitos. La coulombimetría, en general, captura la cantidad total de analitos dentro de la muestra. Un sistema de biosensor que usa la coulombimetría para la medición de glucosa en sangre total se describe en la Patente de Estados Unidos No. 6,120,676.

15 En la voltametría, un potencial variable se aplica a una muestra del fluido biológico. La reacción redox del analito genera corriente en respuesta al potencial aplicado. La corriente se mide como una función de potencial aplicado para cuantificar el analito en la muestra. La voltametría mide, en general, la velocidad a la cual el analito se oxida o reduce para determinar la concentración de analitos en la muestra. Información adicional sobre la voltametría puede encontrarse en el documento "*Electrochemical Methods: Fundamentals and Applications*" de A.J. Bard y L.R. Faulkner, 1980.

20 En la amperometría con compuerta y voltametría con compuerta, excitaciones en forma de impulsos pueden usarse según se describe en las Solicitudes de Patente Provisionales de Estados Unidos Nos. 60/700,787, presentada el 20 de julio de 2005, y 60/722,584, presentada el 30 de septiembre de 2005, respectivamente.

25 Las señales de excitación y salida de prueba pueden incorporarse a las señales de salida y excitación en forma de impulsos de un sistema de sensor electroquímico. La señal de excitación de prueba puede ser parte de la señal de excitación de ensayo aplicada a una muestra en sistemas de amperometría con compuerta o voltametría con compuerta. La señal de excitación de prueba puede ser la porción de la señal de excitación de ensayo que se aplica a la muestra durante el período de prueba. La señal de salida de prueba puede ser la porción de la señal de salida de ensayo generada por una muestra durante el período de prueba. Las señales de excitación y salida de prueba pueden incorporarse a otros sistemas de sensores electroquímicos.

30 Las Figuras 3 - 7 son gráficos que ilustran las señales de excitación de sondeo y prueba para un sistema de detección de bajo nivel de llenado. Mientras se muestra una señal de excitación de sondeo, el sistema de detección de bajo nivel de llenado puede funcionar sin una señal de excitación de sondeo. En las Figuras 3-5, hay poco o ningún ancho de relajación de sondeo entre el último impulso de sondeo de la señal de excitación de sondeo y el primer impulso de prueba de la señal de excitación de prueba. En las Figuras 6-7, el ancho de relajación de sondeo entre el último impulso de sondeo y el primer impulso de prueba puede ser igual a o diferente de otro ancho de relajación de sondeo en la señal de excitación de sondeo.

35 En las Figuras 3-7, la señal de excitación de sondeo tiene una amplitud de alrededor de 400 mV. La señal de excitación de prueba tiene una amplitud que se reduce a alrededor de 200 mV. La señal de excitación de sondeo tiene un ancho de impulso de sondeo de alrededor de 5 ms y un intervalo de impulso de sondeo de alrededor de 250 ms. La señal de excitación de prueba tiene un ancho de impulso de prueba de alrededor de 1 seg y un intervalo de impulso de prueba de alrededor de 1,5 seg. La señal de excitación de prueba puede ser una porción de la señal de excitación de ensayo para un sistema de sensor electroquímico como, por ejemplo, amperometría con compuerta, voltametría con compuerta, o similares. Pueden usarse otras señales de excitación de sondeo y prueba.

40 La Figura 3 es un gráfico que ilustra una reducción de amplitud al comienzo de la señal de excitación de prueba. Hay poco o ningún ancho de relajación de sondeo entre el último impulso de sondeo de la señal de excitación de sondeo y el primer impulso de prueba de la señal de excitación de prueba. La transición de alrededor de 400 mV a alrededor de 200 mV ocurre en alrededor de 0 seg, cuando el biosensor conmuta de la señal de excitación de sondeo a la señal de excitación de prueba.

45 La Figura 4 es un gráfico que ilustra una primera reducción de amplitud al comienzo del primer impulso de prueba y una segunda reducción de amplitud entre el primer y segundo impulsos de la señal de excitación de prueba. Hay poco o ningún ancho de relajación de sondeo entre el último impulso de sondeo de la señal de excitación de sondeo y el primer impulso de prueba de la señal de excitación de prueba. Una primera transición de alrededor de 400 mV a alrededor de 300 mV ocurre en alrededor de 0 seg, cuando el biosensor conmuta de la señal de excitación de sondeo a la señal de excitación de prueba. Una segunda transición de alrededor de 300 mV a alrededor de 200 mV ocurre en alrededor de 1-1,5 seg, entre el primer y segundo impulsos.

55 La Figura 5 es un gráfico que ilustra una reducción de amplitud del impulso de prueba entre el primer y segundo impulsos de la señal de excitación de prueba. Hay poco o ningún ancho de relajación de sondeo entre el último impulso de sondeo de la señal de excitación de sondeo y el primer impulso de prueba de la señal de excitación de

prueba. La transición de alrededor de 400 mV a alrededor de 200 mV ocurre en alrededor de 1-1,5 seg, entre el primer y segundo impulsos.

5 La Figura 6 es un gráfico que ilustra otra reducción de amplitud del impulso de prueba entre el primer y segundo impulsos de la señal de excitación de prueba. El ancho de relajación de sondeo entre el último impulso de sondeo y el primer impulso de prueba puede ser igual a o diferente de otro ancho de relajación de sondeo en la señal de excitación de sondeo. La transición de alrededor de 400 mV a alrededor de 200 mV ocurre en alrededor de 1-1,5 seg, entre el primer y segundo impulsos.

10 La Figura 7 es un gráfico que ilustra una primera reducción de amplitud dentro del primer impulso de prueba y una segunda reducción de amplitud entre el primer y segundo impulsos de la señal de excitación de prueba. El ancho de relajación de sondeo entre el último impulso de sondeo y el primer impulso de prueba puede ser igual a o diferente de otro ancho de relajación de sondeo en la señal de excitación de sondeo. La primera reducción de amplitud ocurre en alrededor de 0,5 seg, cuando el biosensor conmuta la amplitud de alrededor de 400 mV a alrededor de 300 mV en el primer impulso. La segunda reducción de amplitud ocurre en alrededor de 1-1,5 seg, cuando el biosensor conmuta la amplitud de alrededor de 300 mV a alrededor de 200 mV entre el primer y segundo impulsos.

15 En 108 de la Figura 1, el biosensor mide la señal de salida de prueba generada por la muestra. La muestra genera la señal de salida de prueba en respuesta a la señal de excitación de prueba. El biosensor puede mostrar la señal de salida de prueba en una visualización y/o puede almacenar la señal de salida de prueba en un dispositivo de memoria.

20 La Figura 8 es un gráfico que ilustra la señal de salida de prueba en relación con señales de excitación de sondeo y prueba. La muestra de fluido biológico esencialmente llena la cámara de muestras; en otras palabras, no existe la condición de bajo nivel de llenado. Cuando la cámara de muestras se llena esencialmente con la muestra, las reacciones enzimática y electroquímica ocurren y la señal de salida de prueba o corriente se generan en respuesta a la señal de excitación de prueba o potencial según lo esperado. Pueden usarse otras señales de excitación de sondeo y prueba. Pueden resultar otras señales de salida de prueba, incluidas aquellas que pueden decaer inicialmente y aquellas que pueden decaer en todos los impulsos.

25 La señal de excitación de sondeo tiene una amplitud de alrededor de 400 mV con un ancho de impulso de sondeo de alrededor de 50 ms y un intervalo de impulso de sondeo de alrededor de 250 ms. La señal de excitación de prueba tiene una amplitud inicial de 400 mV que se reduce a una amplitud final de alrededor 200 mV. La señal de excitación de prueba tiene un ancho de impulso de prueba de alrededor 1 seg y un intervalo de impulso de prueba de alrededor de 1,5 seg. La amplitud inicial de la señal de excitación de prueba se reduce a la amplitud final entre el primer y segundo impulsos. La transición de alrededor de 400 mV a alrededor de 200 mV ocurre en alrededor de 1-1,5 seg. La señal de excitación de prueba puede ser una porción de la señal de excitación de ensayo para un sistema de sensor electroquímico como, por ejemplo, amperometría con compuerta, voltametría con compuerta, y similares.

35 La muestra genera corriente o la señal de salida de prueba en respuesta al potencial aplicado o a la señal de excitación de prueba. El potencial aplicado del primer impulso de prueba es de alrededor de 400 mV, que es esencialmente igual al potencial aplicado de los impulsos de sondeo. La corriente del primer impulso de prueba aumenta del comienzo al fin del impulso. La transición de un potencial más alto a más bajo ocurre entre el primer y segundo impulsos de prueba. El potencial aplicado del segundo y siguientes impulsos de prueba es de alrededor de 200 mV. La corriente del segundo y siguientes impulsos de prueba es más alta al comienzo del impulso de prueba que la corriente al final del impulso de prueba previo. La corriente del segundo y siguientes impulsos de prueba se reduce del comienzo al final del impulso.

40 En la Figura 8, la señal de salida de prueba y señales de excitación de sondeo y prueba pueden ser para un biosensor que tiene un electrodo de trabajo, un contraelectrodo, y electrodo de cebado (que puede ser una subunidad o subelemento del contraelectrodo). El biosensor puede medir la concentración de glucosa en sangre total. Otros biosensores pueden usarse, incluidos aquellos con electrodos adicionales y diferentes configuraciones. Otras concentraciones de analitos pueden medirse, incluidas aquellas en otros fluidos biológicos.

45 Durante el uso, una tira de sensor se inserta en el puerto de sensor del biosensor y la alimentación se activa. El biosensor aplica la señal de excitación de sondeo o potencial de sondeo a los electrodos de trabajo y contraelectrodos de la tira de sensor con los impulsos que tienen un ancho de impulso de alrededor de 5 - 10 ms y un intervalo de impulso de alrededor de 125 ms. El biosensor espera la aplicación de la muestra (sangre total) a la tira de sensor. El biosensor mide la señal de salida de sondeo. El biosensor puede tener un potencióstato que provee la señal de salida de sondeo a la entrada de un comparador analógico.

50 Cuando solo hay suficiente de la muestra (sangre total) para cubrir el electrodo de cebado y el electrodo de trabajo, puede una ráfaga corta de corriente bajo una señal de excitación de sondeo de alrededor de 400 mV. Cuando la señal de salida es igual a o mayor que un valor umbral de sondeo, el biosensor aplica la señal de excitación de prueba o potencial a los electrodos de trabajo y contraelectrodos. La válvula umbral de sondeo puede ser de alrededor de 250 nA. La señal de excitación de prueba puede ser parte de la señal de excitación de ensayo en un

sistema de sensor electroquímico. Las señales de excitación de prueba y ensayo pueden ser esencialmente la misma señal. El comparador puede comparar la señal de salida de sondeo con el valor umbral de sondeo. Cuando la señal de salida de sondeo supera el valor umbral de sondeo, la señal de salida del comparador puede activar el lanzamiento de la señal de excitación de prueba.

5 Durante la señal de excitación de prueba, el biosensor puede aplicar un primer impulso de prueba que tiene un potencial de alrededor de 400 mV durante alrededor de 1 seg a los electrodos de trabajo y contraelectrodos. El primer impulso de prueba es seguido por una relajación de prueba de 0,5 seg, que puede ser un circuito esencialmente abierto o similares. La señal de salida de prueba o corriente dentro del primer impulso se mide y almacena en un dispositivo de memoria. El biosensor puede aplicar un segundo impulso a los electrodos de trabajo
10 y contraelectrodos a alrededor de 200 mV durante alrededor de 1 seg. Esta conmutación de potencial de alrededor de 400 mV a alrededor de 200 mV puede activar una corriente negativa si no hay una muestra suficiente en la tira de sensor, especialmente cuando la muestra cubre solo los electrodos de trabajo y de cebado. La señal de salida de prueba o corriente dentro del segundo impulso se mide y almacena en un dispositivo de memoria. El biosensor continúa aplicando impulsos de prueba de la señal de excitación de prueba a los electrodos de trabajo y
15 contraelectrodos hasta el final del período de prueba o durante el tiempo que desee el biosensor. El período de prueba puede ser de alrededor de 1 a alrededor de 10 seg. La señal de salida de prueba o corriente de prueba dentro de cada impulso de prueba pueden medirse y almacenarse.

