



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 1009874-7 B1



(22) Data do Depósito: 04/02/2010

(45) Data de Concessão: 28/01/2020

(54) Título: SISTEMA E MÉTODO DE DETERMINAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE ANALITO EM AMOSTRA DE FLUIDO E BIOSSENSOR

(51) Int.Cl.: G01N 27/49; G01N 33/487; A61B 5/00; C12Q 1/00.

(30) Prioridade Unionista: 24/03/2009 US 12/410,048.

(73) Titular(es): TRIVIDIA HEALTH, INC..

(72) Inventor(es): DAVID DENG.

(86) Pedido PCT: PCT US2010023199 de 04/02/2010

(87) Publicação PCT: WO 2010/110945 de 30/09/2010

(85) Data do Início da Fase Nacional: 19/09/2011

(57) Resumo: Sistema e Método de Determinação da Concentração de Analito em Amostra de Fluido e Biossensor Um método para determinar uma concentração de um analito é divulgado. O método inclui aplicar uma excitação de potencial a uma amostra de fluido contendo um analito e determinar se uma curva de decaimento de corrente associada à amostra de fluido entrou em um estágio de esgotamento de analito. O método também inclui medir uma pluralidade de valores de corrente associados à amostra de fluido durante o estágio de esgotamento de analito e calcular uma concentração de analito com base em pelo menos um da pluralidade de valores de corrente.

**“SISTEMA E MÉTODO DE DETERMINAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE
ANALITO EM AMOSTRA DE FLUIDO E BIOSSENSOR”**

RELATÓRIO DESCRITIVO

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

[001] Este pedido reivindica prioridade do Pedido de Patente US 12/410.048, depositado em 24 de março de 2009, que é uma continuação em parte do Pedido de Patente US 12/179.853, depositado em 25 de julho de 2008, que reivindica prioridade do Pedido de Patente Provisional US 60/952.076, depositado em 26 de julho de 2007, que são todos incorporados neste documento para referência em sua totalidade

Campo da Invenção

[002] A presente invenção refere-se ao campo de sistemas de testes de diagnóstico para determinar a concentração de um analito em uma solução e, mais particularmente, a sistemas e métodos para medir a concentração de um analito utilizando amperometria resolvida no tempo.

Fundamentos da Invenção

[003] A presente divulgação refere-se a um sistema biossensor para medir um analito em um fluido corporal, tal como sangue. O sistema inclui um processo e sistema para determinação aperfeiçoada de concentração de analito em uma ampla faixa de concentrações de analito.

[004] Os sensores eletroquímicos são utilizados há muito tempo para detectar ou medir a presença de substâncias em amostras de fluido. Os sensores eletroquímicos incluem uma mistura de reagentes contendo pelo menos um agente de transferência de elétrons (também denominado como um “mediador de elétrons”) e uma proteína biocatalítica específica do analito (por exemplo, uma enzima particular), e um ou mais eletrodos. Esses

sensores dependem da transferência de elétrons entre o mediador de elétrons e a superfície do eletrodo e funcionam medindo reações redox eletroquímicas. Quando usadas em um sistema ou dispositivo biossensor eletroquímico, as reações de transferência de elétrons são monitoradas através de um sinal elétrico que se correlaciona à concentração do analito sendo medida na amostra de fluido.

[005] O uso de sensores eletroquímicos para detectar analitos em fluidos corporais, tal como sangue ou produtos derivados de sangue, lágrimas, urina e saliva, tornou-se importante e, em alguns casos, vital para manter a saúde de certos indivíduos. No campo de cuidados com a saúde, as pessoas tais como diabéticos, por exemplo, devem monitorar um constituinte particular dentro de seus fluidos corporais. Inúmeros sistemas são capazes de testar um fluido corporal, tal como sangue, urina ou saliva, para de forma conveniente monitorar o nível de um constituinte de fluido particular, tal como, colesterol, proteínas e glicose. Pacientes que sofrem de diabetes, um distúrbio do pâncreas onde a produção insuficiente de insulina impede a adequada digestão de açúcar, têm necessidade de monitorar cuidadosamente seus níveis de glicose no sangue numa base diária. Testes de rotina e controle de glicose no sangue para pessoas com diabetes podem reduzir seus riscos de sérios danos aos olhos, nervos e rins.

[006] Inúmeros sistemas permitem que as pessoas convenientemente monitorem seus níveis de glicose no sangue. Tais sistemas tipicamente incluem uma fita de teste onde o usuário aplica uma amostra de sangue e um medidor que “lê” a fita de teste para determinar o nível de glicose na amostra de sangue. Um biossensor eletroquímico exemplificativo é descrito na Patente US 6.743.635 (a patente ‘635), que descreve um biossensor eletroquímico utilizado para medir nível de glicose em uma amostra de sangue. O sistema biossensor eletroquímico é composto de uma fita de teste e um medidor. A fita de teste inclui uma câmara de amostra, um eletrodo de trabalho, um contra eletrodo e eletrodos de detecção de enchimento. A

camada de reagente está disposta na câmara de amostra. A camada de reagente contém uma enzima específica para glicose, tal como glicose oxidase, glicose desidrogenase, e um mediador, tal como ferricianeto de potássio ou rutênio hexamina. Quando um usuário aplica uma amostra de sangue na câmara de amostra na fita de teste, os reagentes reagem com a glicose na amostra de sangue e o medidor aplica uma voltagem aos eletrodos para causar reações redox. O medidor mede a corrente resultante que circula entre os eletrodos de trabalho e contra eletrodo e calcula o nível de glicose com base nas medidas de corrente.

[007] Em alguns casos, biossensores eletroquímicos podem ser adversamente afetados pela presença de certos componentes do sangue que podem afetar de modo indesejável a medição e levar a imprecisões no sinal detectado. Esta imprecisão pode resultar em uma leitura de glicose imprecisa, deixando o paciente não ciente de um nível de açúcar no sangue potencialmente perigoso, por exemplo. Como um exemplo, o nível de hematócrito no sangue particular (isto é, a percentagem da quantidade de sangue que é ocupada pelas células vermelhas do sangue) pode afetar erroneamente uma medição de concentração de analito resultante. Outro exemplo pode incluir vários constituintes que afetam a viscosidade do sangue, lise celular, concentração de espécies carregadas, pH ou outros fatores que podem afetar a determinação de concentração de um analito. Por exemplo, em certas condições de temperatura as leituras e os cálculos de analito poderiam ser afetadas.

[008] Variações em um volume de células vermelhas de sangue no sangue podem causar variações nas leituras de glicose medidas com fitas de teste eletroquímicas descartáveis. Tipicamente, um desvio negativo (isto é, concentração de analito calculada inferior) é observado com hematócrito elevado, enquanto um desvio positivo (isto é, concentração de analito calculada superior) é observado com hematócritos baixos. Com hematócritos elevados, por exemplo, as células vermelhas do sangue podem impedir a

reação de enzimas e mediadores eletroquímicos, reduzir a taxa de dissolução química, uma vez que há menos volume plasmático para solvatar os reagentes químicos, e diminuir a difusão do mediador. Estes fatores podem resultar em uma leitura de glicose mais baixa que o esperado, pois menos corrente é produzida durante o processo eletroquímico. Inversamente, com hematócritos baixos, menos células vermelhas do sangue podem afetar a reação eletroquímica do que o esperado e pode resultar uma corrente medida mais alta. Além disso, a resistência da amostra de sangue também é dependente de hematócrito, o que pode afetar as medições de voltagem e/ou corrente.

[009] Várias estratégias têm sido usadas para reduzir ou evitar variações com base em hematócrito na glicose no sangue. Por exemplo, fitas de teste foram projetadas para incorporar malhas para remover células vermelhas do sangue das amostras, ou incluíram vários compostos ou formulações destinadas a aumentar a viscosidade das células vermelhas do sangue e atenuar o efeito de baixo hematócrito nas determinações de concentração. Outras fitas de teste incluíam agentes lise e sistemas configurados para determinar concentração de hemoglobina em uma tentativa de corrigir o hematócrito. Além disso, biossensores foram configurados para medir hematócrito medindo variações ópticas após irradiar a amostra de sangue com luz ou medindo hematócrito com base em uma função de tempo de enchimento de câmara de amostra. Estes métodos têm a desvantagem de aumentar o custo e a complexidade de fitas de teste e podem indesejavelmente aumentar o tempo necessário para determinar uma medição de glicose precisa.

[010] Além disso, métodos de impedância de corrente alternada (AC) também foram desenvolvidos para medir sinais eletroquímicos em frequências independentes de um efeito de hematócrito. Tais métodos sofrem de custo elevado e complexidade de medidores avançados necessários para filtragem e análise de sinais.

[011] Assim, sistemas e métodos para determinar a concentração de analito são desejados que superem os empecilhos de biossensores de corrente e se aperfeiçoem em relação às tecnologias existentes de biossensor eletroquímico.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[012] Algumas modalidades desta invenção são dirigidas a métodos e sistemas para determinar uma concentração de um analito usando uma ou mais curvas de decaimento de corrente. Outras modalidades desta invenção utilizam dois ou mais segmentos de tempo das curvas de decaimento de corrente. Curvas de decaimento de corrente podem representar uma diminuição gradual na resposta de corrente medida em seguida a aplicação de uma excitação de potencial de um biossensor contendo uma amostra de fluido. As amostras de fluidos contendo concentrações de analito semelhantes, mas diferente matriz de amostra (por exemplo, diferentes valores de hematócrito), podem produzir diferentes curvas de decaimento de corrente. No entanto, estas curvas de decaimento de corrente foram consideradas convergir para um valor comum ao longo do tempo sob certas condições. Geralmente, amostras de fluido contendo concentrações de analito baixas podem convergir mais rapidamente do que amostras de fluido contendo concentrações de analito altas. Com base neste comportamento de convergência, uma concentração de analito pode ser determinada dinamicamente selecionando um segmento de tempo adequado e uma curva de calibração associada com o segmento de tempo selecionado.

[013] Uma modalidade consistente com os princípios desta invenção é um método para determinar uma concentração de um analito descrito a seguir. As etapas incluem aplicar uma excitação de potencial a uma amostra de fluido que contém um analito e determinar se uma curva de decaimento de corrente associada com a amostra de fluido substancialmente entrou em um estágio de esgotamento de analito. As etapas também incluem medir uma pluralidade de valores de corrente associada com a amostra de fluido

durante o estágio de esgotamento de analito e calcular uma concentração de analito com base em pelo menos um da pluralidade de valores de corrente.

[014] Outra modalidade desta invenção é dirigida a um sistema para determinar uma concentração de analito em uma amostra de fluido. O sistema inclui um conjunto de eletrodos posicionados dentro de uma câmara de amostra e configurados para aplicar uma excitação de potencial a uma amostra de fluido contendo um analito. O sistema também inclui uma câmara de amostra tendo uma altura de espaçador menor que cerca de 110 μm e um processador configurado para determinar se uma curva de decaimento de corrente associada com a amostra de fluido substancialmente entrou em um estágio de esgotamento de analito. O processador também é configurado para medir uma pluralidade de valores de corrente associada com a amostra de fluido durante o estágio de esgotamento de analito e calcular uma concentração de analito com base em pelo menos um da pluralidade de valores de corrente.

[015] Outra modalidade desta invenção é dirigida a um biossensor. O biossensor inclui um conjunto de eletrodos coplanares configurados para aplicar uma excitação de potencial a uma amostra de fluido contendo um analito. Além disso, o biossensor tem uma câmara de amostra configurada para receber a amostra de fluido e alojar os eletrodos, em que a câmara de amostra tem uma altura acima dos eletrodos menor que cerca de 110 μm .

[016] Modalidades adicionais consistentes com os princípios da invenção são definidas na descrição detalhada que se segue ou podem ser aprendidas pela prática de métodos ou de uso de sistemas ou artigos de fabricação divulgados neste documento. Entende-se que tanto a descrição geral precedente quanto a descrição detalhada a seguir são explicativas e exemplificativas apenas e não são restritivas da invenção como reivindicada. Adicionalmente, é entendido que outras modalidades podem ser utilizadas e que mudanças elétricas, lógicas e estruturais podem ser feitas sem desviar do espírito e escopo da presente invenção.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[017] Os desenhos em anexo que são incorporados e constituem parte deste Relatório Descritivo ilustram várias modalidades da invenção e, juntamente com a descrição, servem para explicar os princípios da invenção. Nos desenhos:

[018] a **Fig. 1A** ilustra meios de teste associados com um sistema medidor exemplificativo de acordo com uma modalidade exemplificativa da presente divulgação.

