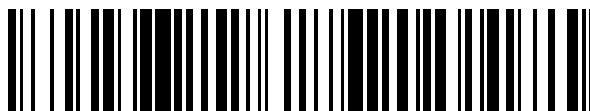


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 764 102**

51 Int. Cl.:

G01N 27/327 (2006.01)

G01N 33/487 (2006.01)

G01N 33/49 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.03.2011 PCT/GB2011/000483**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.10.2011 WO11121292**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.03.2011 E 11715595 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2019 EP 2553441**

54 Título: **Procedimiento y sistema de medición de analitos electroquímicos**

30 Prioridad:

31.03.2010 US 319470 P

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

02.06.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**MALECHA, MICHAEL y
CRAGGS, ADAM**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 764 102 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento y sistema de medición de analitos electroquímicos

5 **Antecedentes**

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

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

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

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

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

El documento WO 2008/040998 A2 describe un procedimiento y un sistema para la determinación de la concentración de analito independiente del hematocrito sustancialmente. En un ejemplo, se proporciona un sistema de medición de analitos que incluye una tira reactiva y un medidor de prueba. La tira reactiva incluye un electrodo de referencia y un electrodo de trabajo, en el que el electrodo de trabajo está recubierto con una capa de reactivo. El medidor de prueba incluye un circuito electrónico y un procesador de señal. El circuito electrónico aplica una pluralidad de voltajes al electrodo de referencia y al electrodo de trabajo durante las duraciones respectivas. El procesador de señal está configurado para determinar una concentración del analito sustancialmente independiente del hematocrito a partir de una pluralidad de valores de corriente medidos por el procesador tras la aplicación de una pluralidad de voltajes de prueba a los electrodos de referencia y de trabajo sobre una pluralidad de duraciones intercaladas con voltajes en reposo inferiores a los voltajes de prueba que se aplican a los electrodos.

El documento DE 10 2006 043718 A1 describe un procedimiento para determinar la concentración de peróxido de hidrógeno en una muestra fluida. Se aplican diferentes etapas de potencial eléctrico a los electrodos. Al menos un potencial es adecuado para medir la concentración de peróxido de hidrógeno en la muestra líquida, y al menos otro potencial es adecuado para medir la concentración de una sustancia en la muestra líquida, que actúa como una sustancia interferente durante la medición de la concentración de peróxido de hidrógeno. El resultado o los resultados de las mediciones adicionales a uno o más voltajes que son adecuados para medir la concentración de la sustancia interferente en la muestra de fluido se pueden usar para estimar la influencia de esta/estas sustancias interferentes en el resultado de la medición a la tensión adecuada para medir la concentración de peróxido de hidrógeno en la muestra de fluido. Esto hace que el resultado de una determinación de glucosa sea insensible a la influencia de una o más sustancias interferentes que están contenidas en la muestra de fluido a concentraciones desconocidas.

Sumario de la divulgación

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

En vista de lo anterior y de acuerdo con un aspecto, se proporciona un procedimiento para determinar una concentración de glucosa de una muestra de fluido de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 8.

En un ejemplo útil para comprender la invención, se proporciona un procedimiento para operar un sistema de medición de analito que tiene un medidor y una tira reactiva. La tira reactiva puede incluir un electrodo de referencia, un primer electrodo de trabajo y un segundo electrodo de trabajo en el que los primeros electrodos están recubiertos con una capa de reactivo. El medidor puede incluir un circuito electrónico para aplicar un voltaje de prueba entre el electrodo de referencia y el primer electrodo de trabajo y para aplicar un segundo voltaje de prueba entre el electrodo de referencia y el segundo electrodo de trabajo. El medidor también puede incluir un procesador de señal para medir una pluralidad de corrientes de prueba y para calcular una concentración de glucosa a partir de las corrientes de prueba. El procedimiento se puede lograr aplicando un primer voltaje de prueba entre el electrodo de referencia y el primer electrodo de trabajo; medir una primera corriente de prueba, una segunda corriente de prueba, una tercera corriente de prueba y una cuarta corriente de prueba en el segundo electrodo de trabajo después de aplicar una muestra de sangre que contiene un analito a la tira reactiva; medir una quinta corriente de prueba en el primer electrodo de trabajo; determinar la concentración de glucosa de las corrientes de prueba primera, segunda, tercera, cuarta y quinta; y anunciando la concentración de glucosa.

La concentración de glucosa se obtiene con lo siguiente:

$$G = \frac{\left[\left(\frac{I_1}{I_2} \right)^{\left(a - b \frac{I_3}{I_4} \right)} x I_5 \right] - \text{intersección}}{\text{pendiente}}$$

dónde:

G es la concentración de glucosa corregida por el hematocrito;

I₁ es la primera corriente de prueba;

I₂ es la segunda corriente de prueba;

I₃ es la tercera corriente de prueba;

I₄ es la segunda corriente de prueba;

I₅ es la tercera corriente de prueba;

a y **b** son parámetros de ajuste que se derivan empíricamente;

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

$\left[\left(\frac{I_1}{I_2} \right)^{\left(a - b \frac{I_3}{I_4} \right)} x I_5 \right]$ frente a una concentración de glucosa de referencia; y

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

5
$$\left[\left(\frac{I_1}{I_2} \right)^{\left(a - b \frac{I_3}{I_4} \right)} x I_5 \right]$$
 frente a la concentración de glucosa de referencia.

10 En una realización en la que los voltajes de prueba primero y segundo se aplican a la tira reactiva tan pronto como se detecta un fluido de prueba, el primer parámetro de ajuste **a** puede ser de 9,5 a 10,5 y el segundo parámetro de ajuste **b** puede ser de 10,5 y 11,5. En otra realización en la que se aplican voltajes de prueba primero y segundo a la tira reactiva después de que se deja reaccionar el fluido de prueba durante un período de tiempo con la capa de reactivo, primer parámetro de ajuste **a** es de 31,5 a 32,5 y el segundo parámetro de ajuste **b** es de aproximadamente 53,5 y 54,5.

15 En otro ejemplo útil para comprender la invención, se proporciona un procedimiento para determinar una corriente de prueba corregida por hematocrito medible con un sistema que tiene una tira reactiva y un medidor. El procedimiento se puede lograr aplicando un primer voltaje de prueba entre un electrodo de referencia y un segundo electrodo de trabajo recubierto con una capa de reactivo y aplicando un segundo voltaje de prueba entre el electrodo de referencia y un primer electrodo de trabajo; medir una primera corriente de prueba, una segunda corriente de prueba, una tercera corriente de prueba y una cuarta corriente de prueba en el segundo electrodo de trabajo después de aplicar una muestra de sangre que contiene un analito a la tira reactiva; midiendo una quinta corriente de prueba en el primer electrodo de trabajo y determinando una corriente de prueba corregida por hematocrito a través de una relación de la primera corriente de prueba a la segunda corriente de prueba elevada a un término de potencia y multiplicando la relación por la quinta corriente de prueba, en la cual el término potencia es una función de un primer parámetro de ajuste y un segundo parámetro de ajuste.

20 En otra realización adicional, se proporciona un sistema de medición de analitos para medir al menos la concentración de glucosa en el fluido fisiológico de un usuario. El sistema incluye una tira reactiva y un medidor. La tira reactiva incluye un sustrato que tiene un electrodo de referencia, un primer electrodo de trabajo y un segundo electrodo de trabajo, todos los cuales están recubiertos con una capa de reactivo. Los electrodos están conectados a las correspondientes almohadillas de contacto. El medidor de analito tiene un circuito de prueba en conexión con un puerto de tira reactiva que recibe las almohadillas de contacto de la tira reactiva para que el medidor esté configurado para aplicar el primer y segundo voltajes de prueba al segundo y primer electrodo de trabajo respectivos después de la deposición de fluido fisiológico en el electrodos y para determinar una concentración de glucosa corregida por hematocrito a partir de las corrientes de prueba primera, segunda, tercera, cuarta y quinta medidas a intervalos discretos primero, segundo, tercero, cuarto y quinto después de la aplicación de los voltajes de prueba por el medidor.

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

30 **Breve descripción de los dibujos**

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

- 40 La figura 1A ilustra una realización de ejemplo de una vista superior de un sistema para medir una concentración de analito;
- La figura 1B ilustra una placa de circuito de ejemplo de los componentes eléctricos dispuestos en el dispositivo de medición de analitos de la figura 1A.
- 45 la figura 2 ilustra una realización de ejemplo de una vista despiezada en perspectiva de una tira reactiva;
- La figura 3 ilustra una realización de ejemplo de una vista superior de la tira reactiva mostrada en la figura 2;
- La figura 4 ilustra una realización de ejemplo de un esquema de los componentes funcionales del medidor mostrado en la figura 1A que forman una conexión eléctrica con la tira reactiva de las figuras 2 y 3;
- 50 La figura 5 ilustra una realización de ejemplo de un diagrama de flujo de un procedimiento para estimar una concentración de glucosa corregida por hematocrito usando el sistema mostrado en la figura 1A;
- La figura 6A ilustra una realización de ejemplo de un gráfico que muestra los voltajes de prueba aplicados por el medidor a la tira reactiva;
- La figura 6B ilustra una realización de ejemplo de un gráfico que muestra las corrientes de prueba generadas cuando los voltajes de prueba de la figura 6A se aplican a la tira reactiva;
- 55 La figura 7 ilustra otra realización de ejemplo de un diagrama de flujo de un procedimiento para estimar una concentración de glucosa corregida por hematocrito usando el sistema mostrado en la figura 1A;

La figura 8A ilustra una realización de ejemplo de un gráfico que muestra los voltajes de prueba aplicados por el medidor a la tira reactiva;

La figura 8B ilustra una realización de ejemplo de un gráfico que muestra las corrientes de prueba generadas cuando los voltajes de prueba de la figura 8A se aplican a la tira reactiva;

La figura 9 ilustra un gráfico de sesgo de los datos de prueba obtenidos con un algoritmo de corriente final;

La figura 10 ilustra un gráfico de sesgo de los datos de prueba obtenidos con un procedimiento de la presente invención en el que el voltaje de prueba se aplica a la tira reactiva como se muestra en la figura 6A; y

La figura 11 ilustra un gráfico de sesgo de los datos de prueba obtenidos con un procedimiento de la presente invención en el que el voltaje de prueba se aplica a la tira reactiva como se muestra en la figura 7A.