Las señales de salida de prueba o corrientes de prueba pueden compararse con uno o más filtros para detectar si existe una condición de bajo nivel de llenado. Los filtros pueden ser umbrales de bajo nivel de llenado donde las
20 señales de salida de prueba indican que no hay una muestra suficiente en la tira de sensor. Para un primer filtro, cualquiera de las corrientes de prueba dentro de un impulso de prueba puede compararse con un primer valor umbral de bajo nivel de llenado para detectar si existe una condición de bajo nivel de llenado. Por ejemplo, la corriente $i_{2,8}$ al final del segundo impulso de prueba puede compararse con un primer umbral de bajo nivel de llenado de alrededor de 150 nA. En una realización de la invención, para un segundo filtro, la diferencia entre las dos
25 corrientes de prueba puede compararse con un segundo valor umbral para detectar si existe una condición de bajo nivel de llenado. Por ejemplo, la diferencia entre la última corriente en el primer impulso $i_{1,8}$ y la primera corriente en el segundo impulso $i_{2,1}$ puede compararse con un segundo valor umbral de alrededor de 700 nA. Los filtros pueden usarse de forma separada o en combinación como, por ejemplo, cuando el segundo filtro detecta una condición de bajo nivel de llenado que el primer filtro no ha detectado. Cuando una de las condiciones de filtrado se satisface, el
30 biosensor puede proveer una señal de error u otra indicación al usuario. El biosensor puede dejar de aplicar la señal de excitación de prueba y motivar al usuario para que añada más sangre a la tira de sensor. El usuario puede recuperarse de la condición de bajo nivel de llenado y evitar que la tira de sensor se desperdicie.

Las Figuras 9-12 son gráficos que ilustran las señales de salida de prueba de condiciones de bajo nivel de llenado y llenado. Las condiciones de bajo nivel de llenado son para muestras de alrededor de 1,2 microLitros (μL). Las
35 condiciones de llenado son para muestras de alrededor de 2,0 μL . Los perfiles de corriente de las condiciones de llenado son similares al perfil de corriente ilustrado en la Figura 6. Las condiciones de bajo nivel de llenado han generado señales de salida de prueba o perfiles de corriente con una corriente negativa que ha caído por debajo de alrededor de - 1.100 nA en alrededor de 2,5 seg.

Las señales de salida de prueba o perfiles de corriente de las condiciones de bajo nivel de llenado y llenado tienen capacidad de respuesta a señales de sondeo y excitación o potenciales aplicados. La señal de excitación de sondeo
40 tiene una amplitud o potencial de alrededor de 400 mV con un ancho de impulso de sondeo de alrededor de 5 ms y un intervalo de impulso de sondeo de alrededor de 62,5 ms. La señal de excitación de prueba tiene una amplitud que se reduce a alrededor 200 mV. La señal de excitación de prueba tiene un ancho de impulso de prueba de alrededor 1 seg y un intervalo de impulso de prueba de alrededor de 1,5 seg. La señal de excitación de sondeo conmuta a la señal de excitación de prueba cuando la señal de salida de sondeo es igual a o mayor que un umbral de sondeo. El umbral de sondeo puede ser de alrededor de 250 nA. Pueden usarse otros umbrales de sondeo. La
45 señal de excitación de prueba puede ser una porción de una señal de excitación de ensayo para un sistema de sensor electroquímico como, por ejemplo, amperometría con compuerta, voltametría con compuerta, o similares.

La Figura 9 es un gráfico que ilustra las señales de salida de prueba de condiciones de bajo nivel de llenado y llenado cuando la amplitud se reduce al comienzo de la señal de excitación de prueba. Las muestras son de sangre
50 total con una concentración de glucosa de alrededor de 50 miligramos por decilitro (mg/dL) y hematocrito de alrededor del 40%. La reducción de amplitud ocurre en alrededor de 0 seg, cuando la amplitud conmuta de alrededor de 400 mV a alrededor de 200 mV al comienzo del primer impulso de prueba. La condición de bajo nivel de llenado ha generado una señal de salida de prueba con una corriente negativa durante el primer impulso de la señal de
55 excitación de prueba.

La Figura 10 es un gráfico que ilustra las señales de salida de prueba de condiciones de bajo nivel de llenado y llenado cuando una primera reducción de amplitud ocurre al comienzo del primer impulso de prueba y una segunda
60 reducción de amplitud ocurre entre el primer y segundo impulsos de prueba de la señal de excitación de prueba. Las muestras son de sangre total con una concentración de glucosa de alrededor de 50 mg/dL y hematocrito de alrededor del 40%. La primera reducción de amplitud ocurre en alrededor de 0 seg, cuando la amplitud conmuta de alrededor de 400 mV a alrededor de 300 mV al comienzo del primer impulso de prueba. La segunda reducción de

amplitud ocurre en alrededor de 1-1,5 seg, cuando la amplitud conmuta de alrededor de 300 mV a alrededor de 200 mV entre el primer y segundo impulsos. La condición de bajo nivel de llenado ha generado una señal de salida de prueba con una corriente cercana a cero durante el primer impulso de la señal de excitación de prueba; cuando el impulso de prueba se ha reducido de alrededor de 400 mV a alrededor de 300 mV. La condición de bajo nivel de llenado ha generado una señal de salida de prueba con una corriente negativa durante el segundo impulso de la señal de excitación de prueba; después de que el impulso de prueba se hubiera reducido de alrededor de 300 mV a alrededor de 200 mV.

La Figura 11 es un gráfico que ilustra las señales de salida de prueba de condiciones de bajo nivel de llenado y llenado cuando la amplitud se reduce entre el primer y segundo impulsos de prueba de la señal de excitación de prueba. Las muestras son de sangre total con una concentración de glucosa de alrededor de 50 mg/dL y hematocrito de alrededor del 40%. La reducción de amplitud ocurre en alrededor de 1-1,5 seg; cuando la amplitud conmuta de alrededor de 400 mV a alrededor de 200 mV entre el primer y segundo impulsos de prueba. La condición de bajo nivel de llenado ha generado una señal de salida de prueba con una corriente positiva durante el primer impulso de la señal de excitación de prueba; cuando el potencial aplicado del impulso de prueba ha permanecido esencialmente igual al potencial aplicado del impulso de sondeo. La condición de bajo nivel de llenado ha generado una señal de salida de prueba con una corriente negativa durante el segundo impulso de la señal de excitación de prueba; después de que el impulso de prueba se hubiera reducido de alrededor de 400 mV a alrededor de 200 mV.

La Figura 12 es un gráfico que ilustra las señales de salida de prueba de condiciones de bajo nivel de llenado y llenado cuando la amplitud del impulso de prueba se reduce entre el primer y segundo impulsos. Las muestras son de sangre total con una concentración de glucosa de alrededor de 400 mg/dL y hematocrito de alrededor del 40%. La reducción de amplitud ocurre en alrededor de 1-1,5 seg, cuando la amplitud conmuta de alrededor de 400 mV a alrededor de 200 mV. Durante el primer impulso de la señal de excitación de prueba, el potencial aplicado del impulso de prueba ha permanecido esencialmente igual al potencial aplicado del impulso de sondeo. La condición de bajo nivel de llenado ha generado una señal de salida de prueba con una corriente positiva durante el primer impulso. La condición de bajo nivel de llenado ha generado una señal de salida de prueba con una corriente negativa durante el segundo impulso de la señal de excitación de prueba; después de que el impulso de prueba se hubiera reducido de alrededor de 400 mV a alrededor de 200 mV.

En 110 de la Figura 1, el biosensor compara la señal de salida de prueba con uno o más umbrales de bajo nivel de llenado durante el período de prueba. Los umbrales de bajo nivel de llenado pueden ser valores umbral predeterminados almacenados en un dispositivo de memoria, obtenidos de una tabla de consulta, o similares. Los valores umbral predeterminados pueden haberse desarrollado a partir de un análisis estadístico de trabajo de laboratorio. Pueden usarse otros valores umbral predeterminados. Los umbrales de bajo nivel de llenado pueden ser valores umbral medidos o calculados en respuesta a la señal de salida de prueba. Pueden usarse otros valores umbral medidos o calculados.

Los umbrales de bajo nivel de llenado pueden seleccionarse para identificar cuándo una señal de salida de prueba es más fuerte o más débil en respuesta a una condición de bajo nivel de llenado. Los umbrales de bajo nivel de llenado pueden seleccionarse para identificar señales de salida de prueba más débiles generadas en respuesta a una conmutación de una amplitud más alta a más baja en una señal de excitación de prueba. Los umbrales de bajo nivel de llenado pueden seleccionarse para identificar señales de salida de prueba negativas generadas en respuesta a una conmutación de una amplitud más alta a más baja en una señal de excitación de prueba. Los umbrales de bajo nivel de llenado pueden seleccionarse para identificar señales de salida de prueba más fuertes generadas en respuesta a una conmutación de una amplitud más baja a más alta en una señal de excitación de prueba. Los umbrales de bajo nivel de llenado pueden seleccionarse para identificar cuándo un cambio en una señal de salida de prueba tiene capacidad de respuesta a una condición de bajo nivel de llenado. Pueden usarse otros umbrales de bajo nivel de llenado.

La señal de salida de prueba puede indicar una condición de bajo nivel de llenado cuando la señal de salida de prueba es igual a o menor que un primer umbral de bajo nivel de llenado. El primer umbral de bajo nivel de llenado puede ser un valor umbral predeterminado almacenado en un dispositivo de memoria, obtenido de una tabla de consulta, o similares. El primer umbral de bajo nivel de llenado puede ser un valor umbral medido o calculado en respuesta a la señal de salida de prueba. El primer umbral de bajo nivel de llenado puede ser menor que alrededor del 50% o 75% de la señal de salida de prueba esperada o medida al comienzo del primer impulso de prueba. El primer umbral de bajo nivel de llenado puede ser menor que alrededor del 10% de la señal de salida de prueba esperada o medida al comienzo del primer impulso de prueba. El primer umbral de bajo nivel de llenado puede estar en el rango de alrededor del 2% a alrededor del 8% de la señal de salida de prueba esperada o medida al comienzo del primer impulso de prueba. El primer umbral de bajo nivel de llenado puede estar en el rango de alrededor del 5% de la señal de salida de prueba esperada o medida al comienzo del primer impulso de prueba. El primer umbral de bajo nivel de llenado puede ser de alrededor de cero. Por ejemplo, el primer umbral de bajo nivel de llenado para las señales de salida de prueba de las Figuras 9 - 12 puede estar en el rango de alrededor de 100 nA a alrededor de 200 nA. Pueden usarse otros primeros umbrales de bajo nivel de llenado.

La señal de salida de prueba puede indicar una condición de bajo nivel de llenado cuando un cambio en la señal de salida de prueba es igual a o mayor que un segundo umbral de bajo nivel de llenado. El cambio puede ser una

reducción en la señal de salida de prueba generada en respuesta a una conmutación de una amplitud más alta a más baja en una señal de excitación de prueba. El cambio puede ser un aumento en la señal de salida de prueba generado en respuesta a una conmutación de una amplitud más baja a más alta en una señal de excitación de prueba. El segundo umbral de bajo nivel de llenado puede ser un valor umbral predeterminado almacenado en un dispositivo de memoria, obtenido de una tabla de consulta, o similares. El segundo umbral de bajo nivel de llenado puede ser un valor umbral medido o calculado en respuesta a la señal de salida de prueba. El segundo umbral de bajo nivel de llenado puede ser mayor que alrededor del 5% o 10% de la señal de salida de prueba esperada o medida al comienzo del primer impulso de prueba. El segundo umbral de bajo nivel de llenado puede estar en el rango de alrededor del 5% a alrededor del 90% de la señal de salida de prueba esperada o medida al comienzo del primer impulso de prueba. El segundo umbral de bajo nivel de llenado puede estar en el rango de alrededor del 25% a alrededor del 75% de la señal de salida de prueba esperada o medida al comienzo del primer impulso de prueba. El segundo umbral de bajo nivel de llenado puede ser de alrededor del 50% de la señal de salida de prueba esperada o medida al comienzo del primer impulso de prueba. Por ejemplo, el segundo umbral de bajo nivel de llenado para las señales de salida de prueba de las Figuras 9 - 12 puede estar en el rango de alrededor de 500 nA a alrededor de 2.000 nA. Pueden usarse otros segundos umbrales de bajo nivel de llenado.