[019] A **Fig. 1B** ilustra um medidor de teste que pode ser usado com meios de teste de acordo com uma modalidade exemplificativa da presente divulgação.

[020] A **Fig. 1C** ilustra outro medidor de teste que pode ser usado com meios de teste de acordo com uma modalidade exemplificativa da presente divulgação.

[021] A **Fig. 2A** é uma vista superior plana de uma fita de teste de acordo com uma modalidade exemplificativa da presente divulgação.

[022] A **Fig. 2B** é uma vista em seção transversal da fita de teste da Figura. 2A tomada ao longo da linha 2A-2B.

[023] A **Fig. 3** representa fluxograma de um método de determinar uma concentração de analito de acordo com uma modalidade exemplificativa da presente divulgação.

[024] A **Fig. 4** representa uma pluralidade de curvas de calibração em um gráfico de corrente versus concentração de glicose de acordo com uma modalidade exemplificativa da presente divulgação.

[025] A **Fig. 5** representa uma pluralidade de curvas de decaimento de corrente em um gráfico de corrente versus tempo de acordo com uma

modalidade exemplificativa da presente divulgação.

DESCRIÇÃO DAS MODALIDADES

[026] Referência será feita, agora, em detalhes às presentes modalidades da invenção, cujos exemplos são ilustrados nos desenhos em anexo. Sempre que possível, os mesmos números de referência serão usados em todos os desenhos para se referir às mesmas peças ou peças semelhantes.

[027] De acordo com uma modalidade exemplificativa, um método de determinar uma concentração de analito é descrito. Muitas indústrias têm uma necessidade comercial de monitorar a concentração de analitos particulares em vários fluidos. A indústria de refino de petróleo, vinícolas e a indústria de laticínios são exemplos de indústrias onde o teste de fluido é rotina. No campo de cuidados com a saúde, as pessoas, tais como diabéticos, por exemplo, necessitam monitorar rotineiramente níveis de analito de seus fluidos corporais utilizando biossensores. Inúmeros sistemas estão disponíveis que permitem às pessoas testar um fluido fisiológico (por exemplo, sangue, urina ou saliva), para convenientemente monitorar o nível de um analito particular presente no fluido tal como, por exemplo, glicose, colesterol, corpos cetônicos ou proteínas específicas. Tais sistemas podem incluir um medidor configurado para determinar a concentração de analito e/ou exibir informações representativas para um usuário. Além disso, esses sistemas de medição podem incorporar fitas de teste descartáveis configuradas para teste de uso único de uma amostra de fluido.

[028] Embora esses sistemas de medição tenham sido amplamente adotados, alguns são suscetíveis a leituras imprecisas resultantes de análise de fluidos de propriedades diferentes. Por exemplo, o monitoramento de glicose no sangue usando técnicas eletroquímicas pode ser altamente dependente de hematócrito e/ou flutuações de temperatura. O presente método reduz influências indesejáveis aplicando uma pequena excitação de

potencial por um curto período à amostra antes de aplicar uma plena excitação de potencial por um período de tempo prolongado como ocorre com sistemas tradicionais eletroquímicos. A razão de corrente-transientes medida logo após os pulsos de excitação foi considerada ser geralmente independente de hematócrito e/ou de flutuações de temperatura. Além disso, a razão mostra uma relação geralmente linear com a concentração de analito, permitindo uma determinação aperfeiçoada de concentração de analito. A presente divulgação fornece métodos e sistemas para determinação aperfeiçoada de concentração de analito.

[029] A Fig. 1A ilustra uma fita de teste de diagnóstico 10 de acordo com uma modalidade exemplificativa da presente divulgação. A fita de teste 10 da presente divulgação pode ser usada com um medidor de teste adequado 100, 108, como mostrado nas Figs. 1B e 1C, configurado para detectar e/ou medir a concentração de um ou mais analitos presentes em uma solução de amostra aplicada à fita de teste 10. Como mostrado na Fig. 1A, a fita de teste 10 pode ser geralmente planar e alongado no desenho. No entanto, a fita de teste 10 pode ser fornecida em qualquer forma adequada incluindo, por exemplo, faixas, tubos, linguetas, discos ou qualquer outra forma adequada. Além disso, a fita de teste 10 pode ser configurada para uso com uma variedade de modalidades de testes adequadas, inclusive testes eletroquímicos, testes fotoquímicos, testes eletroquimioluminescentes e/ou qualquer outra modalidade de teste adequada.

[030] A fita de teste 10 pode ser na forma de uma fita geralmente plana que se estende de uma extremidade proximal 12 para uma extremidade distal 14. Para fins desta divulgação, “distal” refere-se à porção da fita de teste 10 mais distante da fonte de fluido (isto é, mais perto do medidor) durante o uso normal e “proximal” refere-se à porção mais perto da fonte de fluido (por exemplo, uma ponta de dedo com uma gota de sangue para uma fita de teste de glicose) durante o uso normal. Em algumas modalidades, a extremidade proximal 12 da fita de teste 10 pode incluir uma

câmara de amostra 52 configurada para receber uma amostra de fluido como, por exemplo, uma amostra de sangue. A câmara de amostra 52 e a fita de teste 10 do presente relatório descritivo podem ser formadas usando materiais e métodos descritos na Patente US de propriedade comum 6.743.635, que é aqui incorporada para referência em sua totalidade.

[031] A fita de teste 10 pode ser de qualquer tamanho conveniente. Por exemplo, a fita de teste 10 pode medir cerca de 35 mm de comprimento (isto é, da extremidade proximal 12 até a extremidade distal 14) e cerca de 9 mm de largura. A extremidade proximal 12 pode ser mais estreita do que a extremidade distal 14, a fim de auxiliar o usuário na localização da abertura onde a amostra de sangue deve ser aplicada. Além disso, o medidor de teste 100, 108 pode ser configurado para operar com e dimensionado para receber a fita de teste 10.

[032] O medidor de teste 100, 108 pode ser selecionado a partir de uma variedade de tipos de medidores de teste adequados. Por exemplo, como mostrado na Fig. 1B, o medidor de teste 100 inclui um frasco 102 configurado para armazenar uma ou mais fitas de teste 10. Os componentes operativos do medidor de teste 100 podem estar contidos em uma tampa de medidor 104. A tampa de medidor 104 pode conter componentes de medidor elétrico, pode ser empacotada com o medidor de teste 100 e pode ser configurada para fechar e/ou vedar o frasco 102. Alternativamente, o medidor de teste 108 pode incluir uma unidade de monitor separada do frasco de armazenamento, como mostrado na Fig. 1C. Em algumas modalidades, o medidor 100 pode incluir um ou mais circuitos, processadores ou outros componentes elétricos configurados para executar uma ou mais etapas do método revelado de determinar concentração de um analito. Qualquer medidor de teste apropriado pode ser selecionado para fornecer um teste de diagnóstico usando a fita de teste 10 produzida de acordo com os métodos divulgados.

Configuração da Fita de Teste

[033] As Figs. 2A e 2B mostram uma fita de teste 10 de acordo com uma modalidade exemplificativa da presente divulgação. Como mostrado na FIG. 2B, a fita de teste 10 pode incluir uma construção geralmente em camadas. Trabalhando para cima da camada de fundo, a fita de teste 10 pode incluir uma camada de base 18 se estende ao longo de todo o comprimento da fita de teste 10. A camada de base 18 pode ser formada de um material eletricamente isolante que tem uma espessura suficiente para fornecer suporte estrutural para a fita de teste 10. Por exemplo, a camada de base 18 pode ser um material de poliéster de cerca de 0,35 mm de espessura.

[034] De acordo com a modalidade ilustrativa, uma camada condutora 20 pode ser disposta na camada de base 18. A camada condutora 20 inclui uma pluralidade de eletrodos dispostos na camada de base 18 perto da extremidade proximal 12, uma pluralidade de contatos elétricos dispostos na camada de base 18 perto da extremidade distal 14 e uma pluralidade de regiões eletricamente condutoras conectando os eletrodos aos contatos elétricos. Na modalidade ilustrativa representada na FIG. 2A, a pluralidade de eletrodos inclui um eletrodo de trabalho 22, um contra eletrodo 24 e um par de eletrodos de detecção de enchimento 28, 30. Como descrito em detalhes abaixo, o termo “eletrodo de trabalho” se refere a um eletrodo no qual uma oxidação eletroquímica e/ou reação de redução ocorre, por exemplo, quando um analito, tipicamente o mediador de elétrons, é oxidado ou reduzido. “Contra eletrodo” refere-se a um eletrodo emparelhado com o eletrodo de trabalho 22.

[035] Os contatos elétricos na extremidade distal 14 podem incluir correspondentemente um contato de eletrodo de trabalho 32, um contato de eletrodo proximal 34 e contatos de eletrodo de detecção de enchimento 36, 38. As regiões condutoras podem incluir uma região condutora do eletrodo de trabalho 40 conectando eletricamente o eletrodo de trabalho 22 ao eletrodo de contato 32, uma região condutora do contra eletrodo 42

conectando eletricamente o contra eletrodo 24 ao contato do contra eletrodo 36, e regiões condutoras do eletrodo de detecção de enchimento 44, 46 conectando eletricamente os eletrodos de detecção de enchimento 28, 30 aos contatos de detecção de enchimento 36, 38. Além disso, a modalidade ilustrativa é representada com a camada condutora 20 incluindo um condutor de autoligação 48 disposto na camada de base 18 perto da extremidade distal 14.

[036] Além do condutor de autoligação 48, a presente divulgação fornece a fita de teste 10 que inclui contatos elétricos perto da extremidade distal 14 que são resistentes a arranhões ou abrasão. Essas fitas de teste podem incluir contatos elétricos condutores formados de duas ou mais camadas de material condutor e/ou semicondutor. Além disso, informações relativas aos contatos elétricos que são resistentes a arranhões ou abrasão são descritas no Pedido de Patente US de copropriedade 11/458.298 que está incorporada para referência neste documento na sua totalidade.

[037] A próxima camada da fita de teste 10 pode ser uma camada espaçadora dielétrica 64 disposta na camada condutora 20. A camada condutora dielétrica 64 pode ser composta de um material eletricamente isolante, tal como poliéster. A camada espaçadora dielétrica 64 pode ser de cerca de 0,100 milímetros de espessura e cobre porções do eletrodo de trabalho 22, o contra eletrodo 24, os eletrodos de detecção de enchimento 28, 30 e as regiões condutoras 40 a 46, mas na modalidade ilustrativa não cobre os contatos elétricos 32 a 38 ou o condutor de autoligação 48. Por exemplo, a camada espaçadora dielétrica 64 pode cobrir substancialmente toda a camada condutora 20 na mesma, de uma linha logo próxima aos contatos 32 e 34 até a extremidade proximal 12, exceto pela câmara de amostra 52 que se estende da extremidade proximal 12. Desta maneira, a câmara de amostra 52 pode definir uma porção exposta 54 do eletrodo de trabalho 22, uma porção exposta 56 do contra eletrodo 24 e porções expostas 60, 62 dos eletrodos de detecção de enchimento 28, 30.

[038] Em algumas modalidades, a câmara de amostra 52 pode incluir uma primeira abertura 68 na extremidade proximal 12 da fita de teste 10 e uma segunda abertura 86 para ventilar a amostra de câmara 52. Além disso, a câmara de amostra 52 pode ser dimensionada e/ou configurada para permitir, por ação de capilaridade, que uma amostra de sangue entre pela primeira abertura 68 e permaneça dentro da câmara de amostra 52. Por exemplo, câmara de amostra 52 pode ser dimensionada para receber cerca de 1 microlitro ou menos. Por exemplo, a primeira câmara de amostra 52 pode ter um comprimento (isto é, da extremidade proximal 12 até a extremidade distal 70) de cerca de 0,35cm, uma largura de cerca de 0,15cm e uma altura (que pode ser substancialmente definida pela espessura da camada espaçadora dielétrica 64) de cerca de 0,013cm. Outras dimensões poderiam ser usadas, no entanto.

