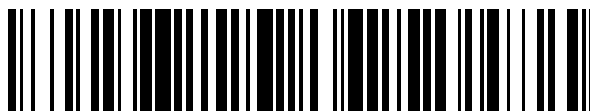


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 791 724**

51 Int. Cl.:

A61B 5/00 (2006.01)

C12Q 1/00 (2006.01)

G01N 33/487 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.02.2007** **E 12198126 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.02.2020** **EP 2572632**

54 Título: **Medida de analito ajustada en temperatura para sistemas de biosensor**

30 Prioridad:

27.02.2006 US 776986 P

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

05.11.2020

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**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 791 724 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

Medida de analito ajustada en temperatura para sistemas de biosensor

ANTECEDENTES

- 5 Los sistemas de biosensores generalmente proporcionan un análisis de uno o más analitos en fluidos biológicos. El análisis típicamente incluye una determinación cuantitativa del analito en el fluido biológico. El análisis es útil en el diagnóstico y tratamiento de anomalías fisiológicas. Por ejemplo, la determinación del nivel de glucosa en sangre es importante para las personas diabéticas que con frecuencia controlan su nivel de glucosa en sangre para regular la dieta y/o la medicación. Para otras personas, la monitorización de ácido úrico, lactato, colesterol, bilirrubina, y similares, puede ser importante.
- 10 Los sistemas de biosensores pueden implementarse usando dispositivos de medida de sobremesa, portátiles y de otro tipo. Los dispositivos portátiles pueden ser de mano, y generalmente incluyen un dispositivo de medida y una tira de sensor. Típicamente, se introduce una muestra de un fluido biológico en la tira del sensor, que se dispone en el dispositivo de medida para su análisis. Los sistemas de biosensores pueden estar diseñados para analizar uno o más analitos, y pueden usar diferentes volúmenes de fluidos biológicos. Algunos sistemas de biosensores pueden analizar una sola gota de sangre completa (WB), tal como de 1 a 15 microlitros (μ l) en volumen.
- 15 Los sistemas de biosensores generalmente miden una señal de salida para determinar la concentración de analito en una muestra del fluido biológico. La señal de salida se genera a partir de una reacción de oxidación/reducción o redox del analito. Se puede añadir una enzima o especie similar a la muestra para mejorar la reacción redox. La señal de salida puede ser una señal eléctrica, luz, o luz convertida en una señal eléctrica. Un sistema de biosensor puede generar la señal de salida usando un sistema de sensor óptico o un sistema de sensor electroquímico.
- 20 En los sistemas ópticos, la concentración del analito se determina midiendo la luz que ha interactuado con una especie identificable por la luz, tal como el analito o una reacción o producto formado a partir de un indicador químico que reacciona con la reacción redox del analito. Un haz de excitación incidente de una fuente de luz se dirige hacia la muestra. La especie identificable por la luz absorbe o desplaza la longitud de onda de una porción del haz incidente, alterando así la longitud de onda o reduciendo la intensidad del haz incidente. Un detector recoge y mide el haz incidente atenuado o con longitud de onda alterada, que es la señal de salida. En otros sistemas ópticos, el indicador químico fluoresce o emite luz en respuesta a la reacción redox del analito cuando es iluminado por el haz de excitación. Un detector recoge y mide la luz, que es la señal de salida.
- 25 En los sistemas electroquímicos, la concentración de analito se determina midiendo una señal eléctrica, tal como una corriente o potencial. Típicamente, el analito sufre la reacción redox cuando se aplica una señal de excitación a la muestra. La señal de excitación generalmente es una señal eléctrica, tal como una corriente o potencial. La reacción redox genera una señal de salida en respuesta a la señal de excitación. La señal de salida generalmente es una señal eléctrica, tal como una corriente o potencial, que puede medirse y correlacionarse con la concentración del analito.
- 30 En los sistemas electroquímicos, el dispositivo de medida generalmente tiene contactos eléctricos que se conectan con conductores eléctricos en la tira del sensor. Los conectores eléctricos están conectados por los conductores a los electrodos que se extienden dentro de la muestra del fluido biológico. El dispositivo de medida aplica la señal de excitación a través de los contactos eléctricos a los conductores eléctricos, que transmiten la señal de excitación a la muestra a través de los electrodos. La reacción redox del analito genera una señal de salida en respuesta a la señal de excitación. El dispositivo de medida determina la concentración de analito en respuesta a la señal de salida.
- 35 Ejemplos de dispositivos de medida portátiles incluyen los medidores Ascensia Breeze® y Elite® de Bayer Corporation; los biosensores Precision disponibles de Abbott en Abbott Park, Illinois; biosensores Accucheck® disponibles de Roche en Indianápolis, Indiana; y biosensores OneTouch Ultra® disponibles de Lifescan en Milpitas, California. Los ejemplos de dispositivos de medida de mesa incluyen el analizador BAS 100B disponible de BAS Instruments en West Lafayette, Indiana; la CH Instruments' Electrochemical Workstation disponible de CH Instruments en Austin, Texas; la Cypress Electrochemical Workstation disponible de Cypress Systems en Lawrence, Kansas; y el EG&G Electrochemical disponible de Princeton Research Instruments en Princeton, Nueva Jersey.
- 40 Las tiras de sensores pueden incluir reactivos que reaccionan con el analito en la muestra de fluido biológico. Los reactivos incluyen un agente ionizante para facilitar la redox del analito, así como cualquier mediador u otras sustancias que ayuden a transferir electrones entre el analito y el conductor. El agente ionizante puede ser una enzima específica del analito, tal como glucosa oxidasa o glucosa deshidrogenasa, para catalizar la oxidación de glucosa en una muestra de WB. Los reactivos pueden incluir un aglutinante que mantiene unidas la enzima y el mediador. En los sistemas ópticos, los reactivos incluyen el indicador químico junto con otra enzima o especie similar para mejorar la reacción del indicador químico con el analito o los productos de la reacción redox del analito.
- 45 La mayoría de los sistemas de biosensores usan ecuaciones de correlación o calibración para determinar la concentración de analito en una muestra de un fluido biológico. Las ecuaciones de correlación representan la relación entre las señales de salida y las concentraciones de analito. A partir de cada ecuación de correlación, se puede calcular
- 55

una concentración de analito para una señal de salida particular. Las ecuaciones de correlación dependen de la temperatura de la muestra. La señal de salida para una concentración de analito particular puede cambiar debido al efecto de la temperatura sobre la reacción redox del analito, la cinética enzimática, la difusión, y similares. Puede ser necesaria una ecuación de correlación para cada posible temperatura de muestra con el fin de calcular la concentración de analito a partir de una señal de salida a una temperatura de muestra particular.

Para reducir el número de ecuaciones de correlación usadas en el análisis de la muestra, muchos sistemas de biosensores intentan proporcionar concentraciones de analito usando una o más ecuaciones de correlación para una temperatura de referencia particular. La concentración de analito a una temperatura de muestra generalmente se compensa por la diferencia entre la temperatura de muestra y la temperatura de referencia para proporcionar una concentración de analito a la temperatura de referencia.

Algunos sistemas de biosensores compensan la temperatura cambiando la señal de salida antes de calcular la concentración de analito a partir de una ecuación de correlación. La señal de salida generalmente se multiplica por un coeficiente de corrección de temperatura o similar. La señal de salida corregida por temperatura se usa para determinar la concentración de analito. Los sistemas de biosensores que usan una señal de salida corregida por temperatura se describen en las patentes U.S. n^{os} 4.750.496 y 6.576.117.

Otros sistemas de biosensores compensan la temperatura cambiando la concentración de analito calculada por la ecuación de correlación. La concentración de analito calculada a partir de la ecuación de correlación generalmente se somete a un procedimiento de corrección de temperatura para proporcionar una concentración de analito corregida por temperatura. Los sistemas de biosensores que usan una concentración de analito corregida por temperatura se describen en las patentes U.S. n^{os} 5.366.609; 5.508.171; y 6.391.645.

Los sistemas de biosensores adicionales compensan la temperatura cambiando la señal de salida antes de calcular la concentración de analito a partir de una ecuación de correlación, y/o cambiando la concentración de analito calculada por la ecuación de correlación. Los sistemas de biosensores que usan una señal de salida corregida por temperatura y/o una concentración de analito corregida por temperatura se describen en las patentes U.S. n^{os} 4.431.004 y 5.395.504.

Si bien estos métodos de compensación de temperatura equilibran diversas ventajas y desventajas, ninguno es ideal. Estos métodos pueden no incorporar completamente diversos efectos de diferentes temperaturas de muestra sobre la reacción redox del analito, la cinética de la enzima y el mediador, y la difusión. Estos métodos pueden no abordar adecuadamente los efectos de diferentes concentraciones de analito en la cinética enzimática y la difusión a diferentes temperaturas de muestra. Estos métodos también pueden no abordar adecuadamente los efectos de diferentes concentraciones de analito en la reacción redox a diferentes temperaturas de muestra. Además, los cambios en la señal de salida y/o la concentración de analito calculada pueden introducir o magnificar errores relacionados con la determinación de la concentración de analito a partir de la señal de salida. Se hace referencia a los documentos US2004/0256248A1 y US6233471B1, que describen biosensores para la medida de glucosa en sangre teniendo en cuenta la temperatura.

En consecuencia, existe una necesidad continua de sistemas de biosensores mejorados, especialmente aquellos que pueden proporcionar concentraciones de analito cada vez más exactas y precisas a una temperatura de referencia. Los sistemas, dispositivos y métodos de la presente invención superan al menos una de las desventajas asociadas con los sistemas de biosensores convencionales.

SUMARIO

La presente invención proporciona un método según la reivindicación 1, y un biosensor según la reivindicación 2

También se describe un método para determinar una concentración de analito en una muestra de un fluido biológico, en el que se determina la temperatura de la muestra. Se genera una señal de salida en respuesta a una reacción redox de un analito en la muestra. Se ajusta una correlación entre las concentraciones de analito y las señales de salida a una temperatura de referencia en respuesta a la temperatura. La concentración de analito se determina a partir de la correlación ajustada en temperatura y la señal de salida a la temperatura de la muestra.

También se describe un método para ajustar una correlación entre las concentraciones de analito y las señales de salida a una temperatura de referencia en respuesta a la temperatura, en el que las correlaciones entre las concentraciones de analito y las señales de salida se determinan para una temperatura de referencia y al menos otra temperatura. Las funciones de temperatura normalizadas de la pendiente e intercepto se desarrollan para la correlación de la temperatura de referencia. La correlación de la temperatura de referencia se ajusta en respuesta a las funciones de temperatura normalizadas de la pendiente e intercepto.

También se describe un biosensor para determinar una concentración de analito en un fluido biológico que incluye un dispositivo de medida y una tira de sensor. El dispositivo de medida tiene un procesador conectado a una interfaz de sensor y un sensor de temperatura. La tira del sensor tiene una interfaz de muestra en una base. La interfaz de muestra está adyacente a un depósito formado por la base. El procesador ajusta una correlación entre las concentraciones de

analito y las señales de salida a una temperatura de referencia en respuesta a una temperatura de muestra del sensor de temperatura. El procesador determina una concentración de analito a partir de la correlación ajustada en temperatura en respuesta a una señal de salida de la interfaz de muestra.

5 Las siguientes definiciones se incluyen para proporcionar una comprensión más clara y coherente de la memoria descriptiva y las reivindicaciones.

“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.

10 “Muestra” se define como una composición que puede contener una cantidad desconocida del analito. Típicamente, una muestra para análisis electroquímico está en forma líquida, y preferiblemente la muestra es una mezcla acuosa. Una muestra puede ser una muestra biológica, tal como sangre, orina o saliva. Una muestra también puede ser un derivado de una muestra biológica, tal como 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.

15 La “exactitud” se define como cuán cerca corresponde la cantidad de analito medida por un sistema sensor a la cantidad real de analito en la muestra. La exactitud puede expresarse en términos del sesgo de la lectura de analito del sistema de sensor en comparación con una lectura de analito de referencia. Los valores de sesgo más grandes reflejan menos exactitud.

La “precisión” se define como cuán próximas están las múltiples medidas del analito para la misma muestra. La precisión puede expresarse en términos de la dispersión o la varianza entre múltiples medidas.

20 La “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. De este modo, 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 adición de al menos un electrón a la segunda especie. La carga iónica de una especie que se oxida se hace más positiva en una cantidad igual al número de electrones eliminados. Del mismo modo, la carga iónica de una especie que se reduce se vuelve menos positiva en una cantidad igual al número de electrones ganados.

25 “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 proporciona la medida indirecta del analito. En un sistema simplista, el mediador sufre una reacción redox en respuesta a la oxidación o reducción del analito. El mediador oxidado o reducido experimenta entonces la reacción opuesta en el electrodo de trabajo de la tira del sensor y se regenera a su número de oxidación original.