La señal de salida de prueba puede indicar una condición de bajo nivel de llenado cuando la señal de salida de prueba es igual a o mayor que un tercer umbral de bajo nivel de llenado. El tercer umbral de bajo nivel de llenado puede ser un valor umbral predeterminado almacenado en un dispositivo de memoria, obtenido de una tabla de consulta, o similares. El tercer umbral de bajo nivel de llenado puede ser un valor umbral medido o calculado en respuesta a la señal de salida de prueba. El tercer umbral de bajo nivel de llenado puede ser mayor que alrededor del 150% o 200% de la señal de salida de prueba esperada o medida al comienzo del primer impulso de prueba. El tercer umbral de bajo nivel de llenado puede ser mayor que alrededor del 110% de la señal de salida de prueba esperada o medida al comienzo del primer impulso de prueba. El tercer umbral de bajo nivel de llenado puede estar en el rango de alrededor del 102% a alrededor del 108% de la señal de salida de prueba esperada o medida al comienzo del primer impulso de prueba. El tercer umbral de bajo nivel de llenado puede ser de alrededor del 105% de la señal de salida de prueba esperada o medida al comienzo del primer impulso de prueba. Pueden usarse otros terceros umbrales de bajo nivel de llenado.

La Figura 13 es un gráfico que ilustra el sesgo porcentual de análisis de analitos en relación con el volumen de una muestra. El análisis de analitos ha determinado la concentración de glucosa en muestras de sangre total. El porcentaje de sesgo (%-sesgo) es una medición de error de la diferencia relativa entre la concentración de glucosa determinada por cada análisis y la concentración de glucosa de la muestra cuando se encuentra suficientemente llena. Los volúmenes de muestra se han encontrado en un rango de alrededor de 1,2 μL a alrededor de 2,0 μL . Un volumen de muestra suficientemente llena ha sido de alrededor de 2,0 μL .

Las señales de salida de prueba del análisis de analitos se han explorado mediante dos filtros (Filtro 1 y Filtro 2) para identificar muestras con condiciones de bajo nivel de llenado. Un error del Filtro 1 (F1) indica que la muestra tiene una condición de bajo nivel de llenado cuando la señal de salida de prueba es igual a o menor que un primer umbral de bajo nivel de llenado. Un error del Filtro 2 (F2) indica que la muestra tiene una condición de bajo nivel de llenado cuando una reducción en la señal de salida de prueba en o después de la transición de un impulso de prueba más alto a más bajo es igual a o mayor que un segundo umbral de bajo nivel de llenado. Pueden usarse otros filtros.

Ha habido tres tipos de señales de salida de prueba de los análisis en la Figura 13: (1) señales de salida de prueba que no indican errores F1; (2) señales de salida de prueba que indican un error F1; y (3) señales de salida de prueba que no indican errores F1, pero que indican un error F2. De las señales de salida de prueba que no indican errores F1, solo cuatro análisis tenían un % de sesgo superior a alrededor de $\pm 15\%$. Tres de los análisis con un % de sesgo superior a alrededor de $\pm 15\%$ y no detectados como errores F1 se han detectado como errores F2.

La Figura 14 es un gráfico que ilustra el porcentaje de población de diferentes tipos de señales de salida de prueba en relación con el volumen de una muestra para los análisis de analitos de la Figura 13. El porcentaje de la población (%-población) en la proporción de los análisis de analitos que tienen un tipo particular de señal de salida de prueba en un volumen de muestra. Los análisis de analitos con señales de salida de prueba que tienen errores F1 o F2 han sido esencialmente exclusivos de los análisis de analitos con un % de sesgo inferior a $\pm 15\%$. Esencialmente, los análisis de analitos con señales de salida de prueba no descartados por errores F1 o F2 tenían un % de sesgo inferior a $\pm 15\%$. La tasa de detección ha sido superior a alrededor del 98% para condiciones de bajo nivel de llenado de análisis con un % de sesgo superior a alrededor de $\pm 15\%$. La tasa de detección ha sido superior a alrededor del 90% para condiciones de bajo nivel de llenado de análisis con un % de sesgo superior a alrededor de $\pm 10\%$. Las tasas de detección pueden refinarse más con diferentes valores umbral. Factores diferentes del bajo nivel de llenado pueden contribuir a un % de sesgo superior a $\pm 15\%$.

En 112 de la Figura 1, el biosensor genera una señal de error u otra indicación en respuesta a una condición de bajo nivel de llenado cuando la señal de salida de prueba indica que el tamaño de la muestra no es suficientemente grande. La señal de error puede mostrarse en un dispositivo de visualización y/o retenerse en un dispositivo de memoria. El biosensor puede proveer la señal de error durante o después de que el análisis de uno o más analitos en la muestra se haya llevado a cabo. El biosensor puede proveer la señal de error inmediatamente después de la

detección y/o con anterioridad al análisis del analito. La señal de error puede solicitar la incorporación de fluido biológico a la muestra antes de proceder con el análisis del analito. La señal de error puede detener el análisis del analito. La detención incluye no comenzar o suspender el análisis.

5 La Figura 15 ilustra una representación esquemática de un biosensor 1500 con un sistema de detección de bajo nivel de llenado. El biosensor 1500 determina una concentración de analitos en una muestra de un fluido biológico. El sistema de detección de bajo nivel de llenado indica cuándo una muestra del fluido biológico no es suficientemente grande para proveer un análisis exacto y/o preciso de uno o más analitos según lo descrito previamente. El biosensor 1500 incluye un dispositivo 1502 de medición y una tira 1504 de sensor, que pueden implementarse como un dispositivo de sobremesa, un dispositivo portátil o portable o similares. El dispositivo 1502
10 de medición y la tira 1504 de sensor pueden adaptarse para implementar un sistema de sensor electroquímico, un sistema de sensor óptico, una combinación de ellos, o similares. El sistema de detección de bajo nivel de llenado puede mejorar la exactitud y/o precisión del biosensor 1500 al determinar cuándo ocurren condiciones de bajo nivel de llenado. El biosensor 1500 puede utilizarse para determinar una o más concentraciones de analitos como, por ejemplo, glucosa, ácido úrico, lactato, colesterol, bilirrubina, o similares, en un fluido biológico como, por ejemplo, sangre total, orina, saliva, o similares. Mientras se muestra una configuración particular, el biosensor 1500 puede tener otras configuraciones, incluidas aquellas con componentes adicionales.

La tira 1504 de sensor tiene una base 1506 que forma un depósito 1508 y un canal 1510 con una abertura 1512. El depósito 1508 y el canal 1510 pueden cubrirse por una tapa con una ventilación. El depósito 1508 define un volumen parcialmente encerrado (el tope-espacio libre). El depósito 1508 puede contener una composición que ayuda a retener una muestra de líquido como, por ejemplo, polímeros hinchables en agua o matrices de polímeros porosos. Los reactivos pueden depositarse en el depósito 1508 y/o canal 1510. Los reactivos pueden incluir una o más enzimas, mediadores, aglutinantes, y otras especies activas o no reactivas. Los reactivos pueden incluir un indicador químico para un sistema óptico. La tira 1504 de sensor también puede tener una interfaz 1514 de muestra dispuesta de manera adyacente al depósito 1508. La interfaz 1514 de muestra puede rodear, de manera parcial o completa, el depósito 1508. La tira 1504 de sensor puede tener otras configuraciones.
20

La interfaz 1514 de muestra tiene conductores conectados a un electrodo de trabajo y un contraelectrodo. Los electrodos pueden estar sustancialmente en el mismo plano. Los electrodos pueden estar separados por más de 200 o 250 μm y pueden separarse de la tapa por al menos 100 μm . Los electrodos pueden disponerse sobre una superficie de la base 1506 que forma el depósito 1508. Los electrodos pueden extenderse o proyectarse hacia el tope-espacio formado por el depósito 1508. Una capa dieléctrica puede cubrir, parcialmente, los conductores y/o los electrodos. El contraelectrodo puede tener un subelemento o electrodo de cebado. El subelemento puede ubicarse corriente arriba del electrodo de trabajo. El electrodo de cebado puede ser un tercer electrodo. La interfaz 1514 de muestra puede tener otros electrodos y conductores. La interfaz 1514 de muestra puede tener uno o más portales ópticos o aberturas para ver la muestra. La interfaz 1514 de muestra puede tener otros componentes y configuraciones.
35

El dispositivo 1502 de medición incluye circuitos 1516 eléctricos conectados a una interfaz 1518 de sensor y una visualización 1520. Los circuitos 1516 eléctricos incluyen un procesador 1522 conectado a un generador 1524 de señales, y un medio 1528 de almacenamiento. El dispositivo de medición puede tener otros componentes y configuraciones.

40 El generador 1524 de señales provee señales de entrada eléctrica a la interfaz 1518 de sensor en respuesta al procesador 1522. Las señales de entrada eléctrica pueden incluir las señales de excitación de sondeo y prueba usadas en el sistema de detección de bajo nivel de llenado. Las señales de entrada eléctrica pueden incluir señales eléctricas usadas para operar o controlar un detector y fuente luminosa en la interfaz 1518 de sensor para un sistema de sensor óptico. Las señales de entrada eléctrica pueden incluir una señal de excitación de ensayo usada en un sistema de sensor electroquímico. Las señales de excitación de sondeo y prueba para el sistema de detección de bajo nivel de llenado pueden ser parte de o incorporarse a la señal de excitación de ensayo para un sistema de sensor electroquímico. Las señales de entrada eléctrica pueden transmitirse por la interfaz 1518 de sensor a la interfaz 1514 de muestra. Las señales de entrada eléctrica pueden ser un potencial o corriente y pueden ser constantes, variables o una combinación de ellas como, por ejemplo, cuando una señal CA se aplica con un desplazamiento de señal CD. Las señales de entrada eléctrica pueden aplicarse como un solo impulso o en múltiples impulsos, secuencias o ciclos. El generador 1524 de señales también puede registrar señales recibidas de la interfaz 1518 de sensor como un generador-registrador.
50

El medio 1528 de almacenamiento puede ser una memoria magnética, óptica o de semiconductor, otro dispositivo de almacenamiento legible por ordenador, o similares. El medio 1528 de almacenamiento puede ser un dispositivo de memoria fijo o un dispositivo de memoria extraíble como, por ejemplo, una tarjeta de memoria.
55

El procesador 1522 implementa la detección de bajo nivel de llenado, análisis de analitos y tratamiento de datos mediante el uso de un código de software legible por ordenador y datos almacenados en el medio 1528 de almacenamiento. El procesador 1522 puede iniciar la detección de bajo nivel de llenado y el análisis de analitos en respuesta a la presencia de la tira 1504 de sensor en la interfaz 1518 de sensor, la aplicación de una muestra a la

tira 1504 de sensor, entrada de usuario, o similares. El procesador 1522 dirige el generador 1524 de señales para proveer las señales de entrada eléctrica a la interfaz 1518 de sensor.

5 El procesador 1522 recibe y mide señales de salida de la interfaz 1518 de sensor. Las señales de salida pueden ser señales eléctricas como, por ejemplo, corriente o potencial, o luz. Las señales de salida pueden incluir las señales de salida de sondeo y prueba usadas en el sistema de detección de bajo nivel de llenado. Las señales de salida pueden incluir una señal de salida de ensayo generada en respuesta a la reacción redox del analito en la muestra. La señal de salida puede generarse mediante el uso de un sistema óptico, un sistema electroquímico, o similares. La señal de salida de prueba para el sistema de detección de bajo nivel de llenado puede ser parte de o incorporarse a la señal de salida de ensayo para un sistema de sensor electroquímico. El procesador 1522 puede comparar las
10 señales de salida de sondeo con uno o más umbrales de sondeo según se describe previamente. El procesador 1522 puede comparar las señales de salida de prueba con uno o más umbrales de bajo nivel de llenado según se describe previamente.

15 El procesador 1522 genera una señal de error u otra indicación de condición de bajo nivel de llenado cuando la señal de salida de prueba indica que el tamaño de la muestra no es suficientemente grande. El procesador 1522 puede mostrar la señal de error en la visualización 1520 y puede almacenar la señal de error y datos relacionados en el medio 1528 de almacenamiento. El procesador 1522 puede proveer la señal de error en cualquier momento durante o después del análisis de analitos. El procesador 1522 puede proveer la señal de error cuando una condición de bajo nivel de llenado se detecta y puede motivar al usuario para que añada más del fluido biológico a la tira 1204 de sensor. El procesador 1522 puede no proceder con el análisis de analitos cuando la condición de bajo
20 nivel de llenado se detecta.