[039] Uma tampa 72, tendo uma extremidade proximal 74 e uma extremidade distal 76, pode ser fixada à camada espaçadora dielétrica 64 através de uma camada adesiva 78. A tampa 72 pode ser composta por um material eletricamente isolante, tal como poliéster, e pode ter uma espessura de cerca de 0,1 mm. Adicionalmente, a tampa 72 pode ser transparente. A camada adesiva 78 pode incluir um adesivo poliacrílico ou outro e ter uma espessura de cerca de 0,013 milímetro. Uma interrupção 84 na camada adesiva 78 pode se estender da extremidade distal 70 da primeira câmara de amostra 52 até uma abertura 86, em que a abertura 86 pode ser configurada para ventilar a câmara de amostra 52 para permitir a uma amostra de fluido fluir para a câmara de amostra 52. Alternativamente, a tampa 72 pode incluir um furo (não mostrado) configurado para ventilar a câmara de amostra 52. Também é contemplado que vários materiais, revestimentos de superfície (por exemplo, hidrofílicos e/ou hidrofóbicos) ou saliências e/ou endentações na extremidade proximal 12 podem ser usados para formar um reservatório de amostra adequado.

[040] Como mostrado na FIG. 2B, uma camada de reagente 90 pode

ser disposta na câmara de amostra 52. Em algumas modalidades, a camada de reagente 90 pode incluir um ou mais constituintes químicos para permitir que o nível de glicose na amostra de sangue seja determinado eletroquimicamente. A camada de reagente 90 pode incluir uma enzima específica para glicose, tal como glicose oxidase ou glicose desidrogenase, e um mediador, tal como ferricianeto de potássio ou rutênio hexamina. Em outras modalidades, outros reagentes e/ou outros mediadores podem ser usados para facilitar a detecção de glicose e outros analitos contidos no sangue ou outros fluidos fisiológicos. Além disso, a camada de reagente 90 pode incluir outros componentes, materiais de tamponamento (por exemplo, fosfato de potássio), aglutinantes poliméricos (por exemplo, hidroxipropil-metil-celulose, alginato de sódio, celulose microcristalina, óxido de polietileno, hidroxietilcelulose e/ou álcool de polivinila), e surfactantes (por exemplo, Triton X-100 ou Surfynol 485). Por exemplo, uma formulação exemplificativa contém fosfato de potássio 50-250 mM a pH 6,75-7,50, rutênio hexamina 150-190 mM, 3500-5000 U/mL de glicose desidrogenase dependente de PQQ, 0,5 - 2,0% de óxido de polietileno, 0,025-0,20% de NATROSOL 250M (hidroxietilcelulose), 0,675-2,5% de Avicel (celulose microcristalina), 0,05-0,25% TRITON-X (surfactante) e 2,5%-5,0 de trealose.

[041] Em algumas modalidades, vários constituintes podem ser adicionados à camada de reagente 90 para pelo menos parcialmente reduzir desvio indesejado de uma medição de analito. Por exemplo, vários polímeros, moléculas e/ou compostos podem ser adicionados à camada de reagente 90 para reduzir a migração de células e, daí, poder aumentar a precisão de uma medição com base em uma reação eletroquímica. Além disso, um ou mais componentes condutivos podem ser revestidos com uma camada superficial (não mostrada) para pelo menos parcialmente restringir a migração celular para a um ou mais componentes condutores. Estas e outras técnicas conhecidas na arte podem ser usadas para reduzir desvio de sinal indesejado.

[042] Embora as Figs. 2A e 2B ilustrem uma modalidade ilustrativa da fita de teste 10, outras configurações, composições químicas e arranjos de eletrodos poderiam ser utilizados. Por exemplo, o eletrodo de detecção de enchimento 30 pode funcionar com o eletrodo de trabalho 22 para executar uma característica de detecção de enchimento como descrito anteriormente. Outras configurações de eletrodos na fita de teste 10 são possíveis como, por exemplo, um eletrodo de detecção de enchimento único, múltiplos eletrodos de detecção de enchimento alinhados no eixo-y (em oposição ao eixo x, como mostrado na Fig. 2A) e/ou múltiplos eletrodos de trabalho.

[043] Em algumas modalidades, o eletrodo de trabalho 22 e o contra eletrodo 24 pode ser ainda mais afastados. Por exemplo, este par de eletrodos pode ser espaçado a uma distância de 500 μm a 1000 μm , de modo que uma medição de dois pulsos obtida do par de eletrodos possa ser otimizada para correção da influência de hematócrito, temperatura ou outros fatores.

Operação da Fita de Teste e Medidor

[044] Como descrito anteriormente, a fita de teste 10 pode ser configurada para colocação dentro do medidor 100, ou dispositivo similar, configurada para determinar a concentração de um analito contido em uma solução em contato com a fita de teste 10. O medidor 100 pode incluir componentes elétricos, conjuntos de circuitos e/ou processadores configurados para executar várias operações para determinar a concentração de analito com base em técnicas eletroquímicas. Por exemplo, o sistema de medição, tal como o medidor 100 e fita de teste associada 10, pode ser configurado para determinar a concentração de glicose de uma amostra de sangue. Em algumas modalidades, sistemas e métodos da presente divulgação permitem a determinação de níveis de glicose no sangue geralmente não afetados pelos constituintes do sangue, níveis de hematócrito e temperatura.

[045] Em operação, o medidor alimentado por bateria 100 pode ficar em um modo de sono de baixa energia quando não estiver em uso. Quando a fita de teste 10 é inserida no medidor 100, um ou mais contatos elétricos na extremidade distal 14 da fita de teste 10 poderiam formar conexões elétricas com um ou mais contatos elétricos correspondentes no medidor 100. Estes contatos elétricos podem fazer ponte com contatos elétricos no medidor 100, fazendo com que uma corrente circule através de uma porção dos contatos elétricos. Tal circulação de corrente pode fazer com que o medidor 100 “acorde” e entre em um modo ativo.

[046] O medidor 100 pode ler informação codificada fornecida pelos contatos elétricos na extremidade distal 14. Especificamente, os contatos elétricos podem ser configurados para armazenar informações, como descrito no Pedido de Patente US 11/458.298. Em particular, uma fita de teste individual 10 pode incluir um código incorporado que contém dados associados com um lote de fitas de teste, ou dados particulares para aquela fita individual. A informação incorporada pode representar dados legíveis pelo medidor 100. Por exemplo, um microprocessador associado ao medidor 100 poderia acessar e utilizar um conjunto específico de dados de calibração armazenados específicos para uma fita de teste individual 10 e/ou um lote fabricado de fitas de teste 10. As fitas de teste individuais 10 podem ser calibradas usando soluções padrão e os dados de calibração associados poderiam ser aplicados às fitas de teste do mesmo lote ou de lotes semelhantes de fitas de teste fabricadas 10.

[047] Em algumas modalidades, informações de calibragem “específicas de lote” podem ser codificadas em um chip de código que acompanha um frasco de fitas, ou codificadas diretamente em uma ou mais fitas de teste 10 fabricadas em um lote comum de fitas de teste. A calibração de lote pode incluir qualquer processo adequado para calibrar fitas de teste 10 e/ou medidor 100. Por exemplo, a calibração pode incluir aplicar na fábrica uma solução padrão a uma ou mais fitas de teste 10 de um lote de

fabricação, em que a solução padrão pode ser uma solução de concentração de glicose, hematócrito, temperatura conhecidos ou qualquer outro parâmetro apropriado associado com a solução. Após a aplicação da solução padrão, um ou mais pulsos podem ser aplicados à fita de teste 10, conforme descrito abaixo. Dados de calibração podem, então, ser determinados correlacionando várias medições a serem determinadas pelo medidor 100 durante o uso pelo paciente com um ou mais parâmetros associados com a solução padrão. Por exemplo, uma corrente medida pode ser correlacionada com uma concentração de glicose, ou uma voltagem correlacionada com hematócrito. Esses dados de calibração, que podem variar de lote para lote com o desempenho das fitas de teste podem, então, ser armazenados na fita de teste 10 e/ou no medidor 100 e utilizados para determinar a concentração de analito de uma amostra de analito, conforme descrito abaixo.

[048] A fita de teste 10 pode ser testada em qualquer estágio adequado durante um processo de fabricação. Além disso, um cartão de teste (não mostrado) poderia ser testado durante qualquer estágio adequado de um processo de fabricação, conforme descrito no Pedido de Patente US de copropriedade 11/504.710 que é incorporado para referência neste documento na sua totalidade. Esses testes da fita de teste 10 e/ou do cartão de teste podem permitir a determinação e/ou codificação de dados de calibração em qualquer estágio adequado durante um processo de fabricação. Por exemplo, dados de calibração associados aos métodos da presente divulgação podem ser codificados durante o processo de fabricação.

[049] Em operação, o medidor 100 pode ser configurado para identificar um determinado teste a ser executado ou fornecer uma confirmação do estado de operação adequado. Além disso, dados de calibração pertencentes ao lote de fitas, ou para o teste de analito ou outro teste adequado, poderiam ser de outra forma codificados ou representados, como descrito acima. Por exemplo, o medidor 100 pode identificar a fita

inserida ou como fita de teste 10 ou como uma fita de verificação (não mostrada) com base na informação de código particular.

[050] Se o medidor 100 detectar a fita de teste 10, ele pode executar uma sequência de fita de teste. A sequência de fita de teste pode confirmar o funcionamento adequado de um ou mais componentes da fita de teste 10. Por exemplo, o medidor 100 pode validar a função do eletrodo de trabalho 22, contra eletrodo 24 e, se incluídos, dos eletrodos de detecção de enchimento confirmando que não há nenhum caminho de baixa impedância entre qualquer um destes eletrodos. Se os eletrodos forem válidos, o medidor 100 poderá fornecer uma indicação ao usuário de que uma amostra pode ser aplicada à fita de teste 10.

[051] Se o medidor 100 detectar uma fita de verificação, ele pode executar uma sequência de fita de verificação. O sistema pode também incluir uma fita de verificação configurada para confirmar que o instrumento está eletricamente calibrado e funcionando corretamente. O usuário pode inserir a fita de verificação no medidor 100. O medidor 100 pode, então, receber um sinal da fita de verificação para determinar se o medidor 100 está operando dentro de uma faixa aceitável.

[052] Em outras modalidades, a fita de teste 10 e/ou o medidor 100 podem ser configurados para executar um processo de calibração com base em uma solução padrão, também chamada de uma solução de controle. A solução de controle pode ser usada para testar periodicamente uma ou mais funções do medidor 100. Por exemplo, uma solução de controle pode incluir uma solução de propriedades elétricas conhecidas e uma medição elétrica da solução pode ser realizada pelo medidor 100. Ao detectar a presença de uma solução de controle, o medidor 100 pode executar uma verificação operacional da funcionalidade da fita de teste 10 para verificar a integridade de medição. Por exemplo, a leitura do medidor 100 pode ser comparada a um valor de glicose conhecido da solução para confirmar que o medidor 100 está funcionando com uma precisão adequada. Além disso, quaisquer dados

associados com uma medição de uma solução de controle podem ser processados, armazenados ou exibidos usando o medidor 100 de forma diferente para quaisquer dados associados com uma medição de glicose. Esse tratamento diferente de dados associados com a solução de controle pode permitir que o medidor 100, ou o usuário, diferencie uma medição de glicose, ou pode permitir a exclusão de quaisquer medições de controle quando conduzindo qualquer análise matemática de medições de glicose.

Determinação de Concentração de Analito

[053] O medidor 100 pode ser configurado para aplicar um sinal a uma fita de teste 10 para determinar uma concentração de um analito contido em uma solução contatando a fita de teste 10. Em alguns casos, o sinal pode ser aplicado após uma determinação de que câmara de amostra 52 da fita de teste 10 contém uma quantidade suficiente de amostra de fluido. Para determinar a presença de fluido suficiente, o medidor 100 pode aplicar uma voltagem de detecção entre quaisquer eletrodos devidamente configurados tal como, por exemplo, os eletrodos de detecção de enchimento. A voltagem de detecção pode detectar a presença de quantidade suficiente de fluido (sangue, por exemplo) dentro da câmara de amostra 52 detectando uma circulação de corrente entre os eletrodos de detecção de enchimento. Além disso, para determinar que a amostra de fluido atravessou a camada de reagente 90 e se misturou com os constituintes químicos na camada de reagente 90, o medidor 100 pode aplicar uma voltagem de detecção de enchimento a um ou mais eletrodos de detecção de preenchimento e medir qualquer corrente resultante. Se a corrente resultante atingir um nível suficiente dentro de um período de tempo predeterminado, o medidor 100 pode indicar a um usuário que amostra adequada está presente. O medidor 100 também pode ser programado para esperar um determinado período de tempo depois de inicialmente detectar a amostra de sangue para permitir que a amostra de sangue reaja com a camada de reagente 90. Alternativamente, o medidor 100 pode ser configurado para começar

imediatamente a fazer leituras em sequência.

