



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 270 401**

51 Int. Cl.:
G01N 27/26 (2006.01)
G01N 33/487 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **05013179 .6**
86 Fecha de presentación : **13.05.1994**
87 Número de publicación de la solicitud: **1582864**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **05.10.2005**

54 Título: **Medidor biosensor con procedimientos seguros en caso de fallo para evitar indicaciones erróneas.**

30 Prioridad: **08.06.1993 US 73180**

73 Titular/es: **Roche Diagnostics Operations, Inc.**
9115 Hague Road
Indianapolis, Indiana 46250-0457, US

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.04.2007

72 Inventor/es: **White, Bradley E.;**
Parks, Robert A.;
Ritchie, Paul G. y
Svetnik, Vladimir

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.04.2007

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 270 401 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

Medidor biosensor con procedimientos seguros en caso de fallo para evitar indicaciones erróneas.

5 Esta invención se refiere a los medidores biosensores que emplean tiras de muestras desechables, y más en particular, a los sistemas y métodos seguros en caso de fallo o bien a prueba de fallos que impiden que dichos medidores emitan unos resultados erróneos.

10 Los instrumentos biosensores que emplean tiras de muestras desechables gozan de una amplia aceptación por parte del consumidor. Dichos instrumentos se emplean para la detección de diversos niveles de productos analizados en las muestras de sangre, por ejemplo, de glucosa y de colesterol. En general, dichos instrumentos proporcionan lecturas exactas si el usuario se encarga de seguir cuidadosamente las directrices del instrumento. Sin embargo, a menudo, el usuario es descuidado en el uso de la tira de muestra o del instrumento y aparece una lectura errónea. Según esto, los fabricantes de los instrumentos han realizado unos esfuerzos significativos para reducir el potencial de error durante el uso de dichos instrumentos.

15 Incluso si un instrumento biosensor y unas tiras de muestra se emplean de forma apropiada, la presencia de un defecto en la fabricación en alguna de ellas ocasionará lecturas erróneas. Por consiguiente, mientras se tiene un cuidado especial en la producción de dichos instrumentos y tiras de muestras, existe una necesidad de incorporar métodos analíticos al instrumento para poder detectar el funcionamiento erróneo del instrumento, las irregularidades de las tiras de muestras y los errores del usuario así como para impedir lecturas erróneas del producto analizado.

20 El modelo anterior incluye una serie de publicaciones de instrumentos biosensores que emplean tiras de muestras desechables. En la patente americana 5.108.564 de Szumisky y cols., se informa sobre un instrumento biosensor que mide concentraciones de glucosa en sangre. El instrumento depende de una reacción en la cual la glucosa, en presencia de un enzima, cataliza una reacción de ferricianuro potásico a ferrocianuro potásico. Una vez completada la reacción, se aplica un voltaje a través de una zona de reacción y se produce una inversión de la reacción que va acompañada de una corriente pequeña pero medible. Dicha corriente se denomina corriente de Cottrell y, dependiendo de la concentración de glucosa en la zona de reacción, sigue una curva predeterminada durante la reacción inversa. Una lectura de la corriente de Cottrell se transformará en una indicación de la concentración de glucosa. El instrumento detecta también una impedancia a través de la zona de reacción y determina cuando se ha instalado una muestra de sangre detectando un cambio repentino en el flujo de corriente. En ese momento, se inicia un periodo de incubación, seguido de la aplicación de un potencial a través de la zona de reacción y de la medición de la corriente de Cottrell.

25 La solicitud de patente europea 0 471 986 A2 de Tsutsumi y cols. informa sobre un sistema de medición de glucosa en sangre que emplea unas tiras de muestra desechables. El sistema Tsutsumi y cols. detecta la presencia de una muestra de sangre en la lectura de la resistencia a través de un par de electrodos. Emplea además una pluralidad de tiras tipo muestra, que tienen un valor de resistencia específico que lo distingue de otras tiras. Cada una de esas tiras tiene una aplicación especial, es decir, que se utiliza durante un tipo de ajuste del instrumento, durante un modo de compensación del error, durante un modo de calibración, etc.

30 La patente americana 4.999.582 de Parks y cols., asignada al mismo cesionario que esta solicitud, describe un circuito de excitación del electrodo biosensor para determinar si una tira de muestra se ha insertado de forma apropiada en un medidor y si al menos un electrodo en la tira de muestra presenta un nivel apropiado de resistencia al contacto.

35 La patente americana 5.243.516 de White, publicada el 7 de septiembre de 1993 y asignada al mismo cesionario que esta solicitud, muestra un instrumento biosensor que emplea la relación de curvas "Cottrell" para determinar las concentraciones de glucosa. En dicho instrumento, el flujo de corriente es proporcional a la concentración de un producto analizado en la cubeta de prueba; sin embargo, cuando algo está mal en la cubeta de prueba, la corriente resultante no tiene ninguna relación con la concentración del producto analizado. White averiguó que existe una relación que permite determinar si el flujo de corriente a través de una zona de reacción sigue realmente la relación de Cottrell. Más específicamente, se ha averiguado que el cociente de las raíces cuadradas de los tiempos de muestreo sucesivos, para todas las curvas de concentración del producto analizado, se aproxima inversamente al cociente de las corrientes de Cottrell medidas en esos mismos tiempos de muestreo. Si durante los periodos de tiempo sucesivos, los cocientes son iguales (dentro de unos límites), el sistema de medición sigue la relación de Cottrell. Si los cocientes hallados no son iguales, se rechaza la medición.

40 La patente americana 4.940.945 de Littlejohn y cols. describe un circuito de interfase que se utiliza en un instrumento sensor bioquímico. Se emplea un cartucho desechable que incluye un par de electrodos a través del cual se mide la resistencia. El circuito se caracteriza porque detecta la presencia de una muestra de fluido mediante una medición inicial de la resistencia, y también el nivel de fluido en el estuche.

45 La patente americana 4.420.564 de Tsuji y cols. describe un analizador de azúcar en sangre que emplea una cubeta de reacción que tiene un sensor de membrana de enzimas fijo y un electrodo de medición. El sistema Tsuji y cols. incluye varios procedimientos seguros en caso de fallo, uno para determinar que la reacción está teniendo lugar entre unos límites de temperatura definidos específicamente y un segundo para determinar que la corriente de reacción se mantiene entre unos márgenes predeterminados.