Descripción detallada de realizaciones ilustrativas

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

La figura 1A ilustra un sistema 100 para medir una concentración de analito en el que el sistema 100 puede incluir un medidor 102 y una tira reactiva 120. El medidor 102 puede incluir una pantalla 104, una carcasa 106, una pluralidad de botones de interfaz de usuario 108 y un puerto de tira 110. El medidor 102 puede incluir además circuitos electrónicos dentro del alojamiento 106 como se describe adicionalmente en relación con la figura 1B. Una porción proximal de la tira reactiva 120 puede insertarse en el puerto de tira 110. La pantalla 104 puede anunciar una concentración de analito, por ejemplo, concentración de glucosa, y puede usarse para mostrar una interfaz de usuario para indicar a un usuario cómo realizar una prueba. Como se usa aquí, el término "anunciar" y las variaciones en el término raíz indican que se puede proporcionar un anuncio por texto, audio, visual o una combinación de todos los modos de comunicación a un usuario, un cuidador del usuario o un proveedor de atención médica. La pluralidad de botones de interfaz de usuario 108 permite a un usuario operar el medidor 102 navegando a través del software de interfaz de usuario. La pantalla 104 puede incluir opcionalmente una luz de fondo.

La carcasa interior 106 dispuesta incluye, como se muestra en la figura 1B, una placa de circuito 150 con un microcontrolador 162 acoplado a una memoria 154, reloj 156, amplificador operacional 158 y conector de pantalla 160. El amplificador operacional 158 y el microcontrolador 162 están conectados operativamente a un conector de puerto de tira 152 con contactos 152a, 152b y 152b para contacto mecánico con pistas conductoras correspondientes en la tira reactiva 120. Para facilitar la comunicación con otros dispositivos de gestión de datos, se proporciona un módulo de transceptor inalámbrico 164 para permitir la comunicación bidireccional de datos almacenados en la memoria 154 de la unidad 100. En el otro lado de la placa de circuito 150 se proporciona una fuente de energía en forma de batería (no mostrada). También se puede proporcionar un puerto de datos. Debe tenerse en cuenta que la unidad de medidor 100 está preferiblemente dimensionada y configurada para ser portátil y el transceptor 164 puede usarse con una o ambas redes inalámbricas de corto alcance (por ejemplo, Bluetooth o Wi-Fi y similares) o un red inalámbrica de mayor alcance (por ejemplo, GSM, CDMA, 3G y similares).

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

El circuito amplificador operacional 158 puede ser dos o más amplificadores operacionales configurados para proporcionar una parte de la función de potencióstato y la función de medición de corriente. La función de potencióstato puede referirse a la aplicación de un voltaje de prueba entre al menos dos electrodos de una tira reactiva. La función de corriente puede referirse a la medición de una corriente de prueba resultante del voltaje de prueba aplicado a la tira reactiva 120. La medición de corriente puede realizarse con un convertidor de corriente a voltaje. El microcontrolador 162 puede tener la forma de un microprocesador de señal mixta (MSP) como, por ejemplo, el Texas Instrument MSP430F2419. El TI-MSP430F2419 se puede configurar para realizar también una parte de la función de potencióstato y la función de medición de corriente. Además, el MSP430F2419 también puede incluir memoria volátil y no volátil. En otra realización, muchos de los componentes electrónicos pueden integrarse con el microcontrolador en forma de un circuito integrado de aplicación específica (ASIC).

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

Las figuras 2 y 3 son vistas en perspectiva en despiece y vistas superiores ensambladas, respectivamente, de la tira reactiva 120, que puede incluir siete capas dispuestas sobre un sustrato 205. Las siete capas dispuestas sobre el sustrato 205 pueden ser una capa conductora 250, una capa de aislamiento 216, una capa de reactivo 218, una capa de adhesivo 260, una capa hidrofílica 270 y una capa superior 280. La tira reactiva 120 puede fabricarse en una serie de etapas donde la capa conductora 250, la capa de aislamiento 216, la capa de reactivo 218 y la capa de adhesivo 260 se depositan secuencialmente sobre el sustrato 205 usando, por ejemplo, un proceso de serigrafía. La capa hidrofílica 270 y la capa superior 280 pueden disponerse de un material en rollo y laminarse sobre el sustrato 205 como un laminado integrado o como capas separadas. La tira reactiva 120 tiene una porción distal 203 y una porción proximal 204, como se muestra en la figura 2.

La tira reactiva 120 puede incluir una cámara receptora de muestra 292 a través de la cual se puede extraer una muestra de sangre. La cámara receptora de muestra 292 puede incluir una entrada en un extremo proximal de la tira reactiva 120. Se incluye una salida o ventilación de aire en la capa hidrofílica 270, como se describirá a continuación. Se puede aplicar una muestra de sangre a la entrada para llenar una cámara receptora de muestra 292 para poder medir la concentración de analito. Los bordes laterales de una porción recortada de la capa adhesiva 260 ubicada adyacente a la capa de reactivo 218 define una pared de la cámara receptora de muestra 292, como se ilustra en la figura 2. Una porción inferior o "piso" de la cámara receptora de muestra 292 puede incluir una porción del sustrato 205, la capa conductora 250 y la capa de aislamiento 216. Una porción superior o "techo" de la cámara receptora de muestra 292 puede incluir la porción hidrofílica distal 282.

Para la tira reactiva 120, como se ilustra en la figura 2, el sustrato 205 puede usarse como una base para ayudar a soportar capas aplicadas posteriormente. El sustrato 205 puede estar en forma de una lámina de poliéster tal como un material de tetráftalato de polietileno (PET). El sustrato 205 puede estar en formato de rollo, nominalmente 350 micras de espesor por 370 milímetros de ancho y aproximadamente 60 metros de longitud.

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

Para la tira reactiva 120, como se ilustra en la figura 2, la capa conductora 250 puede incluir un electrodo de referencia 210, un primer electrodo de trabajo 212, un segundo electrodo de trabajo 214, una almohadilla de contacto de referencia 211, una primera almohadilla de contacto 213, una segunda almohadilla de contacto 215, una pista de electrodo de referencia 207, una primera pista de electrodo de trabajo 208 y una segunda pista de electrodo de trabajo 209. En la realización mostrada en la figura 2, el electrodo de referencia 210 está ubicado entre el primer electrodo de trabajo 212 y el segundo electrodo 214 de manera que se cruza entre los electrodos de trabajo primero y segundo 212 y 214 se minimizan.

La capa conductora 250 puede formarse a partir de una tinta de carbono. La almohadilla de contacto de referencia 211, la primera almohadilla de contacto 213 y la segunda almohadilla de contacto 215 pueden configurarse para conectarse eléctricamente a un medidor de prueba. La pista de electrodo de referencia 207 proporciona una ruta eléctricamente continua desde el electrodo de referencia 210 a la almohadilla de contacto de referencia 211. De manera similar, la primera pista de electrodo de trabajo 208 proporciona una ruta eléctricamente continua desde el primer electrodo de trabajo 212 a la primera almohadilla de contacto 213. De manera similar, la segunda pista de electrodo de trabajo 209 proporciona una vía eléctricamente continua desde el segundo electrodo de trabajo 214 hasta la segunda almohadilla de contacto 215.

La capa de aislamiento 216 puede incluir una abertura 217 que expone una porción del electrodo de referencia 210, el primer electrodo de trabajo 212 y el segundo electrodo de trabajo 214, que puede humedecerse con una muestra líquida. El área del primer electrodo de trabajo 212, el segundo electrodo de trabajo 214 y el electrodo de referencia 210 pueden definirse como el área expuesta a la muestra líquida. Además de definir un área de electrodo, la capa de aislamiento 216 evita que una muestra de líquido toque las pistas de electrodo 207, 208 y 209. Se cree que el área funcional de un electrodo de trabajo debe definirse con precisión porque la magnitud de la

corriente de prueba es directamente proporcional al área efectiva del electrodo. Como ejemplo, la capa de aislamiento 216 puede ser tinta Ercon E6110-116 Jet Black Insulayer™ que puede comprarse en Ercon, Inc. La tira reactiva en este punto puede tratarse con plasma. El plasma es creado por CA de alto voltaje a temperaturas y presiones atmosféricas. El plasma resultante, que consiste en partículas ionizadas y altamente energéticas, es arrastrado corriente abajo en una corriente de aire para impactar el sustrato. El tratamiento con plasma se utiliza para modificar la superficie de los electrodos basados en carbón serigrafiados. Se cree que esta modificación de la superficie aumenta la actividad electroquímica de la superficie de carbono y aumenta la energía de la superficie de las capas impresas permitiendo una mejor adhesión entre ellas y las capas impresas posteriormente. También se cree que el tratamiento con plasma mejora la electroquímica de la superficie de carbono, lo que hace que la reacción con el mediador sea más ideal como parte de la reacción electroquímica durante un ciclo de medición.

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

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

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

En una realización, el área de la capa de reactivo 218 es suficientemente grande para cubrir el área completa del electrodo de referencia 210, el primer electrodo de trabajo 212 y el segundo electrodo de trabajo 214. La capa de reactivo 218 incluye un ancho y una longitud que es suficientemente grande para al menos tener en cuenta para el área de electrodo más grande que puede usarse en la tira reactiva 120. El ancho de la capa de reactivo 218 puede ser de aproximadamente 2 milímetros, que es más del doble del ancho de la abertura rectangular 217.

La capa adhesiva 260 incluye una primera almohadilla adhesiva 262, una segunda almohadilla adhesiva 264 y una tercera almohadilla adhesiva 266 y puede disponerse en la tira reactiva 120 después de la deposición de la capa de reactivo 218. Las porciones de la capa adhesiva 260 pueden alinearse para estar inmediatamente adyacentes a, táctil o parcialmente solapada con la capa de reactivo 218. La capa de adhesivo 260 puede incluir un adhesivo sensible a la presión de copolímero acrílico a base de agua que está disponible comercialmente. La capa adhesiva 260 está dispuesta sobre una porción de la capa de aislamiento 216, la capa conductora 250 y el sustrato 205. La capa adhesiva 260 une la capa hidrofílica 270 a la tira reactiva 120.

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

La capa final que se añadirá a la tira reactiva 120 es la capa superior 280, como se ilustra en la figura 2. La capa superior 280 puede incluir una porción transparente 282 y una porción opaca 284. La capa superior 280 está dispuesta y adherida a la capa hidrofílica 270. Capa superior 280 puede ser un poliéster que tiene un revestimiento adhesivo en un lado. Debe observarse que la porción transparente 282 se superpone sustancialmente a la porción hidrofílica distal 272, lo que permite al usuario confirmar visualmente que la cámara receptora de muestra 292 puede estar suficientemente llena. La porción opaca 238 ayuda al usuario a observar un alto grado de contraste entre un fluido coloreado tal como, por ejemplo, sangre dentro de la cámara receptora de muestra 292 y la porción opaca 284.