[054] O medidor 100 pode ser configurado para aplicar vários sinais à fita de teste 10. Por exemplo, uma sequência de medição de fluido exemplificativo pode incluir amperometria, em que uma voltagem de ensaio é aplicada entre os eletrodos de trabalho e contra eletrodo 22, 24 da fita de teste 10. A magnitude da voltagem de ensaio pode incluir qualquer voltagem adequada e poderia ser aproximadamente igual ao potencial redox de constituintes da camada de reagente 90. Após a aplicação da voltagem de ensaio, também denominada de excitação de potencial, o medidor 100 pode ser configurado para medir um ou mais valores de corrente entre os eletrodos de trabalho e contra eletrodo 22, 24. Tal corrente medida pode ser matematicamente relacionada à concentração de analito na amostra de fluido tal como, por exemplo, a concentração de glicose em uma amostra de sangue.

[055] Por exemplo, um ou mais constituintes da camada de reagente 90 podem reagir com a glicose presente em uma amostra de sangue de tal forma que a concentração de glicose pode ser determinada usando técnicas eletroquímicas. Enzimas adequadas da camada de reagente 90 (por exemplo, glicose oxidase ou glicose desidrogenase) podem reagir com a glicose no sangue. A glicose pode ser oxidada para formar ácido glucônico que, por sua vez, pode reduzir um mediador adequado tal como, por exemplo, ferricianeto de potássio ou rutênio hexamina. A voltagem aplicada ao eletrodo de trabalho 22 pode oxidar o ferrocianeto para formar ferricianeto e gerar uma corrente proporcional à concentração de glicose da amostra de sangue.

[056] Como discutido anteriormente, as medições de concentração de analito utilizando um biossensor podem ser imprecisas devido a efeitos indesejáveis de vários componentes do sangue. Por exemplo, o nível de hematócrito (isto é, a porcentagem de sangue ocupada pelas células vermelhas do sangue) no sangue pode afetar erroneamente uma medição de concentração de analito. A fim de reduzir quaisquer imprecisões associadas

com a determinação de concentração de analito, pode ser vantajoso usar múltiplos conjuntos de informações de calibração. Essas múltiplas informações de calibração podem reduzir erros devido a hematócrito e outros fatores que possam afetar adversamente a determinação de concentração de analito.

[057] Em algumas modalidades, uma excitação de potencial pode ser aplicada a uma amostra de fluido em contato com a fita de teste 10. Um potencial aplicado pode incluir qualquer sinal de voltagem adequado como, por exemplo, sinais com voltagens constantes, variáveis ou voltagens de trem de pulso. O medidor 100 pode, então, medir um valor corrente de corrente associado com a excitação de potencial, como descrito anteriormente.

[058] Em algumas modalidades, uma corrente pode ser medida em um ou mais pontos no tempo. Um ponto no tempo pode incluir um tempo discreto após aplicação de uma excitação de potencial. Por exemplo, uma primeira corrente pode ser medida em um primeiro ponto no tempo de 0,1 segundo e uma segunda corrente pode ser medida em um segundo ponto no tempo de 0,2 segundo. O primeiro ponto no tempo pode ocorrer 0,1 segundo após a aplicação do potencial e o segundo ponto no tempo pode ocorrer 0,2 segundo após a aplicação do potencial. Em alguns casos, uma pluralidade de valores de corrente pode ser medida em qualquer número de pontos no tempo após a aplicação de uma excitação de potencial.

[059] Pontos no tempo podem incluir períodos de tempo irregulares ou regulares e podem incluir qualquer taxa de amostragem adequada. Por exemplo, a taxa de amostragem poderia ser de 10 Hz e em outras modalidades a taxa de amostragem poderia ser de 0,1, 1, 100 ou 1000 Hz. Em outras modalidades, os pontos no tempo poderiam ser amostrados a taxas de amostragem não constantes. Por exemplo, os pontos no tempo poderiam ser amostrados a taxas de amostragem crescentes, decrescentes ou não uniformes.

[060] Em algumas modalidades, os valores de corrente podem ser medidos através de uma pluralidade de segmentos de tempo, onde um segmento de tempo pode incluir, ou abranger, uma série de pontos no tempo. Por exemplo, um primeiro segmento de tempo poderia incluir qualquer número de pontos no tempo até quatro segundos e um segundo segmento de tempo poderia incluir qualquer número de pontos no tempo entre quatro e seis segundos. Valores de corrente medidos no primeiro segmento de tempo poderiam incluir uma ou mais correntes medidas a 0,1, 0,2, 1,6, 2,0, 3,4 ou 3,99 segundos ou a qualquer outro tempo adequado. Valores de corrente medidos no segundo segmento de tempo poderiam incluir uma ou mais correntes medidas a 4,2, 4,63, 5,0 ou 5,97 segundos ou a qualquer outro tempo adequado.

[061] Estes um ou mais valores de corrente medidos dentro de diferentes segmentos de tempo podem, então, ser usados para determinar a concentração de analito com base em informações de calibração associadas com os diferentes segmentos de tempo. Por exemplo, uma baixa concentração de analito pode ser determinada em um segmento de tempo inicial, tal como um primeiro segmento de tempo, com base em informações de calibração associadas à baixa concentração de analito. Inversamente, uma alta concentração de analito pode ser determinada em um segmento de tempo posterior, tal como um segundo segmento de tempo, com base em informações de calibração associadas à concentração de analito mais alta.

[062] Várias outras informações de calibração podem ser associadas com outros segmentos de tempo. Por exemplo, em algumas modalidades as informações de calibração podem ser descritas por uma curva de calibração, em que cada segmento de tempo pode ser associado com uma curva de calibração particular. Uma primeira curva de calibração associada a um primeiro segmento de tempo pode ser usada para determinar concentração de analito se o valor de corrente medido for associado com o primeiro segmento de tempo. Alternativamente, se o valor de corrente medido for

associado a um segundo segmento de tempo, uma segunda curva de calibração associada com um segundo segmento de tempo, pode ser usada para determinar a concentração de analito. Em algumas modalidades, três, quatro ou mais curvas de calibração podem ser usadas para determinar a concentração de analito, em que cada curva de calibração é associada com um número correspondente de segmentos de tempo. Em outras modalidades, a faixa de um ou mais segmentos de tempo podem se sobrepor. Por exemplo, um primeiro segmento de tempo poderia incluir zero a quatro segundos e um segundo segmento de tempo poderia incluir três a seis segundos.

[063] Modalidades exemplificativas divulgadas neste documento usam múltiplos conjuntos de informações de calibração para permitir determinações mais precisas de concentração de analito em uma faixa mais ampla de concentrações de analito que pode ser conseguida usando técnicas tradicionais. Em particular, diferentes curvas de calibração podem ser associadas a diferentes faixas de concentrações de analito. A influência de hematócrito, temperatura, constituintes do sangue e outros fatores que podem afetar adversamente a determinação da concentração de glicose no sangue pode ser reduzida usando técnicas que empregam múltiplas curvas de calibração. Por exemplo, a precisão e/ou acurácia do monitoramento de níveis de glicose no sangue utilizando biossensores pode ser melhorada usando o método ou os sistemas da presente divulgação. Duas modalidades da presente invenção serão agora discutidas em detalhes.

[064] Uma modalidade exemplificativa é um método que inclui calcular uma concentração de analito com base em uma corrente medida e uma curva de calibração dinamicamente selecionada a partir de uma pluralidade de curvas de calibração. A pluralidade de curvas de calibração pode ser associada a uma pluralidade de segmentos de tempo de tal forma que uma única curva de calibração possa ser associada a um único segmento de tempo. Por exemplo, em um ponto no tempo dentro do primeiro

segmento de tempo, a concentração de analito pode ser calculada usando parâmetros associados com a curva de calibração do primeiro segmento de tempo. Se a concentração de analito calculada estiver dentro de uma faixa de concentração predeterminada associada com o primeiro segmento de tempo, a medição de corrente pode parar, a concentração de analito pode ser determinada e o resultado exibido. Se a concentração de analito calculada estiver fora da faixa predeterminada, a medição de corrente pode continuar para um ponto no tempo dentro de um segundo segmento de tempo. Em um ponto no tempo determinado dentro do segundo segmento de tempo, a concentração de analito pode ser calculada utilizando os parâmetros associados com uma segunda curva de calibração. Se a concentração de analito calculada estiver dentro de uma faixa de concentração predeterminada associada ao segundo segmento de tempo, a medição de corrente pode parar, a concentração de analito pode ser determinada e o resultado exibido. Caso contrário, a medição pode continuar para outro ponto no tempo dentro de um terceiro segmento de tempo. Este processo pode ser repetido de tal forma que toda a faixa de medição possa ser coberta, se necessário. Tal método permite a seleção de uma curva de calibração adequada com base no tempo, ou informação relacionada ao tempo. Esse processo de seleção dinâmico também pode ser aplicado a faixas de valores de corrente associadas a concentrações de analito ou outros parâmetros associados com a técnica eletroquímica utilizada para determinar a concentração de analito.

[065] A Fig. 3 representa um método 200 para determinar concentração de analito de acordo com uma modalidade exemplificativa da presente divulgação. Como descrito acima, uma excitação de potencial pode ser aplicada a uma amostra de fluido contida dentro da fita de teste 10. O medidor 100 pode ser configurado para medir uma corrente associada a uma pluralidade de pontos no tempo, em que a corrente medida pode resultar da aplicação de uma excitação de potencial através dos eletrodos 22, 24. O medidor 100 pode, então, determinar um nível de glicose no

sangue com base em múltiplas informações de calibração associadas com vários segmentos de tempo.

[066] Em algumas modalidades, o método 200 pode incluir medir um valor de corrente em uma pluralidade de pontos no tempo (Etapa 210). Cada valor de corrente medido pode ser associado a um ponto no tempo específico como, por exemplo, 0,1 ou 0,2 segundo, como descrito acima. Estes valores de corrente podem ser armazenados em memória como exigido pelos vários circuitos ou processadores do medidor 100. Alguns processadores podem incluir memória interna suficiente para pelo menos armazenar temporariamente uma ou mais correntes medidas. Outros processos podem interagir com um ou mais sistemas de memória configurados para pelo menos temporariamente armazenar uma ou mais correntes medidas. Vários sistemas de armazenamento podem estar localizados dentro do medidor 100, da fita de teste 10 ou posteriormente desenvolvidos.

[067] Após a aplicação de uma excitação de potencial e uma medição de corrente, uma concentração de analito pode ser determinada com base na corrente medida e uma curva de calibração adequada. Em particular, em um ponto no tempo seguinte à aplicação de uma excitação de potencial, uma medição de corrente pode ser obtida. Esta medição de corrente pode, então, ser comparada a uma corrente associada com uma concentração conhecida de analito. Se os valores de corrente são aproximadamente iguais, então, a concentração de analito desconhecida deve ser aproximadamente igual à concentração conhecida de analito. O valor real da concentração de analito pode ser determinado com base em uma curva de calibração associada à concentração conhecida de analito.

[068] A concentração conhecida de analito pode ser associada a um valor conhecido de corrente e um segmento de tempo específico. Geralmente, concentrações de analito inferiores estão associadas com segmentos de tempo anteriores e concentrações de analito mais altas estão associadas com segmentos de tempo posteriores, como explicado acima. Estas várias curvas

de calibração, valores de corrente conhecidos, segmentos de tempo e outros dados podem ser determinados empiricamente e podem variar dependendo do projeto de fita de teste e medidor, condições de fabricação, tipo de fluido, condições de operação, etc.

[069] Em algumas modalidades, uma corrente medida pode ser comparada com uma faixa alvo de concentrações de analito. A faixa alvo pode incluir faixas de concentrações de analito conhecidas. Por exemplo, quatro faixas alvo poderiam abranger faixas de concentrações de glicose. Uma primeira faixa alvo poderia ser de cerca de 10 a cerca de 50 mg/dL, uma segunda faixa alvo poderia ser de cerca de 50 a cerca de 150 mg/dL, uma terceira faixa alvo poderia ser de cerca de 150 a cerca de 350 mg/dL e uma quarta faixa alvo poderia ser de cerca de 350 a cerca de 600 mg/dL. Qualquer outro número ou valor de faixas alvo também poderia ser usado.