ES 2 270 401 T3

El modelo mencionado anteriormente indica que los medidores biosensores han tenido la capacidad de determinar cuando una muestra biológica está colocada en una zona de reacción. Sin embargo, el modelo anterior no ha estudiado el problema de la presencia de una cantidad insuficiente de muestra para humectar completamente los reactantes enzimáticos presentes en una zona de reacción. Además, mientras que se dispone de una prueba para determinar que una reacción sigue la relación de Cottrell, (tal como se ha descrito en la mencionada patente americana 5.243.516), se desean pruebas adicionales que confirmen que la reacción sigue realmente la relación de Cottrell.

De acuerdo con ello, un objetivo de esta invención es el de dar a conocer un medidor biosensor con medios para realizar pruebas seguras en caso de fallo algo mejores durante el transcurso de un análisis de una muestra biológica.

Este problema se soluciona mediante un medidor biosensor conforme a la reivindicación 1.

La invención proporciona un medidor biosensor con un medio para determinar que una cantidad adecuada de una muestra se ha colocado en una zona de reacción de la tira de muestra.

Preferiblemente la invención también aporta un medio para determinar que una muestra biológica reacciona de acuerdo con la relación de Cottrell durante el transcurso de la reacción y, si no, para hacer que las lecturas resultantes sean ignoradas.

Un medidor biosensor que tiene las características combinadas de varios aspectos de la invención recibe una tira de muestra que incluye unos electrodos de excitación y de detección aislados eléctricamente conectados por una zona de reacción. Cuando una gota de fluido de muestra biológica se coloca en la zona de reacción, se realizan una pluralidad de ensayos de seguridad en caso de fallo. Una prueba del tamaño de la gota se realiza mediante un circuito que detecta el tamaño de la gota colocada en la zona de reacción. El circuito detecta que se ha colocado una gota en la zona de reacción y además mide un nivel de corriente de prueba, después de una demora de tiempo, para determinar que el tamaño de la gota es suficiente para permitir la hidratación de los reactantes en la zona de reacción.

Posteriormente, durante la reacción, se mide un cambio de corriente "delta" en un tiempo de muestreo posterior. Esta prueba mide la diferencia entre las muestras de corriente futuras durante un tiempo de medición. Si cada muestra subsiguiente no es inferior que la muestra anterior en un valor delta, se toma la determinación de que la corriente no disminuye de forma monótona y el ensayo se interrumpe. Al finalizar el tiempo de medición, se realiza una prueba de suma de la corriente en la que un procesador calcula una suma lineal de todas las corrientes de prueba y calcula un cociente entre la suma y la muestra de corriente última. Si esa proporción equivale a una constante precalculada para la relación de Cottrell, entonces se sabe que el valor de medición presenta la relación de Cottrell.

Fig. 1 es una proyección horizontal o vista en planta de una tira de muestra

Fig. 2 es un diagrama en bloque/circuito de un medidor biosensor que incluye la invención

Fig. 3 es un diagrama en forma de onda que ilustra tanto el voltaje de excitación aplicado al electrodo de excitación en la tira de muestra de la figura 1 como la corriente de detección resultante del electrodo detector en la tira de muestra.

Fig. 4 es una vista expandida de la forma de onda de la corriente de detección que se produce cuando se detecta inicialmente una gota del producto analizado.

Fig. 5 es una vista expandida de una pluralidad de corrientes medidas, detectadas durante el periodo de medición, siguiendo dichas corrientes una relación de Cottrell esperada.

Figuras 6 y 7 son diagramas de flujo de elevado nivel que ilustran el tamaño de la muestra, las pruebas de seguridad en caso de fallo de la suma de corrientes y delta realizadas por el circuito de la figura 2.

Respecto a la figura 1, una tira de muestra 10 comprende dos electrodos, es decir, un electrodo de detección 12 y un electrodo de excitación 14. Dichos electrodos se disponen sobre una lámina polimérica 16 y una lámina protectora 18 se dispone sobre los mismos y tiene las aberturas 20 y 21 que muestran parte de los electrodos 12 y 14. La abertura 20 crea una cavidad de muestreo y define una zona de reacción entre el electrodo de detección 12 y el electrodo de excitación 14. Una capa (no mostrada) de reactivos enzimáticos recubre los electrodos 12 y 14 en la abertura 20 y proporciona un sustrato sobre el cual puede ubicarse una muestra líquida que contenga el producto analizado. En este ejemplo, se asumirá que la muestra que contiene el producto analizado es una gota de sangre que se somete a una determinación del contenido en glucosa. La abertura 21 muestra los electrodos 12 y 14 de manera que cuando la tira de muestra 10 se introduce en un medidor biosensor, allí se establece una conexión eléctrica.

En la figura 2, un medidor 22 biosensor que aparece de forma esquemática incluye una ventana (no mostrada) para aceptar la tira de muestra 10 y para permitir que se establezca la conexión eléctrica entre el electrodo de excitación 14 y un par de contactos A y B y entre el electrodo de detección 12 y un par de contactos C y D. El electrodo de excitación 14, si es continuo y está insertado de forma apropiada, se conecta eléctricamente a los contactos A y B juntos. Del mismo modo, el electrodo 12 de detección cortocircuita eléctricamente los contactos C y D si la tira de muestra está insertada del modo apropiado. Los contactos A, B y C, D se encuentran espaciados en el medidor biosensor 22 y permiten que se haga una determinación de manera que una tira de muestra 10 se inserte de forma

ES 2 270 401 T3

apropiada en el medidor 22 y que sus electrodos reflejen unos estados de impedancia apropiados. Tan pronto como dichas determinaciones indican que una tira de muestra está insertada de forma apropiada (con los electrodos de excitación y detección apropiados), se aplicará una gota de sangre a la cavidad 20 y se efectuarán las mediciones subsiguientes.

Una fuente de excitación 23 tiene su voltaje de excitación V_e aplicado a través del amplificador operacional 24 y el contacto A al electrodo de excitación 14. Una segunda entrada al amplificador operacional 24 va desde el contacto B a través de la línea 26. Esa misma entrada se aplica a un convertidor (A/D) analógico-numérico 28, que, en cambio, aplica su salida digitalizada a la barra de distribución o vía principal transmisora 30. En el lado de detección del medidor biosensor 22, el contacto C se une a una entrada del amplificador operacional 32. Otra entrada al amplificador operacional 32 está conectada a un potencial de referencia. La salida del amplificador operacional 32 se aplica a través del convertidor 34 A/D a la vía principal 30.