La figura 4 muestra un esquema simplificado del medidor 102 en interfaz con la tira reactiva 120. El medidor 102 puede incluir un conector de referencia 180, un primer conector 182 y un segundo conector 184, que forman respectivamente una conexión eléctrica al contacto de referencia 211, primer contacto 213 y segundo contacto 215. Los tres conectores antes mencionados son parte del puerto de la tira 110. Al realizar una prueba, una primera fuente de voltaje de prueba 186 (del circuito de la figura 1B) puede aplicar un voltaje de prueba V_{WE2} entre el segundo electrodo de trabajo 214 y el electrodo de referencia 210. Como resultado de la tensión de prueba V_{WE2} , el

medidor 102 puede medir una corriente de prueba V_{WE2} en el segundo electrodo de trabajo. De manera similar, una segunda fuente de voltaje de prueba 188 (del circuito de la figura 1B) aplica un voltaje de prueba V_{WE1} entre el primer electrodo de trabajo 212 y el electrodo de referencia 210. Como resultado del voltaje de prueba V_{WE1} , el medidor 102 puede medir una corriente de prueba V_{WE1} . En una realización, prueba de voltaje V_{WE2} y segundo voltaje de prueba V_{WE1} puede ser casi igual.

Con referencia a la figura 5, a continuación se describirá un procedimiento 300 para determinar una concentración de analito corregida por hematocrito (por ejemplo, glucosa) que usa el medidor 102 y las tiras reactivas 120 mencionadas anteriormente.

En la etapa de ejemplo 310, se proporcionan el medidor 102 y la tira reactiva 120. El medidor 102 puede incluir circuitos electrónicos que pueden usarse para aplicar un primer y segundo voltaje de prueba a la tira reactiva y para medir la corriente que fluye a través del segundo electrodo de trabajo 214 y el primer electrodo de trabajo 212, respectivamente. El medidor 102 también puede incluir un procesador de señal con un conjunto de instrucciones para el procedimiento de determinación de una concentración de analito en una muestra de fluido como se describe en este documento. En una realización, el analito es glucosa en sangre.

La figura 6A es un gráfico de ejemplo de un voltaje de prueba aplicado a la tira reactiva 120. Antes de aplicar una muestra de fluido a la tira reactiva 120, el medidor de prueba 102 está en un modo de detección de fluido en el que se aplica un primer voltaje de prueba de aproximadamente 400 milivoltios entre segundo electrodo de trabajo 214 y electrodo de referencia 210. Un segundo voltaje de prueba de aproximadamente 400 milivoltios se aplica preferiblemente simultáneamente entre el primer electrodo de trabajo 212 y el electrodo de referencia 210. Alternativamente, el segundo voltaje de prueba también se puede aplicar simultáneamente, de modo que un intervalo de tiempo de la aplicación del primer voltaje de prueba se superpone con un intervalo de tiempo en la aplicación del segundo voltaje de prueba. El medidor de prueba puede estar en modo de detección de fluido durante el intervalo de tiempo de detección de fluido t_{FD} antes de la detección de fluido fisiológico a tiempo t_0 . En el modo de detección de fluido, el medidor de prueba 120 determina cuándo se aplica un fluido a la tira reactiva 120 en la etapa de ejemplo 320 de modo que el fluido humedezca el segundo electrodo de trabajo 214 y el electrodo de referencia 210. Una vez que el medidor de prueba 120 reconoce que el fluido fisiológico se ha aplicado porque de, por ejemplo, un aumento suficiente en la corriente de prueba medida en el segundo electrodo de trabajo 214, el medidor de prueba 120 asigna un segundo marcador cero en el momento t_0 e inicia el intervalo de tiempo de prueba t_T . Al finalizar el intervalo de tiempo de prueba t_T , Se elimina el voltaje de prueba. Para simplificar, la figura 6A solo muestra el primer voltaje de prueba aplicado a la tira reactiva 120.

La figura 6B es un gráfico de ejemplo de transitorios de corriente (es decir, la respuesta de corriente eléctrica medida en nanoamperios en función del tiempo) que se miden cuando los voltajes de prueba de la figura 6A se aplican a la tira reactiva 120. Corrientes de prueba I_i obtenido a partir de los transitorios actuales son generalmente indicativos de la concentración de analito en la muestra como se describirá en la etapa de ejemplo 370 a continuación. Con referencia a las Figuras 5 y 6A, en la etapa de ejemplo 330, se aplica el primer voltaje de prueba entre el segundo electrodo de trabajo 214 y el electrodo de referencia 210 y se aplica un segundo voltaje de prueba entre el primer electrodo de trabajo 212 y el electrodo de referencia 210 en el momento t_0 . En la etapa de ejemplo 340, una primera corriente de prueba I_1 , una segunda corriente de prueba I_2 , una tercera corriente de prueba I_3 y una cuarta corriente de prueba I_4 se miden a veces t_2, t_3, t_4 y t_5 , respectivamente, en el segundo electrodo de trabajo 214. Estas corrientes I_i donde $i = 1, 2, 3, 4 \dots n$ se almacenan o registran en la unidad de memoria del medidor para su análisis. En la etapa de ejemplo 340, una quinta prueba de corriente I_5 también se mide en el tiempo t_6 en el primer electrodo de trabajo 212. Los voltajes de prueba primero y segundo aplicados a la tira reactiva 120 son generalmente de aproximadamente +100 milivoltios a aproximadamente +600 milivoltios. En una realización en la que los electrodos incluyen tinta de carbón y el mediador es ferricianuro, el voltaje de prueba es de aproximadamente +400 milivoltios. Otras combinaciones de mediador y material de electrodo requerirán diferentes voltajes de prueba. La duración de los voltajes de prueba es generalmente de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 segundos después de un período de reacción y típicamente es de aproximadamente 3 segundos después de un período de reacción. Por lo general, el tiempo t_i se mide en relación con el tiempo t_0 . En la práctica, cada corriente de prueba I_i es el promedio de un conjunto de mediciones obtenidas en un intervalo corto, por ejemplo, cinco mediciones obtenidas en intervalos de 0.01 segundos a partir de t_{i+1} , donde i oscila entre 1 y al menos 6.

Con referencia a la figura 5 en la etapa de ejemplo 350, se determina una concentración de glucosa corregida por hematocrito con lo siguiente:

$$G = \frac{\left[\left(\frac{I_1}{I_2} \right)^{\left(a - b \frac{t_3}{t_4} \right)} x I_5 \right] - \text{intersección}}{\text{pendiente}} \quad (I)$$

dónde:

G es la concentración de glucosa corregida por el hematocrito;

5 I_1 es la primera corriente de prueba;

I_2 es la segunda corriente de prueba;

10 I_3 es la tercera corriente de prueba;

I_4 es la segunda corriente de prueba;

I_5 es la tercera corriente de prueba;

15 **a** y **b** son parámetros de ajuste que se derivan empíricamente;

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

20
$$\left[\left(\frac{I_1}{I_2} \right)^{\left(a - b \frac{I_3}{I_4} \right)} \times I_5 \right]$$
 frente a una concentración de glucosa de referencia; y

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

30
$$\left[\left(\frac{I_1}{I_2} \right)^{\left(a - b \frac{I_3}{I_4} \right)} \times I_5 \right]$$
 frente a la concentración de glucosa de referencia.

35 En una realización, primera corriente de prueba I_1 puede medirse entre 0,98 segundos y 1,00 segundos después del tiempo t_0 , segunda prueba de corriente I_2 puede medirse en 1.98 segundos a 2.00 segundos después del tiempo t_0 , tercera prueba de corriente I_3 puede medirse a 2,43 segundos a 2,45 segundos después del tiempo t_0 , la cuarta corriente de prueba se puede medir a 2,61 segundos a 2,63 segundos después del tiempo t_0 y la corriente de la quinta prueba puede medirse entre 2,70 segundos y 2,72 segundos después del tiempo t_0 .

40 En una realización, **a** es un primer parámetro de ajuste de 9,9 a 10,2 y **b** es un segundo parámetro de ajuste de 10,8 a 11,2.

En la etapa 360, la concentración de glucosa corregida por el hematocrito se anuncia en el medidor 102.

45 Con referencia a la figura 7, se describirá ahora otro procedimiento 400 para determinar una concentración de analito corregida por hematocrito (por ejemplo, glucosa) que usa el medidor 102 y las tiras reactivas 120 mencionadas anteriormente.

50 En la etapa de ejemplo 410, se proporcionan el medidor 102 y la tira reactiva 120. El medidor 102 puede incluir circuitos electrónicos que pueden usarse para aplicar un primer y segundo voltaje de prueba a la tira reactiva y para medir la corriente que fluye a través del segundo electrodo de trabajo 214 y el primer electrodo de trabajo 212, respectivamente. El medidor 102 también puede incluir un procesador de señal con un conjunto de instrucciones para el procedimiento de determinación de una concentración de analito en una muestra de fluido como se describe en este documento. En una realización, el analito es glucosa en sangre.

55 La figura 8A es un gráfico de ejemplo de un voltaje de prueba aplicado a la tira reactiva 120. Antes de aplicar una muestra de fluido a la tira reactiva 120, el medidor de prueba 102 está en un modo de detección de fluido en el que se aplica un primer voltaje de prueba de aproximadamente 400 milivoltios entre segundos electrodo de trabajo 214 y electrodo de referencia 210. También se aplica un segundo voltaje de prueba de aproximadamente 400 milivoltios entre el primer electrodo de trabajo 212 y el electrodo de referencia 210. En la etapa de ejemplo 420, la muestra de fluido se aplica a la tira reactiva 100 en t_0 y se deja reaccionar con la capa de reactivo 218 durante un período de reacción t_R . La presencia de muestra en la zona de reacción de la tira reactiva 120 se determina midiendo la corriente que fluye a través del segundo electrodo de trabajo 214. El comienzo del período de reacción t_R se determina que comienza cuando la corriente que fluye a través del segundo electrodo de trabajo 214 alcanza un valor deseado, típicamente alrededor de 150 nanoamperios (no mostrados), en cuyo punto se aplica un voltaje de prueba de aproximadamente cero milivoltios entre el segundo electrodo de trabajo 214 y el electrodo de referencia 210 y entre primer electrodo de trabajo 212 y electrodo de referencia 210. Periodo de reacción t_R es típicamente de

aproximadamente 2 a aproximadamente 4 segundos después del inicio de la medición y es más típicamente aproximadamente 3 segundos después del inicio de la medición, es decir, después t_1 . En la etapa de ejemplo 430, después del período de reacción t_R , los voltajes de prueba primero y segundo se aplican a la tira reactiva 120 a t_1 por un tiempo total de prueba t . Para simplificar, la figura 8A solo muestra el primer voltaje de prueba aplicado a la tira reactiva 120.