25 El procesador 1522 determina concentraciones de analitos de las señales de salida de ensayo. Los resultados del análisis de analitos pueden emitirse a la visualización 1520 y pueden almacenarse en el medio 1528 de almacenamiento. Instrucciones sobre la implementación del análisis de analitos pueden proveerse por el código de software legible por ordenador almacenado en el medio 1528 de almacenamiento. El código puede ser un código de objeto o cualquier otro código que describe o controla la funcionalidad descrita. Los datos del análisis de analitos pueden someterse a uno o más tratamientos de datos, incluida la determinación de velocidades de deterioro, constantes K, pendientes, interceptaciones, y/o temperatura de muestra en el procesador 1522.

30 La interfaz 1518 de sensor tiene contactos que se conectan o comunican eléctricamente con los conductores en la interfaz 1514 de muestra de la tira 1504 de sensor. La interfaz 1518 de sensor transmite las señales de entrada eléctrica del generador 1524 de señales a través de los contactos a los conectores en la interfaz 1514 de muestra. La interfaz 1518 de sensor también transmite las señales de salida de la interfaz 1514 de muestra al procesador 1522 y/o generador 1524 de señales. La interfaz 1508 de sensor también puede incluir un detector, una fuente luminosa, y otros componentes usados en un sistema de sensor óptico.

35 La visualización 1520 puede ser analógica o digital. La visualización puede ser una pantalla LCD adaptada para mostrar una lectura numérica. Pueden usarse otras visualizaciones.

Durante el uso, una muestra de líquido de un fluido biológico se transfiere al tope-espacio formado por el depósito 1508 mediante la introducción del líquido en la abertura 1512. La muestra de líquido fluye a través del canal 1510 hacia el depósito 1508, llenando el tope-espacio mientras expulsa el aire previamente contenido. La muestra de líquido reacciona químicamente con los reactivos depositados en el canal 1510 y/o depósito 1508.

40 El procesador 1522 detecta cuándo la muestra del fluido biológico está disponible para el análisis. La tira 1502 de sensor se dispone de manera adyacente al dispositivo 1502 de medición. Adyacente incluye posiciones donde la interfaz 1514 de muestra está en comunicación eléctrica y/u óptica con la interfaz 1508 de sensor. Comunicación eléctrica incluye la transferencia de señales de entrada y/o salida entre contactos en la interfaz 1518 de sensor y conductores en la interfaz 1514 de muestra. Comunicación óptica incluye la transferencia de luz entre un portal
45 óptico en la interfaz 1502 de muestra y un detector en la interfaz 1508 de sensor. Comunicación óptica también incluye la transferencia de luz entre un portal óptico en la interfaz 1502 de muestra y una fuente luminosa en la interfaz 1508 de sensor.

50 El procesador 1522 puede dirigir el generador 1524 de señales para proveer una señal de excitación de sondeo a la interfaz 1518 de sensor, que aplica la señal de excitación de sondeo a la muestra a través de los electrodos en la interfaz 1514 de muestra. La muestra genera la señal de salida de sondeo en respuesta a la señal de excitación de sondeo. La interfaz 1514 de muestra provee la señal de salida de sondeo a la interfaz 1518 de sensor. El procesador 1522 recibe la señal de salida de sondeo de la interfaz 1518 de sensor. El procesador 1522 puede mostrar la señal de salida de sondeo en la visualización 1520 y/o puede almacenar la señal de salida de sondeo en el medio 1528 de almacenamiento.

55 El procesador 1522 puede dirigir el generador 1524 de señales para proveer la señal de excitación de prueba a la interfaz 1518 de sensor cuando la señal de salida de sondeo es igual a o mayor que un umbral de sondeo. El procesador 1522 puede tener circuitos de comparador para proveer la señal de excitación de prueba a la interfaz 1518 de sensor cuando la señal de salida de sondeo es igual a o mayor que un umbral de sondeo. En los circuitos

de comparador, la señal de salida de sondeo está dirigida hacia la entrada de un comparador eléctrico (analógico) o similares. El comparador compara la señal de salida de sondeo con un valor umbral de sondeo. Cuando la señal de salida de sondeo es igual a o mayor que el valor umbral de sondeo, la señal del comparador activa el lanzamiento de la señal de excitación de prueba. Cuando conmuta de la señal de excitación de sondeo a la señal de excitación de prueba, el procesador 1522 puede cambiar la amplitud de los impulsos de prueba a una amplitud diferente de la amplitud de los impulsos de sondeo según se describe previamente. La amplitud de los impulsos de prueba puede ser más grande y/o más pequeña que la amplitud de los impulsos de sondeo. La amplitud de un impulso de prueba puede ser más grande y/o más pequeña que la amplitud de otro impulso de prueba. El procesador 1522 puede cambiar la amplitud de los impulsos de prueba en o cerca del comienzo de la señal de excitación de prueba y/o durante una transición de un impulso a otro. El procesador 1522 puede cambiar la amplitud de los impulsos de prueba múltiples veces.

La interfaz 1518 de sensor aplica la señal de excitación de prueba a la muestra a través de la interfaz 1514 de muestra durante un período de prueba. La muestra genera la señal de salida de prueba en respuesta a la señal de excitación de prueba. La interfaz 1514 de muestra provee la señal de salida de prueba a la interfaz 1518 de sensor.

El procesador 1522 recibe la señal de salida de prueba de la interfaz 1518 de sensor. El procesador 1522 mide la señal de salida de prueba generada por la muestra. El procesador 1522 puede mostrar la señal de salida de prueba en la visualización 1520 y/o puede almacenar la señal de salida de prueba en el medio 1528 de almacenamiento.

El procesador 1522 compara la señal de salida de prueba con uno o más umbrales de bajo nivel de llenado durante el período de prueba según se describe previamente. La señal de salida de prueba puede indicar una condición de bajo nivel de llenado cuando la señal de salida de prueba es igual a o menor que un primer umbral de bajo nivel de llenado. La señal de salida de prueba puede indicar una condición de bajo nivel de llenado cuando un cambio en la señal de salida de prueba es igual a o mayor que un segundo umbral de bajo nivel de llenado. La señal de salida de prueba puede indicar una condición de bajo nivel de llenado cuando la señal de salida de prueba es igual a o mayor que un tercer umbral de bajo nivel de llenado.

El procesador 1522 provee una señal de error de una condición de bajo nivel de llenado cuando la señal de salida de prueba indica que el tamaño de la muestra no es suficientemente grande. La señal de error puede mostrarse en la visualización 1520 y/o retenerse en el medio 1528 de almacenamiento. El procesador 1522 puede proveer la señal de error inmediatamente o en otro momento como, por ejemplo, después del análisis de analitos. El procesador 1522 puede motivar a un usuario para que añada más fluido biológico a la muestra antes de proceder con el análisis del analito.

El procesador 1522 dirige el generador 1524 de señales para proveer las otras señales de entrada eléctrica a la interfaz 1518 de sensor. En un sistema óptico, la interfaz 1518 de sensor provee las señales de entrada eléctrica para operar el detector y fuente luminosa. La interfaz 1518 de sensor recibe la señal de salida de ensayo del detector. En un sistema electroquímico, la interfaz 1518 de sensor aplica la señal de excitación de ensayo a la muestra a través de la interfaz 1514 de muestra. La señal de excitación de prueba para el sistema de detección de bajo nivel de llenado puede ser parte de o incorporarse a la señal de excitación de ensayo. La muestra genera la señal de salida de ensayo de la reacción redox del analito en respuesta a la señal de excitación de ensayo. La interfaz 1514 de muestra provee la señal de salida de ensayo a la interfaz 1518 de sensor.

El procesador 1522 recibe la señal de salida de ensayo de la interfaz 1518 de sensor. El procesador 1522 determina la concentración de analitos de la muestra en respuesta a la señal de salida de ensayo. El procesador 1522 puede mostrar la señal de salida de ensayo en la visualización 1520 y/o puede almacenar la señal de salida de ensayo en el medio 1528 de almacenamiento.

Sin limitar el alcance, aplicación o implementación, los métodos y sistemas previamente descritos pueden implementarse mediante el uso de un algoritmo como, por ejemplo, de la siguiente manera:

- 45 Etapa 1: Activar la alimentación del biosensor
- Etapa 2: Llevar a cabo la autopruueba del biosensor
- Etapa 3: Configurar para sondear la aplicación de la muestra al sensor
- Etapa 4: Configurar para probar la corriente del sensor
- Etapa 5: Probar si la corriente del sensor supera el umbral de sondeo
- 50 Etapa 6: Retardar y probar la corriente del sensor nuevamente
- Etapa 7: Tras la detección de la Aplicación de Muestra
 - comenzar el conteo del tiempo
 - lanzar la secuencia de impulsos

Etapa 8: Impulso 1 - Medir las corrientes del sensor $i_{1,1}$ e $i_{1,8}$

Etapa 9: Impulso 2 - Medir las corrientes del sensor $i_{2,1}$ e $i_{2,8}$

Etapa 10: Retardo 2 –

Etapa 11: Impulso 3 - Medir las corrientes del sensor $i_{3,1}$ e $i_{3,8}$

5 Etapa 12: Retardo 3 –

Etapa 13: Impulso 4 - Medir las corrientes del sensor: $i_{4,1}$, $i_{4,4}$, e $i_{4,8}$

Etapa 14: Retardo 4 –

Etapa 15: Impulso 5 - Medir las corrientes del sensor: $i_{5,1}$, $i_{5,4}$, e $i_{5,8}$

Etapa 16: Buscar la pendiente e interceptación para el número de calibración de lote

10 S = Valor de pendiente para el número de calibración de lote de corriente

Int = Valor de interceptación para el número de calibración de lote de corriente

Etapa 17: Ajustar la pendiente e interceptación para efecto de temperatura

Etapa 18: Calcular la concentración de glucosa a 25°C

Etapa 19: Convertir a referencia objetivo (plasma vs. referencia ST)

15 Etapa 20: Verificar el bajo nivel de llenado

Si $(i_{2,8} < \text{Bajoniveldellenado}_{Min})$ o $((i_{1,8} - i_{2,1}) > \text{Bajoniveldellenado}_{Delta})$ entonces

COMENZAR

Si (ErrorCódigo no se establece) entonces

establecer ErrorCódigo en "Bajoniveldellenado"

20 FINALIZAR

Etapa 21: Convertir para corregir unidades de configuración de medida

Etapa 22: Mostrar resultado

Un ejemplo de las constantes que pueden usarse en el algoritmo se provee en la Tabla I de más abajo. Pueden usarse otras constantes.

25 **TABLA I**

Constante	Descripción	Valor	Unidades
$Bajoniveldellenado_{Min}$	umbral de corriente para verificación de bajo nivel de llenado, 1 ^{er} criterio	150	nA
$Bajoniveldellenado_{Delta}$	umbral delta de corriente para bajo nivel de llenado, 2 ^{do} criterio	700	nA

Con el fin de proveer una comprensión clara y más coherente de la memoria descriptiva y reivindicaciones de la presente solicitud, se proveen las siguientes definiciones.

30 "Analito" se define como una o más sustancias presentes en una muestra. Un análisis determina la presencia y/o concentración del analito presente en la muestra.

35 "Muestra" se define como una composición que puede contener una cantidad desconocida del analito. Normalmente, una muestra para análisis electroquímico es en forma líquida, y preferiblemente la muestra es una mezcla acuosa. Una muestra puede ser una muestra biológica como, por ejemplo, sangre, orina o saliva. Una muestra también puede ser un derivado de una muestra biológica como, por ejemplo, un extracto, una dilución, un filtrado, o un precipitado reconstituido.

"Conductor" se define como una sustancia eléctricamente conductora que permanece estacionaria durante un análisis electroquímico.

5 "Exactitud" se define como cuán cercana es la correspondencia de la cantidad de analitos medida por un sistema de sensor con respecto a la verdadera cantidad de analitos en la muestra. La exactitud puede expresarse en términos del sesgo de la lectura de analitos del sistema de sensor en comparación con una lectura de analitos de referencia. Valores de sesgo más grandes reflejan menos exactitud.