El contacto D está unido a través del conductor 36 y un interruptor multiplex 38 a un convertidor A/D 40 cuya salida se aplica, en cambio, a la vía principal 30. Una fuente de voltaje se conecta a través de una resistencia a una entrada al convertidor A/D 40. El interruptor 38 se cierra cuando el medidor 22 se acciona inicialmente de forma que permite que se realice una determinación de la inserción apropiada del electrodo de detección 12. Una vez realizada la determinación, se abre el interruptor 38, incapacitando con ello la entrada al convertidor A/D 40.

Un microprocesador 42 y una pantalla 44 se conectan a la vía principal 30 y se controla el funcionamiento global del medidor biosensor 22. El microprocesador 42 también controla, a través de la línea 46, el voltaje de excitación que se aplica desde la fuente de suministro 23 a través del amplificador operacional 24 al contacto A. Una memoria solamente de lectura (ROM) 48 se interconecta con la vía principal 30 y capacita la inserción de constantes y otros parámetros de ensayo que se utilizarán con un grupo de tiras de muestra 10.

El uso de una clave de memoria insertable ROM se conoce de la patente americana 5.053.199 de Keiser y cols. Describe un medidor biosensor del tipo de reflectancia con una clave ROM que contiene información pertinente a las características ópticas de un lote especial de sustancias químicas de prueba de la tira de muestra. Dicha información de calibración puede incluir, por ejemplo, una tabla para convertir una lectura obtenida de un sensor óptico en un valor de concentración del producto analizado. Usando una clave ROM dicha información de calibración se puede cargar directamente al medidor sin que el usuario tenga que insertar manualmente la información de calibración.

El funcionamiento del medidor biosensor 22 en la detección de la inserción apropiada de la tira de muestra 10 y la continuidad de los electrodos de excitación y detección 14 y 12, respectivamente, se ha descrito con detalle en la WO 94/29705. La publicación de esta solicitud de patente internacional hace referencia a la enseñanza de esta tecnología.

Tan pronto como el microprocesador 42 determina que una tira de muestra está insertada de forma apropiada y que los electrodos de detección y excitación 12 y 14 presentan unas continuidades apropiadas, la fuente de excitación 23 se acciona para aplicar un voltaje de excitación V_e al amplificador operacional 24 y, seguidamente al contacto A. La forma de la onda del voltaje de excitación V_e corresponde a la línea 60 que aparece en la figura 3. Inicialmente, se aplica un voltaje de nivel alto 62 al electrodo de excitación 14 y se efectúa una medición de la corriente de fugas entre el electrodo de excitación 14 y el electrodo de detección 12. Si la corriente de fugas resulta que se encuentra dentro de un margen aceptable, el microprocesador 42 indica (en la pantalla 44) que el usuario puede aplicar una gota de sangre a la cavidad 20. Tras la aplicación de la gota de sangre, se detecta una caída inmediata de la resistencia (es decir, un aumento de la corriente) entre los electrodos 12 y 14. La salida resultante procedente del amplificador operacional 32 viene como pulso 64 de una línea de señales 66. En la figura 4 puede verse una imagen expandida del pulso 64.

A medida que el pulso 64 pasa a través de un primer umbral 68, el microprocesador 42 determina que se ha detectado una gota de sangre. El nivel del umbral 68 se ajusta a un nivel bajo para poder detectar rápidamente cuando una tira 10 se dosifica con una muestra sanguínea y para indicar claramente el comienzo de un periodo de incubación. Con el pulso 64 pasando a través del umbral 68, se inicia un temporizado o tiempo de demora d en el microprocesador 42, al final del cual se realiza una segunda medición de la forma de la onda 64 (en el momento 70). El tiempo de demora d se emplea para conseguir que la gota de sangre humedezca el área completa dentro de la cavidad 20. Si la corriente detectada en el momento 70 está por debajo de un umbral de tamaño de muestra 72, la prueba se interrumpe ya que el volumen de la gota de sangre resulta ser insuficiente para garantizar una hidratación completa de los reactivos enzimáticos dentro de la cavidad 20. En contraste con ello, si el voltaje (corriente) detectado en el momento 70 excede el umbral del tamaño de muestra 72, se permite que la reacción continúe.

Poco tiempo después, el microprocesador 42 hace que el voltaje de excitación V_e de la alimentación 22 sea eliminado del contacto A (línea 74 en la figura 3). La línea 74 es el tiempo de "incubación" y se extiende durante un periodo de tiempo suficiente para permitir que se produzca una reacción enzimática entre la gota de sangre y los enzimas en la cavidad 20.

Volviendo a la figura 3, al finalizar el periodo de incubación se aplica de nuevo al contacto A un voltaje de excitación V_e (línea 76) que causa una reacción inversa en la cavidad 20. La corriente resultante (línea 78) se detecta en el electrodo de detección 12. La figura 5 es una imagen ampliada de la línea 78 e ilustra la relación clásica Cottrell mostrada por el flujo de corriente durante la reacción reversa anteriormente indicada. En la figura 5, se representa gráficamente la corriente de detección frente al tiempo invertido, y tal como se sabe, la línea 78 se desplaza hacia arriba o

ES 2 270 401 T3

hacia abajo en la gráfica de la figura 5, dependiendo de la concentración de glucosa. Durante el periodo de la línea 78, el microprocesador 42 registra una pluralidad de valores de medición de la corriente, siendo cada valor un intervalo de tiempo y K el recuento del intervalo. Dichas mediciones permiten realizar una determinación de la glucosa y se utilizan para garantizar que la línea 78 sigue realmente la relación de Cottrell.

Teniendo en cuenta que se tiene que efectuar una determinación de la concentración de glucosa, la cavidad 20 incluye los reactivos siguientes: un enzima, un electrolito, un mediador, formadores de películas y un tampón. Por ejemplo, el enzima puede ser la glucosa oxidasa (o glucosa dehidrogenasa); el tampón puede ser orgánico o inorgánico; el electrolito puede ser cloruro de potasio o cloruro de sodio; el mediador es preferiblemente ferricianuro potásico y los formadores de películas comprenden la gelatina y la propiofina. Si se tiene que emplear una cubeta de prueba para una determinación de la concentración de colesterol, el enzima sería preferiblemente la oxidasa de colesterol con o sin aditivos de esterasa de colesterol. El tampón es preferiblemente inorgánico e incluye un electrolito como el cloruro de potasio o el cloruro de sodio. En este caso, se utilizan dos mediadores, es decir, el ferricianuro y las quinonas, y se colocan en una película de gelatina, tal como se ha indicado antes.