30 “Aglutinante” se define como un material que proporciona soporte físico y contención a los reactivos mientras tiene compatibilidad química con los reactivos.

35 El “estado estacionario” se define como cuando el cambio de una señal con respecto a su variable de entrada independiente (tiempo, etc.) es sustancialmente constante, tal como dentro de ± 10 o $\pm 5\%$.

El “punto transitorio” se define como el valor de una señal obtenida en función del tiempo cuando una velocidad de difusión creciente se transforma en una velocidad de difusión relativamente constante. Antes del punto transitorio, la señal cambia rápidamente con el tiempo. De manera similar, después del punto transitorio, la velocidad de disminución de la señal se vuelve relativamente constante, reflejando la velocidad de difusión relativamente constante.

40 El “dispositivo portátil” se define como un dispositivo que se puede sostener en una mano humana y es portátil. Un ejemplo de dispositivo portátil es el dispositivo de medida que acompaña al Ascensia® Elite Blood Glucose Monitoring System, disponible de Bayer HealthCare, LLC, Elkhart, IN.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

45 La invención puede entenderse mejor con referencia a los siguientes dibujos y descripción. Los componentes en las figuras no están necesariamente a escala, sino que se hace hincapié en ilustrar los principios de la invención. Además, en las figuras, los mismos números de referencia designan partes correspondientes en todas las diferentes vistas.

La FIG. 1 representa un método para determinar una concentración de analito en una muestra de un fluido biológico.

La FIG. 2 representa un método para ajustar una correlación entre las concentraciones de analito y las señales de salida a una temperatura de referencia en respuesta a una temperatura de muestra.

50 La FIG. 3 es una gráfica que ilustra las correlaciones entre las concentraciones de analito y las señales de salida.

La FIG. 4 es una gráfica que ilustra las pendientes normalizadas en función de la temperatura para las correlaciones entre las concentraciones de glucosa en sangre completa y la corriente durante un tiempo de ensayo de 7 segundos.

La FIG. 5 es una gráfica que ilustra los interceptos normalizados en función de la temperatura para las correlaciones entre las concentraciones de glucosa en sangre completa y la corriente durante un tiempo de ensayo de 7 segundos.

- 5 La FIG. 6 es una gráfica que ilustra las pendientes normalizadas en función de la temperatura para las correlaciones entre las concentraciones de glucosa en sangre completa y la corriente durante varios tiempos de ensayo.

La FIG. 7 es una gráfica que ilustra los interceptos normalizados en función de la temperatura para las correlaciones entre las concentraciones de glucosa en sangre completa y la corriente durante varios tiempos de ensayo.

- 10 La FIG. 8 es una gráfica que ilustra el sesgo de una temperatura de referencia de las concentraciones de glucosa calculadas sin ningún ajuste para la temperatura.

La FIG. 9 es una gráfica que ilustra el sesgo de una temperatura de referencia de las concentraciones de glucosa calculadas con ajuste para la temperatura.

La FIG. 10 es una gráfica que ilustra la función de temperatura de la corriente de un sensor de glucosa con pendiente e intercepto normalizados.

- 15 La FIG. 11 es una gráfica que ilustra la función del coeficiente de temperatura para la corriente normalizada de la FIG. 10 en relación con la temperatura.

La FIG. 12 representa una representación esquemática de un biosensor que determina una concentración de analito en una muestra de un fluido biológico.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

- 20 Se describe un sistema de biosensor que determina un analito en una muestra de un fluido biológico. El sistema de biosensor determina la concentración de analito a partir de una señal de salida generada por una oxidación/reducción o reacción redox del analito. El sistema ajusta una ecuación de correlación para determinar las concentraciones de analito a partir de señales de salida a una temperatura para determinar las concentraciones de analito a partir de señales de salida a otras temperaturas, tal como la temperatura de la muestra. Las correlaciones ajustadas en
25 temperatura mejoran la exactitud y la precisión del sistema de biosensor para determinar la concentración de analito de la muestra. El sistema de biosensor puede determinar las concentraciones de analito a partir de señales de salida a una temperatura de muestra usando una ecuación de correlación ajustada en temperatura para una temperatura de referencia. Las ecuaciones de correlación están representadas por una tabla de número de programa (PNA). El sistema de biosensor se puede usar para determinar las concentraciones de analito tales como glucosa, ácido úrico, lactato, colesterol, bilirrubina, y similares.
30

- La FIG. 1 representa un método para determinar una concentración de analito en una muestra de un fluido biológico. En 102, se determina la temperatura de la muestra. En 104, se genera una señal de salida en respuesta a una reacción de oxidación/reducción del analito en la muestra. En 106, una correlación entre las concentraciones de analito y las señales de salida a una temperatura de referencia se ajusta en respuesta a la temperatura. En 108, la concentración de analito se determina a partir de la correlación ajustada en temperatura y la señal de salida a la temperatura de la muestra. En 110, se muestra la concentración de analito y puede almacenarse para referencia futura.
35

En 102 de la FIG. 1, la temperatura de la muestra puede determinarse usando diversas técnicas. La temperatura de la muestra se puede medir usando un termistor, un termómetro, u otro dispositivo sensor de temperatura. La temperatura de la muestra puede calcularse a partir de la señal de salida de una reacción electroquímica en la muestra.

- 40 En 104 de la FIG. 1, se genera una señal de salida en respuesta a una oxidación/reducción o reacción redox de un analito en la muestra. La señal de salida puede generarse usando un sistema de sensor óptico, un sistema de sensor electroquímico, o similar.

- Los sistemas de sensores ópticos generalmente miden la cantidad de luz absorbida o generada por la reacción de un indicador químico con la reacción redox del analito. Se puede incluir una enzima con el indicador químico para mejorar la cinética de reacción. La señal de salida o la luz de un sistema óptico pueden convertirse en una señal eléctrica tal como corriente o potencial.
45

- En los sistemas ópticos de absorción de luz, el indicador químico produce un producto de reacción que absorbe la luz. Se puede usar un indicador químico, tal como el tetrazolio, junto con una enzima, tal como la diaforasa. El tetrazolio generalmente forma formazán (un cromógeno) en respuesta a la reacción redox del analito. Un haz de excitación incidente de una fuente de luz se dirige hacia la muestra. La fuente de luz puede ser un láser, un diodo emisor de luz, o similar. El haz incidente puede tener una longitud de onda seleccionada para su absorción por el producto de reacción. A medida que el haz incidente pasa a través de la muestra, el producto de reacción absorbe una porción del
50

haz incidente, atenuando o reduciendo así la intensidad del haz incidente. El haz incidente puede reflejarse o transmitirse a través de la muestra a un detector. El detector recoge y mide el haz incidente atenuado (señal de salida). La cantidad de luz atenuada por el producto de reacción es una indicación de la concentración de analito en la muestra.

5 En los sistemas ópticos generados por la luz, el detector químico fluoresce o emite luz en respuesta a la reacción redox del analito. Un detector recoge y mide la luz generada (señal de salida). La cantidad de luz producida por el indicador químico es una indicación de la concentración de analito en la muestra.

10 Los sistemas electroquímicos aplican una señal de entrada a la muestra del fluido biológico. La señal de entrada puede ser un potencial o corriente, y puede ser constante, variable, o una combinación de las mismas, tal como cuando se aplica una señal de AC con una compensación de señal de DC. La señal de entrada puede aplicarse como un único pulso, o en múltiples pulsos, secuencias o ciclos. El analito sufre una reacción redox cuando la señal de entrada se aplica a la muestra. Se puede usar una enzima o una especie similar para potenciar la reacción redox del analito. Se puede usar un mediador para mantener el estado de oxidación de la enzima. La reacción redox genera la señal de salida que puede medirse de manera constante o periódica durante la salida transitoria y/o en estado estacionario. Se pueden usar diversos procedimientos electroquímicos, tales como amperometría, coulombimetría, voltamperometría, o similares. También se pueden usar amperometría de impulso y voltamperometría de impulso.

15 En amperometría, se aplica un potencial o voltaje a una muestra del fluido biológico. La reacción redox del analito genera una corriente en respuesta al potencial. La corriente se mide a lo largo del tiempo para cuantificar el analito en la muestra. La amperometría generalmente mide la velocidad a la que el analito se oxida o reduce para determinar la concentración de analito en la muestra. Los sistemas de biosensores que usan amperometría se describen en las patentes U.S. nºs 5.620.579; 5.653.863; 6.153.069; y 6.413.411.

20 En la coulombimetría, se aplica un potencial 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 a lo largo del tiempo de oxidación/reducción para producir una carga eléctrica que representa la concentración del analito. La coulombimetría generalmente captura la cantidad total de analito dentro de la muestra. Un sistema de biosensor que usa coulombimetría para la medida de glucosa en sangre completa se describe en la patente U.S. nº 6.120.676.

25 En voltamperometría, se aplica un potencial variable a una muestra de fluido biológico. La reacción redox del analito genera corriente en respuesta al potencial aplicado. La corriente se mide a lo largo del tiempo para cuantificar el analito en la muestra. La voltamperometría generalmente mide la velocidad a la que el analito se oxida o reduce, para determinar la concentración de analito en la muestra. Se puede encontrar información adicional sobre voltamperometría en "Electrochemical Methods: Fundamentals and Applications" por A.J. Bard y L.R. Faulkner, 1980.

30 En la amperometría de impulso y la voltamperometría de impulso, las excitaciones pulsadas se usan como se describe en las Solicitudes de Patente Provisionales US nºs 60/700.787, presentada el 20 de julio de 2005, y 60/722.584, presentada el 30 de septiembre de 2005, respectivamente.

35 En 106 de la FIG. 1, una correlación entre las concentraciones de analito y las señales de salida a una temperatura de referencia se ajusta en respuesta a la temperatura. La correlación puede estar representada por una ecuación de correlación o calibración que calcula las concentraciones de analito a partir de las señales de salida a la temperatura de referencia. La ecuación de correlación para la temperatura de referencia se ajusta para calcular las concentraciones de analito en respuesta a las señales de salida a otras temperaturas, tal como la temperatura de la muestra. La ecuación de correlación puede ser para una temperatura de referencia de 25°C. Se pueden usar ecuaciones de correlación para otras temperaturas de referencia.

40 La ecuación de correlación se implementa para manipular la señal de salida para la determinación de la concentración de analito. La ecuación de correlación también se implementa como una tabla de asignación de números de programa (PNA) de la pendiente e intercepto para la ecuación de correlación para compararla con la señal de salida eléctrica para determinar la concentración de analito.

45 El efecto de la temperatura en las ecuaciones de correlación o calibración responde al comportamiento de las reacciones de difusión y enzimáticas durante la reacción redox. Por ejemplo, la temperatura afecta la oxidación y la difusión de glucosa en una muestra de sangre completa. Además, la temperatura afecta la difusión de moléculas ópticamente activas.

50 Las ecuaciones de correlación pueden ser lineales o casi lineales, y pueden describirse mediante un polinomio de segundo orden. En una forma general, la ecuación de correlación se puede representar de la siguiente manera:

$$OS = d_n * A^n + d_{n-1} * A^{n-1} + K + d_2 * A^2 + d_1 * A + d_0 \quad (1).$$

en la que A es la concentración de analito, OS es la señal de salida, y los coeficientes d_n , d_{n-1} , d_2 , d_1 , y d_0 describen un factor ponderal dependiente de la temperatura para cada término de la respuesta del biosensor.

La ecuación de correlación puede describirse mediante la expresión inversa, en la que la concentración de analito se expresa en función de la señal de salida. Esto reduce la necesidad de resolver una ecuación de orden n para encontrar la concentración de analito. De este modo, la ecuación de correlación para la concentración de analito puede representarse de la siguiente manera:

5
$$A = c_n * OS^n + c_{n-1} * OS^{n-1} + K + c_2 * OS^2 + c_1 * OS + c_0 \quad (2).$$

en la que c_n , c_{n-1} , c_2 , c_1 , y c_0 son coeficientes que describen un factor ponderal dependiente de la temperatura para cada término de la respuesta del biosensor. La concentración de analito, A , puede ser glucosa en una muestra de sangre completa. La señal de salida puede ser la corriente o el potencial de un sistema electroquímico, la absorbancia o el % de transmisión de un sistema óptico, o similares.

10 La ecuación de correlación puede representarse mediante una respuesta de 2º orden entre la concentración de analito y las señales de salida de la siguiente manera:

$$A = c_2 * OS^2 + c_1 * OS + c_0 \quad (3).$$

La ecuación de correlación se puede representar mediante una respuesta lineal entre la concentración de analito y las señales de salida de la siguiente manera:

15
$$A_R = c_1 * OS_T + c_0 = OS_T / S_T + Int_T / S_T \quad (4).$$

en la que $c_1 = 1/S_T$, $c_0 = Int_T/S_T$, y en la que A_R es la concentración de analito a una temperatura de referencia, OS_T es la señal de salida, S_T es el producto de una pendiente a la temperatura de referencia y una función de temperatura normalizada de la pendiente, e Int_T es el producto de un intercepto a la temperatura de referencia y una función de temperatura normalizada del intercepto.