"Precisión" se define como cuán cercanas son múltiples mediciones de analitos para la misma muestra. La precisión puede expresarse en términos de la dispersión o varianza entre múltiples mediciones.

10 "Reacción redox" se define como una reacción química entre dos especies que implica la transferencia de al menos un electrón de una primera especie a una segunda especie. Por consiguiente, una reacción redox incluye una oxidación y una reducción. La media celda de oxidación de la reacción implica la pérdida de al menos un electrón por la primera especie, mientras que la media celda de reducción implica la incorporación de al menos un electrón en la segunda especie. La carga iónica de una especie que se oxida es más positiva en una cantidad igual al número de electrones retirados. Asimismo, la carga iónica de una especie que se reduce es menos positiva en una
15 cantidad igual al número de electrones ganados.

"Mediador" se define como una sustancia que puede oxidarse o reducirse y que puede transferir uno o más electrones. Un mediador es un reactivo en un análisis electroquímico y no es el analito de interés, pero provee la medición indirecta del analito. En un sistema simple, el mediador experimenta una reacción redox en respuesta a la oxidación o reducción del analito. El mediador oxidado o reducido entonces experimenta la reacción opuesta en el electrodo de trabajo de la tira de sensor y se regenera a su número de oxidación original.
20

"Aglutinante" se define como un material que provee soporte físico y contención a los reactivos mientras tiene compatibilidad química con los reactivos.

25 "Condición de bajo nivel de llenado" se define como una muestra de fluido biológico en un biosensor que tiene un tamaño o volumen que no es suficientemente grande para que el biosensor analice de forma exacta y/o precisa la concentración de uno o más analitos en el fluido biológico.

"Dispositivo portátil" se define como un dispositivo que puede sostenerse en una mano humana y es portable. Un ejemplo de un dispositivo portátil es el dispositivo de medición que acompaña al Sistema de Monitoreo de Glucosa en Sangre Ascensia® Elite, comercializado por Bayer HealthCare, LLC, Elkhart, IN.

30 Mientras varias realizaciones de la invención se han descrito, será aparente para las personas con experiencia ordinaria en la técnica que otras realizaciones e implementaciones son posibles dentro del alcance de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un método para detectar una condición de bajo nivel de llenado en un biosensor electroquímico, que comprende:
 - 5 aplicar una señal de excitación de prueba en forma de impulsos a una muestra de un fluido biológico, la señal de excitación de prueba incluyendo al menos primeros y segundos impulsos de prueba separados por una relajación de prueba donde la señal eléctrica está apagada;
 - conmutar la señal de excitación de prueba a al menos una amplitud diferente;
 - generar durante un primer intervalo de tiempo una primera señal eléctrica de salida de prueba del primer impulso de prueba y durante un segundo intervalo de tiempo, una segunda señal eléctrica de salida de prueba del segundo impulso de prueba;
 - 10 medir la primera señal de salida de prueba del primer impulso de prueba;
 - medir la segunda señal de salida de prueba del segundo impulso de prueba;
 - restar un valor de la primera señal eléctrica de salida de prueba de un valor de la segunda señal eléctrica de salida de prueba para determinar un cambio de valor entre la primera señal eléctrica de salida de prueba y la segunda señal eléctrica de salida de prueba;
 - 15 comparar el cambio de valor con un valor de al menos un umbral de bajo nivel de llenado; y
 - detectar si el biosensor electroquímico tiene un bajo nivel de llenado según la comparación entre el cambio de valor y el al menos un umbral de bajo nivel de llenado.
2. El método de la reivindicación 1, donde la señal de excitación de prueba tiene un ancho de impulso de prueba de menos de alrededor de 5 seg, preferiblemente en el rango de alrededor de 0,1 seg a alrededor de 3 seg, y donde la señal de excitación de prueba tiene un intervalo de impulso de prueba de menos de alrededor de 15 seg, preferiblemente en el rango de alrededor de 0,2 seg a alrededor de 6 seg.
3. El método de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que además comprende aplicar la señal de excitación de prueba durante un período de prueba, donde el período de prueba es menor que alrededor de 180 seg, preferiblemente.
- 25 4. El método de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que además comprende aplicar la señal de excitación de prueba durante un período de prueba, donde el período de prueba tiene menos de alrededor de 50 intervalos de impulso de prueba, preferiblemente en el rango de alrededor de 2 a alrededor de 50.
5. El método de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la al menos una amplitud diferente es más baja que una amplitud original de un impulso de prueba en la señal de excitación de prueba.
- 30 6. El método de la reivindicación 5, donde las amplitudes originales y diferentes se seleccionan de una meseta de señal de salida en un sistema de sensor electroquímico.
7. El método de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que además comprende conmutar la señal de excitación de prueba a al menos una amplitud diferente en uno de (i) esencialmente al comienzo de la señal de excitación de prueba, (ii) durante un impulso de prueba o (iii) durante una transición de un impulso de prueba a otro impulso de prueba.
- 35 8. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que además comprende:
 - conmutar la señal de excitación de prueba a una primera amplitud diferente durante un impulso de prueba; y
 - conmutar la señal de excitación de prueba a una segunda amplitud diferente durante una transición de un impulso de prueba a otro impulso de prueba.
- 40 9. El método de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que además comprende reducir la amplitud de la señal de excitación de prueba múltiples veces.
10. El método de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que además comprende generar una reducción en la señal de salida de prueba o una señal de salida de prueba negativa en respuesta a una condición de bajo nivel de llenado.
- 45 11. El método de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que además comprende generar una señal de error en respuesta a una condición de bajo nivel de llenado.
12. El método de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que además comprende detectar cuándo una muestra de un fluido biológico está disponible para el análisis.

13. El método de la reivindicación 12, que además comprende aplicar una señal de excitación de sondeo a la muestra.
14. El método de la reivindicación 13, que además comprende conmutar la señal de excitación de prueba a una amplitud diferente de la señal de excitación de sondeo.
- 5 15. El método de la reivindicación 13 o 14, que además comprende:
- generar una señal de salida de sondeo en respuesta a la señal de excitación de sondeo; y
- aplicar la señal de excitación de prueba a la muestra cuando la señal de salida de sondeo es igual a o mayor que un umbral de sondeo.
- 10 16. El método de cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, donde la señal de excitación de sondeo tiene un ancho de impulso de sondeo de menos de alrededor de 300 ms, preferiblemente en el rango de alrededor de 0,5 ms a alrededor de 75 ms, y un intervalo de impulso de sondeo de menos de alrededor de 1 seg, preferiblemente en el rango de alrededor de 5 ms a alrededor de 300 ms.
17. El método de cualquiera de las reivindicaciones 13 a 16, que además comprende:
- 15 aplicar la señal de excitación de sondeo durante un período de sondeo, donde el período de sondeo es menor que alrededor de 180 seg, preferiblemente en el rango de alrededor de 0,1 seg a alrededor de 10 seg; y
- aplicar la señal de excitación de prueba durante un período de prueba, donde el período de prueba es menor que alrededor de 180 seg, preferiblemente en el rango de alrededor de 1 seg a alrededor de 100 seg.
- 20 18. El método de cualquiera de las reivindicaciones 13 a 17, donde la señal de excitación de sondeo tiene al menos un impulso de sondeo con una amplitud de alrededor de 400 mV, y donde la señal de excitación de prueba tiene al menos un impulso de prueba con una amplitud de alrededor de 200 mV.
19. El método de cualquiera de las reivindicaciones 13 a 18, donde la amplitud original es una amplitud de la señal de excitación de sondeo.
- 25 20. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, donde la señal de salida de prueba indica una condición de bajo nivel de llenado cuando la señal de salida de prueba es igual a o menor que un primer umbral de bajo nivel de llenado, y donde la señal de salida de prueba indica una condición de bajo nivel de llenado cuando un cambio en la señal de salida de prueba que ocurre al mismo tiempo que o luego de una conmutación a una amplitud diferente es igual a o mayor que un segundo umbral de bajo nivel de llenado.
21. El método de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la señal de excitación de prueba es parte de una señal de excitación de ensayo en un sistema de sensor electroquímico.
- 30 22. Un biosensor electroquímico para determinar una concentración de analitos en un fluido biológico, que comprende:
- una tira de sensor que tiene una interfaz de muestra en una base, donde la interfaz de muestra se encuentra adyacente a un depósito formado por la base;
- 35 un depósito de medición que tiene un procesador conectado a una interfaz de sensor, donde la interfaz de sensor tiene comunicación eléctrica con la interfaz de muestra; y
- donde el procesador se adapta para aplicar una señal de excitación de prueba en forma de impulsos a la interfaz de muestra, la señal de excitación de prueba incluyendo al menos primeros y segundos impulsos de prueba separados por una relajación de prueba,
- donde el procesador se adapta para conmutar la señal de excitación de prueba a al menos una amplitud diferente,
- 40 donde el procesador, en respuesta a la conmutación de la señal de excitación de prueba, se adapta para generar durante un primer intervalo de tiempo una primera señal eléctrica de salida de prueba del primer impulso de prueba y durante un segundo intervalo de tiempo, una segunda señal eléctrica de salida de prueba del segundo impulso de prueba,
- donde el procesador se adapta para medir la primera señal de salida de prueba del primer impulso de prueba,
- 45 donde el procesador se adapta para medir la segunda señal de salida de prueba del segundo impulso de prueba,
- donde el procesador se adapta para restar un valor de la primera señal eléctrica de salida de prueba de un valor de la segunda señal eléctrica de salida de prueba para determinar un cambio de valor entre la primera señal eléctrica de salida de prueba y la segunda señal eléctrica de salida de prueba, y

donde el procesador se adapta para comparar el cambio de valor a un valor de al menos un umbral de bajo nivel de llenado para determinar si la tira de sensor tiene un bajo nivel de llenado.

23. El biosensor de la reivindicación 22, donde el procesador se adapta para aplicar una señal de excitación de sondeo a la muestra antes de aplicar la señal de excitación de prueba.
- 5 24. El biosensor de la reivindicación 23, donde el procesador se adapta para conmutar de la señal de excitación de sondeo a la señal de excitación de prueba cuando la señal de salida de sondeo es igual a o mayor que un umbral de sondeo.
- 10 25. El biosensor de la reivindicación 23 o 24, donde el procesador se adapta para aplicar la señal de excitación de sondeo durante un período de sondeo de menos de 180 segundos, y donde el procesador aplica la señal de excitación de prueba durante un período de prueba de menos de 180 segundos.
26. El biosensor de cualquiera de las reivindicaciones 23 a 25, donde la señal de excitación de sondeo tiene un ancho de impulso de sondeo en el rango de alrededor de 0,5 ms a alrededor de 75 ms, y donde la señal de excitación de sondeo tiene un intervalo de impulso de sondeo en el rango de alrededor de 5 ms a alrededor de 300 ms.
- 15 27. El biosensor de cualquiera de las reivindicaciones 23 a 26, donde la señal de excitación de prueba tiene un ancho de impulso de prueba menor que alrededor de 5 seg y un intervalo de impulso de prueba menor que alrededor de 15 seg.
28. El biosensor de cualquiera de las reivindicaciones 22 a 27, donde la al menos una amplitud diferente es más baja que una amplitud original de un impulso de prueba en la señal de excitación de prueba.
- 20 29. El biosensor de cualquiera de las reivindicaciones 23 a 28, donde la amplitud original es una amplitud de una señal de excitación de sondeo.
30. El biosensor de la reivindicación 28, donde las amplitudes originales y diferentes se seleccionan de una meseta de señal de salida en un sistema de sensor electroquímico.
- 25 31. El biosensor de cualquiera de las reivindicaciones 22 a 30, donde el procesador se adapta para conmutar la señal de excitación de prueba a al menos una amplitud diferente en uno de (i) esencialmente al comienzo de la señal de excitación de prueba, (ii) durante un impulso de prueba o (iii) durante una transición de un impulso de prueba a otro impulso de prueba.
- 30 32. El biosensor de cualquiera de las reivindicaciones 22 a 30, donde el procesador se adapta para conmutar la señal de excitación de prueba a una primera amplitud diferente durante un impulso de prueba, y donde el procesador conmuta la señal de excitación de prueba a una segunda amplitud diferente durante una transición de un impulso de prueba a otro impulso de prueba.
33. El biosensor de cualquiera de las reivindicaciones 23 a 30, donde el procesador se adapta para reducir la amplitud de al menos un impulso de prueba en la señal de excitación de prueba por debajo de la amplitud de un impulso de sondeo en la señal de excitación de sondeo.
- 35 34. El biosensor de cualquiera de las reivindicaciones 22 a 33, que además comprende una visualización conectada al procesador, donde el procesador se adapta para mostrar una señal de error en la visualización en respuesta a una condición de bajo nivel de llenado.
35. El biosensor de cualquiera de las reivindicaciones 22 a 34, donde la interfaz de muestra tiene un contraelectrodo y un electrodo de trabajo.
- 40 36. El biosensor de cualquiera de las reivindicaciones 22 a 34, donde la señal de excitación de prueba es parte de una señal de excitación de ensayo en un sistema de sensor electroquímico.