La figura 8B es un gráfico de ejemplo de transitorios de corriente que se miden cuando los voltajes de prueba de la figura 8A se aplican a la tira reactiva 120. Corrientes de prueba I_i obtenido a partir de transitorios actuales es generalmente indicativo de la concentración de analito en la muestra como se describirá en la etapa de ejemplo 470 a continuación. Con referencia a las Figuras 7 y 8A, en la etapa de ejemplo 440, después de aplicar los voltajes de prueba primero y segundo a la tira reactiva 120 en el momento t_1 , una primera corriente de prueba I_1 , una segunda corriente de prueba I_2 , una tercera corriente de prueba I_3 y una cuarta corriente de prueba I_4 se miden a veces t_2, t_3, t_4 y t_5 , respectivamente, en el segundo electrodo de trabajo 214. En la etapa de ejemplo 440, una quinta corriente de prueba I_5 también se mide en el tiempo t_6 en el primer electrodo de trabajo 212. Los voltajes de prueba primero y segundo aplicados a la tira reactiva 120 son generalmente de aproximadamente +100 milivoltios a aproximadamente +600 milivoltios. En una realización en la que los electrodos son tinta de carbón y el mediador es ferricianuro, los voltajes de prueba son aproximadamente +400 milivoltios. Otras combinaciones de mediador y material de electrodo pueden requerir diferentes voltajes de prueba. La duración de los voltajes de prueba es generalmente de aproximadamente 4 y 6 segundos después de un período de reacción y típicamente es de aproximadamente 5 segundos después de un período de reacción. Por lo general, el tiempo t_i se mide en relación con el tiempo t_1 . En la práctica, cada corriente de prueba I_i es el promedio de un conjunto de mediciones obtenidas en un intervalo corto, por ejemplo, cinco mediciones obtenidas en intervalos de 0.01 segundos a partir de t_{i+1} , donde I oscila entre 1 y 6.

Con referencia a la figura 7, en la etapa de ejemplo 470, se puede determinar una concentración de glucosa corregida por hematocrito con la Ecuación 1 como se describió anteriormente.

En una realización, primera corriente de prueba I_1 puede medirse a 3,37 segundos a 3,39 segundos después del período de reacción t_R , segunda prueba de corriente I_2 puede medirse a 3,46 segundos a 3,48 segundos después del período de reacción t_R , tercera prueba de corriente I_3 puede medirse entre 3,54 segundos y 3,56 segundos después del período de reacción t_R , La cuarta corriente de prueba puede medirse entre 4,05 segundos y 4,07 segundos después del período de reacción t_R y la quinta corriente de prueba puede medirse entre 4,08 segundos y 4,10 segundos después del período de reacción t_R .

En una realización, a es un primer parámetro de ajuste de 31 a 33 y B es un segundo parámetro de ajuste de 53 a 55.

En la etapa 480, la concentración de glucosa corregida por el hematocrito se anuncia en el medidor 102.

EJEMPLO 1: Determinación de la concentración de glucosa corregida por hematocrito en la que no se permite ningún período de reacción para que una muestra de fluido reaccione con la capa de reactivo.

Se analizó un lote de tiras reactivas con 2118 muestras de sangre completa que tenían tres concentraciones diferentes de glucosa (es decir, 50 mg/dl, 240 mg/dl y 450 mg/dl) y niveles de hematocrito que oscilaban entre el 30 y el 55%. Las corrientes de prueba se midieron en el segundo electrodo de trabajo a 0,99, 1,99, 2,44 y 2,62 segundos y en el primer electrodo de trabajo a 2,71 segundos. La concentración de glucosa corregida por el hematocrito se determinó para cada punto de datos como se describió previamente con el procedimiento 300 (es decir, sin período de reacción antes de la aplicación de los voltajes de prueba). Parámetros de ajuste derivados empíricamente a y b con valores de 10,05 y 10,99, respectivamente, se usaron en la Ecuación 1 para determinar la concentración de glucosa corregida por el hematocrito junto con una pendiente derivada empíricamente de 0,0136 y una intersección de 0,312.

También se determinó una concentración de glucosa no corregida para más de dos mil muestras de sangre completa (específicamente alrededor de 2122 muestras) que tienen tres concentraciones de glucosa diferentes (es decir, 50 mg/dl, 240 mg/dl y 450 mg/dl) y niveles de hematocrito que varían de 30 a 55%. Se usó el mismo lote de tiras reactivas. Se midió y registró una corriente de prueba a los 5 segundos (en lo sucesivo denominada "corriente final") para cada muestra. La concentración de glucosa no corregida se determinó a partir de una tabla de curva de calibración almacenada en el medidor. Se puede generar una curva de calibración a partir de los datos de la corriente final graficando la corriente final en función de la concentración de glucosa conocida medida en un instrumento de referencia.

EJEMPLO 2: Determinación de la concentración de glucosa corregida por hematocrito en la que se permite que una muestra de fluido reaccione con la capa de reactivo durante un período de reacción.

El mismo lote de tiras reactivas que se usó en el Ejemplo 1 se probó con aproximadamente 2150 muestras de sangre completa que tienen tres concentraciones diferentes de glucosa (es decir, 50 mg/dl, 240 mg/dl y 450 mg/dl) y niveles de hematocrito que varían de aproximadamente el 30% a aproximadamente el 55%. Las corrientes de

prueba se midieron en el segundo electrodo de trabajo a aproximadamente 3,4, 3,5, 3,6 y 4,1 segundos y en el primer electrodo de trabajo a 4,1 segundos. La concentración de glucosa corregida por el hematocrito se determinó para cada punto de datos como se describió anteriormente con el procedimiento 400 (es decir, el período de reacción antes de la aplicación de los voltajes de prueba). Parámetros de ajuste derivados empíricamente **a** y **b** que tenían valores de aproximadamente 32,03 y 53,96, respectivamente, se usaron en la Ecuación 1 para determinar la concentración de glucosa corregida por el hematocrito junto con una pendiente derivada empíricamente de aproximadamente 0,0103 y una intersección de aproximadamente 0,377.

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

$$\text{Sesgo}_{abs} = G_{calculado} - G_{referencia} \text{ para } G_{referencia} \text{ menos de } 75 \text{ mg/dl de glucosa y } \text{Sesgo}_{\%} = \frac{G_{calculado} - G_{referencia}}{G_{referencia}}$$

para $G_{referencia}$ mayor o igual a 75 mg/dl de glucosa
 dónde **Sesgo_{abs}** es el sesgo absoluto, % Sesgo es un sesgo porcentual, **G_{calculado}** es la concentración de glucosa determinada por uno de los tres procedimientos descritos en los Ejemplos 1 y 2 y **G_{referencia}** es la concentración de glucosa de referencia.

Las figuras 9, 10 y 11 ilustran gráficas de sesgo de sesgo frente a porcentaje de hematocrito. La figura 9 ilustra el gráfico de sesgo de datos en el que se usó la corriente final para determinar la concentración de glucosa. La figura 10 ilustra el gráfico de sesgo de datos según lo determinado por el procedimiento 300 (es decir, sin período de reacción antes de la aplicación de los voltajes de prueba). La figura 11 ilustra el gráfico de sesgo de datos determinado por el procedimiento 400 (es decir, el período de reacción antes de la aplicación de los voltajes de prueba).

Los datos de las Figuras 9, 10 y 11 también pueden presentarse como un porcentaje que cae dentro de los diferentes criterios de sesgo de la ISO (Organización Internacional de Normalización), como se ilustra en la Tabla 1 a continuación.

Tabla 1: Resumen de los resultados de sesgo

| Criterios de sesgo ISO Aprox. (%) | Porcentaje dentro de los criterios de sesgo para el algoritmo de punto final | Porcentaje dentro de los criterios de sesgo para el procedimiento 300 | Porcentaje dentro de los criterios de sesgo para el procedimiento 400 |
|-----------------------------------|--|---|---|
| +/- 20 | 96,7 | 100 | 99,7 |
| +/- 15 | 84,0 | 97,4 | 96,0 |
| +/- 10 | 68,4 | 85,7 | 83,3 |

Los datos en la Tabla 1 indican un aumento en el porcentaje de datos que cae dentro de cada criterio de sesgo ISO cuando se utilizan los procedimientos 300 y 400 para corregir los datos para el efecto del hematocrito.

En conclusión, el sistema y los procedimientos descritos e ilustrados en el presente documento se usan para determinar una concentración de glucosa corregida por hematocrito. Por lo tanto, el resultado de glucosa obtenido con el ejemplo de sistema y procedimiento sujeto se cree que es más preciso.

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

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para determinar una concentración de glucosa de una muestra de fluido medible con un sistema (100) que tiene una tira reactiva (120) y un medidor (102) que tiene un circuito de prueba que incluye un microprocesador (162), comprendiendo el procedimiento:

aplicar, con el circuito de prueba, un primer voltaje de prueba entre un electrodo de referencia (210) y un segundo electrodo de trabajo (214) recubierto con una capa de reactivo de la tira reactiva y aplicando un segundo voltaje de prueba entre el electrodo de referencia (210) y un primer electrodo de trabajo (212) recubierto con una capa de reactivo, en el que los voltajes de prueba primero y segundo se aplican tan pronto como se detecta la muestra de fluido en la tira reactiva;

determinar, con el microprocesador, una concentración de glucosa basada en las corrientes de prueba primera, segunda, tercera y cuarta medidas en el segundo electrodo de trabajo y una quinta corriente de prueba medida en el primer electrodo de trabajo, en donde la primera, segunda, tercera, cuarta y quinta prueba las corrientes se miden a intervalos discretos primero, segundo, tercero, cuarto y quinto después de la aplicación de los voltajes de prueba por el medidor; y

anunciar la concentración de glucosa, en la cual la concentración de glucosa comprende un valor obtenido con una ecuación de la forma:

$$G = \frac{\left[\left(\frac{I_1}{I_2} \right)^{\left(a - b \frac{I_3}{I_4} \right)} x I_5 \right] - \text{intersección}}{\text{pendiente}}$$

donde: G es la concentración de glucosa; I₁ es la primera corriente de prueba; I₂ es la segunda corriente de prueba; I₃ es la tercera corriente de prueba; I₄ es la cuarta corriente de prueba; I₅ es la quinta corriente de prueba; a es un primer parámetro de ajuste y b es un segundo parámetro de ajuste; la intersección es un valor de intersección determinado a partir de una regresión lineal de una gráfica de

$$\left[\left(\frac{I_1}{I_2} \right)^{\left(a - b \frac{I_3}{I_4} \right)} x I_5 \right] \text{ frente a una concentración de glucosa de referencia; y}$$

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

$$\left[\left(\frac{I_1}{I_2} \right)^{\left(a - b \frac{I_3}{I_4} \right)} x I_5 \right] \text{ frente a la concentración de glucosa de referencia.}$$

2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la primera corriente de prueba se mide de 0,98 a 1,00 segundos después del inicio de la medición.

3. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la segunda corriente se mide de 1,98 a 2,00 segundos después del inicio de la medición.

4. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la tercera corriente se mide de 2,43 a 2,45 segundos después del inicio de la medición.

5. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la cuarta corriente se mide de 2,61 a 2,63 segundos después del inicio de la medición.

6. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la quinta corriente se mide de 2,70 a 2,72 segundos después del inicio de la medición.

7. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el primer parámetro de ajuste es de 9,5 a 10,5 y el segundo parámetro de ajuste es de 10,5 a 11,5.

8. Un procedimiento para determinar una concentración de glucosa de una muestra de fluido medible con un sistema (100) que tiene una tira reactiva (120) y un medidor (102) que tiene un circuito de prueba que incluye un microprocesador (162), comprendiendo el procedimiento:

- 5 aplicar, con el circuito de prueba, un primer voltaje de prueba entre un electrodo de referencia (210) y un segundo electrodo de trabajo (214) recubierto con una capa de reactivo de la tira reactiva y aplicando un segundo voltaje de prueba entre el electrodo de referencia (210) y un primer electrodo de trabajo (212) recubierto con una capa de reactivo, en el que los voltajes de prueba primero y segundo se aplican después de que la muestra de fluido se aplica a la tira reactiva y se deja reaccionar con las capas de reactivo de la tira reactiva durante un período de reacción;
- 10 determinar, con el microprocesador, una concentración de glucosa basada en las corrientes de prueba primera, segunda, tercera y cuarta medidas en el segundo electrodo de trabajo y una quinta corriente de prueba medida en el primer electrodo de trabajo, en donde la primera, segunda, tercera, cuarta y quinta prueba las corrientes se miden a intervalos discretos primero, segundo, tercero, cuarto y quinto después del período de reacción; y
- 15 anunciar la concentración de glucosa, en la cual la concentración de glucosa comprende un valor obtenido con una ecuación de la forma:

$$G = \frac{\left[\left(\frac{I_1}{I_2} \right)^{\left(a - b \frac{I_3}{I_4} \right)} x I_5 \right] - \text{intersección}}{\text{pendiente}}$$

donde: G es la concentración de glucosa; I₁ es la primera corriente de prueba; I₂ es la segunda corriente de prueba; I₃ es la tercera corriente de prueba; I₄ es la cuarta corriente de prueba; I₅ es la quinta corriente de prueba; a es un primer parámetro de ajuste y b es un segundo parámetro de ajuste; la intersección es un valor de intersección determinado a partir de una regresión lineal de una gráfica de

$$\left[\left(\frac{I_1}{I_2} \right)^{\left(a - b \frac{I_3}{I_4} \right)} x I_5 \right] \text{ frente a una concentración de glucosa de referencia; y}$$

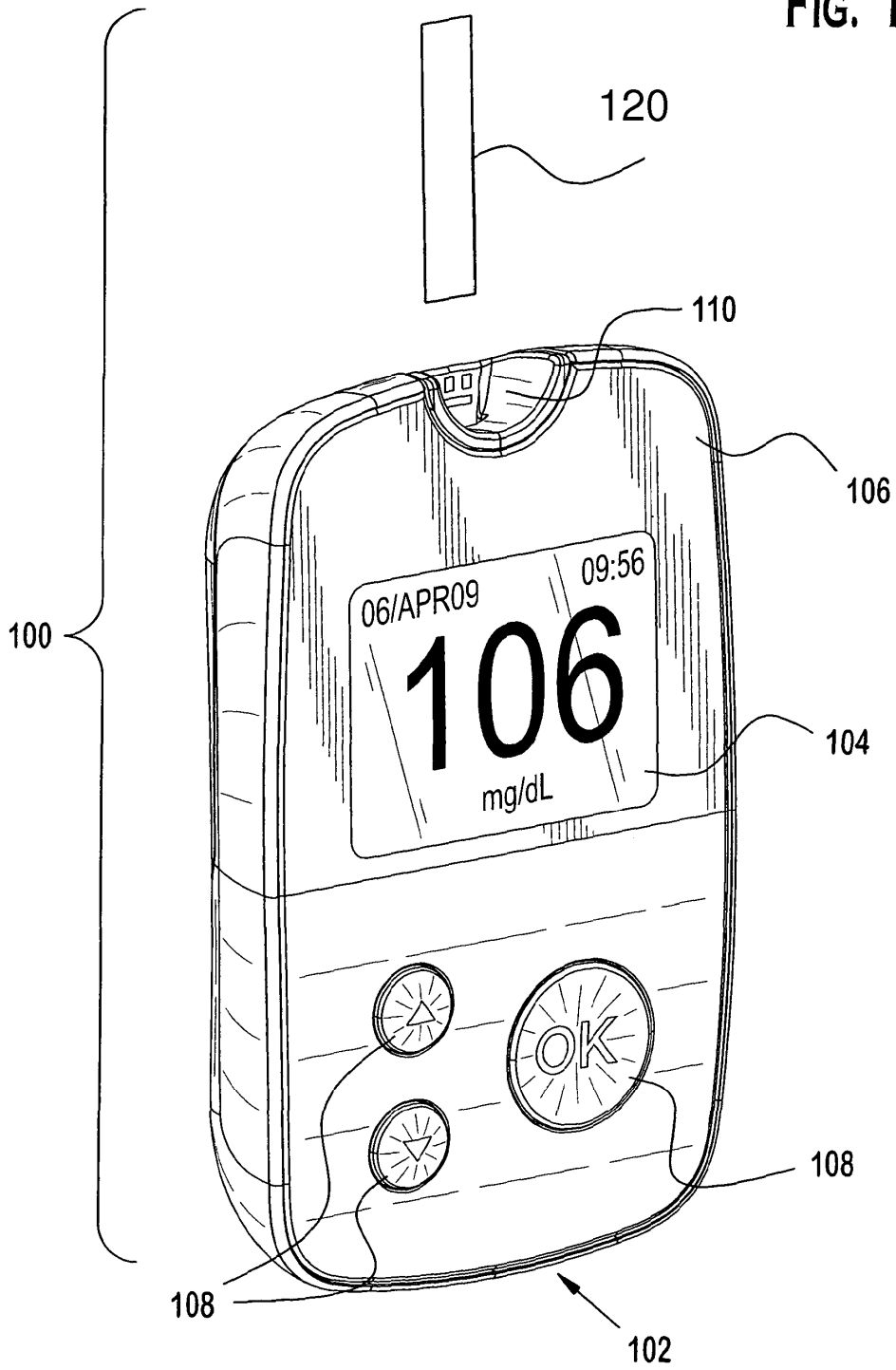
la pendiente es un valor de pendiente determinado a partir de una regresión lineal de un gráfico de

$$\left[\left(\frac{I_1}{I_2} \right)^{\left(a - b \frac{I_3}{I_4} \right)} x I_5 \right] \text{ frente a la concentración de glucosa de referencia.}$$

9. El procedimiento de la reivindicación 8, en el que la primera corriente de prueba se mide de 3,37 a 3,39 segundos después del período de reacción.
10. El procedimiento de la reivindicación 8, en el que la segunda corriente se mide de 3,46 a 3,48 segundos después del período de reacción.
11. El procedimiento de la reivindicación 8, en el que la tercera corriente se mide de 3,54 a 3,56 segundos después del período de reacción.
12. El procedimiento de la reivindicación 8, en el que la cuarta corriente se mide de 4,05 a 4,07 segundos después del período de reacción.
13. El procedimiento de la reivindicación 8, en el que la quinta corriente se mide de 4,08 a 4,10 segundos después del período de reacción.
14. El procedimiento de la reivindicación 1 o la reivindicación 8, en el que el electrodo de referencia, el primer electrodo y los segundos electrodos están dispuestos en un solo plano.
15. Un sistema de medición de analito (100) para medir la concentración de glucosa en el fluido fisiológico de un usuario, el sistema comprende un medidor de analito (102) que tiene un microprocesador (162) y un circuito de prueba en conexión con un puerto de tira reactiva (110) que recibe las almohadillas de contacto (211, 213, 215) de

una tira reactiva (120) para que el medidor esté configurado para realizar las etapas del procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.