20 La ecuación (4) puede reescribirse para expresar la señal de salida en respuesta a la concentración de analito de la siguiente manera:

$$OS_T = S_T * A_R + Int_T \quad (5).$$

25 en la que OS_T es la señal de salida a otra temperatura, tal como la temperatura de la muestra, A_R es la concentración de analito a la temperatura de referencia, S_T puede expresarse como un producto de una constante y una función de temperatura normalizada de la pendiente, e Int_T puede expresarse como un producto de una constante y una función de temperatura normalizada del intercepto.

30 La ecuación (5) indica que la señal de salida, OS_T , es una función de la temperatura en términos del efecto de la temperatura en la pendiente, S_T , e intercepto, Int_T , bajo la concentración de analito, A_R . La pendiente, S_T , y el intercepto, Int_T , ajustan la pendiente y el intercepto de una ecuación de correlación a una temperatura de referencia usando funciones de temperatura normalizadas de la pendiente y del intercepto. La pendiente y el intercepto ajustados en temperatura de la correlación para la temperatura de referencia se pueden usar con una señal de salida a otra temperatura, tal como la temperatura de la muestra, para calcular una concentración de analito.

35 En consecuencia, la ecuación de correlación (5) puede reescribirse para calcular las concentraciones de analito usando la pendiente y el intercepto ajustados en temperatura de la correlación para la temperatura de referencia y las señales de salida a otra temperatura, como sigue:

$$A_R = \frac{OS_T - Int_T}{S_T} \quad (6).$$

40 en la que A_R es la concentración de analito a la temperatura de referencia, OS_T es la señal de salida a la otra temperatura, Int_T es el intercepto de la correlación para la temperatura de referencia ajustado por una función de temperatura normalizada para el intercepto en respuesta a la otra temperatura, y S_T es la pendiente de la correlación para la temperatura de referencia ajustada por una función de temperatura normalizada para la pendiente en respuesta a la otra temperatura.

La pendiente de la correlación para la temperatura de referencia se ajusta en respuesta a la temperatura de la muestra, como sigue:

$$S_T = S_R * f(T) \quad (7).$$

45 en la que S_R es la pendiente de la correlación para la temperatura de referencia, y $f(T)$ es una función de temperatura que ajusta la pendiente para la temperatura de la muestra.

La función de temperatura de la pendiente, $f(T)$, ajusta la pendiente de la correlación para la temperatura de referencia a la pendiente de una correlación para otra temperatura. La pendiente ajustada en temperatura puede usarse para calcular la concentración de analito o glucosa usando una señal de salida o corriente generada a la otra temperatura. Para desarrollar la función de temperatura de la pendiente, $f(T)$, las pendientes de las correlaciones para otras temperaturas se normalizan a la pendiente de la correlación para la temperatura de referencia. La pendiente normalizada de una correlación para una temperatura particular es un coeficiente sin unidades que ajusta la pendiente de la correlación para la temperatura de referencia a la pendiente de la correlación para la temperatura particular. La pendiente normalizada de la correlación para la temperatura de referencia es esencialmente una, lo que indica que hay poco o ningún ajuste a la pendiente de la correlación para la temperatura de referencia. Las pendientes normalizadas se analizan gráfica y/o matemáticamente, tal como con un análisis de regresión, para desarrollar la función de temperatura de la pendiente, $f(T)$. Se puede usar otro método de normalización para desarrollar la función de temperatura.

La función de temperatura de la pendiente, $f(T)$, puede ser un polinomio de segundo orden como el siguiente:

$$f(T) = a_2 T^2 + a_1 T + a_0 \quad (8).$$

en el que T es la temperatura de la muestra, y a_2 , a_1 y a_0 son coeficientes de un análisis de regresión que representan las pendientes normalizadas. Si bien se representa como un polinomio, la función de temperatura de la pendiente, $f(T)$, se puede representar como una función constante, exponencial, trigonométrica, u otra, una combinación de las mismas, y similares.

El intercepto de la correlación para la temperatura de referencia se ajusta en respuesta a la temperatura de la muestra, como sigue:

$$Int_T = Int_R * g(T) \quad (9).$$

en la que Int_R es el intercepto de la correlación para la temperatura de referencia, y $g(T)$ es una función de temperatura que ajusta el intercepto para la temperatura de la muestra.

La función de temperatura del intercepto, $g(T)$, ajusta el intercepto de la correlación para la temperatura de referencia al intercepto de una correlación para otra temperatura. El intercepto ajustado en temperatura puede usarse para calcular la concentración de analito o glucosa usando una señal de salida o corriente generada a la otra temperatura. Para desarrollar la función de temperatura del intercepto, $g(T)$, los interceptos de correlaciones para diferentes temperaturas se normalizan al intercepto de la correlación para la temperatura de referencia. El intercepto normalizado de una correlación para una temperatura particular es un coeficiente sin unidades que ajusta el intercepto de la correlación para la temperatura de referencia al intercepto de la correlación para la temperatura particular. El intercepto normalizado de la correlación para la temperatura de referencia es esencialmente una, lo que indica que hay poco o ningún ajuste al intercepto de la correlación para la temperatura de referencia. Los interceptos normalizados se analizan gráfica y/o matemáticamente, tal como con un análisis de regresión, para desarrollar la función de temperatura del intercepto, $g(T)$. Se puede usar otro método de normalización para desarrollar la función de temperatura.

La función de temperatura del intercepto, $g(T)$, puede ser un polinomio de segundo orden tal como el siguiente:

$$g(T) = b_2 T^2 + b_1 T + b_0 \quad (10).$$

en el que T es la temperatura de la muestra, y b_2 , b_1 y b_0 son coeficientes de un análisis de regresión que representan los interceptos normalizados. Aunque se representa como un polinomio, la función de temperatura del intercepto, $g(T)$, puede representarse como una función constante, exponencial, trigonométrica, u otra, una combinación de las mismas, y similares.

En 108 de la FIG. 1, la concentración de analito de la muestra se determina a partir de la ecuación de correlación ajustada en temperatura (6) y la señal de salida a la temperatura de la muestra. Las funciones de temperatura de la pendiente y del intercepto, $f(T)$ y $g(T)$, se calculan usando las ecuaciones (8) y (10), respectivamente. S_T e Int_T , la pendiente y el intercepto de la correlación para la temperatura de referencia ajustada en respuesta a la temperatura de la muestra, se calculan usando las ecuaciones (7) y (9), respectivamente.

En 110 de la FIG. 1, la concentración de analito calculada usando la ecuación de correlación ajustada en temperatura (6) y la señal de salida a la temperatura de la muestra puede mostrarse o almacenarse para referencia futura.

Se puede analizar el efecto de los cambios en la pendiente e intercepto en la concentración de analito en relación con los cambios de temperatura. Los coeficientes de temperatura definen el cambio en un parámetro en relación con el cambio en la temperatura. Para parámetros tales como concentración de analito, pendiente, e intercepto, los coeficientes de temperatura pueden definirse de la siguiente manera:

$$\alpha_A = \frac{\partial A/A}{\partial T} = \frac{\Delta A/A}{\Delta T} \quad (11).$$

$$\alpha_S = \frac{\partial S/S}{\partial T} = \frac{\Delta S/S}{\Delta T} \quad (12).$$

$$\alpha_{Int} = \frac{\partial Int/Int}{\partial T} = \frac{\Delta Int/Int}{\Delta T} \quad (13).$$

5 en los que α_A , α_S y α_{Int} son los coeficientes de temperatura de la concentración de analito, la pendiente e intercepto respectivamente, A es la concentración de analito, S es la pendiente, Int es el intercepto, y T es la temperatura.

Para una señal de entrada constante tal como la corriente, el cambio relativo en la concentración de analito, A, en relación con los cambios en la pendiente, S, e intercepto, Int, puede darse de la siguiente manera usando la ecuación de cálculo del analito (6) como sigue:

$$dA = \frac{\partial A}{\partial S} dS + \frac{\partial A}{\partial Int} dInt \quad (14).$$

$$\frac{dA}{A} = \left[\frac{\partial A}{\partial S} dS + \frac{\partial A}{\partial Int} dInt \right] / A \quad (15).$$

$$\frac{\partial A}{\partial S} = \frac{OS - Int}{S} (-1/S) = -\frac{A}{S} \quad (16).$$

$$\frac{\partial A}{\partial Int} = -1/S \quad (17).$$

en las que OS es una señal de salida, tal como la corriente.

15 Al sustituir las ecuaciones (16) y (17) en la ecuación (15), se obtienen las siguientes relaciones para el cambio relativo en una concentración de analito tal como glucosa:

$$\frac{dA}{A} = -\frac{dS}{S} - \frac{dInt}{(S * A)} \quad (18).$$

$$\frac{\Delta A}{A} = -\frac{\Delta S}{S} - \frac{\Delta Int}{(S * A)} = -\frac{\Delta S}{S} - \left[\frac{Int/S}{A} \right] * \left[\frac{\Delta Int}{Int} \right] \quad (19).$$

Sustituyendo los coeficientes de temperatura de las ecuaciones (11), (12) y (13), y trasladándolos a la ecuación (19) se obtienen las siguientes relaciones:

$$\frac{\Delta A/A}{\Delta T} = -\frac{\Delta S/S}{\Delta T} - \left[\frac{Int/S}{A} \right] * \left[\frac{\Delta Int/Int}{\Delta T} \right] \quad (20).$$

$$\frac{\Delta A/A}{\Delta T} = \alpha_A = -\alpha_S - \left[\frac{Int/S}{A} \right] * \alpha_{int} \quad (21).$$

La ecuación (21) indica que el efecto del coeficiente de temperatura de la pendiente es equivalente a la concentración de analito, pero es de magnitud opuesta. Sin embargo, el efecto del coeficiente de temperatura del intercepto puede ser menor en magnitud, dependiendo de la pendiente, del intercepto, y de la concentración de analito que se mida.

25 Para un analito tal como la glucosa en sangre completa, el efecto de los cambios en el coeficiente de temperatura del intercepto en el coeficiente de temperatura de glucosa es pequeño a concentraciones de glucosa más altas. Si la relación entre intercepto y pendiente, Int/S, es 50, y la concentración de glucosa es 150 mg/dl, solo un tercio del coeficiente de temperatura del intercepto tiene un efecto sobre el coeficiente de temperatura de la glucosa (el efecto de la temperatura sobre el coeficiente de temperatura de la concentración de glucosa incluye solo un tercio del efecto de la temperatura sobre el coeficiente de temperatura del intercepto). A concentraciones de glucosa más bajas, el efecto del coeficiente de temperatura del intercepto sobre el coeficiente de temperatura de la glucosa es más visible.

30 Si la relación de intercepto a pendiente, Int/S, es 50, y la concentración de glucosa es 50 mg/dl, todo el coeficiente de temperatura del intercepto tiene un efecto sobre el coeficiente de temperatura de la glucosa (el efecto de la temperatura

sobre el coeficiente de temperatura de la concentración de glucosa incluye todo el efecto de la temperatura sobre el coeficiente de temperatura del intercepto). Una relación I/S más pequeña reduce el efecto del coeficiente de temperatura del intercepto sobre el coeficiente de temperatura de la glucosa.

5 La FIG. 2 representa un método para ajustar una correlación entre las concentraciones de analito y las señales de salida a una temperatura de referencia en respuesta a la temperatura. En 202, las correlaciones entre las concentraciones de analito y las señales de salida se determinan para una temperatura de referencia y al menos otra temperatura. En 204, se desarrollan funciones de temperatura normalizadas de pendiente e intercepto para la correlación de la temperatura de referencia. En 206, la correlación de la temperatura de referencia se ajusta en respuesta a las funciones de temperatura normalizadas de pendiente e intercepto. Este método puede usarse con el
10 método descrito en relación con la FIG. 1, un método similar, o de otra manera.