[070] Como etapa inicial, a corrente medida pode ser comparada a uma corrente associada com um primeiro segmento de tempo, tal como uma primeira faixa alvo (Etapa 220). Por exemplo, se uma corrente medida estiver dentro de uma faixa de correntes associada com uma primeira faixa alvo, a concentração de analito pode ser determinada com base em uma primeira curva de calibração (Etapa 230). Alternativamente, se uma corrente medida estiver fora de uma faixa de correntes associadas com a primeira faixa alvo, a concentração de analito pode ser determinada com base em outra curva de calibração.

[071] A primeira curva calibrada poderia incluir qualquer informação de calibração adequada associada com um primeiro segmento de tempo. Por exemplo, uma primeira curva calibrada pode corresponder a uma concentração de analito entre uma concentração de analito inferior e uma superior. Tal associação pode permitir o uso de informação de calibração dependente de concentração. Por exemplo, um conjunto de informações de calibração pode existir para baixas concentrações de analito, enquanto outro conjunto de informações de calibração pode existir para altas concentrações

de analito. Em algumas modalidades, duas, três, quatro ou mais curvas de calibração diferentes poderiam ser usadas para corresponder a uma faixa de concentrações de analito.

[072] Cada curva de calibração pode incluir dados empíricos associados com uma faixa de concentrações de analito, denominada “faixa de calibração”. Em algumas modalidades, a faixa de calibração pode ser diferente da faixa alvo correspondente. Por exemplo, uma primeira faixa alvo pode ser de cerca de 10 a 50 mg/dL, enquanto uma primeira faixa de calibração pode ser de cerca de 0 a 75 mg/dL. Uma faixa de calibração maior do que a faixa alvo correspondente pode permitir maior precisão na determinação da curva de calibração correspondente, pois uma maior faixa de dados empíricos pode ser usada para determinar a curva de calibração. Além disso, como explicado em detalhes abaixo, faixas de calibração adjacentes podem sobrepor-se e fornecer dados adicionais para determinar uma curva de calibração.

[073] Em algumas modalidades, quatro faixas de calibração podem ser usadas para determinar quatro curvas de calibração. Por exemplo, uma primeira faixa de calibração pode ser de cerca de 0 a cerca de 75 mg/dL, uma segunda faixa de calibração pode ser de cerca de 30 a cerca de 240 mg/dL, uma terceira faixa de calibração pode ser de cerca de 75 a cerca de 450 mg/dL e uma quarta faixa de calibração pode ser de cerca de 240 a cerca de 600 mg/dL. Além disso, cada curva de calibração particular pode ser associada com uma faixa de calibração correspondente de tal forma que uma primeira curva de calibração esteja associada com uma primeira faixa de calibração, uma segunda curva de calibração esteja associada com uma segunda faixa de calibração e assim por diante.

[074] Por exemplo, a Fig. 4 representa um gráfico 400 representando dados de calibração para uma fita de teste e um medidor configurado para determinar concentração de glicose usando quatro segmentos de tempo. Uma primeira curva de calibração 410 associada com um primeiro segmento

de tempo pode ser determinada usando uma primeira faixa de calibração de concentrações de glicose tal como, por exemplo, 0 a 75 mg/dL. Uma segunda curva de calibração 420 associada com um segundo segmento de tempo pode ser determinada usando uma segunda faixa de calibração de concentrações de glicose tal como, por exemplo, 30 a 240 mg/dL. Uma terceira curva de calibração 430 associada com um terceiro segmento de tempo pode ser determinada usando uma terceira faixa de calibração de concentrações de glicose tal como, por exemplo, 75 a 450 mg/dL. Uma quarta curva de calibração 440 associada com um quarto segmento de tempo pode ser determinada usando uma quarta faixa de calibração de concentrações de glicose tal como, por exemplo, 240 a 600 mg/dL.

[075] Como mostrado na Fig. 4, as curvas de calibração 410, 420, 430 e 440 são geralmente lineares e têm inclinações diferentes. Em outras modalidades, tais curvas podem não ser geralmente lineares e podem não ter inclinações diferentes. Por exemplo, várias curvas poderiam incluir descrições quadráticas, polinomiais, adequadas a dados ou outras descrições matemáticas. Além disso, uma ou mais curvas de calibração podem ter inclinações semelhantes.

[076] As curvas de calibração podem incluir qualquer representação adequada de informações de calibração tal como, por exemplo, inclinações, relações, gráficos, tabelas, equações, algoritmos ou formatos de dados. As informações de calibração podem incluir informações específicas de fita, lote ou medidor e podem considerar hematócrito, temperatura, pH ou outras variações em condições de teste, tipo de analito ou amostra fisiológica. Essas informações de calibração podem ser codificadas na fita 10 e/ou dentro do medidor 100.

[077] Em algumas modalidades, uma comparação pode incluir a determinação de uma diferença entre um valor de corrente medido e um valor de corrente associado com uma concentração ou faixa de analito conhecida de concentrações de analito. Por exemplo, se a diferença entre os

valores medidos estiver dentro de uma faixa particular, então, o método 200 pode realizar uma etapa específica, tal como determinação de uma concentração de analito com base em uma curva de calibração específica.

[078] O evento desencadeador da comparação entre a corrente medida e uma corrente associada com uma faixa alvo específica de concentrações de analito poderia ser qualquer evento adequado. Em algumas modalidades, um período de tempo pode decorrer da aplicação do potencial de excitação. Por exemplo, uma vez que o primeiro segmento de tempo é atingido, tal como quatro segundos, a comparação poderia ser desencadeada. Em outras modalidades, uma leitura de corrente poderia desencadear o evento. Por exemplo, uma comparação poderia ser disparada se uma medição de corrente caísse abaixo de 3 mA. Determinados valores, ou faixas de valores, de voltagem, impedância ou outros parâmetros associados com várias técnicas eletroquímicas também poderiam ser usado como um evento desencadeador.

[079] Como mostrado no método 200, se a corrente medida estiver fora da faixa de correntes associadas com a primeira faixa alvo, então, o método 200 poderia continuar. Especificamente, medições de corrente adicionais podem ser amostradas em pontos no tempo crescentes a partir da aplicação da excitação de potencial. Isto poderia continuar até um segundo segmento de tempo ser atingido tal como, por exemplo, seis segundos. Em outras modalidades, um valor de corrente medido poderia ser comparado com uma faixa de correntes associadas com uma segunda faixa alvo (Etapa 240). Como descrito anteriormente para a Etapa 220, se uma corrente medida estiver dentro de uma faixa de correntes associadas com uma segunda faixa alvo, a concentração de analito pode ser determinada com base em uma segunda curva de calibração (Etapa 250). Alternativamente, se uma corrente medida estiver fora de uma faixa de correntes associadas com a segunda faixa alvo, a concentração de analito pode ser determinada com base em outra curva de calibração.

[080] Em algumas modalidades, uma série de correntes medidas em diferentes pontos no tempo também poderia ser usada para determinar a concentração de analito. Por exemplo, se o segundo segmento de tempo é de 6 segundos, a série de correntes medidas, denominada “correntes de tempo”, poderia incluir correntes medidas em 5,7, 5,8, 5,9 segundos, a uma taxa de amostragem no ponto no tempo de 0,1 segundo. As correntes de tempo também poderiam incluir correntes medidas em 6,1, 6,2, 6,3 e assim por diante. As correntes de tempo medidas durante, antes ou após qualquer segmento de tempo poderiam ser usadas para determinar a concentração de analito através de dados de inclinação ou outros dados de relação incorporando tanto a corrente medida quanto os valores de corrente de tempo.

[081] As correntes de tempo podem ser usadas para obter dados de inclinação e outros dados de relação associados com um determinado segmento de tempo. Por exemplo, dados de inclinação podem ser usados para melhorar a precisão da determinação de concentração de analito fornecendo outro método para determinar uma concentração de analito em vez de depender exclusivamente de um valor de corrente medida. Dados de inclinação também podem ser usados para determinar um valor de corrente previsto atual em um ponto no tempo posterior, conforme discutido em detalhes abaixo.

[082] As correntes de tempo também podem ser usadas para determinar um decaimento de corrente. O decaimento de corrente pode ser com base na diferença entre um primeiro valor de corrente e um segundo valor de corrente e na diferença entre um primeiro ponto no tempo e um segundo ponto no tempo, em que o primeiro valor de corrente pode ser medido no primeiro ponto no tempo e o segundo valor de corrente pode ser medido no segundo ponto no tempo. O decaimento de corrente pode ser usado para melhorar a precisão da determinação de concentração de analito fornecendo outro método para determinar uma concentração de analito ao

invés de depender exclusivamente de um valor de corrente medido.

[083] Retornando à Fig. 3, em seguida à comparação de valores de corrente associados à segunda faixa alta (Etapa 240), o método 200 pode determinar se o valor de corrente medido está dentro de uma faixa de corrente associada com uma terceira faixa alvo (Etapa 260). Se dentro da terceira faixa alvo, método 200 pode determinar a concentração de analito utilizando uma terceira curva de calibração (Etapa 270). Se a diferença de valores estiver fora da faixa, o método 200 pode continuar para amostrar pontos no tempo adicionais.

[084] Em algumas modalidades, um terceiro segmento de tempo pode ser de nove segundos. Similar às Etapas 220 e 240, a Etapa 260 pode determinar se a corrente medida está dentro da terceira faixa alvo. Por exemplo, a terceira faixa alvo pode ser associada a uma concentração de glicose de cerca de 350 mg/dL.

[085] Em algumas modalidades, o método 200 pode ser aplicado a dois, três ou mais segmentos de tempo associados com diferentes faixas de concentrações de analito. Por exemplo, um quarto segmento de tempo poderia ser desencadeado a cerca de quatorze segundos, ou poderia ser associado com uma concentração de glicose de cerca de 600 mg/dL. Se a diferença entre os valores não estiver dentro da terceira faixa de variância, o método 200 poderia determinar a concentração de analito ou poderia continuar para um quarto segmento de tempo (não mostrado).

[086] Outra modalidade consistente com os princípios desta invenção extrapola um decaimento de corrente medida até o primeiro ponto no tempo para determinar um valor de corrente em tempo muito mais longo. Isto pode ser conseguido formulando um algoritmo de extrapolação utilizando dados experimentais em tempos de teste mais longos. A corrente extrapolada, ou “corrente prevista”, pode ser correlacionada à concentração de analito com acurácia e precisão melhoradas. Se a concentração de analito calculada

estiver fora de uma faixa predeterminada, a medição continua para o segundo segmento de tempo, semelhante ao método descrito anteriormente. O algoritmo de extrapolação e a determinação de concentração de analito podem ser determinados usando qualquer número de curvas de calibração, conforme descrito anteriormente. Além disso, este método pode ser repetido até que a faixa de medição inteira seja coberta.

[087] A Fig. 5 representa um gráfico 300 de três amostras de fluido diferentes mostrando curvas de decaimento de corrente ao longo do tempo após a aplicação de uma excitação de potencial. Embora as três amostras representadas contenham concentrações de glicose semelhantes, todas as três amostras contêm quantidades diferentes de células vermelhas do sangue, isto é, diferentes valores de hematócrito. A amostra com o valor mais baixo de hematócrito é representada por uma linha 310 e tem a inclinação mais acentuada ao longo de uma faixa indicada tracejada 350. Em contraste, a amostra com o valor de hematócrito mais alto é representada por uma linha 330 e tem a inclinação mais plana ao longo da faixa indicada 350. A linha 320 representa uma amostra com um valor de hematócrito intermediário. Como mostrado, todas as três linhas 310, 320, 330 aproximadamente convergem para um valor de corrente geralmente comum em um ponto no tempo futuro, como representado por uma região 340.

[088] Em algumas modalidades, a concentração de glicose pode afetar a forma de uma curva de decaimento de corrente. Por exemplo, valores de hematócrito diferentes podem afetar a convergência das curvas de decaimento de corrente. Em particular, amostras que contêm concentrações mais baixas de glicose podem atingir um valor de corrente geralmente comum mais rápido do que amostras contendo concentrações de glicose mais altas. Como tal, as curvas de decaimento de corrente que representam amostras que contêm concentrações mais baixas de glicose podem convergir em um período de tempo mais curto do que as amostras contendo

concentrações de glicose mais altas. A determinação de uma ampla faixa de concentrações de glicose poderia exigir dois ou mais segmentos de tempo e parâmetros de calibração associados com segmentos de tempo diferentes podem ser diferentes.