FIG. 1A



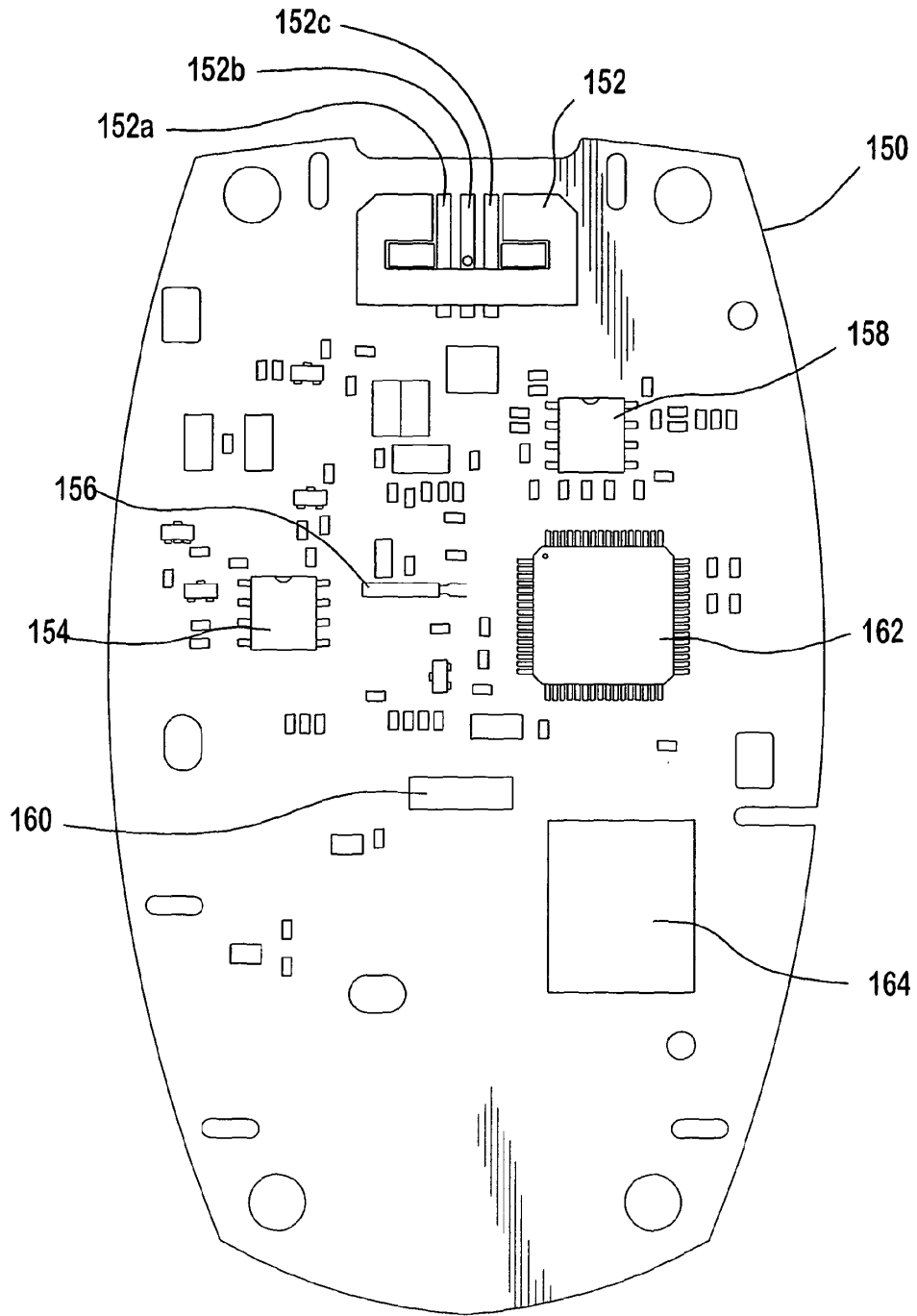


FIG. 1B

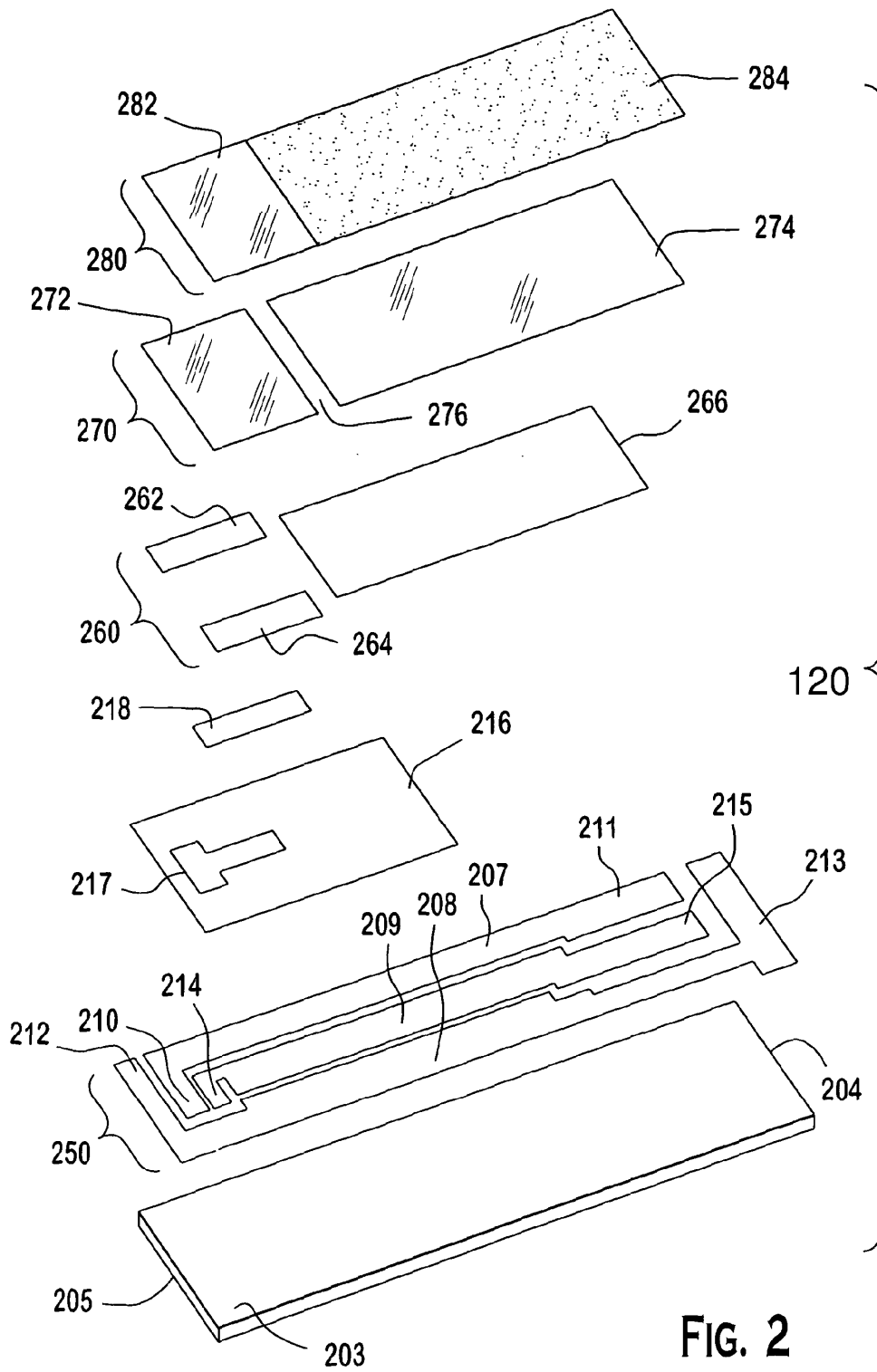


FIG. 2

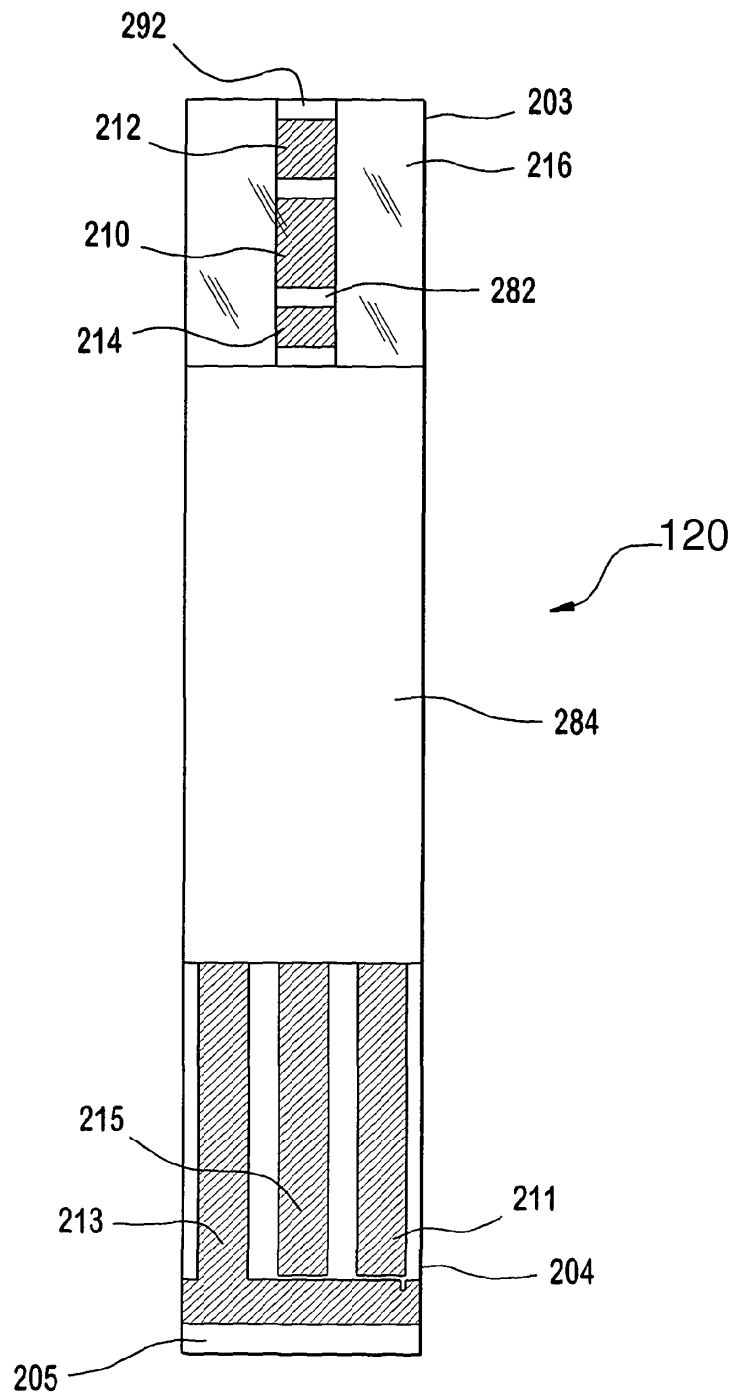


FIG. 3

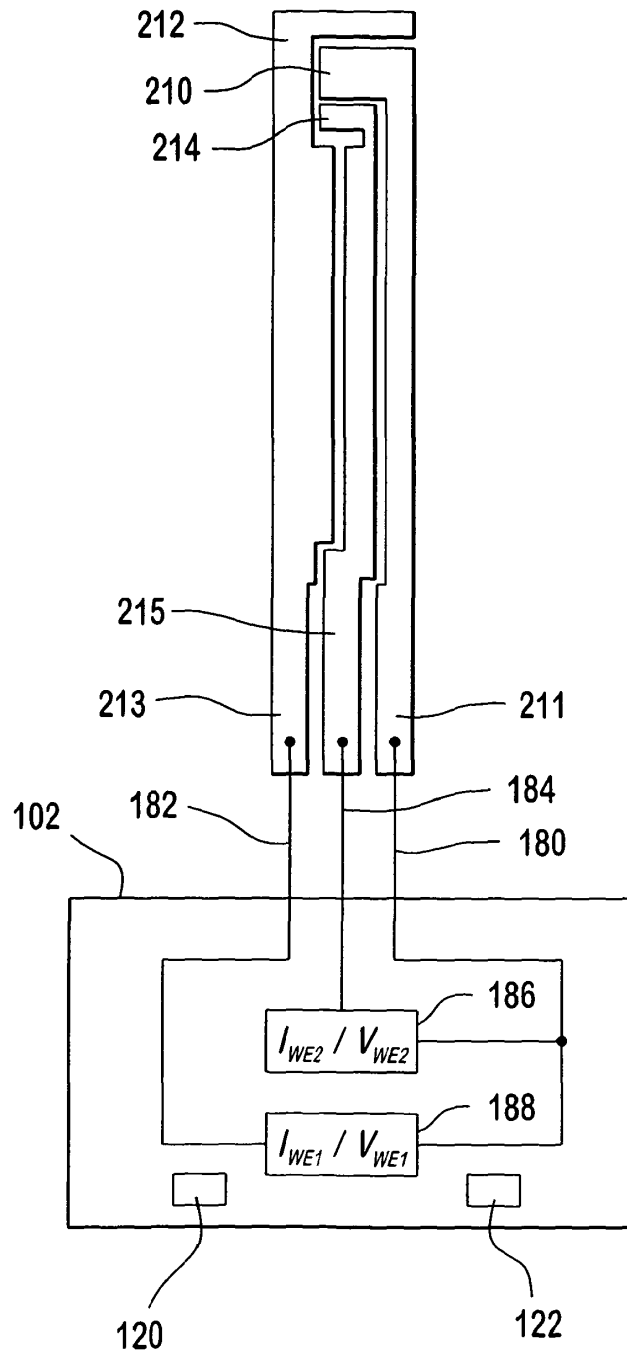