En 202 de la FIG. 2, las correlaciones entre las concentraciones de analito y las señales de salida se determinan para una temperatura de referencia y al menos otra temperatura. Las señales de salida pueden ser generadas por una reacción electroquímica del analito en la muestra como se discutió previamente. Para cada temperatura, las señales de salida se generan experimentalmente mediante reacciones electroquímicas a diferentes concentraciones de analito. Los resultados experimentales se analizan para desarrollar una correlación entre las concentraciones de analito y las señales de salida para cada temperatura.
15

La FIG. 3 es una gráfica que ilustra las correlaciones entre las concentraciones de analito y las señales de salida. En esta ilustración, cada señal de salida es la corriente generada a partir de una reacción electroquímica, tal como la amperometría de pulso. Las concentraciones de analito son concentraciones de glucosa en sangre completa. Las correlaciones entre la corriente y las concentraciones de glucosa se muestran gráficamente para una temperatura de referencia de 25°C y otras dos temperaturas: 10°C y 40°C. Si bien la correlación a 25°C se seleccionó como la temperatura de referencia, las correlaciones a otras temperaturas (incluyendo aquellas no mostradas) pueden seleccionarse como la temperatura de referencia. Si bien la ilustración está dirigida a características particulares, tal como el número de correlaciones, señales de salida, concentraciones de analito, temperaturas, y similares, la ilustración no pretende limitar el alcance, la aplicación, la implementación, o similares.
20
25

Cada una de las correlaciones gráficas es lineal, y puede representarse mediante una ecuación de correlación que tiene una forma general de la siguiente manera:

$$G = \frac{I - Int}{S} \quad (22).$$

en la que G es la concentración de glucosa, I es la corriente, Int es el intercepto de la recta de correlación con el eje y, y S es la pendiente de la recta de correlación. Si bien se muestran relaciones lineales para las correlaciones entre la concentración de glucosa y la corriente, otras correlaciones pueden tener otras relaciones, tales como polinómicas, exponenciales, trigonométricas, una combinación de las mismas, y similares.
30

En 204 de la FIG. 2, se desarrollan funciones de temperatura normalizadas de pendiente e intercepto para la correlación de la temperatura de referencia. Las funciones de temperatura ajustan la pendiente y el intercepto de la correlación para la temperatura de referencia a la pendiente y al intercepto de una correlación para otra temperatura. La pendiente y el intercepto ajustados en temperatura se pueden usar para calcular la concentración de analito o glucosa usando una señal de salida o corriente generada a la otra temperatura.
35

Para desarrollar las funciones de temperatura, las pendientes e interceptos se normalizan a la pendiente e intercepto de la correlación para la temperatura de referencia. La pendiente normalizada de una correlación para una temperatura particular es un coeficiente sin unidades que ajusta la pendiente de la correlación para la temperatura de referencia a la pendiente de la correlación para la temperatura particular. El intercepto normalizado de una correlación para una temperatura particular es un coeficiente sin unidades que ajusta el intercepto de la correlación para la temperatura de referencia al intercepto de la correlación para la temperatura particular. Tanto la pendiente normalizada como el intercepto normalizado de la correlación para la temperatura de referencia son esencialmente uno, lo que indica que hay poco o ningún ajuste a la pendiente e intercepto de la correlación para la temperatura de referencia. Se pueden usar otros métodos de normalización.
40
45

Las pendientes normalizadas de las correlaciones pueden usarse para generar una función de temperatura de la pendiente, $f(T)$, gráfica y/o matemáticamente usando un análisis de regresión o similar. La función de temperatura de la pendiente, $f(T)$, de un análisis de regresión puede ser un polinomio de segundo orden, tal como el siguiente:

$$50 \quad f(T) = a_2 T^2 + a_1 T + a_0 \quad (23).$$

en el que T es la temperatura de la muestra, y a_2 , a_1 y a_0 son coeficientes de un análisis de regresión que representan las pendientes normalizadas. Si bien se representa como un polinomio, el análisis de regresión puede representar la función de temperatura de la pendiente, $f(T)$, como otra función.

Los interceptos normalizados de las correlaciones pueden usarse para generar una función de temperatura del intercepto, $g(T)$, gráfica y/o matemáticamente usando un análisis de regresión o similar. La función de temperatura del intercepto, $g(T)$, de un análisis de regresión puede ser un polinomio de segundo orden, tal como el siguiente:

$$g(T) = b_2 T^2 + b_1 T + b_0 \quad (24).$$

5 en el que T es la temperatura de la muestra, y b_2 , b_1 y b_0 son coeficientes de un análisis de regresión que representan los interceptos normalizados. Si bien se representa como un polinomio, el análisis de regresión puede representar la función de temperatura del intercepto, $g(T)$, como otra función.

10 La FIG. 3 ilustra que las correlaciones entre la corriente y la glucosa a 10°C, 25°C y 40°C calculan la misma concentración de glucosa, G_{25} , a partir de las corrientes, i_{40} , i_{25} e i_{10} , que se generan por reacciones electroquímicas del analito en la muestra a esas temperaturas respectivas. Las pendientes e interceptos de las correlaciones se pueden normalizar a la pendiente e intercepto de la correlación para la temperatura de referencia de 25°C. Las pendientes e interceptos normalizados de las correlaciones se pueden usar para generar la función de temperatura de la pendiente, $f(T)$, y la función de temperatura del intercepto, $g(T)$.

15 Las FIGS. 4 y 5 son gráficas que ilustran las pendientes e interceptos normalizados, respectivamente, en función de la temperatura para las correlaciones entre las concentraciones de glucosa en sangre completa y la corriente. Las correlaciones se generaron a partir de reacciones electroquímicas usando amperometría de impulso con un tiempo de ensayo de 7 segundos (s). Las pendientes e interceptos normalizados provienen de correlaciones a 10°C, 20°C, 25°C, 30°C y 40°C. Las pendientes e interceptos normalizados se normalizaron a la pendiente e intercepto de una correlación a una temperatura de referencia de 25°C. Si bien estas ilustraciones se refieren a características particulares tales como pendientes normalizadas, temperaturas, y similares, las ilustraciones no están destinadas a limitar el alcance, la aplicación, la implementación, o similares.

20 En la FIG. 4, un análisis de regresión de las pendientes normalizadas genera una función de temperatura de la pendiente, $f(T)$, de la siguiente manera:

$$f(T) = -0.00005765 * T^2 + 0.01453 * T + 0.6703 \quad (25).$$

25 La función de temperatura de la pendiente, $f(T)$, que se muestra en la ecuación (25) puede usarse para ajustar la pendiente de la correlación para la temperatura de referencia de 25°C a la pendiente de una correlación para otra temperatura, tal como una temperatura de la muestra. T es la otra temperatura. La pendiente ajustada en temperatura puede usarse para calcular la concentración de glucosa usando una corriente generada a la otra temperatura. Se pueden usar otras funciones de temperatura de la pendiente.

30 En la FIG. 5, un análisis de regresión de los interceptos normalizados genera una función de temperatura del intercepto, $g(T)$, como sigue:

$$g(T) = 0.0001023 * T^2 + 0.01389 * T + 1.284 \quad (26).$$

35 La función de temperatura del intercepto, $g(T)$, que se muestra en la ecuación (26) se puede usar para ajustar el intercepto de la correlación para la temperatura de referencia de 25°C al intercepto de una correlación para otra temperatura, tal como una temperatura de muestra. T es la otra temperatura. El intercepto ajustado en temperatura puede usarse para calcular la concentración de glucosa usando una corriente generada a la otra temperatura. Se pueden usar otras funciones de temperatura para el intercepto.

40 Las funciones de temperatura separadas para la pendiente y el intercepto se usan con una tabla de asignación de números de programa (PNA) de la pendiente e intercepto de la correlación para la temperatura de referencia. Además, la pendiente e intercepto normalizados proporcionan un intervalo en el que las propiedades de temperatura intrínsecas de un sistema de biosensor pueden ser independientes de la señal de salida o la magnitud de corriente generada por la reacción electroquímica. Las propiedades intrínsecas de la temperatura generalmente dependen del diseño y la fabricación de la tira del sensor. Un sistema de biosensor cambia las funciones de temperatura y/o ecuación o ecuaciones de correlación en respuesta al tipo de tira del sensor y al lote usado. Los cambios de la función de temperatura y de la ecuación de correlación se realizan cambiando la tabla de PNA cuando se usa una tira de sensor diferente o nueva.

45 Las FIGS. 6 y 7 son gráficas que ilustran las pendientes e interceptos normalizados, respectivamente, en función de la temperatura para las correlaciones entre las concentraciones de glucosa en sangre completa y la corriente. Las correlaciones se generaron a partir de reacciones electroquímicas usando amperometría de impulso con tiempos de ensayo de 5,5 s, 7 s, 8,5 s, 10 s, 11,5 s, 13 s y 14,5 s. Las pendientes e interceptos normalizados provienen de correlaciones a 10°C, 20°C, 25°C, 30°C y 40°C. Las pendientes e interceptos normalizados se normalizaron a la pendiente y al intercepto de una correlación a una temperatura de referencia de 25°C. Si bien estas ilustraciones se

refieren a características particulares, tales como pendientes normalizadas, temperaturas, y similares, las ilustraciones no están destinadas a limitar el alcance, la aplicación, la implementación, o similares.

Las FIGS. 6 y 7 ilustran pendientes e interceptos normalizados para reacciones electroquímicas usando amperometría de impulso con múltiples tiempos de ensayo. Al determinar las funciones de temperatura para pendientes e interceptos normalizados en métodos electroquímicos basados en pulsos múltiples, existen múltiples puntos de calibración en los pulsos individuales de una secuencia de pulsos. Mediante el uso de corrientes generadas a diferentes temperaturas y diferentes tiempos en diferentes pulsos, las pendientes e interceptos de las diferentes temperaturas se pueden normalizar a la pendiente e intercepto a 25°C. Las pendientes e interceptos normalizados se pueden representar gráfica y/o matemáticamente como una función de temperatura. La representación matemática puede ser por un análisis de regresión que genera un polinomio de segundo orden. En los métodos de múltiples pulsos, puede haber muchos puntos de calibración en un intervalo de tiempo, tal como de 5,5 s a 7, 8,5 y 10 s. Dentro de este intervalo, la propiedad de temperatura intrínseca de un biosensor debería ser consistente si los reactivos están suficientemente hidratados.

En la FIG. 6, las funciones de temperatura de las pendientes normalizadas se superponen esencialmente entre sí, excepto para el tiempo de ensayo de 5,5 s, que refleja la consistencia intrínseca de la sensibilidad a la temperatura del sistema de biosensor. Además, las funciones de temperatura de las pendientes normalizadas son bastante simétricas con respecto a la temperatura de referencia de 25°C. Las pendientes normalizadas a 10°C son alrededor de un 20% más pequeñas que la pendiente normalizada a 25°C. Las pendientes normalizadas a 40°C son alrededor de un 20% más grandes que la pendiente normalizada a 25°C.

En la FIG. 7, las funciones de temperatura para los interceptos normalizados son muy similares para los tiempos de ensayo entre 5,5 s y 10 s. En tiempos más largos, el efecto de la temperatura en el intercepto normalizado se hace mayor.

En 206 de la FIG. 2, la correlación de la temperatura de referencia se ajusta en respuesta a las funciones de temperatura normalizadas de pendiente e intercepto. La correlación entre las concentraciones de analito y las señales de salida para la temperatura de referencia es la siguiente:

$$G_R = \frac{i_R - Int_R}{S_R} \quad (27).$$

en la que G_R es la concentración de analito a la temperatura de referencia, i_R es la señal de salida a la temperatura de referencia, Int_R es el intercepto de la correlación para la temperatura de referencia, y S_R es la pendiente de la correlación para la temperatura de referencia.

La correlación para la temperatura de referencia representada por la ecuación (27) puede ajustarse en respuesta a una temperatura de muestra. Las concentraciones de analito a la temperatura de referencia se pueden calcular usando pendientes e interceptos ajustados en temperatura de la correlación para la temperatura de referencia y las señales de salida a una temperatura de muestra, de la siguiente manera:

$$G_R = \frac{i_T - Int_T}{S_T} \quad (28).$$

en la que G_R es la concentración de analito a la temperatura de referencia, i_T es la señal de salida a la temperatura de la muestra, Int_T es el intercepto de la correlación para la temperatura de referencia ajustada en respuesta a la temperatura de la muestra, y S_T es la pendiente de la correlación para la temperatura de referencia ajustada para la temperatura de la muestra.

La pendiente de la correlación para la temperatura de referencia ajustada en respuesta a la temperatura de la muestra, S_T , se puede calcular de la siguiente manera:

$$S_T = S_R * f(T) \quad (29).$$

en la que S_R es la pendiente de la correlación para la temperatura de referencia, y $f(T)$ es una función de temperatura que ajusta la pendiente para la temperatura de la muestra.

El intercepto de la correlación para la temperatura de referencia ajustado en respuesta a la temperatura de la muestra, Int_T , se puede calcular de la siguiente manera:

$$Int_T = Int_R * g(T) \quad (30).$$

en la que Int_R es el intercepto de la correlación para la temperatura de referencia, y $g(T)$ es una función de temperatura que ajusta el intercepto para la temperatura de la muestra.

La correlación para la temperatura de referencia ajustada en respuesta a una temperatura de muestra representada por la ecuación (28) puede reescribirse sustituyendo las ecuaciones (29) y (30) por S_T e Int_T , de la siguiente manera:

$$G_R = \frac{i_T - (Int_R * g(T))}{(S_R * f(T))} \quad (31).$$

5 en la que G_R es la concentración de analito a la temperatura de referencia, i_T es la señal de salida a la temperatura de la muestra, Int_R es el intercepto para la correlación de la temperatura de referencia, $g(T)$ es la función de temperatura normalizada para el intercepto, S_R es la pendiente para la correlación de la temperatura de referencia, y $f(T)$ es la función de temperatura normalizada para la pendiente.