Puesto que las sustancias químicas empleadas por este sistema son muy conocidas, no se describirán con mayor detalle. Es suficiente con decir que la concentración de glucosa se determina ubicando inicialmente en la cavidad 20 una muestra de sangre. La glucosa dentro de la muestra produce una reacción progresiva del ferricianuro potásico hacia el ferrocianuro potásico. Cuando la reacción progresiva ha tenido lugar durante el periodo de incubación, una aplicación adicional de un voltaje (línea 76) al electrodo de excitación 14 dará lugar a la creación de una pequeña corriente en el electrodo de detección 12 que será el resultado de una reacción inversa del ferrocianuro potásico de vuelta al ferricianuro potásico. El flujo de electrones durante la reacción inversa (línea 78) se detecta y se mide.

Volviendo a las figuras 6 y 7, se describe el funcionamiento del medidor de la figura 2. Inicialmente (fig. 6), el microprocesador 42 detecta una inserción de una tira de muestra 10 detectando el cortocircuito eléctrico de los contactos A y B y de los contactos C y D (bloque de decisión 100). Hasta que el microprocesador 42 detecta la presencia de la tira de muestra 10, el procedimiento se recicla. Detectando la presencia de la tira de muestra 10 y determinando que las resistencias de contacto entre los contactos A, B y C, D, respectivamente, están dentro de los límites apropiados, el microprocesador 42 hace que la fuente de excitación 23 aplique un nivel de voltaje de excitación 62 (fig. 3) al electrodo de excitación 14. Esta aplicación se produce previamente a cualquier dosificación de la tira de muestra 10 y permite que se mida la corriente de fugas (si existe alguna) entre los electrodos 12 y 14. Simultáneamente, el microprocesador 42 obtiene un valor umbral de la corriente de fugas ($i_{\max}$) de la clave ROM 48 y compara su valor con la corriente de fugas medida i procedente del convertidor A/D 34 (bloques 102 y 104). Si la corriente de fugas i es menor que el valor umbral de la corriente de fugas ($i_{\max}$) el procedimiento continúa, ya que la corriente de fugas está dentro de los límites. Si no, la tira de muestra se descarta.

En este punto, el microprocesador 42 entra en un estado de “detección de la gota” en el que se determina cuando una gota de sangre se ha colocado en la cavidad 20 y si el volumen de la gota de sangre es suficiente para humedecer completamente los reactivos enzimáticos que allí se encuentran. Inicialmente, el microprocesador 42 carga un par de constantes de clave ROM 48, es decir, un valor umbral de detección de la gota y un valor umbral del tamaño de muestra (72). El microprocesador 42 añade luego el valor i de la corriente de fugas medido al valor umbral detector de la gota para determinar el valor umbral 68 de detección de la gota que se muestra en la figura 4 (bloque 106). Luego, el microprocesador 42 hace que la pantalla 44 indique al usuario que la tira de muestra está lista para ser dosificada.

El microprocesador 42 entra ahora en un estado de espera (con un nivel de voltaje de excitación 62 que continúa aplicándose al electrodo de excitación 14). Cuando se aplica una gota de sangre a la cavidad 20, se detecta un aumento de corriente (pulso 64 en la figura 4), y cuando el valor de la corriente medida excede el valor umbral 68, se visualiza que se ha detectado una gota (bloque de decisión 108). Ahora se inicia un periodo de incubación que, por ejemplo, puede ser de nueve segundos. Se inicia también un periodo de demora del tamaño de muestra d, después del cual se realiza una segunda medición del pulso 64 (bloque 110). Si la corriente detectada excede el umbral del tamaño de muestra 72, entonces se sabe que existe una cantidad suficiente de sangre en la cavidad 20 para hidratar los reactivos enzimáticos colocados en ella (bloque de decisión 112). Si no aparece un error. En caso de que sí, el procedimiento continúa, y el microprocesador 42 causa la retirada del voltaje de excitación V_e del contacto A (bloque 114).

Expirado el tiempo de incubación, el microprocesador 42 hace que la fuente de excitación 23 aplique un voltaje de excitación (línea 76 en la figura 3) al contacto A (bloque 116). La aplicación del nivel V_e 76 produce una inversión de la reacción enzimática a la que se ha hecho referencia y ello da lugar a un flujo de corriente (mostrada por la línea 78 en la figura 3) entre el electrodo de excitación 14 y el electrodo de detección 12. En este punto, se inicia un “periodo de medición” y tal como se muestra en la figura 5, se realizan una serie de mediciones de la corriente 82, 84, 86 etc. (hasta la medición 88) y los resultados se guardan (ver figura 5 y bloque 118, figura 7). Cada medición se toma después de un intervalo de tiempo asociado al recuento k. En la figura 5, se muestran catorce intervalos de tiempo, sin que se realicen mediciones de la corriente hasta el final del segundo intervalo para impedir que la lectura resultante de la corriente exceda una corriente máxima medible.

Durante el tiempo en que se están midiendo los valores de la corriente 82, 84, 86 etc. se produce un cálculo de seguridad ante fallo “delta” después de la segunda medición de la corriente y luego después de cada medición de corriente sucesiva (bloque 120). Básicamente, se sabe que si la línea 78 sigue una curva Cottrell, descende de forma monótona y cada medición de corriente sucesiva es inferior a una medición de corriente previa en como mínimo un

ES 2 270 401 T3

valor umbral predeterminado delta de seguridad ante fallos. Dicho valor se obtiene de la clave ROM 48 y se accede al mismo por el microprocesador 42.

5 Tal como se muestra en el bloque de decisión 120, el microprocesador 42 determina que cada corriente de detección sucesiva i_k es menor o bien igual a un valor de corriente muestreado anterior (i_{k-1}) más el valor umbral delta de seguridad en caso de fallo. Si un valor de corriente de transferencia sucesivo no cumple dicha prueba, se envía un mensaje de interrupción al usuario (a través de la pantalla 44) basado en la determinación de que la forma de onda de la corriente no exhibe una relación monótona esperada. Esta prueba se repite para cada muestra de corriente sucesiva, incluyendo la última muestra de corriente 88. Hasta entonces, el procedimiento se repite tal como muestra el bloque de decisión 124.