FIG. 4

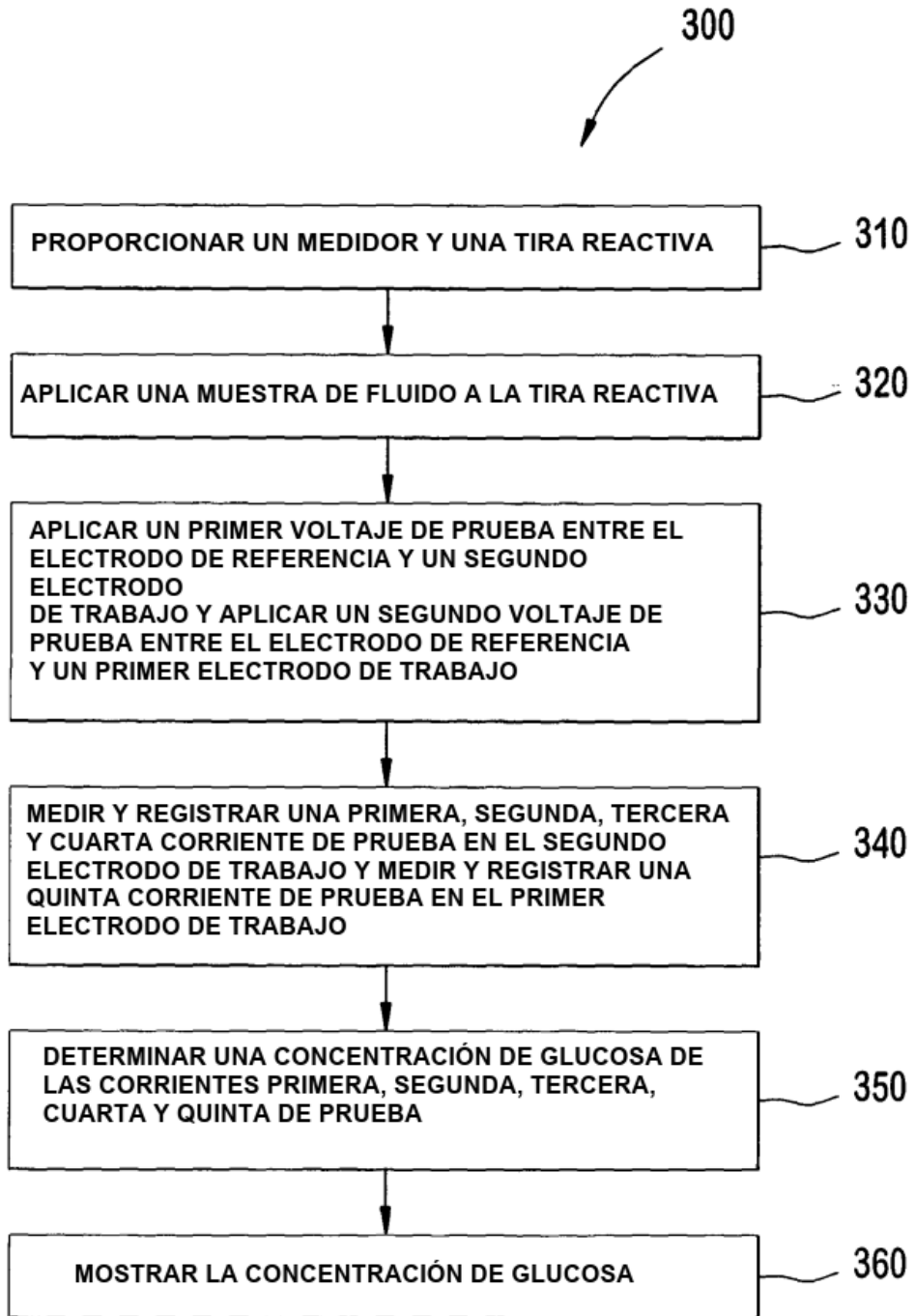


FIG. 5

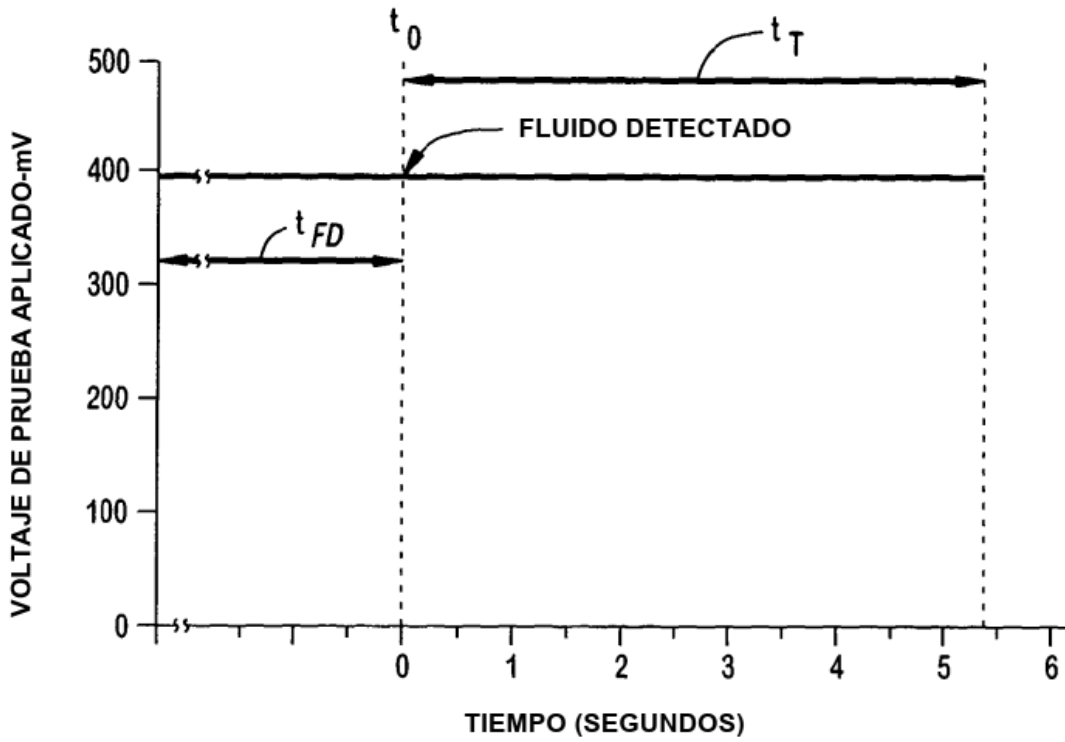


FIG. 6A

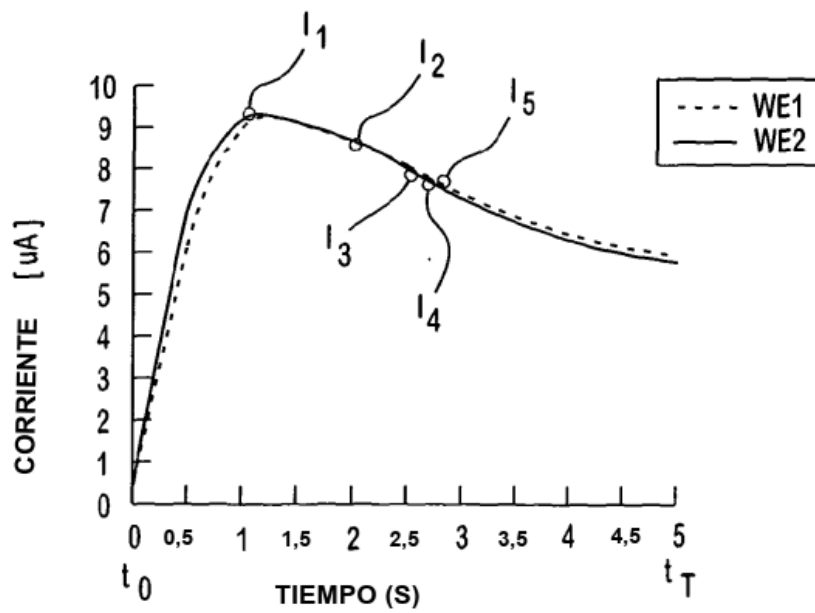


FIG. 6B