La correlación para la temperatura de referencia ajustada en respuesta a una temperatura de muestra representada por la ecuación (31) puede reescribirse para uso con los ejemplos ilustrados en las FIGS. 3-5, como sigue:

$$10 \quad G_{25} = \frac{i_T - (Int_{25} * (-0.00005765 * T^2 + 0.01453 * T + 0.6703))}{(S_{25} * (0.0001023 * T^2 + 0.01389 * T + 1.284))} \quad (32).$$

en la que G_{25} es la concentración de analito a la temperatura de referencia de 25°C, i_T es la señal de salida a la temperatura de la muestra, Int_{25} es el intercepto de la correlación para la temperatura de referencia de 25°C, S_{25} es la pendiente de la correlación para la temperatura de referencia de 25°C, y T es la temperatura de la muestra.

15 Las FIGS. 8 y 9 son gráficas que ilustran los valores de sesgo de glucosa de una temperatura de referencia en función de la temperatura. La FIG. 8 es una gráfica que ilustra el sesgo de las concentraciones de glucosa calculadas sin ningún ajuste de temperatura. La FIG. 9 es una gráfica que ilustra el sesgo de las concentraciones de glucosa calculadas con ajuste de temperatura como se describió anteriormente. Estas gráficas ilustran el porcentaje de sesgo de una temperatura de referencia de 25°C para concentraciones de glucosa en plasma de 56,9 mg/dl, 114,0 mg/dl y 432,9 mg/dl en sangre completa. El análisis se generó a partir de reacciones electroquímicas usando amperometría de impulso con un tiempo de ensayo de 7 s a temperaturas de la muestra de 10°C, 20°C, 25°C, 30°C y 40°C. Si bien las ilustraciones se refieren a características particulares tales como temperaturas, concentraciones de glucosa, y similares, las ilustraciones no están destinadas a limitar el alcance, la aplicación, la implementación, o similares.

20 En las FIGS. 8 y 9, los valores de porcentaje de sesgo a 10°C, 20°C y 25°C para la concentración de glucosa de 56,9 mg/dl muestran poco o ningún cambio después del ajuste de temperatura, especialmente el valor de porcentaje de sesgo a 10°C. La FIG. 8 indica que las concentraciones de glucosa de una correlación sin compensación de temperatura generalmente tienen un sesgo negativo a temperaturas inferiores a la temperatura de referencia de 25°C. La FIG. 8 también indica que las concentraciones de glucosa de una correlación sin ajuste de temperatura generalmente tienen un sesgo positivo a temperaturas superiores a la temperatura de referencia de 25°C. La FIG. 9 indica que los valores de porcentaje de sesgo convergen en un intervalo más estrecho de aproximadamente +/- 5 por ciento cuando se usan correlaciones con el ajuste de temperatura.

25 La función de coeficiente de temperatura de cualquier parámetro particular puede usarse para mostrar además la consistencia interna de la función de temperatura para ajustar las ecuaciones de correlación entre las concentraciones de analito y las señales de salida. El coeficiente de temperatura (la propiedad intrínseca) de la señal de salida, OS , se puede definir de la siguiente manera:

$$35 \quad \alpha_{OS} = \frac{\partial OS / OS}{\partial T} = \frac{\partial \ln(OS)}{\partial T} \quad (33).$$

en la que α_{OS} es el coeficiente de temperatura de la señal de salida, OS es la señal de salida, y T es la temperatura.

40 Las FIGS. 10 y 11 son gráficas que ilustran el efecto sobre la función del coeficiente de temperatura de las ecuaciones de correlación ajustadas en temperatura entre las concentraciones de analito y las señales de salida. La FIG. 10 ilustra la función de temperatura de la corriente de un sensor de glucosa con pendiente e intercepto normalizados. La FIG. 11 ilustra la función del coeficiente de temperatura para la corriente normalizada de la FIG. 10 en relación con la temperatura. La corriente normalizada y los coeficientes de temperatura ($TempCo$) responden a concentraciones de glucosa de 50 mg/dl, 100 mg/dl, 200 mg/dl, 400 mg/dl y 600 mg/dl. En la FIG. 10, la corriente a 25°C debe ser igual al valor de glucosa de acuerdo con la ecuación (5) para la pendiente y el intercepto normalizados. La FIG. 11 indica que los coeficientes de temperatura son funciones de la temperatura: cuanto menor es la temperatura, mayor es el coeficiente de temperatura. Dentro del intervalo de temperatura de alrededor de 10°C a alrededor de 40°C, el coeficiente de temperatura oscila de alrededor de 1,85%/°C a alrededor de 0,75%/°C. Además, las funciones del coeficiente de temperatura son independientes de la concentración de glucosa. Si bien las ilustraciones se refieren a características particulares tales como la temperatura, las concentraciones de glucosa, y similares, las ilustraciones no están destinadas a limitar el alcance, la aplicación, la implementación, o similares.

La FIG. 12 representa una representación esquemática de un biosensor 1200 que determina una concentración de analito en una muestra de un fluido biológico. El biosensor 1200 incluye un dispositivo de medida 1202 y una tira de sensor 1204, que puede implementarse como un dispositivo de mesa, un dispositivo portátil o de mano, o similar. El dispositivo de medida 1202 y la tira de sensor 1204 pueden adaptarse para implementar un sistema de sensor electroquímico, un sistema de sensor óptico, una combinación de los mismos, o similares. El biosensor 1200 ajusta una correlación para determinar las concentraciones de analito de las señales de salida a una temperatura para determinar las concentraciones de analito de las señales de salida a otras temperaturas, tal como la temperatura de la muestra como se discutió anteriormente. Las correlaciones ajustadas en temperatura mejoran la exactitud y precisión del biosensor 1200 para determinar la concentración de analito de la muestra. El biosensor 1200 puede usarse para determinar las concentraciones de analito, incluyendo las de glucosa, ácido úrico, lactato, colesterol, bilirrubina, y similares. Si bien se muestra una configuración particular, el biosensor 1200 puede tener otras configuraciones, incluyendo aquellas con componentes adicionales.

La tira del sensor 1204 tiene una base 1206 que forma un depósito 1208 y un canal 1210 con una abertura 1212. El depósito 1208 y el canal 1210 pueden estar cubiertos por una tapa con ventilación. El depósito 1208 define un volumen parcialmente cerrado (el espacio de tapa). El depósito 1208 puede contener una composición que ayuda a retener una muestra líquida tal como polímeros hinchables en agua o matrices de polímeros porosos. Los reactivos pueden depositarse en el depósito 1208 y/o en el canal 1210. Los reactivos pueden incluir una o más enzimas, aglutinantes, mediadores, y especies similares. Los reactivos pueden incluir un indicador químico para un sistema óptico. La tira del sensor 1204 también puede tener una interfaz de muestra 1214 dispuesta adyacente al depósito 1208. La interfaz de muestra 1214 puede rodear parcial o completamente el depósito 1208. La tira del sensor 1204 puede tener otras configuraciones.

En un sistema de sensor óptico, la interfaz de muestra 1214 tiene un portal óptico o abertura para ver la muestra. El portal óptico puede estar cubierto por un material esencialmente transparente. La interfaz de muestra puede tener portales ópticos en lados opuestos del depósito 1208.

En un sistema electroquímico, la interfaz de muestra 1214 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 estar separados de la tapa por al menos 100 μm . Los electrodos pueden estar dispuestos sobre una superficie de la base 1206 que forma el depósito 1208. Los electrodos pueden extenderse o proyectarse dentro del espacio de tapa formado por el depósito 1208. Una capa dieléctrica puede cubrir parcialmente los conductores y/o los electrodos. La interfaz de muestra 1214 puede tener otros electrodos y conductores.

El dispositivo de medida 1202 incluye una circuitería eléctrica 1216 conectado a una interfaz de sensor 1218 y una pantalla 1220. La circuitería eléctrica 1216 incluye un procesador 1222 conectado a un generador de señal 1224, un sensor de temperatura 1226, y un medio de almacenamiento 1228.

El generador de señal 1224 proporciona una señal de entrada eléctrica a la interfaz de sensor 1218 en respuesta al procesador 1222. En sistemas ópticos, la señal de entrada eléctrica puede usarse para operar o controlar el detector y la fuente de luz en la interfaz de sensor 1218. En sistemas electroquímicos, la señal de entrada eléctrica puede transmitirse por la interfaz de sensor 1218 a la interfaz de muestra 1214 para aplicar la señal de entrada eléctrica a la muestra del fluido biológico. La señal de entrada eléctrica puede ser un potencial o corriente, y puede ser constante, variable, o una combinación de las mismas, tal como cuando se aplica una señal de AC con una compensación de señal de DC. La señal de entrada eléctrica puede aplicarse como un pulso único o en múltiples pulsos, secuencias, o ciclos. El generador de señal 1224 también puede registrar una señal de salida desde la interfaz del sensor como un generador-registrador.

El sensor de temperatura 1226 determina la temperatura de la muestra en el depósito de la tira del sensor 1204. La temperatura de la muestra se puede medir o calcular a partir de la señal de salida. La temperatura de la muestra se puede medir usando un termistor, un termómetro, u otro dispositivo sensor de temperatura. Se pueden usar otras técnicas para determinar la temperatura de la muestra.

El medio de almacenamiento 1228 puede ser una memoria magnética, óptica o semiconductor, otro dispositivo de almacenamiento legible por ordenador, o similar. El medio de almacenamiento 1228 puede ser un dispositivo de memoria fijo o un dispositivo de memoria extraíble, tal como una tarjeta de memoria.

El procesador 1222 implementa el análisis del analito y el tratamiento de datos usando código de software legible por ordenador y datos almacenados en el medio de almacenamiento 1228. El procesador 1222 puede comenzar el análisis del analito en respuesta a la presencia de la tira de sensor 1204 en la interfaz de sensor 1218, la aplicación de una muestra a la tira de sensor 1204, en respuesta a la entrada del usuario, o similar. El procesador 1222 dirige el generador de señal 1224 para proporcionar la señal de entrada eléctrica a la interfaz de sensor 1218. El procesador 1222 recibe la temperatura de la muestra del sensor de temperatura 1226. El procesador 1222 recibe la señal de salida desde la interfaz de sensor 1218. La señal de salida se genera en respuesta a la reacción redox del analito en la muestra. La señal de salida puede generarse usando un sistema óptico, un sistema electroquímico, o similar. El

procesador 1222 determina las concentraciones de analito de las señales de salida a una temperatura de muestra usando una ecuación de correlación ajustada en temperatura para una temperatura de referencia como se discutió previamente. Los resultados del análisis del analito se envían a la pantalla 1220 y se pueden almacenar en el medio de almacenamiento 1228.

- 5 Las ecuaciones de correlación entre las concentraciones del analito y las señales de salida pueden representarse mediante una tabla de número de programa (PNA), otra tabla de búsqueda, o similar, que se almacena en el medio de almacenamiento 1228. Las instrucciones relativas a la implementación del análisis del analito pueden ser proporcionadas por el código de software legible por ordenador almacenado en el medio de almacenamiento 1228. El código puede ser un código objeto o cualquier otro código que describa o controle la funcionalidad descrita en este documento. Los datos del análisis del analito pueden someterse a uno o más tratamientos de datos, incluyendo la determinación de velocidades de descomposición, constantes K, pendientes, interceptos, y/o temperatura de la muestra en el procesador 1222.

- 15 En los sistemas electroquímicos, la interfaz de sensor 1218 tiene contactos que se conectan o comunican eléctricamente con los conductores en la interfaz de muestra 1214 de la tira del sensor 1204. La interfaz de sensor 1218 transmite la señal de entrada eléctrica desde el generador de señal 1224 a través de los contactos a los conectores en la interfaz de muestra 1214. La interfaz de sensor 1218 también transmite la señal de salida procedente de la muestra a través de los contactos al procesador 1222 y/o al generador de señal 1224.

- 20 En sistemas ópticos de absorción de luz y generados por luz, la interfaz de sensor 1208 incluye un detector que recoge y mide la luz. El detector recibe luz del sensor de líquido a través del portal óptico en la interfaz de muestra 1214. En un sistema óptico de absorción de luz, la interfaz de sensor 1208 también incluye una fuente de luz tal como un láser, un diodo emisor de luz, o similar. El haz incidente puede tener una longitud de onda seleccionada para su absorción por el producto de reacción. La interfaz de sensor 1208 dirige un haz incidente desde la fuente de luz a través del portal óptico en la interfaz de muestra 1214. El detector puede colocarse en un ángulo tal como 45° con respecto al portal óptico para recibir la luz reflejada desde la muestra. El detector puede colocarse adyacente a un portal óptico en el otro lado de la muestra desde la fuente de luz para recibir la luz transmitida a través de la muestra.