15 Una vez se ha efectuado la medición de la corriente 88, el procedimiento pasa a una determinación de una “suma de corrientes” de seguridad en caso de fallo. El procedimiento de seguridad en caso de fallo de la suma de corrientes realiza otra prueba en la respuesta de Cottrell durante el periodo de medición. Cuando la muestra de la corriente final 88 se consigue, se multiplica por dos constantes (por ejemplo, valores) a los que se accede por el microprocesador 42 de la tecla ROM 48. Los resultados de la multiplicación se utilizan luego como dos valores límite frente a los cuales se verifica una suma de todas las corrientes 82, 84, 86, etc... Si la suma cae entre los dos límites, se sabe que la línea 78 sigue la relación de Cottrell. Estas acciones se ilustran en los bloques 122, 124, 126 y 128 de la figura 7. La suma de corrientes I_{sum} se calcula del modo siguiente (bloque 122)

$$I_{sum} = \sum_{k=1}^m i_k$$

25 Donde i_k es una de las muestras de corriente m

Luego se determina si I_{sum} se encuentra dentro de los límites superior e inferior tal como sigue (bloque 128)

$$I_m K_u > I_{sum} > i_m K_l$$

30 Donde K_l es la constante límite inferior,

K_u es la constante límite superior, y

35 i_m es la muestra de corriente final.

40 Si la prueba que se muestra en el bloque de decisión 128 no se cumple, se emite una señal de interrupción. No obstante, si la prueba se cumple, entonces se realiza un cálculo de la glucosa (bloque 130), y el resultado es visualizado por el usuario.

La base de la prueba de seguridad en caso de fallo de la suma de corrientes puede determinarse a partir de la prueba siguiente.

45 Inicialmente, se considera el cociente r

$$r = \frac{\sum_{k=1}^m i_k}{i_m} \quad (A)$$

50 de todas las corrientes detectadas hasta la corriente final detectada.

55 Se ha de verificar para cualquier línea de corriente con un comportamiento Cottrell, que el cociente tiene el mismo valor $r_{Cottrell}$ independiente de cualquier otro factor (incluyendo la concentración de glucosa).

La característica de la respuesta de Cottrell viene dada por la ecuación (B):

$$i_{cottrell}(t) = \frac{nFA \sqrt{D}}{\sqrt{\pi} \sqrt{t}} C \quad (B)$$

65 donde: n es el número de electrones alimentados por molécula de glucosa

F es la constante de Faraday

A es el área de trabajo de la superficie del electrodo

t es el tiempo empleado desde la aplicación de la excitación

D es el coeficiente de difusión

5 C es la concentración de glucosa

De los parámetros anteriormente mencionados, n y F son constantes, A se determina por el diseño de la tira, D y C aunque posiblemente varían de línea a línea, se mantienen constantes mientras dura una línea de corriente para una prueba determinada. Así pues, todos los parámetros de la ecuación B, a excepción del tiempo t son constantes para una línea de corriente determinada.

Reemplazando los términos de la corriente i_k en la ecuación (A) por sus representaciones de Cottrell de la ecuación (B), se obtiene la siguiente expresión

$$15 \quad r_{\text{cottrell}} = \frac{\sum_{k=1}^m \frac{nFA\sqrt{D}}{\sqrt{\pi\sqrt{t_k}}} C}{\frac{nFA\sqrt{D}}{\sqrt{\pi\sqrt{t_m}}} C} \quad (C)$$

25 Retirando los términos constantes en el numerador y denominador, la expresión (C) pasa a ser:

$$30 \quad r_{\text{cottrell}} = \frac{\sum_{k=1}^m \frac{1}{\sqrt{t_k}}}{\frac{1}{\sqrt{t_m}}} \quad (D)$$

35 Considerando la expresión (D), puede llegarse a la conclusión de que si una línea tiene el comportamiento Cottrell, entonces el cociente r que aparece en la ecuación A calculado con esta corriente lineal debe ser igual a r_{Cottrell} . Y a la inversa, si una línea tiene un comportamiento no-Cottrell, entonces el cociente r correspondiente de la ecuación (A) es diferente de r_{Cottrell} .

40 El modelo Cottrell (B), aunque es muy exacto, sigue siendo un modelo, por lo que en la práctica podría existir una pequeña diferencia entre r y r_{Cottrell} para una línea con un comportamiento Cottrell. Para permitir esta diferencia, el cociente r calculado, en lugar de comprobar con una igualdad exacta a r_{Cottrell} se compara con un límite superior $r_{\text{Cottrell}} + \epsilon_u \cdot r_{\text{Cottrell}}$ y un límite inferior $r_{\text{Cottrell}} - \epsilon_l \cdot r_{\text{Cottrell}}$, donde ϵ_u y ϵ_l son números pequeños.

La siguiente desigualdad

$$r_{\text{Cottrell}} + \epsilon_u r_{\text{Cottrell}} > r > r_{\text{Cottrell}} - \epsilon_l r_{\text{Cottrell}}$$

50 es equivalente a la comparación siguiente:

$$(r_{\text{cottrell}} + \epsilon_u r_{\text{cottrell}}) * i_m > \sum_{k=1}^m i_k > (r_{\text{cottrell}} - \epsilon_l r_{\text{cottrell}}) * i_m \quad (E)$$

55 destacando

$$K_u = (r_{\text{Cottrell}} + \epsilon_u r_{\text{Cottrell}}) * i_m$$

$$60 \quad K_l = (r_{\text{Cottrell}} - \epsilon_l r_{\text{Cottrell}}) * i_m$$

La desigualdad (E) pasa a ser la desigualdad (F)

$$65 \quad K_u > \sum_{k=1}^m i_k > K_l \quad (F)$$

Que se utiliza como una prueba de seguridad en caso de fallo tal como se muestra en la figura 7 (bloque 128).