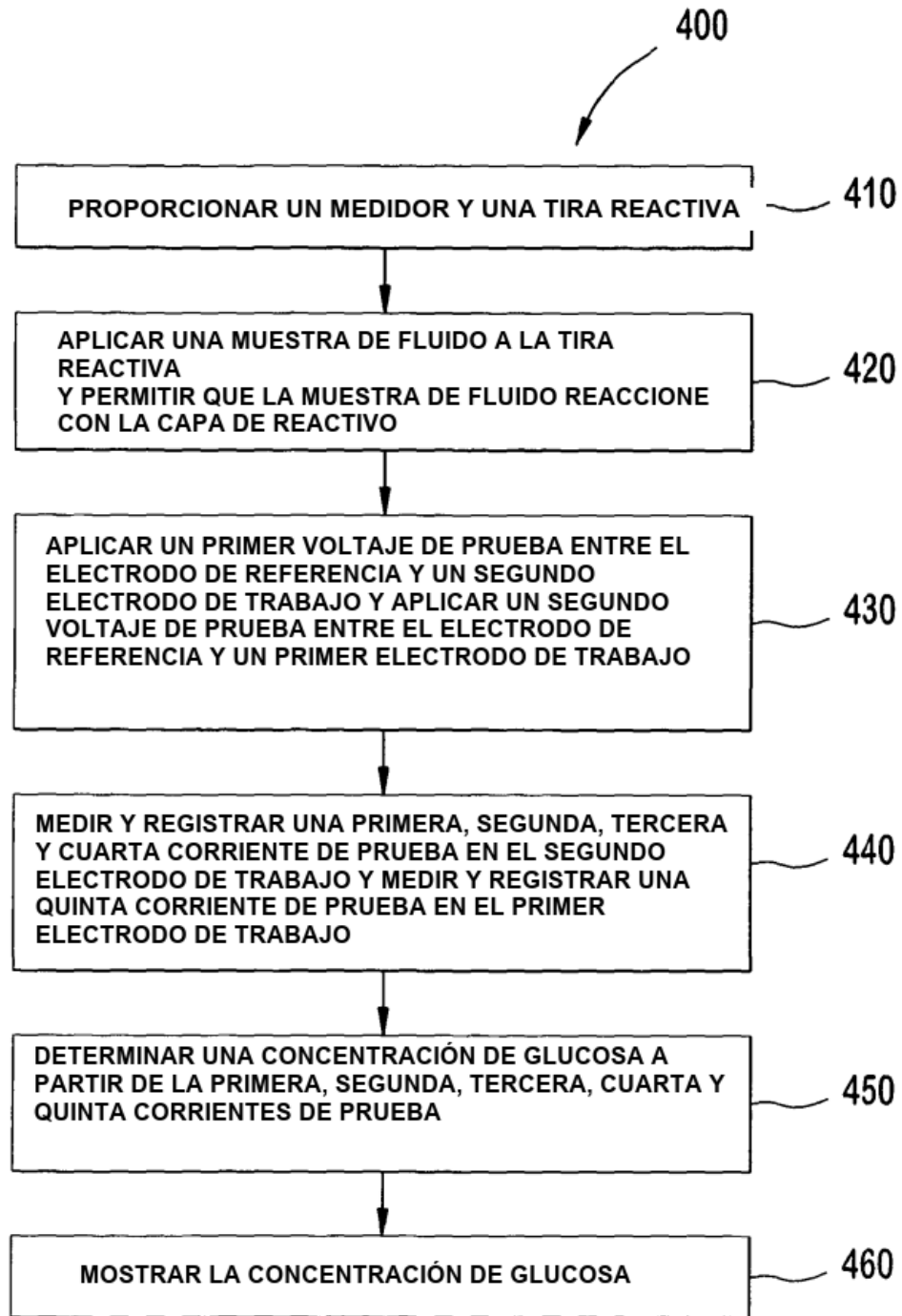


FIG. 7

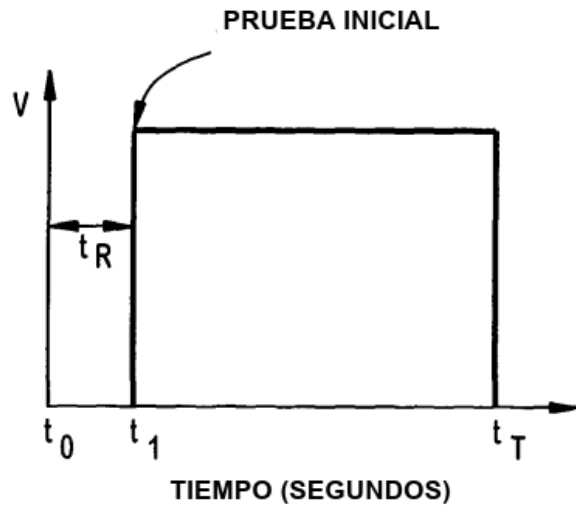


FIG. 8A

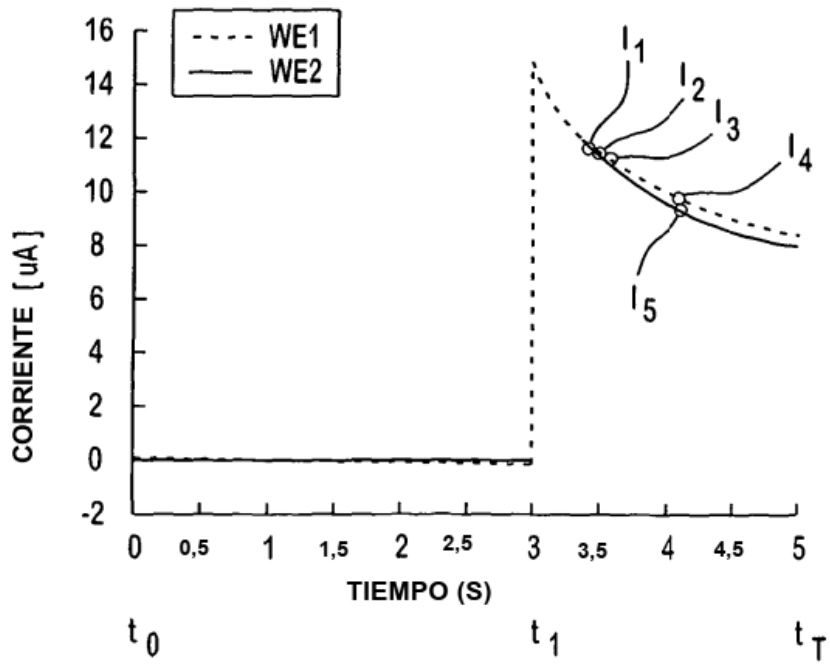


FIG. 8B

FIG. 10

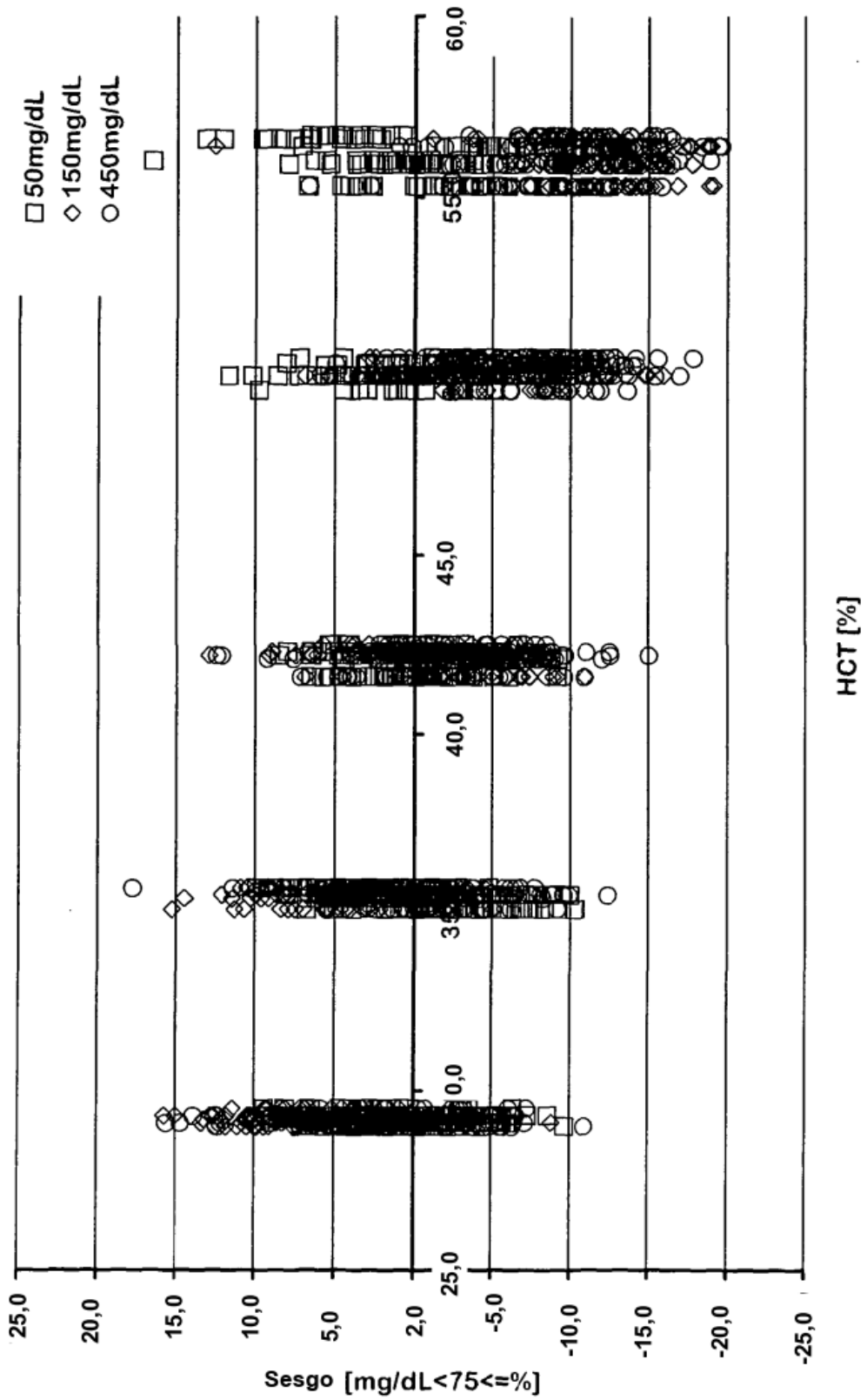


FIG. 11