La pantalla 1220 puede ser analógica o digital. La pantalla puede ser una pantalla LCD adaptada para mostrar una lectura numérica.

- 30 En uso, una muestra líquida para análisis se transfiere al espacio de tapa formado por el depósito 1208 introduciendo el líquido en la abertura 1212. La muestra líquida fluye a través del canal 1210 hacia el depósito 1208, llenando el espacio de la tapa mientras expulsa el aire previamente contenido. La muestra líquida reacciona químicamente con los reactivos depositados en el canal 1210 y/o depósito 1208.

- 35 La tira del sensor 1202 está dispuesta adyacente al dispositivo de medida 1202. Adyacente incluye posiciones en las que la interfaz de muestra 1214 está en comunicación eléctrica y/u óptica con la interfaz de sensor 1208. La comunicación eléctrica incluye la transferencia de señales de entrada y/o salida entre los contactos en la interfaz de sensor 1218 y los conductores en la interfaz de muestra 1214. La comunicación óptica incluye la transferencia de luz entre un portal óptico en la interfaz de muestra 1202 y un detector en la interfaz de sensor 1208. La comunicación óptica también incluye la transferencia de luz entre un portal óptico en la interfaz de muestra 1202 y una fuente de luz en la interfaz de sensor 1208.

- 40 El procesador 1222 recibe la temperatura de la muestra del sensor de temperatura 1226. El procesador 1222 dirige el generador de señal 1224 para proporcionar una señal de entrada a la interfaz de sensor 1218. En un sistema óptico, la interfaz de sensor 1218 opera el detector y la fuente de luz en respuesta a la señal de entrada. En un sistema electroquímico, la interfaz de sensor 1218 proporciona la señal de entrada a la muestra a través de la interfaz de muestra 1214. El procesador 1222 recibe la señal de salida generada en respuesta a la reacción redox del analito en la muestra como se discutió previamente.

- 45 El procesador 1222 determina la concentración del analito de la muestra. El dispositivo de medida ajusta la correlación entre las concentraciones del analito y las señales de salida a una temperatura de referencia en respuesta a la temperatura de la muestra. La concentración del analito se determina a partir de la correlación ajustada en temperatura y la señal de salida a la temperatura de la muestra. En 110, se muestra la concentración del analito y puede almacenarse para referencia futura.

- 50 Sin limitar el alcance, la aplicación o la implementación, los métodos y sistemas descritos anteriormente se pueden implementar usando el siguiente algoritmo:

Etapa 1: Encienda el medidor

Etapa 2: Realice la autocomprobación del biosensor

Etapa 3: Realice la estandarización de la electrónica del biosensor

ES 2 791 724 T3

Etapa 4: Mida la temperatura, T

Etapa 5: Verifique el intervalo de temperaturas

si ($T > T_{Alta}$), entonces, Establezca Modo de Error, "Temperatura demasiado alta"

si ($T < T_{Baja}$), entonces, Establezca Modo de Error, "Temperatura demasiado baja"

5 Etapa 6: Aplique la señal de entrada a la muestra

Etapa 7: Mida la señal de salida, i

Etapa 8: Busque la pendiente e intercepto en la tabla de asignación de números de programa (PNA)

S = Valor de la pendiente para la corriente

Int = Intercepto para la corriente

10 Etapa 9: Ajuste la pendiente e intercepto para el efecto de la temperatura.

$$S_T = S * (a_2 * T_1^2 + a_1 * T_1 + a_0)$$

$$Int_T = Int * (b_2 * T_1^2 + b_1 * T_1 + b_0)$$

Etapa 10: Calcule la concentración de glucosa a 25°C

$$G_{25} = \frac{i_T - Int_T}{S_T}$$

15 Etapa 11: Verifique los niveles extremos de glucosa

si ($G_{25} > G_{max}$), entonces, Establezca Modo de Error, "Glucosa demasiado alta"

Etapa 12: Presente el resultado

Una tabla de asignación de números de programa (PNA) que puede usarse en el algoritmo se proporciona en la Tabla I a continuación. Las constantes que pueden usarse en el algoritmo se dan en la Tabla II a continuación. Se pueden usar otras tablas y/o constantes de PNA.

20

TABLA I

Nº de PN A	Nº de código de la tabla	Pendiente de la columna 8.028	Nº de PN A	Nº de código de la tabla	Pendiente de la columna 8.498	Nº de PN A	Nº de código de la tabla	Pendiente de la columna 8.995	Nº de PN A	Nº de código de la tabla	Pendiente de la columna 9.522
		intercepto			intercepto			intercepto			intercepto
1	1	310,04	18	18	310,62	34	35	311,24	49	52	311,90
2	2	330,11	19	19	331,87	35	36	333,73	50	53	335,71
3	3	350,18	20	20	353,11	36	37	356,22	51	54	359,51
4	4	370,25	21	21	374,36	37	38	378,71	52	55	383,32
5	5	390,32	22	22	395,60	38	39	401,20	53	56	407,12
6	6	410,39	23	23	416,85	39	40	423,69	54	57	430,92
7	7	430,46	24	24	438,09	40	41	446,17	55	58	454,73
8	8	450,53	25	25	459,34	41	42	468,66	56	59	478,53
9	9	470,60	26	26	480,58	42	43	491,15	57	60	502,34

ES 2 791 724 T3

Nº de PN A	Nº de código de la tabla	Pendiente de la columna 8.028	Nº de PN A	Nº de código de la tabla	Pendiente de la columna 8.498	Nº de PN A	Nº de código de la tabla	Pendiente de la columna 8.995	Nº de PN A	Nº de código de la tabla	Pendiente de la columna 9.522
10	10	490,67	27	27	501,83	43	44	513,64	58	61	526,14
11	11	510,74	28	28	523,07	44	45	536,13	59	62	549,95
12	12	530,81	29	29	544,32	45	46	558,62	60	63	573,75
13	13	550,88	30	30	565,56	46	47	581,11	61	64	597,56
14	14	570,95	31	31	586,81	47	48	603,59	62	65	621,36
15	15	591,02	32	32	608,05	48	49	626,08		66	
16	16	611,09	33	33	629,30		50			67	
17	17	631,16		34			51			68	

TABLA II

CONSTANTE	DESCRIPCIÓN	VALOR	UNIDADES
T_{HI}	Temperatura alta no válida	50	°C
T_{LO}	Temperatura baja no válida	5	°C
a_2	coeficiente, función de temperatura de la pendiente	-5,765e-5	--
a_1	coeficiente, función de temperatura de la pendiente	0,01453	--
a_0	coeficiente, función de temperatura de la pendiente	0,6703	--
b_2	coeficiente, función de temperatura del intercepto	1,023	--
b_1	coeficiente, función de temperatura del intercepto	-0,01389	--
b_0	coeficiente, función de temperatura del intercepto	1,284	--
G_{max}	concentración máxima de glucosa permisible	1500	mg/dl

5 Si bien se han descrito diversas realizaciones de la invención, será evidente para los expertos normales en la técnica que otras realizaciones e implementaciones son posibles dentro del alcance de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un método para determinar una concentración de analito en una muestra de un fluido biológico, que comprende las siguientes etapas:

determinar una temperatura de muestra (T) de la muestra;

5 generar una señal de salida (OS_T, i_T) en respuesta a una reacción redox de un analito en la muestra;

seleccionar un valor de pendiente (S_R) y un valor de intercepto (Int_R) a partir de una correlación de las señales de salida y concentraciones de analito previamente determinadas a una temperatura de referencia;

10 ajustar el valor de pendiente seleccionado (S_R) y el valor de intercepto seleccionado (Int_R) en respuesta a la temperatura de muestra (T) para proporcionar un valor de pendiente ajustado (S_T) y un valor de intercepto ajustado (Int_T), en el que la pendiente se ajusta en respuesta a una función de temperatura normalizada de la pendiente ($f(T)$), y el intercepto se ajusta en respuesta a una función de temperatura normalizada del intercepto ($g(T)$); y

calcular una concentración de analito (A_R, G_R) a partir de la señal de salida (OS_T, i_T) y de los valores de pendiente (S_T) e intercepto (Int_T) ajustados,

caracterizado por que

15 las funciones de temperatura separadas para la pendiente e intercepto se usan con una tabla de asignación de números de programa (PNA) de la pendiente y del intercepto de la correlación para la temperatura de referencia, y se realizan cambios de la función de temperatura y de la ecuación de correlación cambiando la tabla de asignación de números de programa (PNA) cuando se usa un nuevo tipo o lote de tira de sensor.

20 2. Un biosensor (1200) para determinar una concentración de analito (A_R) en un fluido biológico, que comprende: un dispositivo de medida (1202) que tiene un procesador (1222) conectado a una interfaz de sensor (1218) y un sensor de temperatura (1226); una tira de sensor (1204) que tiene una interfaz de muestra (1214) en una base (1206), en el que la interfaz de muestra (1214) está adyacente a un depósito (1208) formado por la base (1206); y en el que el procesador (1222) está configurado para ajustar una correlación entre las concentraciones del analito (A_R) y las señales de salida (OS_T) a una temperatura de referencia en respuesta a una temperatura de muestra (T) del sensor de temperatura (1226), y en el que el procesador (1222) está configurado para determinar una concentración de analito (A_R) a partir de la correlación ajustada en temperatura en respuesta a una señal de salida (OS_T) de la interfaz de muestra (1214),

caracterizado por que

30 las ecuaciones de correlación representadas por una tabla de asignación de números de programa (PNA) se almacenan en un medio de almacenamiento (1228) del biosensor (1200), estando configurado el biosensor (1200) de modo que las funciones de temperatura separadas para la pendiente y el intercepto se usan con la tabla de asignación de números de programa (PNA) de la pendiente y del intercepto de la correlación para la temperatura de referencia, y estando configurado el biosensor (1200) de modo que se realizan cambios de la función de temperatura y de la ecuación de correlación cambiando la tabla de asignación de números de programa (PNA) cuando se usa un nuevo tipo o lote de tira de sensor.