ES 2 270 401 T3

Debería entenderse que la descripción anterior es meramente ilustrativa de la invención. Varias alternativas y modificaciones pueden ser ideadas por los expertos en el tema sin apartarse de la invención. De acuerdo con ello, la presente invención pretende abarcar todas aquellas alternativas, modificaciones y varianzas que se encuentren dentro de los límites de las reivindicaciones adjuntas.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Medidor biosensor (22) adaptado para recibir una tira de muestra (20) que incluye un par de electrodos incluyendo un electrodo de excitación (14) y un electrodo de detección (12) y un medio reaccionante para el producto analizado que contiene una zona de reacción (20) que une el par de electrodos (12, 14), que comprende:

un medio de suministro de la excitación (23) del medidor biosensor para aplicar un potencial de excitación (62) al electrodo de excitación (14)

un medio amplificador de detección (32) conectado al electrodo de detección (12) y adaptado para producir una señal de salida (64) cuando un volumen de un líquido biológico se coloca en la cavidad de muestra y crea una vía de corriente entre los electrodos de excitación y detección (14, 12); y

un medio procesador (42) acoplado al medio amplificador de detección (32), de forma que dicho medio procesador se adapte al ensayo de forma que durante el funcionamiento del medidor biosensor (22) si la señal de salida (62) excede un primer valor umbral (68) eso será una señal indicativa de la aplicación de la muestra biológica a la zona de reacción (20),

que se **caracteriza** porque

el procesador se adapta para realizar una segunda prueba, dicha segunda prueba verifica si la señal de salida (64) excede posteriormente un segundo valor umbral mayor (72), de manera que una señal de salida que exceda el segundo valor umbral superior (72) puede ser una indicación de que el volumen es adecuado para que se pueda realizar una determinación posterior de un analito en el fluido biológico, y el medio procesador (42) se adapta para permitir la posterior determinación únicamente después de que la señal de salida (64) haya excedido el segundo umbral superior (72).

2. Medidor biosensor (22) conforme a la reivindicación 1, que se **caracteriza** porque el procesador (42) se adapta para realizar la segunda prueba únicamente después de una demora preestablecida (d), de forma que la demora prefijada (d) permita que el volumen de líquido biológico humedezca el reactante del producto analizado.

3. Medidor biosensor (22) conforme a la reivindicación 1, que se **caracteriza** porque comprende una clave de memoria única de lectura insertable (48) que puede interconectarse con una vía principal transmisora (30) del medidor y permite la inserción de constantes y otros parámetros de prueba a utilizar con un grupo de tiras de muestra (10).

4. Medidor biosensor (22) conforme a la reivindicación 1, que se **caracteriza** porque,

el medio amplificador (42) se adapta para producir una señal de fugas previamente a la colocación del volumen de fluido biológico en la zona de reacción (20), siendo la señal de fugas indicativa de una corriente de fugas entre el electrodo de excitación y el de detección (14, 12), y además comprendiendo el medidor biosensor un medio clave (48) que contendrá una memoria con valores almacenados, incluyendo dichos valores almacenados un valor umbral de la corriente de fugas, y el segundo valor umbral; y

el medio procesador (42) se adapta para determinar si el valor de la corriente de fugas excede el valor umbral de la corriente de fugas, y en caso contrario, adiciona el valor de la corriente de fugas al valor umbral de detección de la gota para derivar el primer valor umbral.

5. Medidor biosensor (22) conforme a la reivindicación 4, que se **caracteriza** porque el medio procesador (42) emplea el segundo valor umbral del medio clave (48) para determinar que el volumen es adecuado para permitir la determinación posterior.

6. Medidor biosensor (22) conforme a la reivindicación 1, que se **caracteriza** porque se adapta para determinar si una corriente a través de la zona de reacción varía de acuerdo con una relación de Cottrell por medio de

un medio amplificador detector adaptado para obtener una pluralidad de lecturas sucesivas (82, 84, 86, 88) de la corriente en la zona de reacción durante una pluralidad de tiempos de medición, después de colocar una muestra que contiene un analito en la zona de reacción (20); y

un medio procesador (42) adaptado para comparar cada una de las múltiples lecturas de corriente sucesivas (por ejemplo 86) con las lecturas de corriente inmediatamente anteriores (por ejemplo 84) para verificar si cada lectura de corriente sucesiva presenta un valor más pequeño que una lectura de corriente inmediatamente anterior y, si no, emitir una señal indicativa de un fallo de la prueba.

7. Medidor biosensor conforme a la reivindicación 6, que comprende un medio de conexión (48) que contiene una memoria con valores almacenados, siendo uno de dichos valores un valor de cambio delta, donde el medio procesador (42) se adapta para realizar la prueba sumando el valor de cambio delta al que se accede por el medio clave de conexión (48) a una de las lecturas de la corriente y comparando el valor sumado con una lectura válida de la plu-

ES 2 270 401 T3

alidad de lecturas de corriente sucesivas (82,84, 86, 88) de la corriente obtenida por el medio amplificador detector (32).

8. Medidor biosensor (22) conforme a la reivindicación 1, que se **caracteriza** porque se adapta para determinar si una corriente a través de la zona de reacción varía de acuerdo con una relación de Cottrell por medio de

un medio amplificador detector (32) adaptado para obtener una pluralidad de lecturas sucesivas (82, 84, 86, 88) de la corriente en la zona de reacción durante una pluralidad de tiempos de medición m y

un medio procesador (42) adaptado para sumar los valores medidos sucesivamente de la corriente $i_n, i_{n+1}, \dots i_m$ (82, 84, 86, 88) y determinar si un cociente de los valores sumados respecto a un valor de una corriente i_m que se determina en un tiempo de medición m se encuentra dentro de un intervalo establecido, y en ese caso, se sigue a una posterior determinación.

9. Medidor biosensor conforme a la reivindicación 8, que comprende además unos medios clave (48) que contienen una memoria con valores almacenados, siendo un par de valores almacenados constantes de comparación superior (K_u) e inferior (K_l), donde el medio procesador emplea las constantes de comparación superior e inferior para establecer dicho intervalo.

FIG. 1.

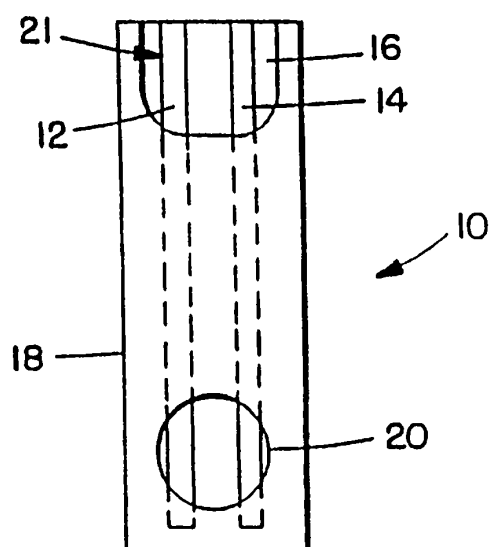


FIG. 2.