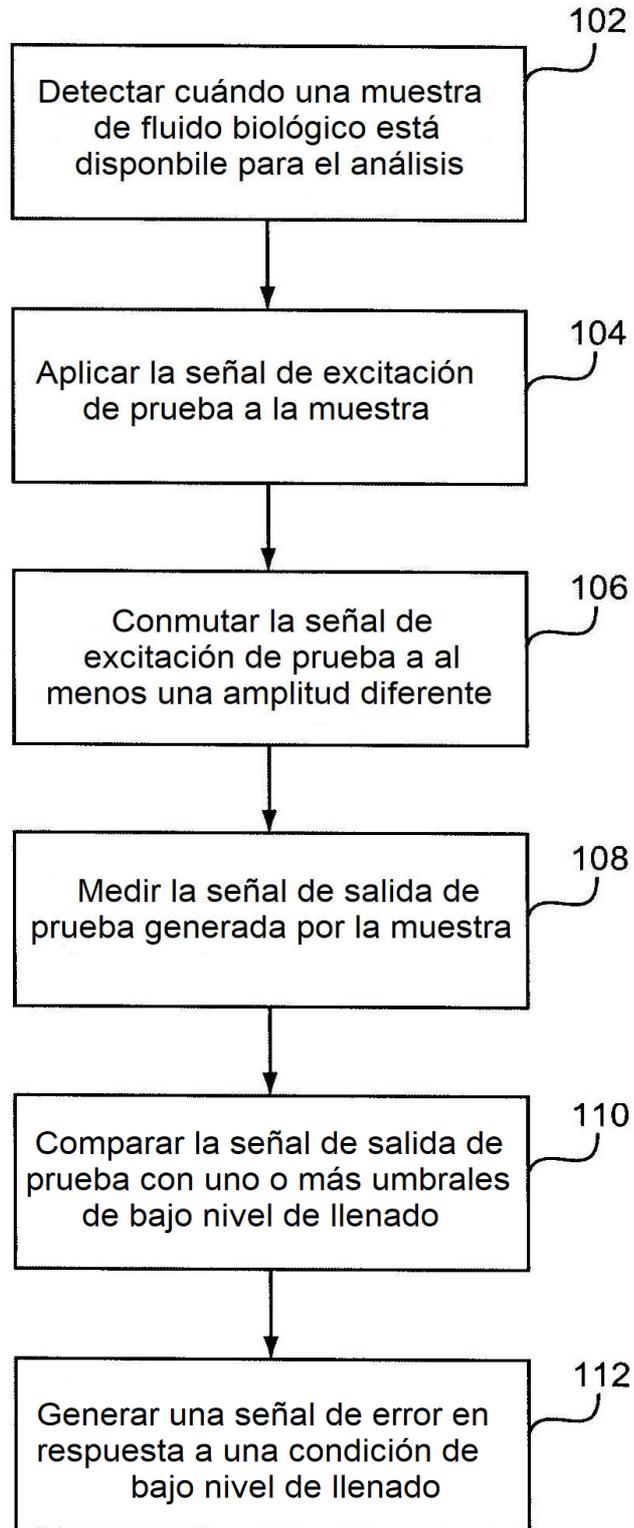
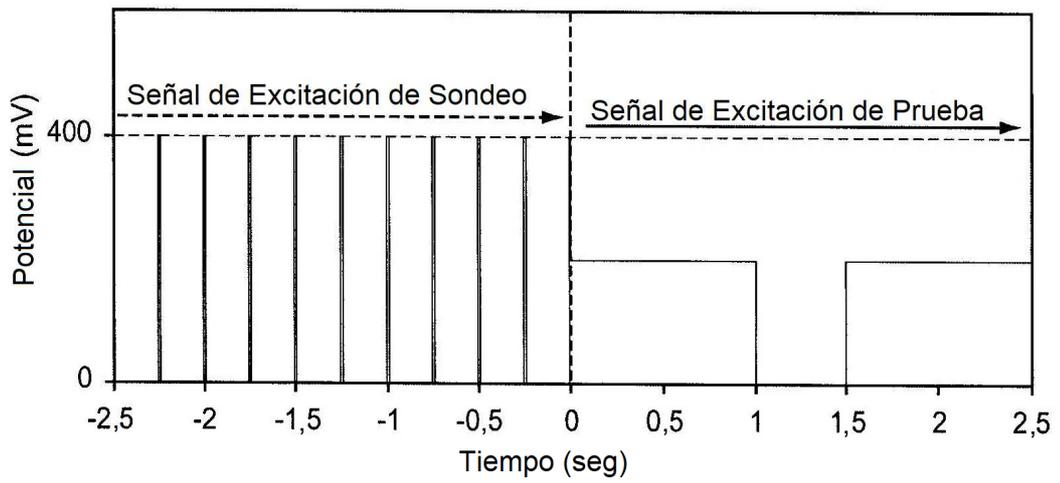
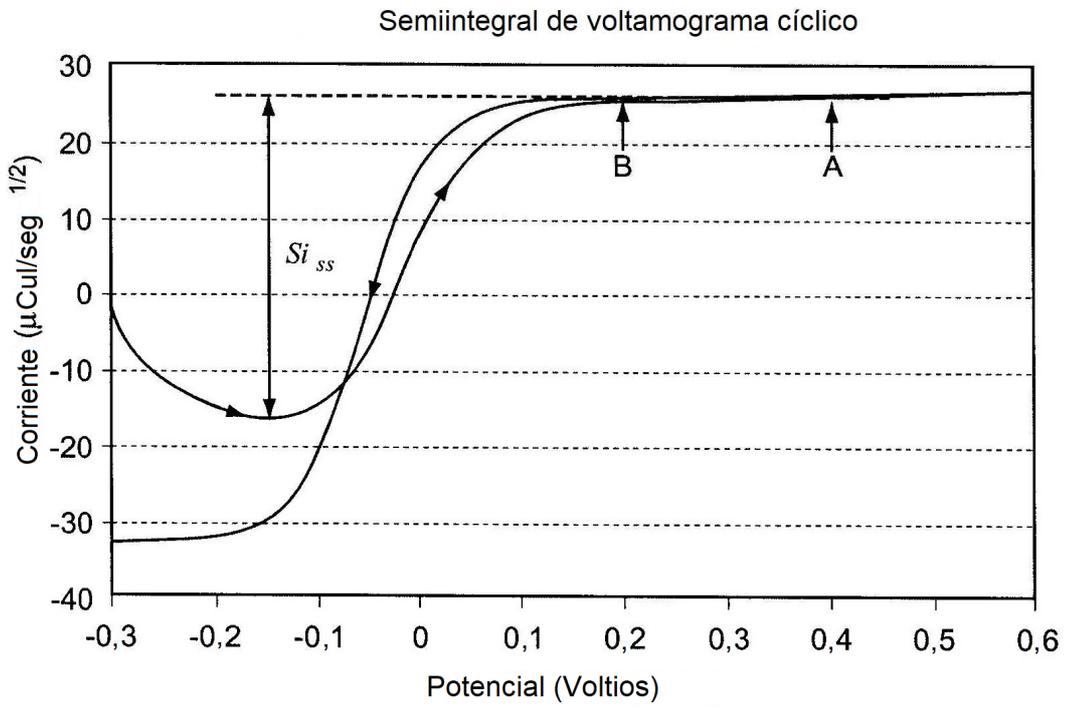