35

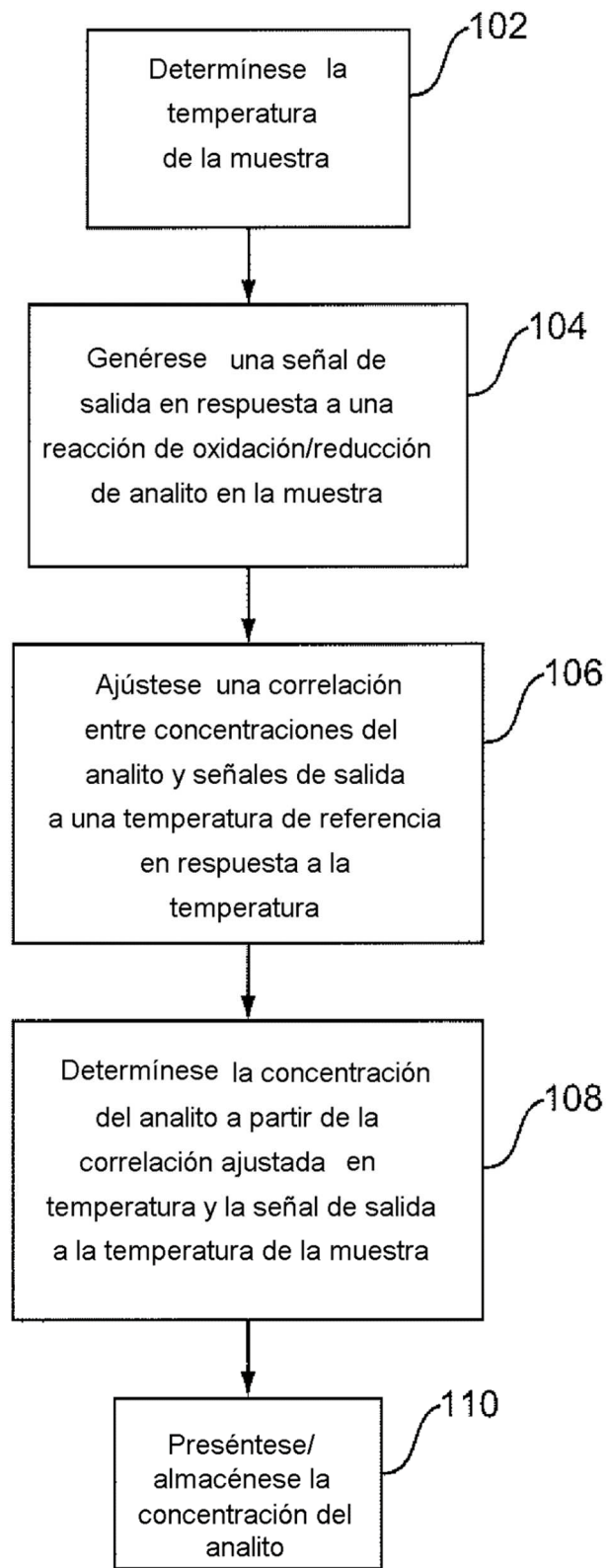


Fig.1

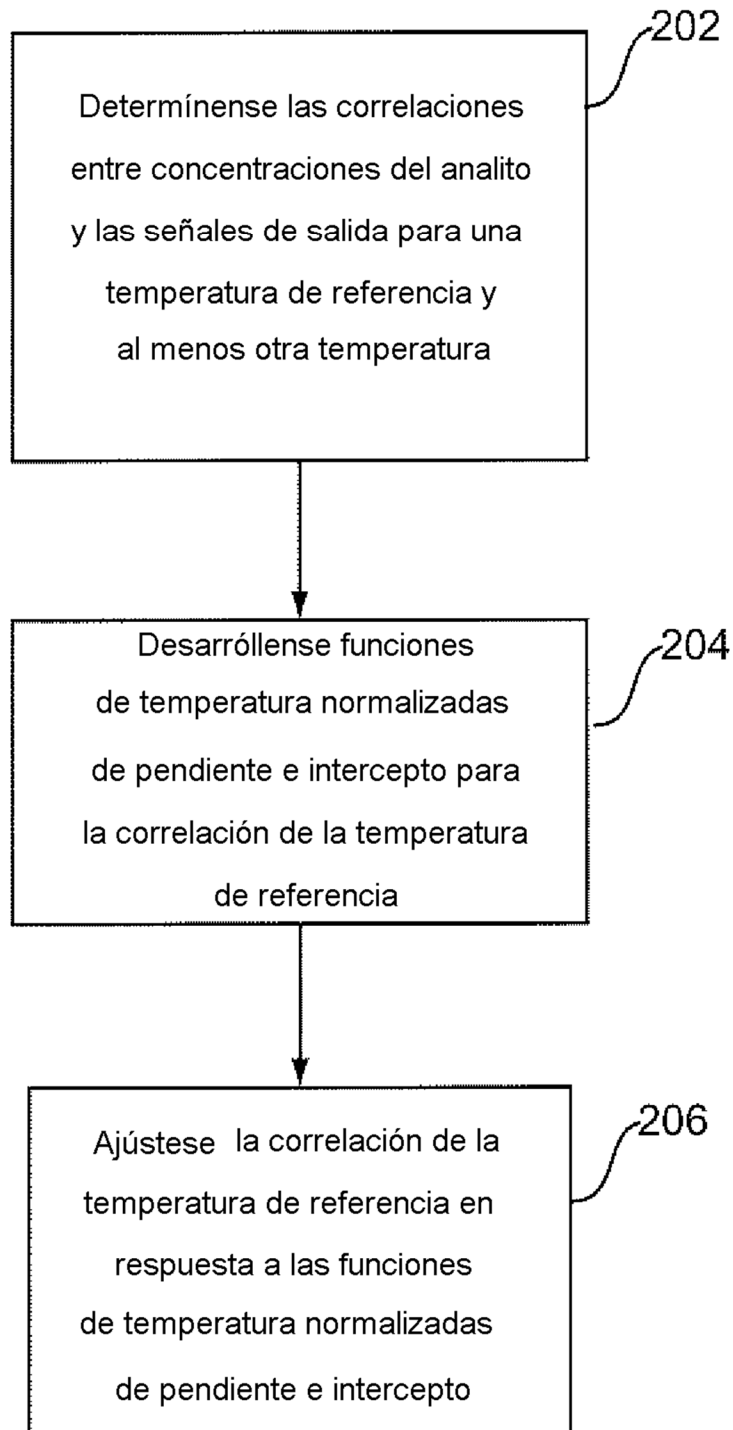


Fig.2

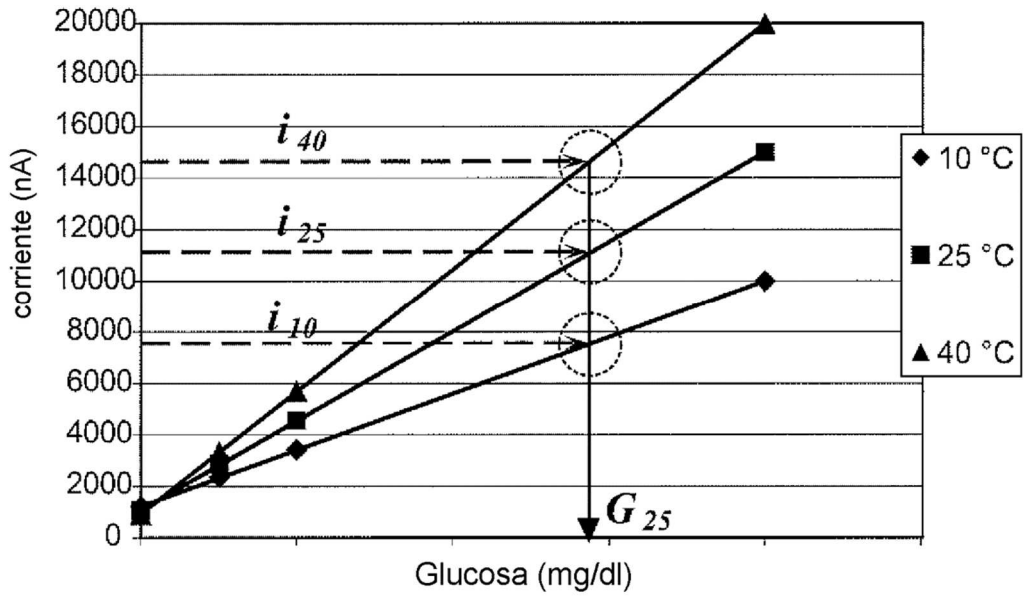


Fig.3

Muestras de sangre completa - Pendiente normalizada frente a temperatura

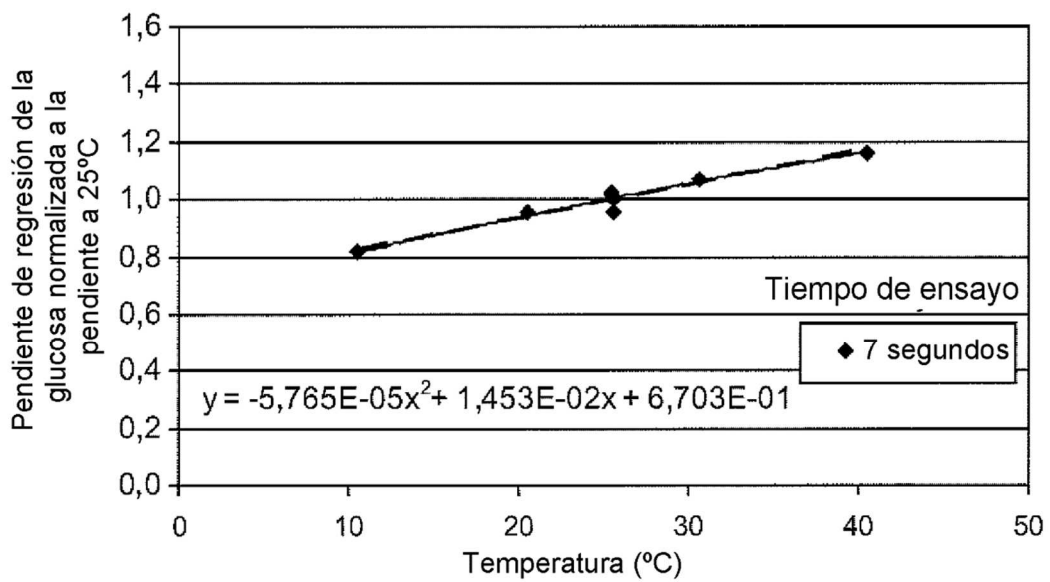


Fig.4

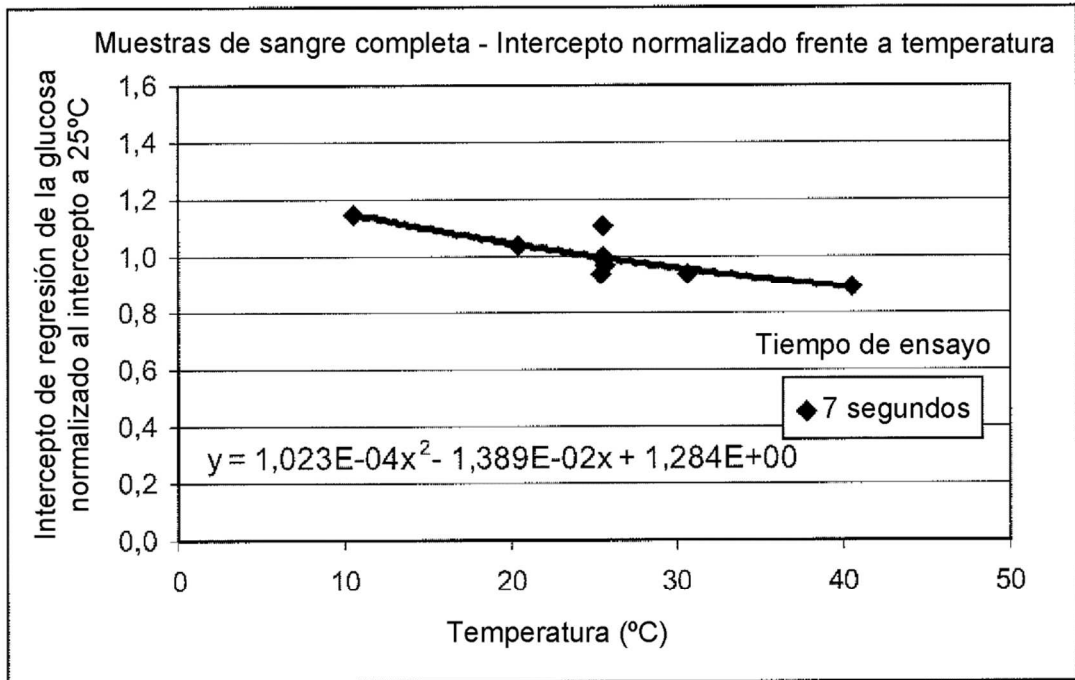


Fig. 5