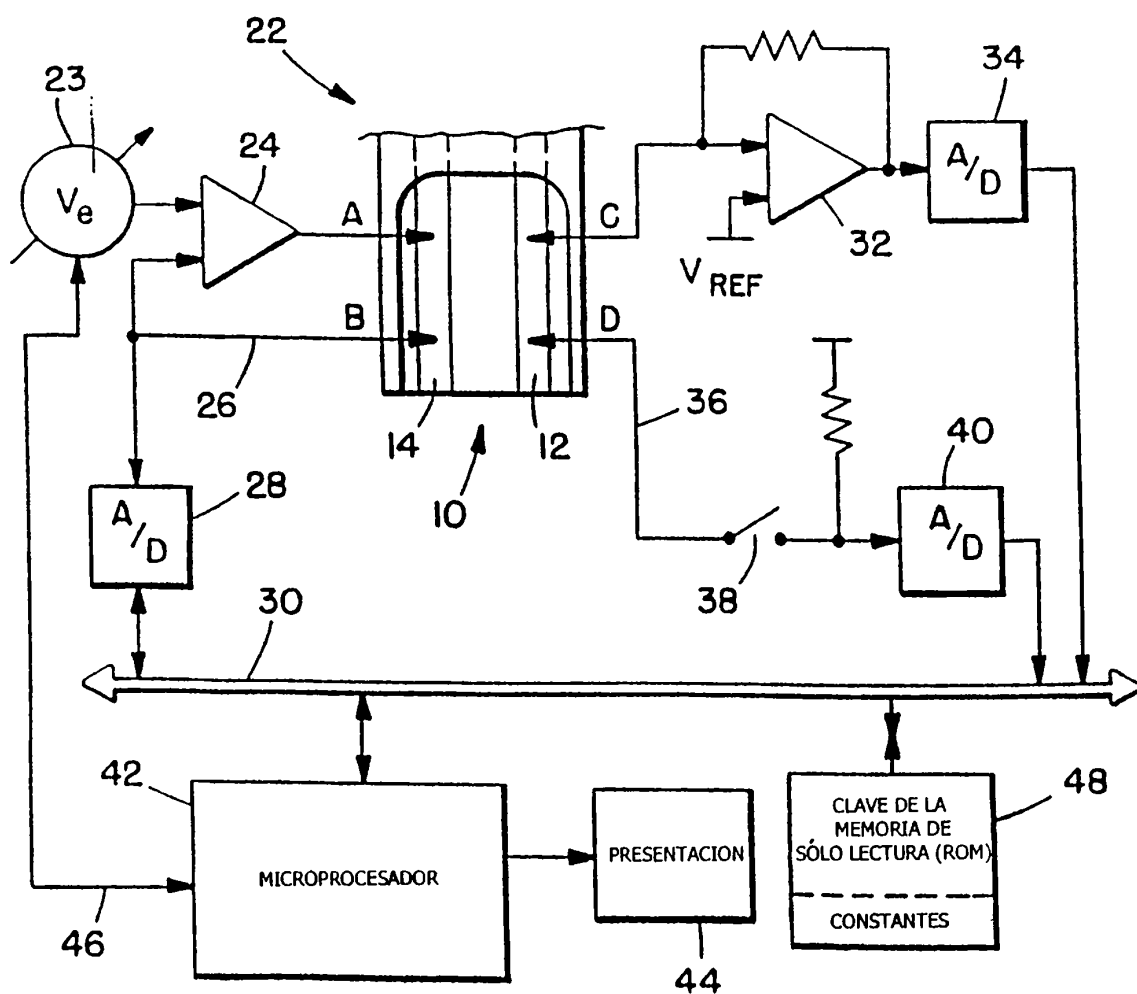


FIG. 3.

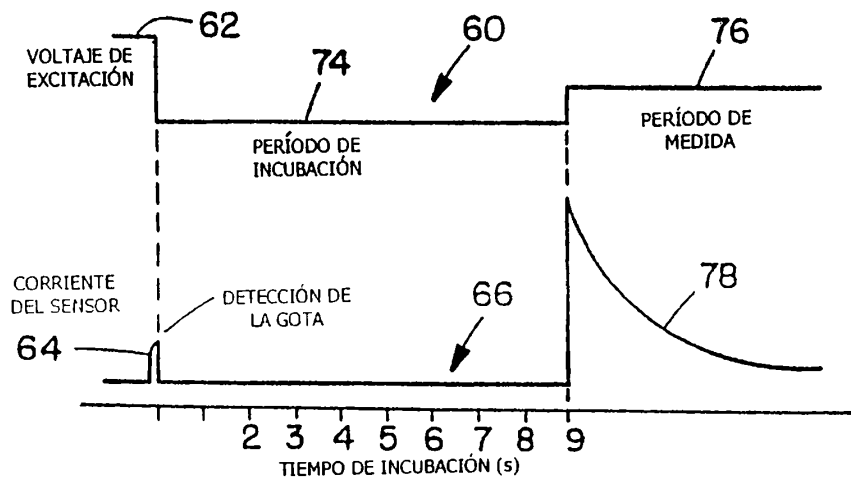


FIG. 4.

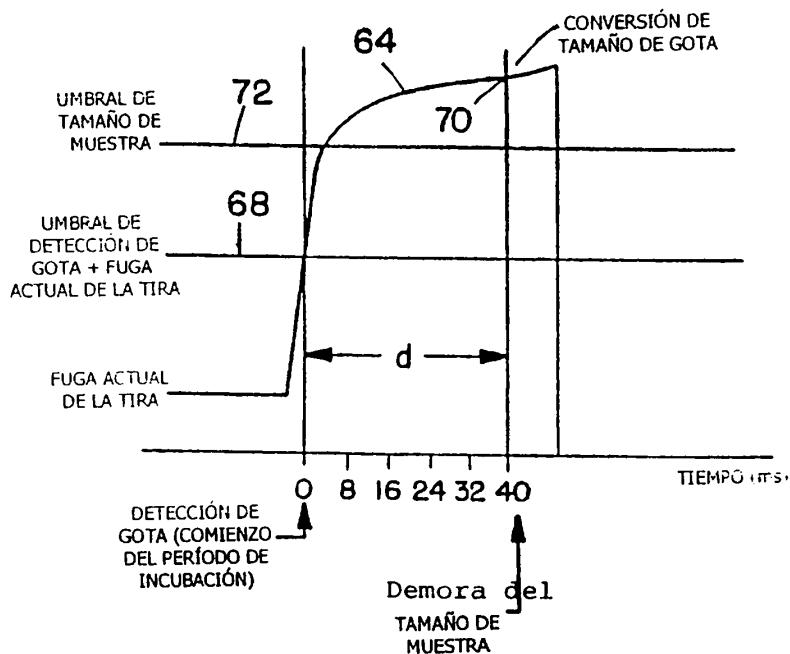


FIG. 5.