FIG.1



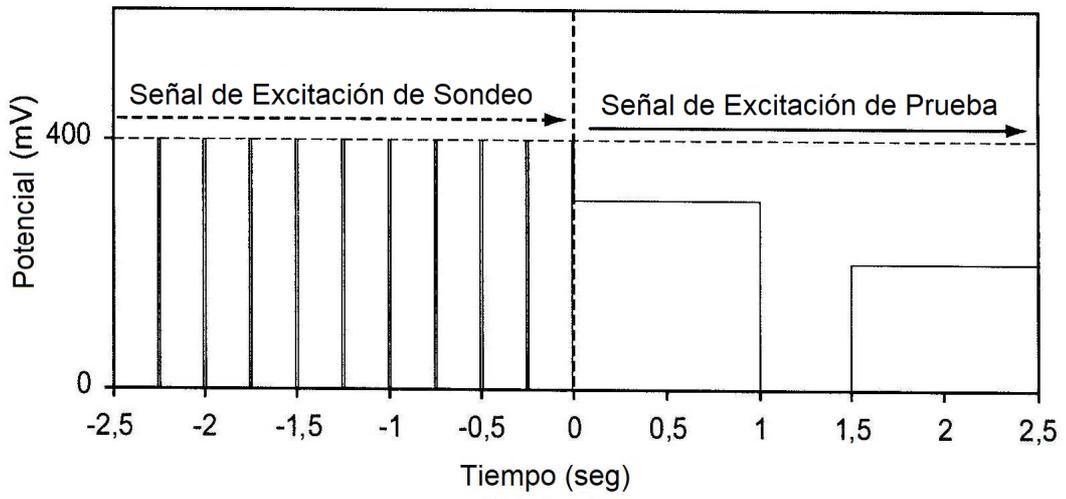


FIG. 4

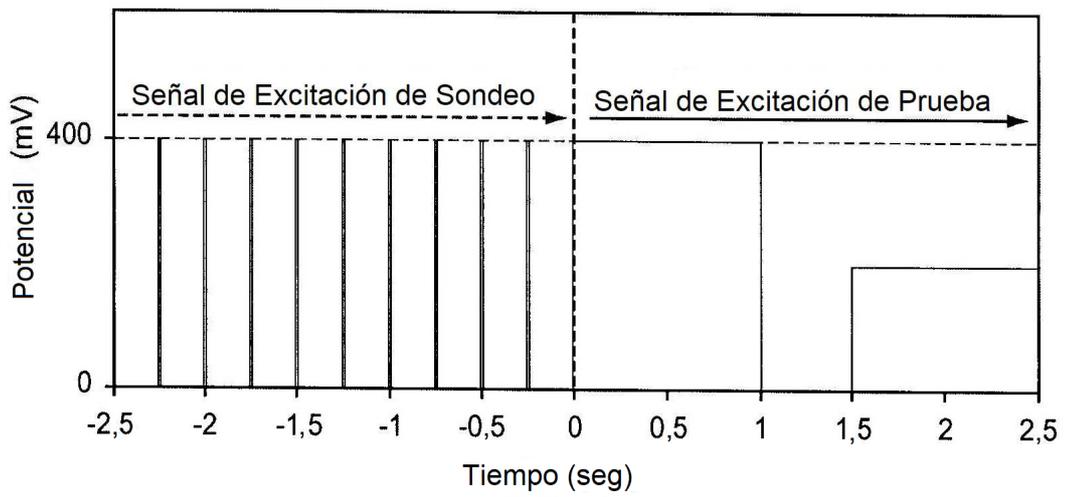


FIG. 5

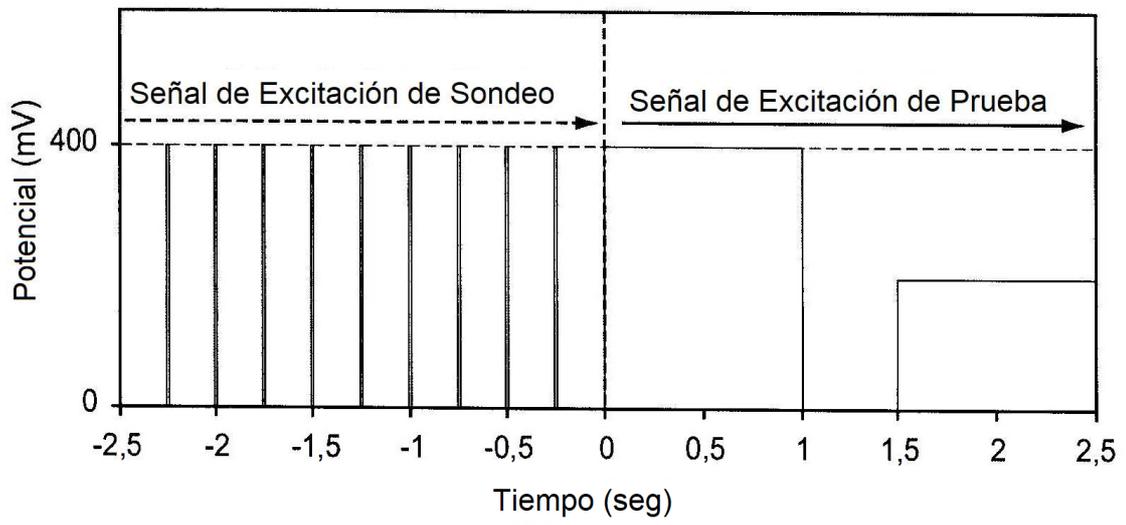


FIG. 6

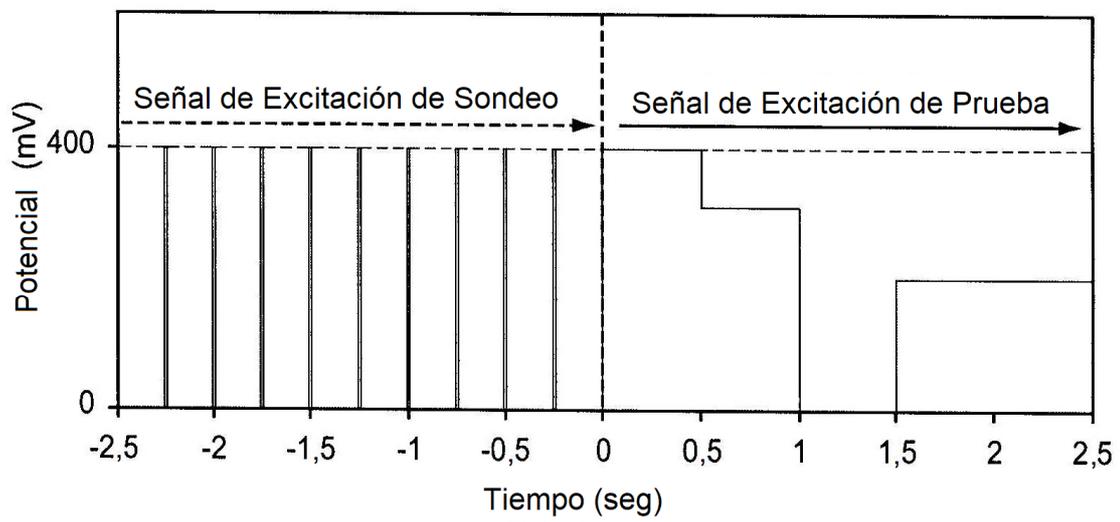


FIG. 7

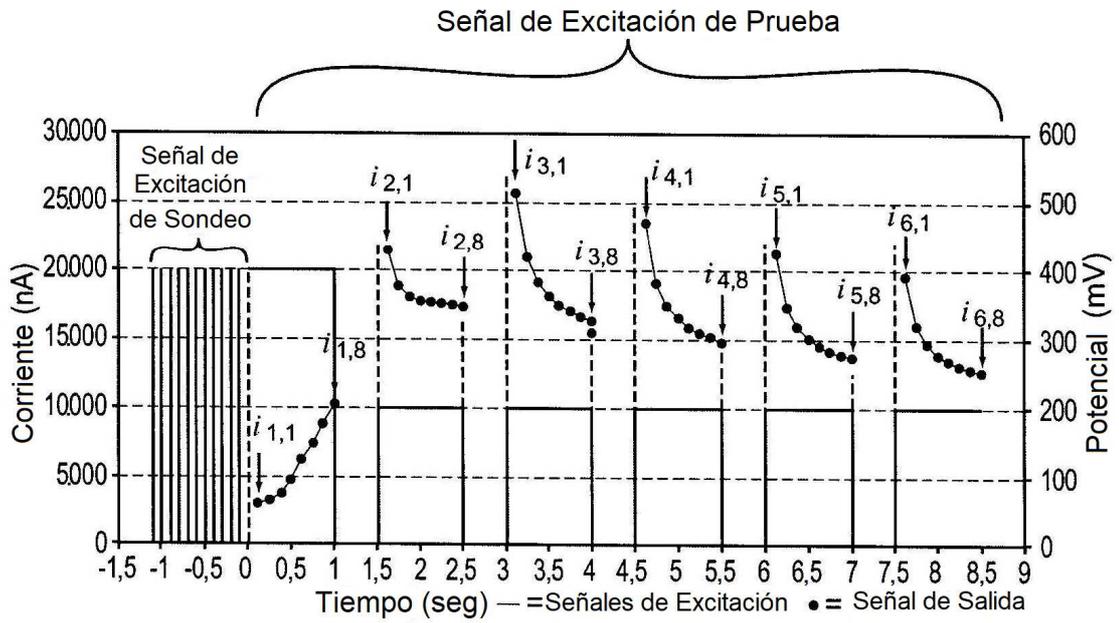


FIG.8

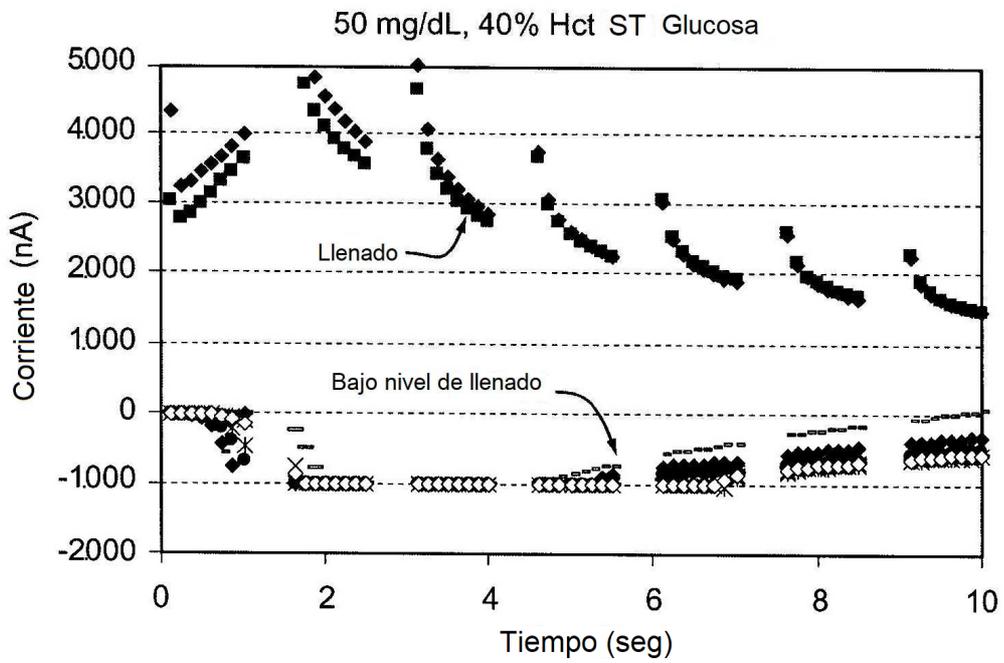