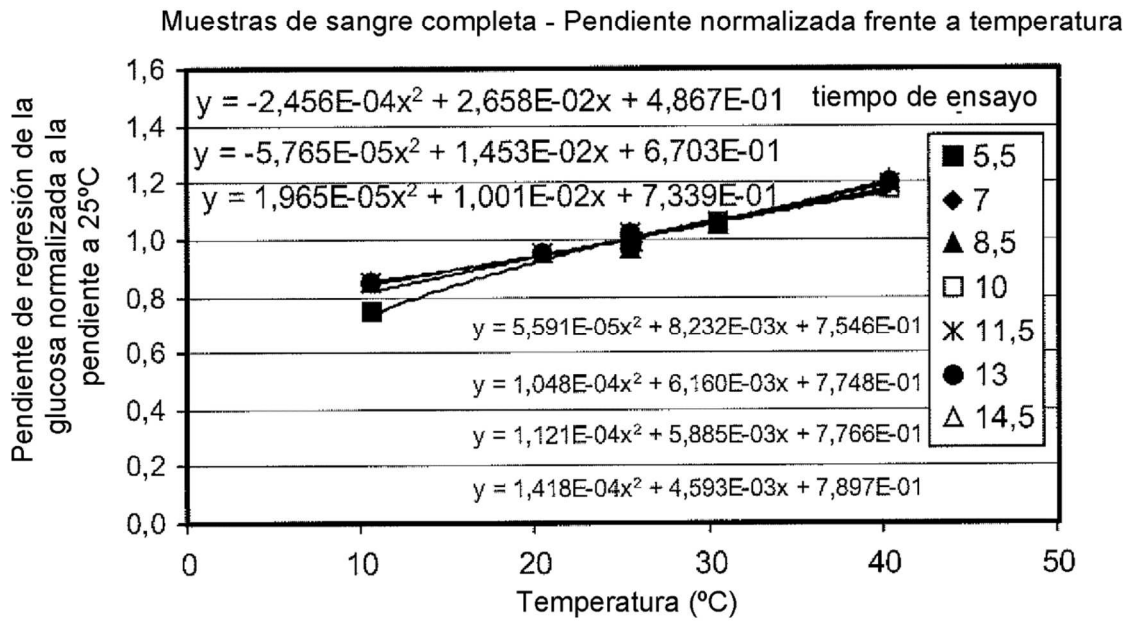


Fig. 6

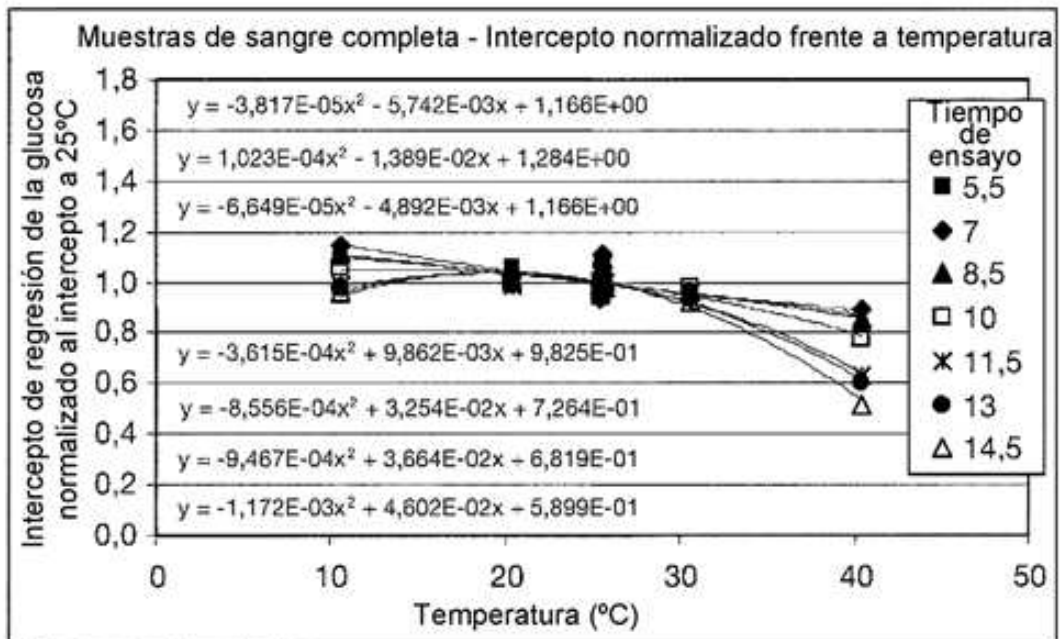


Fig.7

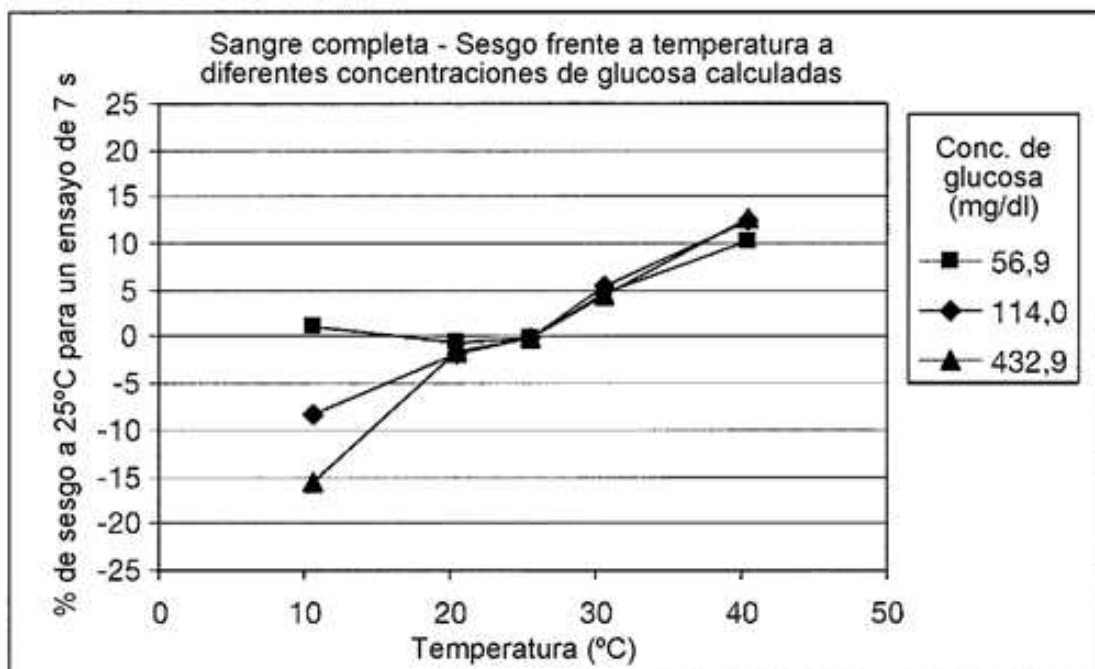


Fig.8

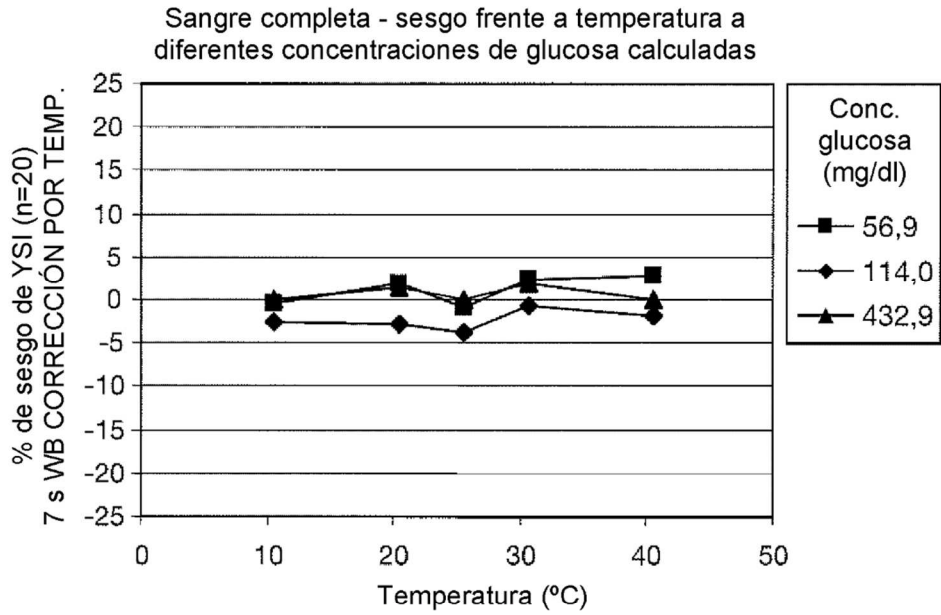


Fig.9

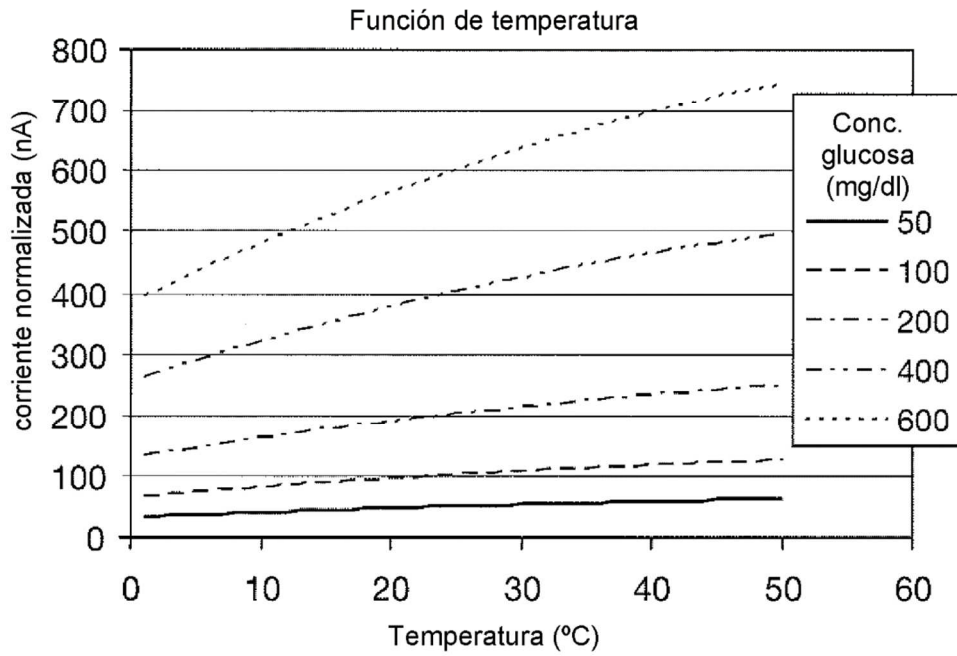


Fig.10

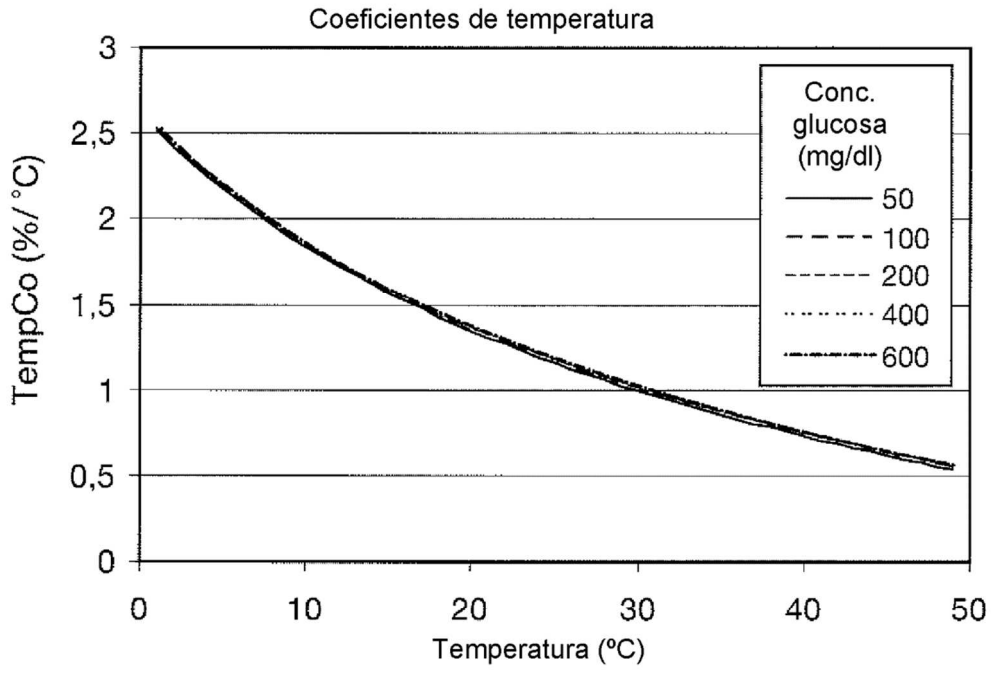


Fig. 11

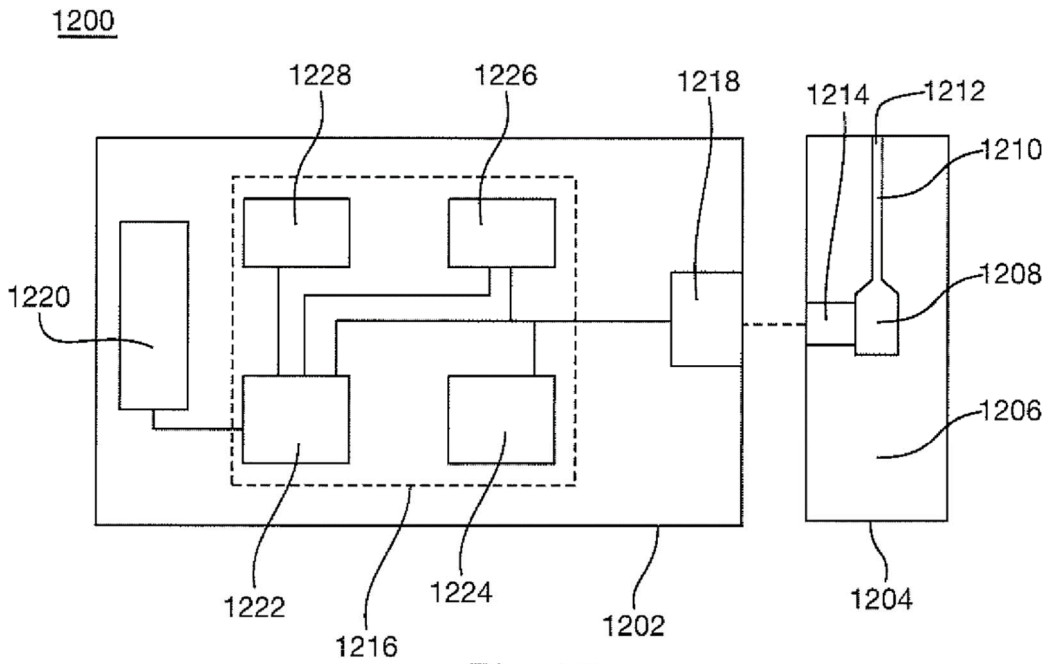


Fig. 12