[089] Em outra modalidade, as técnicas de extrapolação poderiam ser aplicadas a um ou mais segmentos de tempo de uma ou mais curvas de decaimento de corrente para determinar um valor de corrente geralmente comum que poderia ser alcançado em um tempo mais longo. Por exemplo, dados associados com informações de inclinação de uma curva de decaimento única poderiam ser usados para determinar um valor de corrente futuro ou valor de tempo associado. Dados contidos dentro da faixa tracejada 350 poderiam ser extrapolados usando técnicas de adequação linear ou outras técnicas de adequação de curvas, para determinar uma corrente associada com a região 340. Essa técnica oferece outro método de determinação da concentração de glicose dentro de um tempo de teste mais curto. Além disso, tal inclinação ou outros dados relacionais poderiam ser usados em associação com um ou mais segmentos de tempo.

[090] Para determinar as informações de inclinação associadas com uma curva de decaimento de corrente, dados de corrente de duas ou mais medições de corrente associadas a dois pontos no tempo podem ser obtidos como descrito anteriormente. Estes dados de corrente podem, então, ser adequados com equações matemáticas apropriadas configuradas para fornecer um valor de corrente previsto em algum ponto no tempo futuro. Por exemplo, um método ilustrativo poderia incluir medição de um primeiro valor de corrente associado com a excitação de potencial em um primeiro ponto no tempo e medição de um segundo valor de corrente associado com a excitação de potencial em um segundo ponto no tempo. O método poderia, então, determinar uma corrente prevista em um ponto no tempo futuro, em que a corrente prevista poderia ser determinada usando uma curva de decaimento de corrente extrapolada com base nos primeiros e segundos

valores de corrente. A concentração de analito poderia, então, ser calculada com base na corrente prevista e uma curva de calibração selecionada dinamicamente, como descrito acima.

[091] Em algumas modalidades, a curva de decaimento de corrente extrapolada poderia ser selecionada a partir de uma pluralidade de curvas de decaimento de corrente extrapoladas. Estas curvas de decaimento de corrente extrapoladas poderiam ser baseadas em dados empíricos ou obtidas usando qualquer método adequado conhecido na técnica. Essas curvas de decaimento de corrente também podem ser associadas com um ou mais segmentos de tempo, concentrações de analito ou outros parâmetros discutidos anteriormente.

Mecanismo de Decaimento de Corrente

[092] Como mostrado na Fig. 5 amostras de sangue tendo valores de hematócrito diferentes exibem diferentes curvas de decaimento de corrente. Geralmente, as amostras de sangue com hematócrito inferior (isto é, baixa concentração celular, linha 310) exibem decaimento mais rápido do que amostras de sangue com hematócrito mais alto (isto é, alta concentração celular, linha 330). Estas diferentes propriedades de decaimento de corrente entre amostras de hematócrito alto e baixo podem ser explicadas por dois mecanismos subjacentes ao processo de decaimento de corrente.

[093] O decaimento de corrente pode ocorrer em dois ou mais estágios. Um primeiro estágio pode ser geralmente “controlado por difusão” e pode ser descrito pela equação de Cottrell:

$$i(t) = nFAC\sqrt{\frac{D}{\pi \cdot t}}$$

onde $i(t)$ representa a corrente medida no tempo t , n representa o número de elétrons na reação eletroquímica, F representa a constante de Faraday, A representa a área de superfície do eletrodo, C representa a concentração de

espécie eletroativa e D representa a constante de difusão da espécie eletroativa.

[094] Em algum ponto, o decaimento de corrente pode mostrar uma transição de um primeiro estágio de decaimento para um segundo estágio de decaimento. Por exemplo, uma transição de um primeiro estágio “controlado por difusão” para um segundo estágio de “esgotamento de analito” pode ser dependente da concentração de analito, do valor de hematócrito da amostra, da viscosidade da amostra ou do tempo de teste. Como mostrado na Fig. 5, hematócrito baixo (linha 310) pode fazer a transição no ponto 310t, hematócrito médio (linha 320) pode fazer a transição no ponto 320t e hematócrito alto (linha 330) pode fazer a transição no ponto 330t. A título de exemplo, uma amostra contendo cerca de 75 g/dL de glicose, a cerca de 25% a cerca de 55% de hematócrito pode fazer a transição para um segundo estágio a cerca de 7 segundos.

[095] Em seguida à transição para o segundo estágio, o decaimento de corrente pode ser geralmente controlado pelo esgotamento de uma espécie eletroativa. Este processo pode ser análogo a uma célula eletroquímica de camada fina em um tempo de medição mais longo. Em algumas modalidades, a função de decaimento de corrente durante o estágio de “esgotamento de analito” pode ser descrita por uma equação derivada por Bard e Faulkner (A.J. Bard, L.R. Faulkner, *Electrochemical Methods*, John Wiley & Sons, NY (1980)):

$$i(t) \approx i(0) \exp(-pt)$$

onde $i(t)$ representa a corrente medida no tempo t , $i(0)$ representa uma corrente extrapolada no tempo 0 e p representa uma constante que é uma função do coeficiente de difusão e da espessura da célula eletroquímica.

[096] Como mostrado na Fig. 5, as curvas de decaimento de corrente

no segundo estágio de “esgotamento de analito” pode mostrar convergência a diferentes níveis de hematócrito para um valor comum (região 340). A convergência pode ocorrer em parte porque o decaimento de corrente em hematócrito baixo (isto é, linha 310), representando uma amostra de baixa viscosidade, pode exibir uma taxa de decaimento mais rápida do que as amostras de hematócrito alto. O decaimento de corrente em hematócrito alto (isto é, linha 330), representando uma amostra de alta viscosidade, pode exibir uma taxa de decaimento mais lenta do que as amostras de baixo hematócrito. Como tal, as curvas de decaimento de corrente para amostras em diferentes níveis de hematócrito com concentração de analito semelhante podem convergir para um valor de corrente semelhante. Por exemplo, as linhas 310, 320 e 330 mostram convergência na região 340.

Espessura da Camada de Difusão

[097] Como delineado acima, o decaimento de corrente pode ocorrer em pelo menos dois estágios, um sendo “controlado por difusão” e um sendo controlado por “esgotamento de analito”. A transição entre estes dois estágios pode ser determinada pela magnitude relativa da espessura de uma camada de difusão e da espessura de um fluido de amostra. A espessura da camada de difusão em um dado tempo de medição $\delta(t)$, pode ser descrita por:

$$\delta(t) = \sqrt{2D \cdot t}$$

onde t representa um tempo de medição e D representa uma constante de difusão de espécie eletroativa.

[098] Durante dois diferentes estágios de decaimento de corrente, a espessura da camada de difusão geralmente aumenta com o aumento no tempo. Como tal, durante o decaimento “controlado por difusão”, o valor da espessura da camada de difusão pode ser inferior a uma espessura de fluido de amostra contatando um eletrodo tal como, por exemplo, o contra eletrodo

ou eletrodo de trabalho. Declarado de outra maneira, a espessura da camada de difusão pode ser inferior a uma altura de uma câmara de amostra, ou “espessura do espaçador”, em que a espessura do espaçador define a espessura da amostra de fluido acima da superfície do eletrodo. Como tal, a “espessura do espaçador” pode incluir uma profundidade de amostra de fluido adjacente a um eletrodo, uma altura da camada espaçadora 64, uma altura da câmara de amostra acima de um eletrodo ou outra dimensão semelhante. No entanto, durante um estágio de “esgotamento de analito” de decaimento de corrente, o valor da “espessura da camada de difusão” pode se tornar maior do que a espessura de fluido de amostra ou a espessura do espaçador.

[099] Com base neste entendimento, o tempo de transição de um primeiro para um segundo estágio de decaimento de corrente pode ser reduzido reduzindo a altura de uma câmara de amostra. Além disso, o tempo de transição pode ser reduzido pelo uso de um mediador com um coeficiente de difusão mais alto. Uma ou outra técnica, isoladamente ou em combinação, pode reduzir o tempo necessário para chegar a um estágio de “esgotamento de analito”, onde amostras contendo hematócritos diferentes mostram convergência de decaimento de corrente. Portanto, reduzindo a altura de uma câmara de amostra, ou usando um mediador com um coeficiente de difusão mais alto, pode-se diminuir um tempo de medição de glicose com o efeito da convergência de hematócrito.

[0100] As fitas de teste de glicose atuais no mercado têm alturas de câmara de amostra na faixa de cerca de 113 μm a cerca de 258 μm . Em algumas modalidades, a altura da câmara de amostra da presente divulgação pode ser inferior a cerca de 110 μm . Em outras modalidades, a altura da câmara de amostra pode ser menor do que cerca de 100 μm . Em ainda outras modalidades, a altura da câmara de amostra pode ser inferior a cerca de 90 μm .

[0101] Por causa do mecanismo de convergência de hematócrito, a

variação de altura do espaçador de uma fita de teste para outra pode afetar o tempo de transição e os resultados de teste. A altura do espaçador de uma fita de teste individual ou uma série de fitas de teste de lotes diferentes pode variar. Para melhorar os resultados de testes, a variabilidade destas alturas de espaçador deve ser controlada. Por exemplo, uma altura de espaçador pode variar de menos de 8 μm dentro de um lote de fitas para atingir um coeficiente de variação inferior a 5%. Em algumas modalidades, a espessura de um espaçador, altura de espaçador ou a altura de uma câmara de amostra pode ter um desvio padrão menor que cerca de 4 μm .

[0102] Por exemplo, uma espécie eletroativa pode incluir cloreto de rutênio hexamina que tem um coeficiente de difusão associado de cerca de $9,1 \times 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{s}$. Embora coeficientes de difusão geralmente sejam fornecidos para amostras aquosas, os valores de espessura de camada de difusão para amostras de sangue podem ser menores do que os previstos. Para rutênio hexamina, a espessura da camada de difusão pode variar ao longo do tempo como mostrado abaixo.

Segmento	Tempo de Teste (s)	Espessura da Camada de Difusão (μm)
1	4	85
2	7	113
3	10	135

[0103] Se um biossensor utilizando rutênio hexamina tem uma altura de câmara de amostra menor que cerca de 110 μm , uma medição durante o Segmento 1 (isto é, menos de quatro segundos) seria geralmente controlada por difusão. Alternativamente, uma medição durante o Segmento 2 ou 3 seria geralmente controlada por “esgotamento de analito.” Em consequência, a convergência de hematócrito, em geral, ocorreria após cerca de quatro segundos. No entanto, se uma altura de câmara de amostra fosse reduzida para cerca de 85 μm , a convergência de hematócrito poderia ocorrer antes de

quatro segundos durante o Segmento 1.

[0104] Em outro exemplo, a espécie eletroativa pode incluir ferricianeto de potássio que tem um coeficiente de difusão associado de cerca de $0,58 \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{s}$. Para ferricianeto de potássio, a espessura da camada de difusão pode variar ao longo do tempo como mostrado abaixo.

Segmento	Tempo de Teste (s)	Espessura da Camada de Difusão (μm)
1	4	71
2	7	94
3	10	112

[0105] Se um biossensor utilizando ferricianeto de potássio tem uma altura de câmara de amostra menor que cerca de $110 \mu\text{m}$, uma medição durante o Segmento 1 ou 2 (isto é, menos de dez segundos) seria geralmente controlada por difusão. Alternativamente, uma medição durante o Segmento 3 seria geralmente controlada por “esgotamento de analito.” Em consequência, a convergência de hematócrito, em geral, ocorreria após cerca de dez segundos. No entanto, se uma altura de câmara de amostra fosse reduzida para cerca de $94 \mu\text{m}$, a convergência de hematócrito poderia ocorrer antes de sete segundos durante o Segmento 2.

[0106] O tempo total necessário para medir a concentração de glicose pode ser reduzido reduzindo a altura do espaçador da câmara de amostra, porque o tempo necessário para alcançar a convergência de hematócrito (estágio de “esgotamento de analito”) pode ser diminuído. Assim, o tempo total gasto para determinar um desvio de hematócrito de uma amostra e, então, medir com precisão uma concentração de glicose pode ser reduzido.