FIG.9

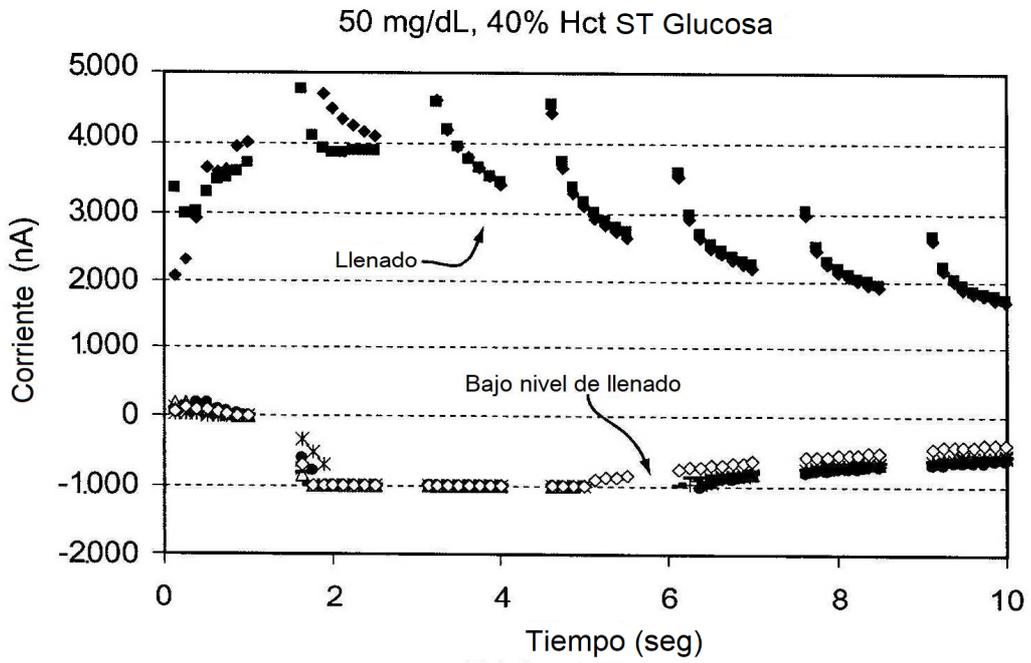


FIG.10

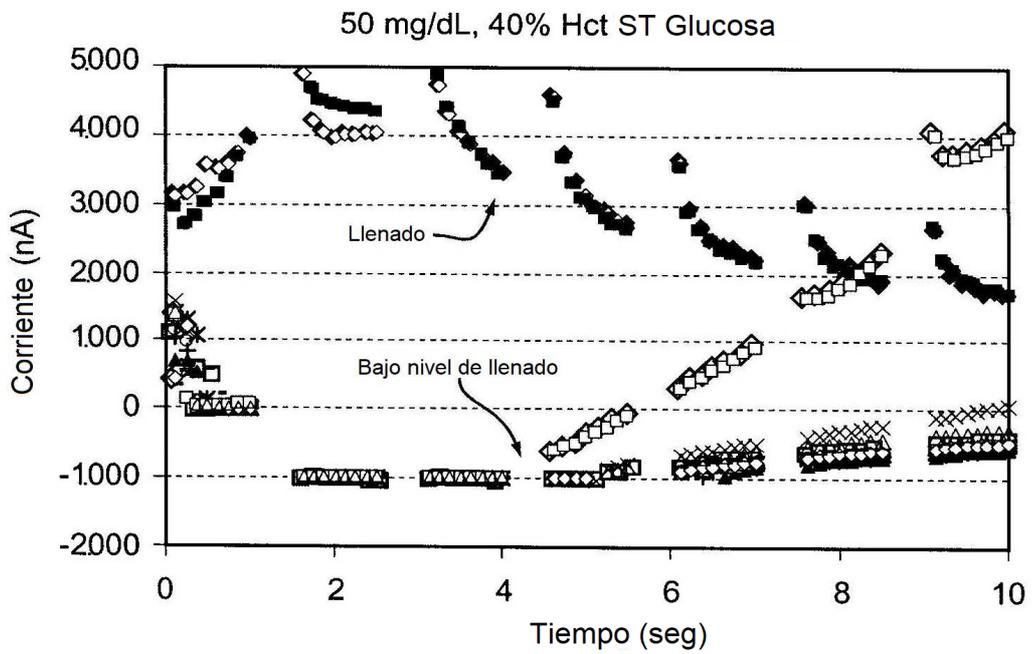


FIG.11

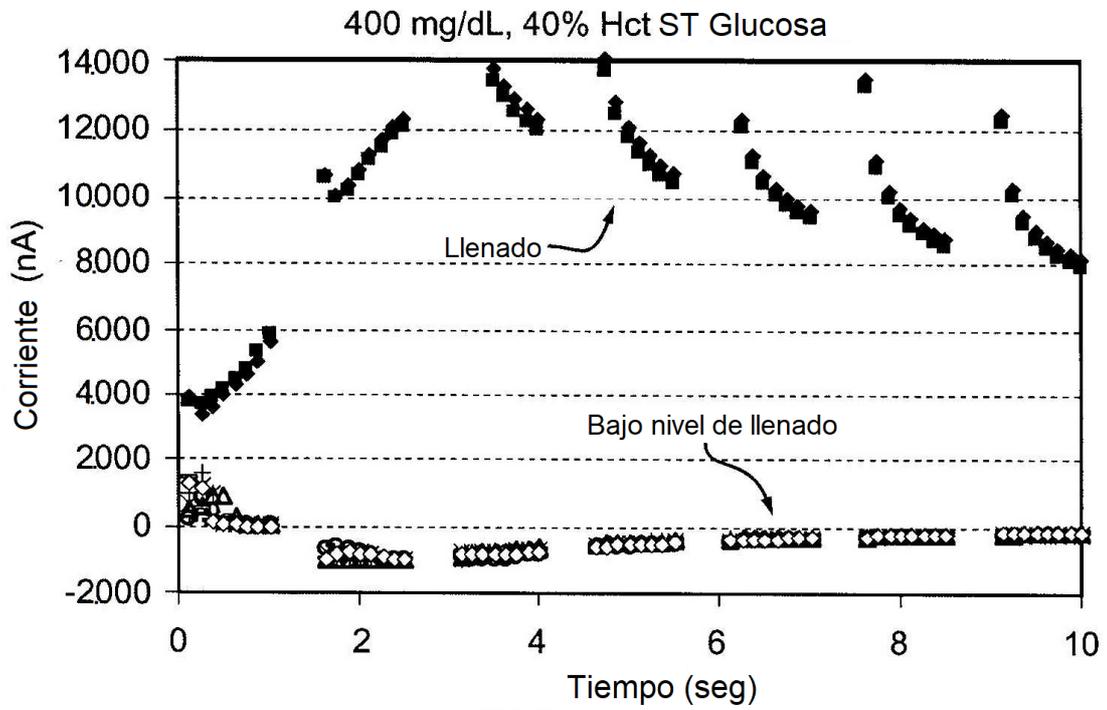


FIG.12

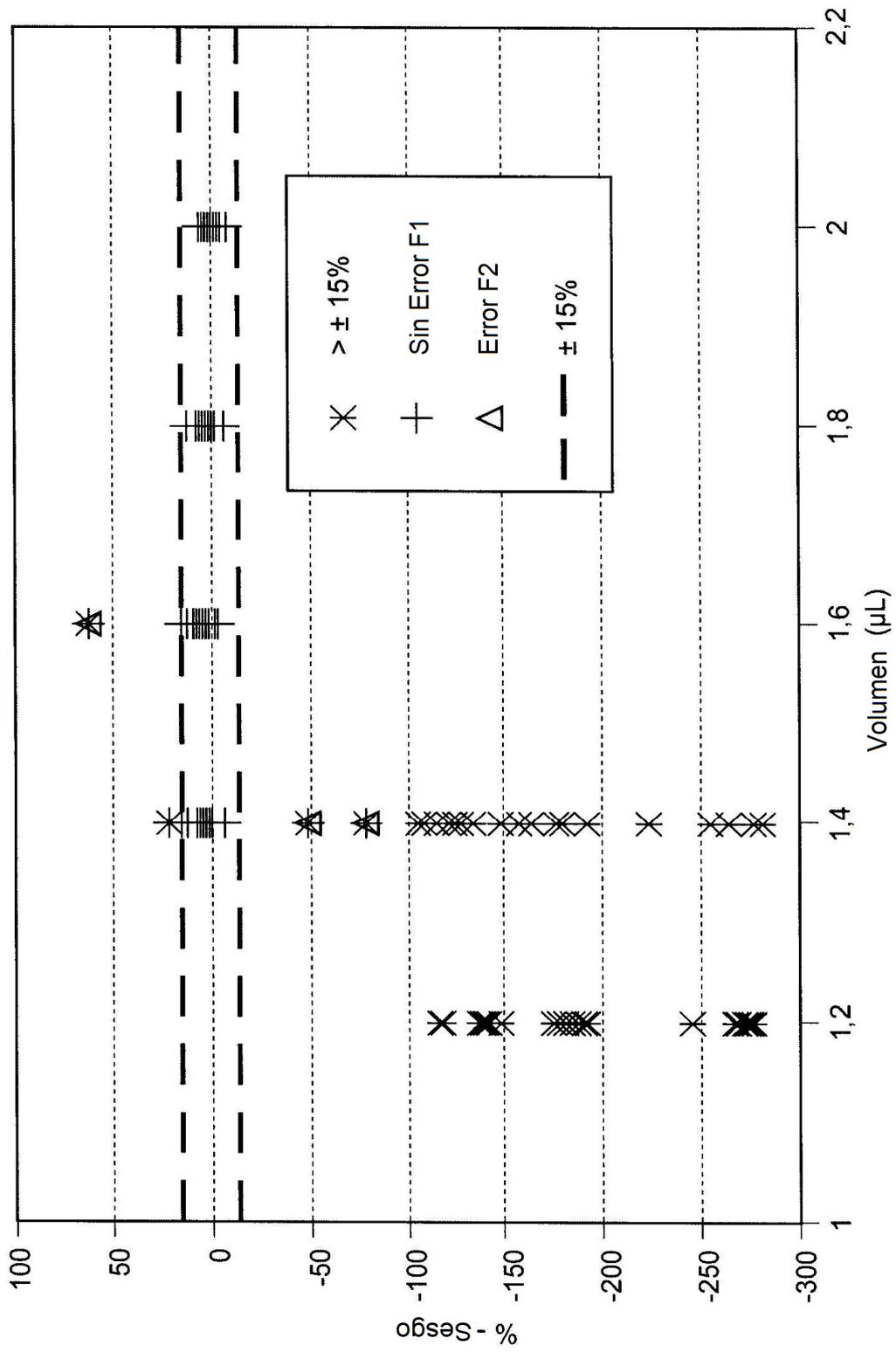


FIG.13

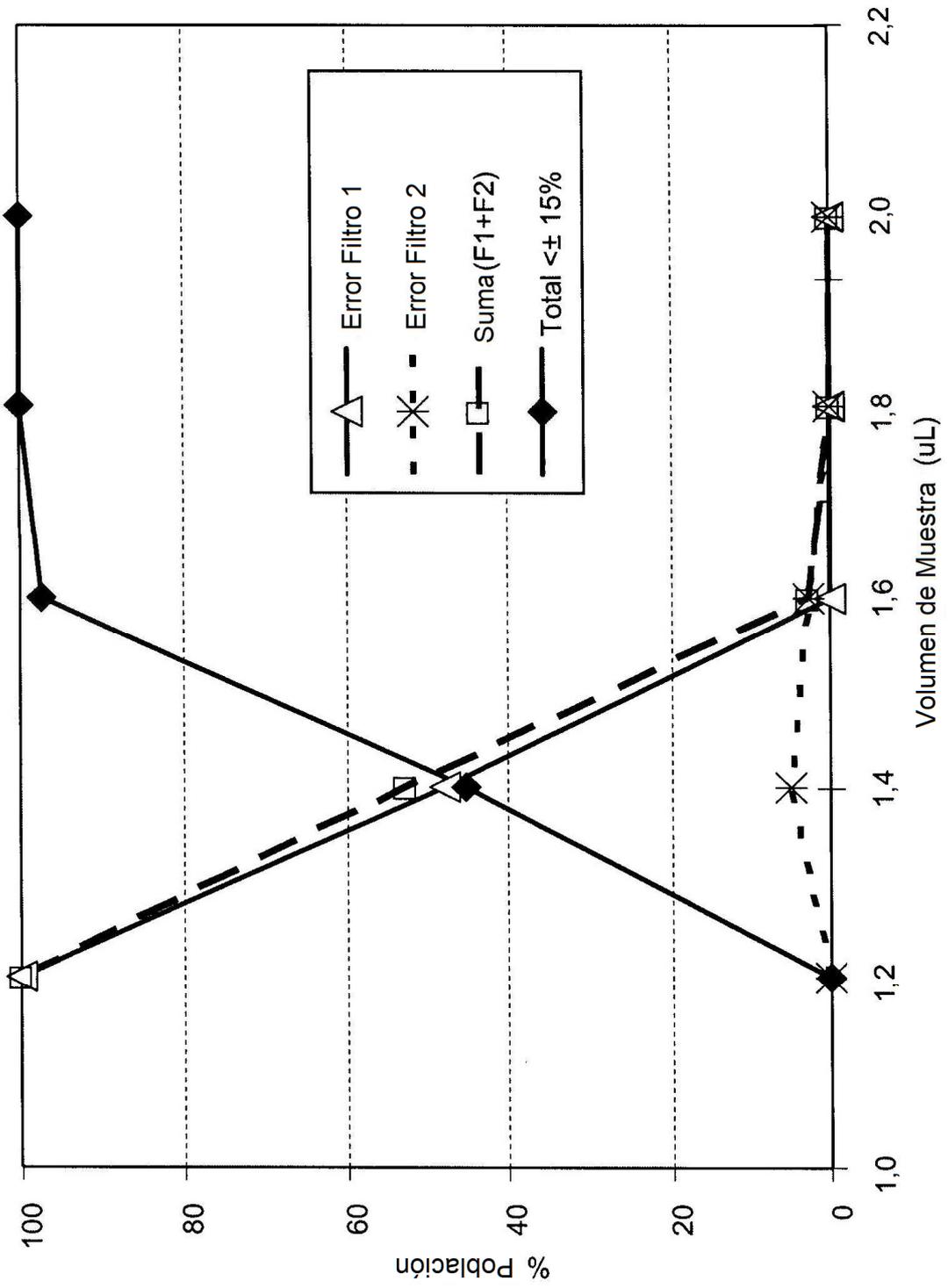


FIG.14

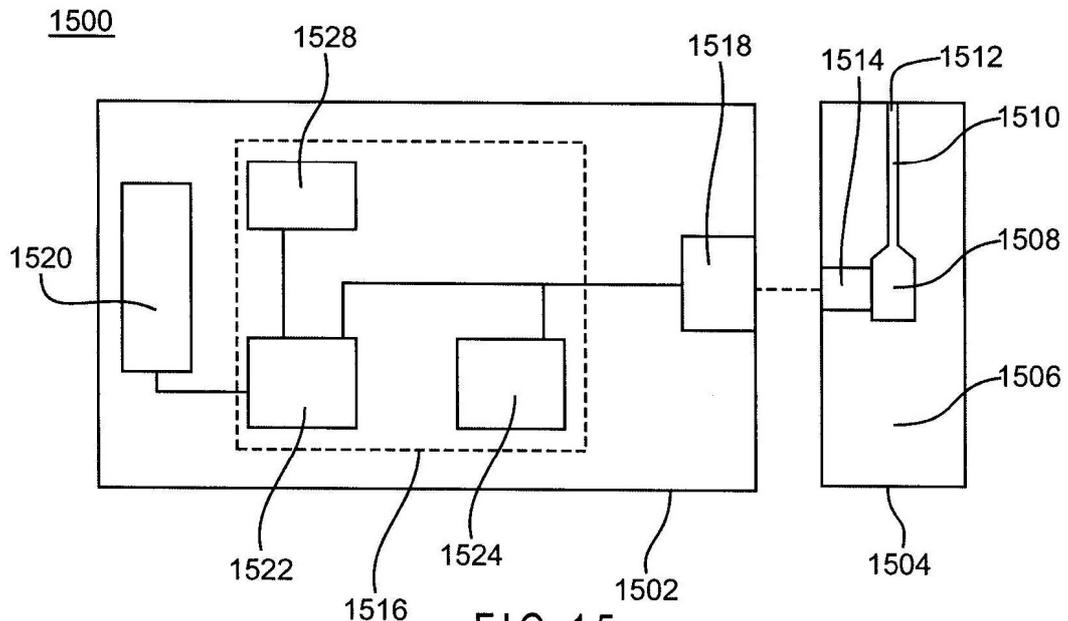


FIG. 15