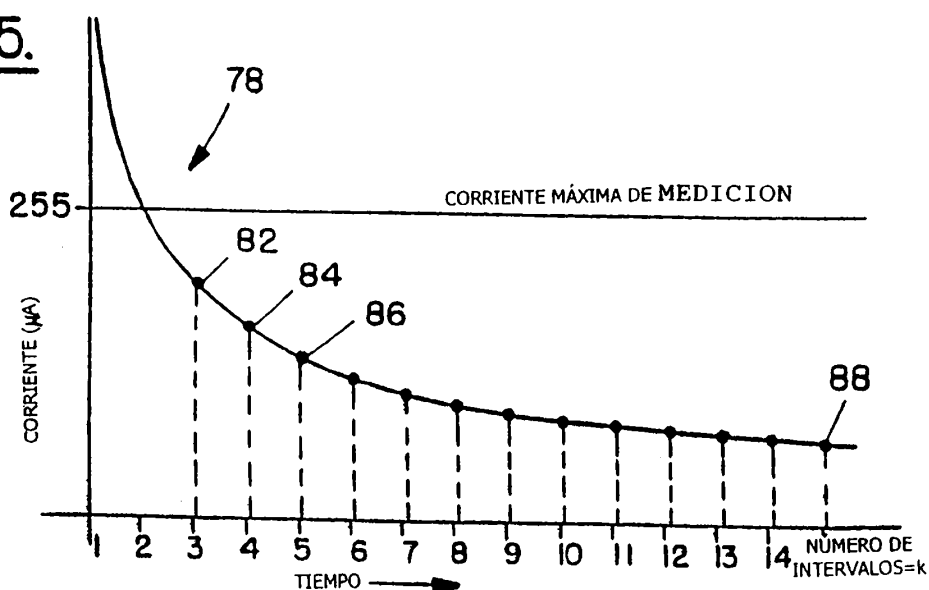


FIG. 6.

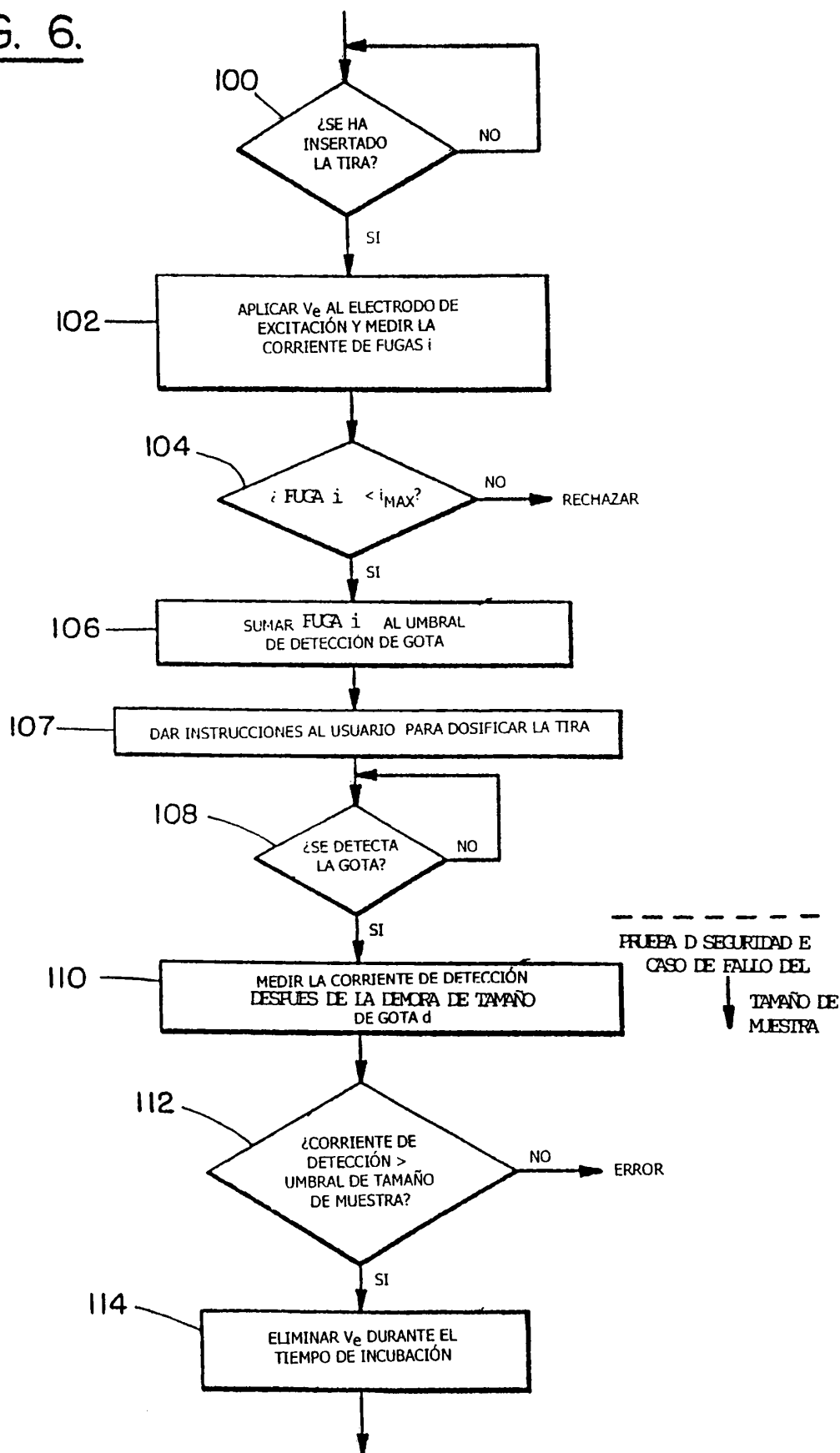


FIG. 7.