[0107] Em algumas modalidades, a altura do espaçador pode ser reduzida reduzindo a altura da camada de espaçador 64, como mostrado na

Fig. 2B acima. A redução da altura da camada de espaçador 64 pode reduzir a altura da câmara de amostra 52. Além disso, a dimensão interna de uma câmara de amostra pode ser modificada. Por exemplo, a espessura de um ou mais eletrodos pode ser seletivamente aumentada ou a superfície oposta a um eletrodo pode ser revestida.

[0108] Outras modalidades da invenção serão aparentes para aqueles versados na técnica pela consideração do relatório descritivo e prática da invenção divulgada neste documento. Pretende-se que o relatório descritivo e os exemplos sejam considerados exemplificativos apenas, com um escopo e espírito verdadeiros da invenção sendo indicados pelas Reivindicações seguintes.

REIVINDICAÇÕES

1. Sistema de Determinação da Concentração de Analito em Amostra de Fluido, caracterizado por que compreende:

um conjunto de eletrodos posicionados dentro de uma câmara de amostra (52) e configurado para aplicar uma excitação de potencial a uma amostra de fluido que contém um analito;

uma câmara de amostra (52) tendo uma altura de espaçador menor que 110 μm ;

um processador configurado para:

determinar se uma curva de decaimento de corrente associada com a amostra de fluido substancialmente entrou em um estágio de esgotamento de analito;

medir uma pluralidade de valores de corrente associados com a amostra de fluido durante o estágio de esgotamento de analito; e

calcular uma concentração de analito com base em pelo menos um da pluralidade de valores de corrente.

2. Sistema de Determinação da Concentração de Analito em Amostra de Fluido, de acordo com a Reivindicação 1, **caracterizado** por que o estágio de esgotamento de analito corresponde a uma espessura da camada de difusão que geralmente ultrapassa uma espessura de espaçador;

3. Sistema de Determinação da Concentração de Analito em Amostra de Fluido, de acordo com a Reivindicação 1, **caracterizado** por que a altura do espaçador é menor que pelo menos 100 μm e 90 μm ; ou a altura do espaçador tem um coeficiente de variação menor que

4%.

4. Sistema de Determinação da Concentração de Analito em Amostra de Fluido, de acordo com a Reivindicação 1, **caracterizado** por que a altura do espaçador tem um desvio padrão menor que 4 μm ou o processador ainda é configurado para selecionar uma curva de calibração de uma pluralidade de curvas de calibração.

5. Sistema de Determinação da Concentração de Analito em Amostra de Fluido, de acordo com a Reivindicação 1, **caracterizado** por que cada curva de calibração é associada a um segmento de tempo selecionado a partir de uma pluralidade de segmentos de tempo ou uma de uma pluralidade de faixas de calibração e uma pluralidade de valores de hematócrito.

6. Sistema de Determinação da Concentração de Analito em Amostra de Fluido, de acordo com a Reivindicação 1, **caracterizado** por que a amostra de fluido inclui uma enzima selecionada a partir de pelo menos uma de glicose oxidase e glicose desidrogenase e um mediador selecionado a partir de pelo menos um de ferricianeto de potássio e rutênio hexamina.

7. Sistema de Determinação da Concentração de Analito em Amostra de Fluido, de acordo com a Reivindicação 1, **caracterizado** por que o conjunto de eletrodos é coplanar; ou está contido numa fita de teste (10).

8. Sistema de Determinação da Concentração de Analito em Amostra de Fluido, de acordo com a Reivindicação 1, **caracterizado** por que o sistema é configurado para exibir um valor representativo da concentração de analito; ou para armazenar pelo menos uma das concentrações de analito e uma ou mais da pluralidade de valores de corrente.

9. Biossensor, a ser usado em sistema de determinação da concentração de analito em amostra de fluido, conforme definido na Reivindicação 1, **caracterizado** por que compreende:

um conjunto de eletrodos coplanares configurado para aplicar uma excitação de potencial a uma amostra de fluido contendo um analito; e

uma câmara de amostra (52) configurada para receber a amostra de fluido e alojar os eletrodos, em que a câmara de amostra (52) tem uma altura acima dos eletrodos menor que 110 μm e a altura tem um coeficiente de variação de menos de 4%.

10. Biossensor, de acordo com a Reivindicação 9, **caracterizado** por que a altura tem um desvio padrão menor que 4 μm .

11. Biossensor, de acordo com a Reivindicação 9, **caracterizado** por que inclui uma camada de reagente (90); ou ainda uma enzima selecionada a partir de pelo menos uma de glicose oxidase e glicose desidrogenase, e um mediador selecionado a partir de pelo menos um de ferricianeto de potássio e rutênio hexamina.

12. Biossensor, de acordo com a Reivindicação 9, **caracterizado** por que o biossensor inclui pelo menos alguns dados de calibração.

13. Método de Determinação da Concentração de Analito em Amostra de Fluido, a ser praticado em sistema de determinação da concentração de analito em amostra de fluido, conforme definido na Reivindicação 1, **caracterizado** por que compreende as etapas de:

aplicar um potencial de excitação à mostra de fluido;

medir uma pluralidade de primeiros valores de corrente durante um primeiro segmento de tempo a seguir à aplicação do

potencial de excitação, em que um primeiro conjunto de dados de calibração é obtido a partir do primeiro segmento de tempo e um segundo conjunto de dados de calibração é derivado a partir de um segundo segmento de tempo, que se segue, pelo menos, a parte do primeiro segmento de tempo;

determinar se a pluralidade de primeiros valores de corrente está dentro de um primeiro intervalo alvo associado ao primeiro segmento de tempo e uma baixa concentração de analito, em que uma segunda faixa de alvo está associada ao segundo segmento de tempo e uma concentração de analito mais elevada do que a concentração baixa do analito do primeiro intervalo alvo; e

calcular a concentração do analito a analisar com base nos dados associados à pluralidade de primeiros valores de corrente e o primeiro conjunto de dados de calibração, se a pluralidade de primeiros valores de corrente estiver dentro do primeiro intervalo alvo.

14. Método de Determinação da Concentração de Analito em Amostra de Fluido, de acordo com a Reivindicação 13, **caracterizado** por que o cálculo da concentração do analito inclui a introdução da pluralidade de primeiros valores de corrente, em pelo menos um de um algoritmo iterativo, um algoritmo interpolativo, um gráfico de linha e um algoritmo extrapolativo; ou o primeiro conjunto de dados de calibração inclui, pelo menos, um de uma pluralidade de curvas de calibração, uma tabela de pesquisa, uma matriz de dados e uma equação matemática.

15. Método de Determinação da Concentração de Analito em Amostra de Fluido, de acordo com a Reivindicação 13, **caracterizado** por que o primeiro segmento de tempo é de quatro segundos de duração e o segundo segmento de tempo é de três segundos de duração; ou o primeiro e o segundo conjuntos de dados de calibração estão associados

a diferentes temperaturas ou a diferentes níveis de hematócrito, que incluem pelo menos um de um nível elevado, um nível intermédio e um nível baixo.

16. Método de Determinação da Concentração de Analito em Amostra de Fluido, de acordo com a Reivindicação 13, **caracterizado** por que compreende ainda:

mensurar uma segunda pluralidade de valores de corrente durante o segundo tempo de segmento;

determinar se a pluralidade de segundos valores de corrente está dentro da segunda faixa alvo; e

calcular a concentração do analito com base nos dados associados à pluralidade de segundos valores de corrente e o segundo conjunto de dados de calibração, se a pluralidade de segundos valores de corrente estiver dentro da segunda faixa alvo; e/ou

incluindo o cálculo da concentração do analito o uso de dados associados a um valor previsto da corrente num futuro ponto do tempo maior do que o segundo tempo de segmento.

17. Método de Determinação da Concentração de Analito em Amostra de Fluido, de acordo com a Reivindicação 13, **caracterizado** por que compreende ainda:

mensurar uma pluralidade de terceiros valores de corrente durante um terceiro segmento de tempo a seguir a pelo menos parte do segundo segmento de tempo, e

calcular a concentração do analito a analisar com base nos dados associados à pluralidade de valores de corrente e um terceiro conjunto de dados de calibração obtidos a partir do terceiro segmento

de tempo, se a pluralidade de terceiros valores de corrente estiver dentro de uma terceira faixa alvo, em que a terceira faixa alvo está associada a uma concentração de analito mais elevada do que a concentração do analito associado à segunda faixa alvo.

18. Método de Determinação da Concentração de Analito em Amostra de Fluido, de acordo com a Reivindicação 13, **caracterizado** por que o primeiro segmento de tempo é de quatro segundos de duração, o segundo segmento de tempo é de três segundos de duração e o terceiro segmento de tempo é de três segundos de duração.

19. Método de Determinação da Concentração de Analito em Amostra de Fluido, de acordo com a Reivindicação 13, **caracterizado** por que o cálculo da concentração do analito inclui o uso de dados associados a um valor previsto da corrente num futuro ponto de tempo maior do que o terceiro segmento de tempo.

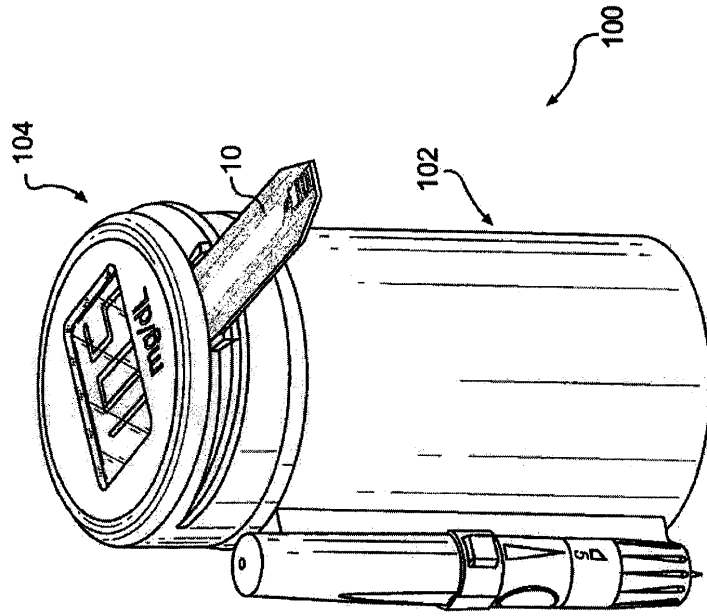


Figure 1B

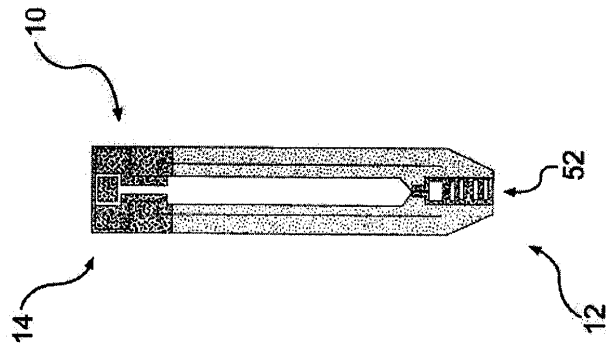


Figure 1A

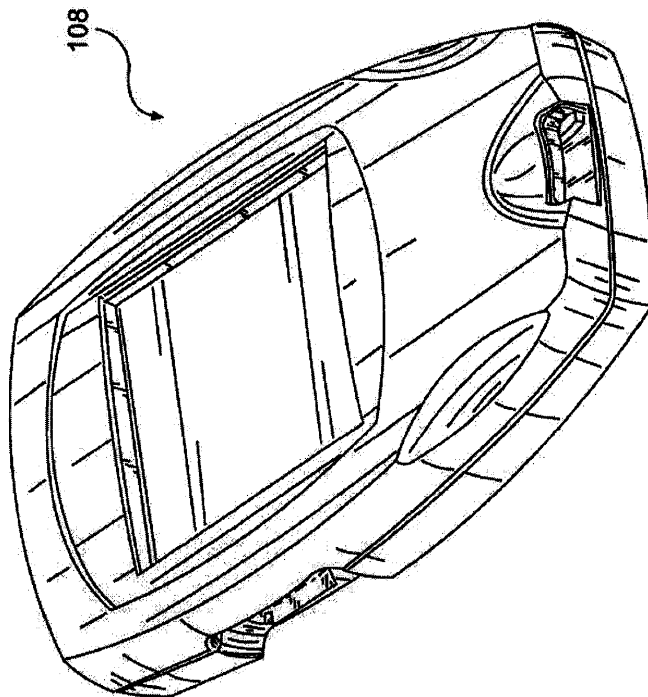
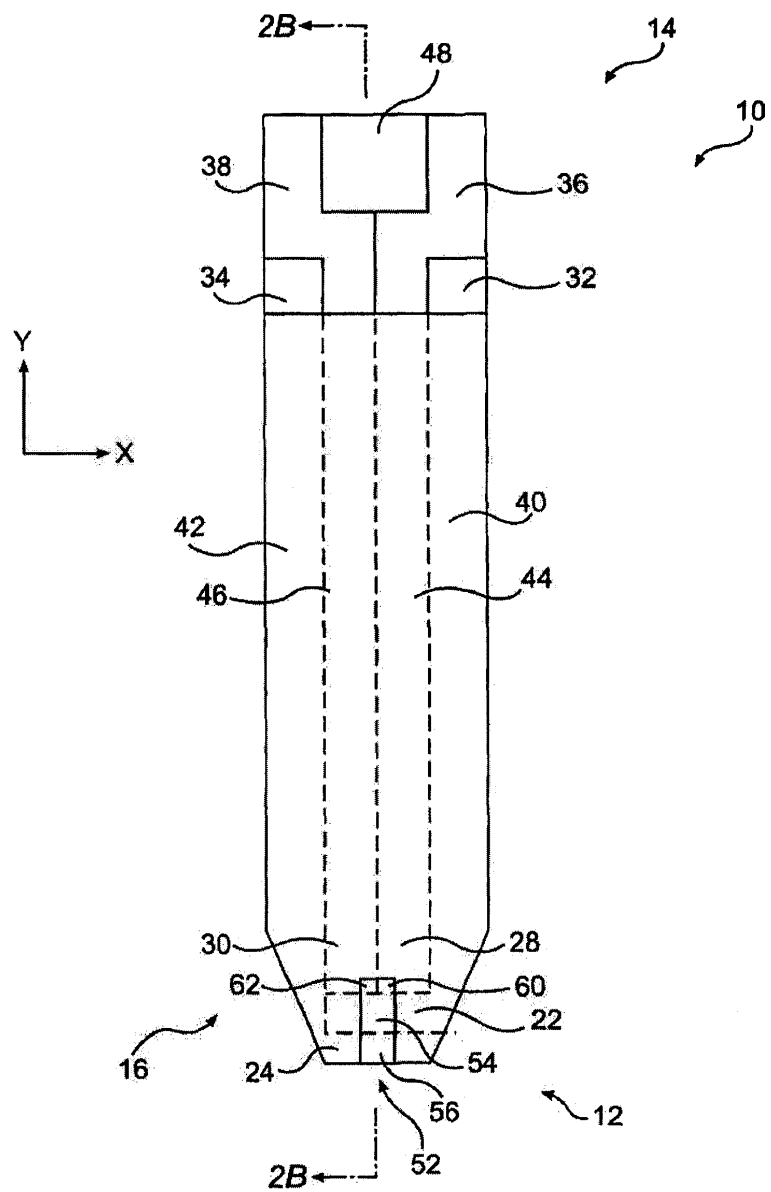


Figure 1C

**Figura 2A**

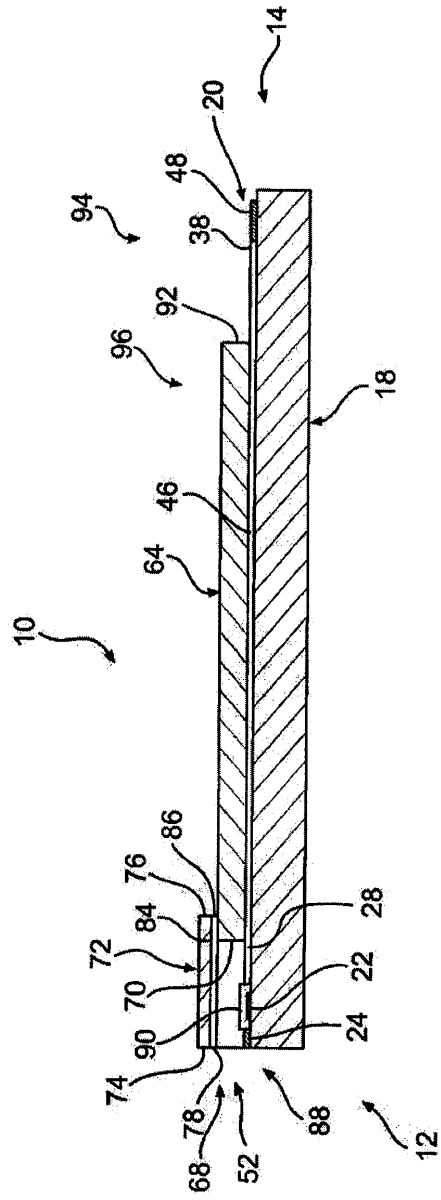
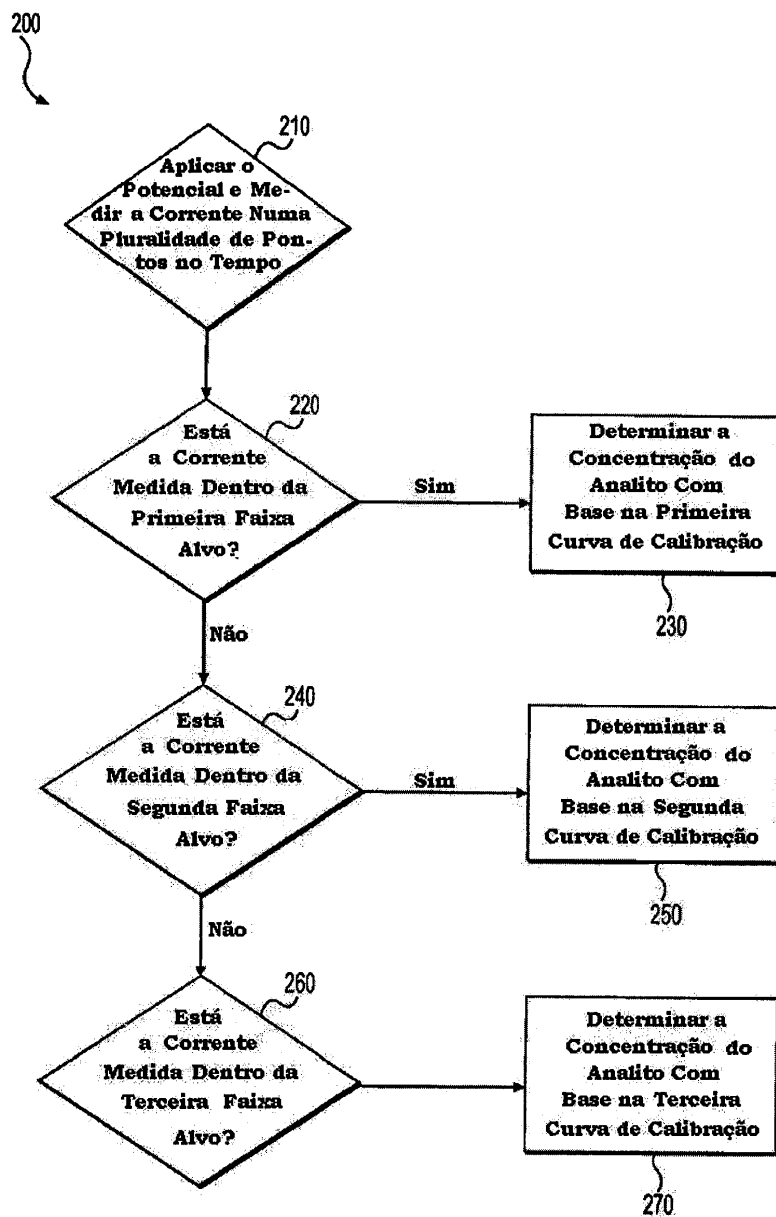
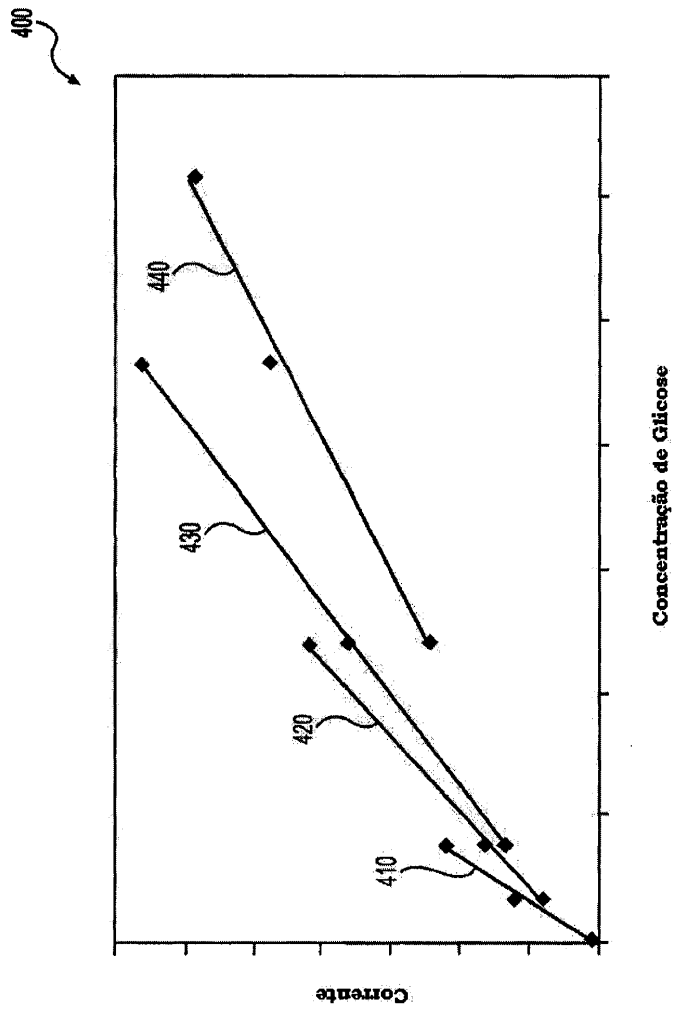
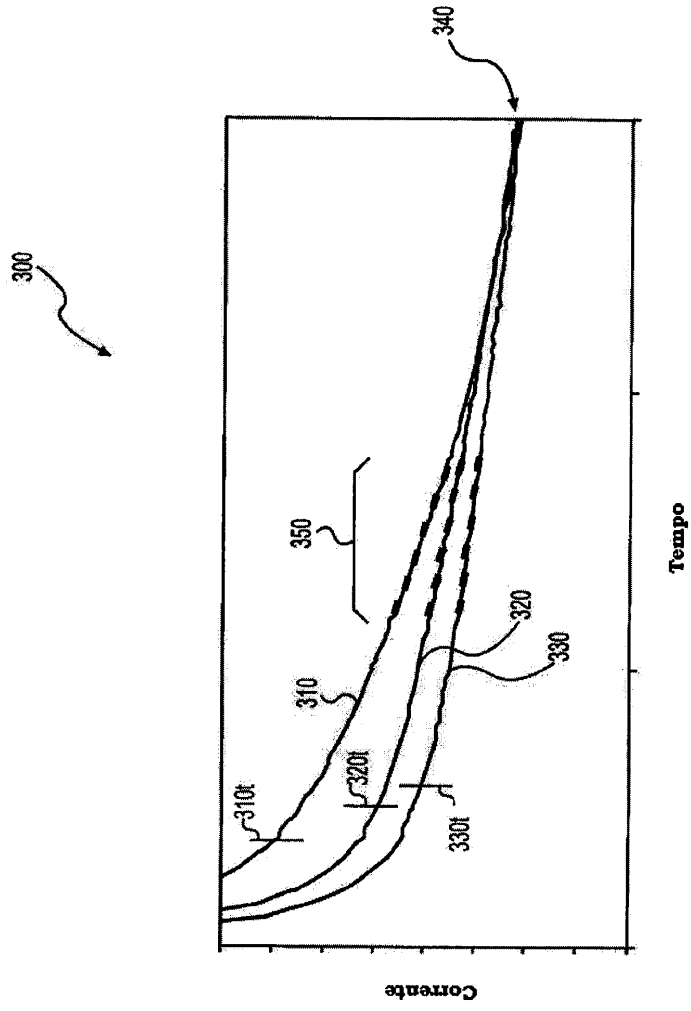


Figure 2B

**Figura 3**

**Figura 4**

**Figura 5**